



RAPPORT ANNUEL D'ACTIVITE 2024

Année d'exercice 2023

CNR *E. coli*, *Shigella* et *Salmonella*

	Organisme / Structure d'hébergement	Responsable
Laboratoire Coordonnateur	Unité des Bactéries pathogènes entériques, Institut Pasteur	Pr François-Xavier WEILL
Laboratoire Associé	Service de Microbiologie, Hôpital Robert Debré, AP-HP	Pr Stéphane BONACORSI

Sommaire des Figures	8
Sommaire des Tableaux	10
Résumé analytique	13
Faits marquants	13
Executive summary	15
Highlights	15
1.Missions et organisation du CNR	17
Organigramme	17
Mission et Organisation	18
Démarche Qualité	18
2.Activités d'expertise	19
2.1 Evolution des techniques	19
<i>Salmonella</i>	19
<i>Shigella</i> /EIEC	19
<i>E. coli</i> (EHEC)	19
2.2 Travaux d'évaluation des techniques, réactifs et trousse	20
CNR-ESS	20
CNR-LA	20
2.3 Techniques transférées vers d'autres laboratoires	20
2.4 Collections de matériel biologique	20
2.5 Activités d'expertises	20
CNR-ESS	20
<i>Salmonella</i>	21
<i>Shigella</i> /EIEC	22
CNR-LA	23
Inventaire des prélèvements reçus au CNR-LA en 2023	23
Activité d'expertise sur les <i>Escherichia coli</i> entéro-hémorragiques	23
Activité d'expertise sur les <i>Escherichia coli</i> extra-intestinaux	24
Délai de restitution des résultats	25
Délai de restitution de résultats du CNR-ESS	25
Délai de rendu de résultats du CNR-LA	26
2.6 Activités de séquençage	26
2.7 Partage de séquences produites par les CNR	28
3.Activités de surveillance : <i>Salmonella</i>	29
3.1 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections à <i>Salmonella</i>	30
Nombre annuel de <i>Salmonella</i> répertoriées au CNR-ESS	30
Types de prélèvement d'origine pour les souches de <i>Salmonella</i>	31
Distribution des <i>Salmonella</i> par classes d'âge	31
Origine géographique des souches de <i>Salmonella</i> reçues	31
Foyers de cas groupés à <i>Salmonella</i>	34

Évolution des principaux sérotypes de <i>Salmonella</i>	34
Le sérotype Typhi	38
Le sérotype Paratyphi A	41
Le sérotype Paratyphi B	42
3.2 Surveillance de la résistance des agents pathogènes aux anti-infectieux	44
Résistance aux antibiotiques du sérotype Enteritidis	47
Résistance aux antibiotiques du variant 1,4,[5],12:i :- (monophasique)	49
Résistance aux antibiotiques du sérotype Typhimurium	51
Résistance aux antibiotiques du sérotype Kentucky	53
Résistance aux antibiotiques du sérotype Derby	55
Résistance aux antibiotiques du sérotype Dublin	57
Résistance aux antibiotiques du sérotype Hadar	59
Résistance aux antibiotiques du sérotype Infantis	61
Résistance aux antibiotiques du sérotype Newport	63
Résistance aux antibiotiques du sérotype Virchow	65
Résistance aux antibiotiques du sérotype Typhi	67
Résistance aux antibiotiques du sérotype Paratyphi A	69
Résistance aux antibiotiques du sérotype Paratyphi B	71
Résistance aux antibiotiques des autres sérotypes	74
Détection de gènes de résistance par séquençage du génome complet	76
3.3 Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux ou internationaux	79
Contribution à la surveillance nationale en interface avec Santé publique France	79
Relevés périodiques envoyés à Santé publique France	79
Relevés annuels	79
Relevés ponctuels	79
Contribution aux réseaux de surveillance internationaux	79
Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance	80
4. Activités de surveillance: <i>Shigella</i>/EIEC	81
4.1 Description du réseau de partenaires	81
4.2 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections	81
Distribution globale des cas d'infection à <i>Shigella</i> /EIEC en France métropolitaine et d'Outre-mer	81
Origine des prélèvements	83
Analyse de la distribution de cas de shigellose en France métropolitaine et analyse de tendances	84
Répartition par sérogroupes et par sérotypes	84
Répartition par sexe	87
Répartition par âge	88
Notion de voyage	88
Analyse de la distribution de cas de shigellose en France d'Outre-mer et analyse de tendances	90
Répartition par sérogroupes et par sérotypes	90

Répartition par sexe	90
Répartition par âge	90
Notion de voyage	91
Analyse de la distribution de cas d'infection par EIEC et analyse de tendances	91
4.3 Surveillance de la résistance des agents pathogènes aux anti-infectieux	93
Étude de la résistance <i>in vitro</i> aux antibiotiques	93
<i>Shigella</i> spp.	94
EIEC	96
Identification des mécanismes de résistance aux antibiotiques par WGS	96
<i>Shigella</i> spp.	96
EIEC	97
Résistances émergentes chez <i>Shigella</i> spp.	98
Résistance à l'azithromycine	98
Résistance aux quinolones	99
Résistance aux céphalosporines de troisième génération	102
Autres résistances émergentes chez <i>Shigella</i> spp.	103
4.4 Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux ou internationaux	104
Contribution à la surveillance nationale en interface avec Santé publique France (SpF)	104
Contribution aux réseaux de surveillance internationaux, en particulier européens (ECDC)	104
4.5 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance	104
5. Activités de surveillance: <i>E. coli</i>	105
5.1 Description du réseau de partenaires	105
5.2 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections	105
Activité de surveillance sur les <i>Escherichia coli</i> entéro-hémorragiques	105
Résultats obtenus sur les prélèvements de selles en 2023	106
5.3 Souches de <i>E. coli</i> d'origine humaine productrices de Shiga-toxines isolées en 2022	107
5.4 Activité de surveillance sur <i>Escherichia coli</i> extra-intestinaux (ExPEC) en 2023	120
<i>E. coli</i> responsables de méningites de 2023	120
<i>E. coli</i> extra-intestinales responsables de pathologies autres que les méningites	120
5.5 Surveillance de la résistance des agents pathogènes aux anti-infectieux	122
5.6 Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux ou internationaux	123
5.7 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance	123
6. Alertes	125
6.1 Alertes : <i>Salmonella</i>	125
6.2 Alertes : <i>Shigella</i> /EIEC	128
6.3 Alertes : <i>E. coli</i>	129
Mars-avril 2023	129
Mai 2023	129
Novembre 2023	130

7. Activités de mise à disposition de l'information, de formation et de conseil	131
7.1 Conseil et expertise aux professionnels de santé	131
CNR-ESS	131
Diffusion des données de surveillance et des productions du CNR	131
Enseignements et formations aux professionnels de la santé	131
Accueil de stagiaires	132
CNR-LA	132
Diffusion des données de surveillance et des productions du CNR	132
Enseignements et formations aux professionnels de la santé	133
7.2 Conseil et expertise aux autorités sanitaires	133
CNR-ESS	133
Contribution à la surveillance nationale en interface avec Santé publique France (SpF)	133
Contribution aux réseaux de surveillance internationaux, en particulier européens (ECDC)	133
Réunions scientifiques avec autorités sanitaires	133
CNR-LA	134
7.3 Conseil et expertise pour d'autres cibles (médias, grand public ...)	134
8. Travaux de recherche et publications en lien direct avec l'activité du CNR	135
8.1 Activités de recherche en cours lors de l'année N, concernant uniquement celles ayant un lien direct avec les missions et activités du CNR	135
CNR-ESS	135
Phylogéographie de <i>S. enterica</i> sérotype Panama	135
Histoire génomique de <i>S. enterica</i> sérotype Paratyphi B	135
Épidémiologie génomique de <i>S. enterica</i> sérotype Napoli	137
CNR-LA	139
8.2 Liste des publications et communications de l'année N, concernant uniquement celles ayant un lien direct avec les missions et activités du CNR	139
Publications nationales	139
Publications internationales	140
Communications internationales	141
9. Coopération avec les laboratoires de santé animale, de sécurité sanitaire des aliments, environnementaux	143
9.1 CNR-ESS	143
9.2 CNR-LA	143
10. Programme d'activité pour les années suivantes	145
10.1 Expertise :	145
10.2 Conseil :	145
10.3 Contribution à la surveillance épidémiologique et à l'alerte:	145
1. Annexe 1 : Missions & organisation du CNR	147
1.1 Missions du CNR et de ses éventuels laboratoires associés	147
1.2 Organisation du CNR et de ses éventuels laboratoires associés	150
CNR-ESS	150

Effectif par catégories de fonctions	150
Les responsables scientifiques	151
Le personnel technique	151
Le personnel administratif	151
CNR-LA	152
Effectif par catégories de fonctions	152
1.3 Locaux et équipements	152
CNR-ESS	152
CNR-LA	155
1.4 Collections de matériel biologique	156
Conditions de stockage	156
CNR-ESS	156
CNR-LA	156
Conditions de mise à disposition	156
CNR-ESS	156
CNR-LA	157
1.5 Démarche qualité du laboratoire	157
CNR-ESS	157
CNR-LA	157
2. Annexe 2 : Capacités techniques du CNR	159
2.1 Liste des techniques de référence	159
Liste des techniques pour les <i>Salmonella</i> (CNR-ESS)	159
Techniques de culture bactérienne	159
Techniques disponibles pour l'évaluation de la sensibilité aux antibiotiques	159
Techniques disponibles pour le typage bactérien	159
Liste des techniques pour les <i>Shigella</i> /EIEC (CNR-ESS)	160
Techniques de culture bactérienne	160
Techniques disponibles pour l'évaluation de la sensibilité aux antibiotiques	160
Techniques pour l'identification et le typage des <i>Shigella</i>	161
Liste des techniques pour les EHEC (CNR-ESS)	161
Liste des techniques pour les <i>E. coli</i> (CNR-LA)	162
Techniques pour l'identification	162
Techniques pour le typage	162
Sensibilité aux anti-infectieux	162
2.2 Liste des techniques recommandées par le CNR	162
<i>Salmonella</i>	162
<i>Shigella</i> /EIEC	162
<i>E. coli</i>	163

Sommaire des Figures

Figure 1. Organigramme du CNR-ESS en 2023.....	17
Figure 2. Nombre de souches de <i>Salmonella</i> et <i>Shigella</i> /EIEC envoyées au CNR-ESS, par type d'établissement, 2019-2023	21
Figure 3. Nombre et type de laboratoires envoyant des <i>Salmonella</i> et <i>Shigella</i> /EIEC au CNR-ESS, 2019-2023	21
Figure 4. Nombre de souches reçues au CNR-ESS, par mois, 2019-2023	25
Figure 5. Délai de rendu des résultats du CNR-ESS, 2023	25
Figure 6. Évolution du nombre annuel de souches de <i>Salmonella</i> d'origine humaine enregistrées par le CNR-ESS	30
Figure 7. Nombre de cas et incidence des salmonelloses rapportés au CNR-ESS en 2023.....	33
Figure 8. Évolution des principaux sérotypes de <i>Salmonella</i> isolés chez l'homme, 1988-2023	36
Figure 9. Évolution des principaux HC5 des sérotypes prévalents de <i>Salmonella</i> isolés chez l'homme en 2023	37
Figure 10. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour les souches de <i>Salmonella</i>	46
Figure 11. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez les souches de <i>Salmonella</i>	46
Figure 12. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le sérotype Enteritidis	48
Figure 13. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le sérotype Enteritidis.....	48
Figure 14. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le variant 1,4,[5],12:i:- (monophasique).....	50
Figure 15. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le variant 1,4,[5],12:i:- (monophasique)	50
Figure 16. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le sérotype Typhimurium	52
Figure 17. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le sérotype Typhimurium.....	52
Figure 18. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le sérotype Kentucky	54
Figure 19. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le sérotype Kentucky.....	54
Figure 20. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le sérotype Derby	56
Figure 21. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le sérotype Derby.....	56
Figure 22. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le sérotype Dublin	58
Figure 23. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le sérotype Dublin	58
Figure 24. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le sérotype Hadar.....	60
Figure 25. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le sérotype Hadar	60
Figure 26. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le sérotype Infantis	62
Figure 27. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le sérotype Infantis.....	62
Figure 28. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le sérotype Newport	64
Figure 29. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le sérotype Newport.....	64
Figure 30. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le sérotype Virchow	66
Figure 31. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le sérotype Virchow.....	66
Figure 32. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le sérotype Typhi	68
Figure 33. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le sérotype Typhi.....	68
Figure 34. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le sérotype Paratyphi A	70
Figure 35. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le sérotype Paratyphi A.....	70
Figure 36. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le sérotype Paratyphi B (dt-)	72
Figure 37. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le sérotype Paratyphi B (dt-)	72
Figure 38. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le sérotype Paratyphi B biotype Java	73
Figure 39. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le sérotype Paratyphi B biotype Java.....	73
Figure 40. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le reste de sérotypes	75
Figure 41. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le reste de sérotypes.....	75
Figure 42. Nombre de cas d'infections à <i>Shigella</i> /EIEC (France métropolitaine et Outre-mer, 2005-2023)	82
Figure 43. Cartes du nombre de cas et de l'incidence des infections à <i>Shigella</i> /EIEC par département (souches, France métropolitaine et Outre-mer, 2023).....	83

Figure 44. Évolution des principaux sérotypes de <i>Shigella</i> (France métropolitaine, 2005-2023).	84
Figure 45. Évolution des génotypes plus fréquents de <i>S. sonnei</i> (France métropolitaine, 2018-2023).	87
Figure 46. Évolution des cas de shigellose par sexe (France métropolitaine, 2005-2023).	88
Figure 47. Répartition des cas de shigellose par classe d'âge (souches, France métropolitaine, 2023).	88
Figure 48. Répartition des cas de shigellose par classe d'âge (souches, Outre-mer, 2023)	91
Figure 49. Gènes de résistance à l'azithromycine identifiés par WGS chez <i>S. flexneri</i> et <i>S. sonnei</i> (France métropolitaine et Outre-mer, 2019-2023).	99
Figure 50. Fréquence des gènes de résistance aux quinolones détectés par WGS chez <i>Shigella</i> spp. (France métropolitaine et Outre-mer, 2023).	100
Figure 51. Fréquence des gènes de résistance aux céphalosporines de troisième génération détectés par WGS chez <i>S. flexneri</i> et <i>S. sonnei</i> (France métropolitaine et Outre-mer, 2018-2022).	102
Figure 52. Répartition des gènes de résistance aux céphalosporines de troisième génération détectés par WGS parmi les sérogroupes de <i>Shigella</i> spp. (France métropolitaine et Outre-mer, 2019-2023).	102
Figure 53. Classe d'âge et sexe des patients ayant une recherche de EHEC positive en 2023.	107
Figure 54. Répartition des sérogroupes de EHEC isolés toutes pathologies confondues en 2023 (n=308).....	108
Figure 55. Répartition des sérogroupes de EHEC isolés au cours des SHU/MAT tous âges confondus en 2023 (n=308).....	109
Figure 56. Répartition départementale des souches de EHEC isolées en 2023 (n = 308) sur le territoire.	110
Figure 57. Évolution du nombre d'alertes à <i>Salmonella</i> analysées par le CNR-ESS	125
Figure 58. Arbre phylogénétique de <i>S. enterica</i> sérotype Paratyphi B (dt-) et distribution des génotypes (manuscrit en préparation)	136
Figure 59. Analyse phylogénétique de <i>S. enterica</i> sérotype Napoli (manuscrit en préparation).....	137
Figure 60. Analyse phylogénétique de 1302 souches historiques et contemporaines de EPEC (manuscrit en préparation)	138
Figure 61. Plan des locaux du CNR-ESS	153
Figure 62. Plan des locaux du LA-RD.....	155

Sommaire des Tableaux

Tableau 1. Nombre de souches de <i>Salmonella</i> enregistrées en 2023	22
Tableau 2. Nombre de souches de Shigella/EIEC enregistrées en 2023.....	23
Tableau 3. Répartition des différents types de prélèvements, origine et nombre reçus au CNR-LA en 2023	23
Tableau 4. Les différents types de prélèvements reçus en 2023 pour la recherche de EHEC	24
Tableau 5. Nombre de souches de <i>Salmonella</i> analysées dans le cadre de l'activité de surveillance en 2023	30
Tableau 6. Répartition des souches reçues et analysées au CNR-ESS par sites de prélèvement, 2019-2023.....	31
Tableau 7. Distribution des cas de salmonellose rapportés au CNR-ESS par classes d'âge, 2019-2023*	31
Tableau 8. Répartition des souches de <i>Salmonella</i> par régions d'origine de 2019 à 2023	32
Tableau 9. Foyers de cas groupés par sérotype de <i>Salmonella</i> de 2019 à 2023	34
Tableau 10. Récapitulatif des différents foyers de cas groupés à <i>Salmonella</i> de 2019 à 2023	34
Tableau 11. Les 20 principaux sérotypes de <i>Salmonella</i> de 2019 à 2023	35
Tableau 12. Origine géographique des souches de sérotype Typhi (une par patient), 2019-2023	38
Tableau 13. Distribution des génotypes des souches de sérotype Typhi (une par patient), en 2023.....	40
Tableau 14. Origine géographique des souches de sérotype Paratyphi A (une par patient), 2019-2023.....	42
Tableau 15. Origine géographique des souches de sérotype Paratyphi B (dt-) (une par patient), 2019-2023.....	43
Tableau 16. Distribution des génotypes des souches de sérotype Paratyphi B (dt-) (une par patient), en 2023	43
Tableau 17. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour les souches de <i>Salmonella</i>	45
Tableau 18. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez les souches de <i>Salmonella</i>	45
Tableau 19. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le sérotype Enteritidis	47
Tableau 20. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le sérotype Enteritidis	47
Tableau 21. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le variant 1,4,[5],12:i:- (monophasique)	49
Tableau 22. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le variant 1,4,[5],12:i:- (monophasique).....	49
Tableau 23. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le sérotype Typhimurium.....	51
Tableau 24. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le sérotype Typhimurium	51
Tableau 25. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le sérotype Kentucky	53
Tableau 26. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le sérotype Kentucky	53
Tableau 27. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le sérotype Derby.....	55
Tableau 28. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le sérotype Derby	55
Tableau 29. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le sérotype Dublin	57
Tableau 30. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le sérotype Dublin.....	57
Tableau 31. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le sérotype Hadar	59
Tableau 32. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le sérotype Hadar	59
Tableau 33. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le sérotype Infantis.....	61
Tableau 34. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le sérotype Infantis	61
Tableau 35. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le sérotype Newport.....	63

Tableau 36. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le sérotype Newport.....	63
Tableau 37. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le sérotype Virchow	65
Tableau 38. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le sérotype Virchow	65
Tableau 39. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le sérotype Typhi.....	67
Tableau 40. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le sérotype Typhi	67
Tableau 41. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le sérotype Paratyphi A.....	69
Tableau 42. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le sérotype Paratyphi A.....	69
Tableau 43. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le sérotype Paratyphi B (dt-).....	71
Tableau 44. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le sérotype Paratyphi B (dt-).....	71
Tableau 45. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le sérotype Paratyphi B biotype Java.....	72
Tableau 46. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le sérotype Paratyphi B biotype Java ..	73
Tableau 47. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le reste des sérotypes.....	74
Tableau 48. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le reste de sérotypes	74
Tableau 49. <i>Salmonella</i> contenant des gènes de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE).....	76
Tableau 50. <i>Salmonella</i> contenant des gènes de céphamycine	77
Tableau 51. <i>Salmonella</i> contenant des gènes de carbapénémase.....	77
Tableau 52. <i>Salmonella</i> contenant des gènes de résistance à la colistine	77
Tableau 53. <i>Salmonella</i> contenant des gènes de résistance à l'azithromycine	78
Tableau 54. Répartition des sites de prélèvement des <i>Shigella</i> spp. (France métropolitaine et Outre-mer, 2023)...	83
Tableau 55. Distribution annuelle des différents sérotypes de <i>Shigella</i> (France métropolitaine, 2019-2023).....	85
Tableau 56. Distribution annuelle des différents génotypes de <i>S. sonnei</i> (France métropolitaine, 2019-2023).....	86
Tableau 57. Notion de voyage associée aux cas de shigellose (France métropolitaine, 2023)	89
Tableau 58. Distribution des différents sérogroupes et sérotypes de <i>Shigella</i> spp. (Outre-mer, 2023).....	90
Tableau 59. Distribution annuelle des différents sérotypes de EIEC (France métropolitaine et Outre-mer, 2019-2023)	92
Tableau 60. Notion de voyage associée aux cas d'infection à EIEC (souches, France métropolitaine, 2023)	92
Tableau 61. Antibiotiques utilisés pour l'étude de la sensibilité aux antibiotiques de <i>Shigella</i> spp.....	93
Tableau 62. Taux de résistance aux antibiotiques chez <i>Shigella</i> spp. (France métropolitaine et Outre-mer, 2023)..	94
Tableau 63. Profil phénotypique de résistance aux antibiotiques chez les <i>Shigella</i> spp. présentant une résistance à au moins deux classes d'antibiotiques (France métropolitaine et Outre-mer, 2023).	95
Tableau 64. Profil phénotypique de résistance aux antibiotiques chez les EIEC (France métropolitaine et Outre-mer, 2023).	96
Tableau 65. Caractérisation des principaux gènes de résistance aux antibiotiques détectés par WGS chez <i>Shigella</i> spp. (France métropolitaine et Outre-mer, 2023)*	97
Tableau 66. Gènes de résistance aux antibiotiques détectés par WGS chez les EIEC (France métropolitaine et Outre- mer, 2023)	98
Tableau 67. Profils des gènes de résistance aux quinolones détectés par WGS chez <i>Shigella</i> spp. (France métropolitaine et Outre-mer, 2019-2023).	101
Tableau 68. Symptômes donnant lieu à une recherche de EHEC (souches ou selles) en 2023	105

Tableau 69. Principal symptôme observé chez les patients ayant une recherche de EHEC positive (isolement d'une souche ou PCR positive) en 2023.	106
Tableau 70. Symptômes des patients avec souches isolées en 2023	107
Tableau 71. Sérotypage moléculaire par WGS des souches isolées en 2023.....	111
Tableau 72. Distribution des différents profils de virulence des souches de EHEC isolées en 2023	112
Tableau 73. Profil de virulence des sérogroupes de EHEC les plus fréquemment isolés en 2023	113
Tableau 74. Profil de virulence des sérogroupes de EHEC les moins fréquemment isolés en 2023	113
Tableau 75. Profil de virulence des EHEC non sérogroupables par méthode moléculaire WGS en 2023.....	113
Tableau 76. Répartition globale des sous-types de Stx en 2023 (toutes pathologies confondues)	114
Tableau 77. Répartition globale des sous-types de Stx en 2023 (souches responsables de SHU/MAT)	114
Tableau 78. Répartition des profils des sous-types de Stx en fonction des sérogroupes de EHEC les plus fréquents des souches isolées en 2023 (toutes pathologies)	115
Tableau 79. Répartition des profils de sous-types de Stx en fonction des sérogroupes de EHEC les plus rares isolés en 2023 (toutes pathologies)	115
Tableau 80. Répartition des profils des sous-types de <i>eae</i> en fonction des sérogroupes de EHEC les plus fréquents des souches isolées en 2023	116
Tableau 81. Détails cliniques, sérotype et profil de virulence des souches porteuses du gène <i>saa</i> et /ou du gène <i>subA</i> en fonction de l'âge en 2023	117
Tableau 82. La répartition des ST en fonction du sérotype (> 3 souches par ST)	118
Tableau 83. Analyse des cgMLST-HC5 des sérogroupes O26 (A), O157 (B) et O80 (C) en 2023	119
Tableau 84. Facteurs de virulence des <i>E. coli</i> responsables de méningites en 2023 (CNR-LA)	120
Tableau 85. Caractéristiques des souches de ExPEC hors méningites en 2023 CNR-LA	121
Tableau 86. Résistances aux antibiotiques observées chez les EHEC en 2023 au CNR-LA	122
Tableau 87. CMI à l'azithromycine des souches EHEC isolées en 2023 au CNR-LA.....	122
Tableau 88. Prévalence de la résistance aux antibiotiques des souches EXPEC reçues en 2023 au CNR-LA	123
Tableau 89. Alertes épidémiques à <i>Salmonella</i> en France, 2023	126
Tableau 90. Alertes épidémiques internationales à <i>Salmonella</i> , 2023	127

RESUME ANALYTIQUE

Faits marquants

Salmonella

En **2023**, le CNR-ESS a reçu, pour la deuxième année consécutive, une quantité exceptionnelle de souches de *Salmonella* (**13 037 souches**) et a analysé dans le cadre de la surveillance épidémiologique un total de **12 118 souches** (une par patient). Toutes ces souches ont été analysées par séquençage du génome complet (**WGS**). En 2022, le nombre de souches de *Salmonella* analysées était de 11 433, soit **une augmentation de 6 % entre 2022 et 2023**.

Le CNR-ESS participe à la surveillance de la sensibilité aux antibiotiques en testant toutes les souches des sérotypes **Kentucky, Typhi, Paratyphi A et Paratyphi B** et **10 %** des autres sérotypes (**1 570 souches** au total) par la technique de diffusion sur milieu gélosé (antibiogramme) ou par microdilution en plaque. De plus, le contenu en gènes de résistance aux antibiotiques est maintenant analysable sur l'ensemble des **12 118 souches** séquencées. En 2023, le CNR-ESS a identifié, pour la première fois depuis 2019, deux souches contenant le gène **mcr-3**, associé à la résistance à la colistine.

En 2023, le CNR-ESS a participé à l'investigation de **plus de 22 épisodes de cas groupés sur le plan national** et à **48 enquêtes épidémiologiques européennes**.

Shigella

En **2023**, un nombre exceptionnel de souches de *Shigella*/EIEC a été reçu et analysé au CNR-ESS : **1 731 souches** (une par patient), dont **1 717 étaient des *Shigella* spp. et 14 des EIEC**, représentant une **augmentation de 35 %** par rapport à 2022.

Une variation de la fréquence des principaux génotypes de *S. sonnei* a été observée en comparaison avec l'année précédente : en 2023, **le génotype 3.6.2 est devenu le plus fréquent**, suivi par 3.6.1.1, 3.7.25, 3.6.3 et 3.6.1.1.2.

Deux clones internationaux de *S. sonnei* avec un profil majoritairement **hautement résistant aux antibiotiques** (ou XDR pour extensively drug-resistant) - circulent en métropole. Il s'agit du **génotype 3.6.1.1.2** (résistant aux C3G du fait de la présence du gène *bla_{CTX-M-27}*, résistant à l'AZM du fait des gènes *mph(A)* et *erm(B)*, et résistant à la CIP du fait d'une triple mutation *gyrA_S83L* + *gyrA_D87G* + *parC_S80I*), qui a émergé en 2021, et du **génotype 3.6.1.1**, porteur des gènes *bla_{CTX-M-15}*, *mph(A)* et la triple mutation *gyrA_S83L* + *gyrA_D87G* + *parC_S80I*, pour lequel une **augmentation a été observée depuis juillet 2023**. Ces deux génotypes étaient **responsables de 94 % (n = 170/181) des souches XDR** isolées en France en 2023.

Le séquençage du génome complet, fait en routine au CNR-ESS, a permis la caractérisation d'une souche de ***S. sonnei* de génotype 3.6.2**, responsable de deux épidémies de diarrhée fébrile pendant des **événements sportifs au Maroc**.

E. coli (EHEC)

Après l'épidémie liée à la consommation de pizzas surgelées contaminées avec une souche de **EHEC O26** survenue en 2022, le CNR-LA a retrouvé une activité habituelle puisque **1 284 échantillons** dont 1 089 prélèvements de selles ont été analysés en **2023**. En 2023, **308 souches de EHEC** ont été isolées et identifiées par le CNR-LA. Un séquençage complet, réalisé au CNR-ESS, a complété la caractérisation de ces souches et a permis l'identification de différents clusters génomiques.

En **2023**, toutes pathologies confondues, la distribution entre les trois sérogroupes majeurs de EHEC en France redevient identique aux années précédentes avec, en particulier, une diminution de la prédominance du sérotype **O26 (29,9 % VS 40,4 % en 2022)**. Les deux autres sérogroupes majeurs restent les **O157 (12,3 %)** et les **O80 (9,4 %)**. Dans le cas des SHU, la prédominance des **O26** se maintient (**42,5 %**), suivi des sérogroupes **O80 (13,4 %)** et **O157** en troisième position (**6 %**).

L'année 2023 a été marquée par une **épidémie impliquant une souche O26 Stx2 positive** survenue dans une **crèche** à Toulouse à une période de l'année inhabituelle (novembre). L'enquête épidémiologique a permis d'identifier du **fromage au lait cru** (Morbier), servi par mégarde aux enfants, comme la source de contamination primaire à laquelle a succédé une transmission interhumaine. Les investigations génomiques ont permis d'étendre spatio-temporellement cette épidémie grâce à l'identification à posteriori d'autres cas de SHU liés à la souche épidémique identifiée. La judiciarisation de cette épidémie a engendré une forte médiatisation et une sollicitation du CNR-LA par de nombreux médias pendant plusieurs semaines.

Par ailleurs, un **travail collaboratif avec le LNR STEC de Lyon** a permis pour la première fois de mettre en évidence la source potentielle du **clone hétéro-pathotype O80**. L'analyse des fèces de bovins provenant d'une ferme de la région Auvergne-Rhône-Alpes a en effet identifié la présence de ce clone chez 20 % des animaux testés avec une très forte proximité génétique des souches O80 humaines. Ces résultats ont été soumis pour publication.

Enfin une réflexion a été initiée avec Santé publique France sur la **surveillance des SHU** des adultes dont l'épidémiologie est différente de celle des enfants. En particulier une étude préalable a permis de montrer des sous-populations adultes particulièrement à risque de SHU. Ainsi l'incidence des SHU chez les transplantés rénaux apparaît 100 fois plus élevée que chez les jeunes enfants (Étude en cours de finalisation).

EXECUTIVE SUMMARY

Highlights

Salmonella

In **2023**, the CNR-ESS has received, for the second consecutive year, an unprecedented quantity of *Salmonella* strains (**13,037 strains**) and has analysed, for epidemiological surveillance purposes, a total of **12,118 strains** (one per patient). All those strains have been analysed by whole genome sequencing (**WGS**). In 2022, the number of *Salmonella* strains analysed was of 11 433, which means **an increase of 6 % between 2022 and 2023**.

The CNR-ESS participates in the surveillance of antibiotic susceptibility by testing **all** strains of serotypes **Kentucky, Typhi, Paratyphi A and Paratyphi B, and 10 % of other serotypes (1,570 strains in total)** by the disk-diffusion on solid medium technique (antibiogram) or by microdilution on plate. In addition, the content in **antibiotic resistance genes** is now available for the ensemble of **12,118 strains** that were sequenced and analysed. In 2023, the CNR-ESS has identified for the first time since 2019 two strains of *Salmonella* encoding for the *mcr-3* gene, associated to resistance to colistin.

In 2023, the CNR-ESS has participated to the investigation of **over 22 episodes of grouped cases at a national level** and has participated in **48 European epidemiological inquiries**.

Shigella

In **2023**, an exceptional number of strains of *Shigella*/EIEC were received and analysed at the CNR-ESS: **1,731 strains** (one per patient), of which **1,717 were *Shigella* spp. and 14 EIEC, representing a 35 % increase** compared to 2022.

A change in the frequency of the main *S. sonnei* genotypes was observed compared with the previous year: in 2023, **genotype 3.6.2 became the most frequent**, followed by 3.6.1.1, 3.7.25, 3.6.3, and 3.6.1.1.2.

Two international *S. sonnei* clones with the majority of strains showing an **extensively drug-resistant (XDR)** profile circulate in metropolitan France. These are **genotype 3.6.1.1.2** (resistant to C3G due to the presence of the *bla*_{CTX-M-27} gene, resistant to AZM due to *mph(A)* and *erm(B)* genes, and resistant to CIP due to a triple mutation *gyrA*_S83L + *gyrA*_D87G + *parC*_S80I), which emerged in **2021**, and **genotype 3.6.1.1**, carrying the genes *bla*_{CTX-M-15}, *mph(A)* and the triple mutation *gyrA*_S83L + *gyrA*_D87G + *parC*_S80I, which has been **on the rise since July 2023**. These two genotypes were **responsible of 94 % (n = 170/181) of all XDR strains** that circulated in France in 2023.

Whole genome sequencing, carried out routinely at CNR-ESS, has enabled the characterization of a ***S. sonnei* strain belonging to genotype 3.6.2**, responsible for two outbreaks of febrile diarrhoea during sporting events in **Morocco**.

E. coli (EHEC)

After the epidemic linked to the consumption of frozen pizzas contaminated with a **EHEC O26** strain in 2022, the CNR-LA returned to its usual level of activity, analysing **1,284 samples** in 2023, including **1,089 stool samples** in **2023**. During 2023, **308 EHEC strains** were isolated and identified by the CNR-LA. WGS, carried out at the CNR-ESS, completed the characterisation of these strains and enabled the identification of different genomic clusters.

In **2023**, for all pathologies combined, the distribution between the three major EHEC serogroups in France was again identical to previous years, with, in particular, a decrease in the predominance of **serogroup O26 (29.9 %**

VS 40.4 % in 2022). The two other major serogroups remain **O157 (12.3 %)** and **O80 (9.4 %)**. In **HUS patients**, serogroup **O26** remains predominant (**42.5 %**), followed by serogroups **O80 (13.4 %)** and **O157** in third place (**6 %**).

The year **2023** was marked by an **epidemic involving an Stx2 positive O26 strain** which occurred in a **daycare-nursery** in Toulouse at an unusual time of year (November). The epidemiological investigation identified **raw milk cheese** (Morbier), mistakenly served to the children, as the primary source of contamination, followed by human-to-human transmission. Genomic investigations have enabled to show that this outbreak is extended in time and space, thanks to the subsequent identification of other cases of HUS linked to the epidemic strain. The criminalization of this outbreak has generated strong media coverage and a solicitation of the CNR-LA by many media outlets for several weeks.

In addition, **collaborative work with the LNR STEC in Lyon** has made it possible for the first time to highlight the potential source of the **O80 hetero-pathotype clone**. The analysis of bovine faeces from a farm in the Auvergne-Rhône-Alpes region identified the presence of this clone in 20 % of the animals tested with a very strong genetic proximity to the human O80 strains. These results have been submitted for publication.

Finally, a reflection has been initiated with Santé publique France on the **surveillance of HUS** in adults whose epidemiology is different from those of children. In particular, a preliminary study has shown specific adult subpopulations at risk of HUS. Thus, the incidence of HUS in kidney transplant recipients appears to be 100 times higher than in young children (Study in the process of being finalized).

1. Missions et organisation du CNR

Organigramme

CNR-ESS

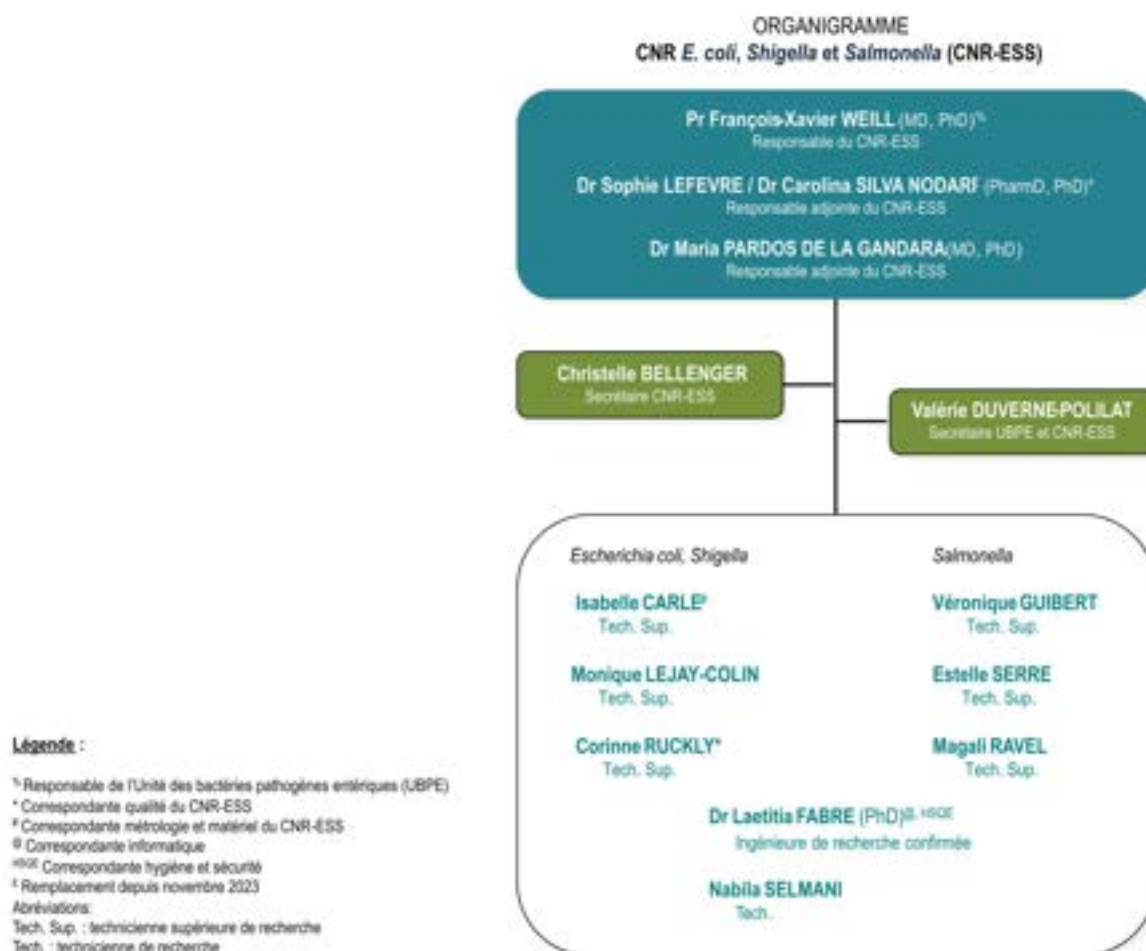


Figure 1. Organigramme du CNR-ESS en 2023

En novembre 2023, le Dr Carolina SILVA NODARI a remplacé le Dr Sophie LEFÈVRE comme responsable adjointe du CNR-ESS.

CNR-LA

Aucune modification à signaler depuis le dossier de renouvellement.

Mission et Organisation

Missions : voir l'annexe 1.

Organisation : pas de modification par rapport au dossier de candidature présenté en mai 2022.

Démarche Qualité

CNR-ESS

Aucune évolution n'a eu lieu dans la démarche qualité du CNR-ESS depuis le versement de candidature soumis en début de mandat en 2022.

Pour le détail de la démarche qualité du CNR-ESS, voir l'annexe 1.

CNR-LA

Aucune modification à signaler depuis le dossier de renouvellement

2. Activités d'expertise

Les techniques utilisées par le CNR-ESS pour son activité de surveillance n'ont pas changé depuis le dossier de candidature. Elles sont décrites dans l'annexe 2, paragraphe 2.1 Liste des techniques de référence

2.1 Evolution des techniques

Depuis octobre 2018, la méthode **cgMLST** (pour core genome MLST) et le **hierarchical clustering** (HierCC) appliqué au cgMLST via le site EnteroBase (<https://EnteroBase.warwick.ac.uk>) sont utilisés pour le sous-typage de l'ensemble des souches reçues au CNR-ESS. Le groupement des isolats en groupes de proximité génétique HC5, HC10, HC20 et HC50 est communiqué de façon hebdomadaire à Santé publique France (SpF) pour les *Salmonella* et pour les EHEC, et lors des investigations d'événements inhabituels chez les *Shigella*/EIEC. Cette approche de la surveillance est désormais utilisée par la France, ainsi que par le réseau européen EpiPulse-FWD du ECDC.

Une confirmation des groupements bactériens obtenus par cgMLST est toujours réalisée par une deuxième approche qui est une analyse de la distance génétique basée sur les mutations ponctuelles de l'ADN ou SNP (pour single nucleotide polymorphism), via le site EnteroBase ou par des outils développés au CNR-ESS.

Salmonella

De façon à maintenir un lien robuste avec les données issues du sérotypage, le CNR-ESS a développé un outil génomique permettant de déterminer *in silico* l'antigène O (k-mers spécifiques de la région *rfb*) et les antigènes H (analyse des séquences des gènes *fliC* et *fliB*) et donc d'inférer le sérotype de la souche de *Salmonella*. Cet outil est plus discriminant que les outils disponibles (SeqSero2 et SISTR1).

Shigella/EIEC

Mise au point de deux nouveaux outils génomiques robustes et discriminants pour le typage et le suivi des populations de *Shigella* spp. La première méthode repose sur le schéma cgMLST *E. coli*/*Shigella* d'EnteroBase (<https://enterobase.warwick.ac.uk>) (Yassine *et al.* Nature Communications 2022). La seconde méthode repose sur l'analyse de différentes cibles (*rfb*, *fliC*, MLST, CRISPR et prophages) via l'outil ShigaPass (Yassine *et al.* Microbial Genomics 2023). Les techniques de séro-agglutination des shigelles ne sont plus réalisées au CNR-ESS en première intention depuis lors.

E. coli (EHEC)

Utilisation en routine de la PCR en temps réel automatisée évaluée en 2022 associant l'automate d'extraction/PCR (ELite InGenius™) et le kit PCR Ridagene PG2285 E COLI PANEL (Rbiopharm).

2.2 Travaux d'évaluation des techniques, réactifs et trousse

CNR-ESS

Le CNR-ESS est l'un des principaux utilisateurs du site **EnteroBase**. L'interaction du CNR-ESS avec l'équipe qui gère EnteroBase à l'Université de Warwick (Royaume-Uni) a débouché en juillet 2019 sur la modification de l'algorithme utilisé pour l'assignation des allèles cgMLST. Le CNR-ESS a été le principal laboratoire à tester les différents algorithmes et à valider la version qui fonctionne actuellement sur le site pour *E. coli*, *Shigella* et *Salmonella*. Depuis 2021, les responsables du CNR-ESS sont curateurs des bases *Salmonella* et *E. coli*/*Shigella* d'EnteroBase.

CNR-LA

Evaluation et comparaison de l'efficacité de deux kits commerciaux d'anti-inhibiteurs de PCR (InhibitEX Buffer® Qiagen et Anti-Inhibitor Qiagen®)

Evaluation de l'incidence du temps de transport à température ambiante des échantillons sur les techniques de diagnostic par PCR d'une part et par culture d'autre part.

Poursuite de la comparaison de la sensibilité analytique des trousse de PCR multiplex (Biofire, Qiastat)

2.3 Techniques transférées vers d'autres laboratoires

La validation de la méthode cgMLST d'EnteroBase par le CNR-ESS, puis son utilisation en routine a permis une meilleure interaction avec nos collègues du **Laboratoire National de Référence à l'Anses** dans le cadre des investigations nationales des salmonelloses. Le CNR-ESS promeut également l'utilisation de la méthode cgMLST d'EnteroBase et de son Hierarchical clustering pour la détermination des clusters épidémiques internationaux, via le réseau EPIS-FWD (pour Epidemic Intelligence Information System — Food and Waterborne Diseases and zoonoses : <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/epidemic-intelligence-information-system-epis>).

En **2023**, cette méthode a été utilisée pour la gestion des épidémies à EHEC, *Shigella* et *Salmonella* sur le plan international (**66 alertes**, dont 48 à *Salmonella*, 16 à EHEC et 2 à *Shigella*/EIEC).

2.4 Collections de matériel biologique

L'organisation, les conditions de stockage et la mise à disposition des collections de matériel biologique sont détaillées dans l'annexe 1 paragraphe 1.4. Collections de matériel biologique.

2.5 Activités d'expertises

CNR-ESS

En **2023**, le **CNR-ESS** a reçu une quantité exceptionnelle de souches : **15 478**, dont 13 037 comme *Salmonella* spp., 2 057 comme *Shigella*/EIEC et 384 comme des EHEC (dont 51 envoyées au CNR-ESS puis retransférées au CNR-LA et 333 souches transmises par le CNR-LA). Il s'agissait du plus grand nombre de souches reçues au CNR-ESS depuis au moins 20 ans, soit une **augmentation de 9,5 %** par rapport à 2022, une année déjà

exceptionnelle, avec 14 128 souches, pour les trois pathogènes confondus. Toutes les souches de *Salmonella* et *Shigella* reçues au CNR-ESS dans le cadre de son activité de surveillance étaient d'origine humaine.

En 2023, **549 laboratoires** ont envoyé des souches de *Salmonella* ou de *Shigella*/EIEC au CNR-ESS. La majorité des souches (**61 %**) était en provenance de laboratoires de biologie médicale (LBM) et **39 %** des souches ont été envoyées par des laboratoires hospitaliers (**Figure 2**). En revanche, le nombre de LBM ayant adressé des souches était moins important (***n* = 268**) que celui des laboratoires hospitaliers (***n* = 281**) (**Figure 3**).

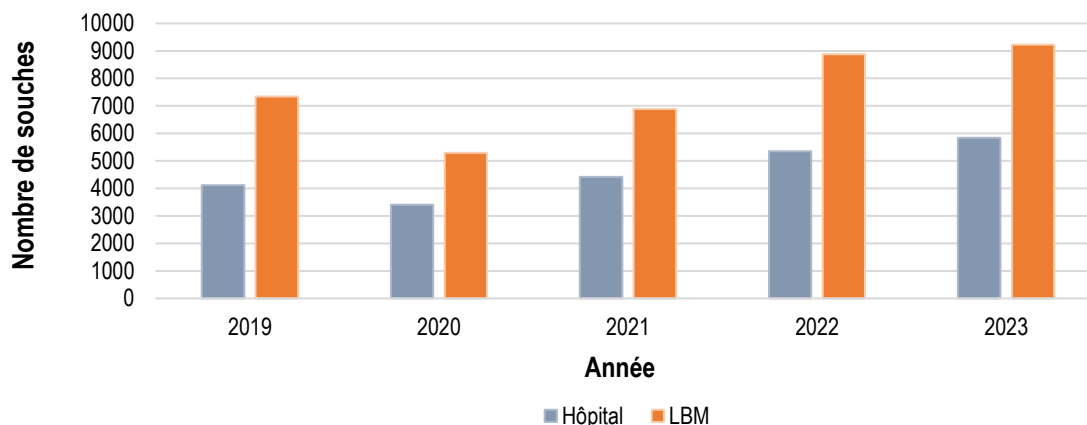


Figure 2. Nombre de souches de *Salmonella* et *Shigella*/EIEC envoyées au CNR-ESS, par type d'établissement, 2019-2023

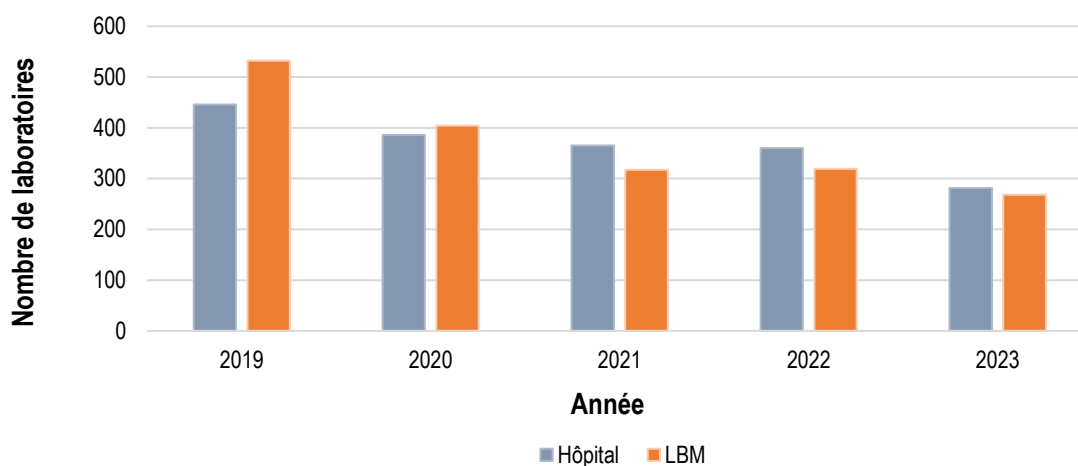


Figure 3. Nombre et type de laboratoires envoyant des *Salmonella* et *Shigella*/EIEC au CNR-ESS, 2019-2023

Salmonella

Depuis juillet 2018, le CNR-ESS réalise dans un but épidémiologique le **typage par WGS** comme technique de **première intention** pour toutes les souches de *Salmonella* reçues des laboratoires collaborateurs de son réseau national. Le sérotypage classique par **agglutination** n'est plus réalisé que dans **certaines conditions très particulières** et toujours en association avec le WGS (sauf pour les doublons, voir plus bas). Par exemple pour compléter la base de données MLST/sérotype du CNR-ESS quand un nouveau séquençotype MLST est identifié à partir d'une séquence génomique. Ou exceptionnellement, à la demande de Santé publique France (SpF), comme test d'orientation lors de la phase initiale de certaines investigations d'épidémies quand seul un résultat

rapide permet l'interrogatoire précoce des nouveaux cas (l'agglutination permettant d'identifier le sérotype en 2 à 5 jours par rapport à 19 jours en moyenne pour le WGS). Ou, enfin, pour les doublons qui sont des souches issues d'un même patient, d'un même laboratoire expéditeur, d'un même type de prélèvement dans un intervalle de temps inférieur à 60 jours.

En 2021, du fait d'un nombre de plus en plus élevé de sérotypages incomplets rapportés par les laboratoires correspondants, le CNR-ESS a clôturé la plateforme « **Voozanoo** » pour la déclaration en ligne d'isolements de *Salmonella* et *Shigella* sans envoi de souche et sollicite désormais l'envoi de toutes les souches de *Salmonella* et *Shigella* isolées.

En 2023, le CNR-ESS a reçu **13 037** souches de *Salmonella* d'origine humaine, soit une **augmentation de 6,7 %** par rapport à 2022 ($n = 12\,217$) (**Tableau 1**).

Tableau 1. Nombre de souches de *Salmonella* enregistrées en 2023

	Nombre de souches
Total reçu	13 037
Souches "Absence de culture"	36
Souches "Bactérie autre que <i>Salmonella</i> "	50
Souches "Doublon"	785
Souches "Autres" non analysées	23
Souches analysées "hors surveillance" (CEQ, etc.)	25
— Souches analysées "une par patient"	12 118

Des **13 037 souches reçues**, 844 ont été exclues des analyses, dont 785 identifiées comme des « doublons » (même patient, même laboratoire expéditeur, même type de prélèvement dans un intervalle de temps inférieur à 60 jours ou même profil génomique) et 23 souches non analysées en raison de problèmes d'envoi (tube cassé, absence de culture, non destiné au CNR-ESS). Par ailleurs, 50 souches envoyées pour sérotypage de *Salmonella* se sont avérées être des bactéries autres que *Salmonella*. Finalement, 25 souches ont été analysées mais en dehors de l'activité de surveillance (CEQ, contrôles de qualité externes organisés par l'ECDC, le Statens Serum Institut (SSI, Danemark) et l'Institut National pour la Santé publique et l'Environnement (RIVM, Pays-Bas)).

Ainsi, **12 118 souches** de *Salmonella* ont été analysées dans le cadre des activités de **surveillance** du CNR-ESS en 2023. Cela confirme la tendance à l'augmentation du nombre de souches analysées chaque année, à l'exception de 2020, première année de la pandémie à SARS-CoV-2.

***Shigella*/EIEC**

En 2023, le CNR-ESS a reçu une quantité exceptionnelle de cultures bactériennes transmises par son réseau de LBM de France métropolitaine et d'Outre-mer et identifiées comme *Shigella* spp.. Au total, **2 029 souches** ont été analysées au CNR-ESS dans le cadre de la surveillance de *Shigella*/EIEC, une **augmentation de 31,8 %** par rapport à 2022 ($n = 1\,539$).

Le **Tableau 2** montre le nombre de souches envoyées comme *Shigella*/EIEC en 2023. Au total, 87 % (1 768/2 029) des souches réceptionnées ont été confirmées comme des *Shigella* spp. ($n = 1\,752$) ou des EIEC ($n = 14$). Pour trois cultures bactériennes, la présence de *Shigella*/EIEC a été confirmée par PCR mais aucune souche n'a pu être isolée. Les autres souches (12,9 %, 263/2 029) étaient des « bactéries autres que *Shigella*/EIEC », la plupart étant des *E. coli* n'appartenant pas à des pathovars entériques. Nous observons ce taux élevé de mauvaise identification des *Shigella* par les LBM depuis 2016 (4 % en 2014, 6 % en 2015, 12 % en 2016, 17 % en 2017, 21 % en 2018 et 2019, 26 % en 2020, 19 % en 2021, 14 % en 2022 et 12,9 % 2023). Ceci est

vraisemblablement attribuable à l'abandon de plus en plus répandu des tests de séro-agglutination difficiles à maintenir dans le cadre de l'accréditation ISO-15189 couplé à une moindre utilisation des tests biochimiques au profit de la spectrométrie de masse (Maldi-Tof).

Tableau 2. Nombre de souches de *Shigella*/EIEC enregistrées en 2023

Nombre de souches	
<i>Shigella</i>	1 752
EIEC	14
Autres pathovars entériques de <i>E. coli</i>	26
Bactéries autres que <i>Shigella</i> /EIEC	237
Nombre total de souches enregistrées	2 029

CNR-LA

Inventaire des prélèvements reçus au CNR-LA en 2023

En 2023, un total de 1 284 échantillons a été reçu au LA-RD dont 1 089 prélèvements de selles. La répartition des différents types de prélèvements, leur origine et leur nombre sont résumés dans le **Tableau 3**. Aucun prélèvement d'origine alimentaire n'a été reçu en 2023.

Tableau 3. Répartition des différents types de prélèvements, origine et nombre reçus au CNR-LA en 2023

Inventaire des prélèvements 2023	
Prélèvements humains	
Selles	1 089
Extrait d'ADN /Selles	3
Biopsie intestinale	1
Souches humaines isolées de :	
Selles	111
Hémoculture	39
Urines	16
LCR	13
Biopsie organe	3
Abcès	3
Pus profond	2
Placenta	2
Prélèvement respiratoire	1
Liquide péritonéal	1
Total général (2023)	1 284

Activité d'expertise sur les *Escherichia coli* entéro-hémorragiques

Concernant l'activité d'expertise EHEC, le CNR-LA a reçu, en 2023, 1 259 échantillons humains dont 1 089 selles et 111 souches isolées de selles. Le détail des différents échantillons est répertorié dans le **Tableau 4**.

Tableau 4. Les différents types de prélèvements reçus en 2023 pour la recherche de EHEC

Nature des prélèvements	N
Selles	905
Ecouvillon rectal	184
Souche/selles	111
Souche/hémoculture	20
Primoculture/selles	12
Souche/urine	13
Extrait DNA/selles	3
Primoculture/biopsie digestive	3
Souche/biopsie digestive	3
Biopsie digestive	1
Souche/abcès rénal	1
Souche/LCR	1
Souche/liquide péritonéal	1
Souche/pus profond	1
Total EHEC (2023)	1 259

Ces prélèvements concernaient **1 137** patients suivis par 217 services hospitaliers dont 2 hors métropoles ou des structures de biologie privées ($n = 63$) ainsi que 18 donneurs de selles pour transplantation fécale.

Activité d'expertise sur les *Escherichia coli* extra-intestinaux

Le CNR-LA a reçu **63 souches** de *E. coli* responsables de pathologies extra intestinales isolées des prélèvements suivants :

- Sang $n = 39$
- LCR $n = 13$
- Urines $n = 3$
- Placenta $n = 2$
- Abcès $n = 2$ (1 poumon, 1 rein)
- Liquide péritonéal $n = 1$
- Selles $n = 1$
- Plaie $n = 1$
- Trachée $n = 1$

Délai de restitution des résultats

Délai de restitution de résultats du CNR-ESS

Le délai de rendu des résultats dépend de deux facteurs : i) de la quantité de souches reçues, avec une capacité du CNR-ESS à gérer 400 souches hebdomadaires (avec un maximum occasionnel de 800 souches) ; ii) de la vitesse de production des séquences par la plateforme P2M de l'Institut Pasteur (voir section **Activités de séquençage**). Les séquences WGS sont obtenues majoritairement de 13 à 21 jours après réception des souches par le CNR-ESS. En 2023, le nombre de souches reçues au CNR-ESS, particulièrement élevé à partir de septembre (**Figure 4**), a eu un impact sur les capacités techniques du CNR-ESS et de la plateforme P2M et donc sur le délai de rendu de résultats.

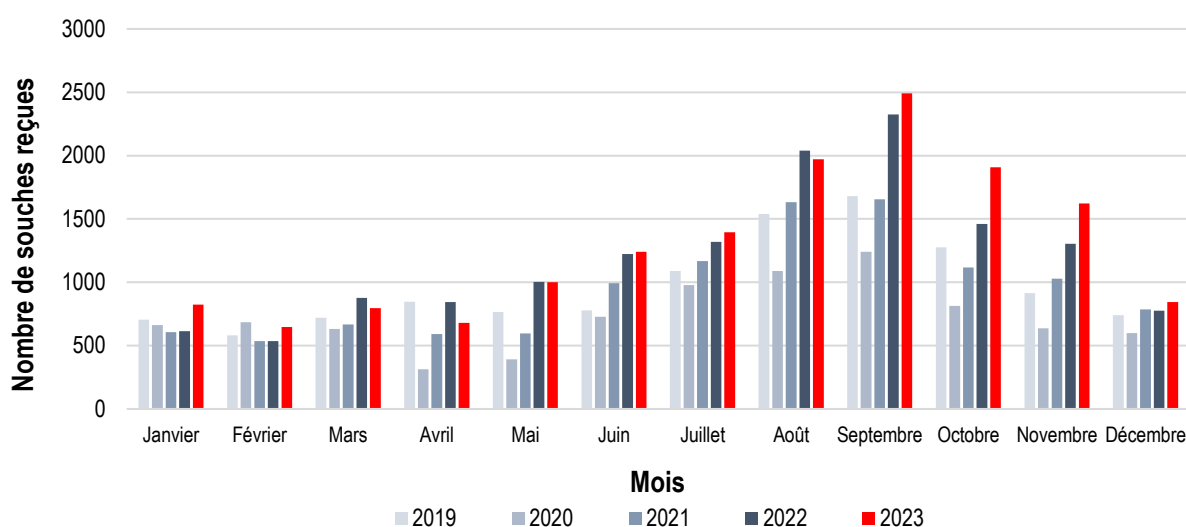


Figure 4. Nombre de souches reçues au CNR-ESS, par mois, 2019-2023

Le délai moyen de restitution des résultats de typage du CNR-ESS aux laboratoires en 2023 a été de **27 jours** (19 jours en 2022), avec une médiane de 22 jours (18 jours en 2022) et un mode de 14 jours (invariable depuis 2022). La **Figure 5** illustre la répartition des délais de rendu de résultats en 2023.

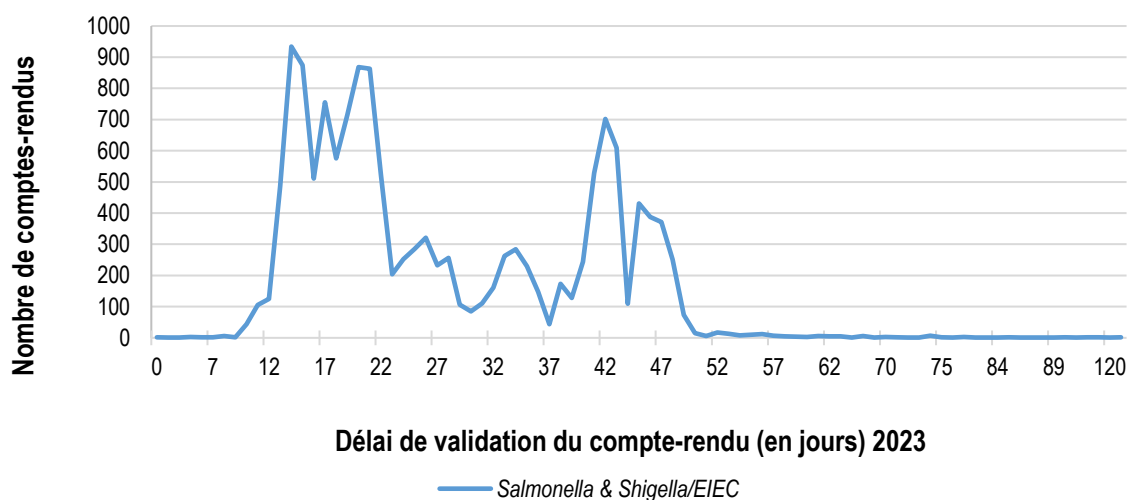


Figure 5. Délai de rendu des résultats du CNR-ESS, 2023

Un compte-rendu des résultats de typage a été systématiquement transmis par voie postale à tous les laboratoires expéditeurs à titre informatif pour les encourager à poursuivre leur participation à la surveillance épidémiologique nationale. Les résultats du sous-typage (cgMLST) ne sont, quant à eux, pas transmis. Ces derniers servent à la détection et au suivi des épidémies et leur communication est limitée à SpF et aux institutions européennes ou internationales en fonction du contexte.

Délai de rendu de résultats du CNR-LA

Les résultats des PCR directes sur les selles sont rendus aux cliniciens et/ou aux biologistes dans les 24 à 72 heures. Les résultats de l'isolement et de la caractérisation des souches sont obtenus en 3 à 5 jours et complétés secondairement par l'obtention des résultats WGS.

Tous les phénomènes anormaux (excès de cas liés à un sérotype particulier, regroupement temporo-spatial ou à une souche avec un profil de résistance aux antibiotiques inhabituel) sont signalés immédiatement par téléphone à nos interlocuteurs de SpF et les données sont saisies en temps réel sur l'application Osmose de la Direction Interministérielle du Numérique (DINUM).

2.6 Activités de séquençage

En 2023, le CNR-ESS a réalisé le séquençage WGS de **15 315 génomes**, dont 12 870 issus de souches de *Salmonella* (12 118 souches, une par patient ; 752 des doublons non-identifiés ou des reséquençages suite à des problèmes de qualité) ; 1 945 souches de *Shigella*/EIEC (1 731 souches, une par patient ; 338 des doublons ou reséquençages) et 376 souches de STEC (308 souches, une par patient ; 68 issues es reséquençages).

Le CNR a-t-il eu accès à une plateforme de séquençage ?	
☐ NON	
☒ OUI	Externe au CNR-ESS : Plateforme de Microbiologie Mutualisée (P2M) de l'Institut Pasteur. Séquenceurs NextSeq 500 Illumina (utilisation du kit Nextera XT pour la préparation des librairies).

Le CNR a-t-il eu accès à une expertise bio-informatique ?	
☐ NON	
☒ OUI	Expertise interne au CNR-ESS et externe (plateforme P2M et hub de bioinformatique de l'Institut Pasteur). Trimming des reads et assemblage de novo réalisé par P2M avec le programme fq2dna (A. Criuscolo) Analyse des FASTA, recherche de gènes de résistance, recherche de gènes de virulence, Phylogénie réalisé en interne au CNR-ESS par outils open source (Resfinder, Blast, Snippy, Gubbins, RAxML) et outils maison (pourcentage d'identité de gènes, MLST, ...). L'analyse des génomes se fait via le site Enterobase, en particulier pour la clustérisation selon le schéma HierCC-cgMLST.

Le CNR a-t-il fait appel aux techniques de séquençage à des fins de santé publique ?

☐ NON

☒ OUI

Investigations intervenues dans le cadre de la surveillance pour les cas d'infection à *Salmonella*, *Shigella*/EIEC et EHEC sur le territoire français. Seule l'analyse génomique peut confirmer l'appartenance d'une souche à un cluster génomique et donc son inclusion ou non dans les enquêtes épidémiologiques ultérieures nationales et internationales (voir section 6. Alertes).

Si le séquençage est utilisé par le CNR, décrivez ci-dessous les analyses bio-informatiques conduites (cgMLST, wgMLST, serogroupe/serotype prediction, resistome prediction, analyse phylogénétique, ...) et précisez si elles sont faites en première ligne ou en complément d'autres techniques (indiquez alors lesquelles)

Le séquençage pour les activités de surveillance du CNR-ESS se réalise sur la totalité des souches reçues (une par patient dans une période de ≤ 2 mois) :

- Typage : prédiction du sérotype des *Salmonella* avec un script interne ; prédiction du sérotype des *Shigella* avec ShigaPass ; prédiction du sérotype des EHEC avec SerotypeFinder
 - Sous-typage : analyse du cgMLST selon le schéma EnteroBase.
 - Détermination du résistome par un script interne adapté de ResFinder.
 - Détermination du virulome pour *Shigella*/EIEC et EHEC par un script adapté de VirulenceFinder.
 - Clustérisation sur EnteroBase par la réalisation d'arbres cgMLST-grape tree et SNP.
- Voir plus en détail dans l'annexe 2 paragraphe 2.1. Liste des techniques de référence.

Séquençage utilisé à des fins d'investigations d'épidémies :

Toutes les souches séquencées au sein du CNR-ESS peuvent participer à la détection ou à l'investigation d'épidémies. En 2023, **15 315 séquençages** ont été réalisés pour **14 371**, dont 12 118 souches de *Salmonella*, 1 945 souches de *Shigella*/EIEC et 308 souches de EHEC.

Séquençage utilisé à des fins de surveillance :

Les 14 371 souches séquencées par le CNR-ESS l'ont été dans le cadre de la surveillance.

Séquençage de toutes les souches reçues au CNR-ESS (dans la limite d'une par patient et ce dans un intervalle de deux mois).

Séquençage utilisé par le CNR, où sont déposées les séquences :génomés assemblés ou séquences brutes (fastQ files) ?

Les fichiers FASTQ et FASTA sont conservés dans la base de données génomique du CNR-ESS qui est localisée dans Gaïa, un serveur sécurisé et sauvegardé de l'Institut Pasteur.

Également,

- les séquences FASTA de toutes les souches se trouvent sur EnteroBase (protégées du téléchargement pendant un an) et
- les séquences FASTQ de génomes analysés dans des études de recherche sont déposées à l'European Nucleotide Archive ([ENA](#)).

Dans les deux cas, les métadonnées disponibles sont minimales pour assurer l'anonymisation des génomes.

2.7 Partage de séquences produites par les CNR

Une fois que des publications scientifiques décrivant ces souches sont soumises pour publication, les fichiers FASTQ sont déposés dans l'European Nucleotide Archive (ENA, <https://www.ebi.ac.uk/ena/browser/home>) et les fichiers FASTA annotés (pour les plasmides ou les génomes circularisés) dans GenBank (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>) avec partage immédiat. Les métadonnées pour chaque génome sont présentes dans une table supplémentaire de l'article.

Les génomes non encore publiés peuvent être mis à disposition dans le cadre d'investigations d'épidémies internationales ou lors de collaborations scientifiques après discussion avec les responsables du CNR-ESS.

Tous les génomes sont déposés dans EnteroBase dès la fin du séquençage. Ils sont immédiatement disponibles pour comparaison sur le site. Les assemblages sont disponibles 12 mois après.

3. Activités de surveillance : *Salmonella*

En **2023**, le CNR-ESS a reçu et analysé un nombre exceptionnellement élevé de souches dans le cadre de la surveillance microbiologique des salmonelloses : **12 118 souches** (une par patient). Le séquençage du génome complet (WGS) a été utilisé pour l'analyse de toutes ces souches.

La méthode **cgMLST** (pour core genome MultiLocus Sequence Typing) est utilisée depuis 2017 pour sous-typer les principaux sérotypes de *Salmonella* ou ceux ayant été impliqués dans des épidémies. Depuis 2022, toutes les souches sont désormais sous-typées par cgMLST.

En 2023, le CNR-ESS a participé à l'investigation de **plus de 22 épisodes de cas groupés sur le plan national** et à la réponse à **48 alertes épidémiologiques européennes**.

Le sérotype **Enteritidis** reste le sérotype le plus fréquemment en cause dans les salmonelloses humaines en France en 2023, suivi par le variant monophasique de Typhimurium, puis par le sérotype Typhimurium.

L'Unité des Entérobactéries de l'Institut Pasteur (Paris) a été renommée en 2001 « Unité de Biodiversité des bactéries pathogènes émergentes » (BBPE) puis « Laboratoire des Bactéries pathogènes entériques » (LBPE) le 1^{er} janvier 2008 et, depuis le 1^{er} janvier 2010 « Unité de Recherche et d'Expertise des Bactéries pathogènes entériques » (UBPE). Cette unité a développé, depuis le début des années 1950 sous l'impulsion de Léon Le Minor, un réseau de laboratoires collaborant sur une base volontaire à la surveillance des infections dues aux entérobactéries (*Salmonella*, EPEC et *Shigella*).

Ce réseau de surveillance est unique pour plusieurs raisons :

- Son ancienneté (depuis l'après-guerre),
- Le nombre important et stable de LBM participants,
- L'adhésion volontaire des LBM et leur participation par l'envoi de souches pour sérotypage.

Cette participation des LBM est essentielle à la surveillance des infections dues aux *Salmonella* et la pérennité de ce réseau dans la durée est une préoccupation de tous les instants pour les biologistes du CNR-ESS : rendu d'un résultat de typage à but épidémiologique pour toute souche clinique reçue, conseils techniques par téléphone ou réponse aux demandes des LBM (bibliographie, données épidémiologiques...).

Il est important de noter que depuis quelques années, un phénomène de regroupement des LBM et de mutualisation des plateaux techniques a induit une diminution du nombre de laboratoires dans le réseau du CNR-ESS. Pour le détail de la répartition de laboratoires du réseau, voir la section **2.5. Activités d'expertises**.

3.1 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections à *Salmonella*

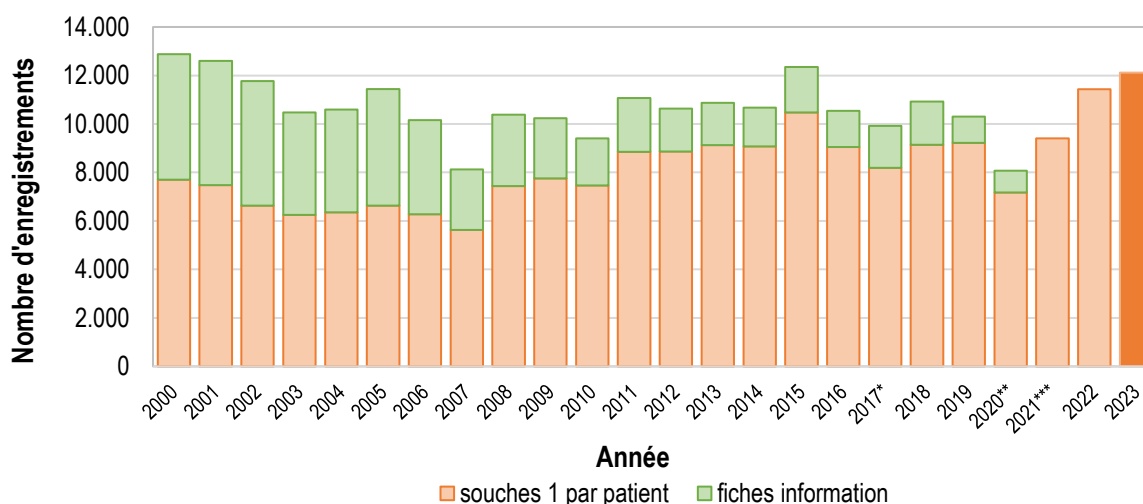
Nombre annuel de *Salmonella* répertoriées au CNR-ESS

En 2023, le CNR-ESS a reçu **13 037** souches de *Salmonella* de France métropolitaine, d'Outre-mer et de Monaco). Sur ces souches reçues, **12 118** ont été incluses dans l'étude épidémiologique 2023. Elles ont été typées par WGS voire WGS et sérotypage (voir le détail dans le **Tableau 5**).

Tableau 5. Nombre de souches de *Salmonella* analysées dans le cadre de l'activité de surveillance en 2023

Méthode de typage	Nombre de souches
— Souches typées par WGS seulement	12 091
— Souches typées par séro-agglutination et WGS	27
Données totales "une par patient"	12 118

Le nombre d'enregistrements de *Salmonella* au CNR-ESS est stable depuis le début des années 2000, autour de 10 000 chaque année. Cependant, depuis l'arrêt de la réception des « fiches information » (fiches de notification non-accompagnées de souches) en 2021, nous avons observé une forte augmentation du nombre de souches reçues, pour atteindre en 2022 un nombre inédit depuis 20 ans, encore dépassé en 2023, au-delà des 12 000 souches (**Figure 6**).



* en 2017, 1600 souches ont été reçues au CNR-ESS mais n'ont pas été analysées. Elles ne font donc pas partie de ces données.

** en 2020, la crise sanitaire due au virus SARS-CoV-2 a vraisemblablement affecté le nombre de souches et de « fiches d'information » reçues.

*** en 2021, le CNR-ESS a arrêté la gestion des déclarations d'identification par « fiches d'information ».

Le nombre des enregistrements représente depuis lors uniquement les souches reçues et typées au CNR-ESS.

Figure 6. Évolution du nombre annuel de souches de *Salmonella* d'origine humaine enregistrées par le CNR-ESS

Types de prélèvement d'origine pour les souches de *Salmonella*

Tableau 6. Répartition des souches reçues et analysées au CNR-ESS par sites de prélèvement, 2019-2023

Sites de prélèvement*	2019 N (%)	2020 N (%)	2021 N (%)	2022 N (%)	2023 N (%)
Selles	8 046 (87,3)	6 301 (87,7)	8 424 (89,5)	10 153 (88,8)	10 645 (87,8)
Sang	677 (7,3) [5,4]	490 (6,82) [5,7]	568 (6) [5,4]	800 (7) [5,1]	894 (7,4) [5,9]
Urines	379 (4,1)	313 (4,4)	312 (3,3)	357 (3,1)	409 (3,4)
Pus	11 (0,1)	7 (0,1)	6 (0,1)	18 (0,2)	19 (0,2)
Bile	6 (<0,1)	11 (0,2)	3 (<0,1)	7 (0,1)	12 (0,1)
LCR	6 (<0,1)	3 (0,4)	1 (<0,1)	2 (<0,1)	2 (<0,1)
Autres	88 (0,9)	56 (0,8)	94 (1)	87 (0,8)	137 (1,1)
Inconnu	2 (<0,1)	0	0	9 (0,1)	0
TOTAL souches de Salmonella	9 215	7 181	9 408	11 433	12 118

N : nombre de souches, une par patient

% : pourcentage de souches, une par patient, tous les sérotypes confondus.

[%] : pourcentage pour les souches non-Typhi et non-Paratyphi A, B (dt-) et C.

Distribution des *Salmonella* par classes d'âge

Tableau 7. Distribution des cas de salmonellose rapportés au CNR-ESS par classes d'âge, 2019-2023*

Classes d'âge*	2019 N (%)	2020 N (%)	2021 N (%)	2022 N (%)	2023 N (%)
<1 an	508 (5,5)	444 (6,2)	516 (5,5)	629 (5,5)	594 (4,9)
1-5 ans	1 800 (19,5)	1 469 (20,5)	1 894 (20,1)	2 166 (18,9)	2 142 (17,7)
6-14 ans	1 147 (12,4)	989 (13,8)	1 296 (13,8)	1 552 (13,6)	1 602 (13,2)
15-64 ans	3 962 (43,0)	2 694 (37,5)	3 825 (40,7)	4 904 (42,9)	5 324 (43,9)
≥65 ans	1 797 (19,5)	1 584 (22,1)	1 877 (20)	2 182 (19,1)	2 456 (20,3)
Inconnu	1 (<0,1)	1 (<0,1)	0	0	0
TOTAL souches de Salmonella	9 215	7 181	9 408	11 433	12 118

* Souches reçues et (séro)typées au CNR-ESS

N : nombre de souches, une par patient

% : pourcentage de souches, une par patient

Origine géographique des souches de *Salmonella* reçues

La donnée « code postal du patient » est présente pour 9 775 souches (soit 80,6 % des cas) de *Salmonella* reçues et typées au CNR-ESS en 2023. Pour le reste des souches, le code postal du laboratoire expéditeur a été pris par défaut. En 2023, le CNR-ESS a typé **11 310** souches en provenance de France **métropolitaine** (soit 93,5 % des souches reçues et typées) et **771** de la France **d'Outre-mer**. En 2023, **Monaco**, qui collabore à la surveillance épidémiologique des salmonelles en France, a envoyé **six** souches de *Salmonella* spp. Le **Tableau 8** et la **Figure 7** donnent la répartition géographique des cas de salmonellose en France dans les cinq dernières années.

Tableau 8. Répartition des souches de *Salmonella* par régions d'origine de 2019 à 2023

	2019 N (%)	2020 N (%)	2021 N (%)	2022 N (%)	2023 N (%)
France métropolitaine	8 543	6 643	8 795	10 638	11 310
Auvergne-Rhône-Alpes 01-03-07-15-26-38-42-43-63-69-73-74	1 001 (10,9)	975 (13,6)	1 666 (17,7)	1 912 (16,7)	2 210 (18,2)
Bourgogne-Franche-Comté 21-25-39-58-70-71-89-90	408 (4,4)	411 (5,7)	492 (5,2)	623 (5,4)	673 (5,6)
Bretagne 22-29-35-56	387 (4,2)	291 (4,1)	422 (4,5)	525 (4,6)	553 (4,6)
Centre-Val de Loire 18-28-36-37-41-45	288 (3,1)	223 (3,1)	308 (3,3)	383 (3,3)	503 (4,2)
Corse 2A-2B	58 (0,6)	62 (0,9)	63 (0,7)	78 (0,7)	68 (0,6)
Grand-Est 08-10-51-52-54-55-57-67-68-88	872 (9,5)	759 (10,6)	950 (10,1)	1 157 (10,1)	1 310 (10,8)
Hauts-de-France 02-59-60-62-80	556 (6)	445 (6,2)	641 (6,8)	742 (6,5)	794 (6,6)
Ile-de-France 75-77-78-91-92-93-94-95	1 528 (16,6)	856 (11,9)	1 163 (12,4)	1 666 (14,6)	1 831 (15,1)
Normandie 14-27-50-61-76	323 (3,5)	272 (3,8)	306 (3,3)	458 (4)	450 (3,7)
Nouvelle-Aquitaine 16-17-19-23-24-33-40-47-64-79-86-87	957 (10,4)	746 (10,4)	716 (7,6)	875 (7,7)	919 (7,6)
Occitanie 09-11-12-30-31-32-34-46-48-65-66-81-82	900 (9,8)	751 (10,5)	989 (10,5)	983 (8,6)	737 (6,1)
Pays de la Loire 44-49-53-72-85	611 (6,6)	470 (6,5)	534 (5,7)	656 (5,7)	680 (5,6)
Provence-Alpes-Côte d'Azur 04-05-06-13-83-84	654 (7,1)	382 (5,3)	545 (5,8)	612 (5,4)	582 (4,8)
France d'outremer	661	525	600	741	771
Guadeloupe (971)	143 (1,6)	127 (1,8)	130 (1,4)	161 (1,4)	189 (1,6)
Guyane (973)	228 (2,5)	153 (2,1)	193 (2,1)	162 (1,4)	224 (1,8)
La Réunion (974)	117 (1,3)	85 (1,2)	156 (1,7)	141 (1,2)	129 (1,1)
Martinique (972)	92 (1)	83 (1,2)	59 (0,6)	70 (0,6)	96 (0,8)
Mayotte (976)	54 (0,6)	56 (0,8)	39 (0,4)	125 (1,1)	66 (0,5)
Polynésie française (987)	26 (0,3)	17 (0,2)	20 (0,2)	79 (0,2)	56 (0,5)
St Pierre et Miquelon (975)	0	1 (<0,1)	0	0	0
Nouvelle-Calédonie (988)	1 (<0,1)	3 (<0,1)	3 (<0,1)	3 (<0,1)	11 (0,1)
Monaco (98)	8 (0,1)	6 (0,1)	11 (0,1)	2 (<0,1)	6 (<0,1)
Étranger	3 (<0,1)	7 (<0,1)	2 (<0,1)	20 (0,2)	31 (0,3)
TOTAL souches de Salmonella	9 215	7 181	9 408	11 433	12 118

N : nombre de souches, une par patient

% : pourcentage de souches, une par patient

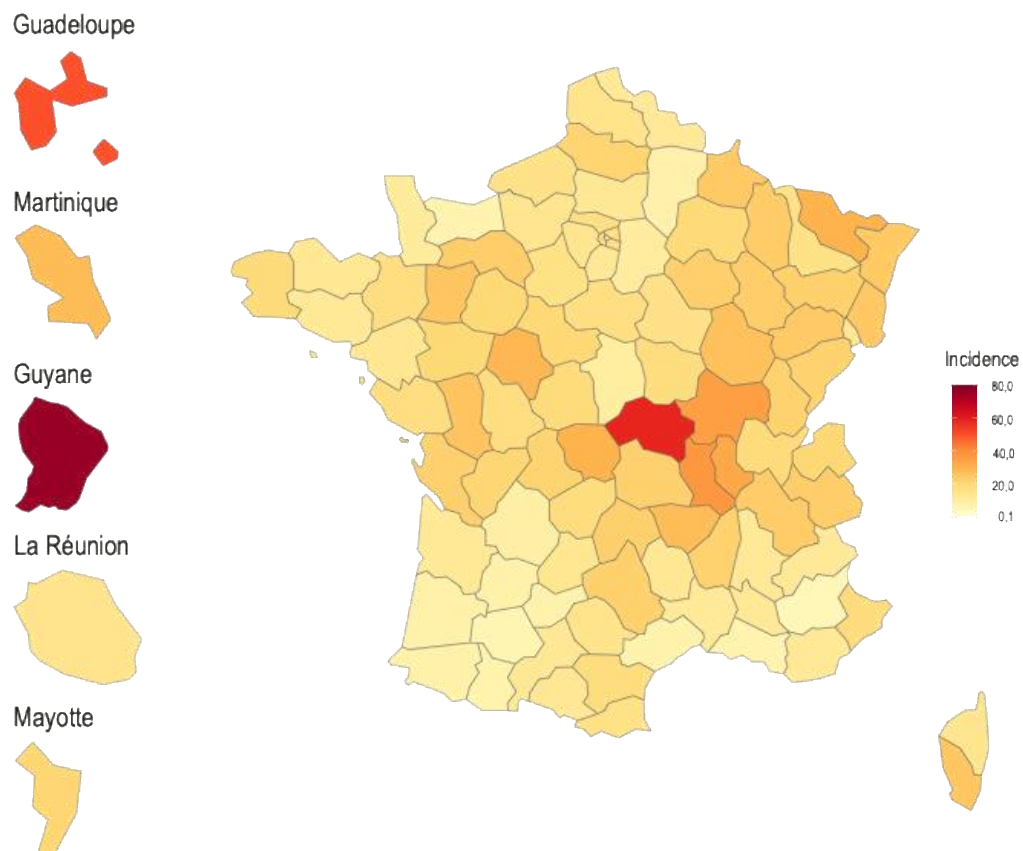
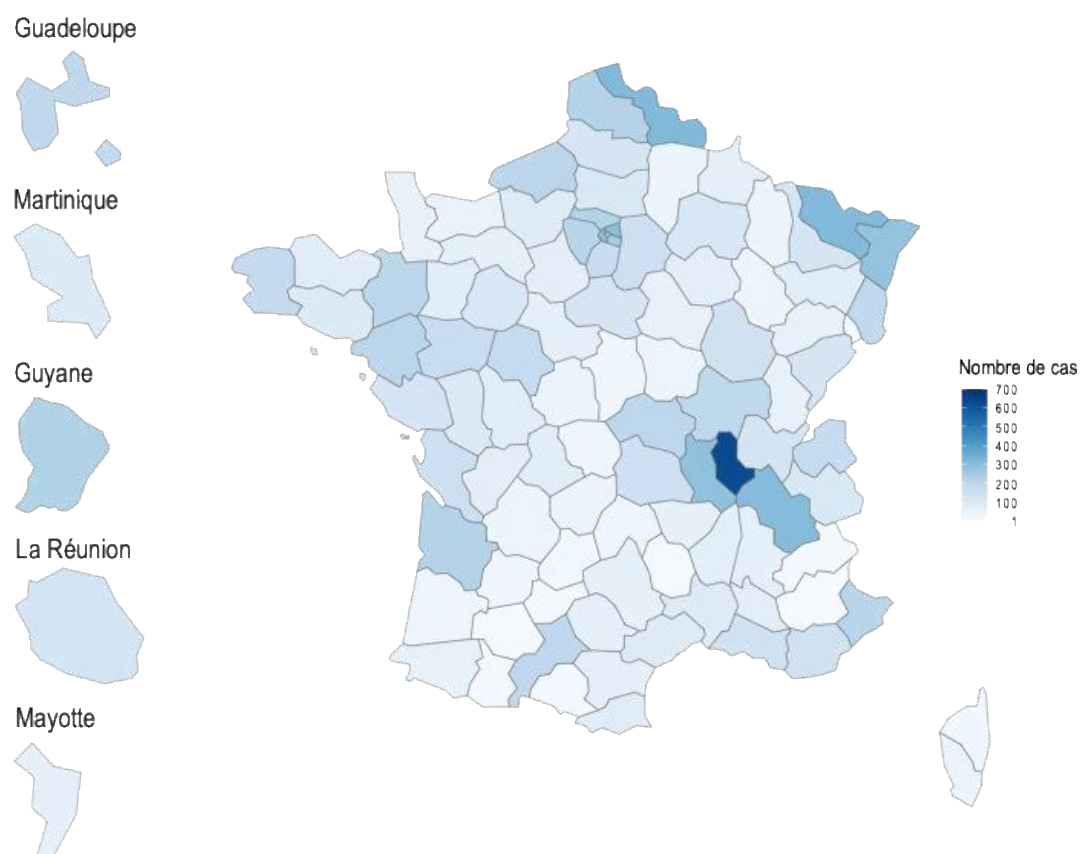


Figure 7. Nombre de cas et incidence des salmonelloses rapportés au CNR-ESS en 2023

Foyers de cas groupés à *Salmonella*

En 2023, **457** épisodes de cas groupés (**foyers**) ont été rapportés sur les « fiches de renseignements » accompagnant les souches reçues. Ces épisodes concernaient un minimum de **919 cas** (le nombre de cas n'a pas été rapporté pour **128 foyers**, 28 %).

L'obtention des valeurs de cgMLST permet une identification de plus en plus précise des groupements épidémiques. L'utilisation du HierCC (HC2, HC5, HC10) en routine permet d'exclure ou d'inclure des cas dans les cas groupés déclarés. Souvent les souches sont envoyées sans notion de groupement de cas, ou même avec notion de « cas isolé », mais les données génomiques de HC5 permettent l'identification de ces cas groupés. Le signalement de cas groupés par les laboratoires collaborateurs reste néanmoins très important lors des investigations d'épidémies.

En 2023, le nombre de **sérotypes** de *Salmonella* impliqués dans les foyers de cas groupés a été de **53**. Le **Tableau 9** représentent l'évolution des cas groupés rapportés au CNR-ESS, pour les principaux sérotypes et le **Tableau 10**, par type de foyer.

Tableau 9. Foyers de cas groupés par sérotype de *Salmonella* de 2019 à 2023

	2019	2020	2021	2022	2023
Nombre total de foyers	434	331	408	483	457
Sérotype causal :					
Enteritidis	140	142	184	209	236
Typhimurium	82	41	60	71	55
1,4,[5],12:i:- (monophasique)	65	43	90	74	60
TOTAL souches de <i>Salmonella</i>	9 215	7 181	9 408	11 433	12 118

Tableau 10. Récapitulatif des différents foyers de cas groupés à *Salmonella* de 2019 à 2023

Types de foyers de cas groupés	2019 N épisodes (n cas)	2020 N épisodes (n cas)	2021 N épisodes (n cas)	2022 N épisodes (n cas)	2023 N épisodes (n cas)
Nombre total de foyers (nombre de cas)	444 (1 569)	331 (818)	408 (939)	483 (1 142)	457 (919)
Foyers familiaux	262 (604)	221 (511)	270 (608)	327 (825)	343 (769)
Collectivité	2 (3)	0,0	3 (16)	10 (23)	12 (17)
Travail	1 (7)	3 (5)	2 (2)	1 (0)	1 (4)
Écoles	4 (82)	4 (4)	10 (11)	4 (2)	5 (4)
Crèches	3 (3)	2 (2)	4 (4)	2 (2)	1 (0)
Foyers hospitaliers	11 (15)	14 (17)	9 (11)	22 (11)	10 (1)
Autres	161 (855)	87 (279)	111 (287)	117 (279)	84 (124)
Nombre de sérotypes de <i>Salmonella</i> impliqués	70	49	39	58	53
TOTAL souches de <i>Salmonella</i> reçues	9 215	7 181	9 408	11 433	12 118

Évolution des principaux sérotypes de *Salmonella*

Depuis 2019, une augmentation importante du nombre de souches identifiées uniquement comme *Salmonella* spp. ou partiellement sérotypées par les laboratoires collaborateurs a été constatée. Cette tendance est vraisemblablement liée à la difficulté des LBM de poursuivre une activité de sérotypage dans le cadre de

l'accréditation ISO-15189. Le sérotype Typhimurium et son variant monophasique représentaient à eux seuls 40 % des 15 « fiches information » reçues au CNR-ESS avec un sérotypage complet en 2020. Ces informations étant insuffisantes pour l'identification des cas groupés de salmonellose, et à la lumière du développement du séquençage WGS ont conduit le CNR-ESS à ne plus accepter ces « fiches information » sans envoi de souche depuis 2021. Le **Tableau 11** ainsi que la **Figure 8** montrent l'évolution des principaux sérotypes identifiés par le CNR-ESS au cours des six dernières années (données basées jusqu'en 2020 sur les « fiches information » et les souches reçues au CNR-ESS, puis depuis 2021 exclusivement sur les souches reçues au CNR-ESS).

Tableau 11. Les 20 principaux sérotypes de *Salmonella* de 2019 à 2023

Rang	Distribution des sérotypes (n) par année				
	2019*	2020*	2021	2022	2023
1	Enteritidis (2 212)	Enteritidis (1 880)	Enteritidis (3 199)	Enteritidis (4 115)	Enteritidis (4 609)
2	I. 1,4,[5],12:i:- (1 818)	I. 1,4,[5],12:i:- (1 820)	I. 1,4,[5],12:i:- (2 086)	I. 1,4,5,12:i:- (2 077)	I. 1,4,5,12:i:- (1 783)
3	Typhimurium (1 083)	Typhimurium (793)	Typhimurium (1 044)	Typhimurium (1 135)	Typhimurium (1 263)
4	Infantis (296)	Napoli (169)	Infantis (256)	Typhi (230)	Infantis (271)
5	Typhi (214)	Infantis (162)	Chester (156)	Infantis (216)	Chester (236)
6	Newport (186)	Newport (144)	Napoli (147)	Newport (186)	Newport (208)
7	Napoli (181)	Derby (132)	Derby (126)	Napoli (179)	Napoli (182)
8	Derby (138)	Panama (106)	Newport (101)	Chester (149)	Typhi (164)
9	Panama (133)	Dublin (91)	Coeln (95)	Kentucky (143)	Virchow (162)
10	Stanley (126)	Typhi (84)	Montevideo (93)	Virchow (135)	Kentucky (156)
11	Chester (123)	Bovismorbificans (80)	IIIa. 48:z4,z23:- (90)	Derby (118)	Panama (144)
12	Kentucky (120)	IIIa. 48:z4,z23:- (78)	Stanley (80)	Panama (112)	Derby (138)
13	Poona (112)	Chester (73)	Panama (75)	Ajiobo (104)	Saintpaul (106)
14	Dublin (98)	Stanley (63)	Typhi (74)	IIIa. 48:z4,z23:- (101)	IIIa. 48:z4,z23:- (93)
15	Montevideo (77)	Weltevreden (53)	Braenderup (61)	Hadar (82)	Coeln (80)
16	Mikawasima (74) Virchow (74)	Veneziana (47)	Virchow (60)	Stanley (72)	Ajiobo (78)
17		Montevideo (45)	Weltevreden (58)	Coeln (70)	Braenderup (73)
18	IIIa. 48:z4,z23:- (72)	Livingstone (44)	Give (54)	Weltevreden (64)	Bredeney (72)
19	Bredeney (70)	Saintpaul (43)	Dublin (49)	Braenderup (62) Poona (62)	Dublin (65)
20	Bovismorbificans (67)	Hadar (40) Kentucky (40)	Hadar (46)		Bovismorbificans (62)

* Données incluant les souches adressées au CNR-ESS et les « fiches information »

Le sérotype **Enteritidis** est le principal sérotype responsable des salmonelloses en France et tout particulièrement en 2023, où son nombre de souches ($n = 4\,609$) est **2,5 fois** plus élevée que le deuxième sérotype le plus fréquemment isolé, le variant monophasique de Typhimurium (**1,4,[5],12:i:-** ; $n = 1\,783$). Le CNR-ESS a participé à une étude internationale, menée entre 2020 et 2022, pour analyser cette augmentation de *S. enterica* sérotype Enteritidis chez l'homme mais aussi chez la volaille ([EJP-OH-ADONIS](#)). Les conclusions ont fait objet d'une publication scientifique en 2023 (Chanamé Pinedo *et al.* One Health 2023).

Depuis 2019, le variant monophasique du sérotype Typhimurium (**1,4,[5],12:i:-**) reste le deuxième sérotype le plus fréquemment isolé (1 783 souches en 2023). Le nombre de souches du sérotype **Typhimurium** est en légère augmentation depuis 2021 (1 263 en 2023).

Le nombre de cas d'infection à *S. enterica* sérotype **Typhi** a connu une forte diminution en 2020 ($n = 84$) et 2021 ($n = 74$), très probablement en lien avec la réduction des voyages internationaux suite aux mesures de santé publique prises dans le cadre de la lutte contre la pandémie à SARS-CoV-2. En 2022, le nombre de souches reçues au CNR-ESS (une par patient) a été le plus élevé ($n = 230$), avec 111 (48,3 %) de ces souches en provenance de Mayotte. En **2023**, le nombre de souches du sérotype Typhi a diminué à nouveau, avec **164 souches** (une par patient), dont 25 souches en provenance de Mayotte.

Le sérotype **Infantis**, très associé à la filière avicole en France, a causé deux épidémies qui ont fait l'objet d'alertes internationales (2023-FWD-00010-US et 2023-FWD-00046-NL) et d'une investigation épidémiologique en France (19 cas).

Le sérotype **Chester**, également associé à la filière avicole et à des séjours au Maroc, a causé trois épidémies en 2023 : deux alertes internationales lancées par l'Allemagne, 2023-FWD-00059-DE et 2023-FWD-00070-DE et une investigation nationale en France (14 cas).

Finalement, le sérotype **Newport** a été la cause d'une importante épidémie en France, qui a fait objet d'une alerte européenne (2023-FWD-00004-FR), en lien avec la consommation de viande contaminée de type kebab.

Le sérotype **Kentucky** est aussi un sérotype important, avec des souches résistantes aux fluoroquinolones et fortement associé à la filière avicole. Ce sérotype n'a causé aucune épidémie en France en 2023, mais le nombre de souches reste important (156).

D'autres sérotypes sont associés à des sources habituelles, comme **Dublin** (filier bovine) et **Derby** (filier porcine). En revanche, le sérotype **Napoli** reste un sérotype fréquent ($n = 182$), mais il n'a pas de source animale connue. Ces sérotypes n'ont causé aucune épidémie en France en 2023.

Pour une liste exhaustive des alertes épidémiologiques, voir la section 6.1. **Alertes : Salmonella**.

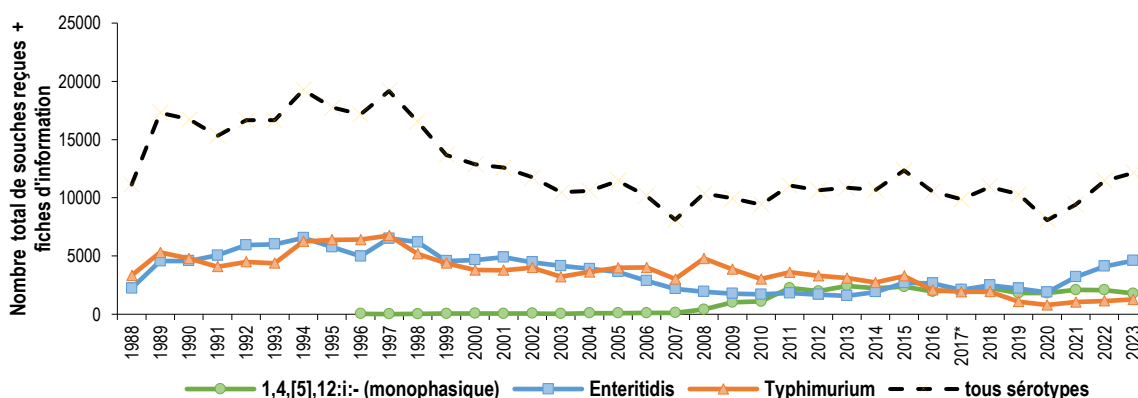


Figure 8. Évolution des principaux sérotypes de *Salmonella* isolés chez l'homme, 1988-2023

Depuis octobre 2018, le Hierarchical Clustering basé sur le core-genome-MLST (HierCC-cgMLST) (Zhou *et al.* Bioinformatics 2021) disponible sur le site EnteroBase (<https://EnteroBase.warwick.ac.uk>) est la méthode de sous-typage utilisée par le CNR-ESS. Cette approche est désormais utilisée par la France, ainsi que par le réseau européen EpiPulse-FWD du ECDC pour l'analyse des alertes épidémiologiques (Pardos de la Gandara *et al.* EuroSurveillance 2023).

La **Figure 9** montre l'évolution des HC5 prévalents en 2023 identifiés pour les trois principaux sérotypes de *Salmonella* isolées chez l'homme en France, entre 2019 et 2023. Certains profils HC5 sont endémiques en France. Ainsi, **HC5_1538** et **HC5_2301** chez le sérotype Enteritidis ou **HC5_111251** chez le variant monophasique de *S. enterica* sérotype Typhimurium sont identifiés chaque année depuis que la méthode est utilisée pour la

surveillance. En revanche, d'autres profils HC5 sont émergents en 2023, comme HC5_71165 chez le sérotype Enteritidis ou HC5_183108 chez le sérotype Typhimurium.

Il est à noter que des groupements HC5 ont tendance à perdurer dans le temps pour les sérotypes Enteritidis et le variant monophasique de Typhimurium, alors que chez le sérotype Typhimurium des nouveaux groupements peuvent apparaître chaque année. Cela doit vraisemblablement avoir un lien avec des niches épidémiologiques animales, source des infections chez l'Homme : le sérotype Enteritidis étant fréquemment associé à la filière volaille, alors que le variant monophasique est associé à la filière porcine et le sérotype Typhimurium est plus diversifié (volailles, bovins et porcins).

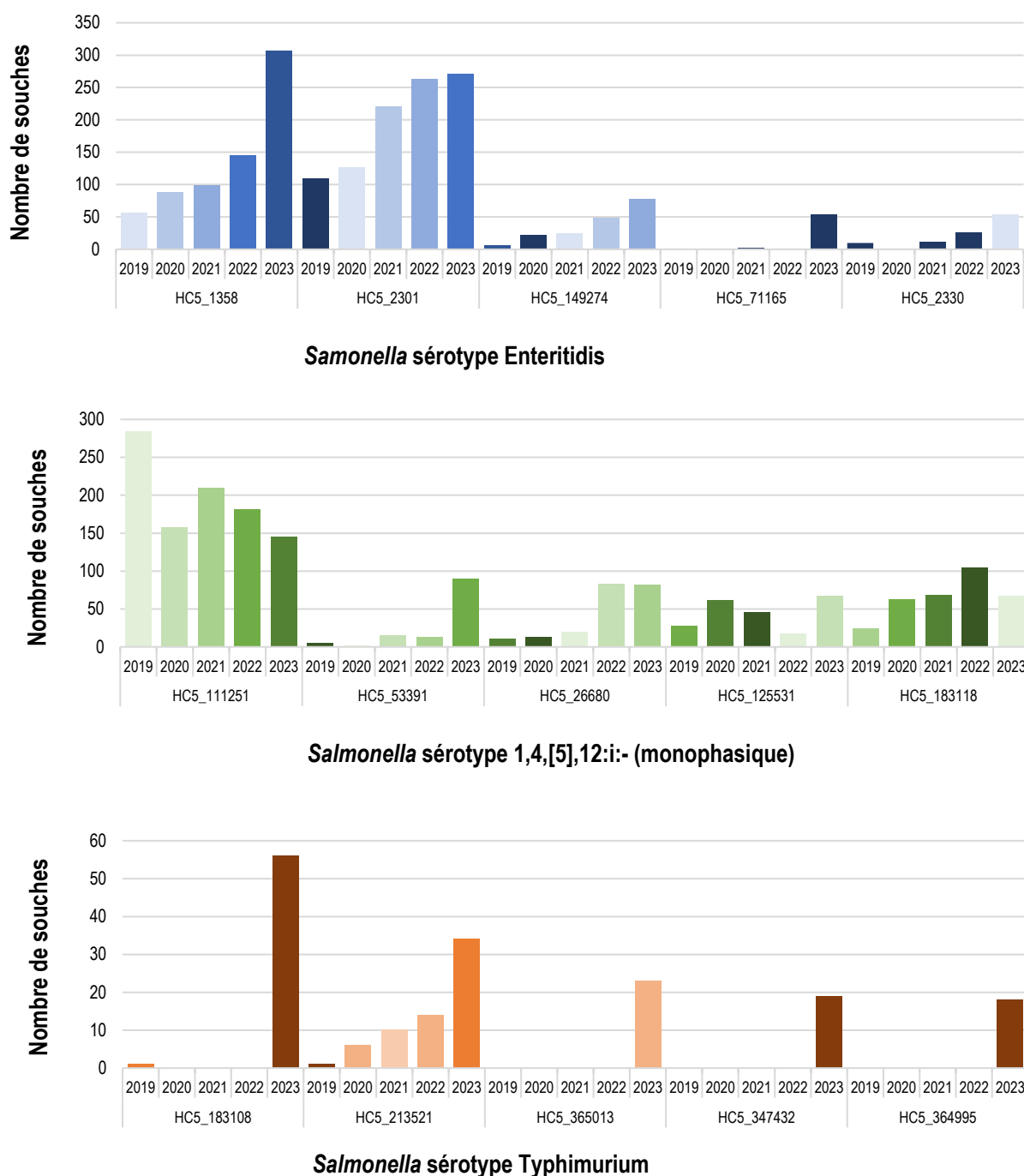


Figure 9. Évolution des principaux HC5 des sérotypes prévalents de *Salmonella* isolés chez l'homme en 2023

Le sérotype Typhi

En 2023, **164** souches de *S. enterica* sérotype Typhi, une par patient, ont été reçues au CNR-ESS. Le **Tableau 12** précise, quand il a été indiqué sur la fiche de renseignements, le lieu de la contamination probable des cas. La France d'Outre-mer a été considérée comme lieu de contamination quand elle était le lieu d'isolement de la souche et qu'il n'y avait pas d'indication de voyage.

La lutte contre la pandémie à SARS-CoV-2 a imposé des restrictions aux voyages internationaux, ce qui a joué un rôle primordial sur la diminution du nombre de cas de fièvres typhoïdes importées en France en **2020** et encore en **2021**. En **2022**, le CNR-ESS a reçu un nombre très élevé de souches de sérotype Typhi ($n = 230$), dont 111 souches provenaient de **Mayotte**. En **2023**, le nombre de souches de ce sérotype a réatteint les chiffres « pré-pandémiques » ($n = 149$ en 2018 ; $n = 194$ en 2019), avec une importante diminution du nombre de souches en provenance de Mayotte ($n = 25$) mais une augmentation du nombre de souches reçues de **Guyane** ($n = 20$). Le **Sénégal** a été le pays le plus fréquemment associé aux cas importés de fièvre typhoïde en France métropolitaine ($n = 20$).

Tableau 12. Origine géographique des souches de sérotype Typhi (une par patient), 2019-2023

Pays de contamination	Nombre de patients				
	2019	2020	2021	2022	2023
Afrique	19	2	12	56	51
Afrique (sans précision)					2
Afrique du Sud					
Algérie				1	2
Angola				1	
Bénin					
Burkina Faso				1	
Cameroun			1	1	1
Cap-Vert				1	
Comores		1	3		
Congo				1	1
Côte d'Ivoire	1		1	3	1
Égypte					3
Guinée				1	3
Kenya				1	
Madagascar	1			1	1
Mali	3		1	2	3
Maroc	7			1	5
Mauritanie	1		1	1	
Niger			1		
Nigéria					1
République Centrafricaine					3
Sénégal	3	1	4	37	21
Sierra Leone					
Soudan	2				
Tanzanie				1	3
Tchad	1			1	
Togo				1	
Tunisie					1
Amériques	12	0	2	6	2
Amériques (sans précision)					
Bolivie					1
Brésil				1	
El Salvador				1	
Haïti	1			1	
Mexique	11		2	3	
Suriname					1
(continue)					

<i>(continuation)</i>					
Asie	55	6	9	16	38
Asie (sans précision)					
Afghanistan					2
Bali					
Bangladesh	6			3	5
Cambodge	1	1			
Chine					
Inde	13	3	2	6	12
Indonésie	2				
Irak	1				
Iran					3
Japon			1		
Laos	3				
Liban			1		
Malaisie				1	
Maldives	1				
Myanmar	4				
Népal					
Pakistan	24	2	4	6	15
Qatar					
Singapour					1
Syrie					
Sri Lanka					
Thaïlande					
Turquie			1		
Océanie					1
Fidji					1
Europe	3	1	0	0	0
Bulgarie					
Espagne	1				
Hongrie	1				
Italie					
Pays-Bas	1				
Royaume-Uni					
Suisse		1			
France d'outre-mer #	69	49	24	119	46
Guadeloupe (971)			1		1
Guyane (973)	30	10	6	6	19
Martinique (972)					
Mayotte (976)	36	39	16	111	25
La Réunion (974)	3			2	1
Polynésie française (987)			1		
Pays de destination non précisé	23	5	28	26	15
France métropolitaine (pas de voyage)	13	21	21	7	11
TOTAL	194	84	96	230	164

Voyage en France d'Outre-mer déclaré ou souche envoyée depuis l'Outre-mer.

Depuis la mise en routine du séquençage du génome complet en première intention, l'information du génotype est obtenue pour toutes les souches du sérotype Typhi (« GenoTyphi », Wong *et al.* Nature Communications, 2016). Le **Tableau 13** montre la distribution des génotypes des souches de sérotype Typhi analysés au CNR-ESS, en 2023.

Tableau 13. Distribution des génotypes des souches de sérotype Typhi (une par patient), en 2023

GénoTyphi et information de voyage	Nombre de cas
0.1.0	1
Aucun voyage	1
2.0.0	2
Maroc	1
Non précisé	1
2.0.1	2
Non précisé	1
Pakistan	1
2.0.2	7
Bolivie	1
Non précisé	6
2.1.7	1
Bangladesh	1
2.2.0	9
Algérie	1
Madagascar	1
Pakistan	1
Aucun voyage	4
Non précisé	2
2.3.1	27
AFRIQUE	1
Inde	1
Nigéria	1
Sénégal	21
Non précisé	3
2.3.2	13
MAGHREB	1
Algérie	1
Maroc	3
République Centrafricaine	1
Aucun voyage	4
Non précisé	3
2.5.0	38
Inde	1
Suriname	1
Aucun voyage	16
Non précisé	20
2.5.1	2
République Centrafricaine	2
2.5.2	1
Madagascar	1
3.1.0	2
Cameroun	1
Tanzanie	1
3.1.1	4
AFRIQUE	1
Côte d'Ivoire	1
Nigéria	1
Aucun voyage	1
3.2.1	1
Aucun voyage	1
3.3.1	2
Inde	1
Pakistan	1
3.3.2	3
Bangladesh	3

GénoTyphi et information de voyage	Nombre de cas
4.1.0	4
Maroc	1
Tunisie	1
Aucun voyage	1
Non précisé	1
4.1.1	6
Guinée	2
Mali	3
Non précisé	1
4.2.2	1
Fidji	1
4.3.1	4
Inde	2
Pakistan	1
Non précisé	1
4.3.1.1	6
Bangladesh	1
Inde	1
Pakistan	2
Singapour	1
Aucun voyage	1
4.3.1.1.EA1	2
Tanzanie	2
4.3.1.1.P1	14
Afghanistan	2
Iran	3
Pakistan	7
Aucun voyage	2
4.3.1.2	4
Inde	3
Non précisé	1
4.3.1.2.1	7
Egypte	3
Inde	2
Pakistan	1
Non précisé	1
3.3.0	1
Inde	1
Total	164

Le sérotype Paratyphi A

En 2020 et 2021, dans le contexte de la pandémie à SARS-CoV-2 et des restrictions aux voyages internationaux, le nombre de cas de *S. enterica* sérotype Paratyphi A avait diminué drastiquement en France par rapport aux années précédentes. En **2023**, comme pour le sérotype Typhi, le nombre de souches de sérotype Paratyphi A identifiées au CNR-ESS ($n = 39$) a réatteint les nombres « pré-pandémiques » ($n = 35$ en 2018 ; $n = 41$ en 2019). L'**Inde** a été le pays plus fréquemment associé aux cas d'importation ($n = 10$) (**Tableau 14**).

Tableau 14. Origine géographique des souches de sérotype Paratyphi A (une par patient), 2019-2023

Pays de contamination	Nombre de patients				
	2019	2020	2021	2022	2023
Afrique	3	0	2	13	12
Guinée	1				
Mali					4
Maroc					
Maurice					
Sénégal	2		2	12	8
Sierra Leone				1	
Asie	33	16	3	6	20
Asie (sans précision)					
Arabie Saoudite					1
Afghanistan	1				
Bangladesh			2		1
Cambodge	8	8			1
Hong-Kong					
Inde	19	4		4	10
Myanmar	1				
Népal	1				1
Pakistan	3	2	1	2	6
Quatar					1
Sri Lanka					
Thaïlande		2			
Europe	1	0	0	0	0
Espagne	1				
Pays de contamination non précisé	3	2	2	6	4
France métropolitaine (pas de voyage)	1	1	2	1	2
TOTAL	41	19	9	26	39

Le sérotype Paratyphi B

Le sérotype **Paratyphi B** est associé à des fièvres paratyphoïdes ou à des diarrhées fébriles. Classiquement, les souches se différencient en fonction de leur capacité à fermenter le **d-tartrate** (dt). Les souches de sérotype **Paratyphi B (dt-)** sont associées à une pathologie de type fièvre paratyphoïde et celles de sérotype **Paratyphi B biotype Java (dt+)** sont associées à de simples diarrhées. Pour les souches analysées par la méthode phénotypique, la détermination du caractère (dt-) ou (dt+) nécessite jusqu'à sept jours d'analyse. Actuellement, le WGS permet de différencier les souches (dt-) des souches (dt+) sur la base des séquences.

En **2023**, **32** souches de *S. enterica* sérotype **Paratyphi B (dt-)** ont été répertoriées au CNR-ESS. Ce chiffre sans précédent est dû en grande part à des voyages en Amérique du Sud (Argentine, Bolivie, Pérou).

Le **Tableau 15** précise, quand il a été indiqué sur la fiche de renseignements, le lieu de la contamination pour les cas de Paratyphi B (dt-) identifiés entre 2019 et 2023.

En 2023, le CNR-ESS a développé d'une méthode de géotypage pour les souches de sérotype Paratyphi B (dt-) (en cours de publication, voir paragraphe **Recherche 8.1**). Le **Tableau 16** montre la distribution des géotypes des souches de sérotype Paratyphi B (dt-) analysées en 2023 (une par patient), avec les notions de voyage associées.

Tableau 15. Origine géographique des souches de sérotype Paratyphi B (dt-) (une par patient), 2019-2023

Pays de contamination	Nombre de patients				
	2019	2020	2021	2022	2023
Afrique	2	0	0	0	3
Maroc	2				3
Tunisie					
Asie	1	0	0	0	0
Irak					
Bangladesh					
Turquie	1				
Amérique	4	1	2	5	17
Amérique (sans précision)	1				4
Argentine		1	1	3	4
Bolivie	2		1	1	3
Colombie					1
Équateur					1
Mexique				1	
Pérou	1				4
Europe	1	0	0	0	0
Espagne	1				
Pays de contamination non précisé	4		3	2	9
France métropolitaine (pas de voyage)	2	3	3	1	3
TOTAL	14	4	8	8	32

Tableau 16. Distribution des génotypes des souches de sérotype Paratyphi B (dt-) (une par patient), en 2023

ParatyphiBType et information de voyage	Nombre de cas
7.3	1
Non précisé	1
7.3.1_NorthAfrica1	1
Maroc	1
9.1_France	1
Non précisé	1
10.1._Europe1	1
Aucun voyage	1
10.3.6_SouthAmerica	25
AMERIQUE	1
AMERIQUE LATINE	3
Argentine	4
Bolivie	3
Colombie	1
Equateur	1
Perou	4
Aucun	1
Non précisé	7
10.3.7_NorthAfrica2	1
Maroc	1
10.3.8.5_EuropeNorthAfrica	1
Aucun voyage	1
10.3.9_NorthAfrica3	1
Maroc	1
TOTAL	32

3.2 Surveillance de la résistance des agents pathogènes aux anti-infectieux

Depuis 2018, le séquençage du génome complet (WGS) est la technique de première intention pour le traitement des souches de *Salmonella* reçues au CNR-ESS. Depuis 2020, toutes les souches analysées à but de surveillance (une souche par patient) ont été séquencées. Le séquençage permet de surveiller la présence de gènes acquis ou de mutations chromosomiques associées à la résistance aux antibiotiques. Le terme « résistome » fait référence à l'ensemble des déterminants génétiques de résistance. En 2023, cette surveillance a été donc réalisée sur les **12 118** souches analysées.

Cependant, la présence d'un déterminant génomique de résistance ne s'accompagne pas forcément d'un phénotype résistant. Par ailleurs, le résistome identifie des mécanismes décrits, mais il ne permet pas d'identifier de nouveaux mécanismes. C'est pour cette raison que le CNR-ESS continue de réaliser l'étude phénotypique de la sensibilité d'un échantillonnage de souches chaque année. En 2023, **1 335 souches** de sérotypes non-typhiques/paratyphiques (soit 11,2 % des souches reçues au CNR-ESS, en considérant une seule souche par patient), ont été analysées par microdilution en plaque (CMI-Sensititre, Trek). La sélection a été réalisée par tirage au sort pour les sérotypes non étudiés exhaustivement. Une analyse a été effectuée chez :

- **10 %** des souches des sérotypes les plus fréquents :
 - Enteritidis ($n = 461$)
 - 1,4,[5],12:i:- ($n = 179$)
 - Typhimurium ($n = 127$)
 - Derby ($n = 14$)
 - Dublin ($n = 7$)
 - Hadar ($n = 5$)
 - Infantis ($n = 28$)
 - Newport ($n = 21$)
 - Virchow ($n = 17$)
 - Paratyphi B biotype Java (dt+) ($n = 6$)
 - Autres sérotypes ($n = 314$)
- **100 %** des souches de sérotype Kentucky ($n = 156$), connues pour leur multirésistance aux antibiotiques

L'étude de la résistance aux antibiotiques par antibiogrammes par diffusion sur milieu gélosé (disques de chez BioRad, Marnes-la-Coquette, France) a été réalisée pour **toutes les souches** (une par patient) **des sérotypes Typhi ($n = 164$), Paratyphi A ($n = 39$) et Paratyphi B (dt-) ($n = 32$)**. Pour les quinolones et fluoroquinolones (acide nalidixique et ciprofloxacine), ainsi que pour l'azithromycine, des bandelettes E-test ont été également réalisées.

Les différentes déterminations de sensibilité aux antibiotiques ont été faites suivant les recommandations de l'EUCAST ([v14.0-Jan-2024](#)). L'EUCAST considère, pour les infections systémiques à *Salmonella*, la catégorie « résistant » quand les souches ont une CMI de la ciprofloxacine $> 0,06$ mg/L. Cela regroupe les anciennes catégorisations CIP_{SD} (à sensibilité diminuée à la ciprofloxacine, $0,06 < \text{CMI} \leq 0,5$) et CIP_R (résistante, ≥ 1 mg/L). Nous souhaitons pouvoir toujours faire la distinction et utiliserons le terme de « sensibilité diminuée » (CIP_{SD}) pour une CMI de la ciprofloxacine comprise dans l'intervalle suivant ($0,06 < \text{CMI} \leq 0,5$) et « résistance de haut niveau » (CIP_{HN}) pour CMI ≥ 1 mg/L.

Les abréviations utilisées dans ce rapport sont : AMP, ampicilline ; CTX, céfotaxime ; CAZ, ceftazidime ; FEP, céfépime ; FOX, céfoxitine ; IMI, imipénème ; EPM, ertapénème ; MER, méropénème ; STR, streptomycine ; GEN, gentamicine ; NAL, acide nalidixique ; CIP, ciprofloxacine ; SMX, sulfamides ; TMP, triméthoprim ; CHL, chloramphénicol ; TET, tétracycline ; AZM, azithromycine ; COL, colistine.

Le **Tableau 17** et le **Tableau 18**, ainsi que la **Figure 10** et la **Figure 11** montrent l'évolution des résistances aux antibiotiques déduites (résistome) ou observées (antibiogramme) entre 2019 et 2023.

Tableau 17. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour les souches de *Salmonella*

Antibiotique	% de souches résistantes (WGS)				
	2019	2020	2021	2022	2023
	(n = 8 320) (N = 9 215)	(n = 7 181) (N = 7 181)	(n = 9 408) (N = 9 408)	(n = 11 433) (N = 11 433)	(n = 12 118) (N = 12 118)
Ampicilline	24,7	27,1	23,4	21	20,1
Céfotaxime	0,9	0,4	0,4	0,4	0,6
Méropénème	< 0,1	0	< 0,1	0	0
Gentamicine	0,7	0,3	0,8	1,7	1
Acide nalidixique	8,8	4,8	5,5	10,3	13,3
Ciprofloxacine SD	11,7	6,1	8,1	12,6	16,3
Ciprofloxacine HN	1,2	0,6	0,6	1,3	2,1
Sulfamides	24,6	27,4	24,3	21,3	19,6
Triméthoprim	5,5	4,4	4	5	5,2
Chloramphénicol	5	4,1	3	4,4	4,5
Tétracycline	25,9	27,4	24,3	21,5	20
Azithromycine	0,4	0,3	0,4	0,3	0,6
Colistine	< 0,1	0,1	0,1	0,1	0

n : Nombre de souches étudiées

N : Nombre de souches reçues au CNR-ESS (une seule par patient).

SD : 0,06 < CMI ≤ 0,5 mg/L

HN : CMI > 0,5 mg/L

Tableau 18. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez les souches de *Salmonella*

Antibiotique	% de souches résistantes (ATB)				
	2019	2020	2021	2022	2023
	(n = 1 183) (N = 9 215)	(n = 861) (N = 7 181)	(n = 974) (N = 9 408)	(n = 1 507) (N = 11 433)	(n = 1 572) (N = 12 118)
Ampicilline	21	19,5	18,2	24,4	24,3
Céfotaxime	1,9	0,7	1	1,1	2
Méropénème	0	0	0	0	0
Gentamicine	5,1	2,8	1,5	3,8	3,6
Acide nalidixique	23,9	14,6	14,7	22,6	25,5
Ciprofloxacine SD	25,9	9,4	16,3	15,1	19,5
Ciprofloxacine HN	13,9	5,6	5,5	8,1	10,7
Sulfamides	20,6	23,9	22	24,8	23,7
Triméthoprim	5,2	3,4	7	9,8	9,8
Chloramphénicol	6,1	7	5,4	4,6	6,8
Tétracycline	23,6	24,4	22,3	25,5	24,4
Azithromycine	0,3	0,3	1,2	1,3	1,8
Colistine*	5,7	6,2	4,5	3,1	5,8

n : Nombre de souches étudiées

N : Nombre de souches reçues au CNR-ESS (une seule par patient).

SD : 0,06 < CMI ≤ 0,5 mg/L

HN : CMI > 0,5 mg/L

* : La colistine ne fait pas partie des antibiogrammes pour les salmonelles majeures ; les chiffres correspondent exclusivement aux salmonelles mineures.

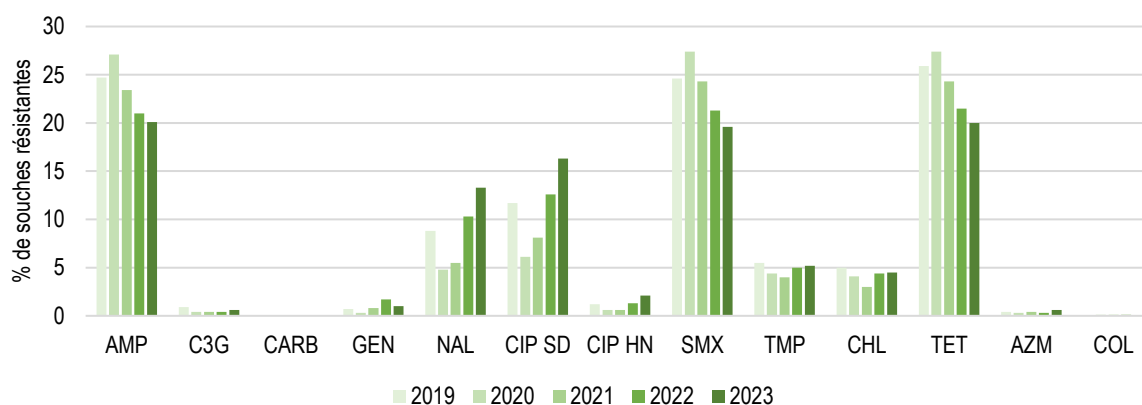


Figure 10. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour les souches de *Salmonella*

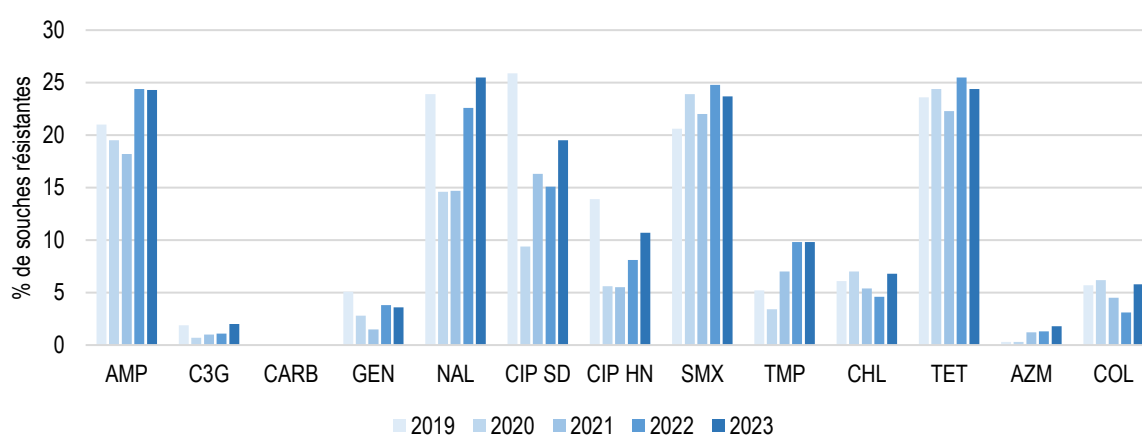


Figure 11. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez les souches de *Salmonella*

Le fait que la sélection de souches pour analyse phénotypique inclut 10 % de certains sérotypes et 100 % des souches de sérotypes Kentucky, Typhi, Paratyphi A et Paratyphi B (dt-) fait que la proportion de souches résistantes aux quinolones soit plus élevée que dans l'analyse des résistomes, qui est fait sur la totalité des souches de 2023.

Concernant la résistance à la **colistine** (CMI ≥ 4 mg/L), elle a été observée en **2023** principalement chez le sérotype **Dublin** (85,7 % des sept souches analysées), Enteritidis (17,4 % des 178 analysées), mais aussi chez quelques souches d'autres sérotypes : Arechavaleta (2/35, 5,7 %), Kentucky (1/156, 0,6 %), Typhimurium (1/1263, <0,1 %) et Virchow (1/162, 0,6 %). Cependant, le gène **mcr-1** n'a été identifié que chez quatre souches de sérotypes Corvallis, Enteritidis, Kentucky et Typhimurium et le gène **mcr-3** chez deux souches, une de sérotype Stanley (notion de voyage au Pakistan) et une du variant monophasique du sérotype Typhimurium (1,4,[5],12:i:-). Des variations génétiques au niveau de la synthèse du lipopolysaccharide (LPS) ont été décrites, notamment pour les sérotypes du groupe D (Enteritidis, Dublin), qui pourraient rendre ces sérotypes intrinsèquement moins sensibles à la colistine (Ricci *et al.* mBio 2020). Cette molécule ne fait pas partie des antibiogrammes réalisés chez les salmonelles majeures ; aucun gène du type *mcr* n'a été identifié parmi ces sérotypes.

Résistance aux antibiotiques du sérotype Enteritidis

Le **Tableau 19** et le **Tableau 20**, ainsi que la **Figure 12** et la **Figure 13** montrent l'évolution des résistances aux antibiotiques déduites (résistome) ou observées (antibiogramme) chez les souches humaines du sérotype Enteritidis, entre 2019 et 2023.

Tableau 19. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le sérotype Enteritidis

Antibiotique	% de souches résistantes (WGS)				
	2019 (n = 2 061) (N = 2 148)	2020 (n = 1 880) (N = 1 880)	2021 (n = 3 199) (N = 3 199)	2022 (n = 4 115) (N = 4 115)	2023 (n = 4 609) (N = 4 609)
Aminopénicillines	4,7	1,4	1,3	2,6	2,9
C3G	< 0,1	0,1	0,1	< 0,1	0,1
Carbapénèmes	0	0	0	0	0
Gentamicine	0	0	< 0,1	< 0,1	0
Acide nalidixique	19,4	8,3	9,5	18,3	23,9
Ciprofloxacine SD	20,6	8,8	10	19,4	25
Ciprofloxacine HN	0,1	0	0,1	0,1	0,4
Sulfamides	1,9	0,4	0,7	0,8	0,7
Triméthoprim	0,9	0,3	0,2	0,3	0,6
Chloramphénicol	1	0,4	0,1	0,9	1
Tétracycline	3	1	1	2,1	2,3
Azithromycine	< 0,1	0	0	< 0,1	0,1
Colistine	0	0	< 0,1	0	0

n : Nombre de souches étudiées

N : Nombre de souches reçues au CNR-ESS (une seule par patient).

SD : 0,06 < CMI ≤ 0,5 mg/L

HN : CMI > 0,5 mg/L

Tableau 20. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le sérotype Enteritidis

Antibiotique	% de souches résistantes (ATB)				
	2019 (n = 87) (N = 1 748)	2020 (n = 101) (N = 1 816)	2021 (n = 105) (N = 2 086)	2022 (n = 218) (N = 2 077)	2023 (n = 178) (N = 1 783)
Aminopénicillines	5,5	1	1,3	2,4	2
C3G	0	0	0	0,2	0
Carbapénèmes	0	0	0	0	0
Gentamicine	0	0	0	0,2	0
Acide nalidixique	21,1	10	11,3	21,2	25,6
Ciprofloxacine SD	16,5	10	11,3	20,7	27,8
Ciprofloxacine HN	0,9	0	0	0,5	0,4
Sulfamides	1,8	1	0	0,5	0,9
Triméthoprim	1,8	1	0,6	0	0,4
Chloramphénicol	1,8	1	0	0,7	2,6
Tétracycline	3,7	1	0,6	2,2	3,3
Azithromycine	0	0	0	0	0,2
Colistine	24,8	8	7,5	9,5	17,4

n : Nombre de souches étudiées

N : Nombre de souches reçues au CNR-ESS (une seule par patient).

SD : 0,06 < CMI ≤ 0,5 mg/L

HN : CMI > 0,5 mg/L

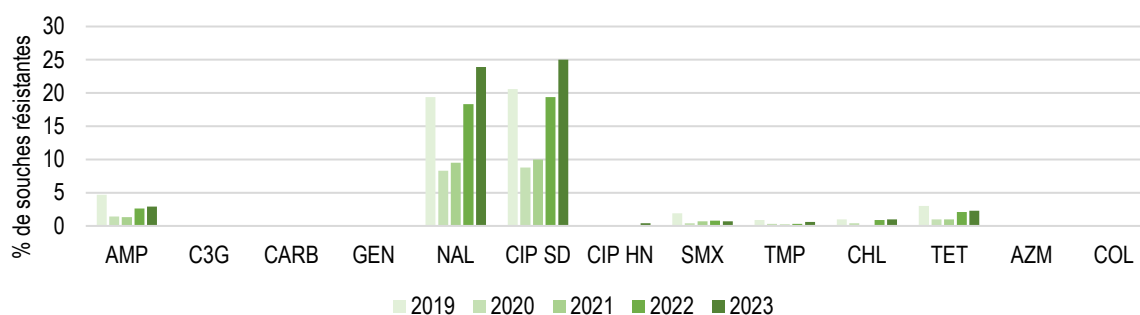


Figure 12. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le sérotype Enteritidis

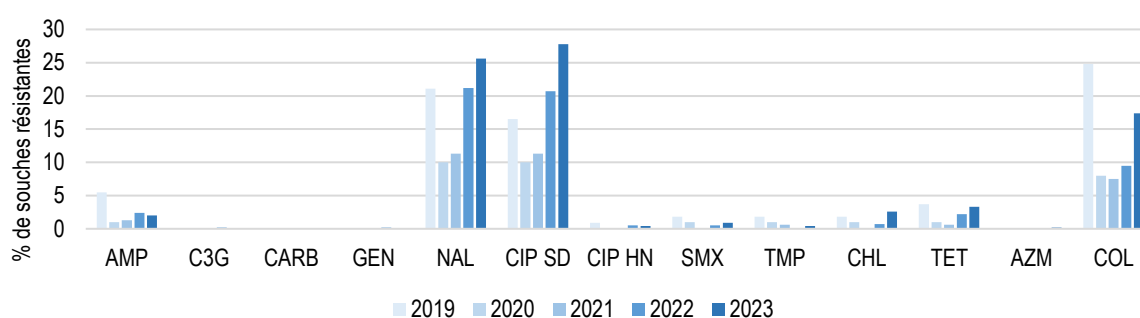


Figure 13. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le sérotype Enteritidis

En **2023**, les souches du sérotype Enteritidis étaient de façon générale sensibles aux antibiotiques, avec de façon isolée une sensibilité diminuée à la ciprofloxacine chez 25-27 % des souches.

La résistance à la **colistine** (CMI = 4-8 mg/L) a été observée pour 80 souches du sérotype Enteritidis (17,4% des 461 analysées), mais aucun gène du type **mcr** n'a été identifié. Comme décrit précédemment, il a été proposé que des variations génétiques au niveau de la synthèse du lipopolysaccharide (LPS), notamment pour les sérotypes du groupe D (Enteritidis, Dublin), pourraient être responsables de ce phénotype (Ricci *et al.* mBio 2020).

Aucune souche de ce sérotype n'était résistante aux céphalosporines de 3^e génération, aux carbapénèmes ou à l'azithromycine.

Résistance aux antibiotiques du variant 1,4,[5],12:i :- (monophasique)

Le **Tableau 21** et le **Tableau 22**, ainsi que la **Figure 14** et la **Figure 15** montrent l'évolution des résistances aux antibiotiques déduites (résistome) ou observées (antibiogramme) chez les souches humaines du variant 1,4,[5],12:i:- (monophasique), entre 2019 et 2023.

Tableau 21. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le variant 1,4,[5],12:i:- (monophasique)

Antibiotique	% de souches résistantes (WGS)				
	2019	2020	2021	2022	2023
	(n = 1 571) (N = 1 748)	(n = 1 816) (N = 1 816)	(n = 2 086) (N = 2 086)	(n = 2 077) (N = 2 077)	(n = 1 783) (N = 1 783)
Aminopénicillines	82	83,5	84,3	85	84,5
C3G	0,5	0,3	0,5	0,4	0,2
Carbapénèmes	0	0	0	0	0
Gentamicine	0,1	0,1	2	5,7	1,2
Acide nalidixique	0,4	0,5	0,4	0,7	0,8
Ciprofloxacine SD	3,2	2,5	6,9	3,7	4,7
Ciprofloxacine HN	0,1	0,1	0,1	0	0,2
Sulfamides	76,4	80	82,1	81,2	79,7
Triméthoprim	7	8,8	9	10,5	10
Chloramphénicol	4,2	3,7	4,4	9,1	4,5
Tétracycline	83,6	79,6	81	78	78,5
Azithromycine	0,4	0,4	0,5	0,1	0,5
Colistine	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1

n : Nombre de souches étudiées

N : Nombre de souches reçues au CNR-ESS (une seule par patient).

SD : $0,06 < \text{CMI} \leq 0,5 \text{ mg/L}$

HN : $\text{CMI} > 0,5 \text{ mg/L}$

Tableau 22. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le variant 1,4,[5],12:i:- (monophasique)

Antibiotique	% de souches résistantes (ATB)				
	2019	2020	2021	2022	2023
	(n = 87) (N = 1 748)	(n = 101) (N = 1 816)	(n = 105) (N = 2 086)	(n = 218) (N = 2 077)	(n = 178) (N = 1 783)
Aminopénicillines	78,2	78,2	88,6	83,5	86,5
C3G	0	0	1,9	1,4	0
Carbapénèmes	0	0	0	0	0
Gentamicine	1,1	2	2,9	4,6	0,6
Acide nalidixique	0	2	6,7	4,1	0,6
Ciprofloxacine SD	0	2	10,5	4,1	6,2
Ciprofloxacine HN	0	0	1	1,4	0
Sulfamides	73,6	75,2	83,8	79,8	79,2
Triméthoprim	5,7	2	10,5	11,5	10,7
Chloramphénicol	2,3	0	6,7	8,7	5,6
Tétracycline	75,9	76,2	81,5	78,4	78,7
Azithromycine	0	0	2,9	1,4	1,7
Colistine	0	0	1	0,5	0

n : Nombre de souches étudiées

N : Nombre de souches reçues au CNR-ESS (une seule par patient).

SD : $0,06 < \text{CMI} \leq 0,5 \text{ mg/L}$

HN : $\text{CMI} > 0,5 \text{ mg/L}$

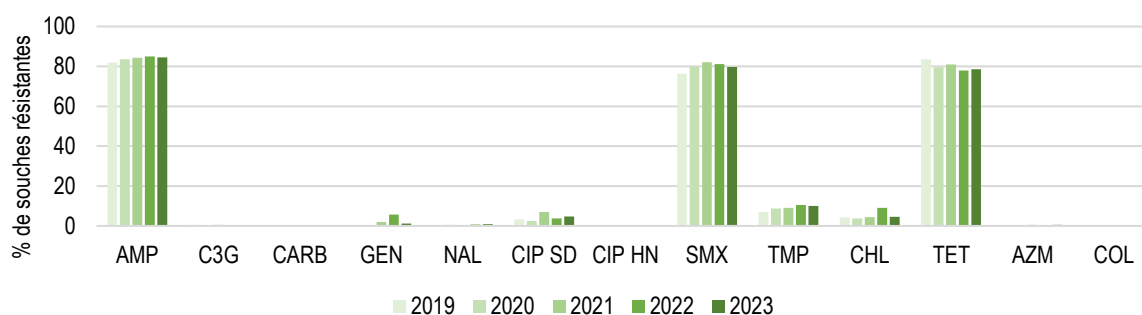


Figure 14. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le variant 1,4,[5],12:i:- (monophasique)

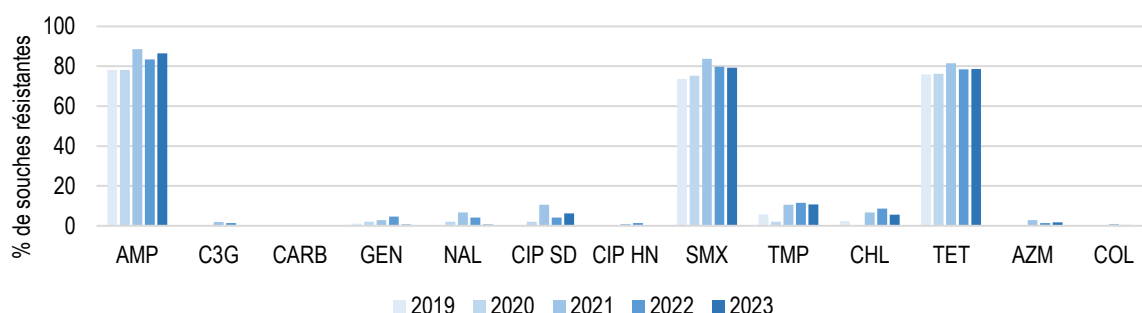


Figure 15. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le variant 1,4,[5],12:i:- (monophasique)

En 2023, 1 152 souches du variant 1,4,[5],12:i:- (monophasique) (64,6% des 1 783 analysées) présentaient un profil de résistance de type **AMP-SMX-TET**. De plus, neuf de ces souches portaient des gènes de type *mph*, associés à la résistance à l'**azithromycine** : deux *mph(A)*, deux *mph(B)* et cinq *mph(G)*. Cette résistance a aussi été mise en évidence par antibiogramme pour trois d'entre elles.

De plus, trois souches étaient résistantes aux céphalosporines de 3^e génération par production :

- d'une **BLSE** avec un profil de résistance BLSE-GEN-CHL-SMX-TMP-TET-CIP_{SD} déduit du résistome (*bla*_{CTX-M-65} ; *aac(3)_IVa* ; *floR*, *cmla1* ; *sul2* ; *dftA14* ; *tet(A)*, *tet(B)* ; *qnrS1*) et isolée des selles d'un nourrisson sans notion de voyage.
- d'une **BLSE** avec un profil de résistance BLSE-SMX-TET déduit du résistome (*bla*_{CTX-M-9} ; *sul1* ; *tet(B)*) et isolée des selles d'un enfant de trois ans sans notion de voyage.
- d'une **AmpC** avec un profil de résistance AmpC-SMX-CIP_{SD} déduit du résistome (*bla*_{DHA-1} ; *sul1*, *sul2* ; *qnrB4*) et isolée d'un patient âgé de 90 ans sans notion de voyage.

Aucune souche n'a été résistante aux carbapénèmes ni portait des gènes associés à ce type de résistance.

Une souche du variant 1,4,[5],12:i:- (monophasique) portait le gène **mcr-3**, associé à la résistance à la colistine ; cependant cette souche ne faisait pas partie de la sélection aléatoire des souches analysées par antibiogramme et donc sa résistance à la colistine n'a pas été encore testée.

Résistance aux antibiotiques du sérotype Typhimurium

Le **Tableau 23** et le **Tableau 24**, ainsi que la **Figure 16** et la **Figure 17** montrent l'évolution des résistances aux antibiotiques déduites (résistome) ou observées (antibiogramme) chez les souches humaines du sérotype Typhimurium, entre 2019 et 2023.

Tableau 23. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le sérotype Typhimurium

Antibiotique	% de souches résistantes (WGS)				
	2019	2020	2021	2022	2023
	(N = 983) (N = 1 083)	(n = 791) (N = 791)	(n = 1 044) (N = 1 044)	(n = 1 135) (N = 1 135)	(n = 1 263) (N = 1 263)
Aminopénicillines	37	33,8	24,6	22	28,5
C3G	2,3	1,4	0,9	1,1	1
Carbapénèmes	0	0	0	0	0
Gentamicine	0,5	0	1,4	1,2	1,1
Acide nalidixique	4,5	7,3	4,1	6,1	4,5
Ciprofloxacine SD	9,9	9,4	5,7	8,5	7
Ciprofloxacine HN	0,4	0,4	0,4	0,5	0,8
Sulfamides	20,1	36,3	27,2	29,5	32,6
Triméthoprim	9,2	6,6	3,8	6,6	6,9
Chloramphénicol	20,7	22,8	13,4	16,6	18,8
Tétracycline	31,3	34	26	25,2	26,5
Azithromycine	0,5	0,5	0,3	0,4	0,5
Colistine	0	0	0,1	0,1	0,1

n : Nombre de souches étudiées

N : Nombre de souches reçues au CNR-ESS (une seule par patient).

SD : $0,06 < \text{CMI} \leq 0,5 \text{ mg/L}$

HN : $\text{CMI} > 0,5 \text{ mg/L}$

Tableau 24. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le sérotype Typhimurium

Antibiotique	% de souches résistantes (ATB)				
	2019	2020	2021	2022	2023
	(n = 103) (N = 1 043)	(n = 101) (N = 791)	(n = 116) (N = 1 044)	(n = 116) (N = 1 135)	(n = 126) (N = 1 263)
Aminopénicillines	43,7	34,7	23,6	19,8	22,2
C3G	3,9	1	0,9	0,9	1,6
Carbapénèmes	0	0	0	0	0
Gentamicine	4,9	0	1,9	0,9	1,6
Acide nalidixique	7,8	11,9	10,4	9,5	4,8
Ciprofloxacine SD	11,7	11,9	11,3	8,6	7,1
Ciprofloxacine HN	1,9	0	0	1,7	0,8
Sulfamides	36,9	41,6	28,3	25,9	29,4
Triméthoprim	11,7	2	3,8	4,3	7,1
Chloramphénicol	23,3	24,8	20,8	17,2	16,7
Tétracycline	32	38,6	31,1	24,1	22,2
Azithromycine	0	0	0	0	0
Colistine	1	2	6,6	0	0,8

n : Nombre de souches étudiées

N : Nombre de souches reçues au CNR-ESS (une seule par patient).

SD : $0,06 < \text{CMI} \leq 0,5 \text{ mg/L}$

HN : $\text{CMI} > 0,5 \text{ mg/L}$

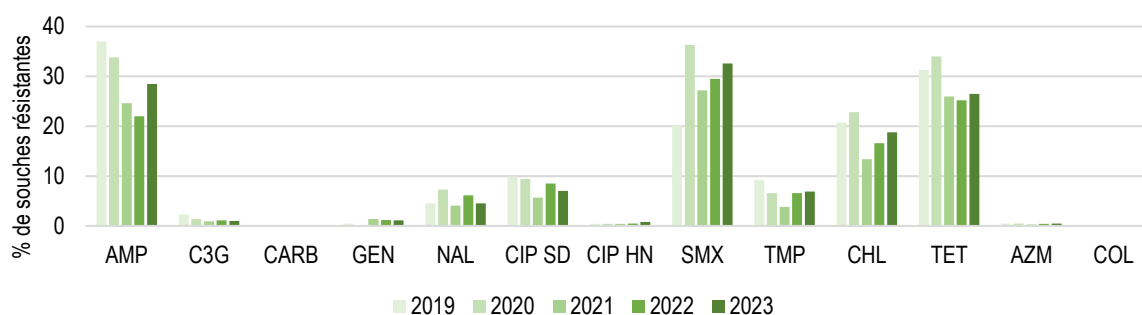


Figure 16. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le sérotype Typhimurium

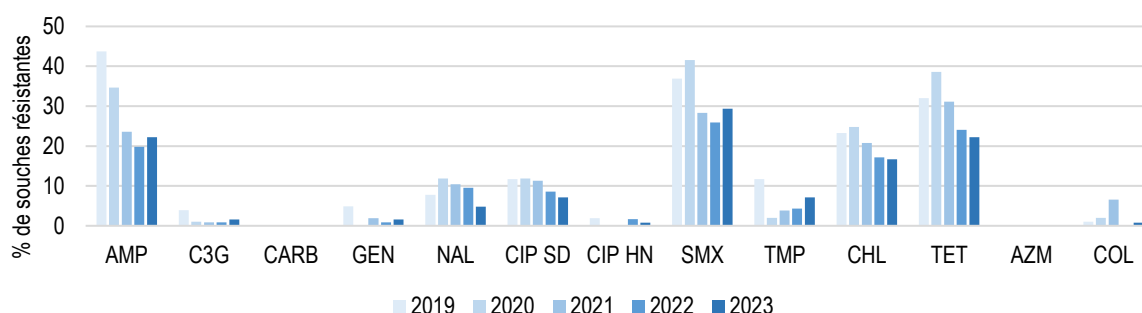


Figure 17. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le sérotype Typhimurium

En **2023**, le profil de résistance AMP-CHL-SMX-TET restait le plus fréquent chez le sérotype Typhimurium (205/1 263, soit 16,23%).

De plus, 13 souches étaient résistantes aux céphalosporines de 3^e génération :

- Une souche **AmpC** (gène *bla_{CMY-4}*) avec un profil AmpC isolé.
- Quatre souches **BLSE** (gène *bla_{CTX-M-1}*) avec les profils :
 - BLSE
 - BLSE-AZM (*mph(A)*)
 - BLSE-SMX-TMP-TET-CIP_{SD} (*sul2* ; *dfrA14* ; *tet(A)* ; *qnrS1*)
- Deux souches **BLSE** (gène *bla_{CTX-M-9}*) avec les profils :
 - BLSE-SMX-TET-CIP_{SD} (*sul1* ; *tet(A)* ; *qnrA1*)
 - BLSE-CHL-SMX-TMP-TET-CIP_{SD} (*catA1* ; *sul1* ; *dfrA16* ; *tet(A)* ; *qnrA1*)
- Six souches **BLSE** (gène *bla_{CTX-M-15}*) avec les profils :
 - BLSE-GEN-CHL-TMP-TET (*aac(3)_IIa* ; *catA1* ; *dfrA14* ; *tet(A)*)
 - BLSE-GEN-CHL-TMP-TET-CIP_{SD} (*aac(3)_IIa* ; *catA1* ; *dfrA14* ; *tet(A)*) ; *qnrB1*)
 - BLSE-GEN-CHL-SMX-TMP-TET-CIP_{HN} (*aac(3)_IIa* ; *catA1*, *catB3* ; *sul2* ; *dfrA14* ; *tet(A)* ; *aac(6')_Ib_cr* ; *qnrB1*)

Aucune souche du sérotype Typhimurium n'était résistante aux carbapénèmes en **2023**.

Une souche portait le gène **mcr-3** de résistance à la colistine, dans un contexte de multirésistance AMP-CHL-SMX-TET-COL-CIP_{HN} (*bla_{CARB-2}* ; *floR* ; *sul1* ; *tet(G)* ; *qnrB19* ; *gyrA_D87N*).

Résistance aux antibiotiques du sérotype Kentucky

Le **Tableau 25** et le **Tableau 26**, ainsi que la **Figure 18** et la **Figure 19** montrent l'évolution des résistances aux antibiotiques déduites (résistome) ou observées (antibiogramme) chez les souches humaines du sérotype Kentucky, entre 2019 et 2023.

Tableau 25. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le sérotype Kentucky

Antibiotique	% de souches résistantes (WGS)				
	2019	2020	2021	2022	2023
	(n = 111) (N = 112)	(n = 40) (N = 40)	(n = 42) (N = 42)	(n = 143) (N = 143)	(n = 156) (N = 156)
Aminopénicillines	61,3	77,5	61,9	53,2	71,8
C3G	0,9	7,5	2,4	4,5	7,7
Carbapénèmes	0	0	0	0	0
Gentamicine	45,9	47,5	19	28,2	34,6
Acide nalidixique	57,7	67,5	76,2	63,5	87,8
Ciprofloxacine SD	0	2,5	0	3,2	1,3
Ciprofloxacine HN	57,7	67,5	76,2	62,8	87,8
Sulfamides	67,6	80	50	55,8	66
Triméthoprim	15,3	22,5	28,6	26,9	30,1
Chloramphénicol	9,9	10	4,8	5,8	12,2
Tétracycline	72,1	85	57,1	62,2	78,8
Azithromycine	0,9	7,5	2,4	7,7	13,5
Colistine	0,9	2,5	0	0	0,6

n : Nombre de souches étudiées

N : Nombre de souches reçues au CNR-ESS (une seule par patient).

SD : $0,06 < \text{CMI} \leq 0,5 \text{ mg/L}$

HN : $\text{CMI} > 0,5 \text{ mg/L}$

Tableau 26. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le sérotype Kentucky

Antibiotique	% de souches résistantes (ATB)				
	2019	2020	2021	2022	2023
	(n = 110) (N = 112)	(n = 40) (N = 40)	(n = 42) (N = 42)	(n = 142) (N = 143)	(n = 155) (N = 156)
Aminopénicillines	60,9	77,5	61,9	57,7	72,7
C3G	0,9	7,5	2,4	4,2	7,8
Carbapénèmes	0	0	0	0	0
Gentamicine	46,4	47,5	19	28,9	33,1
Acide nalidixique	78,2	90	76,2	71,8	88,3
Ciprofloxacine SD	0	2,5	0	2,8	0,6
Ciprofloxacine HN	78,2	87,5	76,2	69	89
Sulfamides	68,2	77,5	50	61,3	66,2
Triméthoprim	13,6	22,5	28,6	29,6	30,5
Chloramphénicol	7,3	27,5	9,5	6,3	14,9
Tétracycline	71,8	85	57,1	68,3	79,2
Azithromycine	0,9	5	4,8	8,5	13,6
Colistine	0,9	2,5	0	0	0,6

n : Nombre de souches étudiées

N : Nombre de souches reçues au CNR-ESS (une seule par patient).

SD : $0,06 < \text{CMI} \leq 0,5 \text{ mg/L}$

HN : $\text{CMI} > 0,5 \text{ mg/L}$

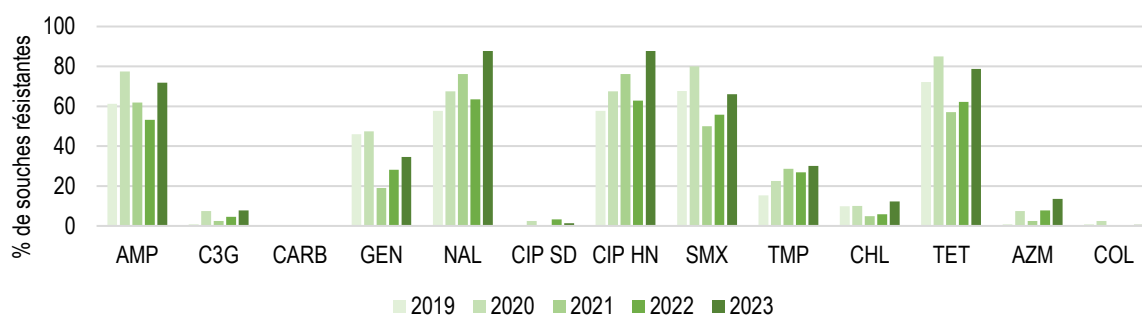


Figure 18. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le sérotype Kentucky

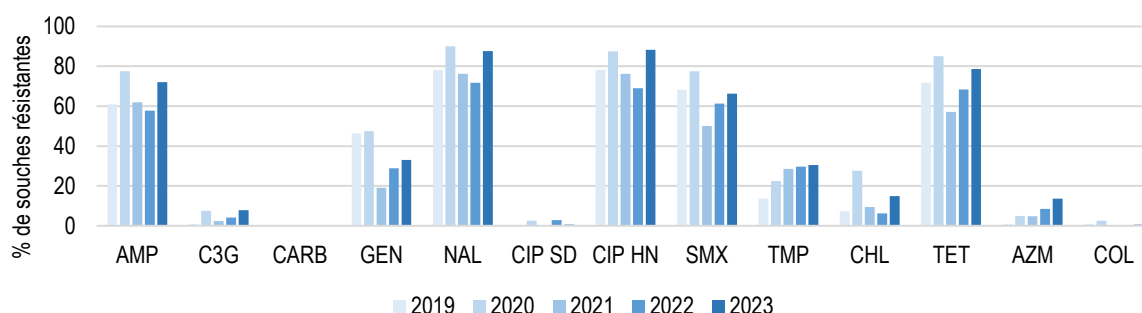


Figure 19. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le sérotype Kentucky

Le sérotype **Kentucky** a été étudié en détail au CNR-ESS depuis plus de 17 ans du fait de l'identification au début des années 2000 d'un clone (ST198-X1) multirésistant aux antibiotiques (Weill *et al.* Emerging Infectious Diseases 2006 ; Le Hello *et al.* Journal of Infectious Diseases 2011 ; Le Hello *et al.* Lancet Infectious Diseases 2013 ; Hawkey *et al.* Microbial Genomics 2019).

En **2023**, seules 15 sur les 156 souches analysées (**9,61 %**) étaient **sensibles** à l'ensemble des antibiotiques testés.

Avec 137 souches (**88,3 %**) résistantes à haut niveau (CMI > 0,5 mg/L) à la **ciprofloxacine** en lien avec une triple mutation chromosomique (*gyrA* S83F ; *gyrA* D87G ; *parC* S80I), le sérotype Kentucky représentait **54,1 %** des souches de *Salmonella* avec ce niveau de résistance aux quinolones. Seules huit souches (5,12 %) avaient présenté ces mutations QRDR comme unique mécanisme de résistance aux antibiotiques, alors que 40 souches (25,6 %) les avaient présenté dans un contexte de multirésistance AMP-SMX-TMP-TET-CIP_{HN}.

De plus, 12 (**7,7 %**) souches du sérotype Kentucky avaient présenté des résistances de type **BLSE** :

- Huit souches BLSE-GEN-SMX-TET-CIP_{HN} (*bla*_{CTX-M-14b} ; *aac*(3)_I*d* ; *sul*1 ; *tet*(A) ; *gyrA* S83F_D87G ; *parC* S80I). En lien avec des voyages en Egypte (n = 3).
- Quatre souches BLSE-TET-CIP_{HN} (*bla*_{CTX-M-55} ; *tet*(A) ; *gyrA* S83F_D87G ; *parC* S80I). En lien avec des voyages en Inde (n = 3).

En **2023**, 21 souches (**13,6 %**) de sérotype Kentucky étaient résistantes à l'**azithromycine** (*mph*(A)). Pour neuf patients, une notion de voyage au Maghreb avait été signalée (Maroc, Algérie, Egypte).

Aucune souche de ce sérotype n'était résistante aux carbapénèmes ou à la colistine, en 2023.

Résistance aux antibiotiques du sérotype Derby

Le **Tableau 27** et le **Tableau 28**, ainsi que la **Figure 20** et la **Figure 21** montrent l'évolution des résistances aux antibiotiques déduites (résistome) ou observées (antibiogramme) chez les souches humaines du sérotype Derby, entre 2019 et 2023.

Tableau 27. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le sérotype Derby

Antibiotique	% de souches résistantes (WGS)				
	2019	2020	2021	2022	2023
	(n = 122) (N = 130)	(n = 132) (N = 132)	(n = 126) (N = 126)	(n = 118) (N = 118)	(n = 138) (N = 138)
Aminopénicillines	7,4	5,3	5,6	5,1	5,1
C3G	0,8	0,8	0	0	1,4
Carbapénèmes	0	0	0	0	0
Gentamicine	0	0	0	0	0,7
Acide nalidixique	1,6	0,8	0	1,7	0
Ciprofloxacine SD	4,9	2,3	0,8	5,9	2,9
Ciprofloxacine HN	0,8	0	0	0	0
Sulfamides	44,3	40,2	46,8	22	31,2
Triméthoprim	4,9	3,8	6,3	1,7	2,9
Chloramphénicol	2,5	2,3	0,8	0,8	0,7
Tétracycline	44,3	32,6	36,5	20,3	25,4
Azithromycine	0	0	0	0	0
Colistine	0	0	0	0	0

n : Nombre de souches étudiées

N : Nombre de souches reçues au CNR-ESS (une seule par patient).

SD : $0,06 < \text{CMI} \leq 0,5$ mg/L

HN : $\text{CMI} > 0,5$ mg/L

Tableau 28. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le sérotype Derby

Antibiotique	% de souches résistantes (ATB)				
	2019	2020	2021	2022	2023
	(n = 65) (N = 130)	(n = 67) (N = 132)	(n = 65) (N = 126)	(n = 17) (N = 118)	(n = 14) (N = 138)
Aminopénicillines	6,2	6	10,8	0	0
C3G	0	1,5	0	0	0
Carbapénèmes	0	0	0	0	0
Gentamicine	0	0	0	0	0
Acide nalidixique	0,5	1,5	1,5	11,8	0
Ciprofloxacine SD	7,7	3	1,5	11,8	7,1
Ciprofloxacine HN	0	0	0	0	0
Sulfamides	47,7	49,3	43,1	11,8	57,1
Triméthoprim	9,2	4,5	9,2	0	0
Chloramphénicol	4,6	16,4	1,5	0	0
Tétracycline	49,2	38,8	32,3	11,8	42,9
Azithromycine	0	0	3,1	0	0
Colistine	1,5	0	0	0	0

n : Nombre de souches étudiées

N : Nombre de souches reçues au CNR-ESS (une seule par patient).

SD : $0,06 < \text{CMI} \leq 0,5$ mg/L

HN : $\text{CMI} > 0,5$ mg/L

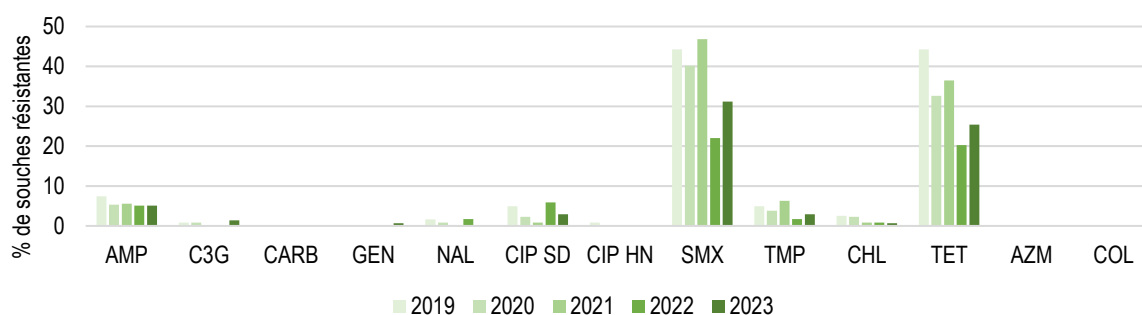


Figure 20. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le sérotype Derby

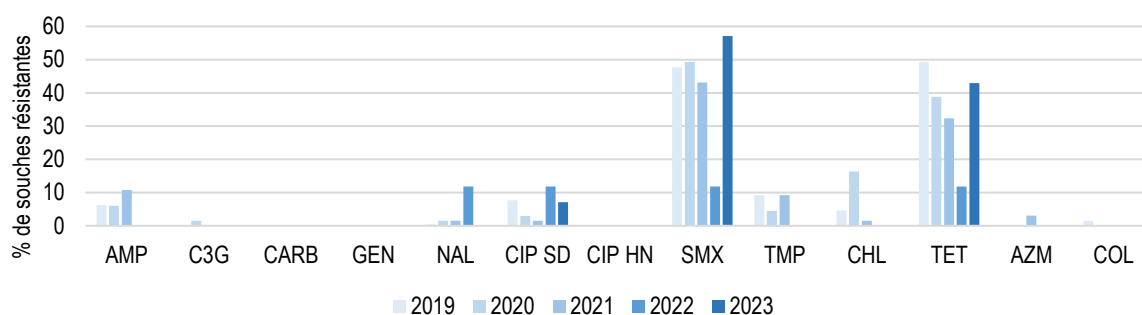


Figure 21. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le sérotype Derby

En 2023, les souches du sérotype Derby étaient généralement **sensibles** aux antibiotiques (89 souches, 64,4 %). Le profil de résistance **SMX-TET** (*sul1* et *tet(A)*) était présent chez 34 souches (24,6 %).

Deux souches (1,4 %) avaient présenté des résistances aux céphalosporines de 3^e génération : une souche **BLSE** (*bla_{CTX-M-1}*) et une souche **AmpC-TET** (*bla_{CMY-2}* ; *tet(C)*). Aucune notion de voyage n'avait été signalée pour ces patients. Et quatre souches présentaient une sensibilité diminuée à la **ciprofloxacine** (*qnrS1* ; *qnrB19*).

Résistance aux antibiotiques du sérotype Dublin

Le **Tableau 29** et le **Tableau 30**, ainsi que la **Figure 22** et la **Figure 23** montrent l'évolution des résistances aux antibiotiques déduites (résistome) ou observées (antibiogramme) chez les souches humaines du sérotype Dublin, entre 2019 et 2023.

Tableau 29. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le sérotype Dublin

Antibiotique	% de souches résistantes (WGS)				
	2019	2020	2021	2022	2023
	(n = 73) (N = 90)	(n = 89) (N = 89)	(n = 49) (N = 49)	(n = 53) (N = 53)	(n = 65) (N = 65)
Aminopénicillines	0	2,2	0	1,9	3,1
C3G	0	0	0	0	0
Carbapénèmes	0	0	0	0	0
Gentamicine	0	1,1	0	1,9	0
Acide nalidixique	4,1	2,2	2	11,3	3,1
Ciprofloxacine SD	2,7	1,1	2	11,3	3,1
Ciprofloxacine HN	1,4	1,1	0	0	0
Sulfamides	4,1	3,4	2	1,9	7,7
Triméthoprim	1,4	0	0	0	1,5
Chloramphénicol	4,1	2,2	2	1,9	7,7
Tétracycline	1,4	3,4	0	9	0
Azithromycine	0	0	0	0	0
Colistine	0	0	0	0	0

n : Nombre de souches étudiées

N : Nombre de souches reçues au CNR-ESS (une seule par patient).

SD : 0,06 < CMI ≤ 0,5 mg/L

HN : CMI > 0,5 mg/L

Tableau 30. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le sérotype Dublin

Antibiotique	% de souches résistantes (ATB)				
	2019	2020	2021	2022	2023
	(n = 41) (N = 90)	(n = 42) (N = 89)	(n = 26) (N = 49)	(n = 5) (N = 53)	(n = 7) (N = 65)
Aminopénicillines	2,4	2,4	0	20	0
C3G	0	0	0	0	0
Carbapénèmes	0	0	0	0	0
Gentamicine	0	2,4	0	20	0
Acide nalidixique	4,9	2,4	3,8	20	0
Ciprofloxacine SD	2,4	0	3,8	20	0
Ciprofloxacine HN	2,4	2,4	0	0	0
Sulfamides	2,4	4,8	0	20	0
Triméthoprim	2,4	0	0	0	0
Chloramphénicol	0	4,8	3,8	20	0
Tétracycline	2,4	2,4	0	20	0
Azithromycine	0	2,4	0	0	0
Colistine	85,4	88,1	80,8	100	85,7

n : Nombre de souches étudiées

N : Nombre de souches reçues au CNR-ESS (une seule par patient).

SD : 0,06 < CMI ≤ 0,5 mg/L

HN : CMI > 0,5 mg/L

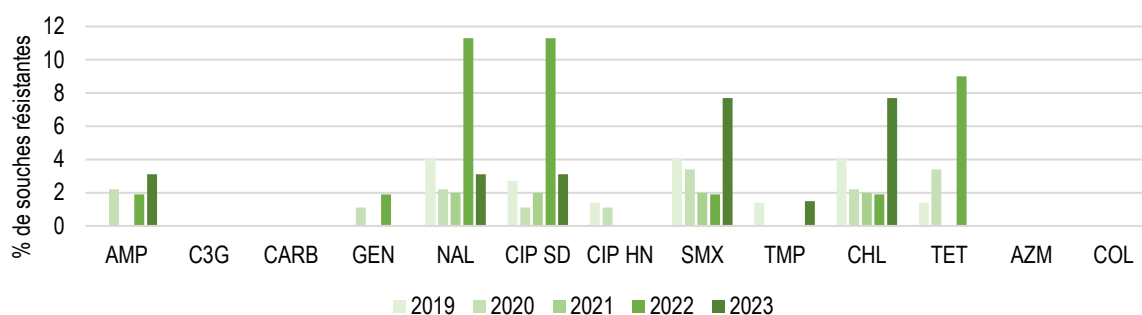


Figure 22. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le sérotype Dublin

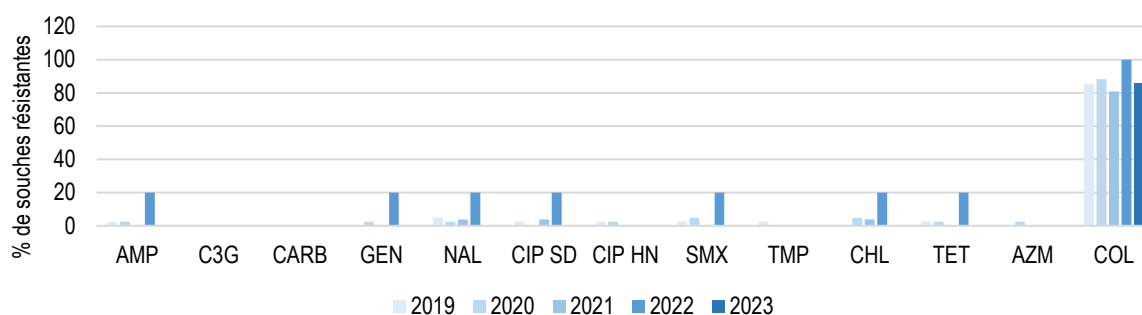


Figure 23. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le sérotype Dublin

Le CNR-ESS analyse les souches de sérotype Dublin du fait de la sévérité des infections causées par ce sérotype. En 2023, seulement 20 (30,8 %) des 65 souches reçues étaient issues des selles. A noter également que 69,2 % des patients étaient âgés de 60 ans et plus.

Les souches de sérotype Dublin sont généralement très sensibles aux antibiotiques. Une souche avait présenté un profil AMP-CHL-SMX-CIP_{SD} (*bla*_{TEM-1}; *catA1*; *sul1*, *sul2*; *gyrA_S83F*) et une autre, un profil AMP-CHL-SMX-TMP (*bla*_{TEM-1}; *floR*; *sul1*, *sul2*; *dfrA1*). Aucune notion de voyage n'a été signalée pour les patients.

En 2023, la résistance à la **colistine** (CMI = 4-8 mg/L) avait été observée pour six souches du sérotype Dublin (85,7% des sept analysées), mais aucun gène du type **mcr** n'a été identifié pour aucune des souches. Comme déjà décrit, il a été proposé que des variations génétiques au niveau de la synthèse du lipopolysaccharide (LPS), notamment pour les sérotypes du groupe D (Enteritidis, Dublin), pourraient être responsables de ce phénotype (Ricci *et al.* mBio 2020).

Résistance aux antibiotiques du sérotype Hadar

Le **Tableau 31** et le **Tableau 32**, ainsi que la **Figure 24** et la **Figure 25** montrent l'évolution des résistances aux antibiotiques déduites (résistome) ou observées (antibiogramme) chez les souches huamines du sérotype Hadar, entre 2019 et 2023.

Tableau 31. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le sérotype Hadar

Antibiotique	% de souches résistantes (WGS)				
	2019	2020	2021	2022	2023
	(n = 38) (N = 44)	(n = 40) (N = 40)	(n = 46) (N = 46)	(n = 82) (N = 82)	(n = 40) (N = 40)
Aminopénicillines	10,5	7,5	6,5	3,7	2,5
C3G	2,6	0	0	0	0
Carbapénèmes	0	0	0	0	0
Gentamicine	0	0	0	0	0
Acide nalidixique	50	50	32,6	34,1	52,2
Ciprofloxacine SD	71,1	70	60,9	87,8	55
Ciprofloxacine HN	0	5	2,2	4,9	10
Sulfamides	7,9	0	0	1,2	2,5
Triméthoprim	7,9	0	0	1,2	0
Chloramphénicol	0	0	0	1,2	0
Tétracycline	86,8	82,5	65,2	90,2	70
Azithromycine	0	0	0	0	0
Colistine	0	0	0	0	0

n : Nombre de souches étudiées

N : Nombre de souches reçues au CNR-ESS (une seule par patient).

SD : $0,06 < \text{CMI} \leq 0,5 \text{ mg/L}$

HN : $\text{CMI} > 0,5 \text{ mg/L}$

Tableau 32. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le sérotype Hadar

Antibiotique	% de souches résistantes (ATB)				
	2019	2020	2021	2022	2023
	(n = 22) (N = 44)	(n = 21) (N = 40)	(n = 25) (N = 46)	(n = 9) (N = 82)	(n = 5) (N = 40)
Aminopénicillines	9,1	9,5	0	11,1	0
C3G	4,5	0	0	0	0
Carbapénèmes	0	0	0	0	0
Gentamicine	0	0	0	0	0
Acide nalidixique	86,4	81	48	0	20
Ciprofloxacine SD	86,4	71,4	60	77,8	60
Ciprofloxacine HN	4,5	9,5	8	0	0
Sulfamides	9,1	0	0	0	0
Triméthoprim	9,1	0	0	0	0
Chloramphénicol	0	0	0	0	0
Tétracycline	95,5	81	60	77,8	60
Azithromycine	0	0	0	0	0
Colistine	0	0	0	0	0

n : Nombre de souches étudiées

N : Nombre de souches reçues au CNR-ESS (une seule par patient).

SD : $0,06 < \text{CMI} \leq 0,5 \text{ mg/L}$

HN : $\text{CMI} > 0,5 \text{ mg/L}$

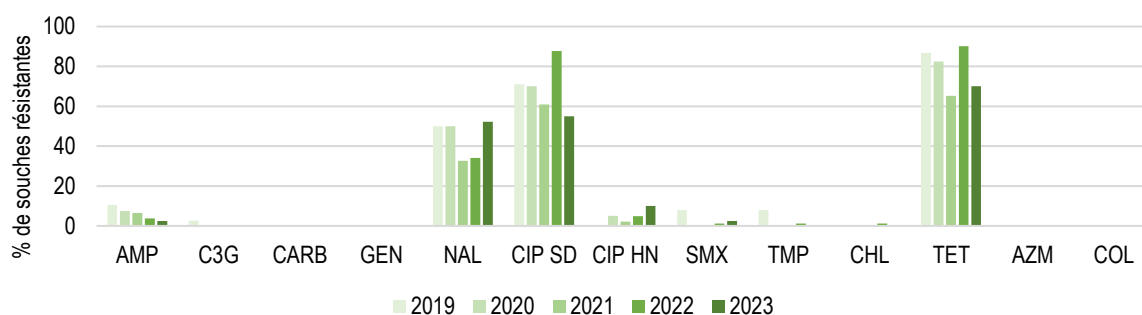


Figure 24. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le sérotype Hadar

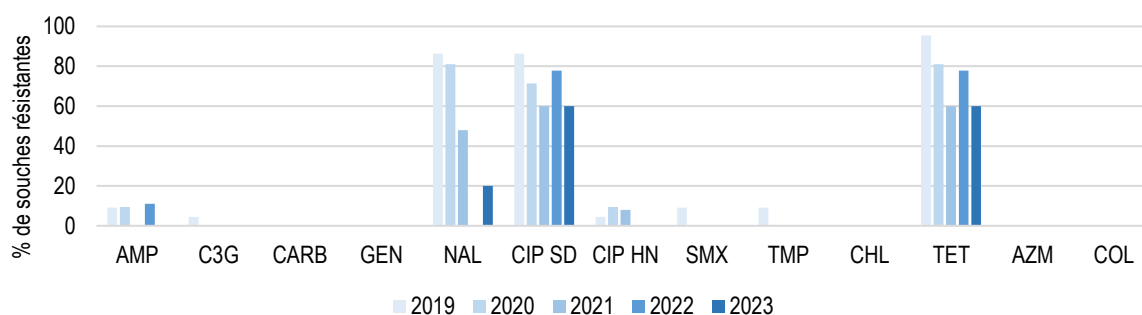


Figure 25. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le sérotype Hadar

Les souches du sérotype Hadar présentaient peu de résistances, à l'exception de la résistance à la tétracycline (28 souches, 70 %) et aux fluoroquinolones. Pour cette dernière résistance :

- sensibilité diminuée pour 17 souches causée par le gène *qnrB19* (cinq souches) ou par des mutations QRDR sur la gyrase *gyrA* (D87N pour 13 souches, D87Y pour trois souches et S83Y pour une souche).
- résistance de haut niveau pour quatre souches due à l'association du gène *qnrB19* et d'une mutation QRDR sur *gyrA* (D87N pour deux souches, D87Y pour une souche et S83Y pour une souche).

Résistance aux antibiotiques du sérotype Infantis

Le **Tableau 33** et le **Tableau 34**, ainsi que la **Figure 26** et la **Figure 27** montrent l'évolution des résistances aux antibiotiques déduites (résistome) ou observées (antibiogramme) chez les souches humaines du sérotype Infantis, entre 2019 et 2023.

Tableau 33. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le sérotype Infantis

Antibiotique	% de souches résistantes (WGS)				
	2019	2020	2021	2022	2023
	(n = 264) (N = 285)	(n = 160) (N = 160)	(n = 256) (N = 256)	(n = 216) (N = 216)	(n = 271) (N = 271)
Aminopénicillines	6,8	8,8	5,1	3,2	11,1
C3G	3	1,3	1,2	0,5	3,7
Carbapénèmes	0	0	0	0	0
Gentamicine	0,8	0	1,2	1,4	3
Acide nalidixique	11,7	16,3	12,1	19,9	19,6
Ciprofloxacine SD	11,7	15,6	13,3	20,8	18,1
Ciprofloxacine HN	0,8	1,3	0	0,9	2,2
Sulfamides	15,9	20	14,8	19	25,8
Triméthoprim	8,3	11,3	7,4	8,8	17,7
Chloramphénicol	3	1,9	1,2	0,9	10,3
Tétracycline	16,3	18,1	12,5	18,5	24
Azithromycine	0	0	0,4	0	0
Colistine	0	0	0	0	0

n : Nombre de souches étudiées

N : Nombre de souches reçues au CNR-ESS (une seule par patient).

SD : $0,06 < \text{CMI} \leq 0,5 \text{ mg/L}$

HN : $\text{CMI} > 0,5 \text{ mg/L}$

Tableau 34. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le sérotype Infantis

Antibiotique	% de souches résistantes (ATB)				
	2019	2020	2021	2022	2023
	(n = 140) (N = 285)	(n = 82) (N = 160)	(n = 129) (N = 256)	(n = 17) (N = 216)	(n = 28) (N = 271)
Aminopénicillines	5,7	7,3	4,7	5,9	0
C3G	1,4	0	0,8	5,9	0
Carbapénèmes	0	0	0	0	0
Gentamicine	0	2,4	0,8	5,9	0
Acide nalidixique	10,7	15,9	16,3	23,5	25
Ciprofloxacine SD	10,7	7,3	16,3	11,8	17,9
Ciprofloxacine HN	2,9	9,8	7	11,8	7,1
Sulfamides	10,7	14,6	18,6	23,5	32,1
Triméthoprim	5	7,3	9,3	17,6	21,4
Chloramphénicol	0,7	4,9	3,1	0	17,9
Tétracycline	12,1	12,2	14,7	23,5	32,1
Azithromycine	0	0	1,6	0	0
Colistine	0	0	0	0	0

n : Nombre de souches étudiées

N : Nombre de souches reçues au CNR-ESS (une seule par patient).

SD : $0,06 < \text{CMI} \leq 0,5 \text{ mg/L}$

HN : $\text{CMI} > 0,5 \text{ mg/L}$

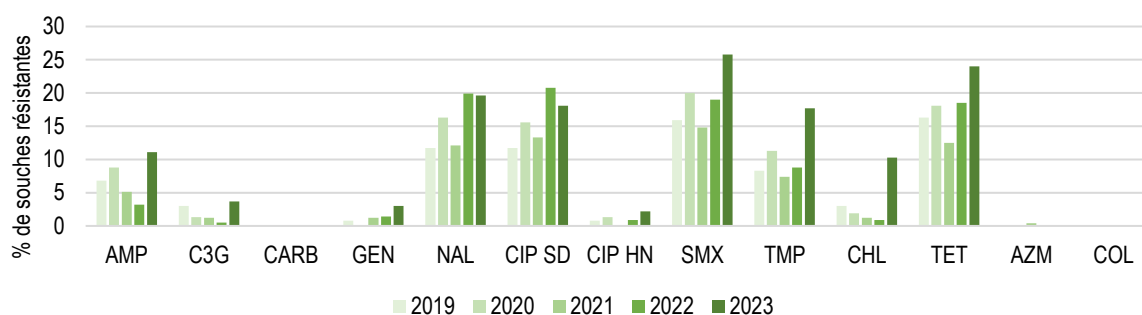


Figure 26. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le sérotype Infantis

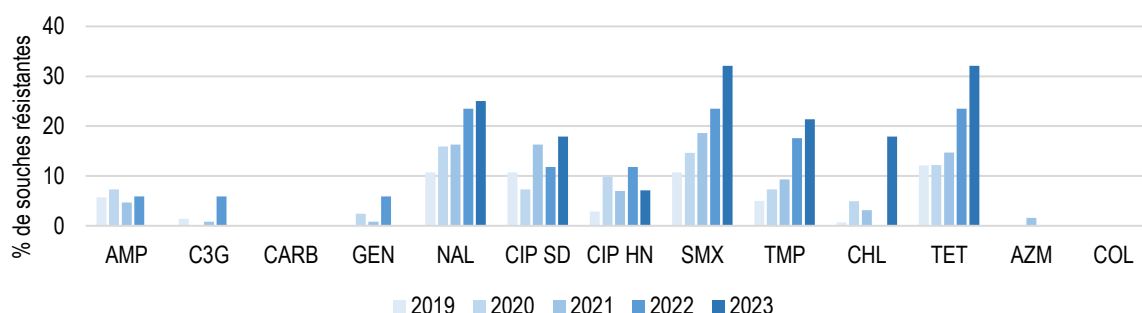


Figure 27. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le sérotype Infantis

En 2023, une sous-population émergente du sérotype Infantis (**HC5_360154**) était identifiée, avec un profil de résistance de type **CHL-SMX-TMP-TET** (*floR* ; *sul2* ; *dfrA12* ; *tet(M)*). Les 19 souches avec ce profil avaient été identifiées tout au long de l'année et sur tout le territoire métropolitain, sans causer d'alertes épidémiologiques. Aucune information de voyage, ni d'aliment suspect n'avaient été rapportées pour ces souches.

Dix souches du sérotype Infantis étaient résistantes aux céphalosporines de 3^e génération :

- Huit souches de profil BLSE-GEN-CHL-SMX-TMP-TET (*bla_{CTX-M-65}* ; *aac(3)_Id* ; *floR* ; *sul1* ; *dfrA14* ; *tet(A)* ; *gyrA_D87Y*). Pour quatre patients des voyages récents en Amérique (Colombie, Pérou) ou aux Philippines avaient été rapportés.
- Deux souches avec un profil BLSE (*bla_{CTX-M-3}*) ; l'une comme unique mécanisme de résistance ; l'autre dans un contexte de multirésistance BLSE-GEN-CHL-SMX-TMP-TET (*bla_{CTX-M-3}* ; *sul1* ; *dfrA14* ; *tet(A)* ; *gyrA_S83Y*). Aucun voyage récent n'avait été décrit pour ces patients.

Aucune souche de sérotype Infantis n'était résistante aux carbapénèmes, à l'azithromycine ou à la colistine en 2023.

Résistance aux antibiotiques du sérotype Newport

Le **Tableau 35** et le **Tableau 36**, ainsi que la **Figure 28** et la **Figure 29** montrent l'évolution des résistances aux antibiotiques déduites (résistome) ou observées (antibiogramme) chez les souches humaines du sérotype Newport, entre 2019 et 2023.

Tableau 35. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le sérotype Newport

Antibiotique	% de souches résistantes (WGS)				
	2019	2020	2021	2022	2023
	(n = 173) (N = 179)	(n = 144) (N = 144)	(n = 101) (N = 101)	(n = 186) (N = 186)	(n = 208) (N = 208)
Aminopénicillines	6,9	10,4	6,9	5,9	6,7
C3G	1,2	1,4	0	0	0,5
Carbapénèmes	0	0	0	0	0
Gentamicine	0	0	0	0,5	3,8
Acide nalidixique	2,3	2,1	5,9	2,2	6,3
Ciprofloxacine SD	4,6	1,4	5,9	3,8	3,8
Ciprofloxacine HN	0,6	0,7	2	1,1	3
Sulfamides	3,5	5,6	5,9	7,5	6,7
Triméthoprim	4	2,1	4	7	5,8
Chloramphénicol	2,9	2,1	2	5,9	5,3
Tétracycline	6,4	4,2	5,9	7	7,2
Azithromycine	0,6	0	2	4,8	1,9
Colistine	0	0	0	0	0

n : Nombre de souches étudiées

N : Nombre de souches reçues au CNR-ESS (une seule par patient).

SD : $0,06 < \text{CMI} \leq 0,5 \text{ mg/L}$

HN : $\text{CMI} > 0,5 \text{ mg/L}$

Tableau 36. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le sérotype Newport

Antibiotique	% de souches résistantes (ATB)				
	2019	2020	2021	2022	2023
	(n = 88) (N = 179)	(n = 73) (N = 144)	(n = 51) (N = 101)	(n = 15) (N = 186)	(n = 21) (N = 208)
Aminopénicillines	8	9,6	7,8	0	4,8
C3G	1,1	1,4	0	0	4,8
Carbapénèmes	0	0	0	0	0
Gentamicine	0	0	0	0	4,8
Acide nalidixique	2,3	0	5,9	0	9,5
Ciprofloxacine SD	8	0	9,8	0	4,8
Ciprofloxacine HN	1,1	0	2	0	9,5
Sulfamides	5,7	2,7	7,8	0	14,3
Triméthoprim	2,3	1,4	5,9	0	4,8
Chloramphénicol	3,4	1,4	5,9	0	4,8
Tétracycline	6,8	2,7	7,8	0	14,3
Azithromycine	1,1	0	3,9	0	4,8
Colistine	2,3	2,7	0	0	0

n : Nombre de souches étudiées

N : Nombre de souches reçues au CNR-ESS (une seule par patient).

SD : $0,06 < \text{CMI} \leq 0,5 \text{ mg/L}$

HN : $\text{CMI} > 0,5 \text{ mg/L}$

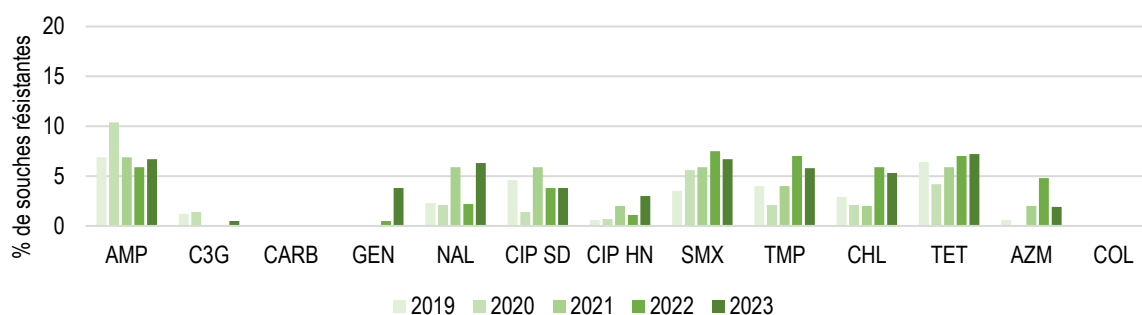


Figure 28. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le sérotype Newport

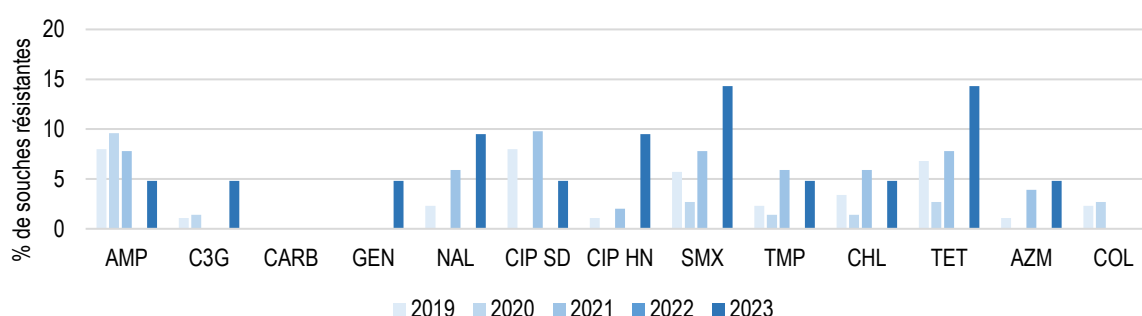


Figure 29. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le sérotype Newport

Les souches du sérotype Newport sont généralement sensibles à tous les antibiotiques et ceci a été le cas pour 183 des 208 souches (87,9 %) 2023.

Neuf souches ont présenté des profils de **multirésistance**, sans notion de voyage :

- Une souche **BLSE**-GEN-CHL-SMX-TMP-TET-**AZM-CIP_{HN}** (*bla_{CTX-M-55}* ; *aac(3)_IId* ; *floR* ; *sul3* ; *dfrA14* ; *tet(A)* ; *mph(A)* ; *qnrS1*)
- Cinq souches AMP-GEN-CHL-SMX-TMP-TET-**CIP_{HN}** (*bla_{OXA-1}* ; *aac(6')_Ib_cr* ; *catB3* ; *sul1* ; *dfrA14* ; *tet(A)* ; *qnrS1*)
- Trois AMP-CHL-SMX-TMP-TET-**AZM-CIP_{SD}** (*bla_{CARB-2}* ; *floR* ; *sul1* ; *dfrA1* ; *tet(A)* ; *mph(A)* ; *qnrA1*)

Aucune souche de ce sérotype n'était résistante aux carbapénèmes ou à la colistine en 2023.

Résistance aux antibiotiques du sérotype Virchow

Le **Tableau 37** et le **Tableau 38**, ainsi que la **Figure 30** et la **Figure 31** montrent l'évolution des résistances aux antibiotiques déduites (résistome) ou observées (antibiogramme) chez les souches humaines du sérotype Virchow, entre 2019 et 2023.

Tableau 37. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le sérotype Virchow

Antibiotique	% de souches résistantes (WGS)				
	2019	2020	2021	2022	2023
	(n = 64) (N = 71)	(n = 29) (N = 29)	(n = 60) (N = 60)	(n = 135) (N = 135)	(n = 162) (N = 162)
Aminopénicillines	10,9	0	6,7	2,2	2,5
C3G	1,6	0	1,7	0	0
Carbapénèmes	1,6	0	0	0	0
Gentamicine	4,7	0	0	0	0
Acide nalidixique	46,9	3,4	11,7	8,9	16
Ciprofloxacine SD	51,6	3,4	18,3	11,9	20,4
Ciprofloxacine HN	0	0	1,7	0	1,9
Sulfamides	7,8	3,4	5	3,7	0,6
Triméthoprim	7,8	3,4	5	2,2	0,6
Chloramphénicol	0	0	0	0	0
Tétracycline	7,8	3,4	5	3	2,5
Azithromycine	0	0	0	0	0
Colistine	0	0	0	0	0

n : Nombre de souches étudiées

N : Nombre de souches reçues au CNR-ESS (une seule par patient).

SD : $0,06 < \text{CMI} \leq 0,5 \text{ mg/L}$

HN : $\text{CMI} > 0,5 \text{ mg/L}$

Tableau 38. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le sérotype Virchow

Antibiotique	% de souches résistantes (ATB)				
	2019	2020	2021	2022	2023
	(n = 36) (N = 71)	(n = 16) (N = 29)	(n = 32) (N = 60)	(n = 14) (N = 135)	(n = 17) (N = 162)
Aminopénicillines	5,6	0	3,1	0	5,9
C3G	2,8	0	0	0	0
Carbapénèmes	0	0	0	0	0
Gentamicine	2,8	0	0	0	0
Acide nalidixique	41,7	1	16,5	7,1	11,8
Ciprofloxacine SD	44,4	6,3	18,8	7,1	17,6
Ciprofloxacine HN	5,6	0	3,1	0	0
Sulfamides	0	0	6,3	0	0
Triméthoprim	0	0	6,3	0	0
Chloramphénicol	0	0	0	0	0
Tétracycline	2,8	0	9,4	0	0
Azithromycine	0	0	0	0	0
Colistine	0	0	0	0	5,9

n : Nombre de souches étudiées

N : Nombre de souches reçues au CNR-ESS (une seule par patient).

SD : $0,06 < \text{CMI} \leq 0,5 \text{ mg/L}$

HN : $\text{CMI} > 0,5 \text{ mg/L}$

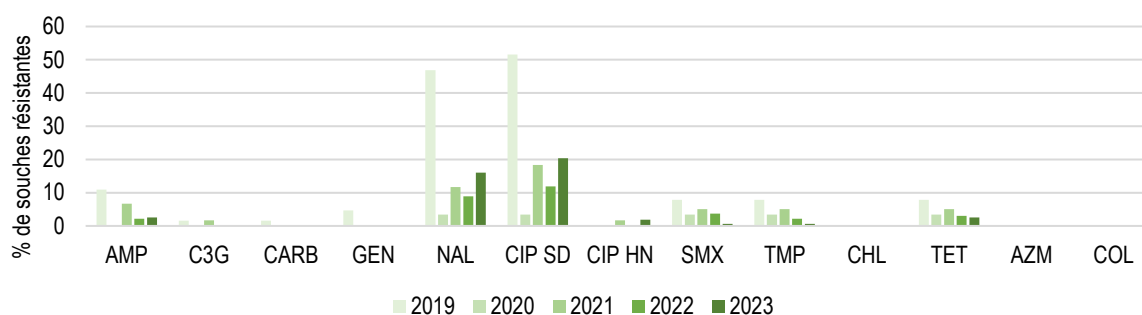


Figure 30. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le sérotype Virchow

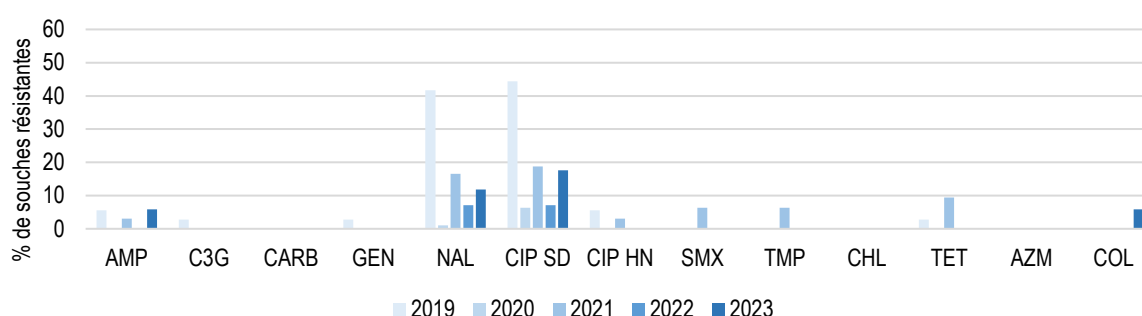


Figure 31. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le sérotype Virchow

Les souches de sérotype Virchow sont généralement **sensibles** à tous les antibiotiques et en 2023, 126 des 162 souches de ce sérotype analysées au CNR-ESS (77,8 %) l'étaient.

En **2023**, 36 des 162 souches (**22,2 %**) avaient présenté des résistances aux **fluoroquinolones** (20,4 % avec sensibilité diminuée ; 1,8 % de haut niveau). Une notion de voyage (Algérie, Colombie, Inde, Thaïlande et Tunisie) avait été rapportée pour huit de ces souches.

Résistance aux antibiotiques du sérotype Typhi

Le **Tableau 39** et le **Tableau 40**, ainsi que la **Figure 32** et la **Figure 33** montrent l'évolution des résistances aux antibiotiques déduites (résistome) ou observées (antibiogramme) chez les souches humaines du sérotype Typhi, entre 2019 et 2023.

Tableau 39. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le sérotype Typhi

Antibiotique	% de souches résistantes (WGS)				
	2019	2020	2021	2022	2023
	(n = 190) (N = 194)	(n = 84) (N = 84)	(n = 74) (N = 74)	(n = 230) (N = 230)	(n = 164) (N = 164)
Aminopénicillines	12,1	1,2	12,2	23,9	31,7
C3G	3,7	0	5,4	1,3	7,9
Carbapénèmes	0	0	0	0	0
Gentamicine	0	0	0	0	0
Acide nalidixique	27,4	10,7	24,3	31,3	48,8
Ciprofloxacine SD	22,6	11,9	20,3	30,4	39,6
Ciprofloxacine HN	6,3	0	8,1	2,2	12,2
Sulfamides	12,6	3,6	12,2	25,2	31,7
Triméthoprim	12,6	2,4	12,2	24,8	31,7
Chloramphénicol	11,6	2,4	6,8	5,2	12,2
Tétracycline	2,6	0	4,1	19,6	18,3
Azithromycine	0	0	0	0	0
Colistine	0	0	0	0	0

n : Nombre de souches étudiées

N : Nombre de souches reçues au CNR-ESS (une seule par patient).

SD : $0,06 < \text{CMI} \leq 0,5 \text{ mg/L}$

HN : $\text{CMI} > 0,5 \text{ mg/L}$

Tableau 40. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le sérotype Typhi

Antibiotique	% de souches résistantes (ATB)				
	2019	2020	2021	2022	2023
	(n = 192) (N = 194)	(n = 83) (N = 84)	(n = 74) (N = 74)	(n = 230) (N = 230)	(n = 164) (N = 164)
Aminopénicillines	12,5	1,2	12,2	24,3	31,7
C3G	5,7	0	5,4	1,3	7,9
Carbapénèmes	0	0	0	0	0
Gentamicine	0	0	0	0	0
Acide nalidixique	37	13,3	24,3	31,7	48,8
Ciprofloxacine SD	34,4	13,3	21,6	30,9	40,2
Ciprofloxacine HN	10,4	1,2	8,1	1,7	11,6
Cotrimoxazole	14,1	2,4	12,2	24,3	28
Chloramphénicol	13,5	2,4	9,5	5,7	12,2
Tétracycline	2,1	0	4,1	19,6	18,3
Azithromycine	0	0	0	0	0

n : Nombre de souches étudiées

N : Nombre de souches reçues au CNR-ESS (une seule par patient).

SD : $0,06 < \text{CMI} \leq 0,5 \text{ mg/L}$

HN : $\text{CMI} > 0,5 \text{ mg/L}$

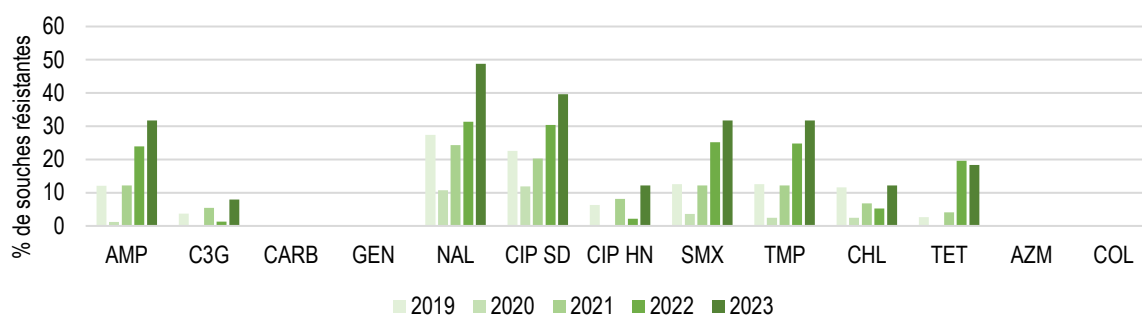


Figure 32. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le sérotype Typhi

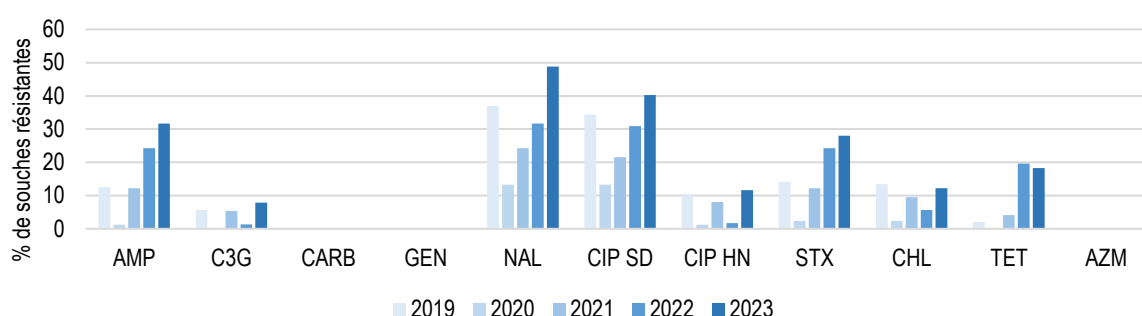


Figure 33. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le sérotype Typhi

En **2023**, 13 souches de sérotype Typhi analysées par le CNR-ESS avaient présenté un profil dit **XDR** (BLSE-CHL-SMX-TMP-CIP_{HN}), associé aux gènes : *bla*_{CTX-M-15} ; *catA1* ; *sul1* ; *dfrA7* ; *qnrS1* ; *gyrA*_S83F. Ces souches, de **génotype 4.3.1.1.P1**, ont été décrites pour la première fois au Pakistan en 2016 (Klemm *et al.* mBio 2018). Pour 11 de ces souches, un séjour au **Pakistan**, en **Afghanistan** ou en **Iran** était indiqué.

En 2022, **44 souches** de sérotype Typhi présentaient un profil **AMP-SMX-TMP-TET-CIP_{SD}** et contenaient les gènes *bla*_{TEM-1B}, *sul1*, *sul2*, *dfrA1*, *tet(B)* et *gyrA*_S83F. Toutes ces souches étaient de génotype 2.3.1. Pour 36 d'entre elles, une notion de séjour au **Sénégal** était rapportée. En 2023, **27 souches** de ce groupement génomique ont été encore identifiées ; le Sénégal étant toujours associé à la plupart de ces souches (77,8 %).

En 2023, 25 souches provenaient de Mayotte et seulement **deux** souches ont présenté une sensibilité diminuée à la **ciprofloxacine** (*gyrA*_S83), dont une avec le profil de multirésistance AMP-SMX-TMP-TET (*bla*_{TEM-1B} ; *sul1* ; *dfrA1* ; *tet(B)*).

Résistance aux antibiotiques du sérotype Paratyphi A

Le **Tableau 41** et le **Tableau 42**, ainsi que la **Figure 34** et la **Figure 35** montrent l'évolution des résistances aux antibiotiques déduites (résistome) ou observées (antibiogramme) chez les souches humaines du sérotype Paratyphi A, entre 2019 et 2023.

Tableau 41. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le sérotype Paratyphi A

Antibiotique	% de souches résistantes (WGS)				
	2019	2020	2021	2022	2023
	(n = 40) (N = 41)	(n = 19) (N = 19)	(n = 9) (N = 9)	(n = 26) (N = 26)	(n = 39) (N = 39)
Aminopénicillines	0	0	0	0	0
C3G	0	0	0	0	0
Carbapénèmes	0	0	0	0	0
Gentamicine	0	0	0	0	0
Acide nalidixique	95	89,5	100	96,2	87,2
Ciprofloxacine SD	92,5	89,5	100	65,4	79,5
Ciprofloxacine HN	2,5	0	0	30,8	7,7
Sulfamides	0	0	0	0	0
Triméthoprim	0	0	0	0	0
Chloramphénicol	0	0	0	0	0
Tétracycline	0	0	0	0	0
Azithromycine	0	0	0	3,8	0
Colistine	0	0	0	0	0

n : Nombre de souches étudiées

N : Nombre de souches reçues au CNR-ESS (une seule par patient).

SD : $0,06 < \text{CMI} \leq 0,5 \text{ mg/L}$

HN : $\text{CMI} > 0,5 \text{ mg/L}$

Tableau 42. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le sérotype Paratyphi A

Antibiotique	% de souches résistantes (ATB)				
	2019	2020	2021	2022	2023
	(n = 40) (N = 41)	(n = 19) (N = 19)	(n = 9) (N = 9)	(n = 26) (N = 26)	(n = 38) (N = 39)
Aminopénicillines	0	0	0	0	0
C3G	0	0	0	0	0
Carbapénèmes	0	0	0	0	0
Gentamicine	0	0	0	0	0
Acide nalidixique	95	89,5	88,9	92,3	86,8
Ciprofloxacine SD	87,5	89,5	88,9	92,3	84,2
Ciprofloxacine HN	7,5	0	0	3,8	2,6
Cotrimoxazole	0	0	0	0	0
Chloramphénicol	0	0	0	0	0
Tétracycline	0	0	0	0	0
Azithromycine	0	0	0	3,8	0

n : Nombre de souches étudiées

N : Nombre de souches reçues au CNR-ESS (une seule par patient).

SD : $0,06 < \text{CMI} \leq 0,5 \text{ mg/L}$

HN : $\text{CMI} > 0,5 \text{ mg/L}$

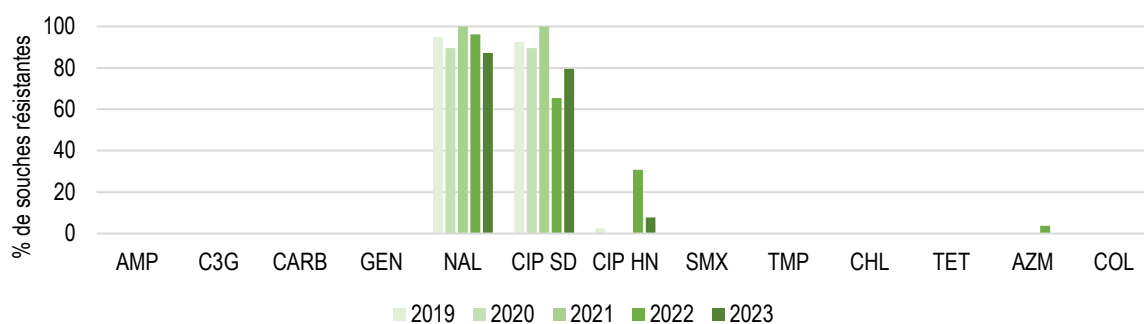


Figure 34. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le sérotype Paratyphi A

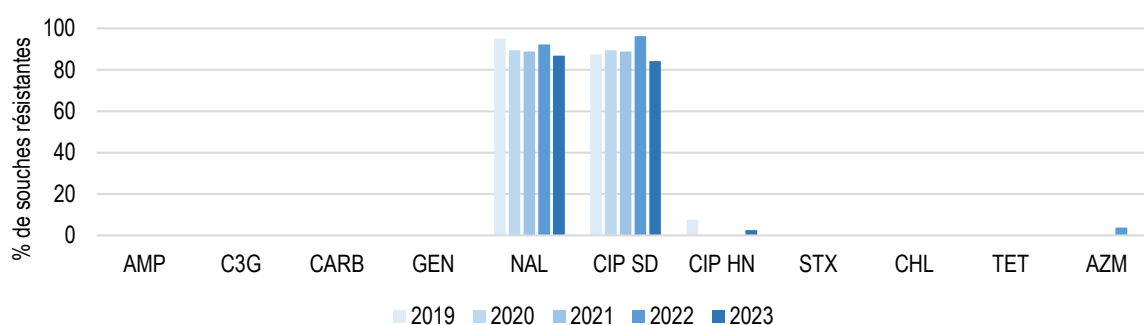


Figure 35. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le sérotype Paratyphi A

En **2022** et en **2023**, des souches de sérotype Paratyphi A, en lien avec le **Sénégal**, portaient une double mutation QRDR (*gyrA*_S83F_D87G) qui ne provoque pas de la résistance à haut niveau à la **ciprofloxacine**, mais une **sensibilité diminuée** (CMI entre 0,06 et 0,5 mg/L). Ces souches appartiennent au **HC5_15236**, identifié en France depuis 2019, en lien avec l'Afrique de l'Ouest (Sénégal, Guinée Conakry, Sierra Leone). En 2023, trois souches appartenait à ce groupement génomique.

Le reste des souches de ce sérotype étaient sensibles à tous les antibiotiques analysés.

Résistance aux antibiotiques du sérotype Paratyphi B

Les souches de sérotype Paratyphi B sont divisées en deux groupes par le test de fermentation du d-tartrate (dt) : les souches de sérotype Paratyphi B associées à un tableau de fièvre paratyphoïde, dont le test sera négatif (dt-) et les souches de sérotype Paratyphi B biotype Java, associées à un tableau de gastroentérite, dont le test sera positif (dt+).

Le **Tableau 43** et le **Tableau 44**, ainsi que la **Figure 36** et la **Figure 37** montrent l'évolution des résistances aux antibiotiques déduites (résistome) ou observées (antibiogramme) chez les souches humaines du sérotype Paratyphi B (dt-), entre 2019 et 2023.

Tableau 43. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le sérotype Paratyphi B (dt-)

Antibiotique	% de souches résistantes (WGS)				
	2019	2020	2021	2022	2023
	(n = 12) (N = 14)	(n = 5) (N = 5)	(n = 8) (N = 8)	(n = 8) (N = 8)	(n = 32) (N = 32)
Aminopénicillines	0	0	0	0	0
C3G	0	0	0	0	0
Carbapénèmes	0	0	0	0	0
Gentamicine	0	0	0	0	0
Acide nalidixique	8,3	20	12,5	0	31,3
Ciprofloxacine SD	8,3	20	12,5	0	34,4
Ciprofloxacine HN	0	0	0	0	0
Sulfamides	0	0	0	0	0
Triméthoprim	0	0	0	0	0
Chloramphénicol	0	0	0	0	0
Tétracycline	0	0	0	0	0
Azithromycine	0	0	0	0	0
Colistine	0	0	0	0	0

n : Nombre de souches étudiées

N : Nombre de souches reçues au CNR-ESS (une seule par patient).

SD : $0,06 < \text{CMI} \leq 0,5 \text{ mg/L}$

HN : $\text{CMI} > 0,5 \text{ mg/L}$

Tableau 44. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le sérotype Paratyphi B (dt-)

Antibiotique	% de souches résistantes (ATB)				
	2019	2020	2021	2022	2023
	(n = 14) (N = 14)	(n = 5) (N = 5)	(n = 8) (N = 8)	(n = 8) (N = 8)	(n = 32) (N = 32)
Aminopénicillines	0	0	0	0	0
C3G	0	0	0	0	0
Carbapénèmes	0	0	0	0	0
Gentamicine	0	0	0	0	0
Acide nalidixique	7,1	20	12,5	0	31,3
Ciprofloxacine SD	7,7	20	12,5	0	34,4
Ciprofloxacine HN	0	0	0	0	0
Cotrimoxazole	0	0	0	0	0
Chloramphénicol	0	0	0	0	0
Tétracycline	0	0	0	0	0
Azithromycine	0	0	0	0	0

n : Nombre de souches étudiées

N : Nombre de souches reçues au CNR-ESS (une seule par patient).

SD : $0,06 < \text{CMI} \leq 0,5 \text{ mg/L}$

HN : $\text{CMI} > 0,5 \text{ mg/L}$

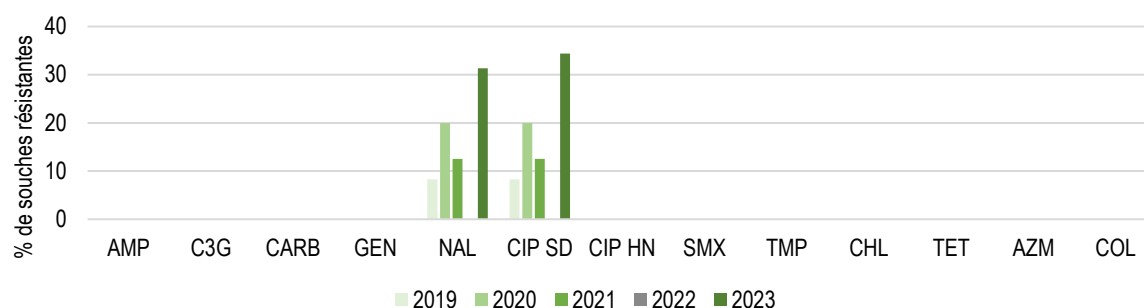


Figure 36. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le sérotype Paratyphi B (dt-)

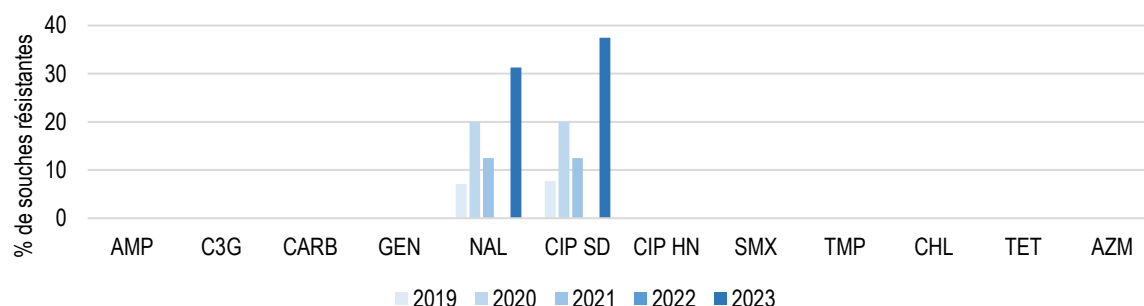


Figure 37. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le sérotype Paratyphi B (dt-)

Le **Tableau 45** et le **Tableau 46**, ainsi que la **Figure 38** et la **Figure 39** montrent l'évolution des résistances aux antibiotiques déduites (résistome) ou observées (antibiogramme) chez les souches humaines du sérotype Paratyphi B biotype Java (dt+), entre 2019 et 2023.

Les souches de sérotype Paratyphi B (d-tartrate négatif) sont généralement sensibles à tous les antibiotiques. En **2023**, cela a été le cas pour 21 des 32 souches (65,6 %). Seulement 11 souches avaient présenté une sensibilité diminuée à la ciprofloxacine associée à des mutations dans la région QRDR. Pour cinq des patients, un voyage en Amérique du Sud avait été indiqué.

Tableau 45. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le sérotype Paratyphi B biotype Java

Antibiotique	% de souches résistantes (WGS)				
	2019	2020	2021	2022	2023
	(n = 42) (N = 51)	(n = 14) (N = 14)	(n = 27) (N = 27)	(n = 40) (N = 40)	(n = 57) (N = 57)
Aminopénicillines	2,4	7,1	3,7	2,5	5,3
C3G	0	0	0	2,5	0
Carbapénèmes	0	0	0	0	0
Gentamicine	0	0	0	0	0
Acide nalidixique	0	7,1	3,7	5	3,5
Ciprofloxacine SD	0	7,1	3,7	7,5	7
Ciprofloxacine HN	0	0	0	0	0
Sulfamides	4,8	14,3	3,7	7,5	10,5
Triméthoprim	0	7,1	3,7	5	7
Chloramphénicol	0	0	3,7	2,5	0
Tétracycline	4,8	0	3,7	5	5,3
Azithromycine	2,4	0	0	0	0
Colistine	0	0	0	0	0

n : Nombre de souches étudiées

N : Nombre de souches reçues au CNR-ESS (une seule par patient).

SD : 0,06 < CMI ≤ 0,5 mg/L

HN : CMI > 0,5 mg/L

Tableau 46. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le sérotype Paratyphi B biotype Java

Antibiotique	% de souches résistantes (ATB)				
	2019	2020	2021	2022	2023
	(n = 51) (N = 51)	(n = 13) (N = 14)	(n = 27) (N = 27)	(n = 6) (N = 40)	(n = 6) (N = 57)
Aminopénicillines	3,9	7,7	3,7	0	16,7
C3G	0	0	0	0	0
Carbapénèmes	0	0	0	0	0
Gentamicine	0	0	0	0	0
Acide nalidixique	0	7,1	3,7	0	0
Ciprofloxacine SD	0	7,1	3,7	0	16,7
Ciprofloxacine HN	0	0	0	0	0
Cotrimoxazole	5,9	7,7	7,4	0	33,3
Chloramphénicol	2	0	3,7	0	0
Tétracycline	7,8	0	3,7	0	0
Azithromycine	2	0	0	0	0

n : Nombre de souches étudiées

N : Nombre de souches reçues au CNR-ESS (une seule par patient).

SD : 0,06 < CMI ≤ 0,5 mg/L

HN : CMI > 0,5 mg/L

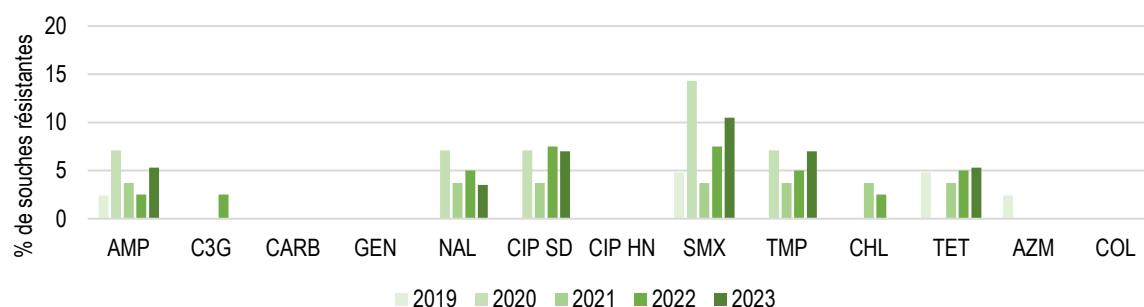


Figure 38. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le sérotype Paratyphi B biotype Java

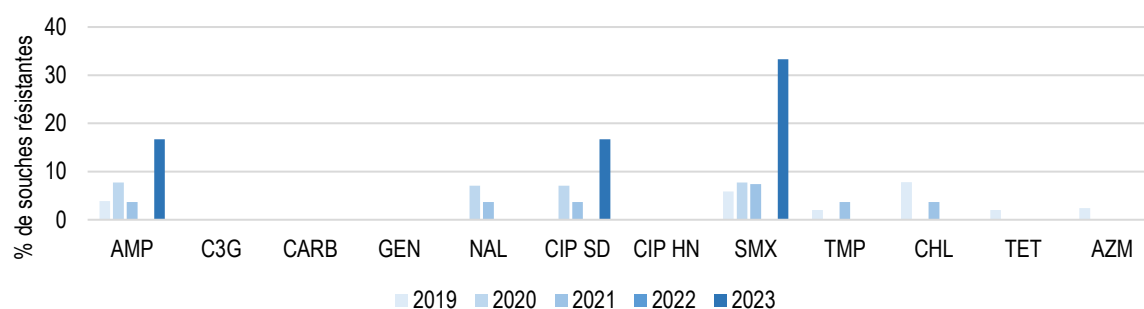


Figure 39. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le sérotype Paratyphi B biotype Java

Pour le biotype Java, en 2023, les taux de résistance aux antibiotiques étaient peu importants, avec seulement quatre souches avec une sensibilité diminuée à la ciprofloxacine, associée à des résistances au cotrimoxazole ($n = 2$) ou à l'ampicilline ($n = 1$).

Résistance aux antibiotiques des autres sérotypes

Le **Tableau 47** et le **Tableau 48**, ainsi que la **Figure 40** et la **Figure 41** montrent l'évolution des résistances aux antibiotiques déduites (résistome) ou observées (antibiogramme) chez les souches humaines du reste de sérotypes, entre 2019 et 2023.

Tableau 47. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le reste des sérotypes

Antibiotique	% de souches résistantes (WGS)				
	2019	2020	2021	2022	2023
	296 sérotypes	252 sérotypes	272 sérotypes	315 sérotypes	310 sérotypes
	(n = 2 580)	(n = 1 938)	(n = 2 281)	(n = 2 869)	(n = 3 131)
	(N = 2 697)	(N = 1 938)	(N = 2 281)	(N = 2 869)	(N = 3 131)
Aminopénicillines	5,6	3,3	3,4	3,8	6,8
C3G	0,8	0,2	0,4	0,4	0,5
Carbapénèmes	0	0	0	0,1	< 0,1
Gentamicine	0,1	0	0,3	0,4	0,9
Acide nalidixique	1,9	1	2	13	2,1
Ciprofloxacine SD	8,2	3,4	5,7	7,6	13,4
Ciprofloxacine HN	0,6	0,4	0,2	0,6	1,4
Sulfamides	7,6	4,4	5,7	4,9	6,7
Triméthoprim	6	3,2	3,7	4,2	5,3
Chloramphénicol	2,6	1,2	1,3	1,8	3
Tétracycline	8,6	4,4	6,7	5,7	9
Azithromycine	0,5	0,4	0,6	0,2	1
Colistine	0	0	0,1	0,1	0,1

n : Nombre de souches étudiées

N : Nombre de souches reçues au CNR-ESS (une seule par patient).

SD : $0,06 < \text{CMI} \leq 0,5 \text{ mg/L}$

HN : $\text{CMI} > 0,5 \text{ mg/L}$

Tableau 48. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le reste de sérotypes

Antibiotique	% de souches résistantes (ATB)				
	2019	2020	2021	2022	2023
	57 sérotypes	48 sérotypes	58 sérotypes	106 sérotypes	111 sérotypes
	(n = 136)	(n = 94)	(n = 115)	(n = 273)	(n = 314)
	(N = 2 697)	(N = 1 938)	(N = 2 281)	(N = 2 869)	(N = 3 131)
Aminopénicillines	5,1	0	2,6	4	8
C3G	1,5	0	0,9	0,4	1
Carbapénèmes	0	0	0	0	0
Gentamicine	0,7	0	0,9	0,7	6
Acide nalidixique	1,5	3,2	4,3	7,3	1,6
Ciprofloxacine SD	6,6	3,2	6,1	6,2	10,8
Ciprofloxacine HN	1,5	0	2,6	1,8	1,6
Sulfamides	5,9	3,2	5,2	5,9	6,4
Triméthoprim	6,6	2,1	6,1	5,5	5,1
Chloramphénicol	1,5	1,1	2,6	1,8	4,8
Tétracycline	8,1	3,2	7,8	7	9,6
Azithromycine	0	0	0,9	1,1	0,6
Colistine	0	3,2	1,7	0,7	0,6

n : Nombre de souches étudiées

N : Nombre de souches reçues au CNR-ESS (une seule par patient).

SD : $0,06 < \text{CMI} \leq 0,5 \text{ mg/L}$

HN : $\text{CMI} > 0,5 \text{ mg/L}$

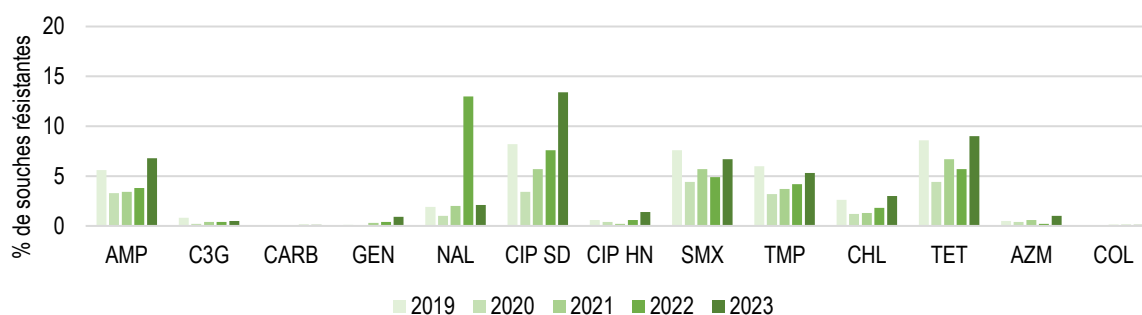


Figure 40. Résistance aux antibiotiques (résistome) pour le reste de sérotypes

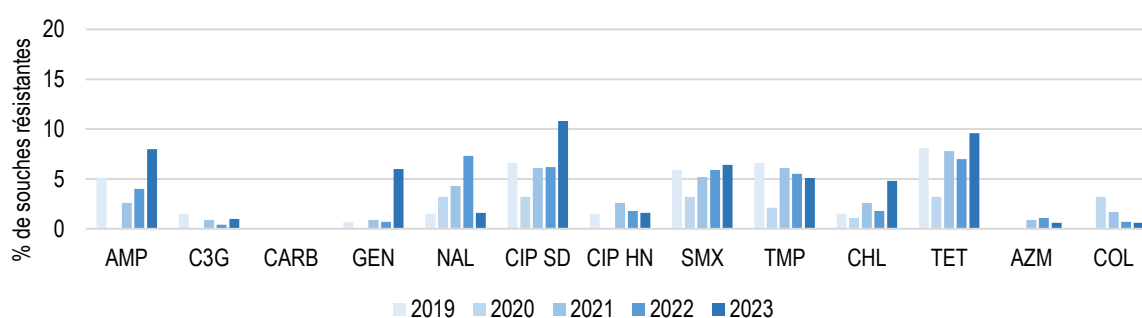


Figure 41. Résistance aux antibiotiques (antibiogramme) observée chez le reste de sérotypes

En 2023, une souche de sérotype **Postdam** contenait le gène **bla_{OXA-48}** dans un contexte de multirésistance déduite du génome: **CARB-GEN-CHL-SMX-TMP-TET-AZM-CIP_{HN}** (*bla_{OXA-48}*; *aac(3)_IId*; *floR*; *sul2*; *dfrA14*; *tet(A)*; *mph(A)*; *qnrS1*, *qepA1*, *gyrA_S83Y*). Aucune information de voyage n'avait été rapportée pour le patient. L'antibiogramme n'avait pas été réalisé lors de la « campagne ATB ». Cette souche sera étudiée de manière approfondie prochainement.

Finalement, deux souches de sérotype **Arechavaleta** pour qui l'antibiogramme avait été fait, avaient montré une CMI = 4 mg/L pour la **colistine**, mais aucun gène de type **mcr** n'avait été identifié dans leurs génomes.

Détection de gènes de résistance par séquençage du génome complet

Depuis juillet 2018, le séquençage par WGS est devenu la technique de première intention pour le typage des *Salmonella*. La détection directe des gènes de résistance aux antibiotiques est donc possible. Cependant, la présence d'un gène n'implique pas forcément l'expression phénotypique de cette résistance. Ainsi, les informations suivantes sont des indications sur les la distribution et les tendances évolutives des principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques chez les *Salmonella*.

Dans les pages suivantes, les tableaux suivants (**Tableau 49 à Tableau 53** indiquent les gènes de résistance aux bêta-lactamines (codant pour des BLSE, céphamycinases ou carbapénémases), à l'azithromycine et à la colistine, retrouvés chez les *Salmonella* en 2023.

Tableau 49. *Salmonella* contenant des gènes de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE)

Gènes	Sérotypes (n)				
	2019	2020	2021	2022	2023
<i>bla</i> _{CTX-M-1}	Bredeney (1) Hadar (1) Infantis (1) Livingstone (1) Typhimurium (4)	Derby (1) Typhimurium (2)	1,4,[5],12:i:- (7) Typhimurium (2)	1,4,[5],12:i:- (1) Enteritidis (1) Typhimurium (2) Paratyphi B biotype Java (1)	Derby (1) Isangi (1) Typhimurium (4)
<i>bla</i> _{CTX-M-2}	0	0	0	0	Mbandaka (1)
<i>bla</i> _{CTX-M-3}	0	0	0	Saintpaul (1)	Agbeni (1) Infantis (2) Kingston (1)
<i>bla</i> _{CTX-M-8}	0	0	0	0	Enteritidis (1)
<i>bla</i> _{CTX-M-9}	Typhimurium (15)	Typhimurium (4)	1, Kedougou (1) Typhimurium (2)	1,4,[5],12:i:- (1) Typhimurium (2)	1,4,[5],12:i:- (1) Typhimurium (2)
<i>bla</i> _{CTX-M-14}	1,4,[5],12:i:- (1) Alachua (1) Kentucky (1) Rissen (1)	1,4,[5],12:i:- (1) Kentucky (1)	Kentucky (1) Rissen (1)	1,4,[5],12:i:- (1) Cannstatt (1) Kentucky (1) Typhimurium (2)	Kentucky (8)
<i>bla</i> _{CTX-M-15}	1,4,[5],12:i:- (2) Cerro (1) Derby (1) Dublin (1) Rissen (1) Typhi (11) Typhimurium (3)	London (1) Typhimurium (2)	Arechavaleta (1) Saintpaul (1) Typhi (4) Typhimurium (5) Virchow (1)	1,4,[5],12:i:- (1) Cerro (1) Typhi (3) Typhimurium (4)	Heidelberg (2) Saintpaul (1) Stanley (1) Typhi (13) Typhimurium (6)
<i>bla</i> _{CTX-M-27}				Enteritidis (1)	Agbeni (1)
<i>bla</i> _{CTX-M-55}	1,4,[5],12:i:- (2) Bovismorbificans (1) Schwarzengrund (1) Uganda (2)	Schwarzengrund (1) Typhimurium (1)	0	1,4,[5],12:i:- (1) Kentucky (5) Schwarzengrund (1) Uganda (2)	Chester (1) Kentucky (4) Livingstone (1) Newport (1) Uganda (2)
<i>bla</i> _{CTX-M-65}	Indiana (1) Infantis (7)	Indiana (1) Infantis (2)	Infantis (2)	1,4,[5],12:i:- (1) Infantis (1)	1,4,[5],12:i:- (2) Infantis (8)
<i>bla</i> _{SHV-12}	Virchow (1)	1,4,[5],12:i:- (1)	1,4,[5],12:i:- (1)	1,4,[5],12:i:- (1) Goldcoast (2) Kentucky (1) Weltevreden (1)	0
<i>bla</i> _{TEM-52}	0	0	Coeln (1)	Coeln (1)	0

Tableau 50. *Salmonella* contenant des gènes de céphamycinase

Gènes	Sérotypes (n)				
	2019	2020	2021	2022	2023
<i>bla_{ACT-7}</i>	Dublin (1)	0	0	0	0
<i>bla_{ACT-12}</i>	IIIa. 48:z4,z23:- (1)	0	0	0	0
<i>bla_{CMY-2}</i>	Minnesota (2)	1,4,[5],12:i:- (2)	1,4,[5],12:i:- (1)	1,4,[5],12:i:- (1)	Derby (1)
	Typhimurium (2)	Newport (2)	Bovismorbificans (1)	Minnesota (1)	Enteritidis (2)
	Agona (1)	Kentucky (1)	Enteritidis (1)		Minnesota (1)
	Bovismorbificans (1)		Heidelberg (1)		
	Haifa (1)		Infantis (1)		
	Newport (1)		Minnesota (1)		
			Rissen (1)		
<i>bla_{CMY-4}</i>	0	Kentucky (1)	0	0	Typhimurium (1)
<i>bla_{CMY-66}</i>	Zanzibar (1)	0	0	0	0
<i>bla_{CMY-78}</i>	Newport (1)	0	0	0	0
<i>bla_{CMY-83}</i>	Enteritidis (1)	0	0	0	0
<i>bla_{CMY-110}</i>	Schwarzengrund (1)	0	0	0	0
<i>bla_{DHA-1}</i>	1,4,[5],12:i:- (3)	Typhimurium (1)	Coeln (1)	Typhimurium (2)	1,4,[5],12:i:- (1)
	Anatum (1)	1,4,[5],12:i:- (1)			
		Rubislaw (1)			
<i>bla_{DHA-4}</i>	Colorado (1)	0	0	0	0
	Montevideo (1)		0	0	
<i>bla_{DHA-13}</i>	Enteritidis (1)	0	0	0	0
<i>bla_{DHA-16}</i>	Napoli (1)	0	0	0	0
<i>bla_{DHA-22}</i>	1,4,[5],12:i:- (1)	0	0	0	0

Tableau 51. *Salmonella* contenant des gènes de carbapénèmase

Gènes	Sérotypes (n)				
	2019	2020	2021	2022	2023
<i>bla_{OXA-48}</i>	Baidon (1)	0	0	Bredeney (1)	Potsdam (1)
	Enteritidis (1)				
	Virchow (1)				
<i>bla_{NDM-2}</i>	1,4,[5],12:i:- (1)	0	0	0	0
<i>bla_{NDM-5}</i>	0	0	0	Cerro (1)	0

Tableau 52. *Salmonella* contenant des gènes de résistance à la colistine

Gènes	sérotypes (n)				
	2019	2020	2021	2022	2023
<i>mcr-1</i>	1,4,[5],12:i:- (3)	1,4,[5],12:i:- (4)	1,4,[5],12:i:- (5)	1,4,[5],12:i:- (3)	Corvallis (1)
	Kentucky (1)	Kentucky (1)	Typhimurium (1)	Bredeney (2)	Enteritidis (1)
			Chester (1)	Typhimurium (1)	Kentucky (1)
			Enteritidis (1)		Typhimurium (1)
			Stanleyville (1)		
<i>mcr-3</i>	1,4,[5],12:i:- (3)	0	0	0	1,4,[5],12:i:- (1) Stanley (1)

Tableau 53. *Salmonella* contenant des gènes de résistance à l'azithromycine

Gènes	sérotypes (n)				
	2019	2020	2021	2022	2023
<i>mph(A)</i>	1,4,[5],12:i:- (3) Blockley (5) Enteritidis (2) Indiana (2) Java (1) Kentucky (1) Napoli (2) Newport (1) Rissen (4) Schwarzengrund (1) Typhimurium (1)	1,4,[5],12:i:- (2) Blockley (1) Kentucky (2) Muenster (1) Rubislaw (1) Schwarzengrund (1) Typhimurium (1)	1,4,[5],12:i:- (5) Albany (1) Ampeyeme (1) Arechavaleta (1) Bovismorbificans (1) Indiana (1) Kentucky (1) Newport (2) Rissen (1) Sheffield (2) Typhimurium (1)	1,4,[5],12:i:- (2) Enteritidis (1) Indiana (2) Kentucky (12) Muenchen (1) Newport (9) Reading (1) Schwarzengrund (1) Senftenberg (1) Typhimurium (2)	1,4,[5],12:i:- (2) Agbeni (1) Ajiobo (1) Chester (1) Entertidis (3) Give (1) Heidelberg (1) Kentucky (21) Manhattan (1) Newport (5) Potsdam (4) Rissen (1) Saintpaul (13) Stanleyville (2) Typhimurium (2) Wandsworth (2)
<i>mph(B)</i>	1,4,[5],12:i:- (2) Saintpaul (1) Typhimurium (2)	1,4,[5],12:i:- (3) Kentucky (1) Saintpaul (3) Typhimurium (1)	1,4,[5],12:i:- (4) Saintpaul (5) Typhimurium (2)	1,4,[5],12:i:- (1) Saintpaul (1) Typhimurium (2)	1,4,[5],12:i:- (2) Saintpaul (1)
<i>mph(E)</i>	Ohio (1)	0	0	0	Goldcoast (1)
<i>mph(G)</i>	0	0	1,4,[5],12:i:- (1) Derby (1) Infantis (1) Stanley (1)	0	1,4,[5],12:i:- (5) Agona (1) Enteritidis (2) Kapemba (1) Typhimurium (4)
<i>mef(B)</i>	0	1,4,[5],12:i:- (4)	0	1,4,[5],12:i:- (1)	1,4,[5],12:i:- (2)
<i>msr(E)</i>	0	1,4,[5],12:i:- (2)	0	0	0
<i>erm(B)</i>	0	0	Infantis (1)	Infantis (1) Typhimurium (1)	0
<i>erm(42)</i>			Minnesota (1)		Kentucky (1)
mutation <i>acrB</i> R717Q	0	0	0	Paratyphi A (1)	0

3.3 Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux ou internationaux

Contribution à la surveillance nationale en interface avec Santé publique France

Le CNR-ESS travaille en étroite collaboration avec le département des maladies infectieuses de SpF. Plusieurs types de relevés sont produits :

Relevés périodiques envoyés à Santé publique France

Les événements signalés sur les relevés hebdomadaires et déclaration obligatoire en 2023 ont concerné :

- 457 foyers de cas groupés d'infections à *Salmonella* signalés par les laboratoires correspondants (919 cas minimum),
- des informations épidémiologiques et microbiologiques diverses sur les souches étudiées au laboratoire pour les sérotypes de *Salmonella* responsables des fièvres typhoïdes et paratyphoïdes ou sur les souches impliquées dans des épidémies,
- des comptes-rendus hebdomadaires avec des analyses réalisées à l'aide d'un algorithme R permettant la détection d'événements épidémiques sur l'ensemble des sérotypes (maintenant inférés in silico) identifiés.

Relevés annuels

Edition annuelle d'un rapport d'activité du CNR-ESS.

Relevés ponctuels

Réponses du CNR-ESS à des demandes d'information émanant de SpF (extraction par sérotype, classe d'âge, localisation géographique...).

Notifications de la part du CNR-ESS suite à l'identification d'un groupement génomique émergent (cgMLST).

Au cours d'une épidémie, expertise microbiologique, notamment pour l'inclusion de cas dans le groupement épidémique.

Contribution aux réseaux de surveillance internationaux

Chaque année le CNR-ESS transmet aux deux instances internationales, l'OMS et l'OIE, via SpF, des données sur le nombre de *S. enterica* sérotypes Enteritidis et Typhimurium isolées en France.

L'Unité des Bactéries pathogènes entériques a été désignée le 17 novembre 2022 comme **Centre Collaborateur de l'Organisation Mondiale de la Santé (CCOMS — FRA-131)** pour les *Salmonella*, pour une période de 5 ans, sous la responsabilité de FX Weill. Toutes les souches étudiées au CNR-ESS dont les formules antigéniques ne figurent pas dans le schéma de White-Kauffmann-Le Minor sont transmises pour validation au CCOMS. En **2023**, le CNR-ESS a adressé au CCOMS les trois nouveaux sérotypes putatifs suivants :

- *S. enterica* sous-espèce *enterica* de formule antigénique 9,12:g,[m],p:- (GGT+)
- *S. enterica* sous-espèce *enterica* de formule antigénique 4,12,27:z:1,5
- *S. enterica* sous-espèce *enterica* de formule antigénique 45:i:e,n,x
- *S. enterica* sous-espèce *salmatae* de formule antigénique 9,46:l,z₁₃:z₃₉

Le CNR-ESS fait partie du réseau européen « Epidemic Intelligence Information System for the Food- and Waterborne Diseases Network » (**EpiPulse-FWD**) du Centre Européen pour la Prévention et le Contrôle des Maladies (ECDC). En coordination avec SpF, le CNR-ESS a lancé ou répondu à **48 alertes** sur EpiPulse-FWD relatives à des épidémies à *Salmonella* en 2023 (voir section **6. Alertes**).

Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance

En **2023**, le CNR-ESS a participé à la publication de **trois** Rapid Outbreak Assessments (ROA) par l'ECDC et l'EFSA, sur les **cinq** épidémies de l'année :

- [2023-FWD-00004](#) à *Salmonella* sérotype Virchow HC5_ 82819 (30/03/2023)
- [2023-FWD-00009](#) à *Salmonella* sérotype Senftenberg HC5_ 325504 (27/07/2023)
- [2023-FWD-00031](#), [2023-FWD-00045](#) et [2023-FWD-00048](#) à *Salmonella* sérotype Enteritidis HC5_283929 et HC5_1358 (26/10/2023)

4. Activités de surveillance: *Shigella*/EIEC

En **2023**, un nombre exceptionnel de souches de *Shigella*/EIEC a été reçu et analysé au CNR-ESS : **1 731 souches** (une par patient), dont **1 717 étaient des *Shigella* spp. et 14 des EIEC**, représentant une **augmentation de 35 %** par rapport à 2022.

Une variation de la fréquence des principaux génotypes de *S. sonnei* a été observé par rapport à l'année précédente : en 2023, **le génotype 3.6.2 est devenu le plus fréquent**, suivi par 3.6.1.1, 3.7.25, 3.6.3 et 3.6.1.1.2.

Deux clones internationaux de *S. sonnei* avec un profil majoritairement **hautement résistant aux antibiotiques** (ou XDR pour extensively drug-resistant) circulent en métropole. Il s'agit du génotype **3.6.1.1.2** (résistant aux C3G du fait de la présence du gène *bla_{CTX-M-27}*, résistant à l'AZM du fait des gènes *mph(A)* et *erm(B)*, et résistant à la CIP du fait d'une triple mutation *gyrA_S83L* + *gyrA_D87G* + *parC_S80I*), qui a émergé en **2021**, et du génotype **3.6.1.1**, porteur des gènes *bla_{CTX-M-15}*, *mph(A)* et la triple mutation *gyrA_S83L* + *gyrA_D87G* + *parC_S80I*, pour lequel une **augmentation a été observée depuis juillet 2023**. Ces deux génotypes étaient **responsables de 94 % (n = 170/181) des souches XDR** isolées en France en 2023.

4.1 Description du réseau de partenaires

Le CNR-ESS collabore depuis de nombreuses années avec un réseau d'environ 1000 laboratoires (laboratoires privés ou laboratoires hospitaliers), adressant sur la base du volontariat les souches bactériennes et les informations nécessaires à la surveillance nationale de ces infections. Pour plus de détails, voir le paragraphe **2.5. Activités d'expertises**.

4.2 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections

Les analyses suivantes sont basées sur le nombre de souches uniques (une par patient) de *Shigella*/EIEC reçues et identifiées au CNR-ESS en 2023.

Distribution globale des cas d'infection à *Shigella*/EIEC en France métropolitaine et d'Outre-mer

En 2023, le nombre de cas enregistrés était exceptionnellement haut, avec **1 731 cas** d'infection à *Shigella*/EIEC (1 595 cas en France métropolitaine et 136 en Outre-mer ; **Figure 42**) identifiés au CNR-ESS. Sur les 1 731 cas, **1 717 était causés par des *Shigella* spp. et 14 par des *Escherichia coli* entéro-invasifs (EIEC)**.

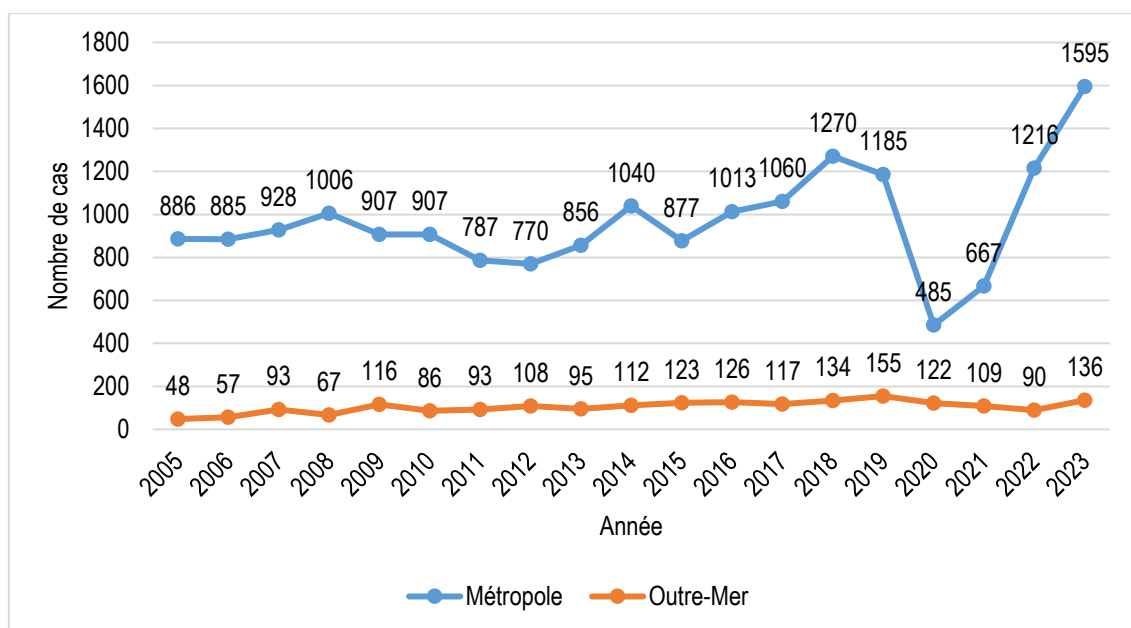
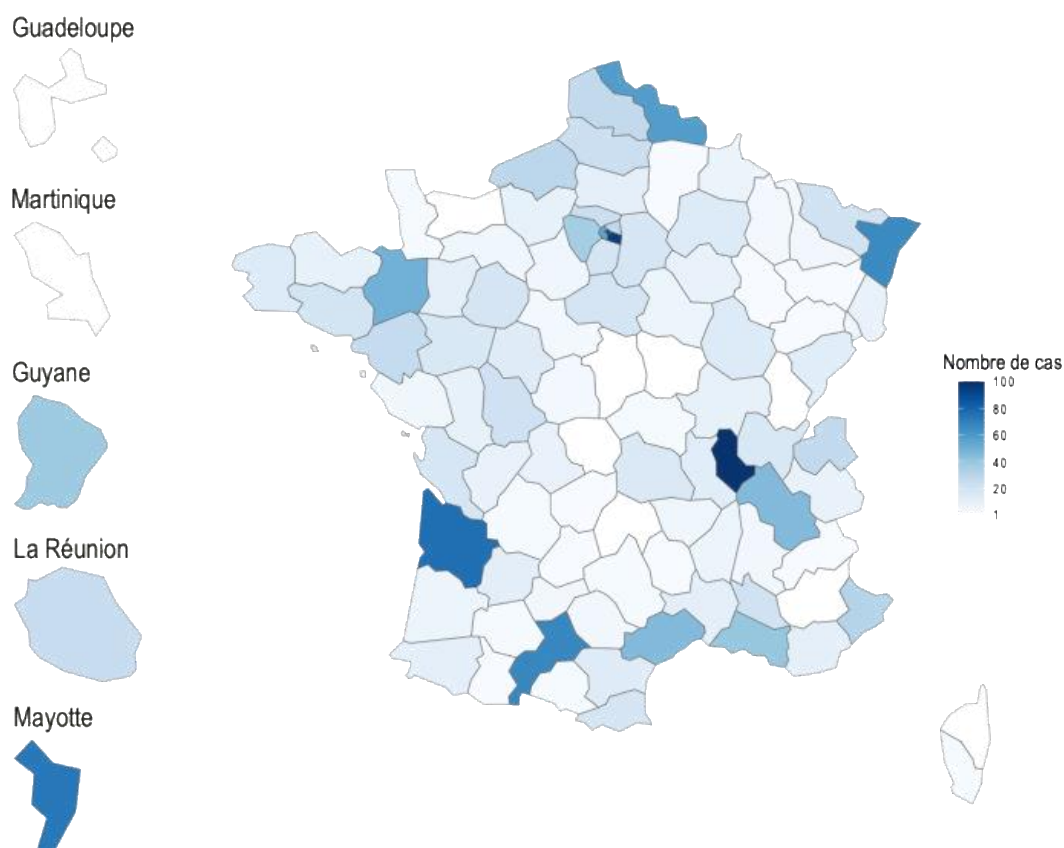


Figure 42. Nombre de cas d'infections à *Shigella*/EIEC (France métropolitaine et Outre-mer, 2005-2023)

La Figure 43 présente quant à elle la répartition par département du nombre de cas d'infection à *Shigella*/EIEC enregistrés en 2023, ainsi que leur incidence pour 100 000 habitants. Pour déterminer le département d'origine des souches de *Shigella*/EIEC reçues au CNR-ESS, le « code postal du patient » est utilisé par défaut. La donnée « code postal du laboratoire expéditeur » est utilisée dans deux situations particulières : lorsque la donnée « code postal du patient » n'est pas renseignée ou lorsqu'il s'agit d'un patient résidant à l'étranger mais ayant acquis une infection à *Shigella* lors d'un séjour en France.



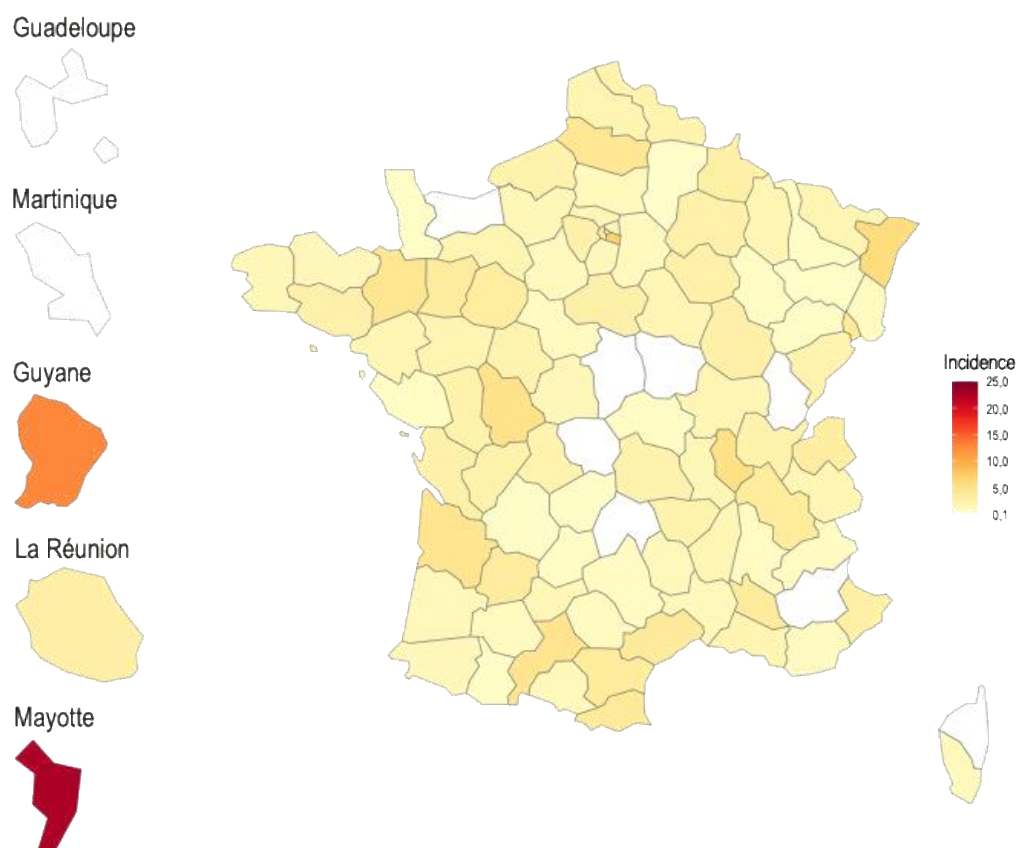


Figure 43. Cartes du nombre de cas et de l'incidence des infections à *Shigella*/EIEC par département (souches, France métropolitaine et Outre-mer, 2023)

Origine des prélèvements

La répartition en fonction du site de prélèvement, de la totalité des 1 717 isollements de *Shigella* spp. enregistrés au CNR-ESS en 2023, est présentée dans le **Tableau 54**. Comme chaque année, la très grande majorité de ces prélèvements (1 703/1 717, 99 %) étaient d'origine intestinale. Les bactériémies ainsi que les infections urinaires à *Shigella* spp. restent exceptionnelles.

Tableau 54. Répartition des sites de prélèvement des *Shigella* spp. (France métropolitaine et Outre-mer, 2023)

Origine du prélèvement	Nombre de souches
Selles	1 703
Sang	8
Biopsie	3
Autre	3
Total	1 717

Les 14 souches de **EIEC** ont été isolées de prélèvements de selles.

Analyse de la distribution de cas de shigellose en France métropolitaine et analyse de tendances

Répartition par sérogroupes et par sérotypes

L'évolution de la répartition des différents **sérogroupes et sérotypes** des souches de *Shigella* spp. enregistrées en **France métropolitaine entre 2018 et 2023** est présentée dans le **Tableau 55**. La **Figure 44** montre également l'évolution de la fréquence des différents sérotypes depuis 2005.

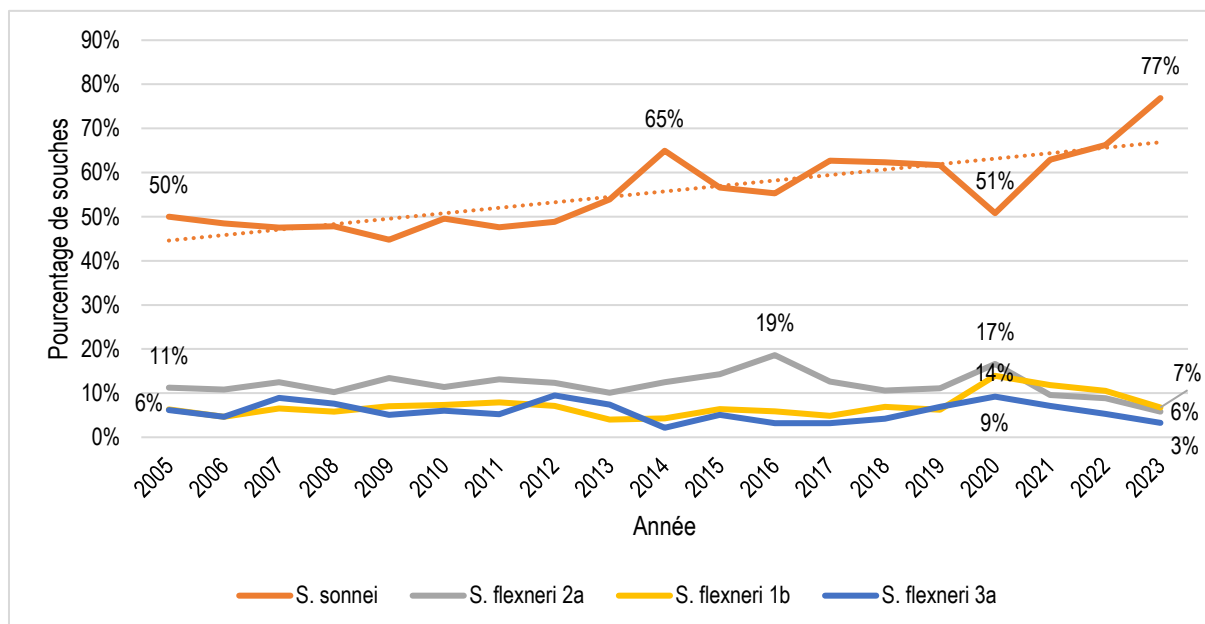


Figure 44. Évolution des principaux sérotypes de *Shigella* (France métropolitaine, 2005-2023).

En 2023, de façon habituelle, **S. sonnei** (1 217/1 582, 77 %) et **S. flexneri** (329/1 582, 21 %) ont été les sérogroupes les **plus fréquemment isolés en métropole**. *S. boydii* (25/1 582, 1,6 %) et *S. dysenteriae* (11/1 582, 0,7 %) sont restés très faiblement représentés.

S. sonnei est le type majoritaire en France métropolitaine depuis plus de 10 ans ; il est en augmentation depuis 2005. En 2023, nous avons constaté une croissance encore plus accentuée, liée à l'augmentation des différents génotypes, décrits ci-après.

Depuis 2021, *S. flexneri* 1b (107/1 582, 7 %) est le 2ème sérotype le plus représenté, suivi par *S. flexneri* 2a (92/1 582, 6 %) et *S. flexneri* 3a (52/1 582, 3 %).

Tableau 55. Distribution annuelle des différents sérotypes de *Shigella* (France métropolitaine, 2019-2023)

Sérotipe	Année de prélèvement	2019	2020	2021	2022	2023
<i>Shigella boydii</i>		20 [20]	4 [6]	10	18	25
1		3	–	2	1	1
2		4	2	1	8	9
4		4	–	1	3	2
5		1	–	–	–	–
8		1	1	1	1	1
9		1	–	–	–	–
10		1	1	–	–	–
11		–	–	1	1	3
14		1	–	1	2	1
18		3	–	–	2	2
19		1	–	1	–	–
20		–	–	1	–	–
22** (ancien sérotipe provisoire E1621-54)		–	–	1	–	6
<i>Shigella dysenteriae</i>		14 [15]	3 [3]	8	11	11
2		5	1	2	1	2
3		2	–	2	3	2
4		–	–	–	1	–
6		–	–	1	–	–
9		–	–	–	–	2
12		3	–	–	–	–
14		–	–	1	2	–
16** (ancien sérotipe provisoire 97-10607/96-204)		4	1	1	3	2
17** (ancien sérotipe provisoire 93-119)		–	1	1	1	2
Sérotipe provisoire BEDP02-5104		–	–	–	–	1
<i>Shigella flexneri</i>		355 [373]	212 [215]	227	375	329
1a		3	1	2	–	1
1b		63	62	78	126	106
2a		113	74	63	106	92
2b		10	7	1	5	7
3a		70	41	47	63	52
3b		3	8	6	5	2
4a		1	–	–	–	–
4av		12	2	8	12	4
6		46	8	9	22	24
X		–	–	1	1	2
Xv** (ancien sérotipe 4v)		6	1	2	8	5
Y		4	1	3	6	6
Yv		2	2	1	–	–
7a et 7b** (ancien sérotipe provisoire 1c)		22	5	6	20	27
<i>Shigella sonnei</i>*		626 [763]	226 [260]	415	792	1 217
<i>Shigella</i> spp.		– [3]	– [1]	–	–	–
Total <i>Shigella</i>		1 015 [1 177]	445 [485]	660	1 196	1 582

* le sérotypage *in silico* a remplacé le sérotypage par agglutination au CNR-ESS en octobre 2021. Depuis octobre 2021, le biotype des *S. sonnei* n'est plus réalisé, mais a été remplacé par un génotypage plus discriminant (Hawkey *et al.* Nature Communications 2021). De 2018 à 2020, les chiffres entre crochets [] totalisent le nombre de souches reçues et les «fiches information». La déclaration par fiche information sans envoi de souches a été arrêtée au 31 décembre 2020 ; ** nouveaux sérotypes décrits dans Yassine *et al.* Nature Communications 2022.

Le **Tableau 56** montre la répartition des souches de *S. sonnei* selon le schéma de génotypage proposé par Hawkey *et al.* (<https://doi.org/10.1038/s41467-021-22700-4>) et qui a remplacé le biotypage au CNR-ESS en 2021. L'évolution depuis 2018 des génotypes les plus fréquents est présentée également dans la **Figure 45**.

Tableau 56. Distribution annuelle des différents génotypes de *S. sonnei* (France métropolitaine, 2019-2023)

Génotype	2019	2020	2021	2022	2023
3.6.2 (Central Asia III)	90	4	105	116	290
3.6.1.1 (CipR)	23	6	1	20	175
3.7.25 (MSM4)	43	5	20	93	162
3.6.3 (Central Asia III)	9	0	3	198	126
3.6.1.1.2 (CipR.MSM5)	125	108	186	137	118
3.7.16	62	12	19	57	115
3.6.1 (CipR parent)	45	22	31	51	96
3.7.18	16	3	4	21	20
3.6	0	13	0	7	18
3.7.10	2	1	5	7	12
3.7.7	7	0	3	4	12
3.7.17	8	11	12	36	10
3.7.21	2	0	0	9	7
3.7	4	1	4	4	7
2.5	17	6	7	0	7
3.7.26	0	1	9	11	6
3.6.4 (Central Asia III)	4	0	0	0	6
3.7.29.1.4.1 (VN2.KH1.Aus)	22	5	0	8	5
New Lineage I	0	0	0	1	4
2.7.3	4	0	0	0	4
3.4.1 (Latin America III)	37	18	1	0	3
3	0	0	1	0	2
3.7.29.1.2 (VN2.MSM2)	2	0	0	0	2
2.11.4 (Latin America IIb)	0	0	0	0	2
3.7.11	0	0	0	0	2
2.10.1 (Latin America IIa)	6	1	0	2	1
1.1	0	0	0	2	1
3.7.3	6	2	1	1	1
3.6.1.1.1 (CipR.SEA)	6	2	0	1	1
3.7.30.1 (Middle East III)	6	2	0	1	1
2.3	6	1	0	0	1
1.5	1	0	0	2	0
2.7.4	0	0	0	2	0
2.5.1	4	0	1	1	0
3.7.8	0	0	3	0	0
2.1	0	1	1	0	0
3.7.30.4.1 (OJC)	91	29	0	0	0
3.7.28	4	9	0	0	0
3.7.15	0	2	0	0	0
2.4.3	2	1	0	0	0
2.6.1	0	1	0	0	0
3.6.13.6.1	0	1	0	0	0
3.6.0 (Central Asia III)	17	0	0	0	0
3.7.4	4	0	0	0	0
3.7.9	3	0	0	0	0
3.7.6	2	0	0	0	0
2.11.5 (Latin America IIb)	1	0	0	0	0
3.7.22	1	0	0	0	0

Pour quelques génotypes, un « alias » est proposé par les auteurs et est présenté entre parenthèses (par exemple Central Asia III).

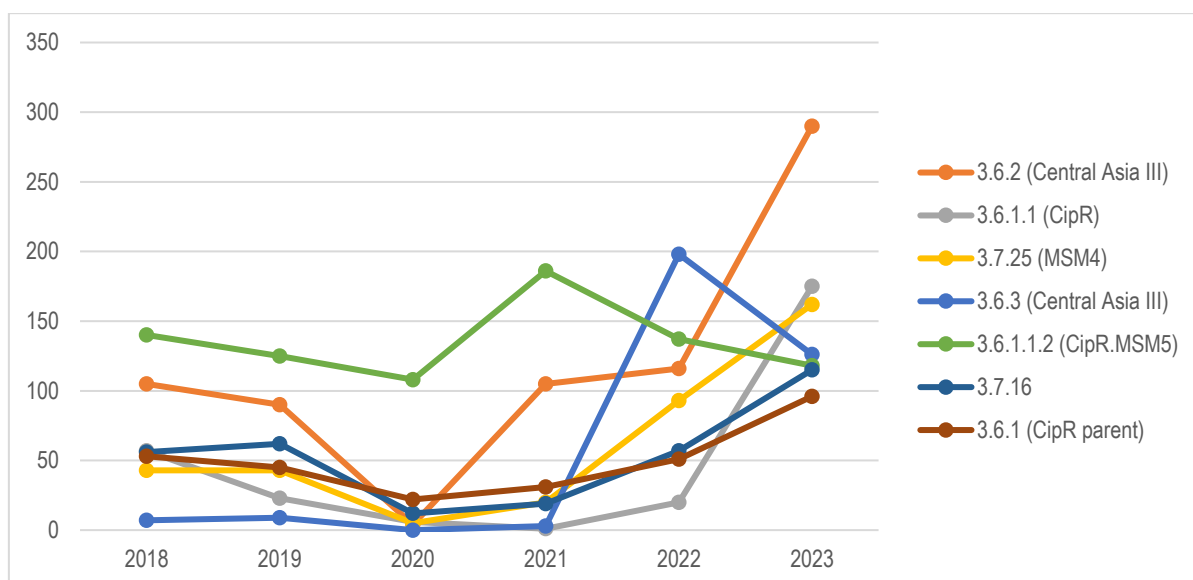


Figure 45. Évolution des génotypes plus fréquents de *S. sonnei* (France métropolitaine, 2018-2023).

En 2023, nous avons observé un changement très marqué de la fréquence des génotypes principaux de *S. sonnei* comparativement à 2022. Notamment, le nombre de cas d'infections par *S. sonnei* de génotype **3.6.2** a fortement augmenté en comparaison à 2022 (24 % du total de cas vs 15 % en 2022) et est devenu le génotype le plus fréquent. De façon similaire, le génotype **3.6.1.1**, le septième le plus fréquent jusqu'en 2022 (2,5 %), a été associé à 14 % des cas et est devenu le deuxième génotype le plus fréquent. Cette variabilité est expliquée par différents épisodes épidémiques, détaillés ci-après dans le paragraphe **6.2. Alertes : *Shigella*/EIEC**.

Répartition par sexe

Depuis 2013, le nombre de cas masculins de shigellose est systématiquement supérieur à celui des femmes. De façon globale, cette tendance se confirme en 2023 avec un **sex-ratio_{H/F} = 1,2** (Figure 46). Certains sérotypes de *Shigella* spp. avaient des distributions encore plus différenciées entre les deux sexes. C'était le cas des sérotypes *S. flexneri* 1b (sex-ratio_{H/F} = 2,8), *S. flexneri* 2a (sex-ratio_{H/F} = 2,4) et *S. flexneri* 3a (sex-ratio_{H/F} = 3,6). Parmi les génotypes de *S. sonnei* les plus fréquents, nous avons également observé une distribution très hétérogène entre hommes et femmes, comme chez les génotypes **3.6.1.1** (sex-ratio_{H/F} = 2,5), **3.6.1.1.2** (sex-ratio_{H/F} = 18,7), **3.6.2** (sex-ratio_{H/F} = 0,63), **3.6.3** (sex-ratio_{H/F} = 0,45) et **3.7.25** (sex-ratio_{H/F} = 0,65). Les raisons de ces variations seront expliquées avec plus de détails dans la section **6.2. Alertes**.

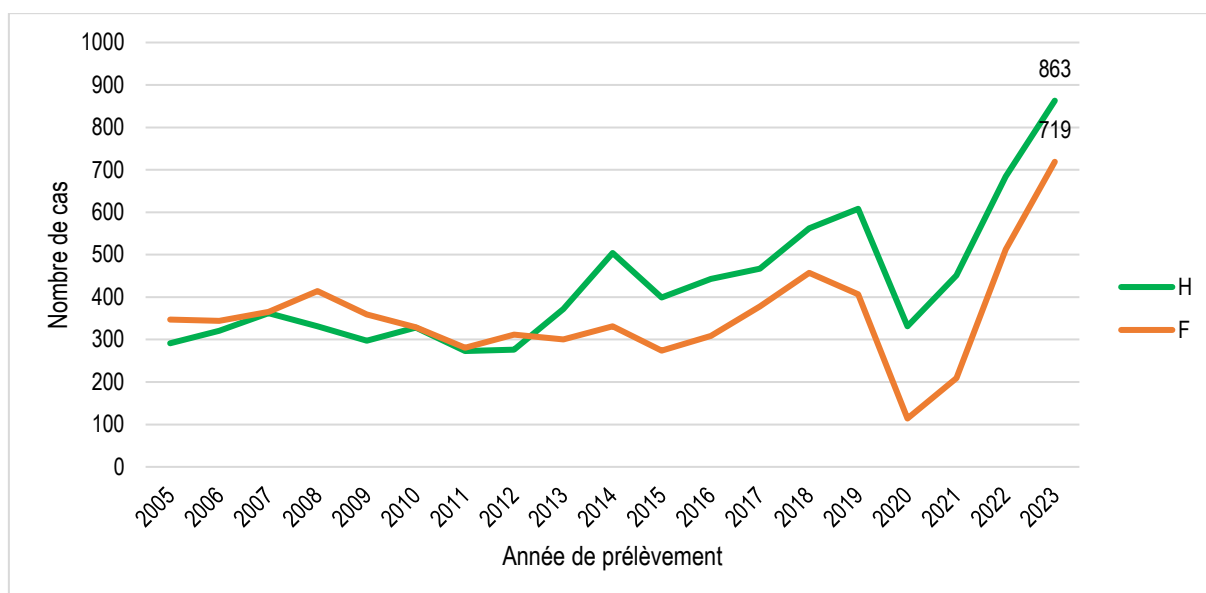


Figure 46. Évolution des cas de shigellose par sexe (France métropolitaine, 2005-2023).

Répartition par âge

La Figure 47 montre le détail de la répartition des cas de shigellose par classe d'âge en France métropolitaine en 2023. Comme les années précédentes, deux pics d'incidence, chez les 0–9 ans parmi les enfants et chez les 30–34 ans parmi les adultes, ont été observés. L'incidence la plus basse était retrouvée de façon habituelle dans la population des 60 ans et plus.

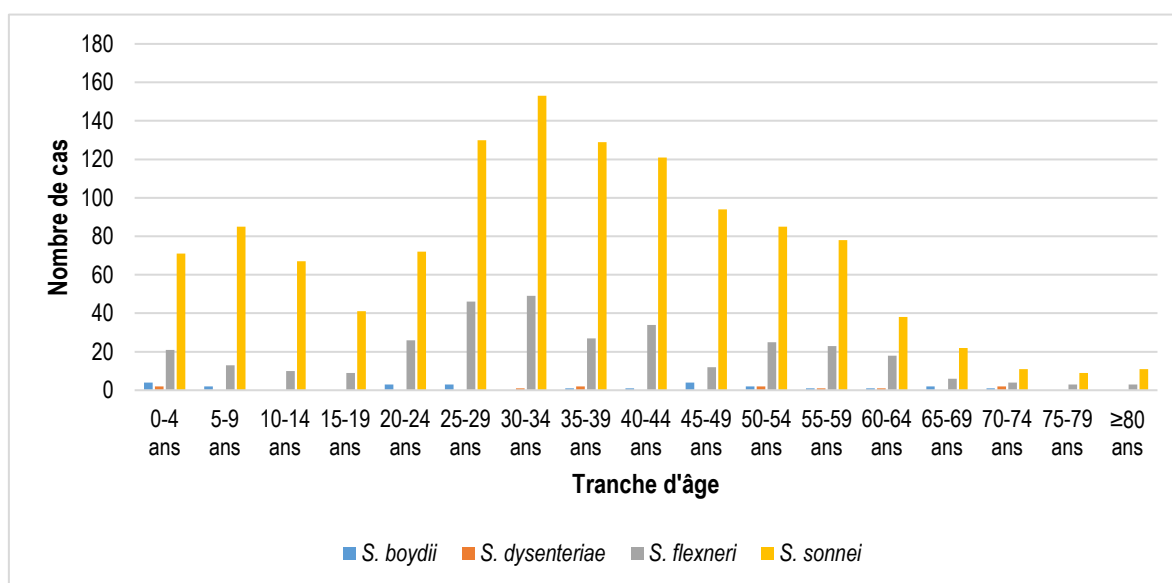


Figure 47. Répartition des cas de shigellose par classe d'âge (souches, France métropolitaine, 2023).

Notion de voyage

Le Tableau 57 présente les notions sur d'éventuels voyages internationaux associées aux 1 582 cas d'infection à *Shigella* en France métropolitaine en 2023. En 2023, le nombre de souches de *Shigella* associées à un voyage à l'étranger est resté stable par rapport à 2022 (31 % vs 30 %). Parallèlement, le nombre de souches avec déclaration d'acquisition autochtone (« aucun voyage » explicitement mentionné dans la fiche épidémiologique) a légèrement augmenté par rapport à 2022 (15 % vs 11 %). Enfin, le nombre de fiches non renseignées pour cette notion de voyage reste élevé (852/1 582, 54 % en 2023).

Tableau 57. Notion de voyage associée aux cas de shigellose (France métropolitaine, 2023)

Sérotype	Nombre de cas	Notion de voyage	Aucun voyage
<i>Shigella boydii</i>	25	11 (44 %)	1 (4 %)
1	1	Congo	-
2	9	1 Maroc, 1 Mexique	1
4	2	-	-
8	1	1 Côte d'Ivoire	-
11	3	1 Mali, 2 Tanzanie	-
14	1	-	-
18	2	-	-
22 (ancien sérotype provisoire E1621-54)	6	1 Cameroun, 1 Côte d'Ivoire, 1 Nigeria	-
<i>Shigella dysenteriae</i>	11	8 (73 %)	1 (9 %)
2	2	1 Sénégal	-
3	2	1 Côte d'Ivoire	-
9	2	1 Côte d'Ivoire, 1 Guinée	-
16 (ancien sérotype provisoire 97-10607/96-204)	2	1 Égypte	1
17 (ancien sérotype provisoire 93-119)	2	1 Haïti, 1 Îles Turques et Caïques	-
sérotype provisoire BEDP02-5104	1	1 Cameroun	-
<i>Shigella flexneri</i>	329	93 (28 %)	52 (16 %)
1a	1	-	-
1b	107	2 Algérie, 1 Belgique, 1 Cameroun, 3 Côte d'Ivoire, 1 Djibouti, 1 Espagne, 1 Kenya, 1 Mali, 2 Maroc, 1 Niger, 1 Philippines, 1 Rwanda, 1 Somalie, 1 Tunisie, 1 Tunisie	24
2a	92	1 Algérie, 2 Arabie Saoudite, 1 Bénin, 3 Cameroun, 1 Comores, 1 Côte d'Ivoire, 3 Cuba, 1 Égypte, 1 Gabon, 1 Grèce, 8 Maroc, 1 Maurice, 1 Mexique, 1 Ouzbékistan, 1 République Dominicaine, 1 Tanzanie	15
2b	7	1 Cameroun, 1 Côte d'Ivoire, 1 Éthiopie, 1 Mali, 1 Togo	1
3a	52	1 Afrique, 1 Cameroun, 2 Espagne, 1 États-Unis, 1 Guyana, 1 Maroc, 1 Paraguay, 1 République Centrafricaine, 1 Togo	8
3b	2	1 Malte	-
4av	4	-	-
6	24	2 Algérie, 3 Maroc, 2 Sénégal, 2 Tanzanie, 3 Tunisie	1
X	2	1 Mexique	-
Xv (ancien sérotype 4v)	5	-	2
Y	6	1 Madagascar	1
7a (ancien sérotype provisoire 1c)	27	1 Arabie Saoudite, 2 Cap-Vert, 3 Madagascar, 3 Maroc, 4 République Dominicaine	-
<i>Shigella sonnei</i>	1 217	381 (31 %)	188 (15 %)
<i>Shigella sonnei</i>	1 217	3 Afrique, 1 Afrique du Sud, 1 Albanie, 22 Algérie, 2 Allemagne, 1 Arabie Saoudite, 2 Benin, 1 Bolivie, 1 Botswana, 2 Brésil, 1 Cambodge, 3 Cameroun, 1 Cap-Vert, 1 Colombie, 1 Comores, 2 Costa Rica, 11 Côte d'Ivoire, 1 Croatie, 6 Cuba, 28 Égypte, 8 Espagne, 2 États-Unis, 1 Finlande, 1 Grèce, 1 Guadeloupe, 1 Guatemala, 1 Guinée, 1 Guyana, 11 Inde, 3 Indonésie, 1 Islande, 2 Japon, 19 Jordanie, 4 Kenya, 3 Liban, 11 Madagascar, 4 Mali, 1 Malte, 103 Maroc, 4 Mexique, 1 Namibie, 3 Népal, 1 Ouzbékistan, 2 Panama, 4 Pérou, 3 Philippines, 3 Portugal, 4 République Dominicaine, 4 La Réunion, 15 Sénégal, 1 Serbie, 1 Singapour, 1 Sri Lanka, 1 Suède, 1 Suisse, 11 Tanzanie, 2 Togo, 42 Tunisie, 3 Turquie	188
Total <i>Shigella</i>	1 582	493 (31 %)	242 (15 %)

Analyse de la distribution de cas de shigellose en France d'Outre-mer et analyse de tendances

Répartition par sérogroupes et par sérotypes

La répartition des différents sérogroupes et sérotypes des 135 *Shigella* spp. enregistrés en Outre-mer en 2023 est présentée dans le **Tableau 58**. Aucune souche de *Shigella* spp. n'a été reçue de la Guadeloupe ni de la Martinique en 2023.

Tableau 58. Distribution des différents sérogroupes et sérotypes de *Shigella* spp. (Outre-mer, 2023)

Sérotype	Guyane française (973)	La Réunion (974)	Mayotte (976)	Total
<i>Shigella dysenteriae</i>	1	-	-	1
<i>Shigella dysenteriae</i> 2	1	-	-	1
<i>Shigella flexneri</i>	28	3	39	70
1b	5	-	7	12
2a	4	1	19	24
3a	18	1	11	30
3b	1	1	-	2
4av	-	-	2	2
<i>Shigella sonnei</i>	9	22	33	64
Total <i>Shigella</i>	38	25	72	135

Comme chaque année, ***S. flexneri*** est le sérotype prédominant (suivi par ***S. sonnei***) chez les souches en provenance de **Guyane française**. À Mayotte, bien que *S. flexneri* reste le sérotype le plus fréquent, nous avons observé une nette augmentation du nombre de cas d'infections causées par *S. sonnei* par rapport à 2022 ($n = 9$). Il est important de noter que cette répartition est **inversement proportionnelle** à celle observée en **France métropolitaine** ainsi qu'à La Réunion.

En 2023, aucune souche du sérotype ***S. boydii*** n'a été reçue d'Outre-mer.

Répartition par sexe

Comme en 2022, le **déséquilibre F>H** n'est plus observé parmi les cas de shigellose en Outre-mer ($\text{sex-ratio}_{H/F} = 63/72 = 0,88$).

Répartition par âge

La **Figure 48** présente la répartition par classe d'âge des cas de shigellose notifiés en Outre-mer (Guyane française, Mayotte et La Réunion) en 2023. Comme chaque année une large majorité des cas survenaient chez des enfants de 0-4 ans. En revanche, contrairement aux années précédentes, nous n'observons plus une prédominance de cas de *S. flexneri* dans cette tranche d'âge du fait de l'augmentation du nombre de cas de *S. sonnei* chez les enfants à Mayotte.

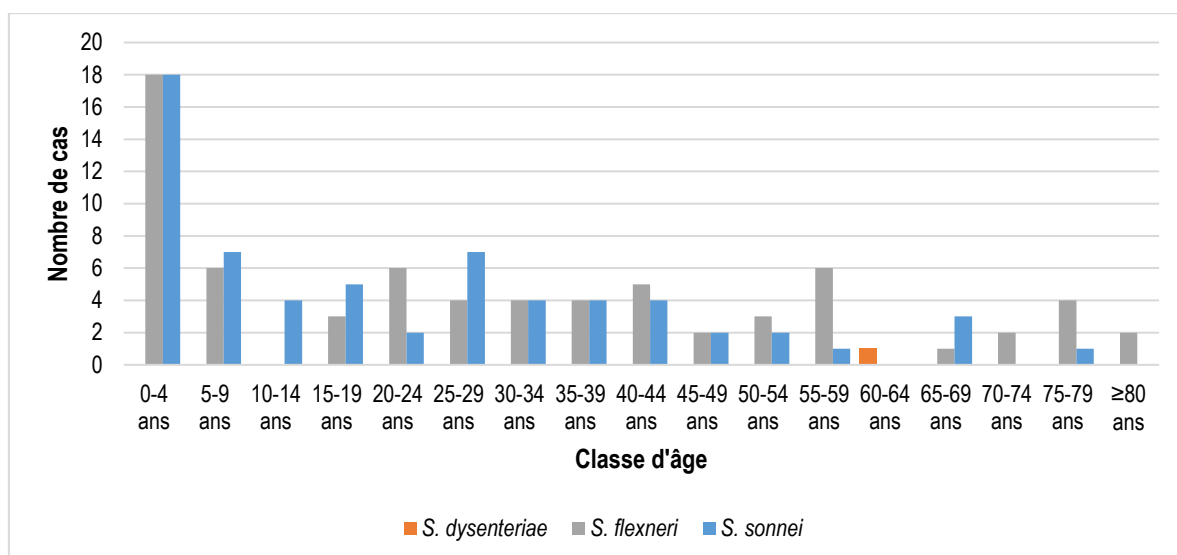


Figure 48. Répartition des cas de shigellose par classe d'âge (souches, Outre-mer, 2023)

Notion de voyage

Parmi les 135 souches de *Shigella* spp. transmises par les laboratoires d'Outre-mer, des renseignements sur d'éventuels **voyages** étaient indiqués pour **huit** souches, toutes identifiées à La Réunion : (**cinq S. sonnei**, **une S. flexneri 2a**, **une S. flexneri 3a** et **une S. flexneri 3b**). Trois patients ont déclaré des séjours à **Madagascar** (deux *S. sonnei* et une *S. flexneri* 3b), trois autres un voyage à **Mayotte** (une *S. sonnei*, une *S. flexneri* 2a et une *S. flexneri* 3a), un patient un voyage à l'**île Maurice** (*S. sonnei*), et pour un dernier patient un voyage en **Espagne** (*S. sonnei*).

Analyse de la distribution de cas d'infection par EIEC et analyse de tendances

L'évolution de la répartition des différents **sérotypes** des souches de EIEC enregistrées en **France métropolitaine et d'Outre-mer entre 2019 et 2023** est présentée dans le **Tableau 59**. En **2023**, le **nombre de souches de EIEC envoyées au CNR-ESS** est resté stable par rapport à 2022 (14 vs 16). Comme pour les années précédentes, le groupement génomique prédominant était le **cluster 5** ($n = 13/14$), qui a été identifié parmi tous les cas en **France métropolitaine**, notamment les souches de sérotype **O132:H21**. Le seul cas d'infection par une souche de EIEC appartenant au **cluster 4** a été identifié à **Mayotte**.

Les notions de voyage renseignées pour les cas d'infection par EIEC sont indiquées dans le **Tableau 60**.

Tableau 59. Distribution annuelle des différents sérotypes de EIEC (France métropolitaine et Outre-mer, 2019-2023)

Cluster génomique/sérotipe	Année de prélèvement	2019	2020	2021	2022	2023
Cluster 4		1	-	1	3	1*
	O28ac:H7 (ST311)	1	-	-	2	-
	O28ac:H7 (ST5263)	-	-	-	-	1*
	O124:H7 (ST270)	-	-	1	-	-
	O164:H7 (ST270)	-	-	-	1	-
Cluster 5		4	1	5	10	13
	O121:H30 (ST6)	3	-	4	6	1
	O124:H30 (ST6)	-	1*	-	2	4
	O132:H21 (ST6)	1	-	-	2	7
	O132:H21 (ST12764)	-	-	1	-	-
	O164:H30 (ST6)	-	-	-	-	1
Cluster 6		1	-	-	-	-
	O143:H26 (ST280)	1	-	-	-	-
Cluster 8		-	1	1	1	-
	O96:H19 (ST99)	-	1*	1	1	-
Cluster 9		1	-	-	1	-
	O8:H19 (ST4267)	1	-	-	1	-
TOTAL		8	2	7	16	14

*Outre-mer ; ND, non déterminé ; le sérotipe des EIEC a été obtenu par sérotypage *in silico*. Le ST7 est indiqué entre parenthèses. Le cluster a été obtenu par cgMLST (données HC1100 ou HC400).

Tableau 60. Notion de voyage associée aux cas d'infection à EIEC (souches, France métropolitaine, 2023)

Cluster génomique/sérotipe	Nombre de cas	Notion de voyage	Aucun voyage
Cluster 4			
	O28ac:H7 (ST5263)	1 (Mayotte)	-
Cluster 5			
	O121:H30 (ST6)	1	-
	O124:H30 (ST6)	4	1 Cap-Vert, 1 Indonésie, 1 Mexique
	O132:H21 (ST6)	7	1 Espagne, 1 Indonésie, 2 Maroc, 1 Roumanie
	O164:H30 (ST6)	1	-
TOTAL	14	8	1

Le sérotipe des EIEC a été obtenu par sérotypage *in silico*. Le ST7 est indiqué entre parenthèses. Le cluster a été obtenu par cgMLST (données HC1100 ou HC400).

4.3 Surveillance de la résistance des agents pathogènes aux anti-infectieux

Étude de la résistance *in vitro* aux antibiotiques

L'étude de la sensibilité aux antibiotiques *in vitro* a été effectuée sur l'ensemble des souches de *Shigella* spp. et EIEC transmises et séquencées au CNR-ESS en 2023, à l'exception des « doublons » (souches du même patient avec un intervalle d'isolement inférieur à deux mois) (n = 1 731).

Un antibiogramme par la **méthode de diffusion en milieu gélosé** selon le référentiel CASFM/EUCAST 2018 a été réalisé. Les antibiotiques testés (BioRad, Marnes-la-Coquette, France) étaient ceux détaillés dans le **Tableau 61**. En cas de résultats intermédiaires ou résistants à **l'acide nalidixique, ciprofloxacine, ceftazidime, céfotaxime ou azithromycine**, les concentrations minimales inhibitrices (CMI) ont été déterminées par bandelettes E-test (Biomérieux, Marcy l'Etoile, France).

Tableau 61. Antibiotiques utilisés pour l'étude de la sensibilité aux antibiotiques de *Shigella* spp.

Antibiotique	Abréviation
Ampicilline 10 µg	AMP
Pipéracilline 30 µg	PIP
Ticarcilline 75 µg	TIC
Amoxicilline/Ac. clavulanique 20 µg/10 µg	AMC
Ceftazidime 10 µg	CAZ
Céfotaxime 5 µg	CTX
Ceftriaxone 30 µg	CRO
Céfépime 30 µg	FEP
Ertapénème 10 µg	ETP
Streptomycine 10 µg	STR
Amikacine 30 µg	AKN
Gentamicine 10 µg	GEN
Acide nalidixique 30 µg	NAL
Péfloxacin 5 µg	PEF
Ciprofloxacine 5 µg	CIP
Tétracycline 30 µg	TET
Tigécycline 15 µg	TIG
Chloramphénicol 30 µg	CHL
Sulfamides 200 µg	SMX
Triméthoprim 5 µg	TMP
Azithromycine 15 µg	AZM

Shigella spp.

Le **Tableau 62** présente les taux de résistance *in vitro* aux différentes classes d'antibiotiques parmi les *Shigella* spp. reçues au CNR-ESS en 2023.

Tableau 62. Taux de résistance aux antibiotiques chez *Shigella* spp. (France métropolitaine et Outre-mer, 2023)

Classe	Antibiotique	<i>S. boydii</i> (n = 25)	<i>S. dysenteriae</i> (n = 12)	<i>S. flexneri</i> (n = 399)	<i>S. sonnei</i> (n = 1 281)	Total (n = 1 717)
β-lactamines de première génération (pénicillines)	Ampicilline	13 (52 %)	8 (67 %)	325 (81 %)	581 (45 %)	927 (54 %)
	Pipéracilline					
	Ticarcilline					
β-lactamines accompagnés d'un inhibiteur de β-lactamase	Amoxicilline/Ac. Clavulanique	-	-	29 (7,2 %)	29 (2,2 %)	58 (3,3 %)
Céphalosporines de troisième génération (C3G)	Ceftazidime	-	1 (8,3 %)	34 (8,5 %)	425 (33 %)	460 (27 %)
	Céfotaxime					
	Ceftriaxone					
Céphalosporines de quatrième génération	Céfépime	-	-	18 (4,5 %)	212 (16 %)	230 (13 %)
Carbapénèmes	Ertapénème	-	-	1 (0,2 %)	2 (0,2 %)	3 (0,2 %)
Aminosides	Streptomycine	12 (48 %)	8 (67 %)	328 (82 %)	1 045 (82 %)	1 393 (81 %)
	Amikacine					
	Gentamicine					
(Fluoro)quinolones	Acide nalidixique	2 (8 %)	1 (8,3 %)	53 (13 %)	536 (42 %)	592 (34 %)
	Péfloxacin	12 (48 %)	6 (50 %)	127 (32 %)	673 (53 %)	818 (48 %)
	Ciprofloxacine	-	-	52 (13 %)	297 (23 %)	349 (20 %)
Tétracyclines	Tétracycline	20 (80 %)	8 (67 %)	352 (88 %)	925 (72 %)	1 305 (76 %)
Phénicolés	Chloramphénicol	2 (8 %)	2 (16,7 %)	259 (65 %)	19 (1,5 %)	282 (16 %)
Sulfamides	Sulfamides	18 (72 %)	9 (75 %)	140 (35 %)	1 027 (80 %)	1 194 (70 %)
Triméthoprime	Triméthoprime	21 (84 %)	10 (83 %)	254 (64 %)	1 225 (96 %)	1 510 (88 %)
Macrolides	Azithromycine	1 (4 %)	-	108 (27 %)	364 (28 %)	473 (28 %)

En gras, les phénotypes de résistance dont la fréquence est ≥50% dans un séro groupe et/ou dans l'ensemble de la population de *Shigella* spp.

Comme observé au cours des années précédents, la **majorité des souches de *Shigella* spp.** ont été résistantes au **triméthoprime** (88 %), aux aminosides (81 %) – la plupart seulement à la **streptomycine** ($n = 1367$; 80 %) –, à la **tétracycline** (76 %), aux **sulfamides** (70 %), et aux **pénicillines** (54 %). Bien que la résistance aux trois premières classes d'antibiotiques listées ait été homogène parmi tous les sérogroupes, la résistance aux **pénicillines** est notamment plus élevée chez ***S. flexneri*** (81 %). La résistance aux phénicolés est également plus importante dans ce séro groupe, qui regroupe 92 % ($n = 259/282$) des souches résistantes au **chloramphénicol**. Les mécanismes associés à ces phénotypes seront expliqués avec plus de détails dans la section **Identification des mécanismes de résistance aux antibiotiques par WGS**.

Presque la moitié ($n = 818$; 48 %) des souches analysées présentait une résistance *in vitro* à une (ou plusieurs) des quinolones testées, dont 20 % ($n = 349$) étaient résistantes à la **ciprofloxacine** (CIM > 0,5 mg/L). Une résistance aux **céphalosporines de troisième génération (C3G)** était observée chez 460 souches (27 %) et une résistance à l'**azithromycine** chez 473 souches (28 %). Ces résistances, dites émergentes, ont été observées de façon plus importante chez les ***S. sonnei*** : $n = 297$ pour la ciprofloxacine, $n = 425$ pour les C3G et $n = 364$ pour

l'azithromycine, ce qui représentait 85 %, 92 % et 77 % du total des souches résistantes à ces d'antibiotiques, respectivement. Trois souches (une *S. flexneri* 3a et deux *S. sonnei*) avaient une réduction de sensibilité aux carbapénèmes. Les mécanismes associés à ces phénotypes seront expliqués avec plus de détails dans la section **Résistances émergentes chez *Shigella* spp.**

Seulement **82 souches (4,8 %)** ont été **sensibles à tous les antibiotiques testés**. Aucune résistance à la tigécycline ou à l'amikacine n'a été observées parmi les *Shigella* spp. analysées au CNR-ESS en 2023.

Fréquemment, les souches de *Shigella* spp. présentent une **résistance *in vitro* à plusieurs antibiotiques**. En effet, parmi les *Shigella* spp. analysées au CNR-ESS en 2023, **1 513/1 717 souches (88 %) ont montré une résistance à au moins deux antibiotiques de classes différentes**. Au total, 136 différentes combinaisons de résistance ont été identifiées. Le **Tableau 63** montre les 20 profils de résistance les plus fréquemment identifiés, qui comprennent 67% ($n = 1\ 150$) des souches de *Shigella* spp. reçues.

Tableau 63. Profil phénotypique de résistance aux antibiotiques chez les *Shigella* spp. présentant une résistance à au moins deux classes d'antibiotiques (France métropolitaine et Outre-mer, 2023).

Profil	<i>S. boydii</i>	<i>S. dysenteriae</i>	<i>S. flexneri</i>	<i>S. sonnei</i>	Total
STR TET SXT	-	1	3	340	344
STR TET SXT NAL PEF	-	-	-	79	79
C3G STR TET SXT NAL CIP AZM	-	-	-	68	68
C3G FEP STR TET SXT NAL CIP AZM	-	-	-	61	61
C3G STR TET SXT NAL PEF AZM	-	-	-	60	60
C3G FEP STR TET SXT NAL PEF AZM	-	-	-	55	55
C3G STR TET SXT PEF	-	-	-	43	43
C3G FEP STR TET SXT PEF	-	-	-	42	42
PEN STR TET SXT	4	2	6	34	46
STR TET SXT NAL CIP	-	-	-	26	26
STR TET SXT PEF	-	-	-	25	25
TMP NAL CIP	-	-	-	24	24
C3G FEP STR SXT NAL CIP AZM	-	-	-	22	22
PEN STR SXT NAL CIP AZM	-	-	-	20	20
STR TMP	-	-	1	17	18
PEN STR TET CHL SXT	-	-	29	3	32
PEN STR TET CHL	-	-	69	2	71
PEN STR TET SXT PEF	4	2	38	1	45
PEN STR TET CHL TMP	-	-	35	-	35
PEN STR TET CHL TMP AZM	-	-	34	-	34
Autres ($n = 118$)	13	4	134	212	363

PEN, pénicillines ; SXT, sulfaméthoxazole-triméthoprine.

Il est à noter que **11 % (187/1 717)** des souches de *Shigella* spp. étaient **résistantes simultanément aux C3G, à la CIP et à l'AZM**, ce qui caractérise le profil **hautement résistant aux antibiotiques ou XDR**. Ce profil est plus fréquent chez *S. sonnei* (92 %, 172/187) et est associé à plusieurs clusters épidémiques décrits ci-après dans le paragraphe **Alertes : *Shigella*/EIEC**). À savoir que toutes les souches XDR provenaient de France métropolitaine.

EIEC

La plupart des souches de EIEC reçues au CNR-ESS en 2023 étaient sensibles à tous les antibiotiques testés ($n = 8$; 57 %). Le **Tableau 64** montre les profils de résistance *in vitro* chez les différents sérotypes de EIEC identifiés.

Tableau 64. Profil phénotypique de résistance aux antibiotiques chez les EIEC (France métropolitaine et Outre-mer, 2023).

Cluster génomique/sérotipe	Nombre de cas	Phénotype de résistance	Sensible
Cluster 4			
O28ac:H7 (ST5263)	1 (Mayotte)	NAL PEF	-
Cluster 5			
O121:H30 (ST6)	1	PEN STR TET SXT PEF	-
O124:H30 (ST6)	4	C3G PEF (1), SXT (1)	2
O132:H21 (ST6)	7	PEN SXT (1)	6
O164:H30 (ST6)	1	C3G FEP TET NAL (1)	-
TOTAL	14	6	8

PEN, pénicillines ; SXT, sulfaméthoxazole-triméthoprim.

Deux souches (une de sérotipe O124:H30 et une O164:H30) étaient résistantes aux C3G, mais aucune souche n'était XDR. Les mécanismes associés à ces phénotypes seront expliqués avec plus de détails dans la section **Identification des mécanismes de résistance aux antibiotiques par WGS**.

Identification des mécanismes de résistance aux antibiotiques par WGS

Depuis 2018, le **séquençage du génome entier** est réalisé sur la **totalité des souches envoyées au CNR-ESS**. En **2023, 1 731 souches** de *Shigella*/EIEC (une par patient) ont été séquencées. Cette nouvelle technique nous a permis d'identifier la présence des gènes de résistance aux antibiotiques ainsi que des mutations spécifiques liées à des phénotypes de résistance.

Shigella spp.

Les gènes de résistance aux antibiotiques les plus fréquemment retrouvés dans les génomes de *Shigella* spp. séquencés par le CNR-ESS en 2023 sont indiqués dans le **Tableau 65** :

Tableau 65. Caractérisation des principaux gènes de résistance aux antibiotiques détectés par WGS chez *Shigella* spp. (France métropolitaine et Outre-mer, 2023)*

Résistance aux/à	Gènes de résistance	<i>S. boydii</i> (n = 25)	<i>S. dysenteriae</i> (n = 12)	<i>S. flexneri</i> (n = 399)	<i>S. sonnei</i> (n = 1 281)	Total (n = 1 717)
β-lactamines*	<i>bla</i> _{OXA-1}	1 (4 %)	-	270 (68 %)	13 (1 %)	284 (17 %)
	<i>bla</i> _{TEM-1B}	10 (40 %)	7 (58 %)	114 (29 %)	36 (2,8 %)	167 (9,7 %)
	<i>bla</i> _{TEM-35}	1 (4 %)	-	-	25 (2 %)	26 (1,5 %)
	<i>bla</i> _{TEM-190}	-	-	-	22 (1,7 %)	22 (1,7 %)
Aminosides	<i>strA</i> (<i>aph</i> (3'')-Ib)	12 (48 %)	8 (67 %)	90 (23 %)	841 (66 %)	951 (55 %)
	<i>strB</i> (<i>aph</i> (6)-Id)	13 (52 %)	7 (58 %)	117 (29 %)	841 (66 %)	978 (57 %)
	<i>aadA1</i>	2 (8 %)	-	45 (11 %)	436 (34 %)	483 (28 %)
	<i>aadA5</i>	-	-	14 (3,5 %)	191 (15 %)	205 (12 %)
	<i>aac</i> (3)-IIa	-	-	-	19 (1,5 %)	19 (1,1 %)
	<i>aac</i> (3)-IIId	-	-	5 (1,3 %)	2 (0,2 %)	7 (0,4 %)
Phénicolés	<i>catA1</i>	2 (8 %)	-	259 (65 %)	13 (1 %)	274 (16 %)
Sulfamides	<i>sul1</i>	-	-	21 (5,2 %)	220 (17 %)	241 (14 %)
	<i>sul2</i>	18 (72 %)	9 (75 %)	119 (30 %)	915 (71 %)	1 061 (62 %)
Tétracycline	<i>tet</i> (A)	14 (56 %)	7 (58 %)	29 (7,3 %)	842 (66 %)	892 (52 %)
	<i>tet</i> (B)	6 (24 %)	1 (8,3 %)	324 (81 %)	89 (6,9 %)	420 (24 %)
Triméthoprim	<i>dfrA1</i>	2 (8 %)	3 (25 %)	160 (40 %)	1 203 (94 %)	1 368 (80 %)
	<i>dfrA5</i>	-	-	7 (1,8 %)	48 (3,7 %)	55 (3,2 %)
	<i>dfrA14</i>	11 (44 %)	7 (58 %)	98 (25 %)	22 (1,7 %)	138 (8 %)
	<i>dfrA17</i>	-	-	19 (4,8 %)	194 (15 %)	213 (12 %)

En gras, les gènes de résistance dont la fréquence est ≥50% dans un sérotype et/ou dans l'ensemble de la population.

* **Attention**, les gènes de résistance aux céphalosporines de 3^{ème} génération, à l'azithromycine et aux fluoroquinolones sont décrits ci-après dans le paragraphe Résistances émergentes chez *Shigella* spp..

Certains gènes de résistance, comme ***strAB*** et ***sul2***, sont prévalents dans l'ensemble de la population de *Shigella* spp, ce qui explique les taux élevés de résistance *in vitro* à la streptomycine et aux sulfamides. En revanche, il y a quelques gènes dont la fréquence est beaucoup plus élevée parmi certains sérotypes. C'est le cas par exemple des gènes ***bla*_{OXA-1}**, ***catA1*** et ***tet*(B)** chez *S. flexneri* et des gènes ***aadA1***, ***tet*(A)** et ***dfrA1*** chez *S. sonnei*. La présence de ces gènes explique les phénotypes de résistance aux β-lactamines, phénicolés et tétracyclines observés parmi les *S. flexneri* ainsi que la résistance à la streptomycine, à la tétracycline et au triméthoprim chez les *S. sonnei*.

L'accumulation de certains gènes de résistance dans une population bactérienne s'explique par la présence des éléments génétiques spécifiques qui les portent, comme l'îlot chromosomique de résistance (en anglais *Shigella* resistance locus – SRL) trouvée chez *S. flexneri* et un petit plasmide de résistance porté par les *S. sonnei*.

EIEC

Dans le **Tableau 66**, les gènes de résistance aux antibiotiques retrouvés dans les **génomés des EIEC** sont indiqués. Il était possible d'observer une importante diversité de gènes de résistance, qui reflètent aussi les phénotypes de résistance observés *in vitro*, à l'exception de la souche de sérotype O164:H30, qui a présenté une

résistance à l'acide nalidixique, mais aucun gène associé à cette résistance a été trouvé dans le génome de la souche. Il est à noter que tous les gènes identifiés sont également retrouvés parmi les *Shigella* spp..

Tableau 66. Gènes de résistance aux antibiotiques détectés par WGS chez les EIEC (France métropolitaine et Outre-mer, 2023)

Cluster génomique/sérotype	Nombre de cas	Gènes de résistance	Aucun gène de résistance
Cluster 4			
O28ac:H7 (ST5263)	1 (Mayotte)	<i>gyrA_S83L</i>	-
Cluster 5			
O121:H30 (ST6)	1	<i>bla_{TEM}-1B, strAB, tet(A), sul2, dfrA14, qnrS1</i>	-
O124:H30 (ST6)	4	<i>bla_{CTX-M}-15, qnrS1 (1)</i> <i>strB, sul2, dfrA14 (1)</i>	2
O132:H21 (ST6)	7	<i>bla_{TEM}-234, sul2, dfrA1 (1)</i>	6
O164:H30 (ST6)	1	<i>bla_{CTX-M}-3, tet(A) (1)</i>	-
TOTAL	14	6	8

Résistances émergentes chez *Shigella* spp.

Parmi les options de traitement des infections par *Shigella* spp., **l'azithromycine, les fluoroquinolones et les céphalosporines de troisième génération** restent les plus utilisés. Le CNR-ESS surveille l'évolution de la résistance à ces classes d'antibiotiques par des méthodes génotypiques et phénotypiques.

Résistance à l'azithromycine

Le séquençage du génome entier permet l'identification des gènes liés à la résistance à l'azithromycine. **En 2023, 27 % des souches de *Shigella* spp. (468/1 717)** portaient au moins un gène de résistance à l'azithromycine. La fréquence de ces gènes a diminué de façon importante par rapport à 2022, où 38 % des souches présentaient au moins un gène de résistance aux macrolides. Cette variation est due à une diminution de la fréquence relative des génomes de *S. sonnei* qui portaient de tels gènes (15 % vs. 25 % en 2022) et est associée principalement à l'augmentation du nombre de clones épidémiques qui restent sensibles aux macrolides et qui seront expliqués en détails dans la section **Alertes : *Shigella*/EIEC**. Les gènes les plus fréquemment associés à ce phénotype étaient les gènes *mph(A)* et *erm(B)*, trouvés soit isolés, soit combinés. La **Figure 49** montre la fréquence des gènes de résistance à l'azithromycine présents dans les génomes de *S. flexneri* et *S. sonnei* entre 2019 et 2023.

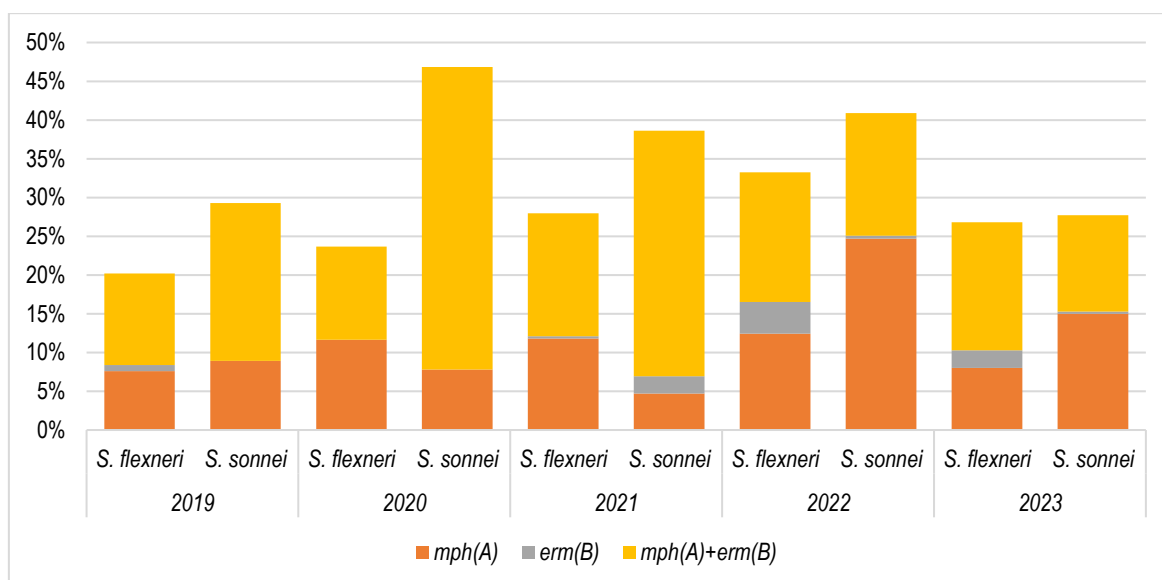


Figure 49. Gènes de résistance à l'azithromycine identifiés par WGS chez *S. flexneri* et *S. sonnei* (France métropolitaine et Outre-mer, 2019-2023).

Il est à noter qu'une souche de *S. flexneri* 7a portait les gènes *msr(E)* et *mph(E)* et une *S. sonnei* portait une combinaison des gènes *ere(A)* et *mph(A)*. Chez les ***S. dysenteriae*** et ***S. boydii***, la résistance à l'azithromycine reste rare. En 2023, une seule souche de ces sérogroupes était résistante. Il s'agissait d'une ***S. boydii* 11** contenant les gènes ***erm(B)*** et ***mph(A)***.

En **Outre-mer**, la fréquence de souches portant des gènes de résistance à l'azithromycine reste bas. En 2023, seulement **deux souches de *S. sonnei* isolées à la Réunion** présentaient de tels gènes. Toutes les deux contenaient ***erm(B)*** et ***mph(A)***.

Résistance aux quinolones

La réduction de sensibilité aux quinolones est le résultat de la présence d'un gène plasmidique de type *qnr* ou de la présence d'une mutation dans la région QRDR (de l'anglais *Quinolone Resistance Determining Region* – QRDR) du gène *gyrA* codant la sous-unité A de l'ADN gyrase. La combinaison de ces deux mécanismes ou la présence de plusieurs mutations dans la région QRDR des gènes *gyrA* et *parC* entraîne généralement une résistance aux fluoroquinolones (comme la ciprofloxacine), à l'exception de la combinaison *qnrS1* + *gyrA_D87Y* qui n'entraîne qu'une sensibilité diminuée à la ciprofloxacine. La **Figure 50** montre la fréquence des différents gènes de résistance aux quinolones en 2023.

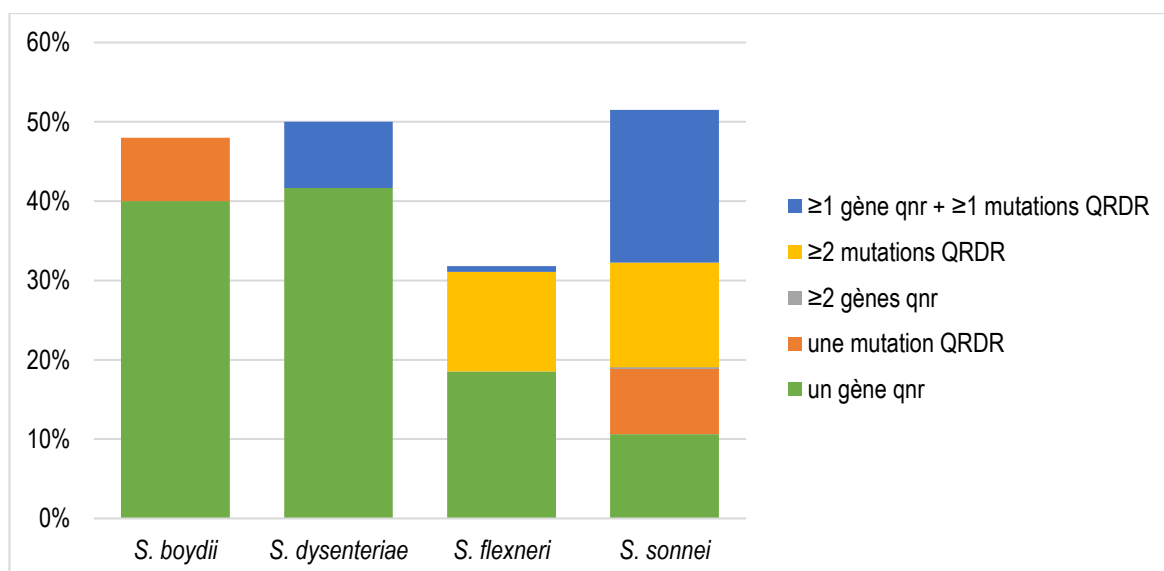


Figure 50. Fréquence des gènes de résistance aux quinolones détectés par WGS chez *Shigella* spp. (France métropolitaine et Outre-mer, 2023).

En **2023**, la prédiction de la résistance à la ciprofloxacine (présence d'au moins deux gènes de résistance ou de mutations QRDR, à l'exception de *qnrS1* + *gyrA_D87Y*) est de 8 % pour *S. dysenteriae* et 14 % pour *S. flexneri*. Aucune souche de *S. boydii* n'était prédite résistante à la ciprofloxacine, en accord avec les résultats observés *in vitro*. En revanche, **23 % des souches de *S. sonnei* avaient une résistance à la ciprofloxacine** déduite, en accord avec les résultats obtenus *in vitro*. La fréquence élevée de souches résistantes à la ciprofloxacine est liée principalement à deux clusters épidémiques décrits avec plus de détails ci-après, dans la section **Alertes : Shigella/EIEC**.

Le **Tableau 67** montre le détail des gènes de résistance aux quinolones retrouvés chez les *Shigella* spp. en 2023.

Tableau 67. Profils des gènes de résistance aux quinolones détectés par WGS chez *Shigella* spp. (France métropolitaine et Outre-mer, 2019-2023).

Gène/mutation	Année	2019	2020	2021	2022	2023
<i>qnrS1</i>		81	25	56	133	187
<i>gyrA_S83L+gyrA_D87G+parC_S80I</i>		144	109	101	80	178
<i>qnrS1+gyrA_D87Y*</i>		8	0	3	198	126
<i>gyrA_S83L</i>		81	30	33	64	106
<i>qnrB19+gyrA_S83L+gyrA_D87G+parC_S80I</i>		0	7	79	76	67
<i>gyrA_S83L+gyrA_D87N+parC_S80I</i>		20	26	26	52	46
<i>qnrB19</i>		21	10	11	26	37
<i>qnrS13+gyrA_S83L+gyrA_D87G+parC_S80I</i>		1	0	0	0	37
<i>gyrA_S83L+gyrA_D87N+parC_S80I+parE_S458A</i>		7	4	6	12	7
<i>qnrS1+gyrA_S83L</i>		5	1	1	5	7
<i>qnrS1+gyrA_S83L+gyrA_D87G+parC_S80I</i>		7	0	2	2	7
<i>qnrB4+gyrA_S83L+gyrA_D87G+parC_S80I</i>		0	0	0	1	3
<i>gyrA_D87Y</i>		11	0	0	0	2
<i>qnrS13+gyrA_S83L</i>		0	0	0	4	1
<i>qnrS1+qnrB19</i>		1	0	0	1	1
<i>qnrB4+qnrS1</i>		0	0	0	1	1
<i>qnrB19+gyrA_S83L</i>		0	0	0	0	1
<i>qnrS1+qnrB4+gyrA_D87Y</i>		0	0	0	0	1
<i>qnrS13+gyrA_S83L+gyrA_D87N+parC_S80I</i>		0	0	0	0	1
<i>qnrS13</i>		0	2	2	7	0
<i>qnrS1+qnrB19+gyrA_S83L</i>		0	0	1	2	0
<i>qnrS1+gyrA_S83L+parC_S80I</i>		1	0	0	2	0
<i>qnrB4</i>		0	0	0	1	0
<i>qnrS1+gyrA_D87N+parC_S80I</i>		0	0	0	1	0
<i>qnrS1+gyrA_S83A</i>		0	0	0	1	0
<i>qnrS1+gyrA_S83L+gyrA_D87N+parC_S80I</i>		0	0	0	1	0
<i>gyrA_S83L+parC_S80I</i>		0	0	1	0	0
<i>qnrB19+gyrA_S83L+gyrA_D87G+parC_S80I+parC_E84K</i>		0	0	1	0	0
<i>gyrA_D87G</i>		1	1	0	0	0
<i>gyrA_D87N</i>		0	1	0	0	0
<i>qnrS11</i>		0	1	0	0	0
<i>qnrS13+gyrA_S83L+parC_S80I</i>		0	1	0	0	0
<i>aac(6')-Ib-cr</i>		1	0	0	0	0
<i>gyrA_S83L+gyrA_D87Y+parC_E84K</i>		1	0	0	0	0
<i>qnrB4+gyrA_S83L</i>		1	0	0	0	0
Total		1 229	564	795	1 286	1 717

* Cette combinaison entre *gyrA_D87Y* et *qnrS1* n'entraîne qu'une sensibilité diminuée à la ciprofloxacine

Suivant une tendance déjà observée en 2022, le gène plasmidique ***qnrS1*** était le mécanisme de résistance aux quinolones le plus fréquent en 2023 ($n = 330$; 19 %). Il est à noter que dans la plupart des cas (313/330 ; 95 %) il était observé de façon isolé ($n = 187$) ou en combinaison avec ***gyrA_D87Y*** ($n = 126$), ce qui n'entraîne pas une résistance à la ciprofloxacine. En revanche, la fréquence de génomes portant la combinaison de mutations ***gyrA_S83L+gyrA_D87G+parC_S80I*** dans la région QRDR a augmenté de façon très importante ($n = 294$; 17 %) pour devenir le plus important mécanisme de résistance à la ciprofloxacine chez *Shigella* spp. en France en 2023. Cette combinaison de mutations n'était retrouvée que chez *S. sonnei* et était associée aux principaux clones épidémiques observés en 2023 (voir paragraphe 6.2. Alertes – *Shigella*/EIEC).

En 2023, neuf souches (une *S. dysenteriae* 2 et huit *S. sonnei*) isolées en Outre-mer présentaient des gènes de résistance aux quinolones. La souche de *S. dysenteriae* 2, isolée en Guyane, portait seulement le gène plasmidique *qnrS1*. Cependant, toutes les souches de *S. sonnei* portaient la mutation ***gyrA_S83L***, cinq fois de

façon isolée, et trois fois en association avec les mutations **gyrA_D87N** et **parC_S80I**. Il est à noter qu'une de ces trois souches portait également le gène **qnrS13**.

Résistance aux céphalosporines de troisième génération

Le développement de la résistance aux céphalosporines de troisième génération (C3G) chez *Shigella* spp. est lié à l'acquisition de gènes codant pour des bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) de type **bla_{CTX-M}** et/ou des céphamycines de type **bla_{CMY}** ou **bla_{DHA}**. La **Figure 51** montre la fréquence de ces différents gènes parmi les souches de *Shigella* spp. séquencées au CNR-ESS entre 2019 et 2023.

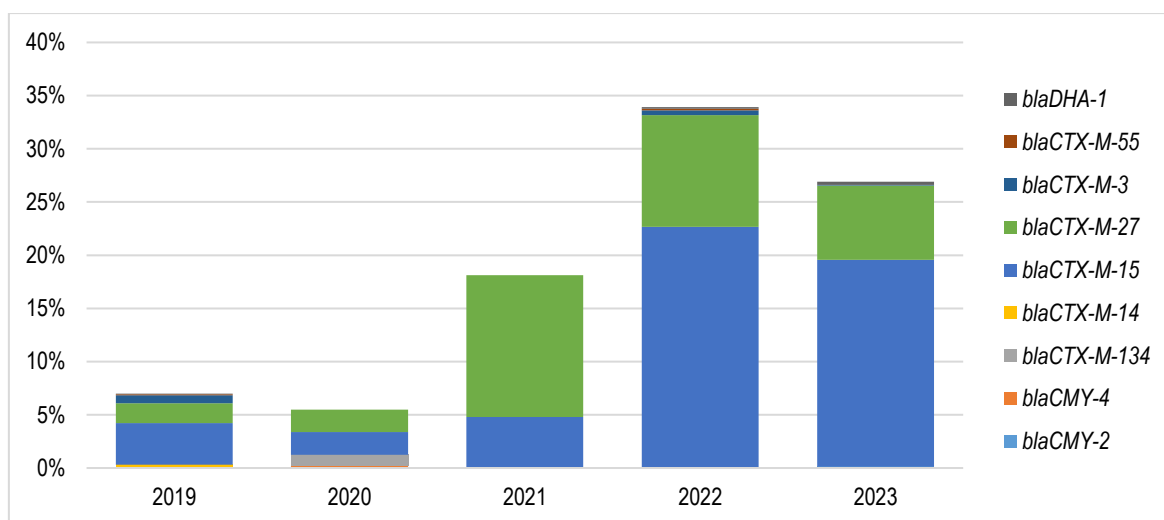


Figure 51. Fréquence des gènes de résistance aux céphalosporines de troisième génération détectés par WGS chez *S. flexneri* et *S. sonnei* (France métropolitaine et Outre-mer, 2018-2022).

Depuis 2021, le nombre de souches de *Shigella* contenant des gènes de BLSE a augmenté de façon notable. Comme déjà observé en 2022, **le gène *bla_{CTX-M-15}* était majoritaire (présent dans 19 % des souches)**. Il est à noter que, en 2023, la totalité des souches portant ces gènes provenaient de métropole.

La **Figure 52** montre la répartition des gènes de résistance aux C3G chez *S. flexneri* et *S. sonnei* en 2023. Aucune *S. boydii* n'était résistante aux C3G et seulement une *S. dysenteriae* portaient des gènes de BLSE (***bla_{CTX-M-15}***).

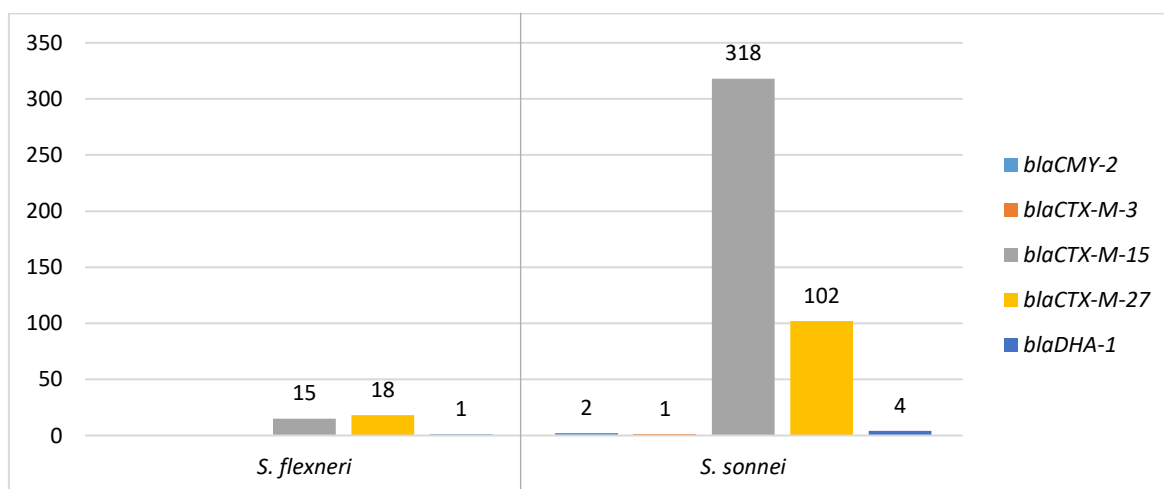


Figure 52. Répartition des gènes de résistance aux céphalosporines de troisième génération détectés par WGS parmi les sérogroupes de *Shigella* spp. (France métropolitaine et Outre-mer, 2019-2023).

Comme pour les années précédentes, **S. sonnei** (427/462, 92 %) était le principal séro groupe porteur de ces gènes. Cela est en lien avec les différents **clones épidémiques** qui circulent en métropole et qui sont décrits dans le paragraphe **Alertes : Shigella/EIEC**.

Autres résistances émergentes chez *Shigella* spp.

En 2023, une souche de *S. sonnei* portant le gène *bla*_{OXA-48}, qui code une carbapénémase de classe D a été reçue au CNR-ESS. La souche appartenait au génotype 3.7.16, portait également les gènes *aadA1*, *strAB*, *tet(A)*, *sul2* et *dfrA1* et a été isolé dans les selles d'une patiente sans notion de voyage renseigné.

4.4 Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux ou internationaux

Contribution à la surveillance nationale en interface avec Santé publique France (SpF)

L'échange des données s'effectue historiquement via une fiche de renseignements spécifique au CNR-ESS qui accompagne chaque souche en provenance des LBM. Dans cette fiche, il doit être indiqué : le nom et l'adresse du laboratoire expéditeur, la demande d'examen, les renseignements sur le patient, les symptômes cliniques, le type de prélèvement ainsi que des renseignements épidémiologiques permettant de mettre en évidence des épidémies potentielles et leurs origines. Ces fiches et les résultats d'analyse obtenus permettent l'interface avec SpF à différents niveaux. La surveillance se fait lors de la validation des résultats par le CNR-ESS avec un signalement par téléphone ou par courrier électronique de toute augmentation inhabituelle du nombre de souches de shigelles. De plus, dans le cadre d'une épidémie, la surveillance de la résistance aux antibiotiques par rapport aux données génomiques est accrue de façon à signaler rapidement l'apparition d'une résistance.

Contribution aux réseaux de surveillance internationaux, en particulier européens (ECDC)

Le CNR-ESS répond aux alertes internationales déposées sur la plateforme EPIS-FWD de l'ECDC. Cette plateforme connecte les épidémiologistes et les microbiologistes de 52 pays : 28 états membres de l'UE, trois pays de l'espace économique européen (EEE) – Islande, Norvège et Liechtenstein – et 21 pays hors UE.

4.5 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance

- Caractérisation génomique des souches du clone émergent de *S. sonnei* de génotype 3.6.3 isolées en France et comparaison avec celles retrouvées en Tunisie pour confirmer l'origine du clone trouvé en métropole ;
- Comparaison génomique entre les souches de *Shigella* spp. liées à un voyage en Algérie et les clones épidémiques trouvés localement, en collaboration avec l'Institut Pasteur d'Algérie ;
- Caractérisation de la souche de *S. sonnei* porteuse du gène *bla_{OXA-48}* identifiée au CNR en 2023.

5. Activités de surveillance: *E. coli*

5.1 Description du réseau de partenaires

Le CNR-ESS et le CNR-LA collaborent afin d'échanger leurs données permettant la validation des résultats des analyses (PCR versus WGS)). Mais avant tout, le CNR-ESS et le CNR-LA collaborent avec un réseau de laboratoires, qui fournissent les différents prélèvements et informations nécessaires à la surveillance (laboratoires privés, laboratoires hospitaliers, centres de santé, Instituts et Écoles vétérinaires...).

5.2 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections

Activité de surveillance sur les *Escherichia coli* entéro-hémorragiques

Les symptômes ayant motivé la recherche de *E. coli* entéro-hémorragiques (EHEC) sont répertoriés dans le **Tableau 68**.

Tableau 68. Symptômes donnant lieu à une recherche de EHEC (souches ou selles) en 2023

Nature des prélèvements	N
SHU/MAT	370
Diarrhée glairosanglante	319
Diarrhée	303
Cas contact	50
Non renseigne	28
Diarrhée de retour	32
Don de selles	18
Sepsis	8
Asymptomatique	6
Diarrhée chronique	5
Infection urinaire	5
Douleurs abdominales	4
Constipation	2
Dermohypodermite nécrosante	1
Insuffisance rénale aigue isolée	1
Méningite	1
Portage chronique EHEC	1
Rectocolite hémorragique	1
Total	1155

En 2023, 64 prélèvements ont été reçus en double adressés par différents centres, au cours de transfert de patients, et plusieurs dons de selles ont été reçus pour un même donneur (n=40).

Résultats obtenus sur les prélèvements de selles en 2023

Au CNR-LA, la présence des gènes *stx1* et *stx2* codant respectivement les Shiga-toxines STX1 et STX2 a été recherchée dans tous les prélèvements et/ou souches reçus. Le gène *eae*, codant l'attachement et l'effacement aux cellules épithéliales présents chez les EHEC et les EPEC, a également été recherché. Le gène *ehxA* codant l'enterohémolysine, autre facteur de virulence des EHEC a été recherché chez toutes les souches de EHEC isolées. Le sérogroupage moléculaire a également été réalisé sur toutes les souches de EHEC isolées ou reçues.

Sur les 1155 patients pour lesquels au moins un échantillon a été reçu, la **recherche directe des gènes** de Shiga-toxines par amplification génique *in vitro* (PCR) a été **positive pour 599 patients**, soit 51,8 % des patients pour lesquels des selles ont été reçues. Ce taux de positivité a légèrement augmenté par rapport à l'année précédente (50,3% en 2022)

Pour les patients positifs (n=599), dans 51 % des cas, les résultats de la PCR directe sur les selles ou après enrichissement ont été corrélés aux résultats obtenus par la culture de celles-ci (n=306 patients). Ainsi, **308 souches** ont été isolées pour 306 patients (2 patients présentaient 2 souches isolées différentes). A noter que 2 patients immunodéprimés (transplantés rénaux) avaient une souche identique isolée à plusieurs reprises au cours d'épisodes de récurrence de MAT). Pour les 293 autres patients (48,9 %), la recherche directe des gènes de Shiga-toxines sur les selles était positive sans qu'aucune souche EHEC n'ait pu être isolée.

Les principaux symptômes observés pour les patients ayant une recherche EHEC positive sont répertoriés dans le **Tableau 69**. Le SHU représentait un tiers des indications.

Tableau 69. Principal symptôme observé chez les patients ayant une recherche de EHEC positive (isolement d'une souche ou PCR positive) en 2023.

Symptômes cliniques	N	%
Diarrhée	215	35,9
SHU/MAT	205	34,2
DGS	120	20
Cas contact	15	2,5
Diarrhée de retour	17	2,84
Non renseigné	9	1,5
Asymptomatique	6	1
Douleurs abdominales	4	0,67
Diarrhée chronique	3	0,5
Constipation	2	0,33
Sepsis	2	0,33
Don de selles	1	0,17
Total	599	

La **prévalence** des EHEC la plus importante est retrouvée chez les enfants de moins de 15 ans (314 cas soit 52,4 %) et principalement dans la tranche d'âge de 1 à 5 ans (189 cas, soit 31,5 %) et les moins de 1 an (n=53 soit 8,8%). Au total 40,4 % des patients avec recherche d'EHEC positive ont 5 ans ou moins. Le sex-ratio (H/F) est de 1,02 tout âge confondu et de 1,05 pour les moins de 5 ans (**Figure 53**).

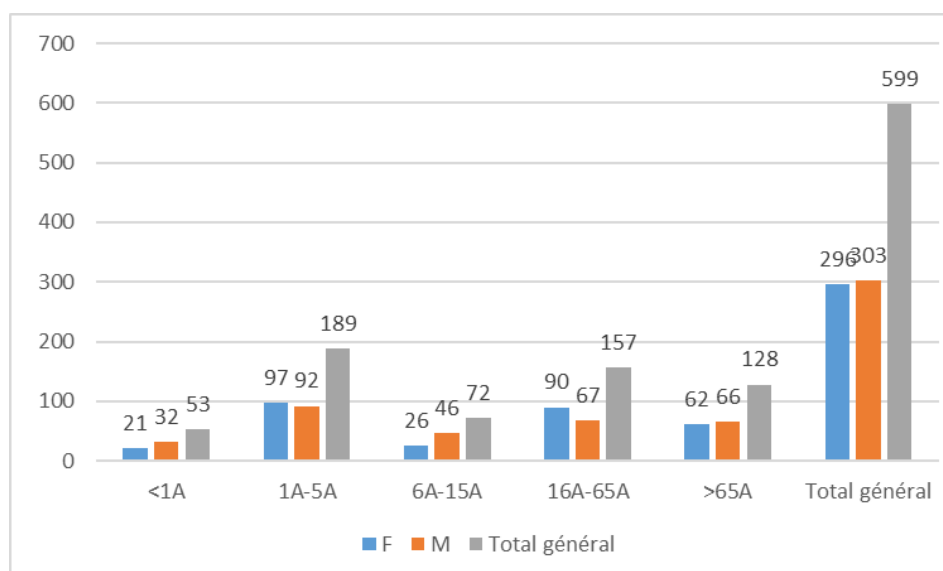


Figure 53. Classe d'âge et sexe des patients ayant une recherche de EHEC positive en 2023.

5.3 Souches de *E. coli* d'origine humaine productrices de Shiga-toxines isolées en 2022

En 2022, **308 souches** de EHEC ont été isolées et caractérisées par le CNR-LA puis séquencées par le CNR-ESS. Les analyses mises en place permettent d'identifier le sérotype, le MLST- 7 gènes, un panel de gènes de virulence et de gènes de résistance à l'aide du site public du Center for Genomic Epidemiology-CGE (<http://www.genomicepidemiology.org/>) et le cgMLST des souches O26, O80 et O157 à l'aide d'Enterobase (<https://enterobase.warwick.ac.uk/>).

Ces souches ont été isolées chez 306 patients présentant les symptômes répertoriés dans le **Tableau 70**. Chez 2 patients atteints de SHU/MAT, 2 souches différentes ont été isolées. **Un SHU était diagnostiqué chez 43% de ces patients.**

Tableau 70. Symptômes des patients avec souches isolées en 2023

Symptômes	N	%
SHU/MAT	132	43,1
Diarrhée	93	30,4
DGS	58	19,0
Cas contact	10	3,3
Asymptomatique	4	1,3
Non renseigné	4	1,3
Diarrhée retour	3	1,0
Douleurs abdominales	2	0,7
Total Patients	306	

Toutes pathologies confondues, les **308** souches de EHEC isolées se répartissent en **46 sérogroupes** dont trois sont majoritaires :

O26	(n = 92) :	29,9 %
O157	(n = 38) :	12,3 %
O80	(n = 29) :	9,4 %

Après la baisse observée du sérotype O157 en 2020 (n=19 en 2020), ce sérotype redevient depuis 2022 le second le plus fréquemment isolé, toutes pathologies confondues (n=45 en 2021 et n= 61 en 2022) (**Figure 54**).

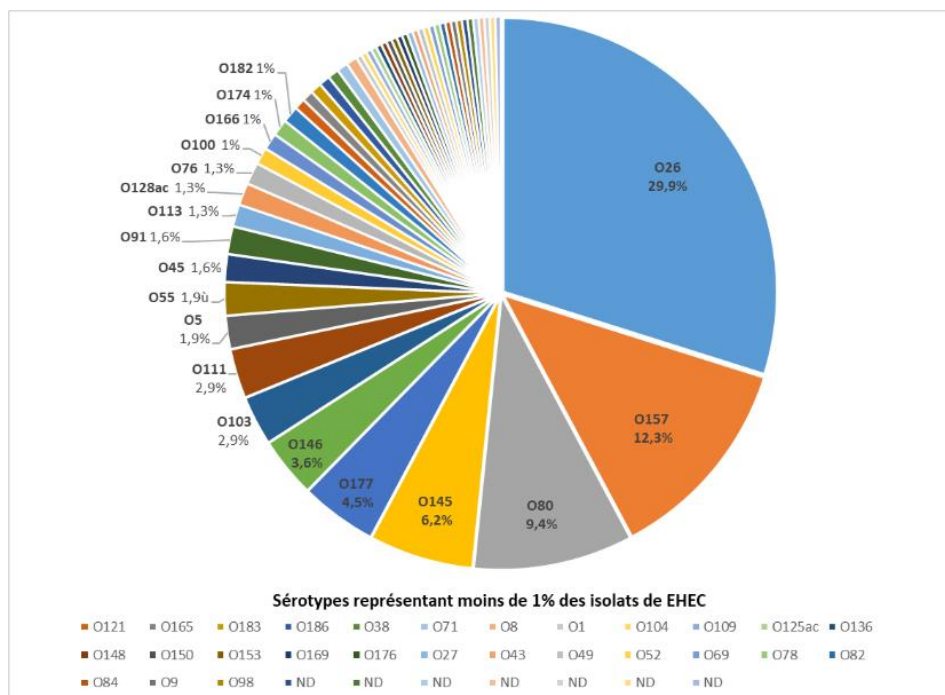


Figure 54. Répartition des sérogroupes de EHEC isolés toutes pathologies confondues en 2023 (n=308)

Pour les patients atteints de SHU/MAT typiques (132 patients), 134 souches ont été isolées (deux souches de sérogroupes différents pour deux patients). Tous âges confondus, les trois sérogroupes majoritaires sont :

- O26 : 57 souches isolées soit 42,5%
- O80 : 18 souches isolées soit 13,4 %
- O157 : 8 souches isolées soit 6%

Ainsi, alors que le sérotype O157 est en 2^{ème} position des souches isolées, devant les souches O80, toutes pathologies confondues, le sérotype O157 est 2 fois moins fréquent que le O80 au sein des patients atteints de SHU (**Figure 55**). Ceci confirme le maintien du haut pouvoir pathogène des souches de ce sérotype qui a émergé il y a quelques années, contrairement à celui des souches de sérotype O157.

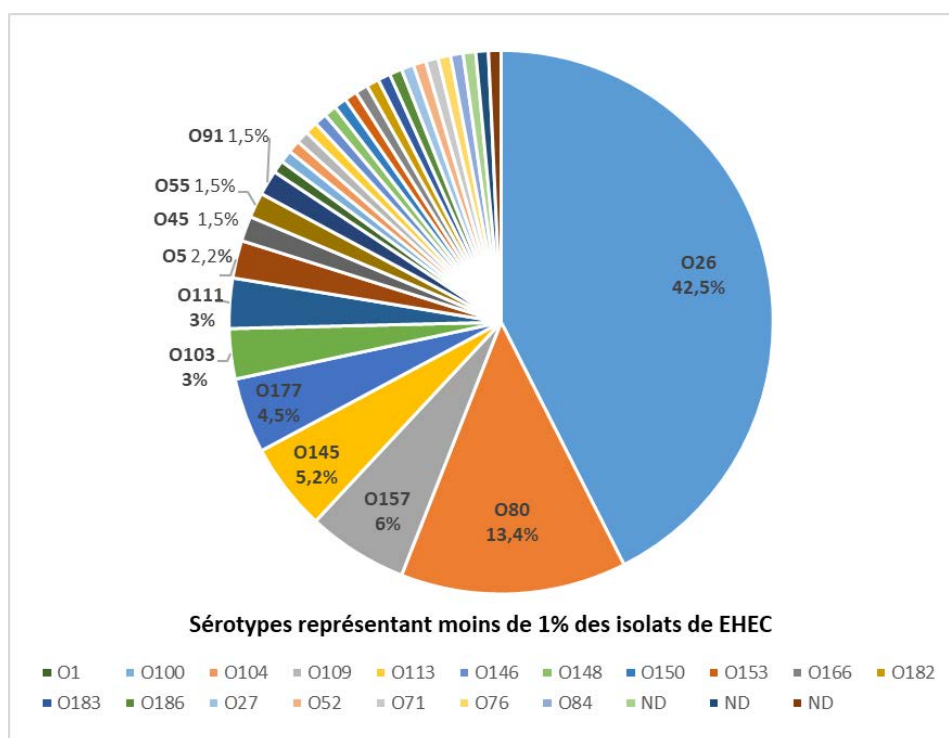
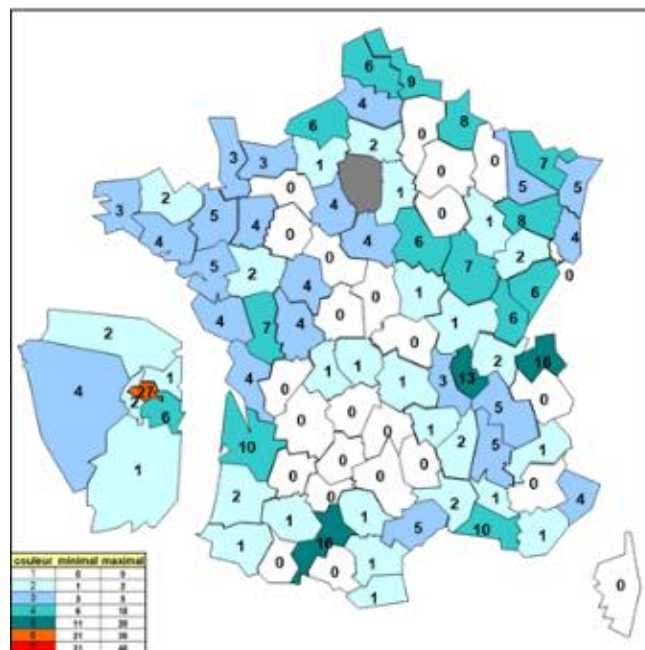


Figure 55. Répartition des sérogroupes de EHEC isolés au cours des SHU/MAT tous âges confondus en 2023 (n=308)

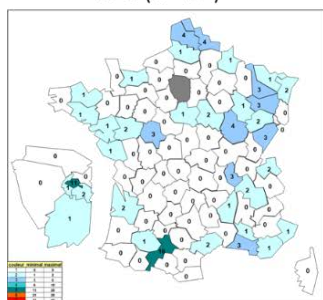
En 2023, la prévalence des différents sérogroupes de EHEC dans les SHU/MAT est superposable à celle des années précédentes et confirme la **place prépondérante du sérotype EHEC O26** en France.

La répartition géographique des souches isolées en 2023 est indiquée sur la **Figure 56** ci-dessous. Aucune souche n'a été isolée des prélèvements reçus des DOM-TOM. Le sérotype O26 semble réparti sur tout le territoire avec une prévalence en Occitanie liée à une épidémie observée en novembre ; le sérotype O157 semble plus important au Nord de la Loire et dans le Sud-Ouest. Le sérotype O80 est maintenant retrouvé dans toutes les régions.

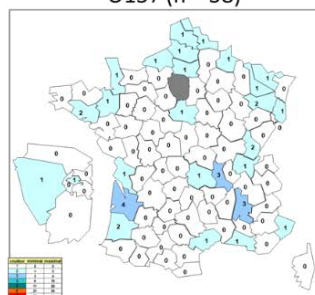
Tous sérotypes n = 308



O26 (n = 92)



O157 (n = 38)



O80 (n = 29)

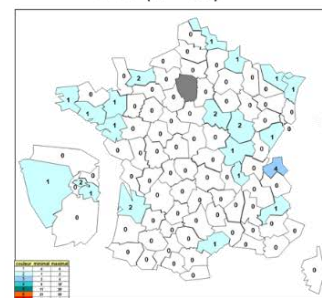


Figure 56. Répartition départementale des souches de EHEC isolées en 2023 (n = 308) sur le territoire.

Les résultats du **sérotypage moléculaire par WGS** pour l'ensemble des souches isolées (n = 308) est représenté dans le **Tableau 71**.

Tableau 71. Sérotypage moléculaire par WGS des souches isolées en 2023

		WGS H																						Total
		H11	H2	H7	H28	H25	H21	H8	H19	H9	H4	H12	H30	H14	H18	H20	H10	H26	H16	H27	H34	H6	ND	
WGS O	O26	92																						92
	O157			38																				38
	O80		29																					29
	O145				18																1			19
	O177	1				13																		14
	O146				3		8																	11
	O103	1	7			1																		9
	O111							9																9
	ND		4												1						1		1	7
	O5								1	5														6
	O55									2		4												6
	O45		5																					5
	O91						1							3			1							5
	O113										4													4
	O128ac		4																					4
	O76								4															4
	O100												2			1								3
	O166				3																			3
	O174		1				2																	3
	O182					3																		3
	O121								2															2
	O165					2																		2
	O183													2										2
	O186								2															2
	O38																2							2
	O71		1					1																2
	O8								1	1														2
	O1															1								1
	O104						1																	1
	O109																		1					1
	O125ac																					1		1
	O136															1								1
	O148							1																1
	O150		1																					1
	O153		1																					1
	O169									1														1
O176										1													1	
O27												1											1	
O43		1																					1	
O49		1																					1	
O52																1							1	
O69	1																						1	
O78										1													1	
O82										1													1	
O84		1																					1	
O9												1											1	
O98						1																	1	
Total		95	56	38	24	19	13	11	10	9	7	4	4	3	3	3	2	2	1	1	1	1	1	308

En 2023, le profil de virulence le plus souvent retrouvé est le profil **stx2+eae+ehxA** avec 54,9 % des souches, tous sérotypes confondus et toutes pathologies confondues. Il est retrouvé dans 68,7 % des souches isolées au cours des SHU/MAT.

Le gène *stx2* seul (sans *stx1*) est plus largement associé à un SHU/MAT que le gène *stx1* seul (sans *stx2*) (81,3% et 8,2 % des souches respectivement). L'association *stx1+stx2* est retrouvée dans 10% des cas.

Les gènes *saa* et de la subtilase *subA* sont retrouvés chez 13 et 38 souches respectivement, et étaient associés chez 6 souches. Ces 2 gènes ne sont retrouvés que chez les souches dépourvues du gène *eae*. Le gène *aggR* n'a été retrouvé chez aucune souche.

La distribution des différents profils de virulence des souches de EHEC isolées en 2023 est indiquée dans le **Tableau 72**.

Tableau 72. Distribution des différents profils de virulence des souches de EHEC isolées en 2023

	Toutes pathologies		SHU/MAT	
	N = 308	%	N=134	%
<i>stx2+eae+ehxA</i>	169	54,9	92	68,7
<i>stx1+eae+ehxA</i>	30	9,7	7	5,2
<i>stx1+stx2+eae+ehxA</i>	30	9,7	9	6,7
<i>stx2</i>	13	4,2	3	2,2
<i>stx1+stx2+ehxA+subA</i>	12	3,9	2	1,5
<i>stx2+eae</i>	12	3,9	9	6,7
<i>stx2+ehxA+subA</i>	9	2,9	0	0,0
<i>stx1+ehxA+subA</i>	8	2,6	2	1,5
<i>stx2+ehxA+saa+subA</i>	4	1,3	1	0,7
<i>stx1</i>	3	1,0	0	0,0
<i>stx1+stx2+ehxA+saa</i>	3	1,0	2	1,5
<i>stx2+ehxA</i>	3	1,0	2	1,5
<i>stx2+subA</i>	3	1,0	1	0,7
<i>stx1+ehxA</i>	2	0,6	1	0,7
<i>stx1+saa</i>	2	0,6	1	0,7
<i>stx1+stx2+ehxA+saa+subA</i>	2	0,6	1	0,7
<i>stx2+ehxA+saa</i>	2	0,6	1	0,7
<i>stx1+eae</i>	1	0,3	0	0,0

La répartition des profils de virulence des souches de EHEC (n = 308) en fonction du sérotype est représentée respectivement dans :

- le **Tableau 73**: souches de EHEC appartenant aux sérotypes les plus fréquemment incriminés dans les infections à EHEC ($\geq$ trois souches isolées en 2023) et regroupant un total de 267 souches.
- le **Tableau 74**: souches de EHEC appartenant aux sérotypes les moins fréquemment rencontrés (< trois souches isolées en 2023) et regroupant un total de 34 souches.
- le **Tableau 75**: souches de EHEC non sérotypables par méthode moléculaire WGS (7 souches) ; deux de ces souches ont été responsables de SHU, appartenaient au même ST et avaient le même profil de virulence : *stx2a+ehxA+saa+subA*

Le **profil de virulence majoritaire *stx2+eae+ehxA*** est retrouvé chez 100% des souches de sérotype O80, 76% des souches de sérotype O26, et chez plus de la moitié des souches de sérotype O157 (63,2 % des souches).

Tableau 73. Profil de virulence des sérogroupes de EHEC les plus fréquemment isolés en 2023

	Sérogroupe O																			
Profil de virulence	O26	O157	O80	O145	O177	O146	O103	O111	O5	O55	O45	O91	O113	O128 ac	O76	O100	O166	O174	O182	Total
stx2+eae+ehxA	70	24	29	17	14		1			2	5									162
stx1+eae+ehxA	12						5	2	4										3	26
stx1+stx2+eae+ehxA	4	14					3	4	1											26
stx2+eae	6			2				2					1							11
stx1+stx2+ehxA+subA						4						3	2				1			10
stx2												1				3		2		6
stx2+ehxA+subA						4							1	3						8
stx1+ehxA+subA									1						3		2			6
stx1										2										2
stx1+stx2+ehxA+saa												1						1		2
stx2+ehxA														1						1
stx2+subA						2														2
stx1+ehxA						1									1					2
stx1+saa										2										2
stx1+eae								1												1
Total général	92	38	29	19	14	11	9	9	6	6	5	5	4	4	4	3	3	3	3	267

Tableau 74. Profil de virulence des sérogroupes de EHEC les moins fréquemment isolés en 2023

	Sérogroupe O																											
Profil de virulence	O121	O165	O183	O186	O38	O71	O8	O1	O104	O109	O125 ac	O136	O148	O150	O153	O169	O176	O27	O43	O49	O52	O69	O78	O82	O84	O9	O98	Total
stx2+eae+ehxA	1			2											1					1								5
stx1+eae+ehxA						1																1			1		1	4
stx1+stx2+eae+ehxA		2				1								1														4
stx2+eae	1										1																	2
stx1+stx2+ehxA+subA					2																							2
stx2							1						1			1					1					1		5
stx2+ehxA+subA																			1									1
stx1+ehxA+subA																	1						1					2
stx2+ehxA+saa+subA			1					1																				2
stx1												1																1
stx1+stx2+ehxA+saa									1																			1
stx2+ehxA										1																		1
stx2+subA																		1										2
stx1+stx2+ehxA+saa+subA			1				1																					1
stx2+ehxA+saa																								1		1		1
Total général	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	34

Tableau 75. Profil de virulence des EHEC non sérogroupables par méthode moléculaire WGS en 2023

WGS_O	WGS_H	WGS_MLST	WGS_stx1	WGS_stx2	WGS_eae	WGS_ehxA	WGS_saa	WGS_aggR	WGS_subA
ND	fliC_H2	ST847	-	stx2a	-	ehxA	PCRsaa	-	subA
ND	ND	ND	-	+ND	+ND	+ND	-	-	-
ND	fliC_H2	ST17	-	stx2d	epsilon	ehxA	-	-	-
ND	fliC_H2	ST847	-	stx2a	-	ehxA	PCRsaa	-	subA
ND	fliC_H27	ST10	-	stx2a	-	ehxA	-	-	-
ND	fliC_H18	ST69	-	stx2d	-	-	-	-	-
ND	fliC_H2	ST847	-	stx2d	-	ehxA	PCRsaa	-	-

La détermination des **sous-types des gènes stx** par méthode moléculaire **WGS** a été réalisée sur les 308 souches isolées en 2023 et leur répartition globale est représentée sur le **Tableau 76**. Un focus sur les souches responsables de SHU/MAT est disponible sur le **Tableau 77**.

Tableau 76. Répartition globale des sous-types de Stx en 2023 (toutes pathologies confondues)

	Sous types STX	N	%
Profil de virulence	<i>stx2a</i>	118	38,3
	<i>stx2d</i>	37	12,0
	<i>stx1a</i>	35	11,4
	<i>stx2c</i>	26	8,4
	<i>stx1a+stx2a</i>	19	6,2
	<i>stx1a+stx2c</i>	13	4,2
	<i>stx2b</i>	13	4,2
	<i>stx1c</i>	11	3,6
	<i>stx1c+stx2b</i>	9	2,9
	<i>stx2a+stx2c</i>	5	1,6
	<i>stx2e</i>	4	1,3
	<i>stx1a+stx2b</i>	3	1,0
	<i>stx1a+stx2d</i>	3	1,0
	<i>stx2f</i>	3	1,0
	<i>stx2ND(non déterminé)</i>	2	0,6
	<i>stx2a+stx2d</i>	2	0,6
	<i>stx2a+stx2g</i>	1	0,3
	<i>stx2a+stx2c</i>	1	0,3
	<i>stx2a+stx2d</i>	1	0,3
	<i>stx2b+stx2d+stx2c</i>	1	0,3
	<i>stx2i</i>	1	0,3
	Total général	308	

Le sous-type *stx2a* seul ou en association est retrouvé dans 47,7% des souches toutes pathologies confondues et dans 61,9% des souches responsables de SHU/MAT.

Tableau 77. Répartition globale des sous-types de Stx en 2023 (souches responsables de SHU/MAT)

	Sous types STX	N	%
Profil de virulence	<i>stx2a</i>	68	50,7
	<i>stx2d</i>	23	17,2
	<i>stx1a+stx2a</i>	9	6,7
	<i>stx1a</i>	8	6,0
	<i>stx2c</i>	8	6,0
	<i>stx1a+stx2d</i>	3	2,2
	<i>stx1c</i>	3	2,2
	<i>stx2a + stx2c</i>	3	2,2
	<i>stx1a+stx2b</i>	1	0,7
	<i>stx1c+stx2b</i>	1	0,7
	<i>stx2a + stx2d</i>	1	0,7
	<i>stx2a + stx2g</i>	1	0,7
	<i>stx2a+ stx2d</i>	1	0,7
	<i>stx2b</i>	1	0,7
	<i>stx2e</i>	1	0,7
	<i>stx2f</i>	1	0,7
	<i>stx2ND(non déterminé)</i>	1	0,7
	Total général	134	

Les répartitions des profils des sous-types de Stx en fonction de la nature des sérogroupes sont présentées dans le **Tableau 78** et dans le **Tableau 79**.

Chacun des trois sérogroupes majoritaires est fortement associé à un sous-type particulier de gène *stx* :

- Séro groupe O26 : sous-type *stx2a* dans 85,8 % des souches
- Séro groupe O80 : sous-type *stx2d* dans 96,6 % des souches
- Séro groupe O157 : sous-type *stx2c* dans 78,9 % des souches

Tableau 78. Répartition des profils des sous-types de Stx en fonction des sérogroupes de EHEC les plus fréquents des souches isolées en 2023 (toutes pathologies)

	Serogroupes O																			Total
	O26	O157	O80	O145	O177	O146	O103	O111	O5	O55	O45	O91	O113	O128 ac	O76	O100	O166	O174	O182	
stx2a	75	7	1	14	1		1	1		1	5									106
stx2d	1		28					1		1		1	1							32
stx1a	12						5	3	4	4									3	31
stx2c		12		1	12													1		26
stx1a+stx2a	4	1					2	4	1									1		13
stx1a+stx2c		13																		13
stx2b						6							1	4						11
stx1c						1			1						4		2			8
stx1c+stx2b						4							2				1			7
stx2a + stx2c		4			1															5
stx2e																2				2
stx1a+stx2b												3								3
stx1a+stx2d							1					1								2
stx2f				1				1												2
stx2ND																				0
stx2a + stx2d				2																2
stx2a + stx2g																				0
stx2a+ stx2c		1																		1
stx2a+ stx2d				1																1
stx2b+ stx2d + stx2c																		1		1
stx2i																1				1
Total général	92	38	29	19	14	11	9	9	6	6	5	5	4	4	4	3	3	3	3	267

Tableau 79. Répartition des profils de sous-types de Stx en fonction des sérogroupes de EHEC les plus rares isolés en 2023 (toutes pathologies)

	Sérogroupe O																				Total
	O121	O165	O183	O186	O38	O71	O8	O1	O104	O109	O125 ac	O136	O148	O150	O153	O169	O176	O27	O43	O49	
<i>stx2a</i>	2		1	2				1								1				1	9
<i>stx1a+stx2a</i>		2	1			1	1							1							6
<i>stx1a</i>						1															4
<i>stx1c</i>												1					1				3
<i>stx2d</i>													1		1						2
<i>stx2b</i>																		1	1		2
<i>stx1c+stx2b</i>					2																2
<i>stx2e</i>							1														2
<i>stx1a+stx2d</i>									1												1
<i>stx2f</i>											1										1
<i>stx2ND</i>																			1		1
<i>stx2a + stx2g</i>										1											1
Total général	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	34

Pour les **souches non sérogroupables** isolées en 2023 (n = 7), le profil de virulence par méthode moléculaire WGS était le suivant :

- *stx2a* : 3 souches
- *stx2d* : 3 souche
- *stx2* non déterminé : 1 souche

L'analyse des sous-types des gènes *eae* par WGS a montré que parmi les 308 souches, 242 souches possédaient le gène *eae* (78,5 %), dont les principaux sous-types sont les suivants:

- *eae*-β : 46,7% des souches et majoritairement des EHEC O26 (100 % des O26 présentent ce sous-type d'intimine)
- *eae*-γ : 23,1% des souches et dans 2/3 des cas, ces souches sont de séro groupe O157. Tous les EHEC O157 typiques possèdent ce sous-type d'intimine.
- *eae*-ξ : 14,8% des souches exclusivement de séro groupe O80, O55 et O45.

La répartition des sous-types d'intimine en fonction du séro groupe est représentée dans le **Tableau 80**.

Tableau 80. Répartition des profils des sous-types de *eae* en fonction des sérogroupes de EHEC les plus fréquents des souches isolées en 2023

	Sous types d'intimine										Total
	<i>eae</i> -β	<i>eae</i> -γ	<i>eae</i> -ξ	<i>eae</i> -ε	<i>eae</i> -θ	<i>eae</i> -ζ	<i>eae</i> -θ2	<i>eae</i> -ND	<i>eae</i> -α2	<i>eae</i> -ε2	
O26	92										92
O157		38									38
O80			29								29
O145		18								1	19
O177	14										14
O103	1			6			1	1			9
O111					7		2				9
O45			5								5
O5	5										5
O182						3					3
O121				2							2
O165				2							2
O186				2							2
O55			2								2
O71				1	1						2
O125ac									1		1
O150						1					1
O153				1							1
O49				1							1
O69	1										1
O84						1					1
O98						1					1
ND				1				1			2
Total	113	56	36	16	7	6	3	2	1	1	242

D'autres facteurs de virulence ont été mis en évidence par PCR et/ou WGS : les gènes codant pour les facteurs de virulence des *E. coli* enteroaggrégants (*aggR*), le gène *saa* et le gène codant la subtilase (*subA*) (**Tableau 81**).

- Le gène ***aggR*** n'a été identifié sur aucune souche en 2023.
- Sur les 13 souches porteuses du gène ***saa***, aucune ne portait le gène *eae*. Six souches portaient également le gène ***subA***, dont 2 responsables de SHU associés au gène ***stx2a*** dans les six cas.
- Le gène *subA* a été retrouvé chez 38 souches, responsables de 7 cas de SHU, de 7 cas de DGS et 19 cas de diarrhée. Aucune souche ne possédait le gène *eae*. Le séro groupe O146 est le séro groupe prédominant (10 souches) suivi du séro groupe O91 (4 souches). A noter, de plus, que 62% des patients étaient des adultes ce qui constitue une autre particularité des souches *subA*+ et/ou *saa* +.

Tableau 81. Détails cliniques, sérograppe et profil de virulence des souches porteuses du gène *saa* et /ou du gène *subA* en fonction de l'âge en 2023

Enfants < 15 ans

Age	Code âge J,M,A	Sexe	Clinique	Sérograppe	WGS_stx1	WGS_stx2	WGS_eae	WGS_ehxA	WGS_saa	WGS_aggR	WGS_subA
4	J	M	DIARRHÉE	O78	stx1c	-	-	ehxA	-	-	subA
1	M	F	DIARRHÉE	O128ac	-	stx2b	-	ehxA	-	-	subA
1	M	M	DIARRHÉE	O146	-	stx2b	-	-	-	-	subA
1	M	M	DGS	O166	stx1c	-	-	ehxA	-	-	subA
6	M	M	DIARRHÉE	O166	stx1c	-	-	ehxA	-	-	subA
1	A	F	DIARRHÉE	O38	stx1c	stx2b	-	ehxA	-	-	subA
2	A	F	SHU/MAT	O55	stx1a	-	-	-	PCRsaa	-	-
3	A	F	DIARRHÉE	O146	-	stx2b	-	ehxA	-	-	subA
4	A	F	CAS CONTACT	O146	stx1c	stx2b	-	ehxA	-	-	subA
4	A	M	DGS	O8	stx1a	stx2a	-	ehxA	PCRsaa	-	subA
6	A	F	SHU/MAT	O76	stx1c	-	-	ehxA	-	-	subA
7	A	M	DGS	O43	-	stx2b	-	ehxA	-	-	subA
10	A	M	DIARRHÉE	O128ac	-	stx2b	-	ehxA	-	-	subA
10	A	M	NON RENSEIGNE	O76	stx1c	-	-	ehxA	-	-	subA
11	A	M	DIARRHÉE	O146	stx1c	stx2b	-	ehxA	-	-	subA
14	A	M	DOULEURS ABDOMINALES	O91	stx1a	stx2b	-	ehxA	-	-	subA
14	A	M	DIARRHÉE	O146	-	stx2b	-	ehxA	-	-	subA

Adultes

Age	Code âge J,M,A	Sexe	Clinique	Sérograppe	WGS_stx1	WGS_stx2	WGS_eae	WGS_ehxA	WGS_saa	WGS_aggR	WGS_subA
16	A	M	DGS	O91	stx1a	stx2b	-	ehxA	-	-	subA
21	A	F	DGS	O82	-	stx2a	-	ehxA	PCRsaa	-	-
28	A	F	SHU/MAT	O91	stx1a	stx2b	-	ehxA	-	-	subA
31	A	F	DIARRHÉE	ND	-	stx2a	-	ehxA	PCRsaa	-	subA
34	A	F	DGS	O113	stx1c	stx2b	-	ehxA	-	-	subA
36	A	M	DGS	ND	-	stx2a	-	ehxA	PCRsaa	-	subA
42	A	F	SHU/MAT	O5	stx1c	-	-	ehxA	-	-	subA
50	A	M	DGS	O55	stx1a	-	-	-	PCRsaa	-	-
51	A	F	DIARRHÉE	O113	stx1c	stx2b	-	ehxA	-	-	subA
53	A	F	CAS CONTACT	O76	stx1c	-	-	ehxA	-	-	subA
56	A	F	DIARRHÉE	O176	stx1c	-	-	ehxA	-	-	subA
57	A	F	DIARRHÉE	O128ac	-	stx2b	-	ehxA	-	-	subA
57	A	F	DIARRHÉE	O38	stx1c	stx2b	-	ehxA	-	-	subA
58	A	F	SHU/MAT	ND	-	stx2d	-	ehxA	PCRsaa	-	-
58	A	F	SHU/MAT	O104	stx1a	stx2d	-	ehxA	PCRsaa	-	-
59	A	M	DIARRHÉE	O146	-	stx2b	-	-	-	-	subA
60	A	M	SHU/MAT	O183	stx1a	stx2a	-	ehxA	PCRsaa	-	subA
61	A	M	SHU/MAT	O1	-	stx2a	-	ehxA	PCRsaa	-	subA
62	A	M	DGS	O146	-	stx2b	-	ehxA	-	-	subA
63	A	M	SHU/MAT	O27	-	stx2b	-	-	-	-	subA
64	A	F	SHU/MAT	O91	stx1a	stx2d	-	ehxA	PCRsaa	-	-
68	A	M	DIARRHÉE	O146	stx1c	stx2b	-	ehxA	-	-	subA
73	A	F	DIARRHÉE	O146	stx1c	stx2b	-	ehxA	-	-	subA
77	A	M	SHU/MAT	O166	stx1c	stx2b	-	ehxA	-	-	subA
79	A	F	NON RENSEIGNE	O113	-	stx2b	-	ehxA	-	-	subA
80	A	F	DIARRHÉE	O183	-	stx2a	-	ehxA	PCRsaa	-	subA
81	A	F	DIARRHÉE	O146	-	stx2b	-	ehxA	-	-	subA
82	A	F	DIARRHÉE	O174	stx1a	stx2a	-	ehxA	PCRsaa	-	-

L'analyse MLST des 308 souches a permis de mettre en évidence 60 ST dont 18 représentent 78,5 % des souches (n = 242) (Tableau 82).

En 2023, les souches appartenant aux sérogroupes O26, O157, O80, O145, O177, O146, O111, O103 et O55 se distribuent dans un ST exclusif et/ou majoritaire (ST21, ST11, ST301, ST32, ST659, ST442, ST16, ST17, et ST101 respectivement).

Tableau 82. La répartition des ST en fonction du sérotype (≥ 3 souches par ST)

	Sérogroupe																	Total
	O26	O157	O80	O145	O177	O146	O111	O103	O55	O5	O45	O91	O113	O128a	O76	O166	O182	
ST21	83																	83
ST301			29						2		5							36
ST11		34																34
ST32				16														16
ST659					10													10
ST442						8						1						9
ST29	8																	8
ST16							7											7
ST17								6										6
ST342					2					5								7
ST10													4					4
ST101									4									4
ST1819																3		3
ST25														3				3
ST300																	3	3
ST33												3						3
ST675															3			3
ST738						3												3
Total	91	34	29	16	12	11	7	6	6	5	5	4	4	3	3	3	3	242

L'analyse des cgMLST-HC5 a été réalisée uniquement pour les sérotypes les plus fréquents (O26, O157 et O80) et permet de préciser de façon plus fine la relation génétique entre les souches et donc l'existence d'un cluster possible (Cluster : cgWGS-HC5 > 1 souche)

Pour les **92 souches de EHEC O26**, on observe 53 cgMLST-HC5 différents parmi lesquels 43 ne sont représentés que par une seule souche (**Tableau 83_A**). Dix clusters génomiques ont été identifiés en 2023 dont le plus important regroupe 20 souches HC5_258297 (11 SHU). Ce cluster a été incriminé en Novembre 2023 dans l'épidémie de SHU survenue dans une crèche en Occitanie (6 SHU, 5 Diarrhées, 3 contacts asymptomatiques) liée à la consommation de Morbier au lait cru.

Pour les **38 souches EHEC O157**, on observe 33 cgMLST-HC5 différents, parmi lesquels 28 ne sont représentés que par une souche (**Tableau 83_B**). Cinq clusters génomiques comprenant 10 souches soit 26% des souches de sérotype O157. Chaque cluster ne comporte que 2 souches.

Pour les **29 souches EHEC O80**, on observe 24 cgMLST-HC5 différents parmi lesquels 20 ne sont représentés que par une seule souche (**Tableau 83_C**). Quatre clusters avec plus d'une souche ont été identifiés et contiennent 20 souches. Aucune source de contamination n'a été identifiée pour ces clusters.

Tableau 83. Analyse des cgMLST-HC5 des sérogroupes O26 (A), O157 (B) et O80 (C) en 2023

A) Sérogroupe O26

		Clinique					Total souche
		SHU	DIARRHEE	DGS	CONTACT	ASYMPTOMATIQUE	
cgMLST_HC5	258297	11	4	1		4	20
	185264	3			3		6
	240658	6					6
	65000	4					4
	145842	2		1			3
	65006	2					2
	204885	2					2
	231545	1			1		2
	255049	1			1		2
	267429	1	1				2
	Total: 10 Clusters*	33	5	2	5	4	49
	Autres cgMLST_HC5 (n=43 HC5 ≠)	24	10	8	0	0	43
Total EHEC O26							92

*Cluster : cgWGS-HC5 > 1 souche

B) Sérogroupe O157

	SHU	DIARRHEE	DGS	DOULEURS ABDOMINALES	CAS CONTACT	Total souches
cgMLST_HC5	127801	1	1			2
	175387	2				2
	177239	1	1			2
	231937	1	1			2
	246619	1	1			2
	Total: 5 Clusters*	5	4	0	0	10
	Autres cgMLST_HC5 (n=28 HC5 ≠)	3	11	1	1	28
Total EHEC O157						38

*Cluster : cgWGS-HC5 > 1 souche

C) Sérogroupe O80

	SHU	DIARRHEE	DGS	Total général
cgMLST_HC5	229672	1		3
	229669	1		2
	247602			2
	261459	1		2
	Total: 4 Clusters*	6	0	9
	Autres cgMLST_HC5 (n=20 HC5 ≠)	12	1	20
Total EHEC O80				29

*Cluster : cgWGS-HC5 > 1 souche

La mise en évidence des EHEC a été réalisée dans l'entourage de patients présentant un SHU, soit 24 personnes prélevées (symptomatique ou non) dans l'entourage familial. Parmi elles, 10 étaient positives dont 8 cas (1 DGS, 3 Diarrhées, 4 contacts asymptomatiques) de l'épidémie à EHEC O26 survenue dans une crèche d'Occitanie. Les souches isolées présentaient le même profil que celle du cas index de SHU.

Pour les 293 patients restants (48,9 %) la recherche directe des gènes de Shiga-toxines sur les selles ou à partir de cultures sur gélose d'isolement étaient positives sans qu'aucune souche n'ait pu être isolée. La PCR temps réel avait un CT tardif (> 30). Le gène *stx2* est retrouvé dans 157 cas et l'association *stx1+stx2* dans 58 cas, et le gène *stx1* dans 78 cas. La prédominance du gène *stx2* représente donc 53,6%. Parmi ces patients, 68 présentaient un SHU/MAT et 66 une DGS ; le gène *stx2* était prédominant dans les 2 cas avec 98,5% des cas de SHU et 72% des cas de DGS.

5.4 Activité de surveillance sur *Escherichia coli* extra-intestinaux (ExPEC) en 2023

E. coli responsables de méningites de 2023

Le CNR-LA a reçu 13 souches de *E. coli* isolées du LCR de 9 enfants et de 4 adultes. Parmi ces 9 enfants (6 filles et 3 garçons), 6 étaient des nouveau-nés de moins de 28 jours dont un est né prématurément (< 35 SA). Les résultats de l'étude des facteurs de virulence sont présentés dans le **Tableau 84** et permettent d'incrémenter la base de données française des méningites à *E. coli*.

Tableau 84. Facteurs de virulence des *E. coli* responsables de méningites en 2023 (CNR-LA)

N°souche	sexe	age (j) /PL	Groupe phylogénétique	PCR nonaplex wzy	PCR K1	ChuA	Hra	yjaA	TSPE4.C2	fyuA	Hly	sfa/foc	PAP C	Aer	PAP G	cnf1	ibeA	iron
545	F	5 ans	B2	neg	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
546	F	76 ans	B1	neg	-	-	+	-	+	+	-	-	+	+	-	-	-	+
547	F	19 jours	B2	neg	-	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
548	F	8 ans	D	neg	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+
549	F	11 ans	D	neg	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
550	M	8 jours	B2	neg	-	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-
551	F	59 ans	B2	O6	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	III	+	-	+
552	M	3 jours	B2	neg	+	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-
553	F	25 jours	B2	O18	+	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-
554	M	36 ans	D	neg	+	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+
555	M	67 ans	F	neg	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+
558	M	7 jours	B2	neg	+	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-
559	F	13 jours	B2	neg	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-

E. coli extra-intestinales responsables de pathologies autres que les méningites

Le CNR-LA a reçu 50 souches de ExPEC hors méningites isolées des prélèvements suivants :

- Hémoculture : n = 39
- Urines : n = 3
- Placenta : n = 2
- Abscess : n = 2 (1 poumon, 1 rein)
- Selles : n = 2
- Plaie : n = 1
- Trachée : n = 1

Ces souches ont été isolées chez 45 patients présentant :

- SHU/MAT : n = 12
- Choc septique : n = 8
- Pyélonéphrite : n = 6
- Endocardite : n = 4
- Infection néonatale : n = 4
- Méningite décapitée : n = 4
- Chorio-amnionite : n = 3
- Colite chez patient immunodéprimé : n = 1
- Dermo-hypodermite : n = 1
- DGS : n = 1
- Prostatite : n = 1

Les caractéristiques des souches ExPEC sont indiquées dans le **Tableau 85**.

Tableau 85. Caractéristiques des souches de ExPEC hors méningites en 2023 CNR-LA

n° RDB	Sexe	Age	origine du prélèvement	renseignements cliniques	Groupe phylogénétique	Capsule K1	ChuA	Hra	yjaA	TSPE4C2	fyuA	Hly	sfa/foc	PAP C	Aer	PAP G	cnf1	ibeA	iroN
RDEx864	M	38 ans	hémoculture	Choc septique	C	+	-	+	+	-	+	-	-	+	+	-	-	-	+
RDEx865	F	61 ans	hémoculture	Choc septique	B2	+	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-
RDEx866	F	58 ans	Hémoculture	Choc septique	B2	-	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-
RDEx867	M	78 ans	hémoculture	Dermo-hypodermite	D	-	+	+	-	-	-	-	-	+	+	II	-	-	+
RDEx868	M	78 ans	plaie jambe	Dermo-hypodermite	D	-	+	+	-	-	-	-	-	+	+	II	-	-	+
RDEx869	F	32 ans	hémoculture	Pyélonéphrite	B2	+	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-
RDEx870	M	32 ans	ecbu	SHU	B2	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	III	+	-	+
RDEx871	M	58 ans	hémoculture	Prostatite	B2	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	III	+	+	+
RDEx872	M	58 ans	hémoculture	Prostatite	B2	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	III	+	+	+
RDEx873	M	77 ans	hémoculture	MAT	B2	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	+
RDEx874	M	1 mois	hémoculture	Méningite décapitée	B2	-	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-
RDEx875	M	8 mois	hémoculture	Pyélonéphrite	B1	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
RDEx876	M	8 mois	ecbu	Pyélonéphrite	B2	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+
RDEx877	M	1 mois	hémoculture	Endocardite	D	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+
RDEx878	M	1 mois	hémoculture	Méningite décapitée	D	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
RDEx879	F	28 ans	hémoculture	Choc septique per-partum	A	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
RDEx880	F	71 ans	hémoculture	MAT	B2	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	II	+	-	+
RDEx881	F	75 ans	hémoculture	MAT	B2	-	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-
RDEx882	F	6 jours	hémoculture	Infection néonatale	B2	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	II	+	-	+
RDEx883	M	5 jours	hémoculture	Infection néonatale	B1	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
RDEx884	F	5 mois	hémoculture	Pyélonéphrite	B2	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	III	+	-	+
RDEx885	F	51 ans	hémoculture	Choc septique	B2	-	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
RDEx886	F	1 an	abcès rénal	MAT	B1	+	-	+	-	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-
RDEx887	F	27 ans	hémoculture	MAT	B2	-	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	-	+	+
RDEx888	M	4 mois	ecbu	Pyélonéphrite	B2	-	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-
RDEx889	M	26 ans	hémoculture	Choc septique (LAL allogreffé)	B1	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
RDEx890	F	24 ans	placenta	Chorioamniotite	F	+	+	-	-	-	+	-	-	+	+	II	-	-	-
RDEx891	F	24 ans	hémoculture	Chorioamniotite	F	+	+	-	-	-	+	-	-	+	+	II	-	-	-
RDEx892	F	34 ans	placenta	Chorioamniotite	B2	-	+	-	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+
RDEx893	F	74 ans	hémoculture	Choc septique	B2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	III	+	-	+
RDEx894	M	9 mois	selles	SHU	B2	-	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-
RDEx896	M	64 ans	hémoculture	MAT	B2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	III	+	-	+
RDEx897	F	23 ans	hémoculture	Chorioamniotite	D	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
RDEx898	F	60 ans	hémoculture	SHU	D	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
RDEx899	F	3 mois	hémoculture	Méningite décapitée	B2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	III	+	-	+
RDEx900	F	3 ans	hémoculture	DGS	E	*	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
RDEx901	F	3 jours	hémoculture	Méningite décapitée	B2	*	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-
RDEx902	F	2 mois	hémoculture	Pyélonéphrite	B2	*	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-
RDEx903	M	75 ans	hémoculture	MAT, choc septique sur PNA	B2	*	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
RDEx904	F	49 ans	hémoculture	Pyelonephrite	B1	*	-	-	-	+	+	-	-	-	+	-	-	-	+
RDEx905	F	47 ans	selles	MAT	B2	*	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-
RDEx906	M	3 jours	hémoculture	Infection néonatale	B2	*	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	-	+
RDEx907	M	1 mois	abcès pulmonaire	Choc septique (départ pulmonaire)	B2	*	+	+	+	-	+	+	-	+	-	II	+	-	+
RDEx908	M	1 mois	trachée	Choc septique (départ pulmonaire)	B2	*	+	+	+	-	+	+	-	+	-	II	+	-	+
RDEx909	M	75 ans	hémoculture	Endocardite	B2	*	+	+	+	+	+	+	+	+	-	III	+	+	+
RDEx910	F	56 ans	hémoculture	SHU	B2	*	+	+	+	+	+	+	+	+	+	III	+	-	+
RDEx911	M	39 ans	hémoculture	Colite/patient immunodéprimé	F	*	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
RDEx912	M	68 ans	hémoculture	Endocardite	B2	*	+	-	+	+	+	+	-	+	+	II	+	-	-
RDEx913	M	68 ans	hémoculture	Endocardite	B2	+	+	-	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+
RDEx914	F	1 mois	hémoculture	Infection néonatale	B2	+	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-

5.5 Surveillance de la résistance des agents pathogènes aux anti-infectieux

Sensibilité aux antibiotiques des souches de EHEC en 2023

Bien que l'utilisation des antibiotiques soit controversée dans les infections à EHEC, l'étude de la sensibilité des souches présente un intérêt épidémiologique.

Le CNR-LA a étudié la sensibilité des 308 souches de EHEC isolées en 2023 vis-à-vis des antibiotiques suivants :

- Bêta-lactamines : amoxicilline (AMX) et céfotaxime (CTX)
- Aminosides : kanamycine, tobramycine, et gentamicine
- Triméthoprim-sulfaméthoxazole (SXT)
- Quinolones et fluoroquinolones : acide nalidixique (NAL) et ciprofloxacine (CIP)

La sensibilité des souches aux principales familles d'antibiotiques a été étudiée par la méthode de diffusion en milieu gélosé selon les recommandations du CA-SFM. Les résultats sont présentés dans le **Tableau 86** ci-dessous.

Tableau 86. Résistances aux antibiotiques observées chez les EHEC en 2023 au CNR-LA

	% de Résistance					
	AMX	CTX	GEN	SXT	NAL	CIP
EHEC O157 (n=38)	7,9	0	0	0	0	0
EHEC non O157 (n=270)	23,0	0,4	5,6	17,4	14,4	0

Comme les années précédentes, les souches de EHEC appartenant au séro groupe O157 sont globalement plus sensibles aux antibiotiques que les souches de EHEC non O157. La résistance combinée à l'amoxicilline, au cotrimoxazole, à la tétracycline et au chloramphénicol est en grande partie expliquée par les souches de EHEC O80:H2 porteuses d'un plasmide de résistance aux antibiotiques. Aucune souche présentant une bêta-lactamase à spectre étendu n'a été isolée en 2023.

En raison des fortes concentrations intraluminales de l'azithromycine (AZM), et de leur utilisation potentielle au cas par cas, les CMI AZM ont été déterminées vis-à-vis des souches isolées en 2023 par la méthode de l'E-test et figurent dans le **Tableau 87** ci-dessous. Trois souches ont présenté des CMI à l'azithromycine > 16 mg/L (O80, O91 et O15). A résistance à l'AZM reste très rare mais n'est pas nulle. **Il est indispensable de tester la sensibilité des EHEC à l'AZM lorsque son utilisation est envisagée.**

Tableau 87. CMI à l'azithromycine des souches EHEC isolées en 2023 au CNR-LA

	CMI 50 (mg/L)	CMI 90 (mg/L)	Intervalle (mg/L)
EHEC O157 (n=38)	4	6	2 - 8
EHEC non O157 (n=270)	4	8	1,5 -64

Sensibilité aux antibiotiques des souches de ExPEC en 2023

La sensibilité des souches aux principales familles d'antibiotiques en particulier AMX, CFM, CTX, Nal et CIP a été étudiée par la méthode de diffusion en milieu gélosé selon les recommandations du CA-SFM en vigueur (**Tableau 88**).

Tableau 88. Prévalence de la résistance aux antibiotiques des souches EXPEC reçues en 2023 au CNR-LA

	% de Résistance						
	AMX	CFM	CTX	SXT	Nal	CIP	GEN
ExpEC méningites (n=13)	53,8	15,4	15,4	23,1	23,1	23,1	23,1
ExpEC hors méningite (n=50)	50	8	8	36	30	20	10

En 2023, 4 souches productrices de BLSE ont été isolées dont deux responsables de méningite chez des nouveau-nés âgés de 3 et 7 jours. **Le taux de BLSE observés dans les méningites néonatales (3 sur 6, 33%) est extrêmement préoccupant** et pourrait remettre en cause l'antibiothérapie de première intention dans les méningites néonatales.

5.6 Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux ou internationaux

Les résultats concernant le diagnostic d'infection à EHEC, et en particulier des SHU des enfants de moins de 15 ans (selles et souches) mais aussi des adultes, sont communiqués dès leur positivité à SpF par téléphone, par mail sécurisé et depuis juin 2022 par l'application Osmose.

Tous les phénomènes anormaux (excès de cas liés à un sérotype particulier, regroupement temporo-spatial ou à une souche avec un profil de résistance aux antibiotiques inhabituel) sont signalés immédiatement par téléphone à nos interlocuteurs de SpF.

Les rapports d'activité complets du CNR-ESS-LA (depuis celui de 2006) sont consultables (fichiers pdf) sur le site web de l'Institut Pasteur à l'adresse suivante :

<https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/escherichia-coli-shigella-salmonella/rapports-d-activite>

Le CNR-ESS-LA participe à la rédaction annuelle du BEH concernant la surveillance du SHU des enfants de moins de 15 ans en France.

5.7 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance

À l'aide du séquençage du génome entier, nous avons caractérisé les souches de *Escherichia coli* à l'origine d'une septicémie néonatale précoce (EOS) dans 32 cas d'une étude prospective multicentrique 2019-2021 en France et les avons comparées à des souches de *E. coli* prélevées sur des échantillons d'écouvillons vaginaux de femmes au troisième trimestre de grossesse. Nous n'avons pas observé de différences majeures dans les groupes phylogénétiques ou les profils de virulence entre les 2 collections. Cependant, l'analyse du Sequence type (ST) a montré la présence de 6/32 (19%) souches ST1193 à l'origine de l'EOS, soit la même fréquence que dans le groupe clonal ST95 très virulent. Trois souches ST1193 ont causé une méningite et 3 hébergeaient une β -lactamase à spectre étendu. Aucune souche ST1193 n'a été isolée à partir d'échantillons d'écouvillons vaginaux. **Le ST1193 apparaît comme un nouveau clone émergent, virulent et résistant aux antimicrobiens chez les nouveau-**

nés qui devrait être particulièrement surveillé en raison de son risque épidémiogène. Cette étude a été publiée (Emerg Infect Dis, 2024 Jan;30(1):20-28. doi: 10.3201/eid3001.230851.

6. Alertes

6.1 Alertes : *Salmonella*

Depuis la mise en route du typage et sous-typage des *Salmonella* par WGS en routine en 2018, la détection de groupements génomiques (clusters épidémiques) a augmenté de façon notable (**Figure 57**).

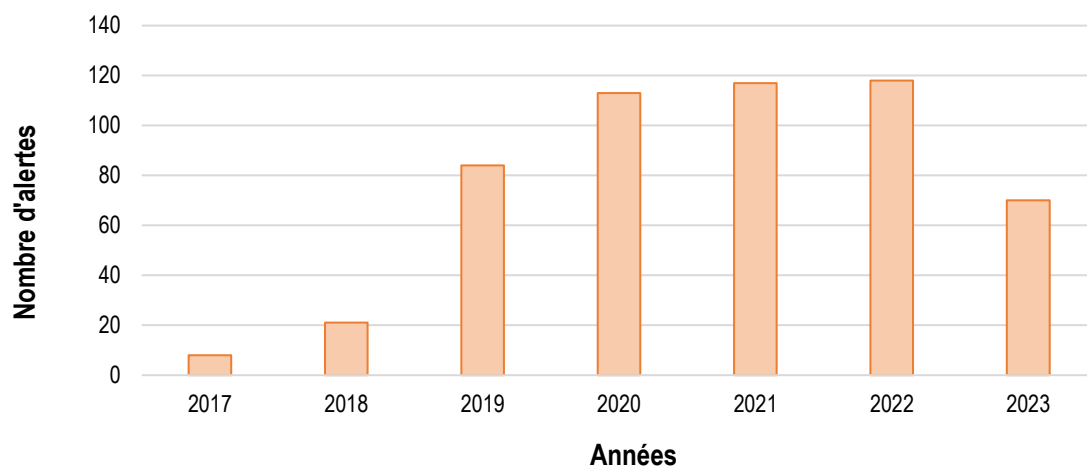


Figure 57. Évolution du nombre d'alertes à *Salmonella* analysées par le CNR-ESS

En **2023**, le CNR-ESS a participé à l'investigation de **22** épisodes de cas groupés en France. Le **Tableau 89** donne les informations relatives à ces alertes. De plus, en 2023, le CNR-ESS en collaboration avec SpF, a créé ou répondu à **48** alertes européennes, via le système EpiPulse-FWD. Le **Tableau 90** indique les détails de ces alertes.

Le nombre d'alertes nationales gérées par le CNR-ESS, avec SpF, a diminué drastiquement en 2023, par rapport aux années précédentes. Cela répond à une combinaison de deux facteurs : i) la gestion d'une quantité inédite de souches, entraînant un délai dans l'analyse des souches et donc des investigations ; ii) le fait que la plupart des groupements génomiques identifiés parmi les souches reçues correspondaient à des profils génomiques prévalents de *Salmonella*, comme **HC5_1358** et **HC5_2301** du sérotype Enteritidis ou **HC5_111251** du variant monophasique **1,4,[5],12:i:-**.

Deux épidémies nationales d'importance ont été investiguées :

Une causant plus de **90 cas**, causée par une souche du variant monophasique **1,4,[5],12:i:-**, ST34, **HC5_53391**, en lien à la consommation de fromages fermiers au lait cru, principalement dans le département 03. Le séquençage génomique réalisé par le LNR à l'Anses dans des prélèvements alimentaires a permis d'identifier la source de la contamination et d'exclure d'autres produits suspects.

Et une causant plus de **50 cas** identifiés, causée par une souche du sérotype **Typhimurium**, ST19, **HC5_183108**. La viande de porc de production locale a été incriminée, mais la souche bactérienne n'a pas été identifiée parmi les prélèvements analysés.

Tableau 89. Alertes épidémiques à *Salmonella* en France, 2023

Alerte	Sérotype	ST	HC5	Création	N	Aliment
TIAC 493181	Chester	1954	367284	26/09/2023	14	
	Veneziana	2207	312479	13/03/2023	7	
	Infantis	32	360154	03/07/2023	19	
	1,4,12:i:- (monophasique)	34	125531	03/07/2023	20	
	Typhimurium	568	357649	09/05/2023	9	
	Braenderup	2099	340124	20/01/2023	8	
	1,4,5,12:i:- (monophasique)	34	178753	06/02/2023	9	
	1,4,5,12:i:- (monophasique)	34	26680	10/07/2023	12	Paëlla
	Typhimurium	19	347432	14/02/2023	19	
	Enteritidis	11	346322	23/05/2023	36	
	Typhimurium	19	183108	14/06/2023	58	Porc
	Enteritidis	11	2330	14/06/2023	23	
	Kapemba	490	334566	20/06/2023	13	
	Enteritidis	11	2301	05/09/2023	276	
	1,4,5,12:i:- (monophasique)	34	53391	21/09/2023	97	Fromage
	Enteritidis	11	149274	20/10/2023	82	Poulet
	Enteritidis	11	191465	06/12/2023	17	
	Enteritidis	11	142606	14/12/2023	17	
SIVSS 516755	Enteritidis	11	2301	14/12/2023	22	
	Enteritidis	11	154412	21/12/2023	11	Barbecue
	Enteritidis	11	148728	21/12/2023	12	Poulet
	Newport	118	208166	28/12/2023	15	

Différentes viandes de poulet contaminées, préparées sous forme de kebab, avaient été impliquées dans quatre épidémies internationales en 2023, avec presque 200 cas humains identifiés par le séquençage génomique des souches bactériennes reçues au CNR-ESS :

- Une épidémie causée par le sérotype **Virchow**, ST16, **HC5_82819** avait été identifiée en France au début de 2023. Elle a fait objet d'une alerte sur le portail EpiPulse (**2023-FWD-00004-FR**), puis d'une investigation internationale ([ECDC-EFSA ROA 30/03/2023](#)). Des cas liés à cette épidémie étaient également identifiés en Allemagne, Danemark, Irlande, Pays-Bas, Royaume-Uni et aux États-Unis (patient tombé malade suite à un voyage en France).
- Trois épidémies, à deux souches différentes du sérotype **Enteritidis**, ST11, HC5_1358 et HC5_283929, avaient été identifiées entre juin et août 2023, en Danemark et en Autriche. Elles ont fait objet de trois alertes sur le portail EpiPulse (**2023-FWD-00031-DK**, **2023-FWD-00045-DK**, **2023-00048-AT**), six notifications alimentaires (**RASFF 2023.4360**, **RASFF 2023.5055**, **RASFF 2023.5104**, **RASFF 2023.5788**, **RASFF 2023.6079** et **RASFF 2023.6418**), puis d'une investigation internationale ([ECDC-EFSA ROA 26/10/2023](#)). Plus de 335 cas ont été identifiés (112 en France) dans plusieurs pays : Allemagne, Autriche, Belgique, Danemark, Finlande, Irlande, Italie, Luxembourg, Norvège, Pays-Bas, Pologne, Royaume-Uni, Slovaquie et Suède, mais aussi aux États-Unis. La souche avait été isolée de viandes de poulet, kebabs, poules pondeuses et dans du bétail en Allemagne, Autriche, Belgique, Danemark, Espagne, Italie et Tchéquie, issus de producteurs locaux, et de producteurs en Pologne.

Le ROA du 26 mars 2023 signale l'importance des investigations et des contrôles en amont de la chaîne de production et du commerce international des aliments, particulièrement dans la filière volaille.

Tableau 90. Alertes épidémiques internationales à *Salmonella*, 2023

Alerte	Sérotype	ST	HC5	Création	N en France	Aliment
2023-FWD-00001-NL	Montevideo	316	123210	06/01/2023	2	
2023-FWD-00002-US	Typhimurium	19	344285	06/10/2023	0	
2023-FWD-00004-FR	Virchow	16	82819	12/01/2023	64	Kebab poulet
2023-FWD-00006-SE	Enteritidis	11	2301	23/01/2023	0	
2023-FWD-00009-DE	Senftenberg	14	325504	12/02/2023	5	
2023-FWD-00010-US	Infantis	32	344271	15/02/2023	0	
2023-FWD-00013-IS	Enteritidis	11	207895	06/03/2023	0	
2023-FWD-00016-SE	I. 9,12:g,[m],p:-	74	352177	31/03/2023	0	
2023-FWD-00017-DE	Adelaide	10506	357389	14/04/2023	0	
2023-FWD-00019-DK	Muenchen	82	356022	24/04/2023	0	
2023-FWD-00028-HU	Enteritidis	11	335828	11/05/2023	1	
2023-FWD-00030-CZ	Thompson	2417	357906	22/05/2023	0	
2023-FWD-00031-DK	Enteritidis	11	1358	01/06/2023	322	Poulet
2023-FWD-00034-UK	Enteritidis	11	2301	16/06/2023	0	
2023-FWD-00042-UK	Enteritidis	11	129197	11/07/2023	14	
2023-FWD-00042-UK	Enteritidis	11	1545	11/07/2023	36	
2023-FWD-00042-UK	Enteritidis	11	311896	11/07/2023	5	
2023-FWD-00045-DK	Enteritidis	11	1358	21/07/2023	322	Poulet
2023-FWD-00046-NL	Infantis	603	365826	25/07/2023	1	
2023-FWD-00047-NL	Enteritidis	11	366713	27/07/2023	11	
2023-FWD-00048-AT	Enteritidis	11	283929	01/08/2023	20	Poulet
2023-FWD-00056-CZ	Typhimurium	36	366947	16/08/2023	0	
2023-FWD-00058-ES	Poona	308	166055	24/08/2023	9	
2023-FWD-00059-DE	Chester	1954	146566	25/08/2023	3	
2023-FWD-00059-DE	Chester	1954	153858	25/08/2023	5	
2023-FWD-00060-FR	Enteritidis	11	71165	28/08/2023	57	Tiramisu
2023-FWD-00064-DE	Enteritidis	11	374201	08/09/2023	0	
2023-FWD-00065-DE	Enteritidis	11	374200	08/09/2023	0	
2023-FWD-00069-FI	Enteritidis	11	375276	18/09/2023	0	
2023-FWD-00070-DE	Chester	1954	1316	21/09/2023	5	
2023-FWD-00071-DE	Enteritidis	11	376663	22/09/2023	3	
2023-FWD-00072-CZ	Enteritidis	11	2301	25/09/2023	0	
2023-FWD-00073-CZ	Enteritidis	11	202041	25/09/2023	0	
2023-FWD-00075-DK	Enteritidis	11	2301	03/10/2023	60	
2023-FWD-00076-IE	Bovismorbificans	377	26927	03/10/2023	30	
2023-FWD-00083-NO	Napoli	2019	378568	11/10/2023	0	
2023-FWD-00085-SE	Dublin	10	380619	19/10/2023	0	
2023-FWD-00089-SE	Enteritidis	11	1358	25/10/2023	52	
2023-FWD-00090-DE	Strathcona	2559	26490	27/10/2023	21	
2023-FWD-00091-UK	Saintpaul	50	380529	27/10/2023	0	
2023-FWD-00092-DK	Bareilly	203	383280	01/11/2023	0	
2023-FWD-00096-DK	Enteritidis	11	2301	08/11/2023	0	
2023-FWD-00098-IL	Braenderup	311	321939	20/11/2023	0	
2023-FWD-00101-US	Sundvall	970	-	29/11/2023	0	
2023-FWD-00101-US	Oranienburg	-	-	29/11/2023	0	
2023-FWD-00106-DK	Anatum	5197	242085	18/12/2023	3	
2023-FWD-00107-SE	Muenster	321	393047	20/12/2023	0	
Pays-Bas (hors EpiPulse)	Enteritidis	11	112130	02/11/2023	0	

6.2 Alertes : *Shigella*/EIEC

En **novembre 2023**, le CNR-ESS a été alerté par le Centre de Crise et de Soutien du Ministère de l'Europe et des Affaires Étrangères sur une épidémie de diarrhée fébrile parmi des participantes d'un événement sportif – le « Trek Rose » - ayant eu lieu dans le **désert marocain**. Au total, **plus de 300 cas** ont été notifiés parmi environ 800 participantes. L'analyse génomique des souches reçues au CNR-ESS et isolées chez des patientes de retour du Maroc avec une notion de participation à l'événement ($n = 2$) a démontré que la souche épidémique était une ***S. sonnei* de génotype 3.6.2** appartenant au cluster cgMLST **HC5_175478**. La comparaison génomique avec toutes les souches du même génotype identifiées au CNR-ESS en 2023 a montré que **31 autres cas d'infection par *S. sonnei* avaient été causés par la même souche**, dont 22 mentionnaient un voyage récent au Maroc. À l'exception de deux cas, tous les patients étaient de **sexe féminin**. Presque la totalité des souches de ce cluster étaient **résistantes** de façon isolée au **triméthoprime** (gène *dhfrA1*). Une souche du cluster était également résistante à la streptomycine et aux sulfamides du fait de la présence des gènes *strAB* et *sul2*. Il est à noter que quatre cas avaient mentionné leur participation à un autre événement sportif ayant eu lieu dans la même région les semaines précédentes. Finalement, le nombre de cas d'infection par des souches de ***S. sonnei* du génotype 3.6.2 a augmenté fortement en 2023** ($n = 290$ vs 116 en 2022) pour devenir le **génotype de *S. sonnei* le plus fréquent en France en 2023**.

En 2023, une forte augmentation du nombre de souches de ***S. sonnei* de génotype 3.6.1.1** a été observée en France. Au total, **178 souches de ce génotype** ont été séquencées au CNR (vs 20 en 2022), dont la plupart provenait de selles de patients du **sexe masculin** ($n = 148$; 83 %) résidants en **métropole** ($n = 175$, 98 %). Il s'agissait d'un clone **résistant à l'AZM du fait du gène *mph(A)*, isolé ou en combinaison avec *erm(B)*, et résistant à la CIP du fait d'une triple mutation *gyrA_S83L + gyrA_D87G + parC_S80I***. Trente-huit pourcent de ces souches portaient aussi le gène *bla_{CTX-M-15}* ($n = 66$) et étaient donc considérées XDR. Ce profil génomique a fait objet de **deux alertes européennes (2023-FWD-00037 et 2023-STI-00016)** car il circulait dans plusieurs pays, principalement dans les réseaux LGBTQIA+. Il est devenu le **deuxième génotype le plus fréquemment isolée en métropole en 2023**.

La quantité de souches de *S. sonnei* de génotype **3.7.25** a également augmenté en 2023 et ce génotype est devenu le **troisième génotype le plus fréquent** ($n = 162$ vs 93 en 2022). Soixante-cinq pourcent ($n = 105$) des souches de ce génotype portaient un gène (*bla_{CTX-M-15}*) codant une **BLSE** ainsi que le gène *qnrS1*, qui entraîne une réduction de sensibilité à la ciprofloxacine ($0,06 < \text{CMI} \leq 0,5$ mg/L). Seulement trois souches de ce génotype portaient également des gènes de résistance à l'azithromycine.

Deux autres clones de ***S. sonnei*** porteurs de multiples gènes de résistance, y compris des gènes de **BLSE**, déjà identifiés au cours des années précédentes, ont poursuivi leur circulation en métropole en 2023 :

- **126 souches de génotype 3.6.3** ont été reçues au CNR, notamment dans la période estivale. Comme observé en 2022, pour les cas où une notion de voyage avait été renseignée, 72 % avaient mentionné un séjour en **Tunisie** ($n = 41/57$). Il est à noter que neuf patients avaient mentionné une absence de voyage à l'étranger, ce qui démontre une **transmission autochtone** de ce clone en France. Les souches de ce clone portaient les gènes de résistance *bla_{CTX-M-15}* (**résistance aux C3G**), *mph(A)* (**résistance à l'AZM**) et la combinaison *gyrA_D87Y + qnrS1* (**sensibilité diminuée à la CIP**).
- **118 souches de génotype 3.6.1.1.2**, le clone XDR qui avait émergé en France en 2021, ont été reçues au CNR. Même si sa fréquence a diminué par rapport aux années précédentes (137 et 186 souches de ce génotype avaient été reçues au CNR-ESS en 2022 et 2021, respectivement), il était responsable de 9,2 % des cas d'infection par *S. sonnei* en métropole et **77 % des souches de ce génotype étaient XDR** (résistance aux C3G du fait de la présence du gène *bla_{CTX-M-27}*, résistance à l'AZM du fait des gènes *mph(A)* et *erm(B)*, et résistance à la CIP du fait d'une triple mutation *gyrA_S83L + gyrA_D87G + parC_S80I*).

6.3 Alertes : *E. coli*

Investigation des cas groupés des EHEC

Parmi les différentes investigations menées par Santé Publique France autour de cas groupés en 2023, certaines ont pu identifier ou suspecter une source commune de contamination. Au long de l'année, le CNR-ESS a répondu à **14 alertes européens** lancés par différents pays sur le **système EpiPulse**. Aucune souche liée aux alertes internationaux n'a été identifiée.

Mars-avril 2023

Investigation de deux cas de SHU pédiatriques en Ile de France et dans les Hauts de France avec comme lien suspecté la consommation de lait cru fermenté.

En Ile de France, il s'agissait d'une TIAC familiale impliquant le cas index ayant développé un SHU (enfant de moins de 5 ans) et trois personnes atteintes de diarrhées sans complication. Les sept membres de la famille ont bénéficié d'un prélèvement de selles analysé au CNR-LA. L'analyse microbiologique a permis d'isoler une souche de EHEC O26 *stx1 stx2 eae ehxA* chez l'enfant ayant développé le SHU. Une souche de EHEC O26 *stx1 eae ehxA* a également été isolée chez trois autres membres de sa famille (une personne malade et deux cas asymptomatiques). L'investigation menée par SpF a permis d'identifier la consommation de lait cru fermenté acheté dans un camion ambulant dans le 95 comme source de contamination potentielle.

Dans les Hauts de France, un seul cas de SHU (enfant de moins de 5 ans) a été identifié sans autre personne symptomatique dans son entourage. Deux souches de EHEC O26 ont été identifiées chez ce malade : l'une *stx1 stx2 eae ehxA* et l'autre *stx1 eae ehxA*. La consommation de lait cru fermenté acheté en épicerie dans le 59 a également été rapportée sur le questionnaire alimentaire.

Le séquençage complet a permis de confirmer que l'ensemble des souches de EHEC O26 isolées (*stx1* seul et/ou associé à *stx2*) chez les 2 cas de SHU et leur entourage, appartenait au même HC5_185264. La source de contamination a pu être confirmée par l'isolement d'une souche identique de STEC O26 *stx1 eae* dans le lait cru fermenté fabriqué en Belgique, vendu dans le département 59 et prélevé par le DDPP59 au cours de son inspection. En revanche, en IdF les investigations alimentaires n'ont pas permis d'identifier le fournisseur du lait possiblement contaminé.

Cette épidémie a fait également objet d'un alerte européen, lancé par la France sur le système EpiPulse en mai 2023 (**2023-FWD-00029**). Quatorze pays ont répondu à l'enquête, et la **Belgique** a signalé **deux** cas génétiquement liés à cette épidémie.

Mai 2023

Le 23 mai 2023, un cluster génomique a été identifié par le CNR impliquant trois cas de SHU pour lesquels une souche de EHEC O26 *stx2 eae ehxA* (HC5_240658) a été isolée. Deux des enfants résident en Bourgogne-Franche-Comté (dept 21 et dept 25) et le troisième en IdF (dept 75) et ont tous présenté des signes cliniques entre le 06 et le 18 avril 2023. Les investigations initiées par les cellules régionales ont permis d'identifier un séjour dans un secteur commun d'environ 20 kms dans le Doubs (dpt 21) pour les trois enfants. En revanche, aucune exposition environnementale ou alimentaire commune n'a pu être identifiée.

Le 06 juin, deux nouveaux cas d'infections à EHEC dont un SHU ont été hospitalisés dans le même CHU (dept 21). L'enfant ayant développé un SHU réside dans le même secteur géographique identifié au cours des premières

investigations. La même souche de EHEC O26 *stx2 eae ehxA* (HC5_240658) a été isolée chez ce malade. Malgré la forte suspicion, aucune source commune de contamination n'a pu être formellement identifiée.

Novembre 2023

Investigation autour de cas groupés d'infections à EHEC chez des enfants gardés en crèche à Toulouse.

L'enquête épidémiologique a été ouverte à SpF le 07/11/2023 suite au signalement, par le CHU de Toulouse, de trois cas de SHU auxquels ce sont rapidement ajoutés trois nouveaux cas le 10/11/2023. Ces six enfants fréquentaient la même crèche à Toulouse, qui a été préventivement fermée le 10/11/2023 afin de mettre en place les mesures de gestion nécessaires pour interrompre le risque de transmission au sein de cette crèche. Pour 5 des 6 cas de SHU, la même souche EHEC O26 (HC5_258297) *stx2 eae ehxA* a pu être isolée par le CNR-LA.

L'ensemble des enfants et du personnel de la crèche et des cuisines a été dépisté afin d'évaluer l'ampleur de la transmission croisée. Au total, sur les 54 enfants fréquentant cette crèche, 6 enfants (âgés de 6 mois à 4 ans) ont donc développés un SHU et ont été hospitalisés entre le 04 et le 11 novembre 2023 ; 40 enfants étaient asymptomatiques avec une recherche négative de EHEC et 8 enfants (3 asymptomatiques et 5 avec des signes digestifs légers) ont eu une recherche positive avec la même souche EHEC O26 (HC5_258297) *stx2 eae ehxA*. Aucun personnel de la crèche (n=24) ou de la cuisine (n=4) n'était symptomatique et la recherche de EHEC O26 s'est révélée négative dans tous les cas.

Les investigations menées par SpF et la Direction départementale de la protection des populations (DDPP31) ont permis d'identifier du morbier au lait cru, servi par erreur à la crèche, les cuisines étant partagées avec une Ephad voisine, comme source commune possible de contamination. Trois des enfants malades ont en effet consommé ce fromage au lait cru servi à la crèche le 26 octobre et ont manifesté les premiers signes cliniques respectivement les 29/10, 04 et 05 novembre 2023. Les investigations de traçabilité ont permis d'identifier le producteur de morbier et des prélèvements ont pu être réalisés sur différents lots et analysés par le LNR. Sur cette échantillonnage, 12 prélèvements sont revenus positifs en STEC O26 *stx2 eae* et 4 des souches isolées appartiennent bien au cluster humain épidémique O26 (HC5_258297).

L'enquête épidémiologique a permis d'identifier un cas de SHU, survenu en août 2023, résidant dans une autre région et pour lequel la souche épidémique a été identifiée avec une consommation rapportée de morbier au lait cru. Le 06 décembre 2023, la carte de fidélité de la famille a permis de confirmer qu'il s'agissait du même producteur de morbier que celui servi aux enfants de la crèche de Toulouse. Un retrait rappel de ce morbier a donc été réalisé le 07 décembre 2023 chez ce producteur.

Cinq autres cas de SHU ont secondairement été rattachés à ce cluster génomique menant à 11 le nombre total de SHU avec cette souche EHEC O26 (HC5_258297) *stx2 eae ehxA* épidémique. Ces 6 enfants sans lien avec la crèche de Toulouse étaient âgés de 7 mois à 7 ans, résident dans 5 régions différentes et ont développé leurs premiers symptômes entre août et décembre 2023. Pour 4 de ces 6 enfants, la consommation de morbier dans les jours précédant les symptômes a été rapportée par les parents.

Un douzième enfant a développé un SHU en décembre 2023 sans qu'aucune souche de EHEC n'ait pu être isolée mais la souche épidémique a été isolée dans le morbier prélevé au domicile et consommé par l'enfant avant ses symptômes. Dans tous les cas, le morbier consommé provenant du même fabricant.

Au niveau national, aucun cas de SHU pédiatrique avec la souche épidémique n'est survenu après le 28 décembre 2023.

Cette épidémie a fait également objet d'un alerte européen, lancé par la France sur le système EpiPulse en décembre 2023 (**2023-FWD-00103**). Treize pays ont répondu à l'enquête, mais aucun cas n'a été identifié dans les différents pays répondants.

7. Activités de mise à disposition de l'information, de formation et de conseil

7.1 Conseil et expertise aux professionnels de santé

CNR-ESS

Diffusion des données de surveillance et des productions du CNR

La plupart des données de surveillance et des productions du CNR-ESS (rapport annuel d'activité et publications) sont accessibles à tout public sur son site internet :

<https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/escherichia-coli-shigella-salmonella/>

La dernière mise à jour du site internet du CNR-ESS a été effectuée par les biologistes en février 2022.

Toutes les informations concernant les modalités d'envoi des échantillons et les analyses réalisées sont également disponibles sur nos sites Internet respectifs :

<https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/escherichia-coli-shigella-salmonella/>

<http://cnr-escherichiacoli-robertdebre.aphp.fr>

Les résultats des analyses sont envoyés au laboratoire ayant adressé la souche par courrier, une copie peut être envoyée par fax ou par courrier électronique sur demande du laboratoire.

Des conseils à la fois pratiques (milieu de transport, feuille d'information...), diagnostic (limites des techniques de diagnostic commercialisées, importance des gènes de pathogénicité ou du sérotype détecté...), ou épidémiologiques sont donnés de façon quasi quotidienne par téléphone ou courrier électronique (colishig@pasteur.fr).

Enseignements et formations aux professionnels de la santé

François-Xavier Weill. Conférence sur invitation « Pizzas et chocolats, des aliments à risque en 2022 : comment la génomique a révolutionné l'étude des bactéries pathogènes entériques ». 65^{ème} Journées de Biologie Clinique, Necker Pasteur, Paris, 30 janvier 2023.

François-Xavier Weill. Communication sur invitation « L'apport de la génomique microbienne lors d'une épidémie européenne à *Salmonella* ». 10^{ème} séminaire des Centres nationaux de référence, Charenton-le-Pont, 19 octobre 2023.

François-Xavier Weill. Webinaire organisé par l'Académie nationale de médecine et l'Académie tunisienne Beit Al-Hikma « Emergence de *Shigella* hautement résistantes aux antibiotiques », 20 octobre 2023.

François-Xavier Weill. Formation typage moléculaire « Infections d'origine alimentaire ». Santé publique France, St Maurice, Paris, 6 décembre 2023.

François-Xavier Weill. Communication orale sur invitation « Infections à *Shigella sonnei* XDR ». 43^{ème} Réunion interdisciplinaire de Chimiothérapie anti-infectieuse (RICAI) Paris, 18 décembre 2023.

Carolina Silva Nodari. Webinaire organisé par la Société Européenne de Microbiologie Clinique et Maladies Infectieuses (ESCMID) « The use of genomic approaches for population studies and outbreak surveillance of diarrheagenic *Escherichia coli* », Société Européenne de Microbiologie Clinique et Maladies Infectieuses (ESCMID), 15 septembre 2023.

En 2023, le CNR-ESS a participé au **Cours SARA – Séquençage génomique portatif pour la surveillance de l'antibio-résistance** organisé par Réseau International de l'Institut Pasteur à Dakar, Senegal (22-26 mai 2023) :

- **Carolina Silva Nodari** : « Typage des *E. coli* et *Shigelles* : Les concepts de sérotypes et pathotypes »
- **Carolina Silva Nodari** : « Surveillance génomique d'*E. coli* et *Salmonella* : l'outil EnteroBase »

Accueil de stagiaires

Le CNR-ESS reçoit des stagiaires BTS, masters, doctorants, post-doctorants sur projet et des stagiaires étrangers, dont certains du réseau international des Instituts Pasteur, qui viennent acquérir des techniques spécifiques phénotypiques et moléculaires afin de travailler sur des souches prévalentes dans leur pays, aussi bien humaines qu'alimentaires.

En 2023, le CNR-ESS a accueilli :

- **Laura MARSAL MARTINEZ**, étudiante Erasmus en M1, qui a étudié la génomique des populations de *Salmonella* multi-résistantes, particulièrement de souches codant pour le gène *blaOXA-48*, causant de la résistance aux carbapénèmes. 6 février – 6 juillet 2023. Encadrée par Maria Pardos de la Gandara.
- **Nataliya BASCHINSKI**, étudiante Erasmus en M1, qui a étudié les mécanismes acquis de résistance aux beta-lactamines chez les *E. coli* enteropathogènes (EPEC) historiques. 23 janvier – 13 avril 2023. Encadrée par Carolina Silva Nodari.
- **Marguerite Édith NIKIEMA**, scientifique de l'Université Joseph Ki-Zerbo à Ouagadougou, Burkina Faso, venue pour compléter une étude observationnelle (génomique et phénotypique) sur les salmonelles au Burkina Faso, chez l'homme et chez des aliments vendus dans les rues de Ouagadougou. 7 novembre 2022 - 2 février 2023. Encadrée par Maria Pardos de la Gandara et François-Xavier Weill.
- **Baronica KUHANATHAN**, étudiante en Pré-MSc Biotechnologies et Management, pour le projet de lancement de la dématérialisation des fiches de renseignements du CNR-ESS par le système REDCap. Avril – Août 2023. Encadrée par Maria Pardos de la Gandara.

CNR-LA

Diffusion des données de surveillance et des productions du CNR

Des informations pratiques concernant le CNR-LA (analyses réalisées, fiche de renseignements à compléter, conditions d'envoi, de transport, recommandations et conduites à tenir...) sont accessibles sur le site web (<https://cnr-escherichiacoli-robertdebre.aphp.fr/>).

Tout résultat positif non connu par le laboratoire expéditeur est systématiquement transmis par téléphone au clinicien en charge du patient +/- au biologiste du laboratoire. Le compte-rendu final est envoyé au laboratoire expéditeur par courrier postal pour toutes les souches et selles adressées au CNR-LA.

Les responsables du CNR-ESS et du CNR-LA sont sollicités quotidiennement par voie téléphonique ou électronique (colishig@pasteur.fr ou e.coli@aphp.fr) ou via le réseau de microbiologistes médicaux sur internet

(Réseau-microbiologie-medicale@yahoogroupes.fr) pour des conseils microbiologiques ou thérapeutiques à destination de biologistes, cliniciens, épidémiologistes, ...

Enseignements et formations aux professionnels de la santé

Le Pr Bonacorsi a été invité à réaliser un Webinar organisé par la SFM sur les EHEC et le SHU.

Stéphane Bonacorsi. Communication orale sur invitation « xxEC : le point sur les pathovars de *E. coli* en 2023 ». 43ème Réunion interdisciplinaire de Chimiothérapie anti-infectieuse (RICAI) Paris, 18 décembre 2023.

Stéphane Bonacorsi. Conférence sur invitation « Les infections à *E. coli* producteurs de Shiga-toxine : passons les STEC au Grill ... ». Congrès MICROBES 2023, Société Française de Microbiologie, Rennes, 4-6 octobre 2023.

7.2 Conseil et expertise aux autorités sanitaires

CNR-ESS

Contribution à la surveillance nationale en interface avec Santé publique France (SpF)

L'échange des données s'effectue historiquement via une fiche de renseignements spécifique au CNR-ESS qui accompagne chaque souche en provenance des laboratoires de biologie médicale. Dans cette fiche, il doit être indiqué : le nom et l'adresse du laboratoire expéditeur, la demande d'examen, les renseignements sur le patient, les symptômes cliniques, le type de prélèvement ainsi que des renseignements épidémiologiques permettant de mettre en évidence des épidémies potentielles et leurs origines. Ces fiches et les résultats d'analyse obtenus permettent l'interface avec SpF à différents niveaux. La surveillance se fait lors de la validation des résultats par le CNR-ESS avec un signalement par téléphone ou par courrier électronique de toute augmentation inhabituelle du nombre de souches. De plus, dans le cadre d'une épidémie, la surveillance de l'antibiogramme est accrue de façon à signaler rapidement l'apparition d'une résistance.

Contribution aux réseaux de surveillance internationaux, en particulier européens (ECDC)

Le CNR-ESS répond aux alertes internationales déposées sur la plateforme EPIS-FWD de l'ECDC. Cette plateforme connecte les épidémiologistes et les microbiologistes de 52 pays : 28 états membres de l'UE, trois pays de l'espace économique européen (EEE) – Islande, Norvège et Liechtenstein – et 21 pays hors UE.

Réunions scientifiques avec autorités sanitaires

François-Xavier Weill et **Carolina Silva Nodari** ont participé à une journée de travail sur la surveillance des infections à EHEC à Santé publique France, le 29 novembre 2023.

Maria Pardos de la Gandara a participé aux suivantes réunions :

- Journée Epi-GEH (Épidémies d'infections d'origine hydrique) organisée par Santé publique France, la Direction Générale de la Santé et l'Anses. DGS, Paris, 28 novembre 2023.
- RefLabCap Workshop, organisé par le Statens Serum Institut et l'ECDC, sur l'utilisation du séquençage du génome complet pour la surveillance de *Salmonella* et *Campylobacter* et ses résistances antimicrobiennes. 23-27 octobre 2023.

CNR-LA

Un suivi de l'avancée des analyses microbiologiques et des évolutions cliniques est réalisé quotidiennement entre le CNR-LA et SpF via l'application Osmose de la direction interministérielle du numérique (DINUM).

Les responsables du CNR-ESS-LA participent à toutes les réunions multidisciplinaires (SPF, DGS, DGAI,...) lors des investigations d'épidémie.

En 2022, l'ANSES a sollicité le CNR-LA pour participer au groupe de travail répondant à la saisine de la Direction générale de l'alimentation (DGAL) et visant à la réalisation de l'expertise suivante : « Demande d'appui relatif à la définition des souches pathogènes d'*Escherichia coli* productrices de shigatoxines ». La publication de cet avis a eu lieu sur le site de l'ANSES le 27 juin 2023.

7.3 Conseil et expertise pour d'autres cibles (médias, grand public ...)

En 2023, **François-Xavier Weill** et **Sophie Lefèvre** ont été sollicités pour des interviews suite à la publication de leur travail sur les infections à *S. sonnei* XDR (Le Figaro, 17 mars ; Doctissimo, 20 mars ; Le Parisien, 23 mars ; Dernières Nouvelles d'Alsace, 23 mars ; L'indépendant, 24 mars ; Ladepeche.fr, 25 mars ; Ouest France, 27 mars ; Europe 1, 27 mars ; Sciences et Avenir, 27 mars 2023).

Un communiqué de presse sur le sujet a été également publié le 15 mars 2023 (<https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/emergence-france-souche-shigella-sonnei-hautement-resistante-aux-antibiotiques>).

8. Travaux de recherche et publications en lien direct avec l'activité du CNR

8.1 Activités de recherche en cours lors de l'année N, concernant uniquement celles ayant un lien direct avec les missions et activités du CNR

CNR-ESS

Plusieurs études génomiques à grande échelle ont été initiées par les scientifiques du CNR-ESS mais du fait du nombre exceptionnel de souches reçues au CNR en 2022 et en 2023, elles n'ont pu encore être soumises pour publication ou publiées dans des journaux à comité de lecture.

Phylogéographie de *S. enterica* sérotype Panama

En collaboration avec J. Hinton et K. Baker (Université de Liverpool et UKHSA, Royaume Uni)

S. enterica sérotype Panama est le sérotype le plus fréquemment isolé chez l'homme aux Antilles et en Guyane française, probablement en raison d'un contact étroit entre l'homme et les reptiles, connus pour héberger cette population bactérienne. Ce sérotype est associé à des infections sévères, notamment des septicémies et des infections du liquide céphalo-rachidien. *S. enterica* sérotype Panama reste très rare en France métropolitaine, mais a provoqué une épidémie prolongée dans les années 1970. Nous avons analysé les génomes de 836 souches de *S. enterica* sérotype Panama provenant de diverses sources (humains et reptiles) et collectées dans le monde (45 pays) entre 1931 et 2019, de façon à définir la structure des populations, à déterminer la dynamique globale de la population de ce pathogène, à détecter les tendances de la résistance aux antibiotiques et à étudier ses capacités d'invasion. La plupart des lignées de ce pathogène avaient des distributions géographiquement très marquées sur le continent américain et étaient sensibles aux antibiotiques. Deux lignées (celles d'Europe et celle d'Asie/Océanie) étaient multirésistantes aux antibiotiques et possédaient un index d'invasivité plus élevé. Le manuscrit a été soumis comme prépublication (<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2024.02.09.579599v1>) et est en révision dans un journal scientifique.

Histoire génomique de *S. enterica* sérotype Paratyphi B

En collaboration avec de nombreuses institutions au Royaume Uni, Irlande, Allemagne, Etats-Unis, Japon, Chine, Russie et Australie.

S. enterica sérotype Paratyphi B du groupe phylogénétique 1 (PG1), l'agent de la fièvre paratyphoïde B, est une bactérie peu étudiée. Pour mieux comprendre la phylogéographie et l'évolution génétique de ce pathogène invasif, nous avons étudié 568 génomes issus de souches humaines, animales et environnementales isolées de 42 pays entre 1898 et 2021. Onze lignées génétiques et 38 génotypes ont été identifiés avec une forte structuration phylogéographique (**Figure 58**). Une analyse de 336 génomes récents (2014-2023) soumis par les systèmes de surveillance européens (France et Royaume-Uni) et nord-américains (Etats-Unis et Canada) a également été réalisée. Le génotype le plus fréquemment retrouvé ces dernières années était le génotype 10.3.6_SouthAmerica qui était associé à des séjours au Pérou, Bolivie et Argentine. Cependant des génotypes qui circulaient dans l'après-guerre (par exemple 2.1, 5, 9.1_France) étaient toujours retrouvés chez des personnes âgées probablement dans le cadre d'un portage au long cours.

Un outil de génotypage basé sur une sélection de SNP spécifiques a été mis au point permettant de subdiviser rapidement Paratyphi B PG1 en 38 géotypes. Cet outil a été installé dans le logiciel Mykrobe (<https://github.com/mykrobe-tools/mykrobe>) en utilisant l'option --species paratyphiB (qui utilise la base de données accessible à https://figshare.com/articles/dataset/Mykrobe_panel_paratyphi_B_version_20230627/24925506). Cet outil est maintenant utilisé en routine au CNR-ESS.

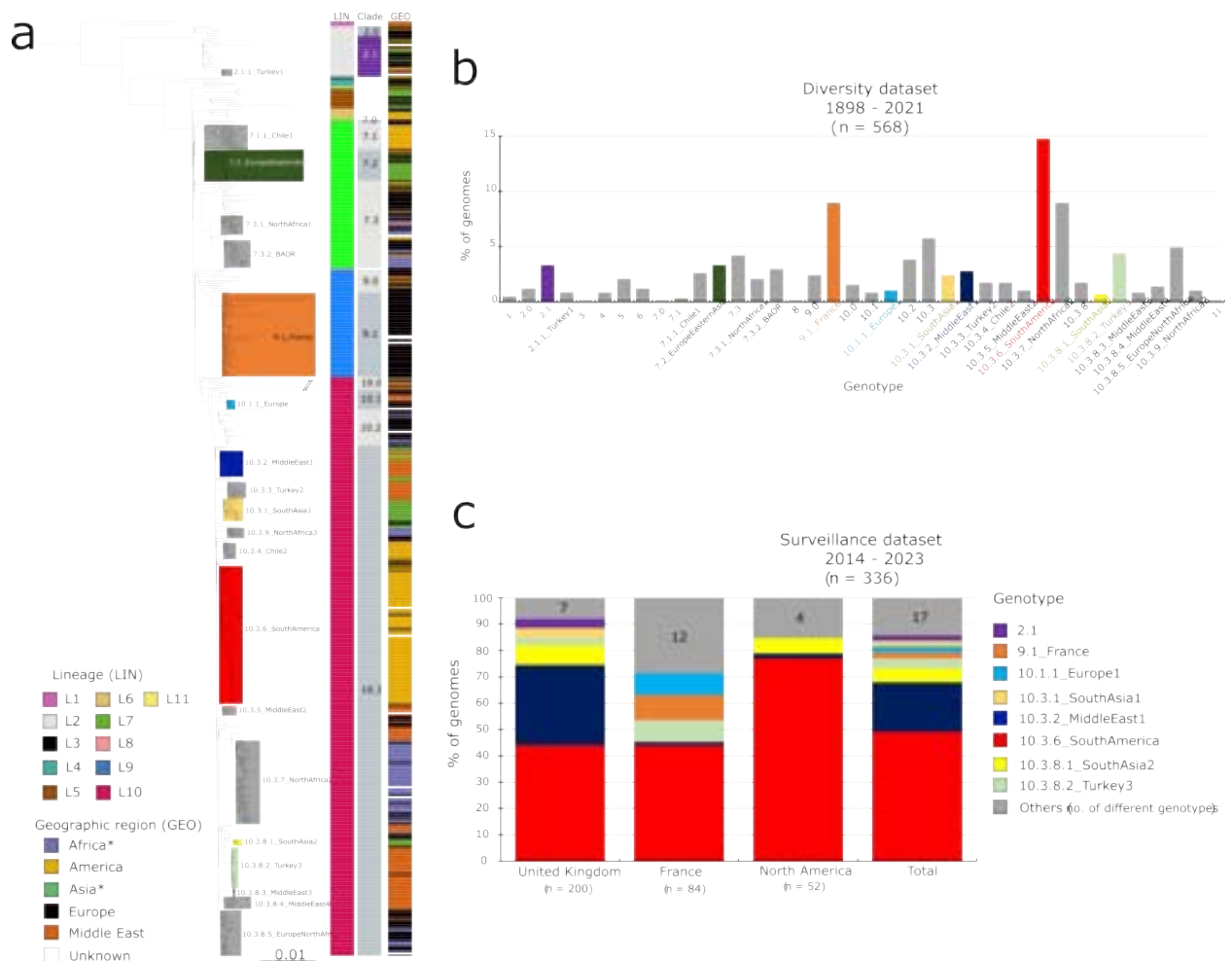


Figure 58. Arbre phylogénétique de *S. enterica* sérotype Paratyphi B (dt-) et distribution des géotypes (manuscrit en préparation)

Épidémiologie génomique de *S. enterica* sérotype Napoli

En collaboration avec L. Villa (Istituto Superiore di Sanità, Italie) et R. Stephan (Université de Zurich, Suisse)

Une étude précédente rapportait que 87 % des cas causés par *S. enterica* sérotype Napoli, un sérotype peu fréquent en Europe entre 2000 et 2006, provenaient de trois pays : la France, l'Italie et la Suisse. Le nombre de cas avait augmenté de 140% au cours de cette période, mais aucun facteur unique n'avait été identifié comme responsable de cette augmentation. Les cas français provenaient de deux foyers principaux, situés dans l'ouest et le sud-est du pays, le foyer du sud-est étant situé près de la frontière italienne. La grande diversité génétique de cette population bactérienne (évaluée par électrophorèse en champ pulsé à l'époque), sa sensibilité aux antibiotiques, le fait que les cas ne surviennent qu'en saison estivale, avec des fluctuations interannuelles (par exemple, de 78 à 149 cas par an entre 2015 et 2018 en France) et l'extrême rareté des épidémies d'origine alimentaire suggèrent la possibilité d'une source environnementale ou d'un réservoir reptilien pour *S. enterica* sérotype Napoli. Nous avons appliqué des méthodes phylogénomiques sur 1200 séquences génomiques d'isolats historiques et contemporains de France, d'Italie et de Suisse, afin d'étudier la structure des populations et l'évolution génétique de ce pathogène (**Figure 59**).

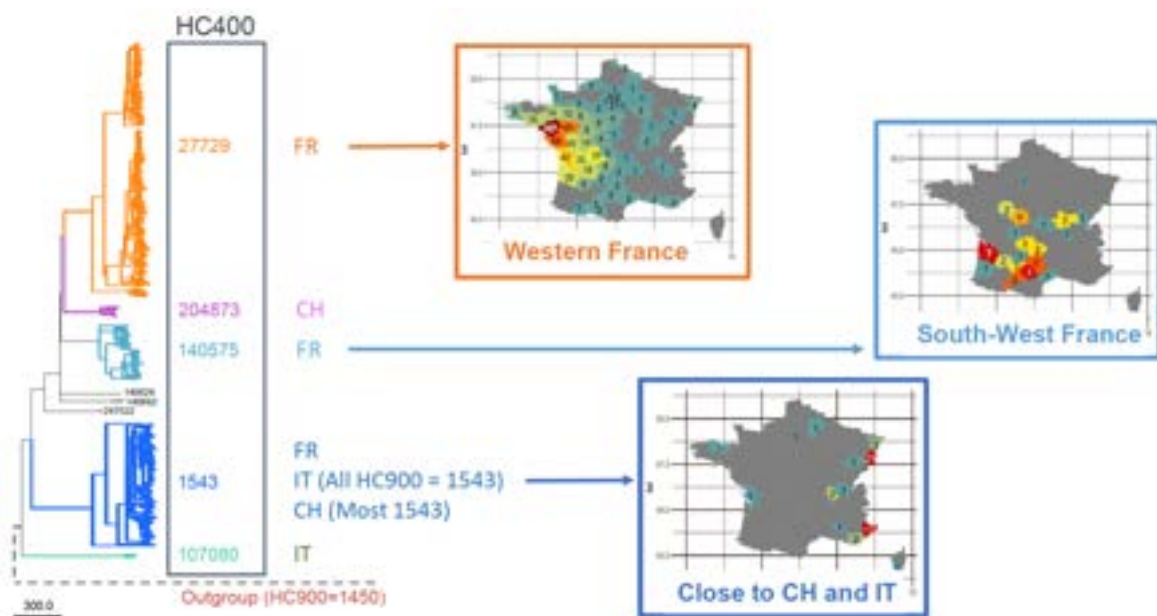


Figure 59. Analyse phylogénétique de *S. enterica* sérotype Napoli (manuscrit en préparation)

Populations historiques des *Escherichia coli* entéropathogènes (EPEC) en Europe

Les *Escherichia coli* entéropathogènes (EPEC) étaient une cause fréquente d'infections diarrhéiques sévères chez les enfants en France, et ailleurs en Europe, avant les années 1980. Nous avons étudié une collection unique de plus de 20 000 EPEC collectés en France et dans d'autres pays européens entre la fin des années 1940 et les années 1970, afin de mieux comprendre la structure des populations de ce pathogène historique, toujours présents dans les pays à faible revenu. De plus, comme les antibiotiques étaient largement utilisés pour traiter ces infections depuis les années 1940, il était intéressant d'étudier la dynamique d'acquisition des déterminants de résistance chez ce pathogène au début de l'ère antibiotique. Pour ce projet, nous avons déjà réalisé un séquençage du génome entier et des tests de sensibilité aux antimicrobiens sur une sélection de 700 EPEC représentatifs des différents sérotypes circulant en France et dans d'autres pays européens entre 1950 et 1979 (**Figure 60**).

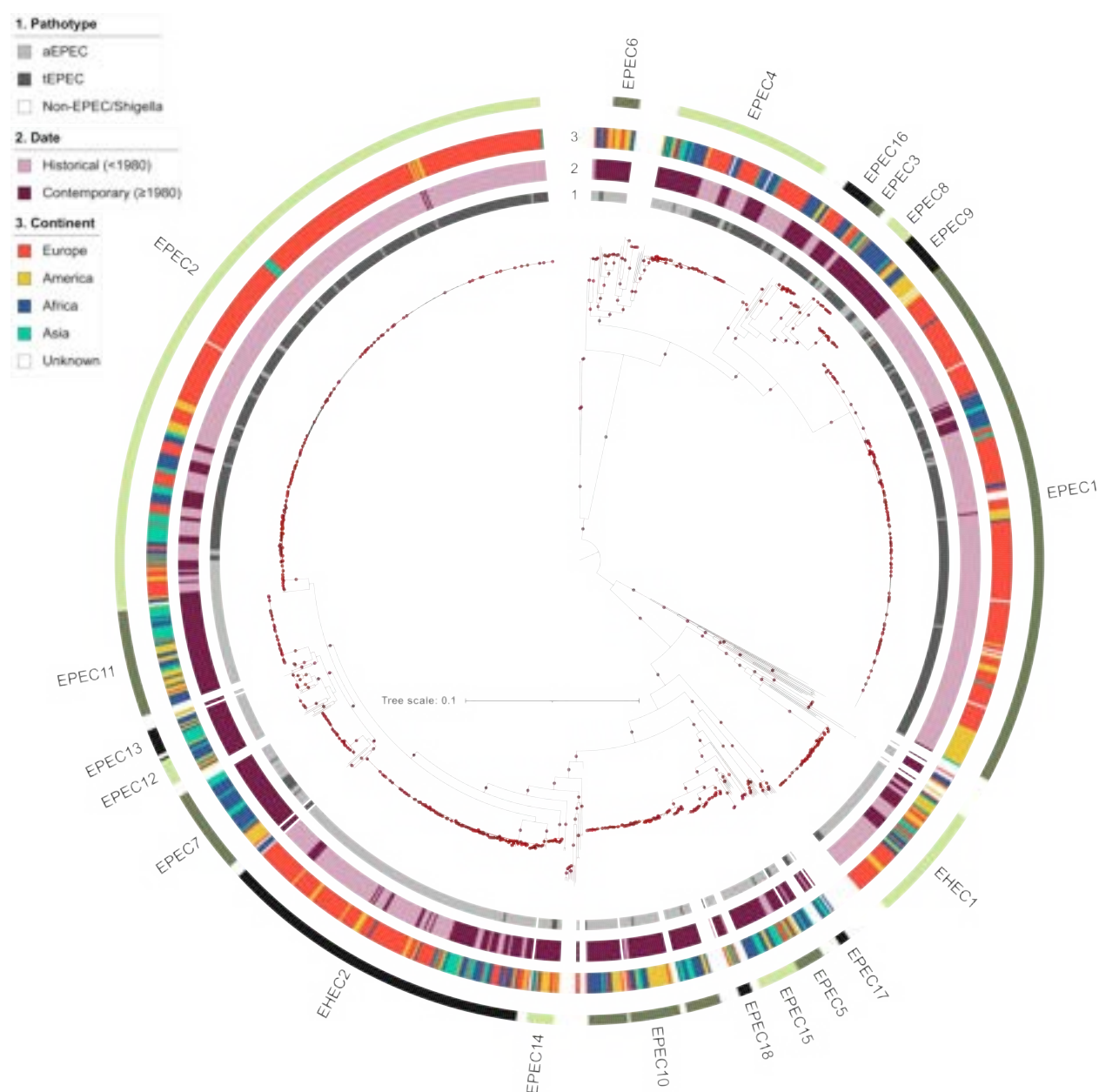


Figure 60. Analyse phylogénétique de 1302 souches historiques et contemporaines de EPEC (manuscrit en préparation)

CNR-LA

Thèse pour l'obtention du diplôme de doctorat en Médecine

Dr Gabriel Fontant – Thèse soutenue le 11 octobre 2023 : Evaluation des séquelles néphrologiques à très long terme chez les enfants contaminés lors de l'épidémie d'infection à *Escherichia coli* entérohémorragique producteur de shigatoxines de 2005-Etude cas – témoins. Le CNR-LA a participé à ce travail en fournissant les caractéristiques des souches de cette épidémie et faisant une relecture critique de la thèse. Ce travail a étudié les séquelles néphrologiques à très long terme (>10 ans) chez des patients ayant développé un SHU au cours d'une épidémie d'infections à STEC O157. 29% des patients ont gardé une séquelle néphrologique soulignant l'importance du suivi à long terme des patients ayant développé un SHU. Un article est en cours de soumission.

Malaure C, Geslain G, Birgy A, Bidet P, Poilane I, Allain M, et al. Early-Onset Infection Caused by *Escherichia coli* Sequence Type 1193 in Late Preterm and Full-Term Neonates. *Emerg Infect Dis.* 2024;30(1):20-28.

Abstract

Using whole-genome sequencing, we characterized *Escherichia coli* strains causing early-onset sepsis (EOS) in 32 neonatal cases from a 2019–2021 prospective multicenter study in France and compared them to *E. coli* strains collected from vaginal swab specimens from women in third-trimester gestation. We observed no major differences in phylogenetic groups or virulence profiles between the 2 collections. However, sequence type (ST) analysis showed the presence of 6/32 (19%) ST1193 strains causing EOS, the same frequency as in the highly virulent clonal group ST95. Three ST1193 strains caused meningitis, and 3 harbored extended-spectrum β -lactamase. No ST1193 strains were isolated from vaginal swab specimens. Emerging ST1193 appears to be highly prevalent, virulent, and antimicrobial resistant in neonates. However, the physiopathology of EOS caused by ST1193 has not yet been elucidated. Clinicians should be aware of the possible presence of *E. coli* ST1193 in prenatal and neonatal contexts and provide appropriate monitoring and treatment.

Geslain G, Cointe A, Bidet P, Courroux C, Abasse S, Mariani P, Bonacorsi S. Fatal Meningitis from Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* in 2 Full-Term Neonates, France. *Emerg Infect Dis.* 2023 Aug;29(8):1703-1705.

Abstract

We report fatal meningitis in 2 neonates in France caused by Shiga toxin 1-producing *Escherichia coli*. Virulence factors capsular K1 antigen and salmochelin were present in both strains, potentially representing a new hybrid pathotype. Clinicians should remain aware of emerging pathotypes and design therapeutic strategies for neonatal *E. coli* infections.

8.2 Liste des publications et communications de l'année N, concernant uniquement celles ayant un lien direct avec les missions et activités du CNR

Nombre de publications internationales : 16

Nombre de publications mentionnant les financements de Santé publique France : 3

Nombre de publications avec coauteurs de Santé publique France : 2

Publications nationales

1. Jones G, Nisavanh A, Mariani-Kurkdjian P, Cointe A, Bonacorsi S, Lefèvre S, Pardos de la Gandara M, Weill FX, Jourdan-Da Silva N, Mailles A, de Valk H, et le réseau des néphrologues pédiatres. Surveillance du

syndrome hémolytique et urémique post-diarrhéique chez l'enfant de moins de 15 ans en France en 2022. Accessible à <https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/575385/4074651?version=1>

Publications internationales

1. Lefèvre S, Njamkepo E, Feldman S, Ruckly C, Carle I, Lejay-Collin M, Fabre L, Yassine I, Frézal L, Pardos de la Gandara M, Fontanet A, Weill FX. Rapid emergence of extensively drug-resistant *Shigella sonnei* in France. **Nat Commun**. 2023 Jan 28;14(1):462.
2. Pardos de la Gandara M, Fournet N, Bonifait L, Lefèvre S, Chemaly M, Grastilleur C, Cadel-Six S, Fach P, Pignault A, Brisabois A, Jourdan-Da Silva N, Weill FX. Countrywide multi-serotype outbreak of *Salmonella* Bovismorbificans ST142 and monophasic *Salmonella* Typhimurium ST34 associated with dried pork sausages in France, September 2020* to January 2021. **Euro Surveill**. 2023 Jan;28(2):2200123.
3. Pons S, Frapy E, Sereme Y, Gaultier C, Lebreton F, Kropec A, Danilchanka O, Schlemmer L, Schrimpf C, Allain M, Angoulvant F, Lecuyer H, Bonacorsi S, Aschard H, Sokol H, Cywes-Bentley C, Mekalanos JJ, Guillard T, Pier GB, Roux D, Skurnik D. A high-throughput sequencing approach identifies immunotherapeutic targets for bacterial meningitis in neonates. **EBioMedicine**. 2023 Feb;88:104439.
4. Yassine I, Hansen EE, Lefèvre S, Ruckly C, Carle I, Lejay-Collin M, Fabre L, Rafei R, Pardos de la Gandara M, Daboussi F, Shahin A, Weill FX. ShigaPass: an *in silico* tool predicting *Shigella* serotypes from whole-genome sequencing assemblies. **Microb Genom**. 2023 Mar;9(3):mgen000961.
5. Sikias P, Biran V, Foix-L'Hélias L, Plainvert C, Boileau P, Bonacorsi S; EOS study group. Early-onset neonatal sepsis in the Paris area: a population-based surveillance study from 2019 to 2021. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**. 2023 Mar;108(2):114-120.
6. Mason LCE, Greig DR, Cowley LA, Partridge SR, Martinez E, Blackwell GA, Chong CE, De Silva PM, Bengtsson RJ, Draper JL, Ginn AN, Sandaradura I, Sim EM, Iredell JR, Sintchenko V, Ingle DJ, Howden BP, Lefèvre S, Njamkepo E, Weill FX, Ceyssens PJ, Jenkins C, Baker KS. The evolution and international spread of extensively drug resistant *Shigella sonnei*. **Nat Commun**. 2023 Apr 8;14(1):1983.
7. Lignieres G, Rybak A, Levy C, Birgy A, Bechet S, Bonacorsi S, Cohen R, Madhi F. Meningitis caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in infants in France: a case series. **JAC Antimicrob Resist**. 2023 Apr 10;5(2):dlad042.
8. Cuypers WL, Meysman P, Weill FX, Hendriksen RS, Beyene G, Wain J, Nair S, Chattaway MA, Perez-Sepulveda BM, Ceyssens PJ, de Block T, Lee WWY, Pardos de la Gandara M, Kornschöber C, Moran-Gilad J, Veldman KT, Cormican M, Torpdahl M, Fields PI, Černý T, Hardy L, Tack B, Mellor KC, Thomson N, Dougan G, Deborggraeve S, Jacobs J, Laukens K, Van Puyvelde S. A global genomic analysis of *Salmonella* Concord reveals lineages with high antimicrobial resistance in Ethiopia. **Nat Commun**. 2023 Jun 14;14(1):3517.
9. Lang C, Fruth A, Campbell IW, Jenkins C, Smith P, Strockbine N, Weill FX, Nübel U, Grad YH, Waldor MK, Flieger A. O-Antigen Diversification Masks Identification of Highly Pathogenic Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* O104:H4-Like Strains. **Microbiol Spectr**. 2023 Jun 15;11(3):e0098723.
10. Geslain G, Cointe A, Bidet P, Courroux C, Abasse S, Mariani P, Bonacorsi S. Fatal Meningitis from Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* in 2 Full-Term Neonates, France. **Emerg Infect Dis**. 2023 Aug;29(8):1703-1705.
11. Carey ME, Dyson ZA, Ingle DJ, Amir A, Aworh MK, Chattaway MA, Chew KL, Crump JA, Feasey NA, Howden BP, Keddy KH, Maes M, Parry CM, Van Puyvelde S, Webb HE, Afolayan AO, Alexander AP, Anandan S, Andrews JR, Ashton PM, Basnyat B, Bavdekar A, Bogoch II, Clemens JD, da Silva KE, De A, de Ligt J, Diaz

Guevara PL, Dolecek C, Dutta S, Ehlers MM, Francois Watkins L, Garrett DO, Godbole G, Gordon MA, Greenhill AR, Griffin C, Gupta M, Hendriksen RS, Heyderman RS, Hooda Y, Hormazabal JC, Ikimiukor OO, Iqbal J, Jacob JJ, Jenkins C, Jinka DR, John J, Kang G, Kante A, Kapil A, Karkey A, Kariuki S, Kingsley RA, Koshy RM, Lauer AC, Levine MM, Lingegowda RK, Luby SP, Mackenzie GA, Mashe T, Msefula C, Mutreja A, Nagaraj G, Nagaraj S, Nair S, Naseri TK, Nimarota-Brown S, Njamkepo E, Okeke IN, Perumal SPB, Pollard AJ, Pragasam AK, Qadri F, Qamar FN, Rahman SIA, Rambocus SD, Rasko DA, Ray P, Robins-Browne R, Rongsen-Chandola T, Rutanga JP, Saha SK, Saha S, Saigal K, Sajib MSI, Seidman JC, Shakya J, Shamanna V, Shastri J, Shrestha R, Sia S, Sikorski MJ, Singh A, Smith AM, Tagg KA, Tamrakar D, Tanmoy AM, Thomas M, Thomas MS, Thomsen R, Thomson NR, Tupua S, Vaidya K, Valcanis M, Veeraraghavan B, Weill FX, Wright J, Dougan G, Argimón S, Keane JA, Aanensen DM, Baker S, Holt KE; Global Typhoid Genomics Consortium Group Authorship. Global diversity and antimicrobial resistance of typhoid fever pathogens: Insights from a meta-analysis of 13,000 *Salmonella* Typhi genomes. **Elife**. 2023 Sep 12;12:e85867.

12. Zhou X, Kang X, Chen J, Song Y, Jia C, Teng L, Tang Y, Jiang Z, Peng X, Tao X, Xu Y, Huang L, Xu X, Xu Y, Zhang T, Yu S, Gong J, Wang S, Liu Y, Zhu G, Kehrenberg C, Weill FX, Barrow P, Li Y, Zhao G, Yue M. Genome degradation promotes *Salmonella* pathoadaptation by remodeling fimbriae-mediated proinflammatory response. **Natl Sci Rev**. 2023 Sep 2;10(10):nwad228.
13. Jones G, Mariani-Kurkdjian P, Cointe A, Bonacorsi S, Lefèvre S, Weill FX, Le Strat Y. Sporadic Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli*-Associated Pediatric Hemolytic Uremic Syndrome, France, 2012-2021. **Emerg Infect Dis**. 2023 Oct;29(10):2054-2064.
14. De Silva PM, Bennett RJ, Kuhn L, Ngondo P, Debande L, Njamkepo E, Ho B, Weill FX, Marteyn BS, Jenkins C, Baker KS. *Escherichia coli* killing by epidemiologically successful sublineages of *Shigella sonnei* is mediated by colicins. **EBioMedicine**. 2023 Nov;97:104822.
15. Van RN, Tubiana S, De Broucker T, Cédric J, Roy C, Meyohas MC, Prazuck T, Chirouze C, Hoen B, Duval X, Revest M; COMBAT study group. Persistent headaches one year after bacterial meningitis: prevalence, determinants and impact on quality of life. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**. 2023 Dec;42(12):1459-1467.
16. Yassine I, Rafei R, Pardos de la Gandara M, Osman M, Fabre L, Dabboussi F, Hamze M, Weill FX. Genomic analysis of *Shigella* isolates from Lebanon reveals marked genetic diversity and antimicrobial resistance. **Microb Genom**. 2023 Dec;9(12):001157.

Communications internationales

1. Communication orale. Nodari CS, Ruckly C, Njamkepo E, Rasko DA, Weill FX. Population structure and dynamics of antimicrobial resistance among historical enteropathogenic *Escherichia coli*. ePoster Flash Talk (ALP1003), 33rd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Copenhagen, 15-18 Avril 2023.
2. Communication affichée. Geslain G, Cointe A, Bidet P, Courroux C, Liguori S, Abasse S, Bonacorsi S, Mariani-Kurkdjian P. First description of two fatal meningitis in term neonates due to Shiga toxin-producing *Escherichia coli*: A new hybrid pathotype? 11th VTEC International Symposium (International Symposium on Shiga Toxin Producing *Escherichia coli* Infections), Banff, Canada, 7-10 mai 2023.
3. Communication affichée. Mariani-Kurkdjian P, Cointe A, Lefèvre S, Bidet P, Liguori S, Courroux C, Jones G, Weill FX, Bonacorsi S. STEC infections in France: epidemiology from 2017 to 2021 and focus on "HUS potential disease" of serogroups. 11th VTEC International Symposium (International Symposium on Shiga Toxin Producing *Escherichia coli* Infections), Banff, Canada, 7-10 mai 2023.

9. Coopération avec les laboratoires de santé animale, de sécurité sanitaire des aliments, environnementaux

9.1 CNR-ESS

Le **CNR-ESS** collabore avec les laboratoires de l'Anses, en particulier le **Laboratoire de sécurité sanitaire des aliments** de Maisons-Alfort et le **LNR *Salmonella*** à Ploufragan pour ce qui concerne les *Salmonella* et avec le laboratoire **LNR-*E. coli*** de VetAgroSup à Lyon pour les *E. coli* (EHEC) et les *Shigella*.

Le CNR-ESS apporte son expertise sur le typage et sur l'utilisation du cgMLST sur EnteroBase à ces laboratoires et participent conjointement aux investigations épidémiologiques.

Le CNR-ESS participe depuis 2022 au **Projet SalmoSurv**, lancé par l'Anses (plateformes nationales d'épidémiologie en santé animale —ESA— et de surveillance sanitaire de la chaîne alimentaire —SCA—). Il s'agit d'un groupe pérenne, dédié à l'amélioration de la surveillance des salmonelles tout au long de la chaîne alimentaire et dans les filières de production porcine, bovine et avicole, avec la participation de Santé publique France et du CNR-ESS dans le cadre de l'approche Santé Globale : <https://www.platforme-esa.fr/fr/salmonelles-volailles-en-elevage>

9.2 CNR-LA

Etude en cours avec le LNR de Lyon pour identifier le réservoir des souches émergentes de EHEC O80:H2. Comparaison génomique des souches humaines fournies par le CNR et des souches bovines isolées par le LNR. Publication en cours.

10. Programme d'activité pour les années suivantes

10.1 Expertise :

- en contribuant au développement des méthodes de typage, en particulier moléculaire et génomique ;
- en identifiant et typant les souches ;
- en suivant l'évolution de la résistance des shigelles et salmonelles aux antibiotiques et en étudiant les mécanismes de résistance, en collaboration avec le CNR Résistances aux antibiotiques.

10.2 Conseil :

Le CNR-ESS continuera de diffuser ses données ou son expertise par des rapports, cours, ateliers (tels ceux de Santé publique France ou de l'OMS), conférences, bulletins du contrôle national de qualité, publications scientifiques nationales et internationale.

10.3 Contribution à la surveillance épidémiologique et à l'alerte:

- en suivant les tendances évolutives spatio-temporelles des différentes espèces de shigelles et sérotypes de salmonelles, en s'appuyant sur un réseau de laboratoires de biologie médicale sur tout le territoire ;
- en détectant précocement les épisodes épidémiques, par la caractérisation des souches par la méthode de typage la plus adaptée, en particulier génomique, et par le développement de seuils d'alerte ;
- en signalant à l'agence nationale de santé publique les foyers de cas groupés et les suspicions de TIAC notifiés au CNR ;
- en participant à l'investigation des épisodes épidémiques et en réalisant la comparaison des souches isolées chez les malades et dans d'autres sources notamment alimentaires avec des méthodes discriminantes, en particulier génomiques ;
- en développant la capacité, lors de la survenue d'une épidémie, de réaliser rapidement un typage le plus discriminant possible (adapté en fonction du sérotype en cause) des souches concernées afin de rapidement différencier les cas épidémiques et non épidémiques ;
- en collaborant avec les organismes compétents dans le domaine des salmonelles chez l'animal, dans les aliments et l'environnement, en particulier les LNR *Salmonella* spp et Salmonelloses aviaires ;
- en collaborant avec les réseaux de surveillance internationaux et en particulier européens notamment dans le cadre de l'application de la directive zoonoses 2003/99/CE ;
- en signalant à l'agence nationale de santé publique tout événement inhabituel : augmentation du nombre de cas, survenue de cas groupés, modification des profils de résistance, apparition de souches inhabituelles, modification des formes cliniques (répartition, modification de leur expression clinique, formes inhabituelles), etc.

Nous menons actuellement une réflexion avec SpF et le CMR MAT pour une éventuelle déclaration des SHU adultes. L'épidémiologie apparaît différente de celles de enfants, notamment pour certaine population fragilisée comme les transplantés rénaux.

- Étude en cours avec les néphrologues adultes de Necker pour une description des SHU survenant chez les transplantés rénaux
- Projet d'enquête nationale sur les techniques disponibles dans les laboratoires publics et privés pour le diagnostic des infections à EHEC. Une réflexion doit être menée pour un passage du diagnostic des infections à EHEC à la NABM, ce qui permettrait de soulager le CNR-LA pour les demandes qui sont encore faites sans diagnostic primaire réalisé.
- Projet de partenariat avec l'association de parents d'enfants atteints de SHU pour une stratégie d'une meilleure diffusion de l'information sur la prévention des infections à EHEC chez l'enfant.

1. Annexe 1 : Missions & organisation du CNR

1.1 Missions du CNR et de ses éventuels laboratoires associés

Comme il est indiqué sur le site de Santé publique France :

<https://www.santepubliquefrance.fr/a-propos/nos-principes-fondateurs/centres-nationaux-de-reference-pour-la-lutte-contre-les-maladies-transmissibles-cnr> :

Les Centres nationaux de référence (CNR) ont pour mission ([Arrêté du 2 mars 2022](#)) :

L'expertise

- Identification et caractérisation des souches adressées par les laboratoires d'analyse et de biologie médicale

Identification ou confirmation en tant que de besoin d'espèces courantes pour lesquelles les techniques d'identification ne sont pas disponibles. Les CNR effectuent cette identification tant que cette technique n'est pas diffusée aux laboratoires, notamment ceux désignés par les Agences régionales de santé (ARS). Les identifications de souches courantes et les diagnostics sérologiques qui constituent des activités habituelles de diagnostic des laboratoires d'analyse de biologie médicale ne sont confiés aux CNR que de façon exceptionnelle et, dans ce cas, donnent lieu à facturation ;

Caractérisation génotypique et/ou phénotypique des souches des agents pathogènes dont ils ont la charge, en propre ou de manière collaborative dans le cadre d'une approche en réseau. L'expertise des CNR peut être sollicitée en urgence par les autorités sanitaires.

- Maintien et détention des techniques de diagnostic et/ou d'identification et de caractérisation

Les CNR assurent la gestion des échantillons biologiques collectés et des bases de données qui leur sont relatives dans les conditions mentionnées à l'article L. 1413-8 du code de la santé publique pendant la durée de leur mandat. Ces échantillons restent la propriété de l'Etat. Si la structure hébergeant un CNR est amenée à changer, notamment lors d'un nouveau mandat, ces collections de souches types, antigènes ou immuns-sérums de référence, marqueurs épidémiologiques, sérologiques et moléculaires et bases de données sont transférées au laboratoire nouvellement nommé CNR.

- Développement ou validation de tests diagnostiques

Participation au développement, à l'optimisation, à la validation, à la diffusion et aux recommandations concernant les examens de biologie médicale (techniques de diagnostic, d'identification et/ou de typage) relatifs aux agents pathogènes dont ils ont la charge.

Pour les agents pathogènes émergents nécessitant des mesures urgentes de contrôle des épidémies, les CNR concernés assurent le développement et/ou la validation des techniques diagnostiques, et contribuent à leur diffusion, dans les meilleurs délais et à la demande du ministère en charge de la santé. Dans la mesure du possible, ils contribuent aux procédures d'inscription de ces techniques au référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN) ou à la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM).

Le CNR peut être amené à assurer une distribution des réactifs de référence si ceux-ci ne sont pas disponibles. Dans ce cas, face à un risque pour la santé publique, les autorités sanitaires peuvent s'appuyer sur des opérateurs publics ou privés afin d'assurer une production et une distribution de réactifs en nombre suffisant, en sollicitant l'appui

du CNR en tant que de besoin (expertise, accès à l'échantillothèque, développement et validation d'une technique diagnostique).

Le CNR doit prévoir un plan de montée en charge en cas de situation sanitaire exceptionnelle, notamment pour faire face à un afflux d'échantillons.

Ils participent également aux activités suivantes dont les attendus sont précisés dans les cahiers des charges spécifiques.

- Contribution à l'évaluation de la sensibilité aux anti-infectieux et à la définition des seuils de résistance des agents pathogènes aux anti-infectieux. Les CNR doivent alimenter les bases de données internationales dans ce domaine.
- Participation à l'évaluation des procédures d'inactivation des agents pathogènes.
- Information, formation et, le cas échéant, élaboration et publication de guides techniques.
- Les CNR pourront être sollicités par les agences sanitaires et partenaires institutionnels pour apporter leur expertise, dans la mesure de leurs moyens, dans le cadre d'évaluation de risque (ex : risque transfusionnel, campagne de vaccination) ou de mesures de gestion en lien avec les partenaires

Le conseil

- aux professionnels de santé ;
- auprès du ministère chargé de la santé, des agences régionales de santé, de l'Agence nationale de santé publique, des autres agences de sécurité sanitaire, de la Haute Autorité de santé (HAS), du Haut Conseil pour la santé publique (HCSP) ;
- participation à l'élaboration de mesures de prévention et de contrôle des maladies infectieuses ;
- réponse aux demandes d'expertise ou à des enquêtes.

La contribution à la surveillance épidémiologique

- Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections

Les CNR réalisent les analyses nécessaires à la surveillance des agents pathogènes dont ils ont la charge, notamment la caractérisation de souches. Ils animent également un réseau de laboratoires correspondants qui réalisent certaines de ces analyses, et en centralisent les résultats.

Les CNR qui participent à la surveillance d'une infection doivent, au minimum, contribuer à renseigner les données pertinentes sociodémographiques, épidémiologiques (ex : exposition, notion de cas groupés, origine associée aux soins, résistance aux anti-infectieux...) et de prise en charge, en coordination avec l'Agence nationale de santé publique. Les CNR veilleront par ailleurs à la représentativité des cas identifiés selon les critères suivants :

- géographique ;
- lieu et mode de prise en charge ;
- sélection de souches particulières présentant des difficultés d'identification ;

Pour les infections peu fréquentes, les CNR doivent inciter activement les laboratoires à leur adresser l'ensemble des souches isolées en France.

Ils participent également aux activités suivantes dont les attendus sont précisés dans les cahiers des charges spécifiques.

- Participation à la surveillance de la résistance des agents pathogènes aux anti-infectieux via le recueil de données microbiologiques et clinico-épidémiologiques adapté selon les agents pathogènes.
- Contribution à la détection d'infections associées aux soins et à l'analyse/investigation des phénomènes épidémiques en lien avec les Centres d'appui pour la prévention des infections associées aux soins (CPIAS), l'Agence nationale de santé publique et les agences régionales de santé.
- Contribution à l'étude de la couverture immunitaire d'une population protégée ou non par un ou plusieurs vaccins et de son évolution.
- Participation à l'investigation de phénomènes épidémiques (typage de souches, comparaison de souches isolées chez les malades et d'autres sources).
- Contribution aux réseaux de surveillance internationaux, en particulier européens, et à l'alimentation des bases de données s'y rattachant.
- Contribution à des enquêtes ponctuelles à la demande du ministère chargé de la santé ou de l'Agence nationale de santé publique.

L'alerte

- Signalement sans délai de tout phénomène pouvant engendrer un risque pour la santé publique à l'Agence nationale de santé publique, à la direction générale de la santé (DGS) et, le cas échéant, aux ARS concernées, notamment :
 - augmentation de la fréquence d'isolement d'un agent pathogène, ou signalement de cas groupés d'une maladie ;
 - identification d'un agent pathogène nouveau, rare ou émergent (coronavirus, poliovirus, virus Ebola, etc.) ou d'une variation ou mutation d'un agent pathogène connu pouvant lui conférer un avantage sélectif ;
 - apparition de nouvelles formes cliniques ou de pathologies dans de nouvelles populations ;
 - informations concernant des événements de même nature dans des pays étrangers.

Les missions propres à chaque CNR sont détaillées dans un cahier des charges spécifiques ([format.pdf](#)) conforme à un cahier des charges type défini par l'[arrêté du 2 mars 2022](#). Pour assurer certaines de ses missions, un CNR peut s'appuyer sur un ou plusieurs (maximum trois) laboratoires dits « laboratoires associés ». Dans ce cas, le responsable du CNR est chargé de la coordination de l'ensemble des activités des laboratoires associés et rend à Santé publique France un rapport annuel faisant la synthèse des activités réalisées par les différents laboratoires ([Décret n° 2022-1770 du 30 décembre 2022](#)).

Les laboratoires exerçant les seules missions mentionnées aux 1° et 2° sont désignés « Centres nationaux de référence-Laboratoires experts » conformément à l'[Article D1413-46](#).

1.2 Organisation du CNR et de ses éventuels laboratoires associés

CNR-ESS

Effectif par catégories de fonctions

L'Unité de Recherche et d'Expertise des Bactéries Pathogènes Entériques (UBPE) a été créée en 2010 et a remplacé le laboratoire des Bactéries Pathogènes Entériques. Cette unité est dirigée par le Pr François-Xavier Weill et regroupe le CNR-ESS, le CNR des Vibrions et du choléra et le Centre Collaborateur de l'OMS pour les *Salmonella*. Le personnel du CNR-ESS est réparti de la façon suivante :

ETAT DES EMPLOIS DESTINES DU CNR-ESS

NOM et Prénom	Qualification/Statut	ETP
WEILL François-Xavier	Professeur (Responsable du CNR)	0,10
PARDOS DE LA GÁNDARA María	Ingénieure de recherche experte (Responsable adjointe)	0,50
LEFÈVRE Sophie / SILVA NODARI Carolina	Cadre médicale (Responsable adjointe)	0,90 / 0,70
FABRE Laëtitia	Ingénieure de recherche confirmée	0,50
CARLE Isabelle	Technicienne supérieure de recherche	0,75
SELMANI Nabila	Technicienne de recherche	0,75
GUIBERT Véronique	Technicienne supérieure de recherche	0,75
LEJAY-COLLIN Monique	Technicienne supérieure de recherche	0,75
RAVEL Magali	Technicienne supérieure de recherche	0,75
RUCKLY Corinne	Technicienne supérieure de recherche	0,75
SERRE Estelle	Technicienne supérieure de recherche	0,90
BELLENGER Christelle	Technicienne administrative	1,00
DUVERNÉ-POLILAT Valérie	Technicienne supérieure administrative	0,30

ETP, équivalent temps plein

Les responsables scientifiques

- **François-Xavier Weill**

Docteur en médecine, DES de Biologie médicale, Doctorat d'université en Microbiologie, ancien Assistant Hospitalier Universitaire (Bordeaux). Habilitation à diriger les recherches (Paris V).

- **Sophie Lefèvre**

Docteur en pharmacie, DES de Pharmacie spécialisée, Doctorat d'université en Microbiologie, ancienne Assistante Hospitalier Universitaire (Strasbourg). Partir en octobre 2023.

- **Carolina Silva Nodari**

Pharmacienne généraliste (Porto Alegre, Brésil), Master en Sciences Pharmaceutiques (Porto Alegre, Brésil), Doctorat d'université en Médecine Translationnelle (Sao Paulo, Brésil). Directrice adjointe du CNR-ESS depuis novembre 2023.

- **María Pardos de la Gándara**

Médecin spécialiste en Microbiologie et Parasitologie (Saragosse, Espagne), Doctorat d'université en Microbiologie, Médecine Préventive et Santé Publique (Saragosse, Espagne), ancienne Assistante Hospitalière (CHU Lozano Blesa, Saragosse, Espagne).

Le personnel technique

➤ **Techniciens effectuant les analyses :**

- **Laëtitia Fabre**, Ingénieure de Recherche, Doctorat d'université en Microbiologie, arrivée au CNR-ESS en juillet 2002.

- **Véronique Guibert**, technicienne supérieure de recherche, arrivée au CNR-ESS en avril 1995.

- **Corinne Ruckly**, technicienne supérieure de recherche, arrivée au CNR-ESS en février 2011.

- **Monique Lejay-Collin**, technicienne supérieure de recherche, arrivée au CNR-ESS en novembre 1987.

- **Isabelle Carle**, technicienne supérieure de recherche, arrivée au CNR-ESS en octobre 1988.

- **Estelle Serre**, technicienne supérieure de recherche, arrivée au CNR-ESS en septembre 2016.

- **Magali Ravel**, technicienne supérieure de recherche, arrivée au CNR-ESS en février 2016.

➤ **Technicien du laboratoire de préparation réalisant les milieux spéciaux pour le CNR-ESS :**

- **Nabila Selmani**, technicienne de recherche, arrivée au CNR en novembre 2022.

➤ **Technicien du Centre Collaborateur OMS, décrivant les nouveaux sérotypes et développant de nouvelles techniques pour le CNR :**

- **Sylvie Issenhuth-Jeanjean**, technicienne supérieure de recherche, arrivée en octobre 1987.

Le personnel administratif

- **Christelle Bellenger**, secrétaire du CNR-ESS, arrivée au CNR-ESS en mai 2022.

- **Valérie Duverné-Polilat.**, assistante de l'unité BPE, arrivée en mai 2022.

CNR-LA

Effectif par catégories de fonctions

Nom - Prénom	Libellé Emploi	ETP
M. BONACORSI Stéphane	PU-PH	0,2
Mme MARIANI-KURKDJIAN Patricia	Pr associé - PH	0,2
Mr BIDET Philippe	MCU-PH	0,1
Mme COINTE Aurélie	AHU	0,1
Mme LIGUORI Sandrine	ARC	1

ETP, équivalent temps plein

1.3 Locaux et équipements

CNR-ESS

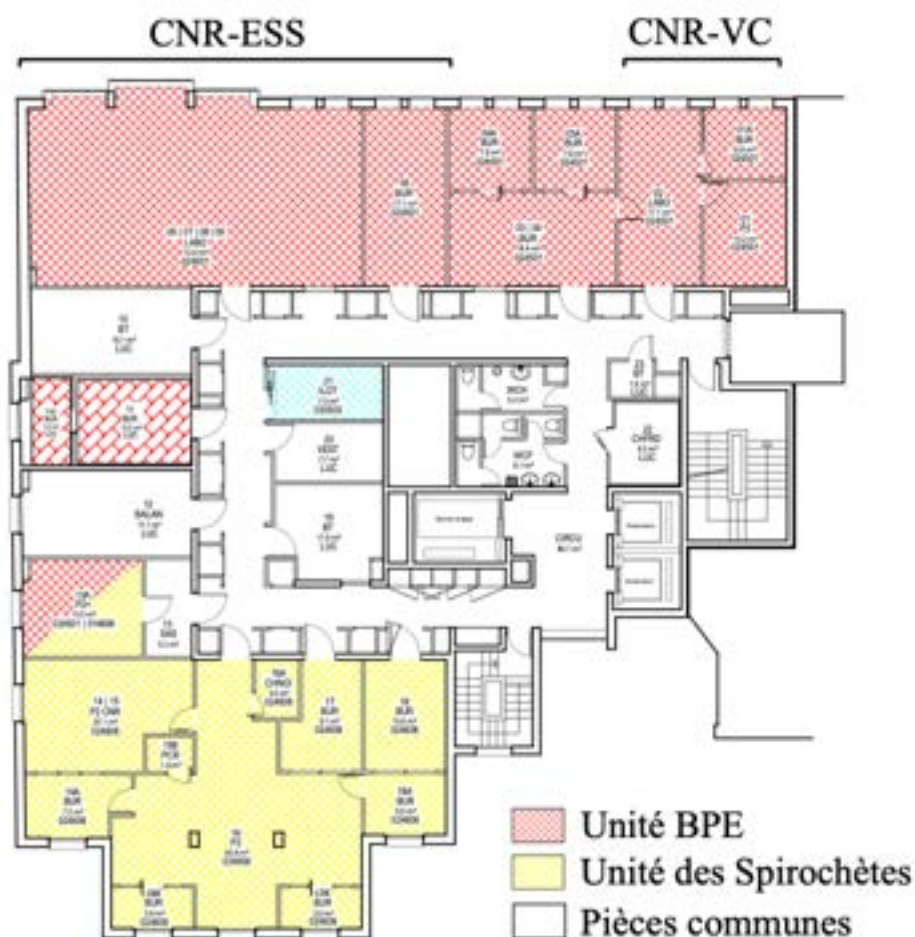
Le CNR-ESS est hébergé dans l'Unité des Bactéries pathogènes entériques, localisée dans le bâtiment BioTop de l'Institut Pasteur.

Les locaux se trouveront principalement au 3ème étage de ce bâtiment (**Figure 61**) :

- Une grande pièce (n°06-09) de type laboratoire P2 de 72,8 m² avec 12 paillasse et deux hottes, pour effectuer les analyses phénotypiques (en particulier la détermination de la résistance aux antibiotiques) et la préparation des lysats bactériens en vue du séquençage.
- Un secrétariat (n°03/04) de 18,4 m² avec deux bureaux pour effectuer la saisie informatique des renseignements épidémiologiques accompagnant les souches, l'envoi et l'archivage des résultats, ainsi que toutes les démarches administratives du CNR-ESS.
- Quatre pièces (n°03A, 04A, 05 et 11) pour les bureaux du personnel permanent ainsi que pour les stagiaires (17 places).
- Cinq pièces partagées avec l'Unité des Spirochètes :
 - Une pièce climatisée de 16,1 m² (n°10) pour les migrations par électrophorèse en agarose, les thermocycleurs, l'appareil d'acquisition d'image de gels et pour réaliser les extractions semi-automatiques d'ADN.
 - Une pièce de type P2+ de 13,5 m² (n°13) contenant deux hottes pour la manipulation des pathogènes de classe 3* (*Escherichia coli* entérohémorragiques, *Salmonella enterica* sérotype Typhi, et *Shigella dysenteriae* type 1).
 - Une pièce de 11,6 m² (n°19) contenant les agitateurs Infors, les 2 congélateurs à -80°C et l'ultracentrifugeuse.
 - Une pièce de 12 m² (n°12) contenant les balances et une hotte chimique.
 - Une chambre froide de 6,5 m² (n°22) contenant les milieux de cultures, les antisérums et les réactifs.

D'autres locaux sont localisés à différents étages du bâtiment BioTop :

- Au 1^{er} étage, il existe une pièce de 10 m² (n°16) avec hotte pour le déballage et le préenregistrement des souches et prélèvements ainsi que des locaux (n°14, 14A, 14B, 15 et 15A, partagés avec l'Unité des Spirochètes) de 33,1 m² pour réaliser la PCR « marche en avant »
- Au 4^{ème} étage, il existe des bureaux (n°03A, 04 et 04A) avec 10 places et un laboratoire de 10,3 m² (n°03) pour faire les mix PCR et le séquençage « long read ».



Bâtiment BioTop de l'Institut Pasteur, 3^{ème} étage

Figure 61. Plan des locaux du CNR-ESS

Le **CNR-ESS** dispose dans ses locaux :

- d'un équipement classique de laboratoire de bactériologie : becs Bunsen, étuves (30°C et 37°C), centrifugeuses...,
- de postes de sécurité microbiologique de type II (x4),
- d'un système automatisé de lecture et d'interprétation d'antibiogrammes SIRSCAN (I2A),
- d'un appareil pour déterminer les concentrations minimales inhibitrices des antibiotiques par la micro-méthode en dilution : Sensititre AIM avec le système VIZION (Trek Diagnostics System),

- de hottes pour la préparation des mélanges de PCR (x2), thermocycler (x 6), matériel d'électrophorèse en agarose, matériel pour l'hybridation des acides nucléiques, et d'un système de capture électronique des images de gel (Gel Doc XR+, BioRad),
- d'un appareil d'extraction semi-automatique de l'ADN bactérien (Maxwell 16 Mdx, Promega),
- d'un appareil de PCR en temps réel CFX96 (BioRad),
- d'un séquenceur d'ADN Long Read MinION Mk1C (Oxford Nanopore Technologies),
- d'un équipement informatique : 6 ordinateurs Macintosh, 11 PC et avec un accès au logiciel d'analyse BioNumerics (Applied Maths),
- d'étuves compartimentées avec agitation (Infors),
- d'une ultracentrifugeuse Beckman,
- de congélateurs à -80°C (x2).

Le **CNR-ESS** dispose à l'extérieur de ses locaux d'un accès à :

- un appareil de spectrométrie de masse de type MALDI-TOF (Microflex, Bruker Daltonics)

Le **CNR-ESS** a également accès :

- au CCOMS (expertise et conseil de typage, accès aux souches de référence ...)
- aux structures transversales de l'Institut Pasteur telles que :
 - **Plateforme de microbiologie mutualisée (P2M)**. Cette plateforme permettra la réalisation des séquençages de génomes bactériens en temps réel dans le cadre des activités de santé publique (extracteur automatique d'ADN et séquenceur à haut débit NextSeq 500 d'Illumina).
 - **Plateforme de génomique OMICS**. Cette plateforme permettra le séquençage des génomes bactériens pour les activités de recherche (séquenceurs à haut débit MiSeq et HiSeq2500 d'Illumina).
 - **Centre de Bioinformatique, Biostatistique et Biologie intégrative (C3BI)**. Ce centre sera impliqué pour les analyses bioinformatiques et développement d'interfaces Web.
 - **Plateforme de préparation des milieux de culture**
 - **La coordination des CNR et des CCOMS**
 - **L'animalerie centrale** pour la préparation des sérums
 - **Le service informatique** pour les infrastructures informatiques
 - **La médiathèque scientifique** avec la quasi-totalité des revues de microbiologie accessibles en ligne

CNR-LA

Le **CNR-LA** est hébergé dans le Service de Microbiologie du CHU Robert-Debré (APHP ; **Figure 62**). Il comprend :

- Une pièce pour l'étude des selles avec un poste de sécurité microbiologique pour l'isolement et l'identification des *E. coli* (local dédié au Laboratoire Associé),
- Une pièce pré PCR avec poste de sécurité PCR (locaux communs),
- Une pièce PCR et d'extraction des acides nucléiques (locaux communs),
- Une pièce post-PCR dédiée aux électrophorèses en agarose (locaux communs),
- Une chambre froide (locaux communs).

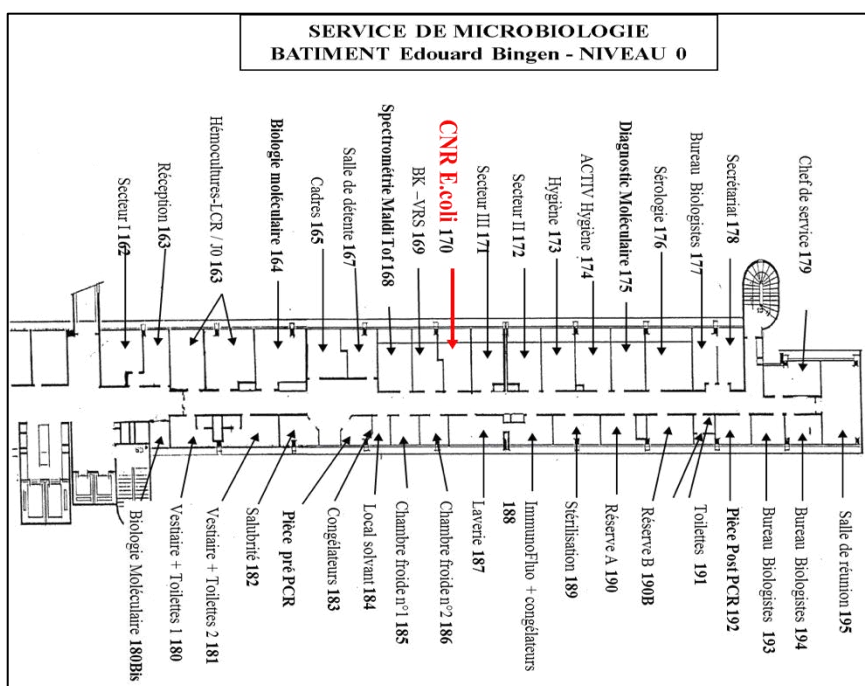


Figure 62. Plan des locaux du LA-RD

Le **LA-RD** dispose dans ses locaux du matériel suivant :

Matériel appartenant au laboratoire :

- Poste de sécurité microbiologique de type II
- Étuve
- Centrifugeuse
- Réfrigérateur
- Congélateur à -20°C
- Automates PCR en MAD Mobidiag et EasyPlex pour les diagnostics en urgence
- MiniVidas en MAD pour concentration des EHEC par immunocapture

En commun :

- MALDI-TOF Microflex® de Bruker pour identification bactérienne
- Automates PCR Filmarray (Biofire®) et Qiastat (Qiagen®)
- Pièce pré PCR avec poste de sécurité PCR
- Une pièce climatisée comprenant :
 - Thermocyclers (x 3)
 - Appareil PCR temps réel (CFX 96 et LC480)

- Pièce post PCR comprenant :
 - Matériel d'électrophorèse en agarose
 - Appareils de capture électronique des images (Gel docXRS /Biorad et Biocapture/Vilbert Lourmat)
- Laverie
- Réserve matériel en verre et matériel plastique à usage unique
- Chambre froide
- Congélateurs à -80°C (x 4)
- Logiciel de gestion des laboratoires (Lab400)
- Équipements informatiques de bureau en réseau protégé avec sauvegarde en salle informatique centrale de l'hôpital
- Bureaux médicaux

Moyens extérieurs à la structure :

Accès à la structure de recherche IAME et au séquenceur miniSeq pour séquençage ponctuel (Université Paris Diderot- Unité INSERM 1137)

1.4 Collections de matériel biologique

Conditions de stockage

CNR-ESS

Tous les tubes gélosés sont conservés dans une pièce sécurisée et climatisée de 40 m² depuis 2009 (sous-sol du bâtiment 8). Pour toutes les souches isolées avant 1992 (date de l'enregistrement informatique des données accompagnant les souches), les informations relatives aux souches sont disponibles sur des cahiers et sur des fiches manuscrites stockés dans la même pièce. Certaines souches particulières (souches de référence pour les différents sérotypes de *Shigella*, souches de référence de *E. coli* pour les gènes de pathogénicité, pour les différents sérotypes O et H dans le cadre du typage moléculaire, les souches de *Shigella dysenteriae* de type 1, ou possédant des résistances particulières aux antibiotiques) sont conservées à -80°C dans l'Unité BPE.

CNR-LA

Les souches sont conservées en cryotubes à -80°C dans un local spécifique fermé à clé.

Conditions de mise à disposition

CNR-ESS

- Le CNR-ESS peut être amené à assurer une distribution de certaines souches, utilisées comme souches de référence (souches témoins de PCR par exemple) ou dans le cadre de collaborations scientifiques. L'accès aux souches et données associées collectées dans le cadre de l'activité des CNR se fait après accord des responsables du CNR-ESS. Il est conditionné par la mise en place de documents contractuels spécifiques en fonction de l'utilisation finale du matériel et de la nature industrielle ou académique du partenaire. Par

exemple, un accord de transfert de matériel biologique (Material Transfer Agreement ou MTA) et un accord de collaboration peuvent être nécessaires selon la nature des interactions entre les deux parties. Ces accords pourront éventuellement donner lieu à une contrepartie financière limitée au remboursement des coûts induits pour l'obtention et la conservation du matériel biologique transféré, notamment pour objet d'assurer le transfert de la détention physique du matériel au partenaire.

- Il est bien entendu que l'utilisation du matériel biologique par le tiers est strictement limitée au projet initial.
- L'interdiction de l'utilisation du matériel biologique sur l'homme et sur les animaux, le cas échéant, est également stipulée dans l'accord. Le CNR-ESS n'assume aucune responsabilité quant à l'utilisation du matériel biologique par le partenaire.
- En termes de valorisation, l'Institut Pasteur s'assure que le CNR-ESS soit remercié ou associé dans chacune des publications et communications des résultats du projet. L'Institut Pasteur s'assure également dans certaines circonstances de la copropriété des résultats issus des travaux effectués sur le matériel biologique.
- A tout le moins, les résultats du projet sont systématiquement communiqués au CNR-ESS.

CNR-LA

Le demandeur doit contacter le responsable du laboratoire associé pour exposer les buts de son étude. La mise à disposition de ces souches ne se fera qu'après l'accord du responsable.

1.5 Démarche qualité du laboratoire

CNR-ESS

Le CNR-ESS fait partie intégrante du Laboratoire de Référence et d'Expertise Multisite (LREMS), qui est accrédité selon les exigences de la norme NF EN ISO 15189, sous la section Humaine du COFRAC au numéro 8-2588. Le CNR-ESS possède un correspondant qualité qui anime cette démarche qualité. Des documents transversaux (manuel qualité et organigramme...) ainsi que des procédures générales sont utilisés au sein du LREMS, et donc par le CNR-ESS pour assurer un fonctionnement commun dans le cadre de cette démarche qualité. Les activités qui en relèvent sont conduites selon la norme NF EN ISO 15189.

CNR-LA

Le CNR-LA est engagé dans une démarche qualité pour ses activités spécifiques qui sont réalisées au sein du service de Microbiologie de l'hôpital Robert-Debré. De plus, en raison de l'obligation faite aux laboratoires de biologie de respecter la norme ISO15189, le service de Microbiologie ainsi que le Pôle de Biologie de l'hôpital Robert-Debré sont entrés dans la démarche d'accréditation en 2013. L'accréditation selon la norme ISO15189 a été obtenue en Juin 2014 pour les lignes de portées MG07, MG11 et MG12 (**Accréditation COFRAC N°8-3318**). En Janvier 2021 une demande d'extension de la ligne de portée BA02 pour l'analyse "LAMP sur Amplex *E coli* entérohémorragique" a été déposée et est en attente de la visite COFRAC prévue au cours du dernier trimestre 2023. Toutes les procédures spécifiques à l'activité du laboratoire associé ont été rédigées : procédures générales, procédures pré-analytiques, analytiques et post-analytiques, formation et habilitation du personnel.

Le CNR-LA et le CNR-ESS participent également chaque année depuis 2008 aux contrôles de qualité externe européens proposés par l'ECDC via le Statens Serum Institut (Copenhague, Danemark).

2. Annexe 2 : Capacités techniques du CNR

2.1 Liste des techniques de référence

Liste des techniques pour les *Salmonella* (CNR-ESS)

Techniques de culture bactérienne

- Culture sur différents milieux (Drigalski, TSA, BCP, XLT4, Hektoen, Kligler–Hajna, Mannitol-Mobilité).
- Technique phénotypique pour l'identification bactérienne
- Analyse par spectrométrie de masse de type MALDI-TOF (Microflex, Bruker Daltonics).

Techniques disponibles pour l'évaluation de la sensibilité aux antibiotiques

- L'**antibiogramme par diffusion en milieu gélosé** (*Enterobacteriaceae*) en suivant les recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) et de l'EUCAST, est la technique utilisée pour les *Salmonella* dites majeures (sérotypes Typhi, Paratyphi A, Paratyphi B d-tartrate- et Paratyphi C). De 16 à 32 antibiotiques (BioRad) sont testés.
- La **détermination des concentrations minimales inhibitrices (CMI)** de certains antibiotiques par la méthode **E-test** (BioMérieux). La détermination des CMI de l'acide nalidixique, de la ciprofloxacine et de l'azithromycine est réalisée systématiquement pour toutes les souches de *Salmonella* dites majeures. En fonction des résultats de l'antibiogramme, les CMI des céphalosporines de 3^{ème} génération et des carbapénèmes peuvent être aussi déterminées.
- La **détermination des CMI** de certains antibiotiques par un système semi-automatisé de **microdilution en milieu liquide** (Sensititre, Trek Diagnostics Systems). Elle est réalisée chaque année sur un échantillon représentatif d'un millier de souches de *Salmonella* zoonotiques à l'aide de la plaque EUVSEC3 (contenant des antibiotiques définis comme critiques par l'ECDC et l'EFSA). Une seconde plaque (EUVSEC2) peut être utilisée en cas de résistance aux céphalosporines de 3^{ème} génération ou aux carbapénèmes, détectées avec la première plaque.

Cette évaluation de la sensibilité aux antibiotiques a pour but de suivre les tendances au cours du temps et de réaliser des corrélations entre phénotypes de résistance et présence de gènes de résistance. Aucun résultat n'est rendu au laboratoire expéditeur.

Techniques disponibles pour le typage bactérien

L'**analyse génomique après séquençage du génome entier bactérien (WGS, whole-genome sequencing)** a été initiée en 2017, et depuis juillet 2018 est devenue la méthode de première intention pour caractériser toutes les souches de *Salmonella* reçues au CNR-ESS.

Les outils et logiciels utilisés après développement ou validation au CNR-ESS permettent de définir pour toute souche analysée :

- La **sous-espèce** de *Salmonella* (y compris les nouvelles, VII et VIII).
- Le **sérotype déduit** à partir de l'analyse de la région *rfb* (codant pour l'antigène O) et des gènes *fliC* et *fliB* codant pour les antigènes flagellaires.
- Le **ST7** (schéma de multilocus sequence typing (MLST) (Achtman *et al.* PLoS Pathogens 2012).
- Le type **CRISPOL** pour les souches de *S. enterica* sérotype Typhimurium et leur variant monophasique (Fabre *et al.* PLoS One 2012).
- La clusterisation parmi 12 différents groupes (de HC2 à HC2850) par la technique de **core-genome MLST** (schéma *Salmonella* d'Enterobase, <https://enterobase.warwick.ac.uk/>) (Zhou *et al.* Bioinformatics 2021).

- Le contenu en **gènes de résistance aux antibiotiques** grâce à l'outil ResFinder du Center for Genomic Epidemiology (<https://cge.food.dtu.dk/services/ResFinder/>) (Zankari *et al.* Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2012).

Une analyse plus discriminante des distances génétiques basées sur les « **single nucleotide polymorphisms** » (SNP) présents dans le core-genome peut être réalisée sur des populations particulières à l'aide d'Enterobase ou d'autres outils comme RAxML (Stamatakis. Bioinformatics 2014) après élimination des zones recombinantes par Gubbins (Croucher *et al.* Nucleic Acids Research 2015).

Les résultats de typage et de sous-typage sont partagés en temps réel avec SpF. Pour maintenir un réseau de laboratoires correspondants, il est nécessaire que le CNR-ESS fasse un retour au laboratoire expéditeur sur la souche envoyée. Environ trois semaines après réception de la souche bactérienne, le CNR-ESS adresse donc un « résultat épidémiologique » basé sur l'analyse génomique et ne contenant que l'identification (genre, espèce et sous-espèce de *Salmonella*), le ST7 et le sérotype déduit.

Le **sérotypage** complet d'une souche de *Salmonella* par **agglutination** a été la méthode de référence pendant des décennies. Cette technique laborieuse requiert une longue formation du personnel technique et l'emploi d'environ 200 anti-sérums polyclonaux absorbés, préparés chez le lapin et de moins en commercialisés par les industriels. De plus, il a été démontré que les sérotypes ne reflètent qu'incorrectement la structure et l'évolution des populations de *Salmonella* (Achtman *et al.* PLoS Pathogens 2013). En conséquence depuis 2017, cette activité a été arrêtée pour être remplacé par l'analyse génomique. A titre exceptionnel, et à la demande de SpF, dans le cadre d'investigation de certaines épidémies causées par des sérotypes peu fréquents sur des populations fragiles (par exemple les nourrissons), un sérotypage classique peut être encore réalisé. Ce typage plus rapide (2-3 jours par rapport à un minimum de 10 jours pour le WGS) mais bien moins discriminant que l'analyse génomique peut permettre aux épidémiologistes d'identifier et d'interroger les cas le plus rapidement possible. Ce sérotypage classique est considéré comme une analyse épidémiologique d'orientation avant un résultat définitif uniquement basé sur l'analyse génomique.

Liste des techniques pour les *Shigella*/EIEC (CNR-ESS)

Techniques de culture bactérienne

- Culture sur différents milieux (Drigalski, TSA).
- Techniques d'orientation pour identifier les *Shigella*
- La recherche par **PCR du gène *iudA*, codant pour la bêta-glucuronidase**, la présence de ce gène permet de valider l'identification *E. coli* – *Shigella*.
- La détection par **PCR des gènes codant pour l'invasivité (*ial* et *ipaH*)** et présents sur le chromosome et le plasmide de virulence des *Shigella*. Ces gènes sont aussi présents chez les *E. coli* entéro-invasifs (EIEC), mais ces derniers sont plus rares.

Techniques disponibles pour l'évaluation de la sensibilité aux antibiotiques

- L'**antibiogramme par diffusion en milieu gélosé** (*Enterobacteriaceae*) en suivant les recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) et de l'EUCAST, est la technique utilisée pour toutes les souches de *Shigella* reçues au CNR-ESS. De 16 à 32 antibiotiques (BioRad) sont testés.
- La **détermination des CMI** de certains antibiotiques par la méthode **E-test** (BioMérieux). En fonction des résultats de l'antibiogramme, les CMI de l'acide nalidixique, de la ciprofloxacine, de l'azithromycine, des céphalosporines de 3^{ème} génération et des carbapénèmes peuvent être déterminées.

Cette évaluation de la sensibilité aux antibiotiques a pour but de suivre les tendances au cours du temps et de réaliser des corrélations entre phénotypes de résistance et présence de gènes de résistance. Aucun résultat n'est rendu au laboratoire expéditeur.

Techniques pour l'identification et le typage des *Shigella*

L'analyse génomique après WGS est la technique de première intention au CNR-ESS depuis octobre 2021.

Les outils et logiciels utilisés après développement ou validation au CNR-ESS permettent de définir pour toute souche analysée :

- La **clusterisation** par la technique du **core-genome MLST** (schéma *E. coli/Shigella* d'EnteroBase). Les souches de *Shigella* sont ainsi divisées en clusters S1, S2, S3, SON, SD1, SB12, SD8 et SD10 sur la base du HC2000 (Yassine *et al.* Nature Communications 2022). Les clusters S1 et S2 sont eux même subdivisés en cinq (S1a-S1e) et six (S2a-S2f) sous-clusters sur la base du HC1100. Le cluster S3 (souches de *S. flexneri* 1-5, X et Y) est, quant à lui, subdivisé en sept « phylogroups (PG) » définis par Connor *et al.* (Elife 2015), ce qui est phylogénétiquement plus robuste que distinction basée sur les 18 sérotypes et sous-sérotypes de *S. flexneri* (du fait de l'instabilité des prophages et plasmides modifiant l'antigène O).
- Le **sérotypage déduit** à l'aide de l'outil **ShigaPass** (Yassine *et al.* Microbial Genomics 2023) à partir de l'analyse de la région *rfb* (codant pour l'antigène O), du gène *fliC*, du ST7 (schéma MLST de *E. coli/Shigella* d'EnteroBase) et des spacers de la région CRISPR. Pour les souches de *S. flexneri* du cluster S3 (sérotypes 1-5, X et Y), le sérotypage *in silico* repose également sur la détection de différents prophages et plasmides modifiant l'antigène O.
- Un **génotypage de *S. sonnei***, le sérotypage prévalent en France, par la méthode de Hawkey *et al.* (Nature Communications 2021). Cette méthode repose sur la détection de 147 SNPs et classe les souches en lignées, clades, sous-clades, ... jusqu'à des clones d'intérêt avec une nomenclature informative (par exemple 3.6.1.1.2_CipR.MSM5 ou 3.7.30.4.1_OJC).
- Le contenu en **gènes de résistance aux antibiotiques** grâce à l'outil ResFinder du Center for Genomic Epidemiology (<https://cge.food.dtu.dk/services/ResFinder/>).

Une analyse plus discriminante des distances génétiques basées sur les **SNP du core-genome** peut être réalisée sur des populations particulières à l'aide d'EnteroBase ou d'autres outils comme RAXML (Stamatakis. Bioinformatics 2014) après élimination des zones recombinantes par Gubbins (Croucher *et al.* Nucleic Acids Research 2015).

Pour maintenir un réseau de laboratoires correspondants, il est nécessaire que le CNR-ESS fasse un retour au laboratoire expéditeur sur la souche envoyée. Environ trois semaines après réception de la souche bactérienne, le CNR-ESS adresse donc un « résultat de typage à but épidémiologique » basé sur l'analyse génomique et mentionnant le cluster cgMLST (S1, S2, S3, SON, SD1, SB12, SD8 ou SD10), le sérotypage déduit et pour *S. sonnei*, le génotype.

Liste des techniques pour les EHEC (CNR-ESS)

Depuis 2017, le CNR-ESS réalise l'analyse génomique après WGS de toutes les souches de EHEC adressées par le LA-CNR.

Les outils et logiciels utilisés après développement ou validation au CNR-ESS permettent de définir pour toute souche analysée :

- Le **sérotypage *in silico*** grâce à l'outil SerotypeFinder du Center for Genomic Epidemiology (<https://cge.food.dtu.dk/services/SerotypeFinder/>) (Joensen *et al.* Journal of Clinical Microbiology 2015)
- Les **gènes de virulence** de *E. coli* grâce à l'outil VirulenceFinder du Center for Genomic Epidemiology (<https://cge.food.dtu.dk/services/VirulenceFinder/>) (Joensen *et al.* Journal of Clinical Microbiology 2014), les variants du gène *stx* sont également déterminés par VirulenceFinder, ceux du gène *eae* le sont par un script interne.
- Le **ST7** (schéma de multilocus sequence typing (MLST) pour *E. coli/Shigella* d'EnteroBase).
- La clusterisation parmi les groupes HC2, HC5, HC10, HC20 et HC50 par la technique de **core-genome MLST** (schéma *E. coli/Shigella* d'EnteroBase, <https://enterobase.warwick.ac.uk/>).
- Le contenu en **gènes de résistance aux antibiotiques** grâce à l'outil ResFinder du Center for Genomic Epidemiology (<https://cge.food.dtu.dk/services/ResFinder/>).

Une analyse plus discriminante des distances génétiques basées sur les « **single nucleotide polymorphisms** » (SNP) présents dans le core-genome est réalisée sur des populations particulières à l'aide d'EnteroBase ou d'autres

outils comme RAxML (Stamatakis. Bioinformatics 2014) après élimination des zones recombinantes par Gubbins (Croucher *et al.* Nucleic Acids Research 2015).

Les résultats de cette analyse génomique ne sont rendus qu'à SpF et au CNR-LA.

Liste des techniques pour les *E. coli* (CNR-LA)

Techniques pour l'identification

- Mise en culture sur milieux spécifiques : Mac Conkey Sorbitol Cefixime Tellurite (BioMérieux), Milieu chromogène pour entérobactéries, milieu de Drigalski, Milieu chromogène STEC
- Identification par spectrométrie de masse MALDI
- PCR automatisée sur automates, Easyplex, Qiasat et BioFire en cas d'urgence et le WE.
- PCR conventionnelle et temps réel des gènes de virulence : *stx1*, *stx2*, *eae*, *ehxA*
- Diagnostic des méningites à *E. coli* décapitées par une PCR triplex maison
- PCR multiplexes de 9 gènes de virulence caractéristiques des ExPEC

Techniques pour le typage

- Sérogroupage par PCR multiplex permettant de détecter les sérotypes les plus fréquemment retrouvés dans les pathologies liées aux EHEC : O157, O26, O111, O55, O91, O103, O145, O80.
- Sérogroupage par PCR multiplex permettant de détecter ceux liés aux ExPEC : O1, O2, O4, O6, O7, O16, O18, O45, O83.
- Typage moléculaire par technique MLVA
- Groupage phylogénétique des ExPEC par PCR multiplexe

Sensibilité aux anti-infectieux

Antibiogramme par méthode de diffusion en milieu gélosé selon les recommandations du CA-SFM et E-test pour la détermination de la sensibilité à l'azithromycine pour les EHEC.

2.2 Liste des techniques recommandées par le CNR

Le **séquençage des génomes entier (WGS)** des *Salmonella* est utilisé en routine au CNR-ESS (Institut Pasteur, Paris). (cf paragraphe précédent).

Pour les laboratoires qui n'ont pas accès au séquençage du génome entier, le CNR-ESS préconise les techniques classiques suivantes :

Salmonella

Le **sérotypage** des souches doit être réalisé conformément au schéma de White-Kauffmann-Le Minor (WKL) (9ème édition 2007), maintenu par le CCOMS (dirigé par les responsables du CNR-ESS). La demande d'un schéma WKL en format pdf se faisant en écrivant à l'adresse whosalm@pasteur.fr (prière de mentionner les coordonnées professionnelles) ou téléchargeable en version française à l'adresse suivante : <https://www.pasteur.fr/fr/file/3184/download?token=5-WeKyPv> .

Shigella/EIEC

La caractérisation biochimique suivie de la **séro-agglutination** reste la méthode de typage de référence.

E. coli

Le diagnostic d'infection liée à *Escherichia coli* producteur de Shiga-toxine doit reposer sur la technique de PCR permettant de détecter les deux types de Stx (Stx1 et Stx2) et les sous-types majeurs (Stx1a,c,d) et Stx2(a,b,c,d,e,f,g) et si possible de donner une réponses distinguant Stx1 et Stx2 dont le pronostic est différent. La PCR sera réalisée sur les selles le plus tôt possible en cas de suspicion de SHU. En cas de PCR négative lors d'un SHU un enrichissement en bouillon d'une nuit permet de sensibiliser la technique.

La recherche de la souche productrice de Stx est nécessaire, en particulier en cas de SHU, afin de caractériser la souche à des fins épidémiologiques et d'éventuelle investigation lors de cas groupés. Il est nécessaire d'utiliser des milieux sélectifs particuliers qui ne sont pas facilement disponibles. Cette recherche sera effectuée par le CNR auquel il est nécessaire d'adresser les selles suspectes ou Shiga toxine positives

Les tests immunochromatographiques ou tests assimilés rapides ne sont plus recommandés en raison de leur mauvaise sensibilité. Les techniques basées sur l'agglutination des antigènes somatiques de *E. coli* doivent être abandonnées.

Il n'y a pas actuellement de test sérologique fiable.