

Les maladies microbiennes d'origine alimentaire

Florence Dubois-Brissonnet, Laurent Guillier

▶ **To cite this version:**

Florence Dubois-Brissonnet, Laurent Guillier. Les maladies microbiennes d'origine alimentaire. Cahiers de Nutrition et de Diététique, 2020, 55 (1), pp.30-38. 10.1016/j.cnd.2019.12.001 . hal-03080053

HAL Id: hal-03080053
https://hal.science/hal-03080053

Submitted on 17 Apr 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Les intoxications alimentaires microbiologiques

Florence Dubois-Brissonnet[1*] et Laurent Guillier[2]

[1]Institut Micalis, INRA, AgroParisTech, Université Paris-Saclay, 78350, Jouy-en-Josas, France

[2]ANSES, Agence Nationale de sécurité de l'alimentation, de l'environnement et du travail, Direction de l'évaluation des risques, 94700, Maisons-Alfort, France

* auteur pour la correspondance : Florence Dubois-Brissonnet : florence.dubois@agroparistech.fr

Résumé

Chaque année, les intoxications alimentaires microbiologiques concernent environ 1,5 million de personnes en France métropolitaine et provoquent environ 250 décès. Les maladies peuvent être infectieuses ou dues à l'activité d'une toxine microbienne préformée dans l'aliment (intoxinations). Depuis 2006, la gestion de la sécurité sanitaire des aliments est régie par le règlement européen (CE) n°178/2002 ou « Food law ». L'application de cette réglementation implique la mise en place pour chaque production d'une démarche basée sur le risque avec obligation de résultats (bonnes pratiques d'hygiène et système HACCP). Les défis actuels de la maîtrise de la sécurité microbiologique des aliments sont de développer des techniques rapides et spécifiques de détection et d'identification des pathogènes, de renforcer les études d'attribution des sources, de mieux maîtriser la dissémination de pathogènes émergents et enfin d'améliorer la réactivité des systèmes de gestion pour circonscrire rapidement une épidémie lorsqu'elle se déclenche.

Summary

Each year, food poisoning affects about 1.5 million people in France and causes about 250 deaths. Diseases are either caused by infectious microorganisms or related to the activity of a preformed microbial toxin. Foods can be contaminated by raw materials, humans or the environment of production. This initial contamination is then likely to evolve during processing and storage, increasing. Since 2006, food safety management is governed by European Regulation (EC) No 178/2002 or "Food Law" which stipulates that no food should be placed on the market if it is dangerous. The application of this regulation implies the setting up of good

hygiene practices and establishment of a HACCP system. The current difficulty in effectively controlling pathogens in the agri-food sector is mainly due to the impossibility of avoiding any error in the food production or preservation but it is also due to the emergence of new hazards. The current challenges for controlling the microbiological safety of food are especially to develop rapid and specific methods for detection and identification of pathogens, to strengthen source attribution studies, to control the spread of emerging pathogens and finally to improve the reactivity of management systems to circumscribe quickly an epidemic when it starts.

Introduction

La qualité des aliments se définit selon ses différents volets, nutritionnel, organoleptique, sanitaire, environnemental, etc... Les qualités organoleptique et sanitaire peuvent être affectées par la présence ou l'activité de microorganismes. En effet, les produits alimentaires sont pour la plupart non stériles et susceptibles d'être un support de croissance des microorganismes. L'ensemble des microorganismes présents dans les aliments constitue le microbiote alimentaire. Celui-ci provient soit d'un ensemencement ciblé dans le cas des produits fermentés soit de contaminations non intentionnelles originaires des matières premières, animales ou végétales, ou des environnements de production. Certains de ces microorganismes contaminants peuvent altérer la qualité ou la sécurité des produits alimentaires. Si ce sont des microorganismes non pathogènes et qu'ils ont la possibilité de se développer pour atteindre des niveaux de population élevés (généralement supérieurs à 10^6 bactéries/g), il y a altération de la qualité marchande (organoleptique). L'aspect des produits est dégradé avec par exemple l'apparition de mycéliums de moisissures visibles en surface d'un aliment ou d'odeurs voire de goûts désagréables engendrés par la production de métabolites microbiens. Ces aliments deviennent impropres à la consommation, mais cette dégradation biologique n'entraîne pas de conséquences en termes de santé publique, malgré des conséquences financières non négligeables. En revanche, quand le microorganisme contaminant est pathogène et qu'il atteint un niveau jugé inacceptable, la sécurité sanitaire du produit n'est plus garantie, ce qui peut engendrer des conséquences en termes de santé publique avec le déclenchement potentiel d'une intoxication alimentaire microbiologique.

Quel est le poids des intoxications alimentaires microbiologiques aujourd'hui en France ?

Parmi les intoxications alimentaires, les maladies dues à des agents biologiques entéropathogènes sont regroupées sous le nom de toxi-infections alimentaires, qui deviennent

collectives (TIAC) et soumises à une déclaration obligatoire (DO) lorsqu'au moins deux personnes sont atteintes à partir d'une même source alimentaire. Depuis une dizaine d'année, le nombre de TIAC en France est relativement constant avec environ 10 000 cas/an (13 010 cas en 2017 parmi lesquels 4 823 cas seulement ont permis la confirmation de l'agent impliqué) (Santé Publique France, 2019). Le nombre de cas par foyer est généralement faible, généralement inférieur à 10. Des systèmes de surveillance complémentaires à celui des TIACs existent pour certaines infections graves à déclaration obligatoire (listériose et botulisme). D'autres maladies ne rentrent pas encore dans le cadre d'une déclaration obligatoire (par exemple la yersiniose) mais des données peuvent être collectées par les centres nationaux de référence (CNR).

Lorsque des patients montrent les symptômes d'une intoxication alimentaire, le médecin peut leur prescrire des analyses dont les résultats sont envoyés au CNR du pathogène identifié. Le CNR centralise les résultats, identifie précisément la souche et envoie ses données à Santé Publique France. Si un nombre de cas supérieur à la normale est constaté, Santé Publique France soumet aux malades un questionnaire (aliments consommés, date et lieux d'achats des produits, menus des derniers jours) et déclenche une alerte si un aliment commun est mis en évidence. Il y a alors enquête chez le producteur et mise en place de mesures telles que le rappel des produits et l'application de mesures correctives chez le producteur.

Il existe également des réseaux volontaires de cliniciens ou de biologistes, hospitaliers ou libéraux, qui contribuent à la surveillance de maladies d'origine alimentaire. Ces systèmes de surveillance permettent de suivre les évolutions dans le temps des infections et de mettre en évidence des phénomènes émergents (nouvelle souche, voie de transmission inhabituelle). Les cas répertoriés par les systèmes de surveillance sont cependant encore très partiels et ne permettent pas d'avoir une visibilité complète sur le nombre de cas réels.

Ainsi, des estimations de morbidité et mortalité ont été réalisées récemment par Santé Publique France pour 21 agents pathogènes dont 10 bactéries, 3 virus et 8 parasites (van Cauteren, *et al.*, 2018). Ces pathogènes seraient en fait responsables de 1,5 millions de cas symptomatiques liés à la consommation d'un aliment avec 17 600 hospitalisations et 256 décès. Les cas déclarés ne correspondraient donc qu'à moins de 10% des cas réels. Les norovirus seraient responsables du plus grand nombre de cas, suivis des *Campylobacter* et des *Salmonella*. De manière générale, les maladies d'origine alimentaire sont peu mortelles mais peuvent avoir un impact économique important, d'une part à cause du coût lié aux soins et d'autre part par les répercussions au niveau de la filière concernée (chute des ventes, fermeture d'usines, etc…). *Salmonella* et *Listeria monocytogenes* sont les deux pathogènes qui provoquent le plus de décès, respectivement 67 et

65 avec des taux de létalité (nombre de décès ramené au nombre de malades) très différents, respectivement 0,4% et 16%. *Listeria monocytogenes* provoque à elle seule 25% du nombre total de décès provoqués par des maladies infectieuses d'origine alimentaire.

Le poids d'une maladie peut également être évalué par un indicateur, le DALY (pour *Disability Adjusted Life Years*), qui comptabilise le nombre d'années perdues par une population donnée à cause de cette maladie. Le DALY se décompose en deux composantes, le YLL qui correspond au nombre d'années de vie perdues par décès prématuré en comparaison de l'espérance de vie attendue et le YLD correspondant au nombre d'années vécues avec un handicap jusqu'à la guérison ou le décès. Au niveau mondial, l'OMS considère que 33 millions d'année de vie en bonne santé sont perdues chaque année à cause des maladies d'origine alimentaire dans le monde et que les enfants représentent un tiers des décès. Le fardeau lié à *L. monocytogenes* dans le monde a été évalué à 172 823 DALYs en 2010 (de Noordhout, *et al.*, 2014). Les DALYs de *L. monocytogenes* et de *Salmonella* spp. sont respectivement de 3 et 12/100 000 personnes en Europe en 2010 (Havelaar, *et al.*, 2015).

Quels sont les différents types d'intoxications alimentaires bactériennes et leurs mécanismes associés ?

Les maladies bactériennes d'origine alimentaire sont généralement classées en deux catégories, les maladies infectieuses d'origine alimentaire et les intoxinations. Les premières sont dues à l'activité infectieuse d'un microorganisme ingéré vivant et les secondes à l'activité d'une toxine microbienne pré-formée dans l'aliment. Parmi les premières, il est courant de distinguer les toxi-infections et les infections d'origine alimentaire. Les toxi-infections sont des maladies déclenchées par l'action prédominante d'une toxine (avec invasion des cellules épithéliales ou non) et provoquant des symptômes majoritairement digestifs dans un délai d'apparition relativement court après l'ingestion de l'aliment. Les infections d'origine alimentaire sont des maladies caractérisées par une invasion de l'hôte, une dissémination bactérienne dans la circulation lymphatique ou sanguine et des symptômes pouvant être autres que digestifs ou apparaissant avec des délais d'incubation plus longs.

Le pouvoir pathogène d'une bactérie pathogène alimentaire comprend plusieurs composantes dont i) le pouvoir infectieux, qui correspond à la capacité du microorganisme à se développer dans le tube digestif et à le coloniser, ii) le pouvoir invasif, qui correspond à la capacité de la bactérie à pénétrer dans les cellules épithéliales et éventuellement à se répandre dans les tissus adjacents, iii) le pouvoir de résistance aux défenses de l'hôte et iv) le pouvoir toxinogène,

capacité du pathogène à produire des toxines chez l'hôte conduisant à l'apparition d'effets délétères.

Les maladies infectieuses d'origine alimentaire

Après ingestion avec le bol alimentaire, les bactéries arrivent dans l'estomac qui constitue une barrière chimique très efficace (piège gastrique). La réduction de la population est généralement importante à ce stade même si le bol alimentaire peut neutraliser en partie l'acidité de l'estomac. Le cas de *C. perfringens* est un cas particulier. Cette bactérie doit être ingérée vivante sous forme végétative pour déclencher la maladie, mais elle n'interagit pas directement avec les cellules épithéliales de l'hôte. Lors du passage de la bactérie dans l'estomac, l'acidité gastrique induit sa sporulation qui provoque de façon concomitante la production d'une toxine exogène qui interagit avec l'épithélium intestinal et déclenche une diarrhée.

Toutes les autres bactéries infectieuses doivent entrer en contact avec la muqueuse intestinale pour déclencher la maladie. Pour cela, après leur passage dans l'estomac, elles doivent traverser le duodénum, première partie de l'intestin grêle peu propice à la vie bactérienne puis atteindre l'iléon (partie terminale de l'intestin grêle) dans lequel l'environnement est plus favorable (Eisenstein & Schaechter, 2013). Elles se frayent alors un chemin à travers la couche de mucus présent à la surface apicale des cellules épithéliales en se dirigeant par chimiotaxie si elles sont mobiles ou par transport passif. L'interaction entre la bactérie et l'épithélium intestinal peut se produire au niveau des cellules absorbantes, des cellules M et/ou des cellules dendritiques, en fonction des espèces pathogènes (Cossart & Sansonetti, 2004, Dos Reis & Horn, 2010). Les bactéries pathogènes infectieuses d'origine alimentaire peuvent alors provoquer plusieurs types d'infections décrites succinctement ci-dessous (Figure 1).

Les infections de type sécrétoire : il y a adhésion simple de la bactérie au niveau de l'épithélium intestinal sans destruction de la bordure en brosse puis production d'une toxine qui interagit avec les cellules épithéliales et provoque les effets délétères chez l'hôte. Les *Escherichia coli* entérotoxinogène (ETEC) sont par exemple des bactéries non invasives qui adhérent aux cellules épithéliales puis qui produisent l'entérotoxine thermolabile (LT) ou l'entérotoxine thermostable (ST) (Clarke, 2001). La toxine LT provoque une dérégulation de l'adényl-cyclase ce qui induit une formation de canaux ioniques dans la membrane des entérocytes, une accumulation d'électrolytes dans la lumière intestinale et une diarrhée aqueuse. La toxine ST agit sur la dérégulation du système guanylate cyclase selon un mécanisme similaire.

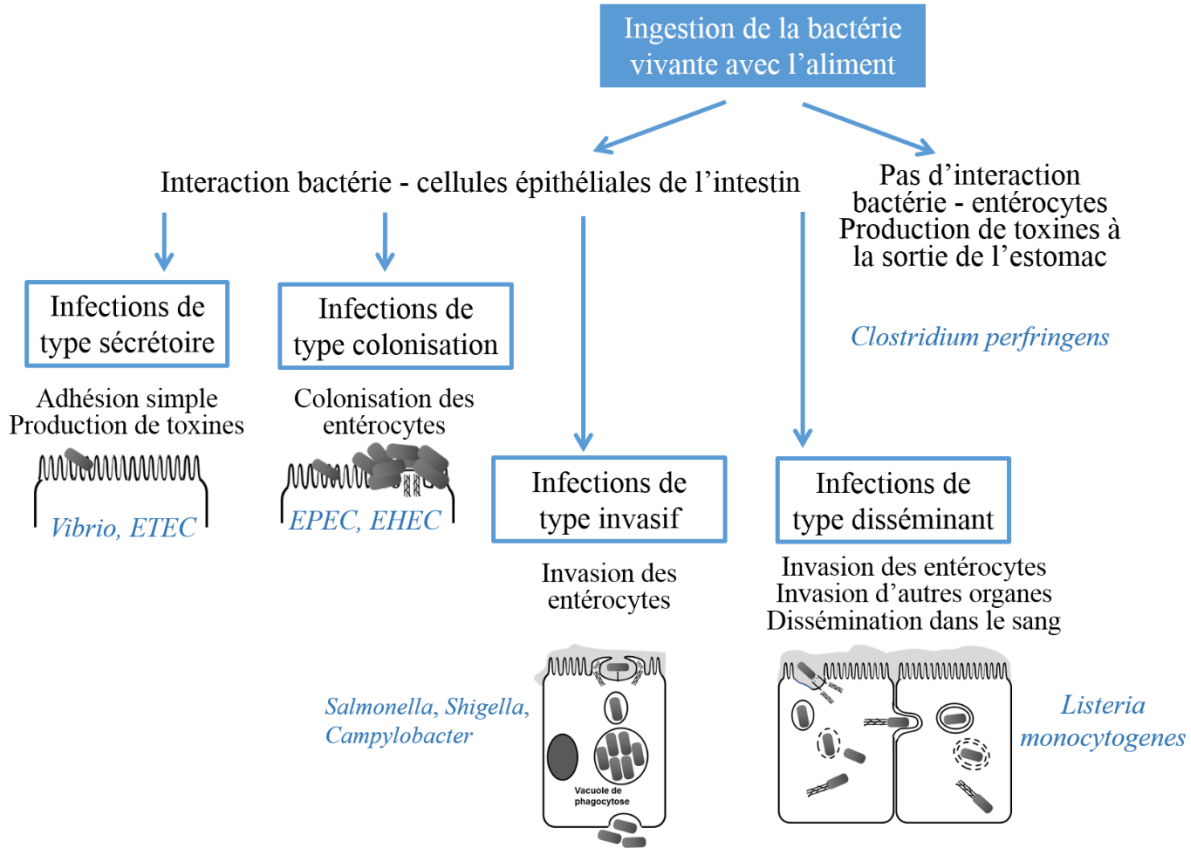


Figure 1 : Les différents types d'infections bactériennes alimentaires

Les infections de type colonisation : il y a adhésion puis multiplication des bactéries au niveau de la muqueuse digestive pouvant provoquer la destruction de la bordure en brosse des cellules épithéliales, puis production éventuelle de toxines. Les *Escherichia coli* entéropathogènes (EPEC) colonisent la surface des cellules épithéliales en y adhérant sous forme de microcolonies grâce à la production de « bundle-forming pili ». La bactérie injecte dans la cellule le récepteur de l'intimine, adhésine bactérienne, grâce à un système de sécrétion de type III. Une polymérisation de l'actine et un réarrangement du cytosquelette sont alors induits, ce qui provoque des indentations de la membrane apicale avec une forme de piédestal. Ces lésions très particulières, appelées « lésions d'attachement et d'effacement », sont caractérisées par une destruction localisée de la bordure en brosse. La perte de surface d'absorption qui en découle, associée à l'augmentation de la perméabilité intestinale et de la sécrétion active d'ions, engendre une diarrhée (Dos Reis & Horn, 2010). Les *Escherichia coli* entérohémorragiques (EHEC), capables de provoquer le syndrome hémolytique et urémique (SHU), ont un mode de colonisation très proche des EPEC. Mais ils possèdent également d'autres facteurs de virulence comme un gène codant pour la shiga-toxine, ainsi qu'un plasmide codant pour une hémolysine. La shiga-toxine traverse l'épithélium intestinal, rejoint le système circulatoire et se fixe sur les

récepteurs Gb3 des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins du rein, de l'intestin, du pancréas, du cœur ou du cerveau. Cette fixation entraine l'inhibition de la synthèse protéique et l'apoptose des cellules eucaryotes. Il s'ensuit une coagulation intravasculaire qui engendre une thrombopénie (baisse des plaquettes), une anémie hémolytique microangiopatique (lyse des globules rouges) et une insuffisance rénale, trois symptômes caractéristiques du SHU (Robins-Browne & Hartland, 2002).

Les infections de type invasif : il y a interaction bactérie-cellule épithéliale, puis invasion des entérocytes et multiplication bactérienne dans la vacuole de phagocytose. L'invasion des entérocytes est effectué grâce à deux types de mécanisme actif, les systèmes Trigger (déclenchement/gâchette) et Zipper (fermeture éclair) (Cossart & Sansonetti, 2004). Dans le premier, la bactérie n'a pas besoin de rentrer en contact étroit avec la surface apicale des cellules de l'hôte, car dès qu'elle arrive à la proximité, elle injecte dans la cellule des effecteurs qui provoquent un réarrangement très important du cytosquelette et la formation de projections membranaires venant englober la bactérie. Ce système est utilisé principalement par *Salmonella*. Dans le système Zipper, utilisé par *L. monocytogenes*, la phagocytose est induite par le contact intime entre des adhésines de surface et leurs récepteurs cellulaires eucaryotes. La bactérie est internalisée avec peu de réarrangements du cytosquelette. Après la phagocytose, les lysosomes viennent fusionner avec la vacuole pour former le phagolysosome, ce qui engendre un environnement hostile (nutriments rares, pH bas, enzymes de dégradation). Les bactéries mettent alors en place des mécanismes qui leur permettent d'échapper aux défenses immunitaires de l'hôte, de se multiplier et de disséminer dans différents organes. Plusieurs stratégies peuvent être utilisées par les bactéries pathogènes alimentaires : i) elles se font expulsées à l'extrémité basale des cellules hôte rapidement après leur phagocytose (cas de *Yersinia*), ii) elles restent dans la vacuole et font en sorte d'aménager la vacuole comme lieu de vie et de réplication, iii) ou enfin elles s'échappent de la vacuole et se multiplient dans le cytoplasme des cellules eucaryotes.

Salmonella adopte la deuxième stratégie en induisant la maturation de sa vacuole, appelée SCV (*Salmonella* containing vacuole). Après induction par *Salmonella* de la formation d'extensions filamenteuses le long d'un réseau tubulaire d'actine, la SVC se rapproche de l'appareil de golgi qui constitue un environnement riche en vésicules avec lesquelles elle peut fusionner, ce qui lui permet ainsi d'élargir l'espace de réplication bactérienne dans un environnement moins hostile et plus riche en nutriments (Cossart & Sansonetti, 2004). Le nombre de bactéries expulsées au niveau de la membrane basale et présentées aux cellules immunitaires sera alors plus important.

L. monocytogenes utilise la troisième stratégie, celle de l'échappement de la vacuole de phagocytose. La bactérie forme très rapidement des pores dans la membrane de la vacuole grâce à une hémolysine/cytolysine (listériolysine O) et se retrouve libre dans le cytoplasme de la cellule hôte. Une fois dans le cytosol, la bactérie se multiplie et induit une polymérisation de l'actine cellulaire qui forme une comète (« queue ») à un des pôles de la bactérie, ce qui lui permet de se propulser dans le sens opposé. Quand la bactérie atteint la membrane de l'entérocyte, elle la déforme, est endocytée et se retrouve dans la cellule voisine entourée d'une double membrane qu'elle lyse à nouveau grâce à l'action coordonnée de deux phospholipases. Elle peut ainsi se disséminer de cellules en cellules (Cossart & Sansonetti, 2004).

A la base des entérocytes, les bactéries sont présentées aux cellules phagocytaires du système immunitaire (macrophages, cellules dendritiques). Dans la majorité des cas, les macrophages phagocytent la bactérie pathogène. *Salmonella* est alors capable de provoquer la pyroptose (mort cellulaire programmée) des macrophages et de déclencher une importante réaction inflammatoire, ce qui déclenche une forte sécrétion de liquide et une diarrhée (Santos, *et al.*, 2003).

Les infections de type disséminant : il y a interaction bactérie-cellule épithéliale, invasion des entérocytes, multiplication bactérienne dans le cytoplasme puis dissémination vers le sang, le système lymphatique et d'autres organes. Certaines bactéries pathogènes alimentaires peuvent être transportées dans des zones profondes de l'organisme, telles que les ganglions mésentériques, le foie ou la circulation systémique. *L. monocytogenes* a ainsi un fort tropisme pour la barrière fœto-placentaire, ce qui explique le déclenchement d'avortements dans les premiers mois de la grossesse ou d'infections graves du fœtus lors de contaminations plus tardives (Lecuit, *et al.*, 2004).

Les intoxinations

Les intoxinations sont provoquées par des molécules exogènes produites dans les aliments par des microorganismes. Les microorganismes producteurs sont considérés comme pathogènes bien que non infectieux et leur pouvoir pathogène n'a que la composante toxinogène. L'ingestion du microorganisme n'est pas nécessaire pour déclencher la maladie. L'effet délétère des toxines sur le métabolisme normal des cellules de l'hôte est très rapide (quelques minutes à quelques heures). En revanche, la production de ces métabolites nécessite systématiquement

une croissance de la bactérie productrice dans l'aliment et les conditions de production de ces métabolites sont généralement plus restrictives que les conditions de croissance.

L'histamine est un cas particulier car il ne s'agit pas d'une toxine à proprement parlé, mais d'une amine biogène présente naturellement dans le corps humain. La maladie n'est déclenchée qu'en cas d'ingestion de fortes doses pouvant avoir été produites dans les aliments par une flore histaminogène capable de décarboxyler l'histidine (*Enterobacteriacae, Clostridium, Lactobacillus, Vibrio, Pseudomonas, Photobacterium*).

Les toxines bactériennes sont des protéines exogènes, généralement produites par des bactéries à Gram positif. Elles ont un effet délétère sur l'Homme à des concentrations extraordinairement basses et sont à ce titre de puissants poisons. Elles ont généralement une cible spécifique : les entérotoxines interfèrent avec les cellules épithéliales de l'intestin, alors que les neurotoxines agissent sur les cellules neuronales (Fronzes, *et al.*, 2009).

Staphylococcus aureus produit plus d'une vingtaine de SE (pour *Staphylococcus* Enterotoxin) ou SEl (pour « SE-like ») qui forment un groupe de protéines extracellulaires aux structures proches et ayant une très grande capacité de résistance à la chaleur et à la digestion par des enzymes digestives. Elles ont des activités superantigénique et émétique. L'activité superantigénique se traduit par une activation non spécifique des lymphocytes T déclenchant un choc systémique (Isberg & Tran Van Nhieu, 1995). L'activité émétique de la toxine est un déclenchement de vomissements violents qui pourrait être dû à la présence d'une cible cellulaire de la toxine au niveau abdominal sur des récepteurs cellulaires putatifs (Fronzes, *et al.*, 2009).

Certaines souches de *Bacillus cereus* peuvent également produire dans l'aliment une entérotoxine émétique, appelée céréulide. Ce peptide cyclique n'est pas détruit par les traitements classiquement appliqués aux aliments et n'est pas affecté par l'acidité gastrique ou les protéases digestives. L'effet émétique de la toxine céréulide serait dépendant de la stimulation de récepteurs sur les neurones vagaux afférents (Fronzes, *et al.*, 2009).

Les toxines botuliques sont des neurotoxines inhibant la transmission des influx nerveux. Elles sont produites par des *Clostridium* neurotoxiques, dont *C. botulinum*. Elles sont sécrétées sous forme d'un précurseur inactif de 150 kDa, qui est clivé par *Clostridium* ou par des protéases tissulaires en une chaine courte (50 kDa) et une chaine longue (100 kDa). Après liaison de la toxine à un récepteur membranaire des cellules neuronales de l'hôte puis internalisation dans une vacuole d'endocytose, il y a translocation membranaire de la chaine courte dans le cytoplasme et blocage de l'exocytose des neurotransmetteurs stimulants (Rossetto, *et al.*, 2013). Les contractions musculaires sont inhibées, ce qui induit une paralysie flasque.

Quelles sont les sources de contamination des aliments ?

Les réservoirs de microorganismes pathogènes pouvant contaminer les aliments sont multiples (Behravesh, *et al.*, 2012). Beaucoup de pathogènes alimentaires trouvent leur origine dans les réservoirs animaux et contaminent les aliments parce qu'ils sont présents chez l'animal vivant, le lait ou les œufs, ou parce qu'ils sont présents dans les matières fécales d'animaux infectés qui contaminent ensuite les aliments. A titre d'exemples, les réservoirs de *Campylobacter* sont les volailles (et d'autres oiseaux) ainsi que le bétail ; ceux des *Escherichia coli* producteurs de shigatoxines (E. coli STEC) sont les bovins et autres ruminants ; ceux de *Salmonella* sont notamment les volailles, les bovins et les porcins ; ceux de *Yersinia enterocolitica* sont principalement les porcins. La contamination des aliments ou des ingrédients alimentaires par les animaux sauvages constitue également un sérieux potentiel de transmission de maladies (Karesh, 2012). Une part non négligeable de maladies d'origine alimentaire, causées par *E. coli* pathogènes, *Campylobacter* ou encore *Salmonella* a eu pour origine des espèces sauvages telles que les rongeurs, les cervidés, les sangliers et les oiseaux (Greig, *et al.*, 2014). Les maladies causées par les parasites sont également fortement liées à la faune sauvage.

L'Homme peut être l'hôte de pathogènes qui contaminent les aliments *via* les personnes infectées. Il existe plusieurs types de réservoirs humains : les personnes malades (présentant des signes ou des symptômes de maladie), les personnes colonisées (l'agent infectieux est présent mais l'individu ne développe pas d'infection) et les porteurs asymptomatiques ou porteur sain (les individus sont infectés mais ne présentent aucun signe ni symptôme). L'Homme peut ainsi transmettre l'ensemble des microorganismes d'origine entérique. Il peut être un réservoir parmi d'autres (cas des *E. coli* pathogènes) ou être le réservoir unique (cas de *Salmonella* Typhi). Le portage cutané ou nasal de *Staphylococcus aureus* (37 % de porteurs sains) est également un problème reconnu de longue date.

L'environnement peut également être une source de contamination des aliments. Certains agents pathogènes peuvent survivre pendant de longues périodes dans le sol et l'eau, avant d'infecter de nouveaux hôtes et/ou de contaminer des produits alimentaires par des voies très diverses reflétant la variété des écosystèmes qui sont en lien avec notre chaine de production des aliments (Fremaux, *et al.*, 2008). La survie dans l'environnement est notamment favorisée pour les formes sporulées ou les bactéries organisées en biofilm. Le changement climatique pourrait à moyen terme bouleverser la persistance et la dynamique des agents pathogènes dans l'environnement (Hellberg & Chu, 2015). Parmi les sources potentielles de contamination des plantes avant la récolte, on peut mentionner l'eau d'irrigation, l'épandage de fumier non traité,

l'eau de ruissellement provenant des exploitations d'élevage, ou encore l'intrusion de la faune sauvage dans les champs (Beuchat, 2006).

Enfin, les ateliers de production peuvent être une source de contamination des aliments lors de leur transformation (milieu, main d'œuvre, matériel, méthode). Cette contamination secondaire est généralement distinguée des contaminations primaires dues aux matières premières lors de l'analyse globale des causes de contaminations des aliments. Certains pathogènes dits ubiquistes, tels que *L. monocytogenes*, ont la capacité à se maintenir dans les habitats que constituent les ateliers de production (Carpentier & Cerf, 2011). D'autres bactéries pathogènes dont on connait le réservoir principal ont également la capacité à se trouver un habitat dans l'environnement de production des ateliers, comme *E. coli* O157 (Habimana, *et al.*, 2010), *Salmonella* (Hald, *et al.*, 2003) ou encore *Bacillus cereus* (Shaheen, *et al.*, 2010), où ils persistent parfois sous forme de biofilm ou de spores. La maitrise des pathogènes dans les ateliers repose sur le contrôle des voies d'entrée (contamination aéroportée, lutte contre les nuisibles par exemple) et l'application adéquate de procédures de nettoyage et désinfection. Il est à noter que le niveau de population de ces microorganismes contaminants est susceptible d'évoluer après contamination lors des différentes étapes de transformation et de stockage et que cette évolution doit être prise en compte depuis les matières premières jusqu'à la préparation avant consommation dans le cadre de l'analyse de risque microbiologique effectuée pour garantir la sécurité des produits.

Quels sont les outils actuels de prévention des intoxications alimentaires ?

Depuis 2006, la gestion de la sécurité sanitaire des aliments est régie par le règlement européen (CE) n°178/2002 ou « Food law » (CE, 2002). L'objectif général de cette réglementation est de mettre en place une politique européenne commune et transparente en matière d'hygiène, applicable à toutes les denrées alimentaires et à tous les exploitants du secteur alimentaire, et de créer des outils efficaces pour gérer la sécurité des aliments et d'éventuelles crises futures sur l'ensemble de la chaîne de production alimentaire (« de la fourche à la fourchette »). Les principaux principes de cette réglementation sont définis comme suit : chaque exploitant est responsable de la sécurité des aliments, les États membres et leurs autorités compétentes sont chargés de vérifier l'application correcte de la législation européenne et sa mise en œuvre, la traçabilité à chaque étape de la chaîne de production alimentaire doit être assurée. L'application de cette réglementation implique la mise en place d'une démarche basée sur le risque avec obligation de résultats, un respect de bonnes pratiques d'hygiène et la mise en place d'un

système d'analyse des dangers et de maitrise des points critiques (HACCP pour « Hazard Analysis and Critical Control Point » en anglais).

Le règlement (CE) n° 178/2002 stipule qu'aucune denrée alimentaire ne doit être mise sur le marché si elle est dangereuse, à savoir préjudiciable à la santé ou impropre à la consommation (article 14). Pour déterminer si une denrée alimentaire est dangereuse, il faut tenir compte de la présence qualitative ou quantitative d'un danger mais aussi des conditions d'utilisation attendues (croissance potentielle lors de la conservation ou inactivation pendant la préparation), de l'information fournie au consommateur, de l'effet probable sur la santé, et encore de la sensibilité spécifique de certains consommateurs. Les critères microbiologiques de sécurité définis dans le règlement (CE) n° 2073/2005 (et ses modifications) font partie des éléments pour définir les valeurs seuils qui permettent de déterminer le caractère inacceptable du danger (CE, 2005). En dehors de ces valeurs réglementaires, les autorités françaises suggèrent, dans un guide des alertes (DGCCRF, *et al.*, 2009), d'autres valeurs seuils pour aider les professionnels. Ces seuils concernent des critères d'hygiène des procédés donnés dans le règlement (CE) n° 2073/2005 et certains micro-organismes pathogènes non concernés par des critères réglementaires (comme *Clostridium perfringens*). Le règlement (CE) n° 178/2002 stipule également que, si une denrée alimentaire dangereuse est déjà en libre circulation sur le marché, elle doit faire l'objet d'un retrait (mesure visant à empêcher la distribution d'un produit dangereux et son offre au consommateur), voire d'un rappel (mesure visant à obtenir le retour d'un produit dangereux déjà fourni au consommateur ou mis à sa disposition) (article 19). Ce sont les exploitants du secteur alimentaire qui ont la responsabilité d'organiser le retrait ou le rappel de leurs produits.

Le règlement 178/2002 est complété par le Paquet hygiène qui se rapporte *sensu stricto* aux règlements (CE) n° 852, 853 et 854/2004. Le règlement (CE) n° 852/2004 décrit les règles générales d'hygiène auxquelles les exploitants de la production primaire doivent se conformer (CE, 2004). Celles-ci portent sur le transport, l'entreposage et la manipulation de produits primaires sur le lieu de production ainsi que le transport d'animaux vivants et les opérations de transport des produits primaires (s'ils n'ont pas été modifiés) du lieu de production vers un établissement de transformation. Les exploitants du secteur alimentaire, à l'exception de ceux exerçant des activités de production primaire, doivent appliquer les sept grands principes du système HACCP. Au niveau français, ces règles sont formalisées par la mise en place par les professionnels d'un plan de maîtrise sanitaire (PMS). Celui-ci doit décrire les mesures prises pour assurer l'hygiène (sécurité et salubrité) des aliments produits. Il doit être constitué (i) de pré-requis ou bonnes pratiques d'hygiène (BPH), (ii) de procédures basées sur les principes de

l'HACCP et (iii) de procédures de traçabilité et de gestion des non-conformités. Les guides de bonnes pratiques d'hygiène sont des documents conçus par les professionnels du secteur pour aider les entreprises à établir leur système de management de la sécurité des produits alimentaires et validés par les services officiels (Direction Générale de l'Alimentation, Direction Générale de la Santé). Le règlement (CE) n°853/2004 définit des règles spécifiques pour les denrées alimentaires d'origine animale qui viennent en complément du règlement (CE) n° 852/2004 (CE, 2004). Le règlement (CE) n° 854/2004 établit des règles spécifiques pour l'organisation des contrôles officiels (inspection) concernant les produits d'origine animale destinés à la consommation humaine (CE, 2004).

Concernant les règles d'hygiène au niveau domestique, l'Anses publie des documents d'informations au consommateur tels que l'« *Avis relatif à l'information des consommateurs en matière de prévention des dangers biologiques* » (Anses, 2014) ou l'infographie « *Hygiène dans la cuisine : 10 recommandations pour éviter les intoxications alimentaires* ».

Quels sont les défis de la sécurité microbiologique au 21ème siècle ?

Le nombre estimé d'intoxications alimentaires par an témoigne de la difficulté encore actuelle à maîtriser efficacement les pathogènes dans les filières agro-alimentaires, malgré un niveau d'hygiène toujours croissant. Cette difficulté est majoritairement due à une impossibilité, sur l'immense totalité des produits fabriqués, d'éviter toute erreur de fabrication ou de conservation des aliments, malgré la mise en place de mesures de maîtrise drastiques. Elle est également liée aux limites statistiques des plans d'échantillonnage et d'analyses microbiologiques. Mais l'apparition de dangers émergents est un obstacle supplémentaire à la garantie de produits alimentaires sûrs. L'émergence ou la ré-émergence de pathogènes dans les filières agro-alimentaires est due, dans la plupart des cas, à une combinaison de plusieurs facteurs qui peuvent être regroupés en trois catégories : les facteurs liés au microorganisme (changement de ses caractéristiques et de sa répartition géographique, acquisition de facteur de virulence ou de résistance), les facteurs liés à l'hôte (sensibilité de sous-populations), et les facteurs liés à l'environnement du microorganisme (évolution des pratiques agricoles, changement climatique, globalisation des échanges et dissémination, modes de transformation, de conservation et de consommation des aliments).

L'une des principales préoccupations actuelles est l'augmentation du taux de résistance aux antibiotiques chez les pathogènes d'origine alimentaire, notamment pour les bactéries zoonotiques telles que *Campylobacter* ou *Salmonella*, qui deviennent résistantes aux antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire (Koluman & Dikici, 2013). Les intoxications

alimentaires liées à ces bactéries résistantes ou multi-résistantes laissent craindre la perspective d'impasses thérapeutiques pour les infections les plus sévères. *Salmonella* Typhimurium DT 104 a été l'une des premières souches pathogènes alimentaires à avoir acquis une multi-résistance aux antibiotiques dans le courant des années 1980. Elle cumule la résistance à l'ampicilline, au chloramphénicol/florfénicol, à la streptomycine, aux sulfamides et aux tétracyclines (Velge, *et al.*, 2005). Depuis 2002, le centre national de référence (CNR) des *Salmonella*, à l'Institut Pasteur, a constaté l'émergence préoccupante d'une souche de *Salmonella* Kentucky multi-résistante, en particulier aux fluoroquinolones, antibiotiques utilisés en traitement des salmonelloses sévères (Le Hello, *et al.*, 2011). D'autres genres bactériens sont également concernés, telles que des souches de *Campylobacter* apparues dans les années 1990, résistantes à la tétracycline, à l'acide nalidixique et à l'érythromycine mais surtout aux fluoroquinolones qui sont régulièrement utilisées en élevage de poussins (Smith & Fratamico, 2010). Le développement de l'antibiorésistance des bactéries zoonotiques alimentaires a pour origine une utilisation massive, actuelle ou passée, des antibiotiques dans les élevages, à l'échelle nationale et mondiale. En effet, même si l'utilisation d'antibiotiques en tant que facteurs de croissance est interdite en Europe depuis 2006, ceux-ci continuent à être utilisés en prophylaxie (mesure préventive) à des moments de fragilité particulière des animaux (sevrage du porcelet par exemple) ou en métaphylaxie (mesure visant à prévenir l'extension d'une maladie dès l'apparition des premiers symptômes chez un individu du groupe). En France, ce problème a conduit les autorités publiques à mettre en place un plan de réduction des risques d'antibiorésistance avec des objectifs de réduction de l'usage des antibiotiques en médecine vétérinaire (réduction de 25 % en 5 ans sur la période 2012-2017), avec un effort particulier de réduction des antibiotiques d'importance critique, comme les fluoroquinolones, les céphalosporines de dernière génération et les carbapénèmes (MAAF, 2011, Madec, 2013). Cette lutte ne se limite pas au niveau français et s'inscrit dans une démarche européenne et internationale (Anses, 2014). En effet, de nombreux pays producteurs de produits animaux hors Europe restent utilisateurs d'antibiotiques de manière massive. Les voyages et les échanges commerciaux internationaux sont alors les vecteurs de circulation des souches et de transfert des gènes de résistance aux antibiotiques à travers le monde.

De plus, encore aujourd'hui, de nombreuses maladies d'origine alimentaire ne sont pas élucidées : seulement 37 % en France en 2017 et 20 % aux Etats-Unis des intoxications alimentaires microbiennes ont été reliées à un agent identifié (soit 4 823 sur 13 010 cas en France (Santé Publique France, 2019) et 9,4 millions sur 48 millions de cas aux Etats-Unis (CDC, 2011)). Un des défis majeurs actuels en microbiologie est donc de développer des

techniques rapides et spécifiques de détection et d'identification des pathogènes pouvant fournir des résultats beaucoup plus rapides que les méthodes culturales. Les progrès récents des techniques de génomique devraient permettre de rapides avancées dans cette voie tout en permettant de mieux comprendre le comportement, la physiologie et l'écologie des pathogènes. Les nouvelles générations de séquençage (NGS pour « next generation sequencing ») et les approches de typage des souches à partir du génome complet, telles que l'analyse d'expression de polymorphismes à nucléotide simple (SNP pour « single nucleotide polymorphism »), fournissent en effet des marqueurs génétiques à long terme stables permettant étudier l'évolution des pathogènes (Leopold, *et al.*, 2009). De nouveaux pathogènes non ou difficilement cultivables pourront alors mieux être détectés et les enquêtes épidémiologiques seront plus efficaces. Ainsi, la caractérisation précise d'un microorganisme pathogène dès son apparition permet de faire, le plus rapidement possible, l'évaluation du risque encouru par la population et, le cas échéant, de mettre en place les mesures de maîtrise adéquates (Nielsen, *et al.*, 2017). La publication récente, par l'Efsa et l'ECDC, d'articles d'évaluation rapide de risque au niveau européen, par exemple celle concernant les cas mortels de listérioses associés à la consommation de maïs surgelé (EFSA & ECDC, 2018), illustre l'intérêt de l'utilisation de la génomique pour l'identification et la gestion sanitaire des épidémies.

En complément, afin de prioriser et mieux orienter les actions visant à diminuer le fardeau des maladies d'origine alimentaire, les gestionnaires de la sécurité sanitaire des aliments ont aujourd'hui besoin de données quantitatives plus précises sur la part des différentes sources des maladies. Les méthodes d'attribution des sources permettent d'identifier les principaux réservoirs animaux du pathogène, de déterminer les principaux aliments responsables de maladies, de connaitre les principales voies de transmission du danger (alimentaire, environnement, interhumaine, contact avec les animaux) et enfin de quantifier la part des maladies associée aux différentes pratiques mises en œuvre tout au long de la chaîne (transformation, distribution, consommation). Donner plus d'ampleur à ces études est un défi actuel majeur qui permettra d'améliorer la connaissance sur l'importance relative des différentes voies de transmission (alimentaire, interhumaine ou environnementale) ou des différentes catégories d'aliments sur l'origine des maladies infectieuses d'origine alimentaire (Pires, *et al.*, 2009, Batz, *et al.*, 2012, Mughini-Gras, *et al.*, 2018).

Enfin, pour améliorer les propriétés nutritionnelles ou prévenir des risques chimiques, il peut être aujourd'hui nécessaire de conduire des reformulations de certains aliments, dont certaines peuvent avoir des conséquences d'autres volets de la qualité de l'aliment, notamment microbiologique. Par exemple, une réduction de certains conservateurs tels que le sel, le sucre

ou les nitrites, peut entrainer une moindre inhibition de croissance de certains microorganismes pathogènes. Un des défis actuels est donc également de trouver des alternatives innovantes en termes de procédé ou de formulation pour remplacer ces conservateurs controversés tout en maintenant la sécurité microbiologique du produit.

Conclusion

Les intoxications alimentaires microbiologiques constituent encore aujourd'hui un fardeau non négligeable en termes de santé publique. Pour gagner en efficacité de maitrise, la sécurité microbiologique doit aujourd'hui être abordée par une approche multidisciplinaire (McMeekin, *et al.*, 2010). En l'absence d'innovations scientifiques ou technologiques révolutionnaires en termes de management de la sécurité sanitaire des aliments, il faut profiter des avancées dans d'autres disciplines pour faire évoluer les systèmes de maitrise. Les technologies de suivi en temps réel peuvent notamment jouer un grand rôle. Les modèles prédictifs associés à des systèmes de détection rapide, de consignation et de transfert des données peuvent fournir les informations adéquates sur les procédés permettant l'application d'actions correctives en temps réel.

Il est important de toujours garder à l'esprit que la sécurité microbiologique d'un aliment est un challenge continu sur chaque fabrication et que les mesures de maitrise doivent en permanence s'adapter à tout changement de procédés ou de formulation et à l'évolution des dangers microbiologiques. Cependant, la population doit prendre conscience que le risque zéro n'existe pas. Il est impossible d'éviter toute émergence de nouveaux dangers, tout comme il est impossible d'éviter tout accident de fabrication. Dans ce contexte, l'objectif des organismes garant de la sécurité sanitaire est de s'assurer que les systèmes de gestion soient suffisamment réactifs pour circonscrire rapidement une épidémie lorsqu'elle se déclenche. La mise en place au niveau européen de systèmes d'alerte (comme le RASFF pour rapid alert system for food and feed en anglais), d'investigation et de rappels vise notamment à améliorer cette réactivité.

Conflits d'intérêt

aucun

Références bibliographiques

Anses (2014) Avis de l'Anses relatif à l'information des consommateurs en matière de prévention des dangers biologiques. https://www.anses.fr/sites/default/files/documents/BIORISK2012sa0118Ra-01.pdf.

Anses (2014) Évaluation des risques d'émergence d'antibiorésistances liées aux modes d'utilisation des antibiotiques dans le domaine de la santé animale, https://www.anses.fr/fr/system/files/SANT2011sa0071Ra.pdf

Batz MB, Hoffmann S & Morris Jr JG (2012) Ranking the disease burden of 14 pathogens in food sources in the united states using attribution data from outbreak investigations and expert elicitation. *Journal of Food Protection* **75**: 1278-1291.

Behravesh CB, Williams IT & Tauxe RV (2012) Emerging foodborne pathogens and problems: expanding prevention efforts before slaughter or harvest. *Improving Food Safety Through a One Health Approach: Workshop Summary*,(Choffnes ER, Relman DA, Olsen L, Hutton R & Mack A, eds.), National Academies Press, Washing (DC).

Beuchat LR (2006) Vectors and conditions for preharvest contamination of fruits and vegetables with pathogens capable of causing enteric diseases. *British Food Journal* **108**: 38-53.

Carpentier B & Cerf O (2011) Review - Persistence of *Listeria monocytogenes* in food industry equipment and premises. *International Journal of Food Microbiology* **145**: 1-8.

CDC (2011) Estimates of foodborne illness in the United States. *http://www.cdc.gov/foodborneburden/2011-foodborne-estimates.html*.

CE (2002) Règlement n° 178/2002 du Parlement européen et du Conseil du 28 janvier 2002 établissant les principes généraux et les prescriptions générales de la législation alimentaire, instituant l'Autorité européenne de sécurité des aliments et fixant des procédures relatives à la sécurité des denrées alimentaires. *JO UE L 31/1 du 1 février 2002*.

CE (2004) Règlement n° 854/2004 du Parlement européen et du Conseil du 29 avril 2004 fixant les règles spécifiques d'organisation des contrôles officiels concernant les produits d'origine animale destinés à la consommation humaine. *JO UE L 139/206 du 30 avril 2004*.

CE (2004) Règlement n° 852/2004 du Parlement européen et du Conseil du 29 avril 2004 relatif à l'hygiène des denrées alimentaires. *JO UE L 139/55 du 30 avril 2004*.

CE (2004) Règlement n° 853/2004 du Parlement européen et du Conseil du 29 avril 2004 fixant des règles spécifiques d'hygiène applicables aux denrées alimentaires d'origine animale. *JO UE L 139/55 du 30 avril 2004*.

CE (2005) Règlement n° 2073/2005 de la Commission du 15 novembre 2005 concernant les critères microbiologiques applicables aux denrées alimentaires. *JO UE L 338/1 du 22 décembre 2005*.

Clarke SC (2001) Diarrhoeagenic *Escherichia coli* - an emerging problem? *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* **41**: 93-98.

Cossart P & Sansonetti PJ (2004) Bacterial invasion: the paradigms of enteroinvasive pathogens. *Science* **304**: 242-248.

de Noordhout CM, Devleesschauwer B, Angulo FJ, *et al.* (2014) The global burden of listeriosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infectious Diseases* **14**: 1073-1082.

DGCCRF, DGS & DGAL (2009) Guide d'aide à la gestion des alertes d'origine alimentaire entre les exploitants de la chaîne alimentaire et l'administration lorsqu'un produit ou un lot de produits est identifiée. Accessible à http://agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/_Guide_Gestion_Alerte_Revision_2_jlt_2009_COMPLETEE_VDef__cle09fc34.pdf. ed.^eds.), p.^pp.

Dos Reis SR & Horn F (2010) Enteropathogenic *Escherichia coli*, *Samonella*, *Shigella* and *Yersinia*: cellular aspects of host-bacteria interactions in enteric diseases. *Gut pathogens* **2**: 8.

EFSA & ECDC (2018) Multi-country outbreak of *Listeria monocytogenes* serogroup IV b, multi-locus sequence type 6, infections linked to frozen corn and possibly to other frozen vegetables–first update. *EFSA Supporting Publications* **15**: 1448E.

Eisenstein BI & Schaechter M (2013) Establishment of infectious diseases. *Mechanisms of microbial diseases*,(Engleberg NC, DiRita V & Dermody Ts, eds.), 3-10. Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.

Fremaux B, Prigent-Combaret C & Vernozy-Rozand C (2008) Long-term survival of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in cattle effluents and environment: an updated review. *Veterinary microbiology* **132**: 1-18.

Fronzes R, Christie PJ & Waksman G (2009) The structural biology of type IV secretion systems. *Nature Reviews Microbiology* **7**: 703-714.

Greig J, Rajić A, Young I, Mascarenhas M, Waddell L & LeJeune J (2014) A scoping review of the role of wildlife in the transmission of bacterial pathogens and antimicrobial resistance to the food chain. *Zoonoses and public health* **62**: 269-284.

Habimana O, Heir E, Langsrud S, Åsli AW & Møretrø T (2010) Enhanced surface colonization by *Escherichia coli* O157: H7 in biofilms formed by an *Acinetobacter calcoaceticus* isolate from meat-processing environments. *Applied and environmental microbiology* **76**: 4557-4559.

Hald T, Wingstrand A, Swanenburg M, von Altrock A & Thorberg BM (2003) The occurrence and epidemiology of *Salmonella* in European pig slaughterhouses. *Epidemiology and Infection* **131**: 1187-1203.

Havelaar AH, Kirk MD, Torgerson PR, *et al.* (2015) World Health Organization Global Estimates and Regional Comparisons of the Burden of Foodborne Disease in 2010. *Plos Medicine* **12**.

Hellberg RS & Chu E (2015) Effects of climate change on the persistence and dispersal of foodborne bacterial pathogens in the outdoor environment: A review. *Critical reviews in microbiology* 1-25.

Isberg RR & Tran Van Nhieu G (1995) The mechanism of phagocytic uptake promoted by invasin integrin interaction. *Trends in Cell Biology* **5**: 120-124.

Karesh WB (2012) Food safety: a view from the wild side. ed.^eds.), p.^pp. 207. National Academies Press.

Koluman A & Dikici A (2013) Antimicrobial resistance of emerging foodborne pathogens: status quo and global trends. *Critical Reviews in Microbiology* **39**: 57-69.

Le Hello S, Hendriksen RS, Doublet B, *et al.* (2011) International spread of an epidemic population of *Salmonella* enterica serotype Kentucky ST198 resistant to ciprofloxacin. *Journal of Infectious Diseases* **204**: 675-684.

Lecuit M, Nelson DM, Smith SD, *et al.* (2004) Targeting and crossing of the human maternofetal barrier by *Listeria monocytogenes*: role of internalin interaction with trophoblast E-cadherin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **101**: 6152-6157.

Leopold SR, Magrini V, Holt NJ, *et al.* (2009) A precise reconstruction of the emergence and constrained radiations of Escherichia coli O157 portrayed by backbone concatenomic analysis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **106**: 8713-8718.

MAAF (2011) Plan de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire. *http://agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_ABR-171111.pdf*.

Madec J-Y (2013) Résistance aux antibiotiques chez l'animal: quel risque pour l'Homme? *Journal des Anti-infectieux* **15**: 178-186.

McMeekin TA, Hill C, Wagner M, Dahl A & Ross T (2010) Ecophysiology of food-borne pathogens: Essential knowledge to improve food safety. *International Journal of Food Microbiology* **139**: S64-S78.

Mughini-Gras L, Kooh P, Augustin JC, *et al.* (2018) Source Attribution of Foodborne Diseases: Potentialities, Hurdles, and Future Expectations. *Frontiers in Microbiology* **9**.

Nielsen EM, Björkman JT, Kiil K, *et al.* (2017) Closing gaps for performing a risk assessment on *Listeria monocytogenes* in ready-to-eat (RTE) foods: activity 3, the comparison of isolates from different compartments along the food chain, and from humans using whole genome sequencing (WGS) analysis. *EFSA Supporting Publications* **14**.

Pires SM, Evers EG, Van Pelt W, *et al.* (2009) Attributing the human disease burden of foodborne infections to specific sources. *Foodborne Pathogens and Disease* **6**: 417-424.

Robins-Browne RM & Hartland EL (2002) *Escherichia coli* as a cause of diarrhea. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* **17**: 467-475.

Rossetto O, Megighian A, Scorzeto M & Montecucco C (2013) *Botulinum* neurotoxins. *Toxicon* **67**: 31-36.

Santé Publique France (2019) Données relatives aux toxi-infections alimentaires collecctives déclarées en France en 2017. https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-infectieuses-d-origine-alimentaire/toxi-infections-alimentaires-collectives/documents/bulletin-national/donnees-relatives-aux-toxi-infections-alimentaires-collectives-declarees-en-france-en-2017. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*

Santos RL, Tsolis RM, Baumler AJ & Adams LG (2003) Pathogenesis of *Salmonella*-induced enteritis. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* **36**: 3-12.

Shaheen R, Svensson B, Andersson MA, Christiansson A & Salkinoja-Salonen M (2010) Persistence strategies of *Bacillus cereus* spores isolated from dairy silo tanks. *Food microbiology* **27**: 347-355.

Smith JL & Fratamico PM (2010) Fluoroquinolone resistance in *Campylobacter*. *Journal of Food Protection* **73**: 1141-1152.

van Cauteren D, Le Strat Y, Sommen C, *et al.* (2018) Estimation de la morbidité et de la mortalité liés aux infections d'origine alimentaire en France métropolitaine, 2008-2013. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* **1**: 2-10.

Velge P, Cloeckaert A & Barrow P (2005) Emergence of *Salmonella* epidemics: The problems related to *Salmonella enterica* serotype Enteritidis and multiple antibiotic resistance in other major serotypes. *Veterinary Research* **36**: 267-288.