



Institut Pasteur

Centre National de Référence

des Salmonella

Rapport d'activité annuel 2011



Weill François-Xavier

Le Hello Simon

**Unité de Recherche et d'Expertise des Bactéries Pathogènes Entériques
INSTITUT PASTEUR, PARIS**

Téléphone 01 45 68 83 39 (Secrétariat)
01 45 68 83 45 (FXW) francois-xavier.weill@pasteur.fr
01 40 61 37 24 (SLH) simon.le-hello@pasteur.fr
Télécopie 01 45 68 88 37

1/ INTRODUCTION	4
1-1 RAPPEL DES MISSIONS DU CNR	4
1-2 RESUME DES ACTIVITES DE L'ANNEE 2011	6
1-3 PERSONNELS DU CNR	8
1.3.1 Les responsables scientifiques	8
1.3.2 Le personnel technique et administratif	8
1-4 LES LOCAUX ET EQUIPEMENTS	10
1-5 LA DEMARCHE QUALITE	11
2/ ACTIVITES D'EXPERTISE	13
2-1 CAPACITES TECHNIQUES DU CNR	13
2.1.1 Liste des techniques de référence	13
2.1.2 Liste des marqueurs épidémiologiques disponibles	15
2.1.3 Collection de souches	15
2.1.4 Liste des techniques recommandées par le CNR	15
2-2 ACTIVITES D'EXPERTISE EN 2011	16
2.2.1. Activité de sérotypage, CNR Salmonella, 2007 à 2011	16
2.2.2. Activité de typage par électrophorèse en champ pulsé (PFGE), CNR Salmonella, 2005 à 2011	16
2.2.3. Activité de typage par la méthode MLVA, CNR Salmonella, 2005 à 2011	17
2.2.4. Activité de typage par la méthode MLST, CNR Salmonella, 2011	17
2.2.5. Activité de typage de <i>S. enterica</i> sérotype Typhimurium et variants monophasiques par la méthode CRISPOL, 2010-2011	17
3/ ACTIVITES DE SURVEILLANCE	18
3-1 SURVEILLANCE DE L'EVOLUTION ET DES CARACTERISTIQUES DES INFECTIONS	18
3.1.1 Le réseau de laboratoires correspondants du CNR Salmonella	18
3.1.2 Définition de l'échantillon de souches isolées	19
3.1.3 Analyse de la distribution des différents sérotypes et analyse des tendances	19
3.1.3.1 Nombre annuel de souches de <i>Salmonella</i> d'origine humaine répertoriées au CNR Salmonella, 1988-2011	19
3.1.3.2 Répartition des 20 principaux sérotypes de <i>Salmonella</i> , 2000, 2005, 2009-2011	21
3.1.3.3 Proportion de souches par rapport aux compte-rendus de sérotypage	22
3.1.3.4 Nombre d'isolements annuels des sérotypes Enteritidis, Typhimurium et variant monophasique 1,4[5],12:i:- en France, 1983-2011	23
3.1.3.5 Répartition par sites de prélèvement des souches de <i>Salmonella</i> reçues au CNR Salmonella entre 2005 et 2011	23
3.1.3.6 Distribution par tranches d'âge des patients dont les souches de <i>Salmonella</i> ont été reçues au CNR Salmonella entre 2005 et 2011	24
3.1.3.7 Nombre de souches reçues au CNR Salmonella par régions (basée sur le code postal du patient), 2005-2011	24
3.1.3.8 Évaluation de la représentativité et l'exhaustivité du système de surveillance de <i>Salmonella</i> en France, 2008	25
3.1.3.9 Distribution des principaux CRISPOL types des souches crispolisées (<i>S. enterica</i> sérotype Typhimurium et ses variants monophasiques) en France métropolitaine en 2011	28
3.1.3.10 Le sérotype Typhi en 2011	29
3.1.3.11 Le sérotype Paratyphi A en 2011	31
3.1.3.12 Le sérotype Paratyphi B en 2011	32
3.1.4 Contribution à la surveillance nationale en interface avec l'InVS	33
3.1.4.1 Relevés périodiques envoyés à l'InVS	33
3.1.4.2 Notifications de foyers de cas groupés signalés par les laboratoires collaborateurs du CNR Salmonella entre 2005 et 2011	33
3.1.4.3 Les différents foyers de cas groupés signalés par les laboratoires collaborateurs du CNR Salmonella en 2011	34
3-2 CONTRIBUTION A LA SURVEILLANCE DE LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES	35
3.2.1 Résistance aux antibiotiques du sérotype Typhimurium de 1993 à 2011	35
3.2.2 Résistance aux antibiotiques du sérotype 1,4[5],12:i:- (monophasique) de 2007 à 2011	37
3.2.3 Résistance aux antibiotiques du sérotype Enteritidis de 1993 à 2011	38
3.2.4 Résistance aux antibiotiques du sérotype Typhi de 1997 à 2011	39

3.2.5	Résistance aux antibiotiques du sérotype Paratyphi A de 2005 à 2011	40
3.2.6	Résistance aux antibiotiques du sérotype Paratyphi B de 2000 à 2011	40
3.2.7	Résistance aux antibiotiques du sérotype Agona en 2009 et 2011	41
3.2.8	Résistance aux antibiotiques du sérotype Anatum en 2009 et 2011	41
3.2.9	Résistance aux antibiotiques du sérotype Bareilly en 2011	42
3.2.10	Résistance aux antibiotiques du sérotype Blockley en 2010 et 2011	42
3.2.11	Résistance aux antibiotiques du sérotype Brandenburg de 1997 à 2011	43
3.2.12	Résistance aux antibiotiques du sérotype Corvallis en 2010 et 2011	43
3.2.13	Résistance aux antibiotiques du sérotype Derby de 2000 à 2011	44
3.2.14	Résistance aux antibiotiques du sérotype Dublin en 2011	45
3.2.15	Résistance aux antibiotiques du sérotype Haifa en 2011	45
3.2.16	Résistance aux antibiotiques du sérotype Heidelberg de 1997 à 2011	46
3.2.17	Résistance aux antibiotiques du sérotype Indiana en 2010 et 2011	46
3.2.18	Résistance aux antibiotiques du sérotype Infantis de 1997 à 2011	47
3.2.19	Résistance aux antibiotiques du sérotype Kentucky de 2000 à 2011	48
3.2.20	Résistance aux antibiotiques du sérotype Montevideo en 2011	49
3.2.21	Résistance aux antibiotiques du sérotype Newport de 1997 à 2011	49
3.2.22	Résistance aux antibiotiques du sérotype Virchow de 1997 à 2011	50
3.2.23	Souches présentant une résistance particulière aux antibiotiques détectées au CNR <i>Salmonella</i> en 2010 et 2011	51
3.2.23.1	Souches résistantes aux céphalosporines de 3 ^{ème} génération	51
a-	Souches productrices de β -lactamases à spectre étendu du CNR <i>Salmonella</i> , 2010-2011	51
b-	Souches productrices de céphalosporinases plasmidiques du CNR <i>Salmonella</i> , 2010-2011	53
3.2.23.2	Souches résistantes à la ciprofloxacine	54
a-	Souches de sérotype Typhimurium et 1,4,[5],12:i:- (monophasique) résistantes à la ciprofloxacine détectées au CNR <i>Salmonella</i> entre 2002 et 2011	54
b-	Souches de sérotype Kentucky résistantes à la ciprofloxacine détectées au CNR <i>Salmonella</i> entre 2000 et 2011	55
3.2.23.3	Souches de sensibilité diminuée à la ciprofloxacine d'origine plasmidique détectées au CNR <i>Salmonella</i> en 2009-2011	56
3-3	CONTRIBUTION AUX RESEAUX DE SURVEILLANCE INTERNATIONAUX	58
3.3.1	Contribution aux réseaux européens	58
3.3.2	Contribution aux réseaux internationaux	58
3-4	CONTRIBUTION A L'ALERTE ET A L'INVESTIGATION DES CAS GROUPES ET DES PHENOMENES ANORMAUX EN 2011	59
3-5	CONTRIBUTION A LA DIFFUSION DES DONNEES DE SURVEILLANCE ET PRODUCTION DU CNR	60
4/	ALERTE	61
5/	ACTIVITES D'INFORMATION, DE FORMATION ET DE CONSEIL	61
5-1	REUNIONS ET MISSIONS	61
5-2	ENSEIGNEMENTS	61
5-3	ACCUEIL DE STAGIAIRES	62
5-4	CONGRES	63
5-5	CONSEILS AUX PROFESSIONNELS DE SANTE	63
5-6	COLLABORATION SPECIFIQUE AVEC LA PF8	63
6/	TRAVAUX DE RECHERCHE EN LIEN DIRECT AVEC L'ACTIVITE DU CNR	65
6-1	CONTRIBUTION AU DEVELOPPEMENT DE NOUVELLES METHODES DE TYPAGE ET SOUS-TYPAGE DES <i>SALMONELLA</i>	65
6-2	ETUDE DES MECANISMES DE RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES CHEZ <i>SALMONELLA</i>	67
7/	LISTE DES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS	68
7-1	PUBLICATIONS NATIONALES	68
7-2	PUBLICATIONS INTERNATIONALES	68
8/	LE PROGRAMME DE TRAVAIL POUR LES ANNEES 2012-2013	70
	ANNEXE FICHE-INFORMATION	73

1/ INTRODUCTION

1-1 Rappel des missions du CNR

Historique :

Le Centre National de Référence des *Salmonella* (CNR *Salmonella*) est situé au sein de l'Unité de Recherche et d'Expertise des Bactéries Pathogènes Entériques (UBPE) à l'Institut Pasteur à Paris. Le Laboratoire des Entérobactéries dirigé par Léon Le Minor, a fait office de laboratoire de référence pour les *Salmonella* de 1947 à 1971. Il a été reconnu officiellement Centre National de Référence par l'arrêté du 18 avril 1972. Dirigé de sa création à 1988 par Léon Le Minor (assisté par S. Le Minor de 1972 à 1981, puis par Patrick A.D. Grimont de 1982 à 1988), le CNR des *Salmonella* et *Shigella* a été dirigé par Patrick A.D. Grimont assisté de Philippe J.M. Bouvet de 1989 à 2002. En 2002 (arrêté du 26 avril 2002), le CNR des *Salmonella* et *Shigella*, est redevenu le CNR des *Salmonella*, co-dirigé par Patrick A.D. Grimont et François-Xavier Weill. Le CNR *Salmonella* a été renouvelé pour la période 2006-2009 (arrêté du 30 décembre 2005). L'arrêté du 24 novembre 2009 prolonge le renouvellement du CNR *Salmonella* jusqu'au 31 décembre 2011 (responsables : François-Xavier Weill et Simon Le Hello).

Missions du CNR : L'arrêté du 29 novembre 2004 a fixé les nouvelles missions du CNR *Salmonella* :

- contribuer au développement des méthodes de typage,
- suivre les tendances évolutives temporelles des différents sérotypes de *Salmonella*, en s'appuyant sur un réseau de laboratoires d'analyse de biologie médicale sur tout le territoire,
- contribuer à la surveillance et à l'investigation des toxi-infections alimentaires collectives à *Salmonella* en signalant à l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) les foyers de cas groupés notifiés au CNR *Salmonella*,
- suivre l'évolution de la résistance aux antibiotiques de *Salmonella* et étudier les mécanismes de résistance notamment en collaboration avec le CNR des mécanismes de résistance aux antibiotiques,
- détecter précocement les épisodes épidémiques, par la caractérisation des souches de *Salmonella* par la méthode de typage la plus adaptée au sérotype en cause et par le développement de seuils d'alerte,
- développer 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 de *Salmonella* concernées afin de différencier les cas épidémiques et non épidémiques et de comparer des souches isolées chez les malades et dans d'autres sources, en particulier alimentaire,

- collaborer avec les réseaux nationaux de surveillance des salmonelles chez l'animal, dans les aliments et l'environnement,
- participer avec l'InVS au réseau européen de surveillance des *Salmonella* de l'ECDC (European Center for Disease Prevention and Control) : envoi trimestriel des données de surveillance, collaboration en cas d'alerte européenne, ...
- collaborer aux réseaux de surveillance internationaux et en particulier européens notamment dans le cadre de l'application de la directive zoonoses 2003/99/CE,
- contribuer à l'alerte en signalant à l'InVS, tout événement inhabituel : augmentation du nombre de cas, survenue de cas groupés, modification des profils de résistance, apparition de souches inhabituelles, ...

1-2 Résumé des activités de l'année 2011

- **11069** enregistrements de *Salmonella* d'origine humaine (**8849** souches et **2220** fiches d'information), en provenance de France métropolitaine et des DOM-TOM, ont été répertoriés par le CNR *Salmonella* (9405 en 2010, + 17,6%).
- Le sérotype **Typhimurium** est depuis 2005 le premier sérotype de *Salmonella* isolé chez l'homme (3600 isollements contre 1809 pour le sérotype Enteritidis en 2011).
- Le **variant monophasique** de Typhimurium, **1,4,[5],12:i:-** est en progression constante depuis ces dernières années, avec 410 isollements en 2008, 1011 en 2009, 1098 en 2010 et 2248 isollements en 2011, soit 100 % d'augmentation entre 2010 et 2011, passant du 3^{ème} au 2nd sérotype le plus fréquemment isolé.
- En 2011, 146 souches de *S. enterica* **sérotype Typhi** isolées chez 138 patients ont été répertoriées au CNR *Salmonella*. 106 souches ont été isolées de laboratoires métropolitains, 2 de laboratoires guadeloupéens, 4 de laboratoires guyanais, 4 de la Réunion et 30 de Mayotte.
- Le sérotype **Kentucky** reste important avec 150 isollements. Les souches, majoritairement résistantes à la ciprofloxacine (82,6%), ont été contractées en 2011 en Afrique mais également au Moyen Orient, en Inde et en Asie du Sud Est.
- **229 foyers de cas groupés** impliquant 43 sérotypes ont été signalés à l'InVS. Le variant monophasique **1,4,[5],12:i:-** représente pour la première fois le sérotype le plus impliqué (avant Typhimurium et Enteritidis) avec 30% (68/229) des foyers de cas groupés recensés par le CNR *Salmonella* en 2011.
- Entre 2008 et 2010, le nombre d'isollements répertoriés au CNR *Salmonella* était particulièrement stable, avec 7439, 7464 et 7463 souches reçues, respectivement. Ainsi, avec **8849** souches reçues en 2011, l'augmentation nette (+ 18,6%) est en majeure partie liée aux multiples épidémies et événements inhabituels associés aux variants monophasiques.
- L'année 2011 a été particulièrement dominé par de nombreux signalements par le CNR *Salmonella* d'excès de cas de salmonelloses concernant les variants monophasiques **1,4,[5],12:i:-**. Ces signalements ont été communiqués à l'InVS et **investigués** sur le plan microbiologique **par le CNR Salmonella**. Une source alimentaire de type «saucisson sec» a été suspectée pour l'épidémie nationale à sérotype 4,5,12:i:- qui est survenue en Novembre-Décembre 2011 (Gossner CM *et al*, Euro Surveill 2012;17. pii: 20071).
- Le sérotype **Enteritidis** reste globalement sensible aux antibiotiques les plus couramment utilisés (58% en 2011). Cependant la résistance isolée à l'acide nalidixique est en nette augmentation depuis 1993 (prévalence de 30% en 2011).
- Le sérotype **Typhimurium** reste un sérotype multirésistant aux antibiotiques. Cependant depuis ces dernières années, la multirésistance associée au clone DT104 est en diminution. Environ 60 % de souches appartenaient au lysotype DT104 entre 1997 et 2002, pour se stabiliser autour de 38% entre 2006 et 2009. On note une ré-ascension de ce clone en 2010

et 2011, avec respectivement 50% et 46% des Typhimurium, principalement dûe à l'augmentation du phénotype penta-résistant + acide nalidixique.

- En 2010-2011, le pourcentage de résistance à l'acide nalidixique (Nal^R) des souches de **sérotype Typhi** est stable à 39%. Parmi celles-ci, nous notons 3 souches résistantes à la ciprofloxacine en 2010 et 4 en 2011 (CMI ciprofloxacine de 6 à 32 mg/L). Ces souches ont été contractées suite à des séjours en Inde ou en Asie du sud-Est. A noter la présence de 19% de souches multi-résistantes de patients revenant d'Inde ou du Bangladesh (type ASuTmpCTeNal) mais aussi, fait nouveau, d'Afrique mais dans ce dernier cas restent sensible aux quinolones. Le pourcentage de résistance à l'acide nalidixique (CMI > 256 mg/L) des souches **de sérotype Paratyphi A** reste très élevé (environ 90%) en 2011. Ces souches ont été contractées en Inde, au Bangladesh et au Pakistan. Les souches **de sérotype Paratyphi B dtartrate -**, responsables de fièvres paratyphoïdes, restent le plus souvent sensibles aux antibiotiques testés et ont été le plus souvent acquises suite à un séjour en Turquie. Depuis 2009, aucune souche de sérotypes Typhi, Paratyphi A et B n'a présenté de résistance à l'azithromycine.
- **Les souches résistantes aux C3G** (par production de beta-lactamase à spectre étendu [BLSE] ou céphalosporinases) semblent être en nette augmentation dans le genre *Salmonella*. Au cours de l'étude de prévalence de la résistance aux antibiotiques des souches non-typhiques isolées en 2006 (534 souches analysées), elles n'étaient observées que dans le sérotype Virchow (prévalence de 1%, BLSE) et dans le sérotype Newport (prévalence de 8%, céphalosporinase CMY-2). L'augmentation provient en partie de souches épidémiques de sérotypes variés productrices de BLSE ou de céphalosporinases en relation avec des enfants adoptés (du Mali pour les sérotypes Waycross, Teitelkebir, Havana et Nima ou du Vietnam pour le sérotype Derby ou d'Ethiopie pour le sérotype Concord) ou d'aliments contaminés par des souches productrices (Typhimurium ou Kentucky).
- **Les souches résistantes à la ciprofloxacine** restent également exceptionnelles dans le genre *Salmonella* en dehors de celles du sérotype Kentucky (82% en 2011) et récemment du sérotype Typhi.
- **Nouvelle méthode de typage validée par le CNR *Salmonella* : CRISPOL.** La nouvelle méthode de sous-typage à haut-débit basée sur le polymorphisme des régions CRISPR, a été testée sur plus de 4000 souches de *Salmonella* sérotype Typhimurium et ses variants en 2010 et 2011.

1-3 Personnels du CNR

1.3.1 Les responsables scientifiques

François-Xavier Weill

Docteur en médecine, DES de Biologie Médicale, Doctorat d'université de Microbiologie, ancien Interne et Assistant Hospitalier Universitaire.

Simon Le Hello

Docteur en pharmacie, DES de Biologie Médicale, DEA, ancien Interne de l'AP-HP.

1.3.2 Le personnel technique et administratif

*** Techniciens effectuant les analyses :**

- **Lucile Sontag**, technicienne supérieure de laboratoire. Expérience : 3 ans au CNR.
- **Laëtitia Fabre**, technicienne supérieure de laboratoire, Bachelor in Science (Kingston, RU), Master 2 de Microbiologie. Expérience : 10 ans au CNR.
- **Marie Accou-Demartin**, technicienne supérieure de laboratoire, Licence en Qualité (IP de Lille). Expérience : 10 ans au CNR. En congé maternité puis congé parental depuis le 30 juin 2011, intérim assuré par **Erwan Trochu**, technicien supérieur de laboratoire, depuis le 1^{er} juillet 2011.
- **Véronique Guibert**, technicienne de laboratoire qualifiée. Expérience : 16 ans au CNR.
- **Adeline Josse**, technicienne de laboratoire qualifiée. Expérience : 6 ans au CNR. En congé maternité depuis le 30 mai puis démission depuis le 16 octobre 2011, intérim assuré successivement par Melle **TRAN-HYKES Coralie** et par Melle **VAN DINH Ly**, techniciennes de laboratoire, du 06 juin au 12 octobre et du 02 novembre au 31 janvier 2012, respectivement.

*** Technicien du Centre Collaborateur OMS, décrivant les nouveaux sérotypes et développant de nouvelles techniques pour le CNR :**

- **Sylvie Issenhuth-Jeanjean**, technicienne supérieure de laboratoire, niveau 2^{ème} année DEUG Sciences de la Nature. Expérience : 11 ans au CNR.

***Technicien du laboratoire de préparation réalisant les milieux spéciaux pour le CNR :**

- **Chrystelle Roux**, technicienne de laboratoire. Expérience : 27 ans.

*** Technicien du Centre Collaborateur OMS préparant les sérums et effectuant le sérotypage pour le CNR :**

- **Brigitte Chavinier-Jové**, technicienne supérieure de laboratoire. Expérience : 7 ans

*** Secrétariat:**

- **Mme ABIHSSIRA Marie-Valerie**, absente pour des raisons médicales a été remplacée successivement par des employées administratives (CDD 1 an): **Joëlle Lancastre** puis **Dakathéare Gomis**. Elle a été définitivement remplacée par **Laurence Hay** depuis le 1^{er} mars 2011.

Affectations CNR et structures transversales - postes budgétaires prévisionnels 2011

E024501 UNITE BACTERIES PATHOGENES ENTERIQUES / 702012 CNR *Salmonella*

Nom - Prénom	Libellé Emploi	Qualification - Echelle	% Act.	% Section Bud.	ETP
M. WEILL Francois-Xavier	Médecin biologiste	Cadre confirmé B - Responsable CNR	100,00	30,00	0,30
M. LE HELLO Simon	Pharmacien biologiste	Cadre confirmé A - Adjoint CNR	100,00	80,00	0,80
Mme FILLIOL-TOUTAIN Ingrid ¹	Pharmacien	Cadre Administratif et Technique - Adjoint CNR	100,00	10,00	0,10
Melle MACE Muriel ¹	Pharmacien biologiste CDD				
Mme Gouali Malika	Pharmacien microbiologiste	Cadre Administratif et Technique - Adjoint CNR			
Melle FABRE Laëtitia	Technicien supérieur de laboratoire	Technicien supérieur de laboratoire 1er degré Echelle 5	100,00	100,00	1,00
Mme CHAVINIER-JOYE Brigitte	Technicien supérieur de laboratoire	Technicien supérieur de laboratoire 1er degré Echelle 5	100,00	90,00	0,90
Mme ACCOU-DEMARTIN Marie ²	Technicien supérieur de laboratoire	Technicien supérieur de laboratoire 1er degré Echelle 5	100,00	100,00	1,00
M. TROCHU Erwan ²	Technicien supérieur de laboratoire CDD				
Mme SONTAG Lucile	Technicien supérieur de laboratoire	Technicien supérieur de laboratoire 1er degré Echelle 5	100,00	100,00	1,00
Mme ISSENHUTH-JEANJEAN Sylvie	Technicien supérieur de laboratoire	Technicien supérieur de laboratoire 1er degré Echelle 5	100,00	50,00	0,50
Melle GUIBERT Véronique	Technicien de laboratoire	Technicien de laboratoire qualifié Echelle 4	100,00	100,00	1,00
Mme JOSSE-ROGER Adeline ³	Technicien de laboratoire	Technicien de laboratoire qualifié Echelle 4	100,00	100,00	1,00
Melle TRAN-HYKES Coralie ³	Technicien supérieur de laboratoire CDD				
Melle VAN Dinh Ly ³	Technicien supérieur de laboratoire CDD				
Melle ROUX Chrystelle	Technicien de laboratoire	Technicien de laboratoire Echelle 3	100,00	50,00	0,50
Mme ABIHSSIRA Marie-Valerie	Secrétaire	Secrétaire 2ème degré Echelle 4	100,00	75,00	0,75
Melle GOMIS Dakathéare	Secrétaire CDD				
Mme HAY Laurence	Secrétaire				
IGNATOWICZ Ewa	Aide secrétaire CDD				
OLIVO-MARIN Pierre	Aide secrétaire CDD				
PLANCHE Marjorie	Aide secrétaire CDD				
Melle PRETESAC Annie	Responsable de préparation	Responsable de préparation Echelle 3	100,00	60,00	0,60
Mme NOTHIAS Colette	Agent de laboratoire	Agent de laboratoire Echelle 1	100,00	35,00	0,35
TOTAL ETP					9,80

¹ départ en congé maternité puis démission d'Ingrid Filliol. intérim assuré par Melle Muriel Macé puis remplacée définitivement par Mme Malika Gouali

² départ en congé maternité puis parental de Mme Accou-Demartin le 30 juin 2011, intérim assuré M. Trochu (actuellement)

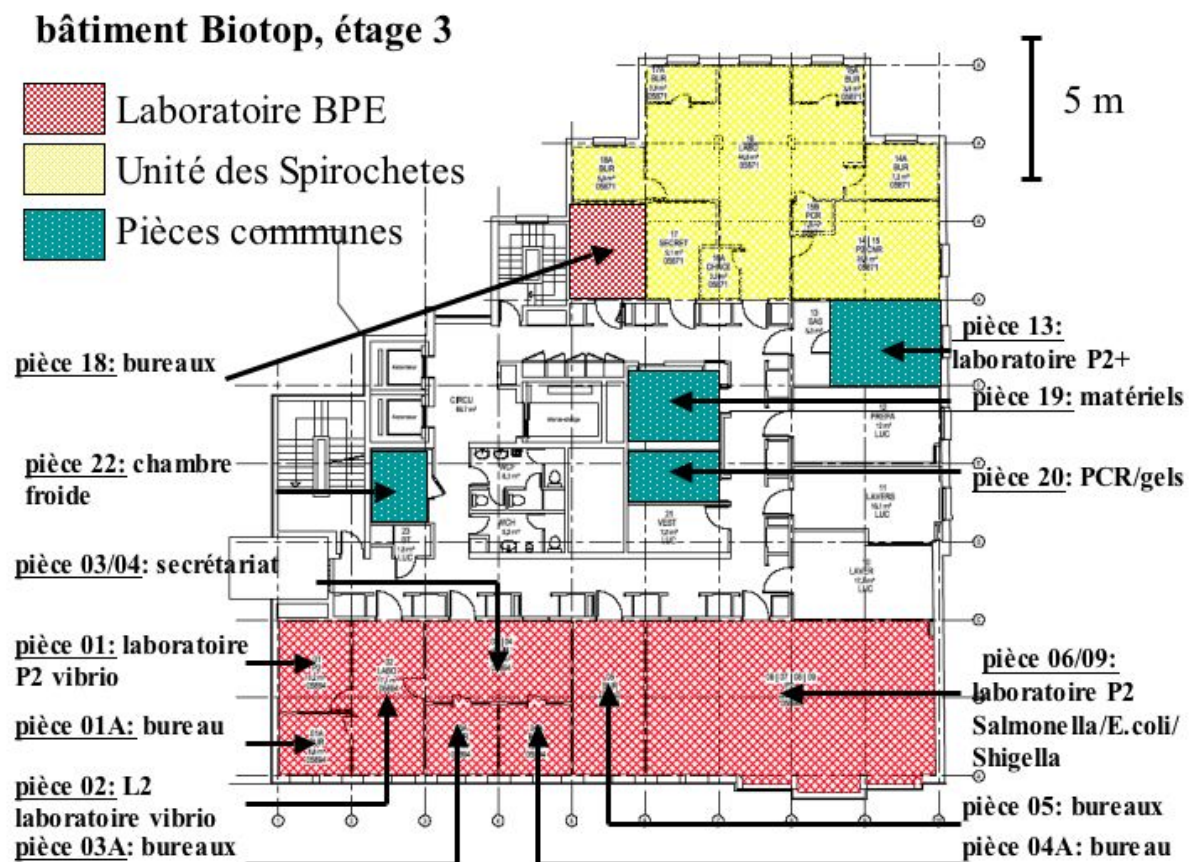
³ départ en congé maternité le 30 mai 2011 puis démission de Mme JOSSE-ROGER le 16 octobre 2011. intérim assuré successivement par Melle TRAN-HYKES (du 6 juin au 12 octobre 2011) puis par Melle VAN Dinh Ly (du 2 novembre au 31/01/2012)

1-4 Les locaux et équipements

Le CNR *Salmonella* est situé dans l'Unité de Recherche et d'Expertise des Bactéries Pathogènes Entériques (UBPE) créé à l'Institut Pasteur le 1^{er} Janvier 2010 (auparavant Laboratoire des Bactéries Pathogènes Entériques, 2008-2010, Dr F.-X. Weill. Ce centre comprend :

- Une grande pièce (72.8m²) avec 12 paillasse dont 6 sont dédiées au CNR *Salmonella* (5 techniciennes + 1 stagiaire), pour le sérotypage, la détermination de la résistance aux antibiotiques et les amplifications géniques (PCR). Les autres paillasse se répartissent en 4 pour le CNR *E. coli/Shigella* et 2 pour le CCOMS *Salmonella*,
- Trois petites pièces climatisées partagées avec l'unité postulante des Spirochètes et les 3 CNR du Laboratoire BPE : une pièce de 7,7 m² avec les électrophorèses en agarose et thermocycleurs, une pièce 13,5 m² (P2+) où se trouvent les appareils à champ pulsé et une pièce de 11,6 m² où se trouvent les agitateurs Infors, l'appareil d'acquisition d'image de gels Geldoc, les 2 congélateurs à -80°C et l'ultracentrifugeuse
- Des postes informatiques (n=21) pour toute l'équipe dans 3 bureaux.

Pour réduire les coûts, le circuit des souches est commun pour tous les CNR de l'UBPE (ouverture des paquets, enregistrement des informations épidémiologiques sur Macintosh, secrétariat, même informatique, local commun pour conserver les souches, chambre froide commune).



Matériel, équipement de la structure actuelle :

- Équipement normal de laboratoires de bactériologie : enceintes climatiques (+4°C, 30°C, 37°C, réfrigérée de 4° à 30°C), microscope...
- Poste de sécurité microbiologique de type II
- Matériel d'électrophorèse en agarose et d'hybridation, capture électronique des images^{\$} Thermocycler (x 5)^{*}
- 3 appareils d'électrophorèse en champ pulsé CHEF-DRIII (BioRad), en pièce climatisée^{*}
- Système automatisé de lecture et d'interprétation d'antibiogrammes OSIRIS (Bio-Rad) avec logiciel d'épidémiologie^{*}
- Équipement informatique : 5 ordinateurs Macintosh en réseau protégé, sauvegardes des données assurées sur disque dur externe, 1 PC
- Congélateurs à -80°C (x4)^{*}
- Laverie et autoclaves.^{\$}

*Partagé avec les autres CNR de l'UBPE

^{\$}Partagé avec les autres CNR et l'unité des Spirochètes

Moyens extérieurs à la structure :

- Centre Collaborateur OMS pour les *Salmonella*.
- Structures transversales, notamment la PF8 (Plate-forme de génotypage des pathogènes et de Santé Publique) pour le génotypage (voir paragraphe 5-6 p. 64), et la coordination des CNR et des CCOMS.
- Service informatique.

1-5 La démarche qualité

L'UBPE pour ses activités d'identification, de sérotypage et de typage moléculaire est engagée dans une **démarche Qualité** : la totalité des membres du personnel impliqué dans ces activités a suivi une formation à l'Assurance Qualité depuis 2000 et un **correspondant qualité** a été nommé pour animer le projet qualité du CNR. Le référentiel choisi est le Guide de Bonne Exécution des Analyses de Biologie Médicale (GBEA, Arrêté du 26 Novembre 1999 paru au Journal Officiel du 11 Décembre 1999).

Depuis 2002, le CNR *Salmonella* a rédigé **la plupart des modes opératoires, des procédures générales** (protocoles de milieux de culture, tampons...) et **spécifiques** (protocoles PCR, électrophorèse en champ pulsé normalisée...). Un **suivi du matériel scientifique** et une **traçabilité de la préparation des milieux de culture et des réactifs** sont également réalisés.

En 2009, du fait de notre déménagement en mars et sous l'impulsion du service Qualité, devenue direction déléguée à l'hygiène, la sécurité, la qualité, l'environnement et au développement durable (HSQE.DD), une révision de la démarche qualité a été ré-amorcée avec normalisation des procédures et mise à jour organisationnelle de l'entité. Une remise à jour de son matériel actif et des produits chimiques utiles a été effectuée en 2008. Simon Le Hello a été également nommé correspondant HSQE pour l'UBPE, et à ce titre, a mis en œuvre l'évaluation des risques du laboratoire depuis 2008.

En septembre 2010, un état des lieux des dispositions qualité des CNR et des services supports (Service QSE-DD, Pôle équipements, Département Achats, DRH,...) de l'Institut Pasteur assurant un appui efficace et maîtrisé aux CNR a été dressé.

L'HSQE.DD devenue Environnement-Sécurité-Logistique (ESL) apporte ses ressources et son expertise dans l'accompagnement du projet d'accréditation ISO 15189 partielle des CNR (envoi des actes de candidatures pour l'accréditation avant le 31/10/2012 et obtention de l'accréditation ISO 15189 partielle avant le 31 mai 2013) et complète (avant le 1/11/2016) conformément à l'ordonnance du 13 janvier 2010 relative aux activités de biologie médicale.

Projet ISO 15189 des CNR de l'Institut Pasteur :

➤ Bilan 2011 :

1. Projet piloté par le service QSE-DD en collaboration avec la Direction Médicale et la Coordination des Centres de Référence
2. Appui méthodologique par des consultants extérieurs possédant une expérience des démarches qualité d'accréditation ISO 15189
3. Discussion avec la Direction Générale de la Santé (DGS) concernant les activités spécifiques des CNR par rapport à des LBM « classiques »
4. Mise en place des dispositions en matière de gestion du matériel, RH, gestion documentaire et achats
5. Acquisition d'un logiciel informatique pour la gestion des non conformités, actions d'amélioration et audits qualité pour les CNR

➤ Perspectives 2012 :

1. Sélection des CNR avec une avancée significative dans le déploiement du plan d'action, pour le dépôt de dossier de candidature au COFRAC en octobre 2012 : Mars 2012
2. Lancement d'un GT technique pour mutualiser la méthodologie en matière de vérification/validation de méthode : mars 2012
3. Audit blanc ISO 15189 : juillet 2012
4. Revue de direction : octobre 2012
5. Dépôt de dossier au COFRAC : octobre 2012

Le CNR *Salmonella* participe chaque année au **contrôle de qualité** externe proposé par le laboratoire de référence communautaire des *Salmonella*, **CRL *Salmonella***, Pays-Bas. En 2011, les résultats du CNR *Salmonella* au sérotypage et à l'étude de sensibilité aux antibiotiques de 20 souches étaient 100% conformes aux résultats attendus.

En décembre 2009, le CNR *Salmonella* a changé de système d'exploitation des données de laboratoire passant du logiciel BactériCentre (1992, Patrick Grimont) vers Lagon (Epiconcept). Les bases de données BactériCentre 1992-2011 ont été transférées dans une base plus adaptée pour l'utilisation des algorithmes de détection des dépassements de seuil. Epiconcept a également la charge de développer un site web « Voozanoo » pour la déclaration en ligne des souches sérotypées localement (de façon à remplacer les fiches d'information reçues par courrier postal). L'algorithme de détection des épidémies a été réécrit afin d'ajouter dans la surveillance les nouveaux sérotypes ou variants de *Salmonella* ainsi que l'analyse spécifique pour la classe d'âge < 1 an.

2/ ACTIVITES D'EXPERTISE

2-1 Capacités techniques du CNR

2.1.1 Liste des techniques de référence

Les techniques disponibles au CNR *Salmonella* sont :

*** Des techniques d'identification du genre, des espèces et des sous-espèces de *Salmonella***

Bactériologie classique

- Culture sur différents milieux (Drigalski, TSA, BCP, XLT4, Hektoen, Kligler-Hajna, Mannitol-Mobilité).

- Tests biochimiques réalisés en macro-galerie :

Fermentation du Lactose, du Mannitol, du Dulcitol, du Rhamnose, du Xylose, du Mucate, du Citrate de Christensen, de l'Acétate de Trabulsi et du Glycérol. Production d'o-nitrophenyl-beta-D-galactopyranoside (ONPG), de Gaz/Glucose, de Gaz/Mannitol, de sulfure d'hydrogène (H₂S), et de la tétrathionate réductase (TTR). Activité Lysine décarboxylase (LDC), Ornithine décarboxylase (ODC), tryptophanase (Indole) et beta-glucuronidase. Culture sur Citrate de Simmons. Lyse par le phage 01. Possibilité de réalisation de micro-galerie (API 20E, BioMérieux).

Autres méthodes de différenciation d'espèces et de sous-espèces utilisables si besoin

- **Séquençage du gène *rrs*** (codant pour l'ARN 16S) **ou du gène *rpoB*** (codant pour la sous-unité bêta de l'ARN polymérase) permet de vérifier l'appartenance des souches au genre *Salmonella* (*rrs*) et aux différentes espèces et sous-espèces de *Salmonella* (*rpoB*) grâce à la comparaison des séquences obtenues à celles contenues dans la base de données de l'UBPE.

*** Des techniques d'identification des sérotypes**

- Le **sérotypage classique par agglutination**. Il nécessite l'emploi d'environ 200 antisérums (polyvalents et monovalents) polyclonaux absorbés, préparés chez le lapin. Le 1/3 des sérums est d'origine commerciale (principalement BioRad), le reste est préparé dans l'UBPE. Le sérotypage classique par agglutination reste le sérotypage de référence (ISO/TR 6579-3) et permet de mettre en évidence plus de 2600 sérotypes.

- Le **sérotypage moléculaire** d'une souche de *Salmonella*. Trois techniques permettent de compléter le typage ou de suppléer le sérotypage classique.

- **L'analyse MLST** (Multilocus sequence typing). Cette méthode est basée sur l'analyse de la séquence de 7 gènes conservés (dits gènes de ménage) après amplification génique. La base de données de l'UBPE sur BioNumerics® comprend 2097 souches de *Salmonella* (consultée le 29 mars 2012) appartenant aux sous-espèces I ou *enterica* (n=1572), II ou *salamae* (n=212), IIIa ou *arizonae* (n=45), IIIb ou *diarizonae* (n=154), IV ou *houtenae* (n=64) et VI ou *indica* (n=14) de l'espèce *enterica* et à l'espèce *bongori* (n=36) couvrant 910 sérotypes. Les résultats sont partagés avec la communauté scientifique par l'intermédiaire du

site MLST *Salmonella* de l'Environmental Research Institute de Cork (<http://mlst.ucc.ie/mlst/dbs/Senterica>) qui recense, en 2012, 1669 séquençotypes pour plus de 500 sérotypes (Achtman *et al*, PloS Pathogens, 2012, en révision).

- **Le séquençage après PCR des gènes de flagellines *fliC* et *fljB*.** Cette méthode se base sur l'analyse des gènes codant pour les 2 phases flagellaires de *Salmonella*. La base de données de l'UBPE sur BioNumerics® comprend 751 souches (consultée le 29 mars 2012) qui ont été analysées simultanément pour leurs allèles des gènes *fliC* et/ou *fljB* et pour leurs types MLST.

- **L'analyse du polymorphisme des 2 régions CRISPR** (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) par PCR puis séquençage. Plus de 3800 spacers différents ont été décrits par cette méthode et accessibles sur le site web dédié (<http://www.pasteur.fr/recherche/genopole/PF8/crispr/CRISPRDB.html>). Cette méthode originale a été mise au point au CNR *Salmonella*. (Fabre L *et al*, PloS One 2012, sous presse). Au 29 mars 2012, le CNR *Salmonella* a inventorié les CRISPR types sur 802 souches appartenant à 184 sérotypes. Il existe une corrélation nette entre CRISPR type, sérotype et type MLST.

*** Des techniques de sous-typage des *Salmonella* :**

- **L' électrophorèse en champ pulsé** (Pulsed-Field Gel Electrophoresis, PFGE) à l'aide de différentes endonucléases (méthode standardisée et de référence PulseNet, accessible à <http://www.cdc.gov/pulsenet/>).

- **L' analyse MLVA** (Multi Locus VNTR (variable numbers of tandem repeats) Analysis) pour les sérotype Typhimurium et son variant monophasique (méthode standardisée et harmonisée depuis 2011). Des schémas MLVA pour les sérotypes Enteritidis, Derby, Dublin, Typhi, Paratyphi A et Newport existent et sont en cours de validation. Une plate-forme web dédiée au MLVA est accessible sur <http://www.pasteur.fr/recherche/genopole/PF8/mlva/>.

- **La méthode CRISPOL, méthode de sous-typage à haut débit** de *S. enterica* sérotype Typhimurium et de ses variants monophasiques **basée sur** le polymorphisme des régions CRISPR. Cette méthode, mise au point au sein de l'UBPE en 2009, repose sur la détection de 68 spacers présents chez Typhimurium. Cette détection est effectuée par hybridation en milieu liquide à l'aide de 72 sondes fixées sur des microbilles grâce à la **technologie xMAP de Luminex®**. La base de données de l'UBPE sur BioNumerics® comprend 309 profils différents obtenus après analyse de 3741 souches (au 29 mars 2012).

De façon plus spécifique, le CNR *Salmonella* dispose des techniques pour :

- **Le profil d'hybridation à l'aide d'une sonde IS200** pour le sérotype Paratyphi B,

- **La recherche par PCR de la présence de prophages** pour le sérotype Typhimurium,

*** Des techniques d'étude de la sensibilité aux antibiotiques des *Salmonella***

- **L'antibiogramme** par diffusion en milieu gélosé de 16 à 32 antibiotiques testés (suivant les dernières recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie) et la détermination de la CMI par la méthode E-test® (BioMérieux®).

- **L'étude des mécanismes de résistance aux antibiotiques** (caractérisation des gènes de résistance, de leur environnement génétique et de leur support).

2.1.2 Liste des marqueurs épidémiologiques disponibles

Le sérotypage est la méthode de référence du typage des *Salmonella*. Il permet de différencier 2579 sérotypes (FX Weill et PAD Grimont « formules antigéniques des sérovars de *Salmonella* » 9^{ième} édition, 2007). Un sérotypage complet est réalisé systématiquement sur toutes les souches adressées au CNR *Salmonella*. Pour les sérotypes les plus fréquents (trois sérotypes, Typhimurium et son variant monophasique, et Enteritidis représentent près de 70% des *Salmonella* isolées chez l'homme en France en 2011), une ou plusieurs techniques de sous-typage pré-citées et adaptées au sérotype en cause seront réalisées lors des investigations de cas groupés pour apprécier la clonalité des souches et leur lien avec une souche non humaine de *Salmonella*. Parfois le profil de résistance aux antibiotiques peut être un marqueur épidémiologique utile.

2.1.3 Collection de souches

Toutes les souches adressées au CNR *Salmonella* depuis 1947 ont été conservées en tubes gélosés gardées à température ambiante. La collection du CNR *Salmonella* comprend plus de 300.000 souches. L'ensemble de tous les sérotypes connus de *Salmonella* est conservé sous forme lyophilisée au Centre Collaborateur OMS de référence et de Recherche sur les *Salmonella* (CCOMS). Certaines souches possédant des résistances particulières aux antibiotiques sont conservées à -80°C. Les informations relatives aux souches sont disponibles sur des cahiers et sur des fichiers informatiques. La mise à disposition de ces souches se fait avec l'accord du ou des responsables du CNR *Salmonella* sous forme de contrat MTA (material transfert agreement).

2.1.4 Liste des techniques recommandées par le CNR

Le **sérotypage** des souches doit être réalisé conformément au schéma de White-Kauffmann-Le Minor (WKL) (9^{ième} édition 2007), maintenu par le CCOMS (dirigé par les responsables du CNR *Salmonella*). 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 anglaise ou française à l'adresse www.pasteur.fr/ccoms/salmonella.

Le sous-typage par **électrophorèse en champ pulsé** doit être réalisé à l'aide d'un protocole standardisé sur le plan international (protocole PulseNet disponible à <http://www.cdc.gov/pulsenet/>). Des renseignements techniques sont disponibles auprès des responsables du CNR *Salmonella*.

- **L'analyse MLVA** pour les sérotype Typhimurium est standardisée et harmonisée depuis 2011. Le CNR *Salmonella* aide à la mise en place et à l'harmonisation de cette technique pour les laboratoires français. Une plate-forme web dédiée au MLVA est accessible sur <http://www.pasteur.fr/recherche/genopole/PF8/mlva/>.

- **La méthode CRISPOL, méthode de sous-typage à haut débit** de *S. enterica* sérotype Typhimurium et de ses variants monophasiques est utilisée en routine au CNR *Salmonella* (Institut Pasteur, Paris) et au Laboratoire de Sécurité des Aliments (ANSES, Maisons Alfort).

2-2 Activités d'expertise en 2011

Le CNR *Salmonella* a réalisé le sérotypage systématique de la totalité des souches reçues des laboratoires collaborateurs de son réseau et a enregistré les informations envoyées par les laboratoires collaborateurs ayant sérotypé localement leurs souches.

En 2011, le CNR *Salmonella* a enregistré **11069** isollements humains de *Salmonella* en France, dont 10483 en France métropolitaine et 586 dans les départements et territoires d'outre-mer et à Monaco. Parmi ces isollements, **8849** (7463 en 2010, soit + 18,5%) ont été des souches sérotypées par le CNR *Salmonella* et 2220 (contre 1942 en 2010, +14%) provenaient de fiches d'information adressées au CNR *Salmonella* par les laboratoires collaborateurs.

Le CNR *Salmonella* a également réalisé le sérotypage de **237** souches non humaines de *Salmonella* isolées chez l'animal, dans des aliments ou dans l'environnement et **284** souches de *Salmonella* isolées chez l'homme ou l'animal dans le cadre d'études, le plus souvent avec des pays étrangers (Djibouti, Luxembourg, Madagascar, Maroc, Niger, République centrafricaine et Sénégal).

Il est intéressant de noter que 113 souches (1,2%) envoyées pour sérotypage de *Salmonella* se sont avérées être des bactéries autre que *Salmonella*.

2.2.1. Activité de sérotypage, CNR *Salmonella*, 2007 à 2011

	2007	2008	2009	2010	2011
Souches d'origine humaine reçues au CNR <i>Salmonella</i>	5628	7439	7464	7463	8849
Fiches-informations sur les souches d'origine humaine sérotypées par les laboratoires	2496	2939	2483	1942	2220
Total souches d'origine humaine	8124	10378	9947	9405	11069

2.2.2. Activité de typage par électrophorèse en champ pulsé (PFGE), CNR *Salmonella*, 2005 à 2011

Année	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Nombre de typage par ECP	448	326	287	352	564	403	251

Cette activité, initiée en 2003, est variable d'une année sur l'autre en fonction des investigations d'épidémies et des travaux de recherche. Le CNR *Salmonella* utilise les conditions de migration et le marqueur préconisés par le protocole PulseNet (<http://www.cdc.gov/pulsenet/>) ce qui permet de comparer les profils entre les laboratoires sur le plan national (notamment avec l'ANSES dans le cadre de la comparaison des souches humaines et non humaines) et international.

2.2.3. Activité de typage par la méthode MLVA, CNR *Salmonella*, 2005 à 2011

Année	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Nombre de typage par MLVA	127	135	266	308	138	280	869

Cette méthode a été mise en route au CNR *Salmonella* pour le sérotype Typhimurium en 2005 et pour le sérotype Enteritidis en 2006. Elle a été validée sur une collection de souches représentatives de la biodiversité et bien caractérisées sur le plan épidémiologique. Cette méthode implique la réalisation de 5 à 10 amplifications par PCR par souche analysée. Le CNR *Salmonella* est impliqué dans la standardisation et l'harmonisation de cette technique à l'échelle internationale.

2.2.4. Activité de typage par la méthode MLST, CNR *Salmonella*, 2006-2011

La technique de Multi-Locus Sequence Typing qui consiste en l'analyse de séquences de 7 gènes de ménage est utilisée en méthode alternative par le CCOMS dans la description du répertoire des sérotypes tels que décrits par le schéma de WKL. Cette technique peut décrire plusieurs séquençotypes au sein même de certains sérotypes (dits alors polyphylétiques). Le CNR et le CCOMS *Salmonella* ont ainsi effectué 2097 typages appartenant à 910 sérotypes différents.

2.2.5. Activité de typage de *S. enterica* sérotype Typhimurium et ses variants monophasiques par la méthode CRISPOL, 2010-2011

Un sous-typage à haut débit de *S. enterica* sérotype Typhimurium et des variants monophasiques ou immobiles de Typhimurium basée sur le polymorphisme des régions CRISPR à l'aide de la technologie xMAP de Luminex a été développée au CNR *Salmonella* et dénommée CRISPOL. Depuis 2010, les souches humaines sont testées en routine. Ainsi en 2011, près de 2000 souches humaines ont été testées (au 2 avril 2012) contre 1362 humaines en 2010. La base de donnée du CNR *Salmonella* comprend un total de 309 profils CRISPOL pour 3739 souches de sérotypes Typhimurium (n=1954) et variants monophasiques (n=1773, principalement de sérotype 4,5,12 :i :-) et de rares souches immobiles.

3/ ACTIVITES DE SURVEILLANCE

3-1 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections

3.1.1 Le réseau de laboratoires correspondants du CNR *Salmonella*

L'Unité des Entérobactéries à l'Institut Pasteur (Paris) a été renommée en 2001 « Unité de Biodiversité des Bactéries Pathogènes Emergentes » (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*, *Shigella*). De nombreux directeurs de laboratoires de biologie médicale (LABM) correspondants sont des anciens élèves des cours de l'Institut Pasteur.

Ce réseau de surveillance par les LABM est unique en France pour plusieurs raisons:

- son ancienneté (depuis l'après-guerre),
- le nombre important et stable de LABM participants (autour de 35%),
- l'adhésion volontaire des LABM au système de surveillance des infections dues aux *Salmonella*, soit par l'envoi de souches pour sérotypage, soit par l'envoi de compte rendu de sérotypage si celui-ci a été fait dans le laboratoire expéditeur (fiche-information).

La participation des LABM est essentielle à la surveillance des infections dues aux *Salmonella* survenant en France. Sa pérennité dans la durée est une préoccupation de tous les instants pour les biologistes du CNR *Salmonella* : conseils techniques par téléphone ou réponse aux demandes précises des LABM (bibliographie, données épidémiologiques...). La limitation de la commercialisation à 85 sérums monovalents (sur env 200 nécessaires au sérotypage complet d'une souche de *Salmonella*), le coût des sérums, la gestion difficile des stocks de sérums sur le plan de l'assurance-qualité et le renvoi des résultats le plus rapidement possible aux LABM fait que le CNR *Salmonella* est une entité incontournable pour le sérotypage en routine.

En 2011, 1392 laboratoires d'analyses médicales (contre 1361 en 2010) répartis en **348 laboratoires de centres hospitaliers** (contre 350 en 2010) **et 1044 LABM privés** (contre 1011 en 2010) de France métropolitaine et des départements et territoires d'outre-mer ont adressé des souches au CNR *Salmonella*. Le nombre de laboratoires du réseau reste stable depuis 2003 (1411 laboratoires, 331 CH et 1080 LABM). Le regroupement d'activité des laboratoires qui s'est amplifié ces dernières années depuis l'ordonnance du 13 janvier 2010 (obligeant les laboratoires à être accrédité selon la norme NF EN ISO/CEI 15 189) a pour conséquence une diminution des LABM en France. Cette diminution est confirmée au regard des inscriptions au CNQ en bactériologie générale (2253 laboratoires participants au 2^{ème} semestre 2011 contre 3380 au 1^{er} semestre 2009, - **33%**, données AFSSAPS). Ainsi en 2011, 1392 sur 2253 laboratoires ayant la capacité d'effectuer la bactériologie ont envoyé des souches au CNR *Salmonella* (62%).

Le laboratoire Biomnis (ex Marcel Mérieux) globalise le plus grand nombre de souches transférées au CNR *Salmonella* avec 999 souches en 2011 (915 en 2010).

3.1.2 Définition de l'échantillon de souches isolées

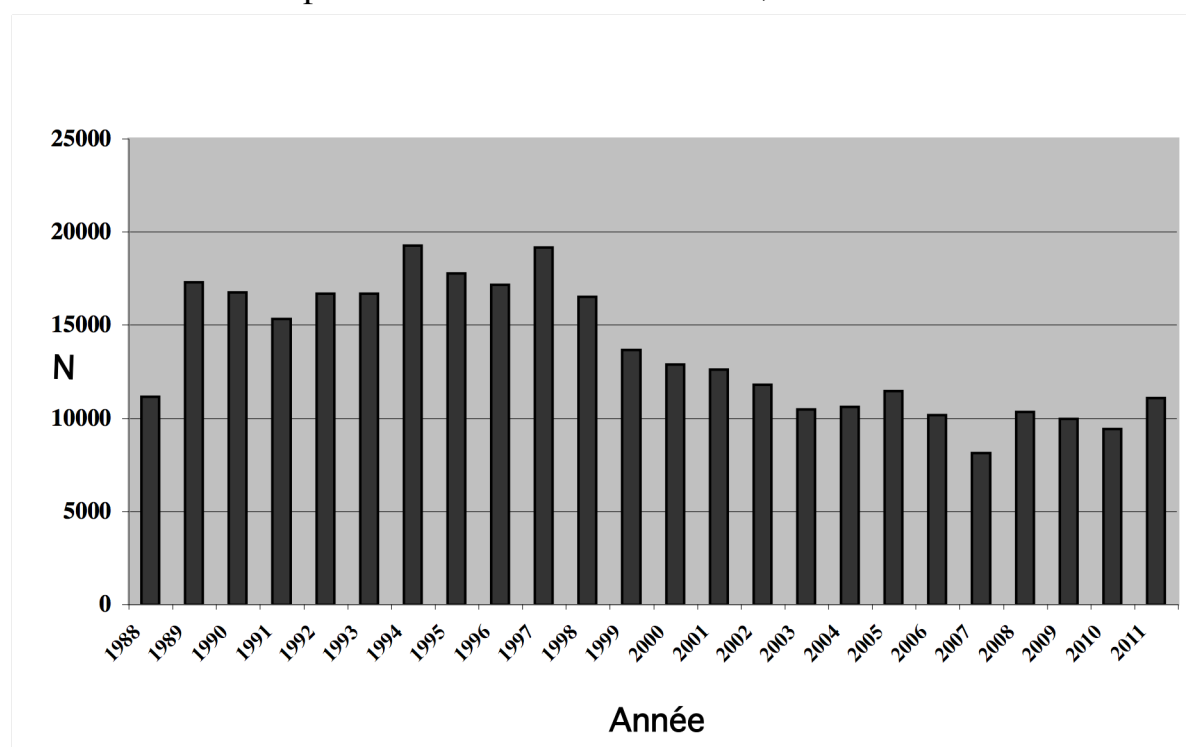
Le CNR *Salmonella* participe à la surveillance des salmonelloses en **sérotypant toutes les souches** de *Salmonella* envoyées par les laboratoires collaborateurs et en collectant les informations sur les souches dont le sérotype a été déterminé par le laboratoire correspondant.

3.1.3 Analyse de la distribution des différents sérotypes et analyse des tendances

En **2011**, le CNR *Salmonella* a enregistré **11069** isollements humains de *Salmonella* en France métropolitaine, dans les départements et territoires d'outre-mer et à Monaco. Parmi ces **11069** isollements, **8849** ont été des souches sérotypées par le CNR *Salmonella* et **2220** provenaient de fiches d'information adressées au CNR *Salmonella* par les laboratoires collaborateurs.

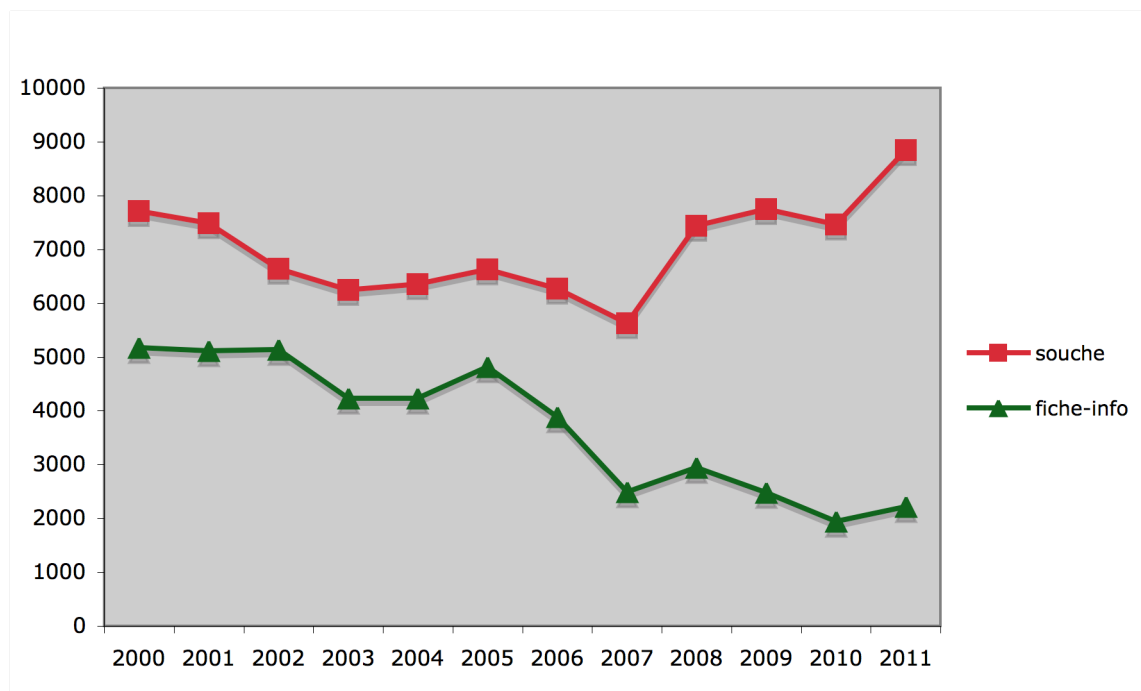
3.1.3.1 Nombre annuel de souches de *Salmonella* d'origine humaine répertoriées au CNR *Salmonella*, 1988-2011

Figure 1. Nombre annuel de souches de *Salmonella* d'origine humaine répertoriées au CNR *Salmonella*, 1988-2011



Entre 2008 et 2010, le nombre d'isolements de *Salmonella* reçus au CNR *Salmonella* était remarquablement stable autour des 7450 souches reçues. Ainsi, l'augmentation du nombre de souches reçues en 2011, +18,5% avec près de 1400 souches supplémentaires, est notable. Cette augmentation s'accompagne aussi d'une augmentation du nombre de fiches d'information reçues en 2011 au CNR *Salmonella*, qui était plutôt en constante diminution depuis 2008.

Figure 2. Répartition des enregistrements au CNR *Salmonella* entre 2000 et 2011



3.1.3.2 Répartition des 20 principaux sérotypes de *Salmonella*, 2000, 2005, 2009-2011

Rang	Distribution des sérotypes (n) par année*				
	2000	2005	2009	2010	2011
1	Enteritidis (4656)	Typhimurium (3992)	Typhimurium (3867)	Typhimurium (3027)	Typhimurium (3600)
2	Typhimurium (3800)	Enteritidis (3638)	Enteritidis (1777)	Enteritidis (1711)	<u>1</u> , 4, [5], 12:i:- (2248)
3	Hadar (787)	Agona (274)	<u>1</u> , 4, [5], 12:i:- (1011)	<u>1</u> , 4, [5], 12:i:- (1098)	Enteritidis (1809)
4	Virchow (321)	Infantis (210)	Hadar (177)	Kentucky (208)	Infantis (187)
5	Heidelberg (226)	Typhi (187)	Typhi (170)	Newport (191)	Napoli (151)
6	Infantis (209)	Derby (158)	Derby (160)	Typhi (181)	Kentucky (150)
7	Brandenburg (187)	Hadar (147)	Newport (139)	Derby (167)	Newport (149)
8	Derby (164)	Virchow (142)	Infantis (134)	Panama (148)	Derby (147)
9	Typhi (152)	Newport (133)	Kentucky (130)	Infantis (128)	Panama (146) Typhi (146)
10	Newport (137)	Panama (124)	Panama (107)	Napoli (100)	
11	Panama (125)	<u>1</u> , 4, [5], 12:i:- (101)	Virchow (85)	Dublin (81)	Dublin (99)
12	Dublin (105)	Manhattan (95)	Napoli (81)	Hadar (76)	Saintpaul (86)
13	Indiana (87)	Napoli (93)	Saintpaul (77)	Corvallis (70)	Montevideo (67) Virchow (67)
14	Blockley (83)	Indiana (86)	Dublin (74)	Kottbus (66) Virchow (66)	
15	<u>1</u> , 4, [5], 12:i:- (75)	Brandenburg (82)	Montevideo (57)		Bovismorbificans (56)
16	Bredeney (63)	Dublin (73)	Agona (56)	Saintpaul (64)	Hadar (55)
17	Bovismorbificans (58)	Manhattan (62)	Bredeney (52) Rissen (52)	Montevideo (61)	Agona (51) Weltevreden (51)
18	Livingstone (56)	Worthington (55)		Rissen (60)	
19	Montevideo (51)	Kentucky (48)	Paratyphi A (49)	Bovismorbificans (59)	Brandenburg (50) Rissen (50)
20	Agona (50)	Dublin (45)	Brandenburg (47)	Brandenburg (56)	

*données incluant les souches adressées au CNR *Salmonella* et les comptes-rendus de sérotypage

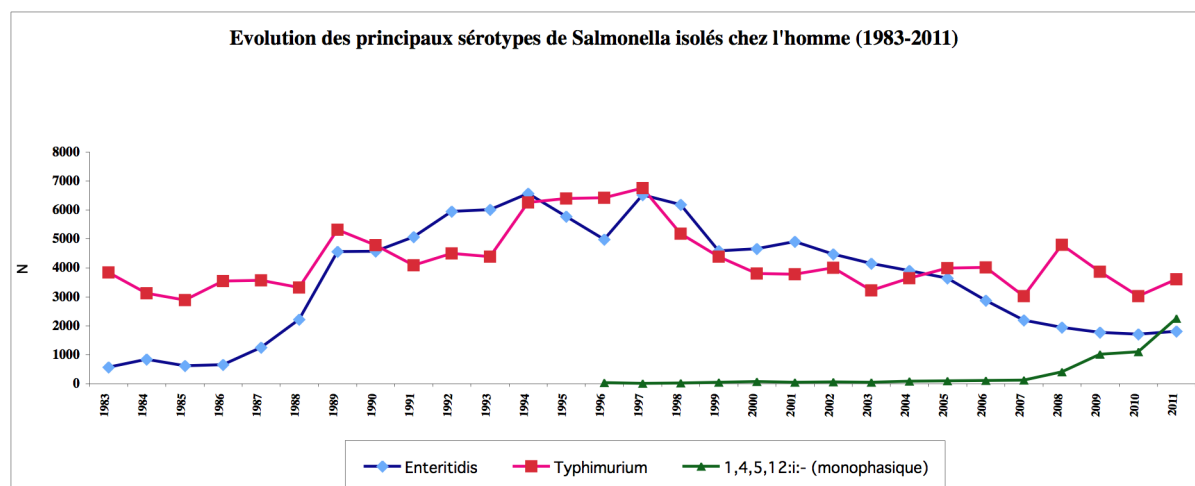
Depuis 2005, le sérotype prédominant est Typhimurium alors que le sérotype Enteritidis est en baisse constante et passe à la 3ème place en 2011. Le sérotype de formule antigénique 1, 4, [5], 12 :i :- (variant monophasique de Typhimurium) prend une place prépondérante parmi les isoléments de salmonelles en France, en constante augmentation d'année en année depuis 2008. Le sérotype Kentucky est un sérotype émergent, associé à des souches hautement résistantes aux fluoroquinolones et au départ acquises en Afrique puis qui s'est récemment étendu au Moyen-Orient et en Asie du Sud-Est.

3.1.3.3 Proportion de souches par rapport aux compte-rendus de sérotypage

La part représentée par les comptes-rendus de sérotypage (ou fiches d'information) dans le total des isollements enregistrés au CNR *Salmonella* est en constante diminution depuis 2005. Il ne représente en 2011 qu'un cinquième des isollements enregistrés (tous sérotypes confondus) alors qu'elle était supérieure à 40% avant 2005. Les sérotypes Typhimurium et Enteritidis représentent à eux seuls 95% des fiches d'information reçues au CNR *Salmonella*. Cette tendance est vraisemblablement liée aux coûts et à la gestion des antisérums dans le cadre d'une assurance-qualité engagée. En contre partie, l'analyse épidémiologique en temps réel des sérotypes sur souches reçues au CNR *Salmonella* permet d'augmenter la rapidité de détection des phénomènes anormaux.

	Tous sérotypes	Enteritidis	Typhimurium	<u>1</u> , 4, [5],12:i:-	Typhi
Souches de <i>Salmonella</i> reçues en :					
2005	6629	1525	1829	101	187
2006	6274	1502	1852	113	148
2007	5628	1264	1632	122	120
2008	7439	1183	2714	409	138
2009	7464	1185	2101	996	165
2010	7463	1175	1714	1098	162
2011	8849	1265	2018	2232	146
Compte-rendus reçus en:					
2005	4810	2113	2163	0	0
2006	3880	1376	2161	0	0
2007	2496	923	1387	0	0
2008	2939	758	2073	1	0
2009	2483	592	1766	11	5
2010	1942	536	1313	0	19
2011	2220	544	1582	16	0
Total :					
2005	11439	3638	3992	101	187
2006	10154	2878	4013	113	148
2007	8124	2187	3019	122	120
2008	10378	1941	4787	410	138
2009	9947	1777	3867	1011	170
2010	9405	1711	3027	1098	181
2011	11069	1809	3600	2248	146
Proportion compte-rendus de sérotypage/total (%) en :					
2005	42	58,1	54,2	0	0
2006	38,2	47,8	53,8	0	0
2007	30,7	42,2	45,9	0	0
2008	28,3	39	43,3	0,2	0
2009	25	33,3	45,7	1,1	2,9
2010	20,6	31,3	43,4	0	10,5
2011	20	30,1	43,9	0,7	0

3.1.3.4 Nombre d'isolements annuels des sérotypes Enteritidis, Typhimurium et variant monophasique 1,4,[5],12:i:- en France, 1983-2011



3.1.3.5 Répartition par sites de prélèvement des souches de *Salmonella* reçues au CNR *Salmonella* entre 2005 et 2011

Sites de prélèvement	2005	2008	2009	2010	2011
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Selles	5659 (86,4)	6221 (83,6)	5957 (79,8)	6285 (84,2)	7866 (88,9)
Sang	435 (6,5) ¹	453 (6,1) ²	461 (6,2) ³	503 (6,7) ⁴	481 (5,4) ⁵
Urines	204 (3,1)	209 (2,8)	248 (3,3)	285 (3,8)	301 (3,4)
Pus	16 (0,2)	10 (0,1)	7 (<0,1)	11 (0,1)	8 (<0,1)
Bile	5 (0,1)	1 (<0,1)	3 (<0,1)	2 (<0,1)	3 (<0,1)
LCR	1 (<0,1)	0	1 (<0,1)	1 (<0,1)	4 (<0,1)
Autres	83 (1,2)	81 (1,1)	95 (1,3)	111 (1,5)	122 (1,4)
Inconnu	151 (2,3)	464 (6,2)	692 (9,3)	265 (3,6)	64 (0,7)

^{1,2,3,4} Le % tient compte des souches de serotypes Typhi et Paratyphi A.

¹Pour les souches non-Typhi et non-Paratyphi A, le pourcentage est de 4,1%.

²Pour les souches non-Typhi et non-Paratyphi A, le pourcentage est de 4,2%.

³Pour les souches non-Typhi et non-Paratyphi A, B (dt-) et C le pourcentage est de 4,1%.

⁴Pour les souches non-Typhi et non-Paratyphi A, B (dt-) et C, le pourcentage est de 4,5%.

⁵Pour les souches non-Typhi et non-Paratyphi A, B (dt-) et C, le pourcentage est de 3,7%.

3.1.3.6 Distribution par tranches d'âge des patients dont les souches de *Salmonella* ont été reçues au CNR *Salmonella* entre 2005 et 2011

	2005¹	2008²	2009	2010	2011
Classes d'âge	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
<1 an*	586 (9)	407 (5,5)	455 (6,1)	549 (7,4)	623 (7)
1-5 ans*	1616 (24,7)	1979 (26,6)	2090 (28)	1928 (25,8)	2411 (27,2)
6-14 ans	913 (13,9)	1221 (16,4)	1189 (15,9)	1042 (14)	1333 (15,1)
15-64 ans	2306 (34,7)	2711 (36,4)	2632 (35,3)	2768 (37,1)	3236 (36,6)
>65 ans	937 (14,3)	1005 (13,5)	1026 (13,7)	1114 (14,9)	1221 (13,8)
Inconnu	188 (2,9)	116 (1,6)	72 (1,0)	62 (0,8)	25 (0,3)

*Les classes d'âge <1 an et 1-5 ans ont fait l'objet de reclassement en 2009. Ainsi, les données générées pour 2005-2009 pour ces classes d'âge annulent et remplacent les données des rapports précédents.

¹Une épidémie nationale à *Salmonella enterica* sérotype Agona a été décrite en 2005 chez les enfants de moins de 1 an par consommation de poudre de lait infantile contaminée (154 cas).

²Une épidémie nationale à *Salmonella enterica* sérotype Give a été décrite en 2008 chez les enfants de moins de 1 an par consommation de poudre de lait infantile contaminée (58 cas).

3.1.3.7 Nombre de souches reçues au CNR *Salmonella* par régions (basée sur le code postal du patient), 2005-2011

	2005	2008*	2009*	2010*	2011*
Alsace	135	179 (12)	255 (30)	248 (21)	256 (13)
67-68					
Aquitaine	387	352 (2)	366 (1)	348 (2)	490 (4)
24-33-40-47-64					
Auvergne	135	149 (17)	161 (34)	152 (29)	203 (49)
03-15-43-63					
Bourgogne	148	174 (38)	178 (50)	131 (33)	206 (55)
21-58-71-89					
Bretagne	200	225 (16)	216 (27)	239 (22)	278 (33)
22-29-35-56					
Centre	230	270 (0)	276 (51)	265 (31)	222 (1)
18-28-36-37-41-45					
Champagne-Ardenne	83	116 (4)	119 (8)	99 (2)	163 (4)
08-10-51-52					
Corse	26	51 (13)	37 (4)	39 (10)	57 (3)
2A-2B					
Franche-Comté	121	173 (21)	150 (27)	115 (15)	119 (19)
25-39-70-90					
Ile-de-France	1702	1567 (5)	1452 (12)	1422 (11)	1498 (17)
75-77-78-91-92-93-94-95					
Languedoc-Roussillon	248	421 (48)	482 (73)	372 (53)	538 (46)
11-30-34-48-66					
Limousin	71	90 (1)	96 (0)	59 (0)	64
19-23-87					
Lorraine	146	188 (5)	172 (2)	176 (3)	250 (9)
54-55-57-88					
Midi-Pyrénées	428	412 (7)	360 (20)	379 (13)	722 (25)
09-12-31-32-46-65-81-82					
Nord-Pas-de-Calais	238	309 (5)	310 (4)	379 (4)	275 (3)
59-62					
Basse-Normandie	123	132 (0)	128 (0)	176 (0)	173
14-50-61					

Haute-Normandie 27-76	184	159 (0)	96 (1)	96 (0)	121 (1)
Pays de la Loire 44-49-53-72-85	270	412 (41)	354 (17)	438 (64)	500 (56)
Picardie 02-60-80	130	189 (0)	142 (2)	118 (3)	190 (3)
Poitou-Charentes 16-17-79-86	209	187 (0)	190 (0)	307 (3)	304 (1)
Provence-Alpes-Côte d'Azur 04-05-06-13-83-84	360	481 (100)	538 (143)	420 (93)	580 (99)
Rhône-Alpes 01-07-26-38-42-69-73-74	562	809 (371)	901 (481)	920 (478)	1059 (531)
TOTAL Métropole	6136	7045	6979	6898	8268
Monaco	7	6 (0)	9 (0)	15 (0)	4
Guadeloupe	75	50 (10)	102 (8)	143 (15)	100 (10)
Martinique	91	63 (4)	58 (8)	85 (10)	109 (11)
Guyane	116	123 (0)	200 (0)	175 (0)	165
La Réunion	65	42 (5)	58 (8)	64 (0)	85 (2)
Mayotte	62	45 (0)	42 (0)	43 (0)	47
Polynésie Française	0	21 (0)	13 (0)	31 (0)	67
St Pierre et Miquelon	0	0	0	1 (0)	0
Nouvelle Calédonie	0	5 (0)	3 (0)	3 (0)	4

*total des souches reçues (souches envoyées par Biomnis)

La donnée « code postal du patient » est présente pour 6610 souches reçues au CNR *Salmonella* en 2011 (74,7%). Pour les 2239 souches non renseignées, le code postal du laboratoire a été pris par défaut (1 souche a été envoyée au CNR sans adresse).

Depuis juillet 2008, le laboratoire Biomnis envoie systématiquement toutes les souches de salmonelles au CNR *Salmonella* (995 souches envoyées en 2011). Ce laboratoire spécialisé collecte les souches sur le plan national et dans les DOM-TOM avec toutefois une dominance forte pour la Région Rhône-Alpes (50% des isollements de cette région) et Provence-Alpes-Côte d'Azur (17%).

3.1.3.8 Évaluation de la représentativité et l'exhaustivité du système de surveillance de *Salmonella* en France, 2008

En 2009, une étude collaborative entre le CNR *Salmonella*, le Contrôle National de Qualité (CNQ) de l'Afssaps et l'InVS a été engagée. Un questionnaire a été adressé le 08 avril 2009 à 3375 laboratoires de biologie médicale (LABM) de métropole et des DOM-TOM ayant déclaré pratiquer des analyses de bactériologie générale afin de recenser les cas de salmonelloses confirmées en 2008. Les résultats majeurs qu'il faut retenir :

- Nombre total déclaré d'isolement de *Salmonella* (une par patient)

Parmi les 3217 laboratoires répondants (95,3%), 2282 ont déclaré avoir isolé au moins une *Salmonella* en 2008. Au total, ces 2282 laboratoires ont déclaré avoir isolé **15665 souches de *Salmonella***, **60%** de ces souches provenant de **laboratoires privés** et près de **40%** de **laboratoires hospitaliers**.

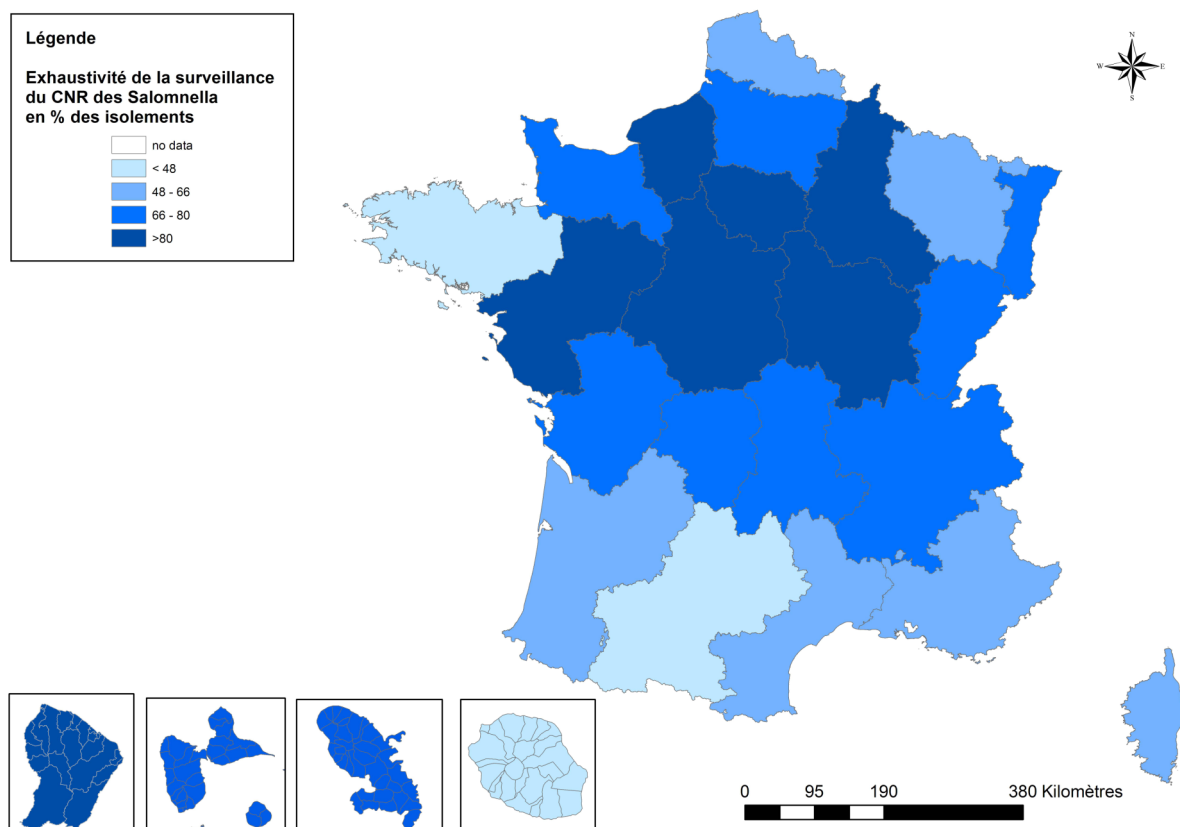
- Exhaustivité et représentativité du CNR *Salmonella*

Globalement, près d'une souche sur 2 (48%) isolée en France a fait objet d'un envoi au CNR et près d'une souche sur 5 (19%) isolée en France a fait objet d'une fiche reçue au CNR. Au

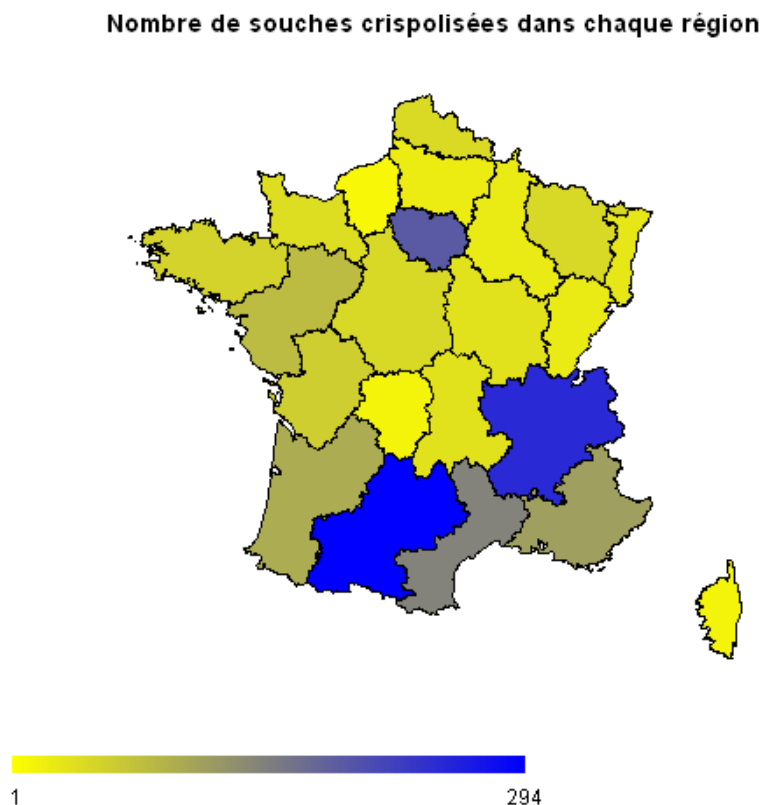
total, près des 2/3 des souches (66%) de *Salmonella* isolées en France ont fait l'objet d'un envoi au CNR, soit sous forme de souches soit sous forme de fiches d'information.

Statut laboratoire	Laboratoires n	Données CNQ-AFSSAPS		Données CNR souches + fiches infos	Exhaustivité du CNR
		Laboratoires répondants n (%)	Salmonella n (%)	Salmonella n (%)	Salmonella %
Hospitalier	389	376 (15,0)	6138 (39,2)	4858 (46,7)	79,1%
Privé	2814	2117 (84,4)	9467 (60,4)	5534 (53,3)	58,5%
Autres	14	14 (0,6)	60 (0,4)	0 (0,0)	0%
TOTAL	3217	2507 (100,0)	15665 (100,0)	10392 (100,0)	66,3%

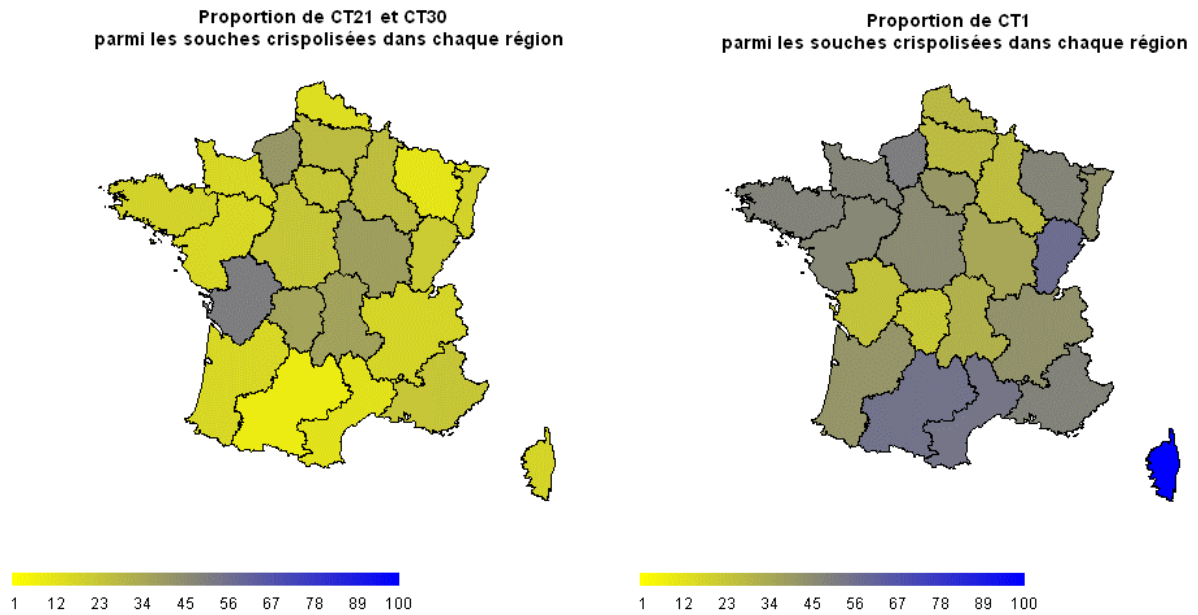
Exhaustivité/représentativité des souches reçues au CNR *Salmonella* (souches, fiches et total) selon la région des laboratoires.



3.1.3.9 Distribution des principaux CRISPOL types des souches crispolisées (*S. enterica* sérotype Typhimurium et ses variants monophasiques) en France métropolitaine en 2011.



Le nombre de souches crispolisées en 2011 n'est pas exhaustif : n=1914 (832 Typhimurium et 1082 variants monophasiques) pour N=4277 souches (2018 Typhimurium et 2232 variants monophasiques). La crispolisation des souches est d'abord chronologique (complet pour le 1^{er} semestre) et à la demande des investigations menées en 2011. Ainsi, les régions Ile-de-France et Rhône-Alpes, régions les plus grandes pourvoyeuses de souches au CNR *Salmonella*, sont bien représentées. La région Midi-Pyrénées est également sur-représentée en lien avec l'épidémie de salmonelloses à *S. enterica* 4,[5],12:i:- survenue en juin-juillet 2011 (cf paragraphe 3-4, p.60).



Le CT21 et le CT30 correspondent aux CRISPOL types associés au clone DT104 de Typhimurium (Fabre *et al*, PloS One 2012). Il est intéressant de noter pour 2011 que ce clone est distribué majoritairement (proportion >50%) dans certaines régions (Poitou-Charente, Limousin, Auvergne, Bourgogne et Haute-Normandie). Il est intéressant de faire le parallèle avec l'enquête CNQ 2008 (cf paragraphe 3.1.3.8, p.25) où la répartition des sérotypes Typhimurium indique les prévalences (nb de Typhimurium/nb de *Salmonella* tous sérotypes) les plus importantes, par ordre décroissant, dans les régions de Basse et Haute Normandie (65,5 et 62,7% respectivement), Limousin (62%) et Auvergne (59,1%) pour une proportion nationale moyenne de 46,3%.

Le CT1 est majoritairement associé au clone « ASSuTe » du variant monophasique 4,5,12:i:-. Ce clone a présenté le risque alimentaire principal pour l'homme en France en 2011 avec de multiples signalements et investigations microbiologiques par le CNR *Salmonella* (cf paragraphe 3.4, p.60). La distribution est nationale mais les proportions les plus importantes (>70%) se concentre dans le Nord-Ouest, l'Est et Midi-Pyrénées-Languedoc-Roussillon.

3.1.3.9 Le sérotype Typhi en 2011

En 2011, 146 souches de *S. enterica* sérotype Typhi isolées chez 138 patients ont été répertoriées au CNR *Salmonella*. Le tableau ci-dessous précise, quand il a été indiqué sur la fiche de renseignement, le lieu de la contamination probable de 2006 à 2011.

Pays de contamination	Nombre de souches					
	2006	2007	2008	2009	2010	2011
<i>Afrique</i>	<i>26</i>	<i>25</i>	<i>30</i>	<i>26</i>	<i>40</i>	<i>31</i>
Afrique (sans précision)			1	1		2
Algérie	2	1	3	2	3	1
Angola				1		
Benin			1	1		1
Burkina Faso	1	1			4	1
Cameroun	3	3	1	1	3	2
Centrafrique	1			1		1
Comores	2			2		1
Congo			1	3		
Côte d'Ivoire	4	3	1		5	1
Egypte	1		1	1	1	
Guinée		2			7	1
Kenya					1	
Madagascar	1	1			3	5
Mali	1	1	3	1	3	4
Maroc	2	6	10	9	5	5
Mauritanie	1				1	
Niger	1					
Nigeria				1		
Sénégal	3	4	8	1		6
Tchad		1		1	1	
Togo	1				1	
Tunisie	2	2			2	
<i>Asie</i>	<i>20</i>	<i>15</i>	<i>17</i>	<i>24</i>	<i>41</i>	<i>32</i>
Asie (sans précision)				1		
Bengladesh	1	1	1	2	2	7
Cambodge	1		1	1	1	1
Inde	12	6	13	9	24	18
Indonésie		1		2		
Irak		1				
Liban					1	
Népal						1
Pakistan	6	6	1	9	11	4
Palestine			1			
Sri Lanka					1	1
Vietnam					1	
<i>Amérique</i>	<i>3</i>	<i>1</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>3</i>	<i>5</i>

Chili			1			
Guatemala						1
Haïti	1		1	1		
Mexique	2	1		3	3	4
République dominicaine			1			
<i>Europe</i>	<i>1</i>	<i>1</i>		<i>23</i>	<i>4</i>	<i>1</i>
Espagne		1				1
France ¹				23	3	
Italie	1				1	
<i>DOM-TOM</i>	<i>26</i>	<i>48</i>	<i>47</i>	<i>49</i>	<i>36</i>	<i>40</i>
Guadeloupe		1	1	5	1	2
Guyane	4	10	9	14	12	4
Martinique				1		
Mayotte	21	37	34	26	22	30
Réunion	1		3	3	1	4
TOTAL	76	90	97	126	124	109

¹ En 2009, deux épidémies à *S. enterica* sérotype Typhi sont survenues dans les départements du Nord et du Rhône lors de repas familiaux préparés par un porteur du bacille et qui ont nécessité l'hospitalisation de 18 et 5 personnes, respectivement. A noter que lors du repas du Rhône, il y avait une co-infection à sérotype Typhi et sérotype Paratyphi A. En 2010, Un cuisinier d'un restaurant du XIXème arrondissement de Paris, porteur asymptomatique de *S. enterica* sérotype Typhi, a été la cause de 2 cas de fièvre typhoïde chez le personnel de ce même restaurant (serveuse et vigile).

3.1.3.10 Le sérotype Paratyphi A en 2011

En 2011, 32 souches de *S. enterica* sérotype Paratyphi A ont été répertoriées au CNR *Salmonella* pour 32 patients. Le tableau ci-dessous précise, quand il a été indiqué sur la fiche de renseignement, le lieu de la contamination.

Pays de contamination	Nombre de souches					
	2006	2007	2008	2009	2010	2011
<i>Afrique</i>	<i>14</i>	<i>12</i>	<i>11</i>	<i>7</i>	<i>2</i>	<i>3</i>
Algérie					1	
Benin				1		
Burkina Faso		1				
Egypte			1			
Guinée			1			
Maroc	1	1				
Sénégal ¹	13	10	8	6	1	3
Tchad			1			
<i>Asie</i>	<i>18</i>	<i>14</i>	<i>17</i>	<i>17</i>	<i>24</i>	<i>21</i>
Asie (sans précision)	2					
Afghanistan						1
Bengladesh		1	1	2	2	
Birmanie		1				
Cambodge	1					
Chine	1				1	
Inde	12	8	11	13	10	16
Indonésie				1		1
Laos						1
Népal		1	1		6	
Pakistan	1	3	4	1	3	1
Sri Lanka					1	
Thaïlande					1	
Turquie	1					
Vietnam						1
<i>Amérique</i>					<i>2</i>	
Brésil					2	
<i>Europe</i>				<i>5</i>		
France ²				5		
TOTAL	32	26	28	29	28	24

¹ Une épidémie de *S. enterica* sérotype Paratyphi A a été notifiée en Bretagne dans une équipe de coureurs cyclistes (n=5) ayant participé au Tour du Sénégal 2009.

² Un repas contaminant est survenu chez 5 personnes dans le département du Rhone (co-infection avec *S. enterica* sérotype Typhi).

3.1.3.11 Le sérotype Paratyphi B en 2011

Le sérotype Paratyphi B est associé à des fièvres paratyphoïdes ou à des diarrhées fébriles. Historiquement, les souches se différencient en fonction de leur capacité à fermenter le d-tartrate (dt). Ainsi d'un point de vue phénotypique, on peut subdiviser les souches de sérotype Paratyphi B en biotype dt- associées à une pathologie de type fièvre typhoïde et en biotype dt+ (ou Java) associées à de simples diarrhées.

En 2011, 20 souches de *S. enterica* sérotype Paratyphi B de biotype dt- ont été répertoriées au CNR *Salmonella* pour 15 patients.

Le tableau ci-dessous précise, quand il a été indiqué sur la fiche de renseignement, le lieu de la contamination.

Pays de contamination	Nombre de souches			
	2008	2009	2010	2011
<i>Afrique</i>	<i>1</i>	<i>3</i>	<i>1</i>	<i>2</i>
Algérie				1
Egypte		1		
Maroc	1	1	1	1
Tunisie		1		
<i>Asie</i>	<i>3</i>	<i>10</i>	<i>8</i>	<i>2</i>
Inde			1	
Turquie	3	10	7	2
<i>Amérique</i>	<i>1</i>	<i>1</i>	<i>3</i>	
Amériques (sans précision)	1			
Chili			2	
Pérou		1	1	
TOTAL	5	14	12	4

3.1.4 Contribution à la surveillance nationale en interface avec l'InVS

3.1.4.1 Relevés périodiques envoyés à l'InVS :

Relevés hebdomadaires et déclaration obligatoire:

- **foyers de cas groupés** d'infections à *Salmonella* signalés par les laboratoires correspondants (229 messages en 2011),
- informations épidémiologiques 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,
- compte-rendus de l'analyse d'un algorithme R aidant à la détection d'événements épidémiques

Relevés annuels :

Edition annuelle d'un **rapport d'activité** du CNR *Salmonella*.

Relevés ponctuels :

- réponses du CNR *Salmonella* à des demandes d'information émanant de l'InVS (extraction par sérotype, classe d'âge....),
- au cours d'une épidémie, extraction et expertise microbiologique.

3.1.4.2 Notifications de foyers de cas groupés signalés par les laboratoires collaborateurs du CNR *Salmonella* entre 2005 et 2011

En 2011, le CNR a retransmis à l'InVS par télécopie ou par courrier électronique **229** notifications de foyers de cas groupés.

Foyers de cas groupés signalés au CNR <i>Salmonella</i> en :							
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Nombre total de foyers	311	286	257	304	244	194	229
Causés par : le sérotype							
Enteritidis	104	87	81	69	54	48	41
Typhimurium	124	86	102	125	85	50	60
1,4,[5],12:i:-					27	35	68

3.1.4.3 Les différents foyers de cas groupés signalés par les laboratoires collaborateurs du CNR *Salmonella* en 2011

229 épisodes de cas groupés déclarant 805 cas

Nombre de sérotypes de *Salmonella* impliqués: 43

Foyers hospitaliers : 1 (3 cas)

Collectivité : 1 (3 cas)

Crèches : 1 (2 cas)

Autre (sans précision) : 26 (141 cas)

Foyers familiaux : 193 (597 cas)

Travail : 1 (2 cas)

Ecoles : 5 (18 cas)

Les aliments éventuellement mis en cause ont été déclarés pour 47 épisodes de cas groupés (**en gras les plus importants en 2011**): beurre blanc (1 épisode avec 3 cas), lait de croissance 1^{er} âge (1 épisode avec 2 cas), brique à l'œuf (1 épisode avec 6 cas), chevrotin (1 épisode avec 2 cas), **eau non potable** (3 épisodes avec 9 cas), fromage (1 épisode avec 3 cas), gâteau (1 épisode avec 2 cas), gaufre (1 épisode avec 2 cas), gibier (1 épisode avec 40 cas), glace (1 épisode avec 2 cas), îles flottantes (1 épisode avec 9 cas), mechoui (1 épisode avec 4 cas), **mousse au chocolat** (7 épisodes avec 27 cas), **œuf** (12 épisodes avec 34 cas), paella (1 épisode avec 2 cas), pain perdu (2 épisodes avec 6 cas), poissons (2 épisodes avec 6 cas), **porc** (2 épisodes avec 26 cas), poulet (1 épisode avec 3 cas), salade (1 épisode avec 3 cas), **sanglier** (1 épisode avec 40 cas), saucisse (1 épisode avec 4 cas), saumon (1 épisode avec 3 cas), tiramisu (1 épisode avec 2 cas).

3-2 Contribution à la surveillance de la résistance aux antibiotiques

L'étude de la résistance aux antibiotiques est réalisée sur un échantillon représentatif des principaux sérotypes de *Salmonella*, tous les ans ou les deux ans suivant les tendances. La technique utilisée est 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; communiqué 2011). De 16 à 32 antibiotiques sont testés. Les résultats dans ce rapport ne mentionnent que les principaux antibiotiques.

abréviations utilisées: A, amoxicilline; CRO, ceftriaxone; CAZ, ceftazidime; S, streptomycine; Sp, spectinomycine; K, kanamycine; To, tobramycine; G, gentamicine; Su, sulfamides; Tmp, triméthoprim; C, chloramphénicol; Te, tétracycline; Nal, acide nalidixique; Cip, ciprofloxacine; Azi, azithromycine; Imp, imipénème.

3.2.1. Résistance aux antibiotiques du sérotype Typhimurium de 1993 à 2011

Antibiotique	% de souches résistantes en :							
	1993 (n=297) (N=1593)	1997 (n=250) (N=2801)	2002 (n=320) (N=1756)	2005 (n=100) (N=1767)	2007 (n=100) (N=1632)	2008 (n=102) (N=2714)	2010 (n=100) (N=1714)	2011 (n=102) (N=1932)
Amoxicilline	55,2	68,4	64,5	60	48	61,8	70	57
Ceftriaxone/ceftazidime	0	0	0,3	1	1	2	6	1
Gentamicine	0,3	0,7	0,3	0	0	1	4	1
Acide nalidixique	3	3,6	4	8	4	0	15	6
Ciprofloxacine	0	0	0,3	0	0	0	0	0
Sulfamides	58,9	70	68	61	52	57,8	71	65
Triméthoprim	0	6	5,3	10	6	7,8	11	7
Chloramphénicol	44,1	61,2	57	42	37	39,2	54	44
Tétracycline	69,6	83,2	71	65	61	60,8	75	68

n : nombre de souches étudiées

N : nombre de souches (une seule par patient) du sérotype reçues au CNR *Salmonella*

Principaux profils de résistance	% de souches possédant ce profil en :							
	1993 n=297	1997 n=250	2002 n=320	2005 n=297	2007 n=100	2008 n=102	2010 n=100	2011 n=102
AS[Sp]SuCTe*	34,3	54,6	48,8	32	32	30,4	30	35
AS[Sp]SuCTeNal*	0	1,5	3,8	5	2	0	15	5
AS[Sp]SuTmpCTe*	2,5	1,5	3	4	1	4,9	3	1
S[Sp]Su*	1,1	0,5	2,2	0	2	2,9	1	2
ACroCazFoxSKTGSuTmpCTe	0	0	0	0	0	0	4	0
ACroSulTe	0	0	0	0	0	0	1	0
ACroSSpSuTmpCTe*	0	0	0	0	0	0	1	1
ASSuTe	8,9	4,4	3,8	9	4	11,8	11	9
Te	11,8	13,7	3,8	5	11	3,9	7	7
Multi-sensibles	28,6	14,1	21,5	28	34	29,4	19	28

[Sp] La spectinomycine n'était pas testée avant 2003

* phénotype associé au clone multirésistant DT104

Depuis ces dernières années, la prévalence du clone DT104, classiquement penta-résistant avec le profil AS[Sp]SuCTe, diminue en France. Environ 60% de souches de Typhimurium appartenait au lysotype DT104 multi-résistant entre 1997 et 2002, 51% en 2003, 41% en 2005 et se stabilise autour des 38% depuis 2006. On note une ré-ascension de ce clone en 2010 et 2011, avec respectivement 50% et 46% des Typhimurium, principalement dû à l'augmentation du phénotype penta-résistant + acide nalidixique.

Une des caractéristiques de l'année 2010 est l'avènement de souches résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G), et notamment avec le profil « ACroCazFoxSKTGSuTmpCTe » associé à une épidémie nationale (42 cas). L'analyse des mécanismes moléculaires de résistance ont permis d'identifier la production concomitante de la BLSE CTX-M-1 et de la céphalosporinase CMY-2 chez ces souches (<http://www.infectiologie.com/site/jni11-com.php>).

L'estimation annuelle des souches de *S. enterica* sérotype Typhimurium résistantes aux C3G peut se faire à partir des enquêtes de prévalence sus-citées ainsi qu'à partir des résultats d'antibiogramme accompagnant les souches après vérification par le CNR *Salmonella*. L'évolution de ces souches entre 2006 et 2011 est présentée dans le tableau ci-dessous :

Principaux profils de résistance des souches résistantes aux C3G	Nombre de souches possédant ce profil en :					
	2006	2007	2008	2009	2010	2011
ACroCazFoxSKTGSuTmpCTe				2	42	
ACroCazTG				1		
ACroCazSSulCTeNal				1		
ACroCazSTGSuCTeNal					1	1
ACroCazSKTGSuTmpCTeNal		2				
ACroSuTe					1	
ACroSSpSuTmpCTe			1	1	3	1
ACroSSpSuTmp			1		1	
ACroSSpSuCTe			1		1	
ACroSuTmpTe	1				1	
ACroSuTmp			3			
ACro			1			2
ACazTe				1		
ACazSSpKSulCTe				1		
ACazSSpSulCTe		1		3		
ACazSSulTe				1		
ACazFoxSKTGSuTmpCTe					1	
ACazFoxSKSuCTe					1	
ACazFox			1			
TOTAL	1	3	8	11	52	4

3.2.2. Résistance aux antibiotiques du sérotype 1,4,[5],12:i:- (monophasique) de 2007 à 2011

Antibiotique	% de souches résistantes en :			
	2007 (n=50) (N=121)	2008 (n=55) (N=410)	2010 (n=101) (N=1098)	2011 (n=110) (N=2143)
Amoxicilline	64	83,6	89,1	94,5
Ceftriaxone/ceftazidime	0	1,8	3	0
Gentamicine	2	3,6	7,9	0,9
Acide nalidixique	0	1,8	1	1,8
Ciprofloxacine	0	0	1	0
Sulfamides	40	81,8	87,1	95,5
Triméthoprim	16	25,5	19,8	4,5
Chloramphénicol	20	10,9	8,9	1,8
Tétracycline	90	90,9	92,1	97,8

n : nombre de souches étudiées

N : nombre de souches (une seule par patient) du sérotype reçues au CNR *Salmonella*

Le sérotype 1,4,[5],12:i:- (monophasique) est un sérotype qui est en très nette augmentation ces dernières années, passant de 113 isollements en 2006 à 2232 en 2011 (du 9ème au 2ème sérotype le plus fréquemment isolé). Cette augmentation est due à l'émergence d'un variant monophasique de *S. enterica* sérotype 4,5,12:i:- multi-résistant aux antibiotiques de profil majoritaire « ASSuTe », de PFGE-type XTYM-159, de lysotype DT193 et de CRISPOL type (CT) 1:

Principaux profils de résistance	% de souches résistantes en :			
	2007 n=50	2008 n=55	2010 n=101	2011 n=110
ASSpSuCTe	0	0	0	0,9
Multi-sensibles	8	3,6	4	0,9
Te	20	9,1	2	2,7
ASSuTe	62	49,1	68,3	89,1
SSuTmpCTe	16	0	0	0
ATmpTe	0	0	5,9	0
SpSulTmp	0	0	0	1,8
ASSpKToNGSuTmpCTeNal	0	0	0	0,9

Depuis ces dernières années, la multirésistance du sérotype Typhimurium est liée à la prévalence du clone DT104 (46% en 2011) dont les gènes de résistance sont portés par l'îlot génomique SGI1 (*Salmonella* Genomic Island type 1). Ce profil, principalement pentarésistant de type « AS[Sp]SuCTe » (avec un gène *bla*_{PSE-1} de résistance à l'amoxicilline) est inexistant chez le « variant » monophasique 1,4,[5],12:i:- qui présente majoritairement un profil « ASSuTe » (avec un gène *bla*_{TEM} de résistance à l'amoxicilline). Ceci est en faveur de l'émergence d'un clone monophasique du sérotype Typhimurium résistant à l'amoxicilline (94,5% en 2011) qui se distingue du clone DT104. La présence de souches monophasiques résistantes aux C3G a été également décrite en 2008 (2 souches dont une exprimant une enzyme CTX-M-1), en 2009 (3 souches produisant CTX-M-9, CTX-M-1 et SHV-12) et en 2010 et 2011 (8 et 2 souches respectivement).

3.2.3. Résistance aux antibiotiques du sérotype Enteritidis de 1993 à 2011

Antibiotique	% de souches résistantes en :							
	1993 (n=70) (N=2345)	1997 (n=380) (N=2585)	2002 (n=99) (N=2054)	2005 (n=100) (N=1495)	2007 (n=100) (N=1264)	2008 (n=102) (N=1183)	2010 (n=97) (N=1175)	2011 (n=100) (N=1221)
Amoxicilline	0	6,8	6,1	12	5	2	6,2	6
Ceftriaxone/ceftazidime	0	0	0	0	0	0	1	1
Gentamicine	0	0,5	0	2	1	0	0	0
Acide nalidixique	0	2	11,1	21	23	24,5	21,6	30
Ciprofloxacine	0	0	0	0	0	0	0	0
Sulfamides	0	3,9	0	2	3	1	0	1
Triméthoprim	0	2,3	0	2	2	0	0	1
Chloramphénicol	0	0,7	0	0	0	0	0	0
Tétracycline	2,8	3,4	3	1	11	0	2,1	3

n : nombre de souches étudiées

N : nombre de souches (une seule par patient) du sérotype reçues au CNR *Salmonella*

Le sérotype Enteritidis reste globalement sensible aux antibiotiques. Cependant la résistance à l'acide nalidixique est en nette augmentation depuis 1993. La CMI à la ciprofloxacine reste toutefois assez basse (0,125 mg/L). Entre 2009 et 2011, les souches résistantes aux C3G apparaissent mais restent rares avec une en 2009 (CTX-M de phénotype ACroSuTnp) et une en 2010 et 2011 (de phénotype ACro et ACroSSpSuTnp, respectivement).

3.2.4. Résistance aux antibiotiques du sérotype Typhi de 1997 à 2011

Antibiotique	% de souches résistantes en :							
	1997 (n=40) (N=170)	2002 (n=40) (N=133)	2005* (n=63) (N=116)	2007* (n=65) (N=65)	2008* (n=85) (N=85)	2009* (n=120) (N=120)	2010* (n=108) (N=109)	2011* (n=102) (N=102)
Amoxicilline	0	2,5	8,1	20	11,8	16,0	15,7	13,7
Ceftriaxone/ceftazidime	0	0	0	0	0	0	0	0
Acide nalidixique	0	7,5	17,8	33,3	30,6	24,1	38,9	39,2
Ciprofloxacine	0	0	0	0	0	0	2,7	3,9
Cotrimoxazole	5	7,5	7,9	22,2	11,8	18,8	20,4	13,7
Chloramphénicol	7,5	7,5	5,9	15,6	10,6	17,9	16,7	12,7
Tétracycline	5	7,5	5,9	15,6	8,2	10,7	10,2	4,9
Azithromycine	NT	NT	NT	NT	NT	0	0	0

n : nombre de souches étudiées

N : nombre de souches du sérotype (une seule par patient) reçues au CNR *Salmonella*

*Souches isolées en France métropolitaine excluant les souches provenant de Mayotte et des Antilles-Guyane.

NT : non testé. La CMI à l'azithromycine est réalisée systématiquement sur toutes les souches depuis 2009

En 2010-2011, le pourcentage de résistance à l'acide nalidixique (Nal^R) des souches de **sérotype Typhi** est stable à 39%. Parmi celles-ci, nous notons deux souches en 2010 et une en 2011 présentant une CMI à l'acide nalidixique de 16 et 24 mg/L (Accou-Demartin *et al*, Emerg Infect Dis 2011) alors que les autres ont une CMI > 256mg/L. Nous notons également les 3 souches résistantes à la ciprofloxacine en 2010 et 4 en 2011 acquises chez des patients revenant d'Inde (CMI ciprofloxacine de 6 à 32 mg/L).

Les souches Nal^R étaient acquises en 2011 suite à des séjours en Inde (n=17), au Pakistan (n=4), au Bangladesh (n=7), au Cambodge (n=1) ou au Sri Lanka (n=1). En 2010, des souches Nal^R étaient isolées de patients déclarant un retour d'Afrique (Burkina Faso et Côte d'Ivoire, n=1 pour chacun). Cependant, ces pays d'acquisition potentiels ne se confirment pas en 2011 ce qui laisse supposer que les déclarations ne reflétaient pas l'origine de l'acquisition qui semble exclusive au sous-continent Indien. Les souches contractées essentiellement dans le sous-continent Indien sont souvent résistantes de façon isolée à l'acide nalidixique alors que précédemment elles étaient multirésistantes, à l'amoxicilline, au chloramphénicol, au cotrimoxazole et à la tétracycline. Cela serait dû à la perte du plasmide IncHI1 en l'absence de pression de sélection par ces anciens antibiotiques. Cependant, on note en 2011, 10 souches de résistances cumulées ASSu[Tmp]C[Te]Nal acquises sur le sous-continent Indien.

Depuis ces dernières années de plus en plus de souches multirésistantes mais Nal^S sont acquises en Afrique. En 2010 et 2011, lorsque le lieu de contamination est indiqué, les souches multirésistantes de profil ASSu[Tmp]C[Te] provenaient de l'Algérie, Burkina Faso, Cameroun, Côte d'Ivoire, Guinée et République Centrafricaine.

En 2011, les souches de Typhi contractées dans les DOM-TOM, c'est à dire Mayotte (n=28) et la Guyane Française (n=4) étaient toutes sensibles à l'amoxicilline, à l'acide nalidixique et au cotrimoxazole.

3.2.5. Résistance aux antibiotiques du sérotype *Paratyphi A* de 2005 à 2011

Antibiotique	% de souches résistantes en :					
	2005	2007	2008	2009	2010	2011
	(n=21) (N=33)	(n=43) (N=43)	(n=41) (N=41)	(n=40) (N=40)	(n=30) (N=30)	(n=31) (N=32)
Amoxicilline	0	2,3	2,4	0	0	0
Ceftriaxone/ceftazidime	0	0	0	0	0	0
Acide nalidixique	71,4	34,9	61,9	68,0	76,7	90,3
Ciprofloxacine	0	0	0	0	3,3	0
Cotrimoxazole	0	2,3	0	0	0	0
Chloramphénicol	0	2,3	2,4	0	0	0
Tétracycline	0	2,3	2,4	0	3,3	0
Azithromycine	0	NT	NT	0	0	0

n : nombre de souches étudiées

N : nombre de souches du sérotype isolées en France métropolitaine (une par patient) reçues au CNR *Salmonella*

NT : non testé. La CMI à l'azithromycine est réalisée systématiquement sur toutes les souches depuis 2009

Le pourcentage de résistance à l'acide nalidixique (CMI >256 mg/L) des souches **de sérotype Paratyphi A** est élevé (plus de 90%) en 2011. En 2011, les CMI modales de ces souches pour la ciprofloxacine et l'azithromycine étaient de 0,5 et 8 mg/L, respectivement. Ces souches ont été contractées en Inde (n=16), en Afghanistan (n=1), au Laos (n=1) et au Vietnam (n=1). En 2011, trois souches Nal^R étaient isolées de patients déclarant un retour du Sénégal alors qu'habituellement les souches d'origine africaines restaient sensibles à tous les antibiotiques testés. Une souche hautement résistante à la ciprofloxacine (CMI= 8 mg/L) a été contractée au Pakistan en 2010. Cette souche restait sensible à l'azithromycine.

3.2.6. Résistance aux antibiotiques du sérotype *Paratyphi B* de 2000 à 2011

Antibiotique	% de souches résistantes en :						
	2000	2002	2006	2007	2008	2009	2011
	(n=68) (N=75)	(n=78) (N=78)	(n=35) (N=51)	(n=40) (N=40)	(n=47) (N=51)	(n=55) (N=55)	(n=37) (N=38)
Amoxicilline	5,1	28,2	8,6	7,5	8,5	5,5	8,1
Ceftriaxone/ceftazidime	0	0	0	0	0	0	0
Gentamicine	0	0	0	0	0	0	0
Acide nalidixique	1,5	0	2,9	5	4,3	10,9	21,6
Ciprofloxacine	0	0	0	0	0	0	0
Sulfamides	5,1	29,5	8,6	7,5	8,5	5,5	10,8
Triméthoprim	0	7,7	0	2,5	2,1	0	5,4
Chloramphénicol	5,1	24,4	8,6	5	8,5	7,3	2,7
Tétracycline	7,4	25,6	8,6	7,5	12,7	3,6	5,4

n : nombre de souches étudiées

N : nombre de souches du sérotype (une par patient) reçues au CNR *Salmonella*

En 2010, seules les souches d-tartrate négatif ont été testées (n= 20). En 2010-2011 aucune souche de *Paratyphi B* dt- (n=27 et 15) n'était résistante à l'amoxicilline mais huit présentaient une résistance à l'acide nalidixique (cinq avec CMI > 256 mg/L et trois avec CMI=16 mg/L).

3.2.7. Résistance aux antibiotiques du sérotype Agona en 2009 et 2011

Antibiotique	% de souches résistantes en:	
	2009 (n=53) (N=55)	2011 (n=46) (N=51)
Amoxicilline	13,2	8,7
Ceftriaxone/ceftazidime	1,9	2,2
Gentamicine	1,9	2,2
Acide nalidixique	3,8	2,2
Ciprofloxacine	0	2,2
Sulfamides	18,9	17,4
Triméthoprim	15,1	8,7
Chloramphénicol	1,9	2,2
Tétracycline	11,3	13

n : nombre de souches étudiées

N : nombre de souches du sérotype (une par patient) reçues au CNR *Salmonella*

Une souche de sérotype Agona résistante aux C3G de profil « ACazFoxSSpGTCSuTmpTe » a été isolée en 2009. Cette souche productrice d'une céphalosporinase plasmidique de type CMY-2 a été isolée d'un enfant adopté originaire d'Haïti. Une autre souche de profil « ACroCazSKTGSuTmpCTeNalCip » exprimant une BLSE de type CTX-M conférant la résistance aux C3G a été isolée chez une jeune patiente de retour d'Inde.

3.2.8. Résistance aux antibiotiques du sérotype Anatum en 2009 et 2011

Antibiotique	% de souches résistantes en :	
	2009 (n=32) (N=34)	2011 (n=18) (N=19)
Amoxicilline	15,6	0
Ceftriaxone/ceftazidime	6,3	0
Gentamicine	3,1	0
Acide nalidixique	3,1	0
Ciprofloxacine	0	0
Sulfamides	6,2	0
Triméthoprim	3,1	0
Chloramphénicol	6,2	0
Tétracycline	21,9	11,1

n : nombre de souches étudiées

N : nombre de souches du sérotype (une par patient) reçues au CNR *Salmonella*

Deux souches sérotype Anatum résistantes aux C3G ont été isolées en 2009. Les profils de résistance des souches étaient de type ACazSSpKGTCSuTmpTeNal (SHV-12) et ACroCaz (CTX-M). Aucune souche à résistance étendue n'a été isolée en 2011.

3.2.9. Résistance aux antibiotiques du sérotype Bareilly en 2011

Profils de résistance	Nombre de souches possédant ce profil en :	
	2011 (n=17) (N=17)	
ASuTmp	1	
SKSuCTe	1	
ACroCazFox	1	
NalTe	1	
sensible	13	

n : nombre de souches étudiées

N : nombre de souches du sérotype (une par patient) reçues au CNR *Salmonella*

Une souche de sérotype Bareilly résistante aux C3G a été isolée en 2011. Cette souche est productrice d'une céphalosporinase CMY-2.

3.2.10. Résistance aux antibiotiques du sérotype Blockley en 2010-2011

Profils de résistance	Nombre de souches possédant ce profil en :	
	2010 (n=11) (N=11)	2011 (n=11) (N=11)
SKTeNal	1	0
SKTeNalAzi	3	3
SKTeNalCipAzi	2	0
sensible	5	8

n : nombre de souches étudiées

N : nombre de souches du sérotype (une par patient) reçues au CNR *Salmonella*

La particularité de ce sérotype est l'existence de souches résistantes à l'azithromycine associées à un profil de résistance SKTeNal. Des souches de même profil avec une résistance additionnelle de haut niveau à la ciprofloxacine sont apparues en 2010 mais non confirmées en 2011.

3.2.11. Résistance aux antibiotiques du sérotype Brandenburg de 1997 à 2011

Antibiotique	% de souches résistantes en :						
	1997 (n=40) (N=170)	2000 (n=45) (N=148)	2002 (n=41) (N=110)	2008 (n=50) (N=98)	2009 (n=43) (N=43)	2010 (n=50) (N=52)	2011 (n=44) (N=46)
Amoxicilline	15	8,9	9,7	24	4,6	22	20,5
Ceftriaxone/ceftazidime	0	0	0	0	0	0	0
Gentamicine	NT	4,5	4,9	18	2,3	14	11,4
Acide nalidixique	12	4,5	12,2	0	0	12	9,1
Ciprofloxacine	0	4,5	2,4	0	0	12	9,1
Sulfamides	17,5	8,9	17	46	16,3	38	25
Triméthoprim	20	8,9	17	28	4,6	24	22,7
Chloramphénicol	10	4,5	12,2	22	2,3	16	4,5
Tétracycline	75	66,7	73,2	72	69,8	46	25

n : nombre de souches étudiées

N : nombre de souches du sérotype (une par patient) reçues au CNR *Salmonella*

Des souches de sérotype Brandenburg de profil étendu « A (*bla*_{TEM}) SSpKTNGSuTmPCTeNalCip » et hautement résistantes à la ciprofloxacine, circulent depuis 2000 dans le département de l'Allier (investigation en cours).

3.2.12. Résistance aux antibiotiques du sérotype Corvallis en 2010 et 2011

Principaux profils de résistance	Nombre de souches possédant ce profil en :	
	2010 n=69 N=69	2011 n=43 N=44
ASKSuTmPTe	2	0
ASKSuTmP	1	0
SSuTe	2	2
ASuTe	1	1
Nal	8	11
ASuTeNal	0	1
SSuTeNal	0	3
sensible	54	23

n : nombre de souches étudiées

N : nombre de souches du sérotype (une par patient) reçues au CNR *Salmonella*

En 2010 et 2011, toutes les souches de *S. enterica* sérotype Corvallis de sensibilité diminuée aux fluoroquinolones (n= 8 et 15, respectivement) possédaient le gène *qnrS1* et avaient été contractées exclusivement en Asie du Sud-Est, lorsque la notion de voyage était renseignée.

3.2.13. Résistance aux antibiotiques du sérotype Derby de 2000 à 2011

Antibiotique	% de souches résistantes en :					
	2000	2002	2006	2009	2010	2011
	(n=40) (N=142)	(n=39) (N=128)	(n=50) (N=137)	(n=53) (N=158)	(n=132) (N=166)	(n=137) (N=139)
Amoxicilline	2,5	5	2	13,2	3,8	8,8
Ceftriaxone/ceftazidime	0	0	0	11,3	0,8	1,4
Gentamicine	0	2,6	2	3,8	0,8	2,2
Acide nalidixique	0	2,5	2	3,8	6,8	0
Ciprofloxacine	0	0	0	0	0	0
Sulfamides	57,5	51,3	76	58,5	56,8	67,8
Triméthoprime	5	3	8	22,6	3,8	8
Chloramphénicol	2,5	0	0	5,7	2,3	2,2
Tétracycline	55	61,5	80	58,5	62,9	70,8

n : nombre de souches étudiées

N : nombre de souches du sérotype (une par patient) reçues au CNR *Salmonella*

Principaux profils de résistance (%)	2006	2009	2010	2011
	n=50	n=53	N=132	N=137
SSpSuTe	64	34	45,5	55,5
Multi-sensibles	18	30,2	34,1	26,3
ACroCazSSpKTNGAISuTmpCTe	0	5,7	0	0,7
ACroCazSSuTmpCTe	0	0	1	0
ACroCazSSpSuCTe	0	0	0	1
ACroSuTmp	0	1,9	0	0
ACroSuTmpTeNal	0	1,9	0	0
ACro	0	1,9	0	0

En 2009, six souches résistantes aux C3G par production de BLSE ont été décrites chez le sérotype Derby. L'analyse des mécanismes moléculaires de 3 souches ayant le profil ACroCazSSpKTNGAISuTmpCTe chez trois souches a mis en évidence la présence concomitante de la BLSE CTX-M-3 et CTX-M-15 et d'une méthyltransférase RmtB. Ce profil a été retrouvé chez deux enfants adoptés revenant du Vietnam et chez un enfant contaminé à l'hôpital à partir d'un cas importé. En 2010 et 2011, deux souches supplémentaires avec les mêmes BLSE ont été isolées d'enfants adoptés du Vietnam.

3.2.14. Résistance aux antibiotiques du sérotype Dublin en 2011

Profils de résistance	Nombre de souches possédant ce profil en :
	2011
	n=67
	N=74
ASTe	1
Nal	1
sensible	65

n : nombre de souches étudiées

N : nombre de souches (une seule par patient) du sérotype reçues au CNR *Salmonella*

Ce sérotype Dublin qui a donné lieu à une épidémie régionale en janvier 2012 reste très sensible aux antibiotiques.

3.2.15. Résistance aux antibiotiques du sérotype Haifa en 2011

Profils de résistance	Nombre de souches possédant ce profil en :
	2011
	n=7
	N=8
SuTmpTeNal	2
ASSpSuCTe	1
ASSpSuCTeNal	1
ACazSSpSuTmpTeNalCip	1
sensible	2

n : nombre de souches étudiées

N : nombre de souches (une seule par patient) du sérotype reçues au CNR *Salmonella*

Ce sérotype Haifa reste rarement isolé en France. Sur les 7 souches testées, 4 sont associées à une acquisition à l'étranger (2 en Egypte dont la souche productrice de BLSE et hautement résistante à la ciprofloxacine, 1 au Pakistan et 1 au Kenya)

3.2.16. Résistance aux antibiotiques du sérotype Heidelberg de 1997 à 2011.

Antibiotique	% de souches résistantes en :						
	1997 (n=50) (N=26 9)	2002 (n=67) (N=84)	2007 (n=32) (N=35)	2008 (n=28) (N=28)	2009 (n=20) (N=21)	2010 (n=26) (N=31)	2011 (n=20) (N=20)
Amoxicilline	26	31,5	6,3	28,6	20	11,5	15
Ceftriaxone/ceftazidime	0	0	0	10,7	15	7,7	10
Acide nalidixique	0	13,5	31,3	50	55	65,4	50
Ciprofloxacine	0	0	0	0	0	0	0
Sulfamides	20	27	9,3	10,7	20	15,4	15
Triméthoprim	18	28,5	9,3	7,1	5	3,8	15
Chloramphénicol	6	0	0	7,1	0	3,8	5
Tétracycline	22	27	3,1	14,2	30	7,7	20

n : nombre de souches étudiées

N : nombre de souches du sérotype (une par patient) reçues au CNR

Depuis 2008, deux à trois souches productrices de BLSE (CTX-M) ont été identifiées chaque année le plus souvent associées à un retour d'Algérie.

Profils de résistance	Nombre de souches ayant un profil de multirésistance en :				
	2007 n=32	2008 n=28	2009 n=20	2010 n=26	2011 n=20
Multi sensibles	17	9	6	6	8
Nal	10	9	6	15	8
ACro	0	0	1	0	0
ACroNal	0	2	0	1	0
ACroSuTeNal	0	0	2	0	1
ACroSSpGTSuTeNal	0	1	0	0	0
ACroSSpSuTmPNal	0	0	0	1	0
ACroKSuTmPCTeNal	0	0	0	0	1

n : nombre de souches étudiées

3.2.17. Résistance aux antibiotiques du sérotype Indiana en 2010 et 2011

Antibiotique	% de souches résistantes en :	
	2010 (n=26) (N=28)	2011 (n=18) (N=19)
Amoxicilline	38,5	5,5
Ceftriaxone/ceftazidime	26,9	5,5
Acide nalidixique	26,9	22,2
Ciprofloxacine	0	0
Sulfamides	46,2	11
Triméthoprim	15,4	0
Chloramphénicol	0	0
Tétracycline	46,2	11

En 2010 et 2011, les souches productrices de BLSE de phénotypes « ACroSuTe » (n=3 en 2010) et « ACroSuTeNal » (n=4 en 2010 et n=1 en 2011) ont été prévalentes pour ce sérotype.

3.2.18. Résistance aux antibiotiques du sérotype *Infantis* de 1997 à 2011.

Antibiotique	% de souches résistantes en :						
	1997 (n=40) (N=179)	2000 (n=40) (N=151)	2002 (n=51) (N=133)	2006 (n=58) (N=105)	2008 (n=50) (N=92)	2009 (n=57) (N=126)	2011 (n=58) (N=165)
Amoxicilline	2,5	2,5	2	0	10	1,8	3,4
Ceftriaxone/ceftazidime	0	0	0	0	0	0	0
Acide nalidixique	0	2,5	2	1,7	8	7	6,9
Ciprofloxacine	0	0	0	0	2	0	0
Sulfamides	5	5	4	0	12	8,8	8,6
Triméthoprim	5	2,5	0	0	14	1,8	5,2
Chloramphénicol	2,5	2,5	2	1,7	2	0	0
Tétracycline	35	2,5	4	5,2	20	7	6,9

n : nombre de souches étudiées

N : nombre de souches du sérotype (une par patient) reçues au CNR

Ce sérotype est en diminution depuis 1997 mais la prévalence de souches multirésistantes aux antibiotiques a connu un pic en 2008. Une souche (n° 08-5424) isolée en 2008 présentait une CMI à la ciprofloxacine de 1 mg/L. En 2009 et 2011, les souches résistantes à l'acide nalidixique présentaient une CMI modale à la ciprofloxacine de 0,38 mg/L.

Profils de résistance observés en 2008-2009-2011

Principaux profils de résistance	% de souches présentant le profil en		
	2008 n=50	2009 n=57	2011 n=58
Multi-sensible	72	91,2	91,3
Te	10	0	0
A(S)SuTmp	6	1,8	1,7
SSpSuTmpTeNal	4	7	1,7
SuTmpTe	2	0	0
A	2	0	0
ASuTmpCTeNalCip	2	0	0
CTeNal	2	0	0

3.2.19. Résistance aux antibiotiques du sérotype Kentucky de 2000 à 2011

Antibiotique	% de souches résistantes en :								
	2000 (n=22) (N=24)	2001 (n=28) (N=29)	2002 (n=31) (N=31)	2004 (n=32) (N=34)	2006 (n=55) (N=56)	2008 (n=126) (N=126)	2009 (n=131) (N=131)	2010 (n=188) (N=207)	2011 (n=115) (N=145)
Amoxicilline	18,2	21,4	22,6	21,9	25,5	57,1	74	69,4	76,5
Ceftriaxone/ceftazidime	0	0	0	0	0	0	1,5	4,2	2,6
Gentamicine	18,2	21,4	25,8	18,8	16,4	47,3	53,4	59,6	58,2
Acide nalidixique	18,2	21,4	25,8	25	32,7	77,7	90,1	84,5	82,6
Ciprofloxacine	0	0	3,2	15,6	30,9	74,6	84,7	85,1	82,6
Sulfamides	27,3	31,8	29	28,1	20	51,6	66,4	68,4	65,2
Triméthoprime	9,1	3,6	3,2	15,6	3,6	4	9,2	9,8	0,9
Chloramphénicol	0	0	3,2	9,4	1,8	9,5	7,6	5,7	1,7
Tétracycline	22,7	31,8	35,5	25	23,6	53,2	64,1	68,4	69,5

n : nombre de souches étudiées

N : nombre de souches du sérotype (une seule par patient) reçues au CNR *Salmonella*

Evolution des profils de résistance majoritaires observés de 2006 à 2011

Profils de résistance %	2006 n=55	2007 n=112	2008 n=126	2009 n=131	2010 n=188	2011 n=115
Multi-sensible	63,6	26,8	19,8	9,1	11,9	12,1
ACroCazFox						2,6
ASSpGSuTeNal*				0,8		
ASSpGSuTeNalCip*	12,7	38,4	27,8	43,5	47,2	52,2
NalCip*	7,2	11,6	8,7	6,1	8,3	5,2
ASSpGSuTmpCTeNalCip*			1,6	1,5	1,6	
ANalCip*	3,6	4,5	14,3	13,7	6,7	8,7
ASSpGSuCTeNalCip*			5,6	4,6	0,5	
SSpGSuTeNalCip*		1,8	4,7	1,5	2,1	3,5
SSpGSuTmpTeNalCip*	1,8				0,5	
ASSuTeNalCip*	1,8	1,8	4,7		0,5	2,6
ATeNalCip*	3,6	1,8	0,8	0,8	1,6	4,3
ASSpKGSuTeNalCip*			1,6	3,8	0,5	
TeNalCip*			4	4,6	1	0,9
ACroCazFoxNalCip*				0,8		
ACroCazFoxSSpKTNASuTmpCNalCip*				0,8		
ACroSSpGSuTeCip*					0,5	
ACroCazSSpKTGNAlSuTmpCipAzi*					0,5	

* en rapport avec le clone ST198

Depuis 2002, nous assistons à l'émergence de souches hautement résistantes à la ciprofloxacine au sein du sérotype Kentucky lié au clone X1-ST198 (Le Hello *et al.* J Infect Dis 2011). Les profils majoritaires rencontrés sont « ASSpGSuTeCip », « ACip » et « Cip ». A noter que des souches Cip^R avec une résistance additionnelle aux C3G et à l'imipénème (souches marocaines produisant VIM-2) ou à l'azithromycine ont été isolées en 2009 et 2010 et étudiées au CNR *Salmonella*.

3.2.20. Résistance aux antibiotiques du sérotype Montevideo en 2011

Profils de résistance	Nombre de souches possédant ce profil en :
	2011 n=56 N=62
ASulTmp	1
ACroSSpKTSu	1
ACroSSpKTSuTmpC	1
SSpSuTmpTe	1
Nal	5
sensible	47

En 2011, toutes les souches de *S. enterica* sérotype Montevideo de sensibilité diminuée aux fluoroquinolones (n= 5) possédaient le gène *qnrS1*. A noter également deux souches productrices de BLSE.

3.2.21. Résistance aux antibiotiques du sérotype Newport de 1997 à 2011

Antibiotique	% de souches résistantes en :								
	1997 (n=40) (N=170)	2000 (n=100) (N=109)	2001 (n=124) (N=134)	2003 (n=126) (N=138)	2006 (n=88) (N=91)	2008 (n=118) (N=120)	2009 (n=137) (N=137)	2010 (n=110) (N=188)	2011 (n=63) (N=134)
Amoxicilline	27,5	27	9,7	19,8	10,2	6,8	3,6	7,2	4,8
Ceftriaxone/ceftazidime	0	15	4	17,5	8	4,2	0,7	0,9	0
Gentamicine	2,5	4	1,6	1,6	0	0,8	0	1,8	1,6
Acide nalidixique	15	23	7,3	1,6	1,1	3,4	2,9	5,5	3,2
Ciprofloxacine	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sulfamides	27,5	29	10,5	19,8	11,4	7,6	4,4	10	6,3
Triméthoprim	27,5	10	4	1,6	3,4	1,7	2,2	6,4	6,3
Chloramphénicol	25	25	9,7	15,9	9,1	5,9	2,2	3,6	1,6
Tétracycline	45	27	11,3	19	12,5	9,3	7,3	10	6,3

n : nombre de souches étudiées

N : nombre de souches (une seule par patient) du sérotype reçues au CNR *Salmonella*

Depuis 2000, des souches résistantes aux C3G sont détectées dans ce sérotype avec des fréquences variables suivant les années. L'analyse des mécanismes moléculaires de résistance ont permis d'identifier la production de la céphalosporinase plasmidique CMY-2. Ces souches de phénotype ACazSSuCTe (ou plus rarement ACazSSpKToGSuCTe et ACazSKSuCTe) sont apparues durant la dernière décennie chez les bovins aux Etats-Unis (après l'autorisation d'utilisation d'une C3G, le ceftiofur pour le traitement de la pneumonie des bovins). Une analyse rétrospective nous a permis d'individualiser en 2000, un foyer de cas groupés dans la région parisienne. En 2003, une petite épidémie suite à la consommation de viande de cheval insuffisamment cuite a été détectée dans le Nord de la France (Espié *et al.* Epidemiol Infect 2005). Toutes les souches résistantes aux C3G isolées entre 2000 et 2005 ont été caractérisées au CNR *Salmonella* et publiées (Egorova *et al.* Emerg Infect Dis 2008).

Depuis 2005, 13 nouvelles souches de phénotype ACazSSuCTe, ACazSSuTe ou ACazSKSuCTe ont été confirmées comme productrices de CMY-2. Pour la première fois, aucune souche résistante aux C3G n'a été isolée en 2011.

3.2.22. Résistance aux antibiotiques du sérotype Virchow de 1997 à 2011

Antibiotique	% de souches résistantes en :								
	1997 (n=50) (N=501)	2000 (n=50) (N=239)	2003 (n=100) (N=157)	2004 (n=77) (N=88)	2005 (n=100) (N=114)	2007 (n=74) (N=79)	2009 (n=81) (N=81)	2010 (n=57) (N=63)	2011 (n=51) (N=55)
Amoxicilline	26	6	14	20,8	11	20,3	11,1	5,3	3,6
Ceftriaxone/ceftazidime	0	0	3	6,5	3	4	4,9	1,8	0
Gentamicine	0	0	1	2,6	1	1,4	4,9	3,5	3,9
Acide nalidixique	24	48	35	41,6	51	43,2	35,8	33,3	7,8
Ciprofloxacine	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Sulfamides	12	4	17	31,2	16	29,7	18,5	17,5	7,8
Triméthoprim	20	2,4	18	29,9	15	29,7	12,3	8,8	7,8
Chloramphénicol	6	6	2	5,2	0	16,2	3,7	0	0
Tétracycline	24	10	16	23,4	16	25,7	12,3	14	9,8

n : nombre de souches étudiées

N : nombre de souches (une seule par patient) du sérotype reçues au CNR *Salmonella*

A partir de 2003, des souches résistantes aux C3G ont été détectées chez le sérotype Virchow. L'analyse des mécanismes moléculaires de résistance des souches isolées entre 2003 et 2005 (Weill *et al.* J Clin Microbiol 2004 et Bertrand *et al.* J Clin Microbiol 2006) ont permis d'identifier les BLSE CTX-M-2 (phénotype ACroSuTnpTeNal, prévalence de 2 % en 2003, de 6,5 % en 2004 et de 1% en 2005), CTX-M-9 (phénotype ACroSSpKSuTnpTeNal, prévalence de 1 % en 2003), TEM-52 (phénotype ACazNal, prévalence de 1 % en 2005) et SHV-12 (phénotype ACazSSpKGSuTnpCTeNal, prévalence de 1 % en 2005).

Les 3 souches en 2007 avaient les profils « ACazNal » (TEM-52, n= 1; CTX-M-32 n=1) et « ACroSSpKSuTnpTeNal » (CTX-M-9, n=1) et les 4 souches résistantes aux C3G en 2009 avaient les profils « ACazNal » (TEM-52, n=3) et « ACroSSpSuTnpNal » (CTX-M-9, n=1). Une souche de profil « ACazNal » a été isolée en 2010 et confirmée TEM-52. En 2011, aucune souche résistante aux C3G n'a été isolée.

3.2.23. Souches présentant une résistance particulière aux antibiotiques détectées au CNR *Salmonella* en 2010 et 2011

3.2.23.1 Souches résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération

Deux mécanismes de résistance aux C3G et communs aux entérobactéries sont décrits chez *Salmonella*. Ces mécanismes de support plasmidique sont la production d'une BLSE et/ou la production d'une céphalosporinase (AmpC). Ils sont émergents chez *Salmonella*.

a- Souches productrices de β -lactamases à spectre étendu reçues au CNR *Salmonella*, 2010-2011

Sérotype	Année	N ¹	Lieu de l'isolement	Type de la BLSE	Résistance associée ²	Souche	Renseignements épidémiologiques
1,4,[5],12:i:-	2010	1	Annonay	CTX-M ⁴	SKTGSuTmpCTe	2010/00540	Contexte inconnu
		1	Annemasse	CTX-M ⁴	SSpKTGSuTmpCTe	2010/02157	Contexte inconnu
		1	Lyon	SHV ⁴	STGSuCTe	2010/04254	Contexte inconnu
Agona	2011	1	Paris	CTX-M ⁴	SKTGSuTmpCTeNalCip	2011/09242	Séjour en Inde
Albany	2011	1	Paris	CTX-M ⁴	SSpSuTmpNalAzi	2011/010608	
Concord	2010	10	France entière	CTX-M-15 ± SHV-12	SSpKTGSuTmpCTe SSpTGSuTmpCTeNal ⁵ STGSuTmpCTe SSu		Enfants adoptés d'Ethiopie. Quelques cas autochtones
	2011	1	Clermont-Ferrand	CTX-M-15	STGSuTmpCNal	2011/10458	Enfant adopté d'Ethiopie.
Derby	2010	1	Longwy	CTX-M-3 + CTX-M-15	SSuTmpCTe	2010/08391	Enfant adopté du Vietnam
	2011	2	Nancy	CTX-M-3 + CTX-M-15	SSpKTGNAlSuTmpCTe	2011/00992 2011/01828	Enfant adopté du Vietnam
		1	Nancy	SHV ⁴	SSpSuCTe	2011/01925	Contexte inconnu
Enteritidis	2010	1	Longwy	CTX-M-9	Aucune	2010/08394	Pâtisserie en Belgique
	2011	1	Villejuif	TEM ⁴	Nal	2011/10277	Contexte inconnu
		1	Pont de Beauvoisin	CTX-M ⁴	SpSuTmp	2011/10431	Contexte inconnu
Haifa	2011	1	Paris	SHV ⁴	SSpSuTmpTeNalCip	2011/11373	Séjour en Egypte
Havana	2010	3	France entière	CTX-M-15	SSpKTGNSuTmpCTe SSpTGSuTmpCTe		Enfants adoptés du Mali
Heidelberg	2011	1	Cholet	CTX-M ⁴	STGSuTmp	2011/01676	
	2010	1	Grenoble	En cours	SSpSuTmpNal	2010/05645	Séjour en Algérie
		1	Corbeilles	CTX-M-9	Nal	2010/07446	Séjour en Algérie
Indiana	2011	1	Montpellier	CTX-M ⁴	SuTeNal	2011/05185	Séjour en Algérie
		1	Nantes	CTX-M ⁴	KSuTmpCTeNalAzi	2011/10390	
		3	France entière	CTX-M ⁴	SuTe	2010/01725/0 4421/08097	Séjour en Algérie
		4	France entière	CTX-M ⁴	SuTeNal	2010/01013/0 5341/07476/0 7921	Contexte inconnu
	2011	2	Ile-de-France	CTX-M ⁴	SuTeNal	2011/09790 2011/09827	Contexte inconnu
Infantis	2010	1	Arras	CTX-M ⁴	KTGSuTmpCTeNal	2010/04225	Contexte inconnu
Kentucky	2010	1	Firminy	CTX-M-1	SSpGSuTeNalCip	2010/00720	Séjour en Turquie

		1	Issy	CTX-M-2	SSpTGSuTmpCTe	2010/01984	Contexte inconnu
		1	Paris	CTX-M-15	SSpKTGNAISuTmpNalCipAzi	2010/05456	Séjour en Algérie
Mbandaka	2011	1	Ile-de-France	SHV ⁴	SSpKTNGSuTmpCTeNal	2011/00527	Contexte inconnu
Montevideo	2011	1	Le Haillan	En cours	SSpSuCTe	2011/09784	Séjour à Madagascar
		1	Limoges	En cours	SSpKTSu	2011/09861	Contexte inconnu
Napoli	2011	1	Brive	CTX-M ⁴	SuTmp	2011/06171	Contexte inconnu
Newport	2010	1	Paris	CTX-M ⁴	Aucune	2010/01750	Contexte inconnu
	2011	1	St Arnoult en Yvelines	CTX-M ⁴	Aucune	2011/10754	Séjour en Inde
Nima	2010	4	France entière	CTX-M ⁴	SSpKTGSuTmpCTeNalCip ⁸		Enfants adoptés du Mali
Reading	2010	1	Argenteuil	CTX-M ⁴	SuTmp	2010/01078	Contexte inconnu
Saintpaul	2010	1	Cayenne	CTX-M ⁴	SuTe	2010/04232	Guyane française
Typhimurium	2010	37	France entière	CTX-M-1 ³	SKTGSuTmpCTe		Epidémie lié à un fromage
		1	Bordeaux	CTX-M-1	SSpSuCTe	2010/01262	Contexte inconnu
		1	Orleans	CTX-M ⁴	SuTe	2010/01545	Contexte inconnu
		1	Nancy	CTX-M ⁴	SSpSuTmp	2010/02019	Contexte inconnu
		1	Pointe à Pitre	CTX-M ⁴	SuTmpTe	2010/02640	Guadeloupe
		3	France entière	CTX-M ⁴	SSpSuTmpCTe	2010/02785/04235/04424	Contexte inconnu
		1	Toulouse	CTX-M-9		2010/07052	Contexte inconnu
		1	Strasbourg	CTX-M ⁴	STGSuCTeNal	2010/07113	Séjour en Thaïlande
		1	Toulon	CTX-M-55		2010/09637	Contexte inconnu
	2011	2	Lifou	En cours	Aucune	2011/01867 2011/03330	Nouvelle-Calédonie
		1	Pessac	TEM ⁴ /SHV ⁴	SSuTe	2011/00178	Contexte inconnu
		1	Mauleon	En cours	SSpSuCTe	2011/00578	Contexte inconnu
		1	Montmorency	TEM ⁴	STGSuCTeNal	2011/01268	Contexte inconnu
		1	Roche-sur-Yon	CTX-M-1 ³	SKTGSuTmpCTe	2011/07388	Contexte inconnu
		1	Cahors	En cours	SSpSuTmpCTe	2011/07522	Contexte inconnu
		1	Nantes	CTX-M ⁴	KTGSuTeNal	2011/08022	Séjour en Inde
		1	Sète	CTX-M ⁴	SSpSuCTe	2011/10597	Contexte inconnu
Veneziana	2011	1	Paray Vieille Poste	En cours	Aucune	2011/01009	Contexte inconnu
Virchow	2010	1	Aix les Bains	TEM-52	Nal	2010/02670	Reblochon ?

¹Nombre de souches (une souche par patient).

²Abréviations utilisées: S, streptomycine; Sp, spectinomycine; K, kanamycine; T, tobramycine; G, gentamicine; A, amikacine; N, netilmicine; I, isépaamicine ; Su, sulfamides; Tmp, triméthoprim; C, chloramphénicol; Te, tétracycline; Nal, acide nalidixique; Cip, ciprofloxacine; Azi, azithromycine.

³Souche possédant à la fois une BLSE et une céphalosporinase de type CMY-2.

⁴Groupage par PCR. Séquençage en cours pour détermination précise de l'allèle.

⁵Présence du gène de résistance aux quinolones *qnrA1*.

⁶Présence du gène de résistance aux quinolones *qnrB1*.

⁷Présence du gène de résistance étendue aux aminosides *rmtB*.

⁸Présence des gènes de résistance aux quinolones *aac6'-Ib-cr* et *qnrB1*

b- Souches productrices de céphalosporinases plasmidiques reçues au CNR *Salmonella*, 2010-2011

Sérotype	Année	N ¹	Lieu de l'isolement	Type de la céphalosporinase	Résistance associée ²	Souche	Renseignements épidémiologiques
4,5,12:i:-	2011	1	Saint-Gaudens	CMY-2	SSuTe	2011/02379	Contexte inconnu
Bareilly	2011	1	Thionville	CMY-2	Aucune	2011/07546	Contexte inconnu
Enteritidis	2011	2	Paris	CMY-2	Aucune	2011/00248 2011/10138	Tunisie Contexte inconnu
Goldcoast	2010	1	Nantes	CMY-2	Aucune	2010/01206	Contexte inconnu
Kentucky	2011	3	Angers Noyon La Souterraine	CMY-2	Aucune	2011/01801 2011/04939 2011/11343	Mali Afrique Contexte inconnu
Napoli	2011	1	Nice	CMY-2	Aucune	2011/04912	Contexte inconnu
Rissen	2010	1	Strasbourg	CMY-2	SSuCTe	2010/07824	Séjour au Cambodge
Typhimurium	2010	37	France entière	CMY-2 ³	SKTGSuTmpCTe		Epidémie nationale liée à un fromage contaminé
	2011	1	Roche-sur-Yon	CMY-2	SKTGSuTmpCTe	2011/07388	Cas résiduel de 2010

¹Nombre de souches (une souche par patient).

²Abréviations utilisées: S, streptomycine; Sp, spectinomycine; K, kanamycine; To, tobramycine; G, gentamicine; Ak, amikacine; Su, sulfamides; Tmp, triméthoprim; C, chloramphénicol; Te, tétracycline; Nal, acide nalidixique; Cip, ciprofloxacine.

³Souche possédant à la fois une BLSE et une céphalosporinase.

Les souches de *Salmonella* résistantes aux C3G étaient rares jusqu'en 2009, mais depuis elles sont de plus en plus fréquemment isolées.

Les études de sensibilité aux antibiotiques menées par le CNR *Salmonella* de 1993 à 2007 par échantillonnage des deux sérotypes majeurs, Enteritidis et Typhimurium (2718 souches testées) n'ont mis en évidence que quatre souches résistantes (0,15%), dont trois de sérotype Typhimurium. Un nombre croissant de souches résistantes aux C3G pour Typhimurium et son variant monophasique est observé au CNR *Salmonella*, avec 9 souches en 2008 (7 Typhimurium et 2 monophasiques) et 12 en 2009 (9 Typhimurium et 3 monophasiques). L'année 2010 a été exceptionnelle avec l'épidémie nationale à *S. enterica* sérotype Typhimurium produisant simultanément une CTX-M-1 et une CMY-2 (plus de 40 cas).

D'autres sérotypes sont, depuis quelques années, particulièrement affectés par cette résistance comme Virchow avec 15 souches sur 689 testées (2,2%) entre 1997 et 2007 (CTX-M-2; CTX-M-9; TEM-52; SHV-12), Newport avec 58 souches sur 936 testées (6,2%) entre 1997 et 2008 qui produisaient la céphalosporinase CMY-2, et dernièrement l'apparition de souches résistantes aux C3G (CMY ou CTX-M) et à l'imipénème (VIM-2) pour les Kentucky du clone ST198 résistantes à la ciprofloxacine. L'atteinte préférentielle de ces sérotypes est un phénomène observé sur le plan international et serait vraisemblablement consécutif à l'utilisation de C3G dans la filière animale (bovins pour Newport et volailles pour Virchow et Kentucky). A côté de ces sérotypes majeurs, le CNR *Salmonella* détecte des sérotypes rares producteurs de BLSE (Babelsberg, Concord, Waycross, Havana, Tel-elkebir, Nima...) depuis 2003. Le plus souvent il s'agit de salmonelles sélectionnées par une mauvaise utilisation de C3G chez des enfants candidats à l'adoption dans leur pays d'origine (Mali, Ethiopie et Vietnam).

3.2.23.2 Souches résistantes à la ciprofloxacine

La résistance à la ciprofloxacine est définie *in vitro* par une concentration minimale inhibitrice (CMI) supérieure à 1 mg/L (communiqué 2010 du CA-SFM). Les mécanismes de résistance aux fluoroquinolones sont principalement des modifications au niveau du site de fixation de ces antibiotiques au niveau de la DNA gyrase et la topoisomérase IV. Ces modifications sont dues à des mutations ponctuelles dans les gènes *gyrA*, *gyrB*, *parC* et *parE*. L'accumulation de mutations et la présence additionnelle d'un mécanisme d'efflux ou de facteurs plasmidiques comme les gènes *qnr* et le gène *aac6'-Ib-cr* augmentent le niveau de résistance de ces souches.

a- Souches du sérotype Typhimurium et 1,4,[5],12:i:- (monophasique) résistantes à la ciprofloxacine détectées au CNR *Salmonella* entre 2002 et 2011

Souche	Date	Lieu de l'isolement	Age/sexe	Lysotype/pulsotype	Résistance associée	Renseignements épidémiologiques
02-8213	Oct 02	Gisors (27)	< 1 an/F	12 variant/XTYM-13	ASSpGSuTmpCTe	Contact possible avec perruches
03-3976	Juin 03	Romilly s/Seine (10)	62 ans/F	12 variant/XTYM-13	ASSpGSuTmpCTe	Contacts avec serpents (pythons)
03-9373	Nov 03	Grenade s/Garonne (31)	2 ans/F	12 variant/XTYM-9	ASSpSuCTe	Contacts avec serpent (Boa)
04-4301	Juil 04	Grenoble (38)	7 ans/F	12 variant/XTYM-13	ASSpGSuTmpCTe	Contacts avec serpent (couleuvre américaine)
04-4415	Juil 04	Grenoble (38)	18 mois/F	12 variant/XTYM-13	ASSpGSuTmpCTe	Demi-sœur de la précédente
03-9825	Déc 03	Isle d'Abaut (38)	Perroquet	12 variant/XTYM-13	ASSpGSuTmpCTe	Infection mortelle
04-6374	Juill 04	Grenoble (38)	Serpent	12 variant/XTYM-13	ASSpGSuTmpCTe	Serpent sain au contact d'un cas
04-8474	Nov 04	Nice (06)	Perroquet	12 variant/XTYM-13	ASSpGSuTmpCTe	Infection mortelle
04-8808	Nov 04	Nice (06)	Perroquet	12 variant/XTYM-13	ASSpGSuTmpCTe	Infection mortelle
05-1506	Mars 05	Alençon (61)	36 mois/F	12 variant/XTYM-53	ASSpGSuTmpCTe	Contacts avec serpent (python royal)
05-6408	Sept 05	St Nazaire (44)	8 mois/M	12 variant/XTYM-13	ASSpGSuTmpCTe	Contacts avec iguane
06-6158	Sept 06	Jonzac (16)	4 ans/F	12 variant/XTYM-58	ASSpGSuTmpCTe	Voyage en Chine avec consommation de tortue
08-1846	Mar 08	Petit-Quevilly (76)	2 mois/M	XTYM-13	ASSpSuCTe	Contact avec couleuvre américaine
08-3343	Déc 07	Lille (59)	Serpent	En cours	ASSpSuCTe	Serpent sain
09-1581 ²	Mar 09	Toulouse (31)	36ans/M	XTYM-118	ASSpKTNGSuTmpCTe	Voyage en Chine
09-6985	Sept 09	Voiron (38)	10ans/M	XTYM-118	ASSpKTNGSuTmpCTe	Voyage en Chine
2010/04936	Juil 10	Rodez (12)	12 ans/M	En cours	ASSuTmpTe	Contexte inconnu

¹abréviations utilisées pour les profils de résistance : A, amoxicilline; S, streptomycine; Sp, spectinomycine; K, kanamycine; T, tobramycine; G, gentamicine; Su, sulfamides; Tmp, triméthoprim; C, chloramphénicol; Te, tétracycline.

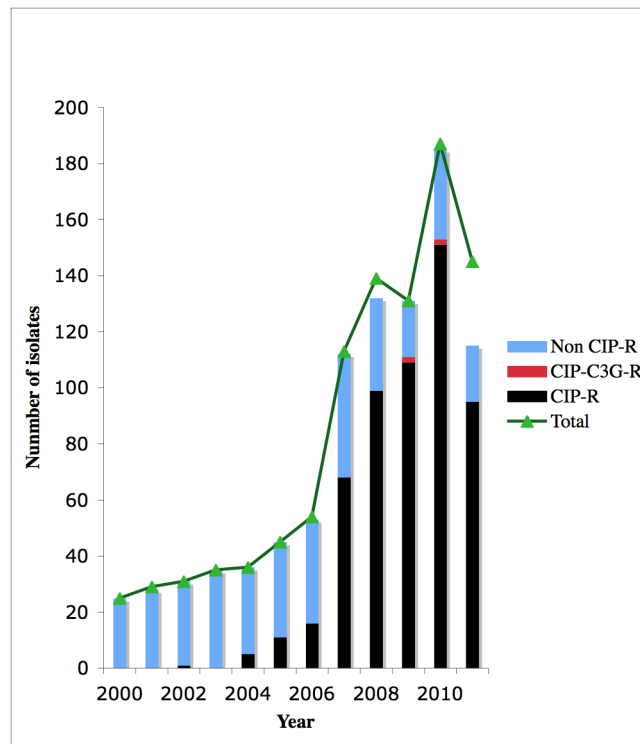
²Souche monophasique 4,5,12:i:-.

Ces souches pour la plupart isolées de 2002 à 2008 possédaient une CMI à la ciprofloxacine supérieure à 16 mg/L. Une étude des mécanismes de résistance à la ciprofloxacine a montré que ces souches présentaient deux substitutions significatives dans GyrA (Ser83Phe et Asp87Asn), une dans GyrB (Ser464Phe) et une dans ParC (Ser80Arg). Un mécanisme d'efflux était également présent. Une étude par électrophorèse en champ pulsé (*Xba*I et *Bln*I) ainsi qu'une étude par les méthodes MLVA et CRISPOL a montré que ces souches étaient clonales, à l'exception des deux souches isolées en 2009 (XTYM-118) et qui présentaient une CMI plus basse à 2 mg/L.

Les souches résistantes à la ciprofloxacine (Cip^R) en dehors du sérotype Kentucky (voir ci-dessous) sont exceptionnelles dans le genre *Salmonella*. Les différentes études de sensibilité aux antibiotiques menées par le CNR *Salmonella* entre 1997 et 2007 sur 6880 souches échantillonnées appartenant aux 15 principaux sérotypes n'avaient mis en évidence que deux souches résistantes (< 0,1 %). Il s'agissait d'une souche de sérotype Typhimurium (02-8213) isolée en 2002 et d'une souche de sérotype Virchow (05-1106) isolée en 2005. Les différentes souches de sérotype Typhimurium mentionnées dans le tableau précédent ont été identifiées hors étude de prévalence par l'analyse des résultats d'antibiogrammes fournis systématiquement par les laboratoires correspondants en même temps que les souches à sérotyper. La faible prévalence de ces souches Cip^R sur le territoire national ainsi que sur le plan international pourrait être expliquée par une diffusion liée à un contact direct avec des nouveaux animaux de compagnie (dont les reptiles) porteurs sains (la souche ayant vraisemblablement été sélectionnée par l'usage prophylactique d'enrofloxacin dans les animaleries). De telles souches ont été décrites comme émergentes en Chine (Cui *et al.* Emerg Infect Dis. 2008, Xia *et al.* J Clin Microbiol. 2009). Une analyse comparative des profils PFGE et CRISPOL a montré que nos souches, les souches chinoises et des souches vietnamiennes étaient clonales. Une étude de prévalence chez des reptiles d'importation est toujours en cours.

b- Souches du sérotype Kentucky résistantes à la ciprofloxacine détectées au CNR *Salmonella*, 2000-2011

Nous avons publié en 2006 (Weill *et al.* Emerg Infect Dis) une étude sur des souches de sérotype Kentucky Cip^R reçues au CNR *Salmonella* entre 2002 et 2005. Pendant cette période, 197 souches humaines ont été analysées au CNR *Salmonella* (sur un total de 69,759 souches de *Salmonella* sérotypées) et 17 étaient résistantes à la ciprofloxacine (CMI comprises entre 4 et 16 mg/L). Nous avons établi une surveillance continue et prospective sur ces souches responsables de l'émergence actuelle de ce sérotype, figure ci-dessous :



La première souche de sérotype Kentucky Cip^R avait été isolée en décembre 2002 en France chez un touriste français qui avait souffert d'une gastroentérite au cours d'une croisière sur le Nil. Depuis, un nombre croissant de ces souches avait été isolé lors de salmonelloses au cours ou au décours d'un voyage en Egypte ou en Afrique de l'Est (2000-2005) puis Afrique du Nord (Maroc principalement) et Afrique de l'Ouest (2006-2009).

Le typage moléculaire a révélé que ces souches appartenaient à un seul clone « X1-ST198-SGI1-Ks » défini par le profil PFGE X1, le séquençotype ST198 et la présence de l'îlot génomique SGI1 variant -Ks (et ses dérivés -Ps, -Qs). L'étude des mécanismes de résistance à la ciprofloxacine avait identifié deux substitutions significatives dans GyrA (Ser83Phe et Asp87Gly/Asn ou Tyr) et une dans ParC (Ser80Ile).

Une collaboration internationale a révélé l'émergence, à l'échelon européen, de ce clone et la similarité des souches humaines Cip^R avec des souches aviaires (poulets et dindes), aquacoles (fruits de mer) et environnementales (épices) de pays d'Afrique (Le Hello *et al.* J Infect Dis 2011).

Le suivi de ce clone par le CNR *Salmonella* indique que cette souche s'est installée en Europe (élevage de dinde en Pologne), au Moyen-Orient et dans le sous-continent Indien (non publié)

3.2.23.3 Souches de sensibilité diminuée à la ciprofloxacine d'origine plasmidique en 2009-2011

La résistance aux fluoroquinolones peut être également le fait de facteurs plasmidiques comme les gènes *qnr A*, *B*, *S* et le gène variant *aac6'-Ib-cr* qui augmentent le niveau de résistance de ces souches aux fluoroquinolones. Les études de sensibilité aux antibiotiques menées par le CNR *Salmonella* par échantillonnage en 2009-2011 permettent de confirmer la présence de ces gènes pour les souches suivantes :

Sérotype	Année	N	Lieu probable de contamination	CMI (mg/L)			Résistance associée	gène impliqué	Souche
				Nal	CIP	AZI ¹			
Agona	2011	1	Inde	> 256	1,5	2	ACroCazSKTGSuTmpCTe (BLSE)	<i>qnrB</i> + <i>aac-6'Ib-cr</i>	2011/09242
Bareilly	2010	1	Inconnu	24	0,38	NT	SuTmpTe	<i>qnrS</i>	2010/00276
Brandenburg	2011	1	Inconnu	48	0,38	4	SuTmp	<i>qnrB</i>	2011/01226
	2011	1	Enfant adopté d'Ethiopie	24	0,19	4	ACroCazSTGSuTmpC (BLSE)	<i>qnrA</i>	2011/010458
Corvallis	2009	1	Vietnam	24	0,5	NT	SSuTe	<i>qnrS</i>	2009/09307
	2010	9	Singapour Indonésie	24-32	0,38-0,5	3	Aucune	<i>qnrS</i>	
	2011	15	Vietnam Thaïlande Indonésie Malaisie	24-32	0,38	2-4	Aucune	<i>qnrS</i>	
Haifa	2010	1	Inconnu	24	0,19	4	SuTmpTe	<i>qnrB</i>	2010/09318
Indiana	2010	4	Inconnu	24	0,25	2	ACroSuTe (BLSE)	<i>qnrB</i>	
	2011	2	Inconnu	24-32	0,38	2	ACroSuTe (BLSE)	<i>qnrB</i>	2011/09790 2011/09827
Kentucky	2009	2	Inde	32	0,5	NT	aucune	<i>qnrS</i>	09-2151 09-5001
Lichtfield	2010	3	Inconnu	12	0,25	6	SSpSuTmpCTe SSpKTSuTmpTe	1 <i>qnrB</i> 2 <i>qnrS</i>	
Mbandaka	2011	1	Inconnu	12	0,125	4	ACazSSpKTNGCSuTmpTe (BLSE)	<i>qnrB</i>	2011/00527
Montevideo	2009	1	Vietnam	16	0,25	NT	SSpSuTmp	<i>qnrS</i>	09-5278
	2011	2	Inconnu	12-16	0,05	6	Aucune	<i>qnrS</i>	2011/00546 2011/01367
Nima	2009-2010	13	Mali	32	1,5	NT	(BLSE)	<i>aac-6'Ib-cr</i> + <i>qnrB1</i>	
Oranienburg	2010	3	Inconnu	48	0,25	NT	Aucune	<i>qnrB</i>	
Rissen	2010	1	Inconnu	24	0,38	8	A (TEM) SSpTe	<i>qnrS</i>	2010/07739
Saintpaul	2011	1	Inconnu	16	0,38	3	A (TEM) SSuTmpTe	<i>qnrS</i>	2011/00126
Stanleyville	2011	1	Inconnu	16	0,25	1,5	A (TEM) SKSuTmpCTe	<i>qnrS</i>	2011/07156
Thompson	2009	1	Inconnu	24	0,75	NT	AKTSuCTe	<i>qnrA</i>	09-4311
	2011	1	Inconnu	NT	NT	NT	SSpKSuTmpCTe	<i>qnrS</i>	2011/04772
Typhimurium	2009	1	Inconnu	32	1,5	NT	KT	<i>aac-6'Ib-cr</i> + <i>qnrS1</i>	09-5591
		1	Indonésie	24	0,5	NT	aucune	En cours	09-5704
		1	Vietnam	16	0,125	NT	ASSpKTNGSuTmpCTe	<i>qnrB</i>	09-4324
		1	Thaïlande	32	0,5	NT	ACroCazSSuCTe BLSE	<i>qnrB</i>	09-7129
	2010	1	Inconnu	48	0,19	NT	A (PSE) SSpKSuTmpCTe	En cours	2010/02153
		1	Inconnu	12	0,19	2	ACroCazSTGSuCTe (BLSE)	<i>qnrS</i>	2010/07113
	2011	1	Inconnu	16	0,25	3	ACroCazSTGSuCTe (BLSE)	<i>qnrS</i>	2011/01268

¹NT= non testée

Les souches possédant le gène *qnrS* ont été isolées chez des patients qui revenaient majoritairement d'un séjour en Asie.

3-3 Contribution aux réseaux de surveillance internationaux

3.3.1. Contribution aux réseaux européens

Le CNR *Salmonella* faisait partie du réseau **Enter-Net** qui était chargé de la surveillance internationale des infections gastro-intestinales humaines (*Salmonella*, VTEC y compris leur résistance aux antibiotiques). Ce réseau a été intégré à l'ECDC (programme Food- and Waterborne Diseases and Zoonoses) en 2008. Il regroupe de droit les différents pays de l'Union européenne ainsi que d'autres pays non-membres. La France par l'intermédiaire du CNR *Salmonella* participe à ce réseau en transmettant via l'InVS les données trimestrielles sur les souches de *Salmonella* sérotypées (données épidémiologiques de base sur le patient : sexe, tranche d'âge, date d'isolement, notion de voyage à l'étranger). Le CNR *Salmonella* participe également en répondant aux demandes d'information émanant de ce réseau. Il participe aux contrôles de qualité externe «sérotypage des *Salmonella*» et «détermination de la sensibilité aux antibiotiques» organisés par ce Réseau.

Chaque année le CNR *Salmonella* adresse à la **Commission Européenne** par l'intermédiaire de l'InVS des données sur le nombre et la sensibilité aux antibiotiques de *S. enterica* isolées en France.

3.3.2. Contribution aux réseaux internationaux

Chaque année le CNR *Salmonella* adresse à deux instances internationales, l'**OMS** et l'**OIE**, des données sur le nombre de *S. enterica* sérotypes Enteritidis et Typhimurium isolées en France.

Les souches étudiées au CNR *Salmonella* dont les formules antigéniques ne figurent pas dans le schéma de White-Kauffmann-Le Minor sont transmises pour validation au Centre Collaborateur OMS de Référence et de Recherche pour les *Salmonella* (CCOMS) dont les responsables sont ceux du CNR *Salmonella*. En 2011, le CNR *Salmonella* a adressé au CCOMS les putatifs nouveaux sérotypes ou nouveaux variants suivants:

- le putatif nouveau sérotype (nom en cours d'homologation) de sous-espèce *enterica* de formule 47:d:1,5
- le putatif nouveau sérotype (nom en cours d'homologation) de sous-espèce *enterica* de formule 16:l,w:1,7
- le putatif nouveau sérotype (nom en cours d'homologation) de sous-espèce *enterica* de formule 39:g,m:-
- le putatif nouveau variant O:1 du sérotype Rubislaw (1,11:r:e,n,x)
- le putatif nouveau variant « t » négatif du sérotype Senftenberg (1,3,19:g,s,-:z45)
- le putatif nouveau variant 56:j de la sous-espèce *salamae*

Les responsables du CNR *Salmonella* participent au réseau Global Foodborne Infections Network de l'OMS comme enseignants pour la partie microbiologique (cours théoriques et travaux pratiques) lors de formations organisées par ce réseau. L'édition 2007 du schéma de White-Kauffmann-Le Minor par P.A.D. Grimont et F.X. Weill est accessible en version française sous forme d'un fichier pdf téléchargeable à l'adresse suivante :

www.pasteur.fr/ccoms/salmonella

3-4 Contribution à l'alerte et à l'investigation des cas groupés et des phénomènes anormaux en 2011

En 2011, le CNR *Salmonella* a participé :

- au signalement de 14 isollements de *S. enterica* sérotype Enteritidis provenant de l'Indre-et-Loire entre le 28 février et le 9 mars 2011. Ce signalement coïncidait avec la déclaration aux autorités d'une TIAC liée à un repas de chasseurs le 26 février dans ce même département. L'investigation épidémiologique (cohorte rétrospective) mise en œuvre par la CIRE Centre et l'InVS a indiqué que cette TIAC à *S. enterica* sérotype Enteritidis était liée à la consommation de viande de sanglier contaminée.
- au signalement le 04 mars 2011 d'une augmentation du nombre de souches reçues de *S. enterica* sérotype Virchow. L'InVS a démarré une investigation le 07 mars et le CNR *Salmonella* une investigation microbiologique. A la date du 25 mars, 11 cas de salmonelloses à *Salmonella* Virchow (répondant à la définition du cas : antibiogramme sensible et profil PFGE unique) ont été identifiés et 8 ont été interrogés. Aucune exposition commune n'a été retrouvée et l'ANSES a identifié un seul isolat de sérotype Virchow de même sensibilité aux antibiotiques mais présentant un profil PFGE différent. Après 4 semaines sans nouveau cas, l'investigation a été clôturée.
- à l'investigation microbiologique suite au signalement le 28/04/2011 de l'ARS Rhône-Alpes concernant la survenue de 2 TIACs dans les départements 73 et 74 en lien possible avec la consommation de fromages de chèvre fermiers dénommés « chevrotin » produits dans une ferme de Haute-Savoie. Des investigations menées par la DGAl ont révélé la présence de *Salmonella* dans les chevrotins. Un retrait-rappel des produits a été effectué de la part du producteur. Au moment de l'émission de l'alerte, les foyers de TIAC à *S. enterica* de sérotype 4,5,12:i:- potentiellement liés à la consommation de ce fromage avaient été identifiés dans les départements 73 et 74 et concernaient un total de 12 malades dont 1 décès (personne en fin de vie). L'analyse simultanée sur la base des profils moléculaires des souches humaines (n=10) et alimentaires (n=4) par le CNR *Salmonella* et le laboratoire de sécurité des aliments de l'ANSES a permis de lier ces souches qui présentaient un profil de résistance aux antibiotiques « ASSuTe », un profil PFGE unique, un profil MLVA « 3-13-9-NA-211 » et un CRISPOL type 253. L'analyse CRISPOL en continu au CNR *Salmonella* a permis d'identifier 2 cas supplémentaires.
- au signalement le 18 juillet 2011 d'une augmentation du nombre de souches à *S. enterica* d'un sérotype rarement isolé, Kapemba. L'investigation épidémiologique menée par l'InVS a permis de confirmer un épisode groupé (6 souches isolées sur 4 semaines) mais sans identification possible d'une source commune d'exposition. L'absence de cas le mois suivant indique une auto-extinction de la source de contamination éventuelle.
- au signalement et à l'investigation microbiologique concernant l'augmentation inhabituelle du nombre de souches *S. enterica* de sérotype 4,5,12:i:-, d'abord localement en Midi-Pyrénées en juin-juillet 2011 puis nationale en août-septembre 2011. L'investigation de l'épidémie locale n'a pas permis de retrouver une source

alimentaire ou environnementale commune d'exposition sur une souche épidémique de profil de résistance aux antibiotiques « SpSuTmp » et de CT 186. La cartographie des cas a cependant permis de les localiser autour de la rivière Ariège. La seconde épidémie d'une ampleur nationale et importante en nombre de cas (plus de 500 cas entre la semaine 31 et 38, augmentation non associée à une augmentation de TIAC) a été investiguée épidémiologiquement sur 100 cas. Le profil moléculaire de ces souches présentait un profil de résistance aux antibiotiques « ASSuTe » et de CT 1 (profils majoritairement associés aux variants monophasiques) et de profils MLVA variés. Toutes les investigations menées par les CIRE n'ont pas pu identifier d'exposition commune. L'hypothèse d'une contamination large de plusieurs filières (porc, bœuf...) reste la plus plausible aggravant l'émergence de ce sérotype noté par le CNR *Salmonella* depuis 2008.

- au signalement et à l'investigation microbiologique d'une épidémie nationale de salmonelloses à *S. enterica* sérotype 4,5,12:i:- en novembre et décembre 2011 (nombre de cas estimés à 337). L'investigation rapide des cas, grâce, notamment, aux données récoltées par les cartes de fidélités de supermarché des patients infectés, a permis de cibler la consommation de saucisson sec comme source très probable de contamination. Malgré l'absence d'isolement de souches alimentaires, les mesures de retrait-rappel du fabricant ciblé a permis de revenir à un nombre d'isollements usuels de sérotype 4,5,12:i:- au CNR *Salmonella* fin décembre 2011 (semaine 52). La souche épidémique présentait les caractéristiques suivantes : profil ASSuTe de résistance aux antibiotiques, profil PFGE XTYM-159, CT 1 et MLVA type 3-13-9-NA-211 (Gossner et al. Eurosurveillance 2012;17.pii: 20071).

3-5 Contribution à la diffusion des données de surveillance et production du CNR

Les rapports d'activité complets du CNR *Salmonella* (depuis celui de 2003) sont consultables (fichiers pdf) sur le site web de l'Institut Pasteur à l'adresse suivante : www.pasteur.fr/cnr/salmonelles

Les données de sous-typage des souches de *Salmonella* par MLVA sont consultables sur le site web MLVA-NET, dédié à cette technique et développé par la Plateforme de Génotypage des Pathogènes et Santé Publique (PF8) de l'Institut Pasteur à l'adresse suivante : <http://www.pasteur.fr/recherche/genopole/PF8/mlva/>

4/ ALERTE

Les responsables du CNR *Salmonella* sont en relation quotidienne avec leurs homologues du Département des Maladies Infectieuses de l'InVS. Toutes les élévations anormales de sérotypes ou d'antibiotypes détectées par le programme de détection ou détectés par les responsables du CNR sont communiquées en temps réel à l'InVS par voie téléphonique ou par courrier électronique.

5/ ACTIVITES D'INFORMATION, DE FORMATION ET DE CONSEIL

5-1 Réunions et missions

- F.-X. Weill. Chairman de la session Microbiologie des 53èmes Journées de Biologie Clinique Necker-Pasteur. 17-19 janvier 2011, Paris.
- S. Le Hello. Réunion du Comité d'organisation "International Symposium Salmonella and Salmonellosis". 18 janvier 2011, Paris.
- S. Le Hello. Séminaire « Personnes Ressources » salmonelles en production avicole », 15 mars 2011, Direction générale de l'alimentation (DGAl), Paris.
- S. Le Hello. Conférence «synthèse des données de surveillance du CNR *Salmonella* 2011», 15^{ème} réunion annuelle du réseau *Salmonella* de l'ANSES, 17 novembre 2011 Maisons-Alfort.
- F.-X. Weill. Participation à l'Atelier OMS Global Food Infections Network, Level I, 14-18 novembre 2011, St Petersburg, Russie.
- S. Le Hello. Participation à « expert consultation : breakthroughs in molecular epidemiology of human pathogens : how to translate into public health practice » 22-23 novembre, ECDC, Stockholm, Suède.
- S. Le Hello. Journal Club de l'UBPE. 6 présentations en 2011 pour le personnel de l'UBPE sur les thématiques de l'unité. Salle DARRI, Institut Pasteur, Paris France.

5-2 Enseignement

- S. Le Hello. Cours Master 2 MAGB APT-P11-P7 - Applications Med-Agro-Pharma- De la Biodiversité Microbienne – « *Salmonella* et salmonelloses », 3 février 2011, Orsay.
- F.-X. Weill. Cours de bactériologie médicale « *Salmonella* », 25 mars 2011, Institut Pasteur, Paris.

- S. Le Hello. Cours Zoonoses Institut Pasteur-ANSES-ENVA. “Supports génétiques de l’antibiorésistance chez *Salmonella*” 18 avril 2011, Maisons-Alfort.
- F.-X. Weill. Cours Zoonoses Institut Pasteur-ANSES-ENVA. “ Antibiorésistance et *Salmonella*: contribution au franchissement de la barrière inter espèce ”, 20 avril 2011. Maisons-Alfort.
- S. Le Hello. Cours IPL, Pathogènes: *Salmonella* et *Clostridium*. “ Bactériologie et épidémiologie des *Salmonella*” 28 septembre 2011, Institut Pasteur, Lille.
- F.-X. Weill. Cours Master 2 de Microbiologie (Pasteur, Paris 5/6/7), « Epidémiologie des salmonelloses mineures : évolution, résistance et facteurs génétiques » 7 octobre 2011, Paris
- S. Le Hello. Cours Master 2 de Microbiologie (Polytech UPMC, Paris 6), Composantes Hygiéniques de la qualité et maitrises des risques. « Risque alimentaire à *Salmonella* » du 8 novembre 2011, Paris Jussieu.

5-3 Accueil de stagiaires

Le CNR *Salmonella* a reçu en 2011 comme stagiaires:

- Melle Murielle BALTAZAR. Stage Master 2 (du 03 janvier au 30 juin 2011) sur la structure et dynamique des populations émergentes de *S. enterica* serotype Typhi multi résistantes aux antibiotiques en afrique.
- Mme le Dr Svetlana EGOROVA, biologiste de l’Institut Pasteur St Petersburg, Russie. Stage de recherche (du 07 mars au 15 avril 2011) sur la mise au point d’une méthode MLVA pour *Salmonella enterica* sérotype Typhi.
- Melle Justine BENEZRA. Stage d’observation de 3ème (du 21 mars au 25 mars 2011).
- Melle Claire PETEUX. Université Paris-Sud 11. Stage de Master 1 Microbiologie Appliquée et génie Microbiologique (du 04 avril au 15 avril et du 09 mai au 01 juin 2011) sur la caractérisation moléculaire des mécanismes de résistance aux antibiotiques chez *S. enterica* sérotype Blockley.
- Melle Sabrina PENE. Université Paris 7 Diderot. Stage de Master 1 IMVI : Infectiologie, Microbiologie, Virologie et Immunologie (du 06 Juin au 22 juillet 2011) sur la caractérisation moléculaire des mécanismes de résistance aux antibiotiques chez *S. enterica*.
- Melle Corinne SAVE. Université Paris XI. Stage de Magistère de biologie et biotechnologie (du 08 juin au 22 juillet 2011) sur la mise au point d'une technique de sous-typage de *S. enterica* serotype Typhi par une approche MLVA-CRISPR.
- Mme Stéphanie GUYOMARD. Biologiste à l’Institut Pasteur de Guadeloupe. Stage de recherche (du 05 septembre au 23 septembre 2011). Formation à l'électrophorèse en champ pulsé et technique standardisée de référence pour le sous-typage des bactéries entéro-pathogènes.

-Mme Annaëlle KEROUANTON. Ingénieur de Recherche à l'ANSES de Ploufragan. Stage de formation (du 13 octobre au 19 octobre 2011) sur la technique MLVA.

5-4 Congrès

- F.-X. Weill. Conférence grand public “cycle Mystères de la Science” "Des salmonelles et des hommes" , 6 juin 2011, Institut Pasteur, Paris.
- S. Le Hello. Communication orale aux 12ème Journées Nationales d'Infectiologie (JNI), session actualités en veille sanitaire « Epidémie nationale à *Salmonella* Typhimurium multi-résistante aux antibiotiques en 2010 : le malheur est dans le pré », 9 Juin 2011, Toulouse. Disponible sur:
<http://www.infectiologie.com/site/medias/JNI/JNI11/CT/JNI2011-Salmonella-lehello.pdf>
- S. Le Hello & F.-X. Weill. Communication affichée aux 12ème Journées Nationales d'Infectiologie (JNI) « Emergence de *Salmonella* Paratyphi A chez des voyageurs français au retour du Népal » 9-10 Juin 2011, Toulouse.
- F.-X. Weill. Conférence grand public « Les Epidémies à *E. coli* en 2011 » Pasteurdon, 16 octobre 2011, Institut Pasteur, Paris.
- S. Le Hello. Communication orale à la journée ANSES sur l'antibiorésistance en santé animale « l'odyssée de *Salmonella enterica* sérotype Kentucky ST198, 1960-2010 », 18 novembre 2011, Maisons-Alfort.
- S. Le Hello. Communication orale à la 31^{ème} réunion interdisciplinaire de chimiothérapie anti-infectieuse (RICAI) 2011. « Nosocomial transmission caused by *Salmonella enterica* serotype Derby producing both CTX-M-3 and CTX-M15 beta-lactamases and rmtB methyltransferase conferring high-level resistance to cephalosporins and aminoglycosides in French hospitals: an origin from vietnamese adopted children », 1^{er} décembre 2011, Paris.

5-5 Conseils aux professionnels de santé

Les responsables du CNR *Salmonella* sont sollicités quotidiennement par voie téléphonique ou électronique (salmonella@pasteur.fr) pour des conseils microbiologiques ou thérapeutiques.

5-6 Collaboration spécifique avec la PF8

La collaboration avec la plateforme Génotypage des Pathogènes et Santé Publique PF8 est essentielle au bon fonctionnement du CNR *Salmonella* :

❖ Activité de séquençage

Du fait des coûts extrêmement réduits pour les réactions de séquences, le CNR *Salmonella* peut mener à bien le développement de nouvelles méthodes de typage et de sous-typage

basées sur des polymorphismes de l'ADN (MLST, typage CRISPR, séquençage des gènes de flagellines *fliC* et *fljB*, électrophorèse capillaire pour la technique MLVA). Il en est de même pour les études sur les mécanismes moléculaires de la multirésistance aux antibiotiques (caractérisation des types de bêta-lactamases à spectre étendu ou de céphalosporinases, détermination des mutations conférant la résistance aux fluoroquinolones, ...)

❖ Analyse bioinformatique et développement d'interfaces web

Le site public MLVA-NET (dédié à la méthode MLVA pour les *Salmonella*) et le site CRISPR database (dédié à la méthode CRISPOL) ont été développés par l'équipe bioinformatique de la PF8.

❖ Entretien et mise à disposition de matériels coûteux d'analyses

L'appareil Bioplex nécessaire à la mise en route du sous-typage de *S. enterica* sérotype Typhimurium par la méthode xMAP est mis à disposition par la PF8.

6/ TRAVAUX DE RECHERCHE EN LIEN DIRECT AVEC L'ACTIVITE DU CNR

6-1 Contribution au développement de nouvelles méthodes de typage et sous-typage des *Salmonella*

***Mise au point d'une méthode originale de typage et sous-typage moléculaire des *Salmonella* en une seule étape.** Cette méthode est basée sur l'analyse du polymorphisme des deux régions CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) du génome de *Salmonella*. Ces régions sont caractérisées par des séquences répétées de 21 à 37 nucléotides et entre chaque répétition se localisent des séquences uniques de 20 à 40 nucléotides (les spacers). Des amorces ont été dessinées de façon à amplifier par PCR les deux régions CRISPR (amplification des deux régions à l'aide de 2 PCR classiques ou amplification simultanée des 2 régions à l'aide d'une PCR générant un fragment de grande taille de 8 à 20 kbp) chez différents sérotypes de *Salmonella*. Les fragments d'amplification de ces deux régions ont été séquencés de façon à identifier les différents spacers.

Cette méthode a été testée sur 700 souches appartenant à environ 130 sérotypes des différentes sous-espèces et espèces de *Salmonella* (dont les plus fréquents chez l'homme et dans la filière alimentaire : Enteritidis, Typhimurium, Hadar, Virchow, Infantis, Derby, Agona, Newport, Napoli, Indiana, Typhi, Paratyphi A, Paratyphi B, Paratyphi C, Bovismorbificans, Panama, Saintpaul, Senftenberg, Anatum, Gallinarum, Brandenburg, Kottbus, Dublin, Napoli, Montevideo...).

Chez ces 700 souches, nous avons identifié plus de 3800 spacers différents (taille moyenne de 32 nucléotides). Pour les sérotypes étudiés, la composition en spacers (de 1 à 124 par locus) était caractéristique d'un sérotype. Quand plusieurs souches d'un même sérotype étaient étudiées, la composition en spacers pouvait varier (perte de certains spacers, acquisition de nouveaux) entre les souches et cette variabilité au sein d'un même sérotype était concordante avec les méthodes traditionnelles de sous-typage (p. ex. bonne identification des souches du clone DT104 de Typhimurium ou des souches d'Enteritidis dites Danysz, toujours utilisées comme raticide dans certains pays).

Nous continuons à analyser d'autres sérotypes moins fréquents de façon à constituer une banque de spacers la plus complète possible pour l'ensemble des sérotypes de *Salmonella*.

Cette méthode a fait l'objet d'une demande de dépôt de brevet (no. FR07/09188 "Typage et sous-typage moléculaire de *Salmonella* par identification des séquences nucléotidiques variables des loci CRISPR") avec extension internationale (no. PCT/IB200/8004004). Une publication scientifique vient d'être acceptée (L. Fabre, PloS One 2012, sous presse).

***Mise au point d'une méthode originale de sous-typage rapide de *S. enterica* sérotype Typhimurium et de son variant monophasique.**

Au cours du travail précédent, et par séquençage, nous avons étudié 125 souches représentatives de *S. enterica* sérotype Typhimurium et de son variant monophasique, isolées sur plusieurs continents entre 1961 et 2005. Soixante-huit différents spacers topologiques ont été inventoriés (31 pour la région CRISPR1 et 37 pour la région CRISPR2). La combinaison de ces spacers chez les différentes souches étudiées définissaient des allèles (44 pour la région CRISPR1, 47 pour la région CRISPR2 et 61 en combinant les allèles).

Des clones particuliers tels que le clone multirésistant aux antibiotiques DT104, le clone résistant à la ciprofloxacine liés à des contacts avec des reptiles, le clone DT2 adapté aux pigeons, possèdent des allèles particuliers permettant de les identifier facilement.

L'analyse du pouvoir discriminant de la méthode CRISPOL (CRISPr POLymorphisms) à l'aide de l'index de Simpson (IS) a montré qu'elle était plus discriminante que l'électrophorèse en champ pulsé, la méthode de sous-typage de référence sur le plan international (IS 0,90 vs 0,87) et que la lysotypie (IS 0,9 vs 0,74). Même l'étude des souches clonales du lysotype DT104 a permis de mettre en évidence une meilleure discrimination de la méthode CRISPOL (5 allèles combinés avec un index de Simpson de 0,64) par rapport à l'électrophorèse en champ pulsé (5 profils mais avec un index de Simpson de 0,38).

L'approche par séquençage, nécessaire pour faire l'inventaire de la diversité en spacers, n'est toutefois pas envisageable pour une utilisation en routine. En effet la plupart des souches de *Typhimurium* possèdent une trentaine de spacers au niveau des 2 loci, ce qui représente des produits d'amplification de 2 à 3 kb à faire séquencer. Outre la relative difficulté à obtenir en grande quantité avec une PCR classique des amplicons de cette taille et le délai pour obtenir les résultats de séquences dans la pratique quotidienne, la taille de ces amplicons oblige souvent à faire des séquences additionnelles pour obtenir les séquences centrales manquantes.

En collaboration avec l'Université d'Orsay (Professeur C. Sola), nous avons donc mis au point une méthode d'analyse de ce polymorphisme des 68 spacers par la technologie xMAP (Luminex, Austin, TX), une méthode d'hybridation en milieu liquide à haut débit. Cette méthode rapide est basée sur des microsphères de polystyrène (billes) carboxylées, sur lesquelles peuvent être greffées des sondes oligonucléotidiques (possédant un groupement NH₂ en 5' suivi d'un linker en C12) via une liaison covalente entre les groupements COOH et NH₂. Ces billes sont marquées chacune par 2 fluorochromes en quantité variable. Le dosage précis de ces 2 fluorochromes permet d'avoir une adresse spectrale unique. A l'heure actuelle, il est possible de travailler lors d'une même réaction avec jusqu'à 100 billes (ayant chacune leur propre adresse spectrale). La ou les billes possédant les oligonucléotides qui s'hybrideront avec les échantillons d'ADN à génotyper (marqués par un 3ème fluorophore) seront détectées par 2 lasers dans un système microfluidique à débit rapide (plateforme Luminex 100).

Ce test a nécessité l'emploi de 72 billes greffées avec des sondes complémentaires aux 68 spacers décrits (incluant quatre variants de spacers avec des mutations ponctuelles). Les résultats obtenus sous forme de présence (1) ou d'absence (0) des différentes sondes (par exemple : 11111111000011110111111110001111110111111101110111101111000) étaient parfaitement corrélés aux données du séquençage. De plus, les résultats s'expriment sous forme d'un code allélique (de CT1 à CT309) facilement comparable entre laboratoires si le codage est centralisé par un centre unique. Enfin, 96 isolats peuvent être typés simultanément en une journée, de la colonie au résultat final (en incluant le temps de PCR). Cette technique est réalisée en routine au CNR sur toutes les souches de sérotype *Typhimurium* (et de son variant monophasique) (environ 2500 par an) depuis le 1^{er} semestre 2010. La technique est également transférée à l'AFSSA-LERQAP de façon à typer en parallèle les souches non-humaines (environ 800 par an). Cette surveillance en temps réel et intégrée devrait permettre d'augmenter significativement la sensibilité de la détection des épidémies liées à *S. enterica* sérotype *Typhimurium*, l'agent pathogène responsable de 50% des salmonelloses dans notre pays.

* Poursuite du développement en collaboration avec S. Brisse (PF8) et M. Achtman (Environmental Research Institute, Cork, Irlande) **d'un système de typage des souches de *S. enterica* par MLST (multilocus sequence typing)**. Cette méthode, facilement automatisable, repose sur la caractérisation par séquençage de sept gènes « de ménage » non soumis à une pression de sélection. Cette approche très prometteuse, quand elle sera validée, pourrait être une alternative voire une méthode de substitution au sérotypage classique. A l'heure actuelle,

1667 souches (appartenant aux sous-espèces *enterica* [n=1258], *salamae* [n=170], *arizonae* [n=33], *diarizonae* [n=121], *houtenae* [n=42] et *indica* [n=10] de l'espèce *enterica* et à l'espèce *bongori* [n=33]) appartenant à plus de 500 sérotypes ont été analysées. Les résultats ont été transférées sur le site MLST *Salmonella* du Max-Planck Institute de Berlin (<http://mlst.ucc.ie/mlst/dbs/Senterica>). Une publication est en cours de révision (Achtman *et al*, PloS Pathogens). L'ensemble des 2500 sérotypes de *Salmonella* déposés au Centre Collaborateur OMS sera analysé au cours des prochaines années.

***Poursuite de l'analyse des séquences des gènes codant pour les flagellines.** Le sérotypage classique étant basé sur l'analyse antigénique des facteurs somatiques O et des facteurs flagellaires H, une analyse extensive des séquences des gènes (*fliC* et *fljB*) codant pour les antigènes H est en cours. A l'heure actuelle, 701 souches ont été analysées simultanément pour leur contenu allélique des gènes *fliC* et *fljB* et pour leur type MLST.

*** Développement en collaboration avec Bjorn-Arne Lindstedt (Oslo, Norvège) d'un système de sous-typage des souches de *S. enterica* par analyse MLVA quel que soit le sérotype.**

*** Collaboration avec Mark Achtman (Environmental Research Institute, Cork, Irlande) et Gordon Dougan (Sanger Institute, Cambridge, Royaume Uni) à la mise au point d'un système de sous-typage très fin des souches de *S. enterica* sérotype Paratyphi A par l'analyse des mutations ponctuelles ou «single nucleotide polymorphisms (SNPs).**

6-2 Etude des mécanismes de résistance aux antibiotiques chez *Salmonella*

Le CNR *Salmonella* a mené en 2011 plusieurs travaux sur la caractérisation de souches résistantes aux antibiotiques :

*** Epidémiologie moléculaire et caractérisation de souches humaines de *S. enterica* sérotype Blockley résistantes à la ciprofloxacine et à l'azithromycine.**

*** Epidémiologie moléculaire et caractérisation de souches humaines de *S. enterica* sérotype Derby résistantes aux C3G et aux aminosides liées aux enfants adoptés du Vietnam.**

*** Poursuite de la caractérisation systématique de toutes les souches de *S. enterica* résistantes aux C3G isolées en France.**

*** Poursuite de la coordination d'une étude internationale sur la diffusion de souches de *S. enterica* sérotype Kentucky résistantes à la ciprofloxacine.**

7/ LISTE DES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS

7-1 Publications nationales

- Picherot M, Guillon F, Pinson M, Danan C, **Le Hello S**, Francart S. Bilan de la surveillance obligatoire des salmonelles dans les troupeaux de l'espèce *Gallus gallus* en 2009. **Bulletin Epidémiologique Santé animale et alimentation**. 2011;42,11-13.
- Nogareda F, Beaufile P, **Le Hello S**, Thos AL, Roy G, Robert M, Thill E, Moury F, **Weill FX**, Jourdan-Da-Silva N. Toxi-infection alimentaire collective à *Salmonella* Enteritidis suite à la consommation de viande de sanglier. **Bulletin Epidémiologique Santé animale et alimentation**. 2011;44,11-12.
- Delmas G, Vaillant V, Jourdan N, **Le Hello S**, **Weill FX**, de Valk H. Les fièvres typhoïdes et paratyphoïdes en France entre 2004 et 2009. **Bulletin épidémiologique hebdomadaire**. 2011 ; 2 : 9-12.
- David JM, Danan C, Chauvin C, Chazel M, Souillard R, Brisaboïs A, **Weill FX**, Jourdan-Da Silva N, Picherot M, Guillemot D, Sanders P. Structure of the French farm-to-table surveillance system for *Salmonella*. **Revue de médecine Vétérinaire**. 2011 ;162 :489-500.

7-2 Publications internationales

- **Le Hello S**, Hendriksen RS, Doublet B, Fisher I, Nielsen EM, Whichard JM, Bouchrif B, Fashae K, Granier SA, Jourdan-Da Silva N, Cloeckert A, Threlfall EJ, Angulo FJ, Aarestrup FM, Wain J, **Weill FX**. International spread of an epidemic population of *Salmonella enterica* serotype Kentucky ST198 resistant to ciprofloxacin. **Journal of Infectious Diseases**. 2011;204(5):675-84.
- Holt KE, Phan MD, Baker S, Duy PT, Nga TV, Nair S, Turner AK, Walsh C, Fanning S, Farrell-Ward S, Dutta S, Kariuki S, **Weill FX**, Parkhill J, Dougan G, Wain J. Emergence of a globally dominant IncHI1 plasmid type associated with multiple drug resistant typhoid. **PLoS Neglected Tropical Diseases**. 2011 Jul;5(7):e1245.
- **Accou-Demartin M**, Gaborieau V, Song Y, Roumagnac P, Marchou B, Achtman M, **Weill FX**. *Salmonella enterica* Serotype Typhi with nonclassical quinolone resistance phenotype. **Emerging Infectious Diseases**. 2011 Jun;17(6):1091-4.
- Bugarel M, Granier SA, **Weill FX**, Fach P, Brisaboïs A. A multiplex real-time PCR assay targeting virulence and resistance genes in *Salmonella enterica* serotype Typhimurium. **BMC Microbiology**. 2011;11:151.
- Moissenet D, **Weill FX**, Arlet G, **Harrois D**, Girardet JP, Vu-Thien H. *Salmonella enterica* serotype Gambia with CTX-M-3 and armA resistance markers: nosocomial infections with a fatal outcome. **Journal of Clinical Microbiology**. 2011;49(4):1676-8.

- **Pardos de la Gándara M**, Seral C, Castillo García J, Rubio Calvo C, **Weill FX**. Prevalence and characterization of extended-spectrum beta-lactamases-producing *Salmonella enterica* isolates in Saragossa, Spain (2001-2008). **Microbial Drug Resistance**. 2011;17(2):207-13.
- Thiolet JM, Jourdan-Da Silva N, Reggiani A, De Valk H, Coignard B, **Weill FX**. Nationwide pseudo-outbreak of *Salmonella enterica* ssp. *diarizonae*, France. **Clinical Microbiology and Infection**. 2011;17(6):915-8.

8/ LE PROGRAMME DE TRAVAIL POUR LES ANNEES 2012-2013

Le programme de travail pour les années 2012-2013 est orienté vers la mise en conformité totale au cahier des charges spécifiques du CNR :

Point 1 : contribuer au développement des méthodes de typage

Le CNR *Salmonella* va poursuivre les différents travaux entrepris dans le développement de nouvelles méthodes de typage et de sous-typage. La méthode CRISPR appliquée déjà à 802 souches appartenant à 184 sérotypes va être appliquée à d'autres sérotypes. L'application directe par la méthode à haut débit basée sur la technologie xMAP de Luminex est mise en place en routine pour le sérotype Typhimurium et variant monophasique au CNR *Salmonella* ainsi qu'à l'ANSES-LERQAP. La détermination du contenu en spacer par une approche de séquençage à haut-débit (technologie IonPGM) va être initiée. Les bases de données concernant les séquences des gènes des flagellines et les séquençotypes (MLST) vont être progressivement complétées.

Point 2 : suivre des tendances évolutives temporelles des différents sérotypes de *Salmonella*, en s'appuyant sur un réseau de laboratoires d'analyse de biologie médicale sur tout le territoire

Le réseau du CNR *Salmonella* comprend environ 35% des LABM de France métropolitaine en 2009. Plusieurs études réalisées au cours de ces dernières années ont montré sa stabilité. En 2008, l'arrêt de l'activité de sérotypage par le laboratoire Biomnis (ex Marcel Mérieux) et son transfert au CNR *Salmonella* a permis d'obtenir une couverture géographique optimale.

En décembre 2009, le CNR Salm a changé de système d'exploitation des données de laboratoire passant du logiciel BactériCentre (1992, Patrick Grimont) vers Lagon (Epiconcept). Les bases de données BactériCentre1992-2009 sont transférées dans une base plus adaptée pour l'utilisation des algorithmes de détection des dépassements de seuil. Un nouveau logiciel est en cours de développement (site web « Voozanoo ») pour la déclaration en ligne des souches sérotypées localement (cela remplacera les fiches information). L'algorithme de détection des épidémies a été réécrit afin d'ajouter dans la surveillance les nouveaux sérotypes ou variants de *Salmonella*, l'analyse spécifique pour la classe d'âge < 1 an. Il sera étendu aux données de sous-typage pour le sérotype Typhimurium et ses variants monophasiques (CRISPOL Type).

Point 3 : contribuer à la surveillance et à l'investigation des toxi-infections alimentaires collectives à *Salmonella* en signalant à l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) les foyers de cas groupés notifiés au CNR *Salmonella*

Le CNR *Salmonella* va poursuivre son envoi hebdomadaire à l'InVS des foyers de cas groupés notifiés par les laboratoires de son réseau ainsi que les différents relevés épidémiologiques habituels.

Point 5 : détecter précocement les épisodes épidémiques, par la caractérisation des souches de *Salmonella* par la méthode de typage la plus adaptée au sérotype en cause et par le développement de seuils d'alerte,

Le CNR *Salmonella* continuera à utiliser en routine hebdomadaire le programme de détection basé sur les trois algorithmes et développé par l'InVS.

Point 6 : 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 de *Salmonella* concernées afin de différencier les cas épidémiques et non épidémiques et de comparer des souches isolées chez les malades et dans d'autres sources en particulier alimentaire

Le CNR *Salmonella* va poursuivre son expertise microbiologique lors d'investigations d'épidémies en collaboration avec l'InVS (pour le choix des souches épidémiques ou non épidémiques) et l'ANSES-LERQAP (pour analyser en parallèle les souches représentatives d'origine alimentaire). Il mettra en œuvre la méthode la plus appropriée en fonction du sérotype de *Salmonella* en cause (électrophorèse en champ pulsé, MLVA, MLST, CRISPR ou autres techniques) et utilisera pour valider la ou les méthodes, des souches épidémiques et non-épidémiques de sa collection de façon à déterminer si les souches étudiées sont reliées génétiquement.

Point 6 : collaborer avec les réseaux nationaux de surveillance des salmonelles chez l'animal, dans les aliments et l'environnement

Le CNR *Salmonella* va poursuivre sa collaboration avec les réseaux de l'ANSES. Il s'engage également à instaurer des collaborations avec tout autre structure en rapport avec les *Salmonella*.

Point 7 : participer avec l'InVS au réseau européen de surveillance des *Salmonella* Enter-Net (envoi trimestriel des données de surveillance, collaboration en cas d'alerte européenne, ...)

Le CNR *Salmonella* va poursuivre son engagement conjoint avec l'InVS au sein de l' ECDC-FWD.

Point 8 : collaborer aux réseaux de surveillance internationaux et en particulier européen notamment dans le cadre de l'application de la directive zoonoses 2003/99/CE

Le CNR *Salmonella* va poursuivre sa collaboration avec les réseaux de surveillance internationaux, notamment en répondant aux collectes annuelles de données de ces structures.

Point 9: contribuer à l'alerte en signalant à l'InVS, tout événement inhabituel : augmentation du nombre de cas, survenue de cas groupés, modification des profils de résistance, apparition de souches inhabituelles, ...

Le CNR *Salmonella* va poursuivre sa collaboration quotidienne avec l'InVS.

ANNEXE- Fiche Information