

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 10 décembre 2024

AVIS de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

relatif aux modalités de surveillance de *Salmonella* Kentucky en filière avicole

*L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.
L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.
Elle contribue également à assurer la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux, l'évaluation des propriétés nutritionnelles et fonctionnelles des aliments et, en évaluant l'impact des produits réglementés, la protection de l'environnement.
Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du Code de la santé publique).
Ses avis sont publiés sur son site internet.*

L'Anses a été saisie le 3 mars 2023 par la Direction générale de l'Alimentation (DGAL) pour la réalisation de l'expertise suivante : demande d'avis relatif aux modalités de surveillance des salmonelles zoonotiques en filière avicole.

La saisine relative aux modalités de surveillance de *Salmonella* Kentucky en filière avicole, objet du présent avis, a été enregistrée sous le numéro 2023-SA-0071.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Les salmonelles en filière avicole (reproducteurs, poules pondeuses, poulets de chair et dindes), font l'objet d'un programme de surveillance et de lutte au niveau européen. En France, la déclinaison de ce programme cible les sérotypes *Salmonella* Enteritidis, *Salmonella* Typhimurium (et ses variants), *Salmonella* Hadar, *Salmonella* Infantis, *Salmonella* Virchow et *Salmonella* Kentucky.

En France, l'arrêté ministériel du 17 février 2015 inscrit le sérotype *S. Kentucky* comme danger sanitaire de catégorie 1 dans le plan officiel de lutte. Ce sérotype est soumis à une surveillance et à des mesures de lutte dans les élevages des espèces *Gallus gallus* et *Meleagris gallopavo*, compte tenu de la résistance de certaines souches aux antibiotiques critiques en médecine humaine. L'arrêté ministériel du 03 mai 2022 listant les maladies animales réglementées d'intérêt national, classe le sérotype *S. Kentucky* comme agent pathogène du groupe 1 responsable de salmonelloses aviaires et il est donc systématiquement recherché lors des dépistages. Des mesures de lutte sont en conséquent mises en place en cas d'infection des troupeaux.

En raison des difficultés à obtenir un antibiogramme rapidement, les mesures de lutte sont prises indépendamment du profil d'antibiorésistance de *S. Kentucky*. Ces dispositions sont très pénalisantes pour certains départements d'Outre-Mer pour lesquels des souches de *S. Kentucky* sont régulièrement isolées, sans qu'elles ne présentent un profil d'antibiorésistance à risque. L'évolution des méthodes analytiques pourrait permettre de caractériser rapidement le profil d'antibiorésistance de ces souches.

Dans la perspective de modifier la réglementation en n'imposant des mesures de lutte qu'aux élevages où une souche de *S. Kentucky* présentant un profil d'antibiorésistance à risque est détectée, il est demandé à l'Anses de définir :

- les profils d'antibiorésistance de *S. Kentucky* considérés comme dangereux pour la santé publique et devant faire l'objet de mesures de lutte ;
- les méthodes analytiques qui permettent de mettre en évidence en routine ces profils d'antibiorésistance et la liste des laboratoires disposant de ces capacités analytiques .

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Janvier 2024) ».

L'expertise collective a été réalisée par le comité d'experts spécialisés (CES) « Évaluation des risques biologiques dans les aliments » (BIORISK). Les travaux ont été discutés au cours de réunions plénières entre le 19 mars 2024 et le 23 octobre 2024. Ils ont été adoptés par le CES BIORISK réuni le 23 octobre 2024.

Dans l'objectif de définir les profils d'antibiorésistance de *S. Kentucky*, l'expertise a été réalisée en exploitant les données françaises et européennes de surveillance humaine et de la chaîne alimentaire et les données issues de la littérature internationale. Les éléments de réponse liés à la question 2, ont été constitués par les connaissances du groupe d'experts et par le Laboratoire National de référence (LNR) *Salmonella* via un questionnaire transmis au réseau de laboratoires du LNR *Salmonella* et du LNR Résistance antimicrobienne.

L'expertise s'est appuyée sur :

- les référentiels réglementaires et les lignes directrices préalables ou existantes ;
- les données de surveillance françaises (Centre National de Référence des *E. coli*, *Shigella* et *Salmonella* (CNR-ESS), LNR pour *Salmonella*, LNR Résistance

antimicrobienne) et européennes (Centre Européen de Prévention et de Contrôle des Maladies (ECDC), Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA)) ;

- les éléments majeurs de la littérature scientifique récente, en particulier des revues de la littérature publiée (articles, rapports d'agences sanitaires en particulier les rapports de l'EFSA, de l'OMS et de la FAO).

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet : <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES BIORISK

3.1. Introduction et contexte de la surveillance des salmonelles

3.1.1. Salmonelloses humaines

La salmonellose est la deuxième zoonose bactérienne d'origine alimentaire signalée en Europe (EFSA et ECDC, 2023). Les infections par les salmonelles non typhiques se manifestent principalement par une gastro-entérite aiguë. L'évolution est généralement favorable en quelques jours. Cette infection peut cependant évoluer vers une forme septicémique ou localisée, pouvant nécessiter une antibiothérapie voire une hospitalisation.

En France, le CNR-ESS a observé une augmentation du nombre d'isolats envoyés par les laboratoires de biologie médicale entre 2021 et 2022 (10 002 souches de *Salmonella* reçues vs 12 117). Sur la période 2008-2013, il a été estimé que le nombre de souches reçues au CNR-ESS représentait 5% des cas réels de salmonellose (Van Cauteren *et al.* 2017).

Trois sérotypes de *Salmonella* sont impliqués dans plus de la moitié des cas humains (64,1 % en 2022) : *S. Enteritidis* (4 115 isolats), *S. Typhimurium* (1 135 isolats) et le variant monophasique de *S. Typhimurium* (1,4,[5],12:i:-) (2 077 isolats) (CNR-ESS 2022). Le sérotype *S. Kentucky* est, avec 143 isolats, le 9^e sérotype impliqué dans les cas humains de salmonellose sur les 327 sérotypes de *Salmonella* identifiés en 2022.

Le traitement habituel des salmonelloses est le support hydrique. Toutefois, pour les cas aggravés (septicémies) ou chez des patients immunodéprimés, l'antibiothérapie devient nécessaire. Dans ce cas, trois familles d'antibiotiques sont préconisées en traitement : les céphalosporines de troisième génération (C3G) (céfotaxime/ceftezidime), les macrolides (azithromycine) et les fluoroquinolones (ciprofloxacine). Dans ce contexte, la surveillance de la résistance des salmonelles à ces antibiotiques est essentielle.

3.1.2. Sources des salmonelles

Le réservoir principal des salmonelles non typhiques est le tractus gastro-intestinal des mammifères (porcs, bovins) et des oiseaux (volailles). Les animaux d'élevage, sauvages ou domestiques sont souvent des porteurs asymptomatiques. Ainsi, les salmonelles présentes dans les matières fécales de ces animaux peuvent contaminer l'environnement (pâturages, sols, eau) ; l'Homme est essentiellement exposé par la consommation d'aliments contaminés.

L'Anses a dressé un bilan des sources et des voies de transmission de dangers microbiens à l'Homme par les aliments dans un avis publié en 2018 (Anses 2018). L'expertise s'est fondée sur les données d'épidémies (période 2006-2015) et les études cas-témoins et a permis de conclure à un large éventail de sources alimentaires pour les cas de salmonelloses. Un risque important, mais non prépondérant, est associé à la consommation de viande. Dans le cas des toxi-infections alimentaires collectives (TIAC) à salmonelles, les viandes sont ainsi davantage représentées que les œufs sur la période 2011-2015, avec 40 % des TIAC attribuées aux viandes contre 30 % aux œufs. Pour les facteurs de risque de cas sporadiques de salmonellose, une méta-analyse indique également un Odds Ratio (OR) de 2,6 pour la consommation de viande (Guillier *et al.* 2021). La viande de volailles est impliquée spécifiquement dans les TIAC à *Salmonella* (confirmées ou suspectées) à hauteur d'environ 25 % des épisodes associés à la viande (plus que les viandes bovines (10 %), mais moins que les viandes porcines (50 à 60 %)). Le mode de préparation ou de consommation joue un rôle important dans l'apparition (directe ou indirecte) de salmonellose par voie alimentaire ; ainsi la manipulation ou la consommation de viande de volailles insuffisamment cuite multiplie par 3,8 le facteur de risque de survenue d'un cas sporadique.

Les données recensées par le *Rapid Alert System For Food and Feed* (RASFF) confirment aussi l'importance de ces catégories d'aliments. Parmi les 401 notifications de contamination d'aliments par *Salmonella* spp. émanant des pays membres de l'Union Européenne (UE) en 2023, les viandes de volailles font l'objet du plus grand nombre d'alertes (246), suivies par les autres viandes (33) et les œufs et produits à base d'œufs (8) (RASFF 2023).

3.1.3. Association des sérotypes de *Salmonella* spp. avec la virulence

Afin de différencier d'éventuelles propriétés de virulence relatives à une sous-population de *Salmonella* spp., ces bactéries sont classées habituellement par sérotype (niveau inférieur à la sous-espèce). Pour la filière avicole à l'étape de la production, sont considérés les sérotypes : *S. Enteritidis*, *S. Typhimurium*, le variant monophasique de *S. Typhimurium* (1,4,[5],12:i:-) et *S. Kentucky*. La question d'une propriété de virulence particulière chez l'oiseau ou chez l'Homme pour ces sérotypes peut être posée. La démarche est justifiée *a priori* car des spécificités d'hôtes sont avérées pour certains sérotypes de *Salmonella* spp., qui entraînent alors des affections pathologiques. Il s'agit de *S. Typhi* et *S. Paratyphi* pour l'Homme, *S. Gallinarum* et *S. Pullorum* pour l'espèce *Gallus gallus*, *S. Choleraesuis* pour le porc et *S. Dublin* pour les bovins. Les comparaisons génomiques réalisées pour expliquer cette spécificité montrent, de façon inattendue, que ce sont plutôt des accumulations de dégradations génomiques qui confèrent une spécificité d'hôte (Nuccio & Baumler, 2015, Wheeler *et al.* 2018). Cette même tendance apparaît pour les isolats de *S. Enteritidis* qui peuvent être regroupés en plusieurs clades génomiques. Ceux retrouvés dans des clades majoritairement associés à un portage intestinal ont un génome moins dégradé que ceux appartenant à un clade associé aux infections extra-intestinales (Feasey *et al.* 2016). Ces observations ne sont cependant pas associées clairement à des modifications phénotypiques expliquant une spécificité d'hôte, et n'ont pas été explorées pour d'autres sérotypes (comme *S. Typhimurium*, le variant monophasique de *S. Typhimurium* (1,4,[5],12:i:-) ou *S. Kentucky*).

En complément, quand il s'agit d'envisager, du point de vue du portage intestinal, l'existence d'une meilleure adaptation de certaines *Salmonella* spp. dans l'interaction hôte-pathogène (*S. Enteritidis*, *S. Typhimurium*, le variant monophasique de *S. Typhimurium* (1,4,[5],12:i:-) et

S. Kentucky), il faut considérer en première intention le rôle des déterminants du sérotype (les antigènes O (somatiques) et H (flagellaires)) en tant que déterminants de la virulence. Ces déterminants du sérotype n'expliquent pas une propriété particulière pour un meilleur portage (donc une meilleure adaptation à l'hôte, ici l'espèce *Gallus gallus*). Si le modèle S. Enteritidis est souvent évoqué en lien avec la filière avicole, aucune étude n'a permis d'apporter des éléments montrant une disposition particulière de ce sérotype pour la filière *Gallus gallus* en production. De la même façon, une grande diversité de souches dans le sérotype S. Typhimurium limite la capacité de déterminer une propriété particulière de ce sérotype pour l'espèce *Gallus gallus*.

Pour conclure, aucune caractéristique ne permet de différencier S. Enteritidis, S. Typhimurium, le variant monophasique de S. Typhimurium (1,4,[5],12:i:-) et S. Kentucky entre elles ou par rapport aux autres sérotypes ubiquistes pour la filière avicole du point de vue de la virulence ou du portage asymptomatique en filière avicole.

3.1.4. Contexte de la surveillance de *Salmonella* spp. en filière avicole

Le programme de lutte contre *Salmonella* spp. dans la filière avicole en France a débuté en 1989 par une lutte contre les sérotypes S. Gallinarum et S. Pullorum et a abouti à la mise en place d'une charte sanitaire qui engageait les élevages vers le respect de hauts standards de biosécurité et d'hygiène. Cette charte posait les bases d'une éradication de ces agents pathogènes aviaires dans les différentes filières (ponte et chair), à partir des étages supérieurs des pyramides de production (reproducteurs et sélectionneurs) (Annexe 2). Pour la filière avicole, les plans de surveillance et de lutte ont été introduits dans l'Union Européenne (UE) par l'application de la directive 2003/99/CE¹ et du règlement (CE) 2160/2003² pour des sérotypes de salmonelles présentant un intérêt pour la santé publique. Les premiers arrêtés d'application du règlement (CE) 2160/2003 pour *Salmonella* spp. établissent une surveillance et une lutte contre cinq sérotypes considérés comme d'importance majeure en santé publique (S. Enteritidis, S. Typhimurium, S. Hadar, S. Infantis et S. Virchow). S. Kentucky a été introduit dans la réglementation comme danger sanitaire de catégorie 1³, à la suite de la détection en France en 2012 d'une souche de S. Kentucky résistante à haut niveau à la ciprofloxacine dans deux troupeaux de dindonneaux géographiquement proches (possiblement contaminés par des éleveurs infectés lors d'un séjour au Maroc) d'une part, et de l'émergence de la souche S. Kentucky « séquence type » ST198 (CIP-R) résistante à haut niveau à la ciprofloxacine (fluoroquinolone) dans des élevages de poules et de dindes en Europe d'autre part (EFSA et ECDC 2015, 2017).

Après confirmation de cette disposition par un arrêté ministériel en 2018⁴ pour la filière ponte, le dispositif de surveillance et de maîtrise de *Salmonella* spp. dans les filières avicoles a été

¹ Directive 2003/99/CE du 17 novembre 2003 concernant la surveillance des zoonoses et des agents zoonotiques, modifiant la décision 90/424/CEE du Conseil et abrogeant la directive 92/117/CEE du Conseil

² Règlement (CE) 2160/2003 du 17 novembre 2003 sur le contrôle des salmonelles et d'autres agents zoonotiques spécifiques présents dans la chaîne alimentaire

³ Instruction technique DGAL/SDSPA/2015-390 du 22/04/2015 relative à l'inscription du sérotype *Salmonella* Kentucky comme danger sanitaire de première catégorie pour les espèces de volailles faisant l'objet d'un plan officiel de lutte obligatoire.

⁴ Arrêté du 1^{er} août 2018 relatif à la surveillance et à la lutte contre les infections à *Salmonella* dans les troupeaux de l'espèce *Gallus gallus* en filière ponte d'oeufs de consommation.

actualisé par la mise en application de l'arrêté du 27 février 2023⁵ pour les filières ponte et reproducteur chair (poulet et dinde).

3.2. Travaux de l'Anses et de l'OMS sur l'antibiorésistance

Dans son avis publié en 2023 (Anses 2023), l'Anses a établi une liste de couples « bactérie/famille d'antibiotiques » prioritaires susceptibles d'être présents chez les animaux de production et jugés préoccupants en termes de santé publique. À partir d'une liste initiale de 57 couples, 32 couples ont été retenus et ont fait l'objet d'une hiérarchisation au moyen d'une élicitation d'experts, à partir de trois critères sanitaires non pondérés :

- le critère « transmissibilité » qui prend en compte l'importance des voies de transmission directe, par la chaîne alimentaire ou par l'environnement, ainsi que la fréquence des événements de transmission, et le caractère mobile de certains éléments génétiques supports de la résistance ;
- le critère « traitabilité » qui comprend la disponibilité d'alternative(s) thérapeutique(s) (à savoir l'utilisation d'autres antibiotiques) selon des schémas thérapeutiques existants, en tenant compte du nombre d'alternatives disponibles, de leur diversité et de la résistance bactérienne actuelle à ces alternatives ;
- le critère « morbi-mortalité » qui se définit par le nombre annuel d'infections chez les humains pour une bactérie résistante à un antibiotique ainsi que le nombre annuel de décès attribuables à ces infections.

Les 32 couples d'intérêts ont été classés en trois groupes : « hautement prioritaire », « prioritaire » et « important ». Seuls les 11 couples bactérie/famille d'antibiotiques appartenant aux groupes « hautement prioritaire » (5) et « prioritaire » (6), ont été retenus pour l'établissement des profils de risque. Le classement des cinq couples du groupe « hautement prioritaire » est présenté dans le Tableau 1 :

Tableau 1: Classement des 5 couples bactérie/famille d'antibiotiques appartenant au groupe « hautement prioritaire »

Rang	Couples bactérie/famille d'antibiotiques
1	Entérobactérales/carbapénèmes
2	Entérobactérales/céphalosporines de 3 ^e et 4 ^e générations (C3-4G)
3	<i>Staphylococcus aureus</i> /mécilline (SARM)
4	Entérobactérales/fluoroquinolones
5	Entérobactérales/polymyxines

Sur la base de ce classement, ces travaux de hiérarchisation font figurer les salmonelles (Entérobactérales) résistantes aux fluoroquinolones dans le groupe « hautement prioritaire », ce qui est en accord avec les travaux de l'OMS (OMS 2024). Pour rappel, les fluoroquinolones sont des antibiotiques critiques en santé humaine du fait de la difficulté à les remplacer par d'autres familles d'antibiotiques en cas d'échec thérapeutique (OMS 2019).

⁵ Arrêté du 27 février 2023 relatif à la lutte contre les infections à *Salmonella* dans les troupeaux de l'espèce *Gallus gallus* en filière ponte d'œufs de consommation et dans les troupeaux de reproducteurs de l'espèce *Gallus gallus* ou *Meleagris gallopavo*

3.3. Bilan des données de surveillance de l'antibiorésistance de *Salmonella* Kentucky

3.3.1. Dispositif de surveillance de la résistance aux antibiotiques des salmonelles

3.3.1.1. Dispositif de surveillance humaine au niveau européen et français

La surveillance de la résistance aux antibiotiques des salmonelles isolées dans la population humaine est harmonisée en Europe (Union Européenne (UE) et Espace Économique Européen (EEE)) (Figure 1). Depuis 2007, les données humaines recueillies en France par le CNR-ESS et Santé publique France (SpF) sont reportées dans le système de surveillance européen TESSy, géré par l'ECDC. La surveillance est basée sur un protocole de l'UE élaboré par l'ECDC et son réseau européen EpiPulse (ancien EPIS-FWD, pour « *Epidemic Intelligence Information System for the Food- and Waterborne Diseases Network* ») en application de la décision d'exécution (UE) 2018/945⁶. Cette décision prévoit la déclaration obligatoire des isolats provenant de la population humaine. Les laboratoires de référence en santé humaine (CNR-ESS en France) sont tenus de réaliser les antibiogrammes en mettant en œuvre le protocole de l'UE et interprètent les résultats sur la base du seuil épidémiologique (ECOFF) recommandé par l'*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST). Le cas échéant, les pays pour lesquels des antibiogrammes ne sont pas effectués par un laboratoire de référence continuent toutefois de communiquer les données recueillies par les laboratoires cliniques, interprétées à l'aide de valeurs seuils cliniques (*Clinical Breakpoints*). La caractérisation par la technique de séquençage du génome complet (*Whole genome sequencing* - WGS) est autorisée et encouragée, sur la base du volontariat. Les données transmises par les États membres à l'ECDC, font l'objet chaque année d'un rapport de synthèse élaboré communément avec l'EFSA.

Depuis 2022, en application de la décision 1082/2013/UE, des mesures de santé publique s'appliquent en cas de menace grave sur la santé humaine de maladie transfrontalière liée à la résistance aux antimicrobiens.

⁶ Décision d'exécution (UE) 2018/945 de la Commission du 22 juin 2018 relative aux maladies transmissibles et aux problèmes sanitaires particuliers connexes qui doivent être couverts par la surveillance épidémiologique ainsi qu'aux définitions de cas correspondantes (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE.)

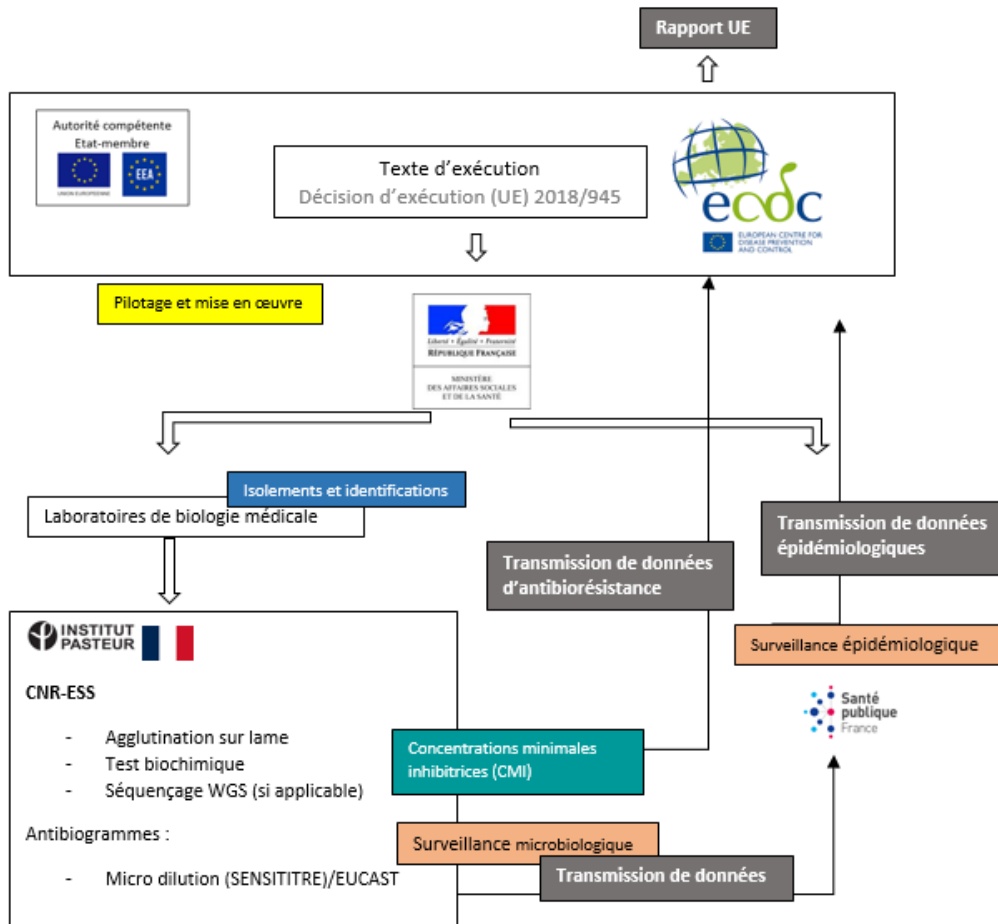


Figure 1. Dispositif de surveillance français et européen de l'antibiorésistance des salmonelles d'origine humaine

En France, la surveillance des cas humains de salmonellose est réalisée à deux niveaux interconnectés (Figure 1) :

- **surveillance microbienne** au CNR-ESS à l'Institut Pasteur de Paris : à partir des isolats bactériens adressés par les laboratoires de biologie médicale de tout le territoire français (Métropole et Outremer) ;
- **surveillance épidémiologique** par SpF, en lien avec les Agences Régionales de Santé (ARS).

Cette surveillance est coordonnée par la Direction générale de la Santé (DGS) et dépend du Ministère chargé de la santé.

Pour la surveillance microbienne, le CNR-ESS reçoit les isolats de *Salmonella* spp. identifiés par les laboratoires de diagnostic et les analyse par WGS en première intention. L'agglutination sur lame et les tests biochimiques sont utilisés en deuxième intention.

Le WGS permet d'identifier le sérotype des isolats reçus. Le CNR-ESS rend ses résultats aux laboratoires ayant envoyé les isolats. Puis, l'analyse génomique approfondie, basée sur le schéma *core genome Multi-Locus Sequence Typing* (cgMLST) permet l'identification de groupements génomiques et le suivi de leur évolution. Le WGS permet également d'obtenir des informations relatives aux gènes et aux mutations associés aux résistances aux antibiotiques. Toutes ces informations peuvent être comparées avec celles disponibles au

LNR *Salmonella*, lors d'investigations épidémiologiques, ce qui permet d'identifier (ou d'écartier) un lien phylogénétiquement fort entre les souches bactériennes isolées de cas humains et celles d'origine alimentaire, animale ou environnementale.

Enfin, le CNR-ESS réalise des antibiogrammes par microdilution (méthode SENSITITRE, selon les recommandations de l'EUCAST), sur la totalité des isolats de *S. Kentucky* et sur 10 % d'autres sérotypes d'intérêt en raison de leur fréquence chez l'Homme (*S. Enteritidis*, *S. Typhimurium* et son variant monophasique (4,[5],12:i:-), *S. Derby*, *S. Dublin*, *S. Hadar*, *S. Infantis*, *S. Newport*, *S. Virchow* et *S. Paratyphi B* biotype Java), ainsi que sur 10 % d'autres sérotypes de la collecte sélectionnés aléatoirement et différents des sérotypes cités précédemment. Ces informations sont partagées avec l'ECDC à travers le système TESSy et font partie du rapport conjoint de l'ECDC et l'EFSA.

3.3.1.2. Dispositif de surveillance de la chaîne alimentaire au niveau européen et français

Depuis 2014, l'ensemble des États membres de l'UE et de l'EEE exercent une surveillance obligatoire et harmonisée de l'antibiorésistance des bactéries zoonotiques et commensales isolées d'animaux producteurs de denrées alimentaires. Cette surveillance est décrite dans la décision 2013/652/UE, remplacée par la suite par la décision 2020/1729/UE applicable pour la période 2021-2027 (Figure 2). Les États membres de l'UE et de l'EEE s'assurent, par la mise en place d'un plan de surveillance par les autorités compétentes, de fournir des données comparables sur l'apparition d'une résistance aux antibiotiques chez les agents zoonotiques et d'autres agents constituant un risque pour la santé publique, et de leur transmission à la Commission européenne sous forme d'un rapport annuel.

Les États membres collectent les isolats bactériens afin de les soumettre à un antibiogramme réalisé par les LNR « Résistance antimicrobienne » ou d'autres laboratoires désignés par l'autorité compétente. La méthode d'analyse repose sur des plages de concentrations d'antibiotiques fixes et une interprétation selon les seuils épidémiologiques (ECOFF) définis dans la réglementation.

L'antibiorésistance des salmonelles est surveillée à l'abattoir chez les porcs et les bovins de moins d'un an et à l'élevage pour la filière avicole, avec une alternance d'une année sur l'autre des animaux de boucheries (années impaires) et des volailles (années paires). En filière avicole, les isolats de *Salmonella* spp. proviennent des populations de poules pondeuses, de poulets de chair et de dindes d'engraissement prélevées dans le cadre des programmes de contrôle nationaux (cf. art. 5 règlement (CE) n°2160/2003). Au moins un couple isolat/population animale productrice d'aliments est testé (170 isolats par population). En complément, des échantillons de viandes fraîches de poulets de chair et de dindes issues de l'extérieur de l'UE sont prélevés aux postes de contrôle frontaliers pour la recherche de salmonelles.

Les données sont ensuite transmises à l'EFSA, qui intègre les résultats de la surveillance de tous les États membres et les analyse dans le rapport annuel élaboré conjointement avec l'ECDC. Ces résultats sont également mis à disposition sur l'outil interactif disponible sur le site de l'EFSA⁷. Enfin, les souches présentant éventuellement des phénotypes de résistance

⁷ [Antimicrobial resistance in Europe \(europa.eu\)](https://europa.eu)

particuliers ou inhabituels sont envoyées au Laboratoire de référence de l'Union européenne Résistance antimicrobienne du DTU (Danemark) pour confirmation et analyse génomique.

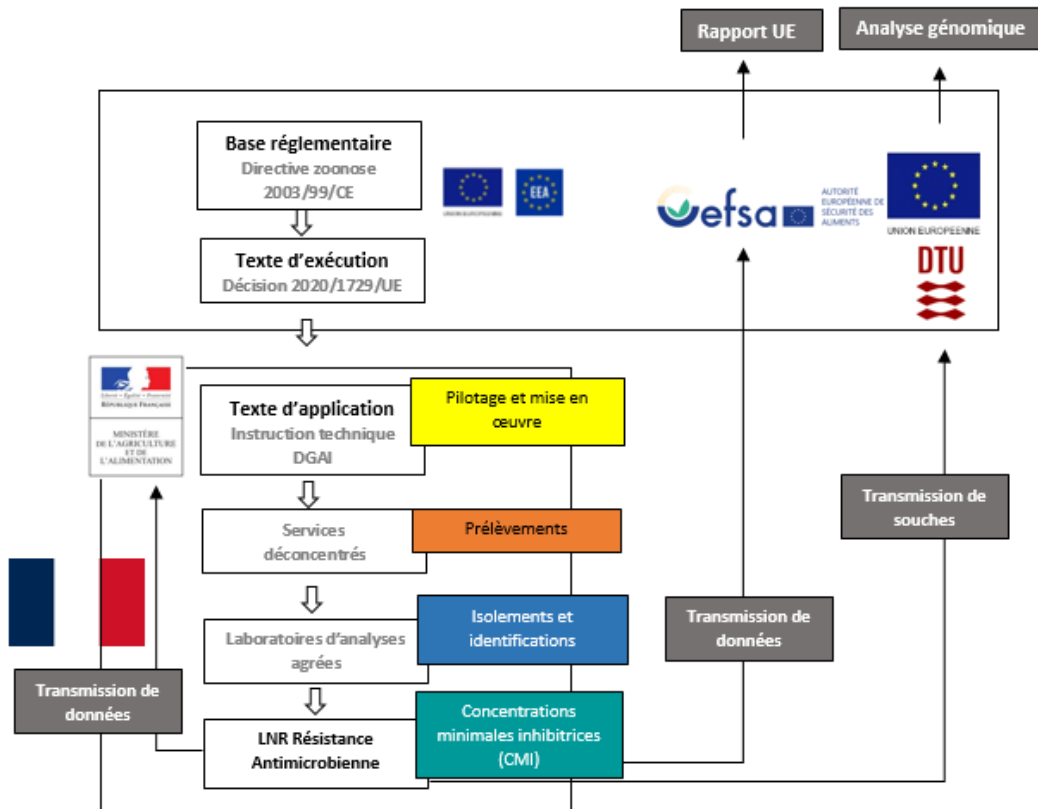


Figure 2. Dispositif de surveillance français et européen de l'antibiorésistance des salmonelles isolées dans les populations animales

En France, en application de la surveillance active harmonisée mise en place dans l'UE, le dispositif de surveillance de l'antibiorésistance des salmonelles de la chaîne alimentaire est piloté par la DGAL (Figure 2). Les services déconcentrés sont chargés de réaliser les prélèvements et de les transmettre aux laboratoires d'analyses agréés par la DGAL pour les analyses d'antibiorésistance. Depuis sa mise en place en 2016, le réseau de laboratoires est constitué de huit laboratoires répartis sur le territoire français. Ces laboratoires agréés transmettent au LNR Résistance antimicrobienne les souches de *Salmonella* qu'ils ont isolées. Ce dernier a la charge de mettre en œuvre la détermination du phénotype de résistance des souches par microdilution, de compiler les résultats et de les transmettre dans les délais requis à l'EFSA.

De plus, depuis l'arrêté du 1^{er} août 2018 abrogé et remplacé par l'arrêté du 27 février 2023, toutes les souches de *S. Kentucky* isolées en filière avicole (espèces *Gallus gallus* et *Meleagris gallopavo*) et des aliments qui lui sont destinés doivent être transmises au LNR Résistance antimicrobienne pour caractérisation du profil de résistance ; il s'agit d'une spécificité française.

3.3.2. Définitions relatives à l'interprétation des données de surveillance

La concentration minimale inhibitrice (CMI) d'un antibiotique vis-à-vis d'une espèce bactérienne, est la plus petite concentration d'un antibiotique capable d'inhiber la croissance visible de cette espèce bactérienne.

La détermination de la résistance aux antibiotiques peut s'interpréter selon des critères épidémiologiques ou des critères cliniques.

La résistance épidémiologique est basée sur des critères culturels correspondant à une espèce bactérienne donnée et un antibiotique testé. Cela permet ainsi de visualiser la distribution modale des valeurs de CMI à l'intérieur de la population sauvage (wild-type). Le seuil épidémiologique (ECOFF) correspond à la valeur seuil de CMI qui permet de diviser les souches en deux groupes : type « sensible » (sauvage) ou résistant (non sauvage) (EFSA 2023). Une souche est dite « non sauvage » lorsqu'elle acquiert un mécanisme de résistance à un antibiotique, quel que soit le niveau de résistance.

La résistance clinique est basée sur des critères thérapeutiques. Elle est centrée sur le patient et la probabilité de succès du traitement antibiotique engagé. Les seuils cliniques (*clinical breakpoints*) indiquent la probabilité de succès ou d'échec thérapeutique du traitement antimicrobien et séparent les micro-organismes en trois catégories : sensibles avec un schéma posologique standard, sensibles lors d'une exposition accrue, ou résistants (Annexe 3).

La résistance des salmonelles à la ciprofloxacine est définie par l'EUCAST par une CMI > 0,06 mg. L⁻¹. À partir de ce seuil, les salmonelles sont résistantes à la ciprofloxacine. Au-delà de ce statut de résistante, de fortes concentrations de cet antibiotique peuvent être nécessaires afin d'inhiber la croissance de certaines souches de la bactérie. Il s'agit alors d'un « haut niveau de résistance » à un antibiotique.

Dans le cas des salmonelles et de la ciprofloxacine, des valeurs arbitraires de seuil de résistance ont été fixées pour classer certaines souches en « résistantes à haut niveau » à la ciprofloxacine. Ainsi, un haut niveau de résistance d'une salmonelle à la ciprofloxacine est défini par l'EFSA et l'ECDC à partir d'une CMI ≥ 4 mg.L⁻¹⁸ pour les souches isolées de cas humains et dans la chaîne alimentaire. En revanche, le CNR-ESS classe en haut niveau de résistance à la ciprofloxacine les salmonelles présentant des CMI > 0,5 mg.L⁻¹. Cette valeur correspond à l'ancien seuil d'interprétation de la résistance à la ciprofloxacine des salmonelles utilisé en clinique jusqu'en 2011⁹. Aussi, l'interprétation des résultats dépend du contexte de l'analyse.

Les données européennes présentées dans cet avis sont issues des rapports de synthèse de l'UE élaborés par l'EFSA et l'ECDC sur la période 2018-2022 (données humaines) et 2022 (données de la chaîne alimentaire). Les proportions de souches résistantes aux antibiotiques sont qualifiées habituellement par l'EFSA et l'ECDC comme suit : rare : < 0,1 % ; très faible : 0,1 %-1,0 % ; faible : > 1,0 %-10,0 % ; modérée : > 10,0 %-20,0 % ; élevée : > 20,0 %-50,0 % ; très élevée : > 50,0 %-70,0 % ; extrêmement élevée : > 70,0 % (EFSA et ECDC 2023). Cette terminologie est reprise dans la suite du présent avis pour décrire les données de surveillance.

⁸ Cette valeur de 4 mg.L⁻¹ correspond à la valeur la plus haute testée dans le système de surveillance européen

⁹ CLSI document M100 version S22 de 2012

3.3.3. Synthèse des données de surveillance humaine

3.3.3.1. Données de surveillance française dans la population humaine (2014 - 2022)

Sur la période 2014-2022, 94511 cas de salmonellose humaine ont été répertoriés par le CNR-ESS en considérant les souches reçues au CNR-ESS et les données des « fiches informations ¹⁰ » (jusqu'en 2021), 1131 souches concernaient *S. Kentucky* (CNR-ESS 2014, 2016, 2022). Sur cette même période, 973 souches de *S. Kentucky* ont été reçues au CNR-ESS dont 839 souches analysées pour établir le phénotype de résistance aux antibiotiques.

Une importante différence est à noter dans les proportions de souches résistantes à haut niveau à la ciprofloxacine chez le sérotype *S. Kentucky*, comparé aux autres sérotypes analysés par le CNR-ESS (Tableau 2). *S. Kentucky* est le sérotype le plus fréquemment associé à une résistance à haut niveau à la ciprofloxacine (CMI > 0,5 mg.L⁻¹) chez l'Homme (Tableau 2). Il s'agit du seul sérotype avec plus de 50 % des souches analysées présentant ce type de résistance, chaque année. Sur la période 2017-2022, 411 sur 535 souches d'origine humaine de *S. Kentucky* présentaient ce profil de résistance à haut niveau, soit 76,8 % (Tableau 2). Entre 2017 et 2022, toutes les souches de *S. Kentucky* considérées comme résistantes à haut niveau à la ciprofloxacine présentaient effectivement des CMI > 4 mg.L⁻¹ (CNR-ESS 2022, 2023).

Tableau 2 : Proportion de souches résistantes à haut niveau à la ciprofloxacine (CMI > 0,5 mg.L⁻¹), par année et par sérotype, parmi les souches de *Salmonella* spp. d'origine humaine analysées par le CNR-ESS (CNR-ESS, 2017-2022)

	2017	2018	2019	2020	2021	2022
RESISTANCE						
CIP^{HN} * (CMI>0,5 mg.L ⁻¹)	24 (2,4 %)	168 (14,4 %)	122 (9,7 %)	49 (5,7 %)	54 (5,5 %)	118 (7,9 %)
Par sérotype						
I. 4,[5],12:i:-	4 (1,5 %)	-	-	-	1 (1 %)	3 (1,4 %)
Bredeney	-	-	1 (20 %)	-	-	-
Cerro	-	-	-	-	-	1 (100 %)
Chester	-	-	-	-	1 (9,1 %)	1 (9,1 %)
Derby	-	1 (1,5 %)	-	-	-	-
Dublin	-	-	1 (2,4 %)	1 (2,4 %)	-	-
Enteritidis	1 (0,5 %)	1 (1,1 %)	1 (0,9 %)	-	-	2 (0,5 %)
Give	1 (50 %)	-	-	-	-	-
Hadar	-	1 (4 %)	1 (4,5 %)	2 (9,5 %)	2 (8 %)	-
Indiana	-	-	1 (50 %)	-	-	-
Infantis	-	1 (0,8 %)	4 (2,9 %)	8 (9,8 %)	9 (7 %)	2 (11,8 %)
Kentucky	15 (93,8 %)	145 (88,4 %)	86 (78,2 %)	35 (87,5 %)	32 (76,2 %)	98 (69 %)
Litchfield	-	-	-	-	-	2 (66,7 %)
Newport	-	3 (2,1 %)	1 (1,1 %)	-	1 (2 %)	-
Oranienburg	-	1 (5,6 %)	-	-	-	-
Paratyphi A	2 (66,7 %)	-	3 (7,5 %)	-	-	1 (3,8 %)
Paratyphi B dt-	-	-	1 (7,1 %)	-	-	-
Paratyphi B	-	-	-	1 (7,7 %)	-	-

¹⁰ Les laboratoires de biologie médicales envoyaient des informations sur les souches non envoyées au CNR-ESS, jusqu'en 2020, à l'aide d'une « fiche information » renseignée par les laboratoires correspondants et adressée au CNR-ESS

biotype Java						
Potsdam	-	-	-	-	1 (50 %)	1 (50 %)
Rissen	-	-	-	-	1 (14,3 %)	-
Typhi	1 (5,9 %)	12 (8,4 %)	18 (9,4 %)	2 (2,3 %)	5 (6,8 %)	5 (2,2 %)
Typhimurium	-	1 (1,1 %)	2 (1,9 %)	-	-	2 (1,7 %)
Virchow	-	2 (6,3 %)	2 (5,6 %)	-	(3,1 %)	-

*Résistance de haut niveau (CMI > 0,5 mg/L) à la ciprofloxacine

- : Absence de résistance à haut niveau à la ciprofloxacine pour le sérotype dans l'année correspondante

L'évolution dans le temps des résistances aux antibiotiques des salmonelles d'origine humaine est présentée en annexe 4 (Annexe 4, Tableau 4.1). L'évolution de la résistance de *S. Kentucky* est présentée dans le tableau 3. En 2022, seules 34 des 142 souches analysées (23,9 %) étaient sensibles à l'ensemble des antibiotiques testés (Tableau 3). Pour 69 % des souches de *S. Kentucky*, il existe une résistance à haut niveau à la ciprofloxacine (CMI > 0,5 mg.L⁻¹). De plus, en 2022, 4,2 % des souches de *S. Kentucky* chez l'Homme étaient résistantes aux C3G et 8,5 % à l'azithromycine.

Tableau 3 : Évolution des résistances aux antibiotiques chez *S. Kentucky* d'origine humaine (CNR-ESS, 2014-2022)

Antibiotique	% de souches résistantes							
	2014	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
	(n=162) (N=166)	(n=164) (N=167)	(n = 16*) (N=137)	(n= 163) (N = 166)	(n = 110) (N = 112)	(n= 40) (N = 40)	(n = 42) (N = 42)	(n=142) (N= 143)
Aminopénicillines ¹	69,1	79,3	100	70,6	60,9	77,5	61,9	57,7
C3G ²	1,2	1,8	6,3	3,7	0,9	7,5	2,4	4,2
Carbapénèmes ³	0	0	0	1,2	0	0	0	0
Gentamicine	51,2	50,6	56,3	56,4	46,4	47,5	19	28,9
Acide nalidixique	84,6	89,6	93,8	69,9	78,2	90	76,2	71,8
Ciprofloxacine (fluoroquinolones)	82,1	89	93,8	88,3	78,2	87,5	76,2	69
Sulfamides	62,3	76,8	75	73	68,2	77,5	50	61,3
Triméthoprim	8,6	12,2	12,5	14,1	13,6	22,5	28,6	29,6
Chloramphénicol	8	6,7	12,5	6,1	7,3	27,5	9,5	6,3
Tétracycline	74,1	79,9	75	80,4	71,8	85	57,1	68,3
Azithromycine (macrolides)	2,5	1,8	100	2,5	0,9	5	4,8	8,5
Colistine	-	-	6,3	1,2	0,9	2,5	0	0

n : Nombre de souches analysées

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

1 : Ampicilline à partir de 2017

2 : Céphalosporines de 3^e génération (céfotaxime à partir de 2017)

3 : Méropénème

* : En 2017, le CNR-ESS a fait une sélection aléatoire de 10 % de toutes les souches, tous sérotypes confondus. Le profil d'antibiorésistance a été déterminé uniquement pour quelques souches du sérotype Kentucky.

3.3.3.2. Données de surveillance européenne dans la population humaine (2018-2022)

Les données européennes présentées sont issues des rapports de synthèse de l'UE élaborés par l'EFSA et l'ECDC sur la période 2018-2022 (EFSA et ECDC 2020,2021,2022, 2023, 2024).

Ces documents sont relatifs à la résistance aux antimicrobiens des bactéries zoonotiques et commensales provenant de la population humaine (cf. définitions §3.3.3.1).

Sur la période 2018-2022, les isolats humains de *S. Kentucky* présentaient une résistance à la ciprofloxacine à une fréquence extrêmement élevée, variant de 72,7 % à 85,7 % (Tableau 4). Parmi les sérotypes de *Salmonella*, la résistance à haut niveau à la ciprofloxacine (CMI ≥ 4 mg.L⁻¹) est rencontrée majoritairement chez *S. Kentucky* (entre 65,4 % et 88,6 % des souches). En 2022, tous sérotypes de salmonelles confondus, la proportion de souches résistantes à haut niveau à la ciprofloxacine représentait 1,5% en Europe.

Tableau 4 : Évolution des résistances aux antibiotiques chez *S. Kentucky* d'origine humaine en Europe (données compilées pour la période 2018-2022 à partir des rapports EFSA/ECDC)

Total UE	AMP		SMX		TET		CIP		CTX		Combiné CIP/CTX	
	n	%res	n	%res	n	%res	n	%res	n	%res	n	%res
2018	322	72,7	187	71,1	278	76,6	322	85,7	291	8,2	290	8,3
2019	249	71,1	141	70,9	212	70,3	252	82,1	233	6,9	230	7,0
2020	55	80,0	47	72,3	47	78,7	50	82,0	55	10,9	50	10,0
2021	105	62,9	62	51,6	86	58,1	105	78,1	105	5,7	105	5,7
2022	228	59,2	169	60,9	213	67,1	227	72,7	227	12,3	227	12,3

n : nombre de souches isolées du sérotype *S. Kentucky*

%res : pourcentage de résistance

AMP: ampicilline; CIP: ciprofloxacine; CTX: céfotaxime; SMX: sulfonamides; TET: tétracyclines

En 2022, une proportion élevée (63,7 %) d'isolats humains de *S. Kentucky* présentaient un profil multi-résistant. Ces isolats présentaient le plus fréquemment une résistance aux antibiotiques suivants : gentamicine, ampicilline, acide nalidixique/ciprofloxacine, sulfaméthoxazole et tétracycline. Un isolat de *S. Kentucky* était résistant à huit des neuf substances testées, et sensible uniquement au méropénem (bêta-lactamine).

Les taux de résistances combinées des salmonelles à la ciprofloxacine (fluoroquinolone) et au céfotaxime (C3G) sont globalement très faibles au niveau européen, hormis pour *S. Kentucky* (12,3 %) (tableau 4) et *S. Infantis* (5,9 %) en 2022. Pour *S. Infantis*, les fréquences restent faibles. Toutes les souches de *S. Kentucky* d'origine humaine résistantes au céfotaxime étaient résistantes à la ciprofloxacine.

3.3.4. Synthèse des données de surveillance en filière avicole (2014-2023)

3.3.4.1. Données françaises de contamination dans la chaîne alimentaire

Données de surveillance active ou programmée

Dans le cadre de la surveillance européenne harmonisée réalisée dans les filières bovines, porcines et avicoles, des souches de *S. Kentucky* n'ont été isolées en France qu'en filière avicole sur la période 2014-2022 (Annexe 4, tableau 4.2). De plus, il s'agit d'un événement rare : en effet, seuls trois isolats ont été collectés, provenant d'élevages de poulets de chair et

de poules pondeuses. Toutes les *S. Kentucky* isolées en filière avicole se sont révélées sensibles à tous les antibiotiques testés.

Au moment de la rédaction du présent avis, aucune *S. Kentucky* n'a été isolée de viandes de volailles importées de pays tiers, dans le cadre des prélèvements effectués aux postes de contrôle frontaliers (surveillance démarrée en fin 2022).

Données de surveillance passive ou événementielle

Les données de surveillance collectées dans le cadre de l'arrêté du 1^{er} août 2018 puis de l'arrêté du 27 février 2023 ont été analysées dans le cadre d'une demande d'appui scientifique et technique de l'Anses auprès du LNR Résistance antimicrobienne. Soixante-douze souches ont été étudiées sur la période 2018-2022 (Annexe 4, tableau 4.3). À la suite de la détermination des profils d'antibiorésistance, aucune souche de *S. Kentucky* isolée de l'alimentation animale ou d'environnement d'élevage ne s'est avérée être résistante à haut niveau à la ciprofloxacine. Il est à noter au sein de cette collection, une surreprésentation des souches provenant des départements d'Outre-Mer. Ainsi, en 2020, neuf souches sur dix provenaient de la Guadeloupe, de la Guyane ou de l'île de la Réunion. De même, en 2022, 21 souches sur les 22 étudiées provenaient de la Guadeloupe, la Guyane, la Réunion ou de Mayotte. En 2019, quelques souches résistantes à la ciprofloxacine (CMI > 0,06 mg.L⁻¹) ont été isolées. L'une des souches a été isolée de l'alimentation animale importée de Lituanie, les quatre autres provenaient d'élevages de poules pondeuses des Alpes-Maritimes.

En 2023, un cas de *S. Kentucky* résistante à haut niveau à la ciprofloxacine a été détecté dans un élevage de poulets de chair dans le Sud-Ouest de la France. Il s'agit du premier cas en production primaire détecté depuis l'épisode des élevages de dindes du Nord-Ouest de la France en 2012.

Enfin, depuis 2023, il a été observé dans les DROM-COM la présence en filière avicole de souches de *S. Kentucky* ST198 sensibles à tous les antibiotiques testés.

3.3.4.2. Données européennes de contamination dans la chaîne alimentaire

Les données européennes présentées sont issues du rapport de synthèse de l'UE 2021-2022 relatifs à la résistance aux antimicrobiens des bactéries zoonotiques et commensales élaboré par l'EFSA et l'ECDC (EFSA et ECDC, 2024). Ces données proviennent de la population animale et de denrées alimentaires importées.

Du fait de la mise en application à partir de 2021 de la décision d'exécution (UE) 2020/1729, et des changements associés à l'interprétation des CMI (seuil épidémiologique) pour certains antibiotiques, seules les données obtenues en 2022 sont ici présentées.

En 2022, des données associées à la résistance aux antimicrobiens des *Salmonella* spp. ont été fournies à l'EFSA par :

- 24 États membres (EM) et deux non membres pour les salmonelles provenant des élevages de poulets de chair ;
- 23 États membres et un État non membre pour les élevages de poules pondeuses ;
- 19 États membres pour les élevages de dindes d'engraissement.

En 2022, *S. Kentucky* était le 2^e sérotype le plus signalé dans les élevages de poules pondeuses (10,4 %, 5 EM), le 13^e chez les dindes d'engraissement (1,9 %, 5 EM) et le 18^e chez les poulets de chair (1 %, 5 EM). Une proportion extrêmement élevée de résistance à la

ciprofloxacine a été observée chez les poules pondeuses (95 isolats), les poulets de chair (19 isolats) et les dindes d'engraissement (13 isolats) avec respectivement 82,1 %, 84,2 % et 100 % des isolats. S. Kentucky est le sérotype le plus fréquemment associé à une résistance à haut niveau à la ciprofloxacine ($CMI \geq 4 \text{ mg.L}^{-1}$) en filière avicole. Ce sérotype représentait 100 % (13/13), 34,1 % (15/44) et 20 % (1/5) des isolats de *Salmonella* résistants à haut niveau à la ciprofloxacine, issus de dindes d'engraissement, de poulets de chair et de poules pondeuses, respectivement.

Chez les poules pondeuses, les isolats de S. Kentucky provenaient majoritairement d'Italie (avec 79 isolats signalés), puis de Malte (8 isolats). Aucune de ces souches n'a présenté de résistance combinée à la ciprofloxacine (fluoroquinolone) et au céfotaxime (C3G) dans cette filière. Chez les poulets de chair, toutes les souches de S. Kentucky résistantes au céfotaxime (21,1 %) étaient résistantes à la ciprofloxacine.

En matière de multi-résistance, la totalité des isolats de S. Kentucky (13/13) provenant de dindes d'engraissement et déclarés par Chypre, la République-tchèque, la Hongrie, la Pologne et l'Espagne étaient multirésistants et présentaient un profil de résistance aux antibiotiques suivants : gentamicine, ampicilline, acide nalidixique/ciprofloxacine, sulfamides (sulfaméthoxazole), tétracycline. Il est également constaté une proportion de souches de S. Kentucky multirésistantes élevée (42,1 %) dans les élevages de poulets de chair mais faible (5,3 %) chez les poules pondeuses.

En 2022, la résistance aux fluoroquinolones est également observée chez S. Infantis qui était le 1^{er} sérotype le plus signalé dans les élevages de poulets de chair (17 pays déclarants) et représentait 40 % des salmonelles isolées (769 isolats au total). Les isolats provenaient majoritairement (>100 isolats) d'Autriche, d'Italie et de Hongrie. Une proportion extrêmement élevée des isolats de ce sérotype était résistante aux fluoroquinolones.

Depuis l'application de la décision d'exécution (UE) 2020/1729, aucune souche de *Salmonella* spp. n'a été identifiée dans les échantillons de viandes fraîches (de poulets de chair et de dindes) prélevés aux postes de contrôle frontaliers.

Points à retenir sur les données relatives à la surveillance de l'antibiorésistance de S. Kentucky dans la population humaine et en filière avicole

Population humaine

En 2022, S. Kentucky était le 9^e sérotype impliqué dans les cas humains de salmonellose en France (143/12117 souches), et le 11^e sérotype en Europe (344/47122).

Tous sérotypes de salmonelles confondus, la proportion de souches résistantes à haut niveau à la ciprofloxacine représente 7,9% en France et 1,5% en Europe. La résistance à haut niveau à la ciprofloxacine est rencontrée majoritairement chez S. Kentucky, la proportion de ce type de souches était de 69,0 % en France et 65,4 % en Europe.

En 2022, les données européennes ont montré des proportions de résistance combinée aux deux antibiotiques critiques pour la médecine humaine que sont la ciprofloxacine (fluoroquinolone) et le céfotaxime (C3G) globalement très faibles chez les salmonelles hormis pour S. Kentucky (12,3 % des isolats) et S. Infantis (5,9 % des isolats). Toutes les souches de S. Kentucky résistantes au céfotaxime étaient résistantes à la ciprofloxacine.

Filière avicole

En France, sur la période 2014-2022, la détection de *S. Kentucky* en filière avicole est rare (seulement trois isolats collectés dans le cadre du plan de surveillance harmonisée). Pour la surveillance passive (ou événementielle), il est à noter une surreprésentation des isolats provenant des départements d'Outre-Mer. Tous programmes de surveillance confondus, aucune souche de *S. Kentucky* isolée en filière avicole n'a présentée de résistante à haut niveau à la ciprofloxacine.

En 2022, en Europe, dans le cadre de la surveillance harmonisée, 127 isolats de *S. Kentucky* ont été détectés en filière avicole. *S. Kentucky* est le sérotype le plus fréquemment associé à une résistance à haut niveau à la ciprofloxacine ($CMI \geq 4 \text{ mg.L}^{-1}$) en filière avicole. *S. Kentucky* a été détecté majoritairement dans les élevages de poules pondeuses (10,4 % des isolats dans cette filière et 5 pays déclarants). Et 21,1 % des isolats présentaient une résistance combinée à la ciprofloxacine (fluoroquinolone) et au céfotaxime (C3G) et provenaient uniquement des élevages de poulets de chair.

3.3.5. État des lieux des données de surveillance hors UE

Les données de surveillance conduisent à se poser la question des sources d'exposition de l'Homme aux souches de *S. Kentucky* résistantes à haut niveau à la ciprofloxacine.

Seules des hypothèses peuvent être formulées à ce stade comme l'acquisition lors d'un séjour à l'étranger dans des zones de forte circulation de ces souches ou *via* une exposition directe ou indirecte lors de la manipulation et la consommation de denrées alimentaires (dont les viandes fraîches de volaille) issues d'autres pays de l'UE ou de pays tiers. Ces hypothèses ont conduit à réaliser un état des lieux des données de surveillance hors UE.

3.3.5.1. Bilan des agences internationales (rapports OMS/FAO)

Les données recueillies à l'échelle internationale sont issues du rapport GLASS (*Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System*) sur la surveillance de la résistance et de l'utilisation des antibiotiques dans la population humaine et de la base de données¹¹ associée élaborée par l'OMS (WHO 2022). Dans la population humaine, sur la période 2017-2021, chez les *Salmonella* spp. résistantes à la ciprofloxacine (couple *Salmonella*/fluoroquinolones) provoquant des infections gastro-intestinales et/ou des septicémies chez l'Homme, les données recueillies ont montré un taux de résistance variable avec une augmentation supérieure à 15 % pour certains pays, territoires, ou zones et d'importantes variations interannuelles. Le pourcentage médian de résistance variait de 7,5 % à 19,7 % (septicémies) et de 5,3 % à 8,5 % (gastro-entérites).

Concernant la résistance aux antibiotiques chez les animaux destinés à l'alimentation, peu de données de surveillance au niveau international sont disponibles. Depuis 2022, la FAO a mis en place une plateforme de données internationales pour la surveillance de la résistance aux antimicrobiens (InFARM) pour la chaîne alimentaire (production animale et denrées alimentaires) et la production végétale (incluant l'utilisation des antimicrobiens). Cette action a pour objectif d'obtenir une approche standardisée pour la collecte, l'analyse, l'interprétation et le partage des données dans le monde. Au moment de la rédaction de cet avis, le premier

¹¹ <https://worldhealthorg.shinyapps.io/glass-dashboard/>

rapport relatif aux données obtenues en 2023 chez les animaux et dans les denrées alimentaires n'a pas encore été publié.

3.3.5.2. Données issues de la littérature

Au début des années 2000, la France, le Danemark, les USA et le Royaume-Uni ont observé des cas de salmonelloses à *S. Kentucky* résistantes à haut niveau à la ciprofloxacine chez des patients rentrant de voyages (Le Hello *et al.*, 2011). Plusieurs études de phylogénétiques ont permis d'établir que cette *S. Kentucky* était de « sequence type » ST198 et aurait été sélectionnée en Égypte dans les années 1990. Elle aurait acquis successivement plusieurs caractères de résistance aux antibiotiques sur place avant de diffuser rapidement à l'ensemble du continent africain vers 2005, puis au Moyen-Orient vers 2008, au sous-continent indien vers 2010 et en Asie du Sud-Est en 2012 (Le Hello *et al.*, 2011 ; Hawkey *et al.*, 2019). Ces dernières années, la littérature scientifique propose une abondance d'articles signalant la présence de *S. Kentucky* en Chine chez l'Homme comme dans les filières avicoles.

En se fondant sur des résultats d'enquête de prévalence publiées, Zhao *et al.* (2024) ont réalisé une cartographie de la résistance à sept antibiotiques d'intérêt pour les salmonelles non typhiques isolées d'animaux dans les pays à revenu faible et intermédiaire. Chez les volailles, sur la période 2000 à 2019 (570 études), une augmentation significative a été observée pour la résistance à l'ampicilline (+33 %), au chloramphénicol (+20 %), à la ciprofloxacine (+16 %) et au céfotaxime (+37 %). Les auteurs identifient le Nord-est de la Chine comme un « point chaud » de résistance avec une prévalence de souches résistantes au chloramphénicol, à la ciprofloxacine et à la gentamicine supérieure à 50 %.

La prévalence de *S. Kentucky* a été étudiée dans de nombreux échantillons d'origine humaine sur une période de 2006 à 2022 dans plusieurs provinces chinoises (Tableau 5). Elle était faible et variait de 0,1 % à 1,4 %. La majorité de ces souches appartenaient au « sequence type » ST198 et plus particulièrement au clade ST198-2. Toutes ces souches de ST198 étaient multirésistantes aux antibiotiques : 65 à 100 % étaient résistantes à la ciprofloxacine, 15 à 100 % au céfotaxime, et 37,5 à 57,7 % à l'azithromycine.

Tableau 5. Prévalence et résistance aux antibiotiques des souches de *S. Kentucky* dans des échantillons d'origine humaine en Chine (2006 à 2022)

Références bibliographiques	Chen H. et al. 2021	She et al. 2023	Wang Y. et al. 2023	Fang et al. 2022	Xiong et al. 2020	Wang Z. et al. 2023
Période	2013-17	2010-21	2006-19	2016-21	2010-16	2019-22
Province	10	1	10	1	15	11
Isolats <i>Salmonella</i>	12 379	7 527	25 635		12 011	212
<i>S. Kentucky</i>	12 (0,1)*	24 (0,32)	294 (1,1)	12	105 (0,9)	3 (1,4)
<i>S. Kentucky</i> ST198	8 (66,6)	18 (75,0)		12 (100)	40 (38,1)	3 (100)
<i>S. Kentucky</i> ST314	4 (33,3)	6 (25,0)				
Résistances aux antibiotiques <i>S. Kentucky</i> ST198						
Ciprofloxacine	8 (100)	18 (100)		12 (100)	26 (65,0)	3 (100)
Céfotaxime (Céphalosporine)	5 (62,5)	16 (88,9)		(61,5) ¹	6 (15,0)	3 (100)

Références bibliographiques	Chen H. et al. 2021	She et al. 2023	Wang Y. et al. 2023	Fang et al. 2022	Xiong et al. 2020	Wang Z. et al. 2023
Azithromycine	3 (37,5)	7 (38,9)		(57,7) ¹		

[†](pourcentage)

¹: seul le pourcentage est indiqué dans la publication

La prévalence de *S. Kentucky* a aussi été étudiée dans des échantillons d'origine alimentaire sur une période de 2006 à 2022 dans plusieurs provinces chinoises (Tableau 6). Elle variait de 0,7 % à 21,0 %. Les isolats provenaient essentiellement de la viande de volailles (poulet, canard) et de façon épisodique d'autres produits carnés (mouton, porc, bœuf), soja, légumes et eau. La majorité de ces souches appartenaient au ST198 (30,7 à 100 %) et plus particulièrement au clade ST198-2 (cf.§3.4.1, Figure 5). Toutes ces souches de ST198 étaient multirésistantes aux antibiotiques, 28,9 à 100 % étaient résistantes à la ciprofloxacine, 10,5 à 86,1 % au céfotaxime, et 10,5 à 60 % à l'azithromycine.

Tableau 6. Prévalence et résistance aux antibiotiques des souches de *S. Kentucky* dans des échantillons d'origine alimentaire en Chine (2006 à 2022)

	Chen H. et al. 2021	She et al. 2023	Wang Y. et al. 2023	Chen Z. et al. 2021	Zang et al. 2018	Fang et al. 2022	Sheng et al. 2023	Xiong et al. 2020	Wang Z. et al. 2023
Période	2013-17	2010-21	2006-19	2018-19	2016-17	2016-21	2018-19	2010-16	2019-22
Province	10	1	6	1	1	1	1	8	11
Isolats <i>Salmonella</i>	3026	1032	9472	346	302		32	4236	309
Échantillons	Volailles (autres produits carnés) [§]	Volailles (bœuf, eau, soja) [§]	Poulets (porc) [§]	Volailles	Poulets	Volailles	Poulets	Poulets (légume eau) [§]	Poulets
<i>S. Kentucky</i>	21 (0,7) [‡]	33 (3,2)	256 (2,7)	49 (14,2)	38 (12,6)	14		75 (1,8)	65 (21,0)
<i>S. Kentucky</i> ST198	19 (90,5)	25 (75,7)		21 * (91,3)		12 (85,7)	15 (46,9)	23 (30,7)	65 (100)
<i>S. Kentucky</i> ST314	2 (10,5)	8 (24,2)		2 * (8,7)		2 (14,3)			
Résistances aux antibiotiques <i>S. Kentucky</i> ST198									
Ciprofloxacine	19 (100)	24 (96,0)		21 (100)	11 (28,9)	12 (100)	8 (53,3)	13 (56,5)	64 (98,5)
Céfotaxime	15 (78,9)	21 (84,0)		7 (33,3)	4 (10,5)	(61,5) ¹	8 (53,3)	4 (17,4)	56 (86,1)
Azithromycine	2 (10,5)	15 (60,0)		ND	ND	(57,7) ¹	2 (13,3)		

[‡](pourcentage), [§] peu d'échantillons étudiés, * Étude uniquement des 23 souches résistantes à la ciprofloxacine (CIP) (ST198 et ST314)

¹: seul le pourcentage est indiqué dans la publication

Des études ont été réalisées dans la filière avicole, du stade de l'élevage jusqu'à l'abattage. Dans un élevage intensif de poulets, 1 537 échantillons ont été prélevés sur la période 2020-2023 (Liu *et al.* 2024). Un total de 105 *Salmonella* (6,8 %) avec 55 isolats de *S. Kentucky* (52 %) a été isolé sur la période. Tous les isolats de *S. Kentucky* appartenaient au ST198.2-2 et possédaient 17 gènes de résistances aux antibiotiques. Ces isolats étaient proches génétiquement et semblaient avoir été introduits par l'achat d'un nouveau lot de poussins (Liu *et al.* 2024). Le suivi de *S. enterica* à différentes étapes de la chaîne d'abattage de poulets a permis d'identifier 13 souches de *S. Kentucky* sur 74 souches de *S. enterica* (17,6 %) essentiellement à l'étape de plumaison (8 souches) (Wang *et al.* 2021). Le typage moléculaire a révélé que toutes ces souches appartenaient au ST198, qu'elles présentaient un phénotype bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) et qu'elles étaient résistantes aux fluoroquinolones. Une autre étude (Gu *et al.*, 2020), a révélé que 57 % (114/200) des échantillons étaient contaminés par *Salmonella* spp. avec une augmentation graduelle de la contamination tout au long de l'abattage, passant de 17,5 % au stade de l'échaudage et de l'épilage à 70 % au stade final (Gu *et al.* 2020). Les sérotypes les plus courants étaient *S. Kentucky* (51/114, 44,7 %) et *S. Enteritidis* (37/114, 32,5 %). *S. Kentucky* était divisé en deux sous types, ST314 prédominant (50 isolats), et ST198 (1 isolat). Trente et un isolats sur 51 (60,8 %) étaient résistants à plus de 3 antibiotiques et 68,6 % (35/51) étaient résistants aux quinolones (Gu *et al.* 2020).

La prévalence du ST314 a été aussi mise en évidence dans l'étude de Wang *et al.* (2021). Sur 180 souches de *S. Kentucky*, 106 souches de ST314 ont été identifiées (61 d'origine humaine et 42 de poulets). Trente-deux pourcents des souches de ST314 montraient une résistance à la ciprofloxacine due à la présence de gènes plasmidiques de résistances à la quinolone (PMQR) et plus de 60 % étaient résistantes au chloramphénicol, au florfenicol, au sulfafurazole et à la tétracycline. Ces auteurs ont constaté la progression de ST314 et sa résistance aux antibiotiques après 2013.

Soixante-dix génomes de *S. Kentucky* ST198 isolées durant 2019-2022 ont été comparés avec 38 génomes isolés durant la période 2013-2019 (Wang *et al.* 2023). Sur les 108 isolats, 3 appartenaient au clade ST198.1 et 105 au clade ST198.2. Le clade ST198.2 était divisé en deux, le sous clade 198.2-1 (39 isolats) prévalent dans les années 2016-2019 et le sous clade 198.2-2 (66 isolats) prévalent dans les années 2019-2022.

L'arbre phylogénétique (§3.4.1, Figure 5) construit à partir des génomes d'isolats de *S. Kentucky* ST198 provenant de Chine (58), d'Afrique (30), d'Amérique (17), d'Europe (52) et d'Asie (44) a révélé que les isolats se répartissaient en cinq clades (She *et al.* 2023). Le clade ST198.1 regroupait essentiellement des souches d'Amérique, sensibles aux quinolones et dépourvues d'îlot de pathogénicité SGI1. Le clade 198.2-1 regroupait essentiellement des souches d'Égypte et de Chine, le clade ST198.2-2 des souches de Chine et d'Asie du Sud-Est, le clade 198.2-3 des souches d'Asie, d'Afrique et d'Europe et le clade 198.2-4 des souches d'Asie et d'Europe. Les souches du clade ST198.2 étaient résistantes aux quinolones et possédaient l'îlot de pathogénicité SGI1 (She *et al.* 2023).

Points à retenir sur l'état des lieux des données de surveillance hors UE

Au niveau international, sur la période 2017-2021, le taux de résistance à la ciprofloxacine chez les *Salmonella* spp. (couple *Salmonella*/fluoroquinolones) isolées de cas humains (septicémies ou gastro-intestinales) était faible à modéré (< 20 %).

Concernant la surveillance internationale de la résistance aux antimicrobiens de la chaîne alimentaire, très peu de données sont disponibles. Toutefois, d'après les données de la littérature, une prévalence élevée (> 50 %) de salmonelles résistantes à la ciprofloxacine a été observée dans le Nord-est de la Chine entre 2000 et 2019.

En Chine, sur la période 2006-2023, *S. Kentucky* ST198 était dominant dans les populations humaine et animale et est partagé en deux clades, qui sont les ST198-1 et ST198-2. Ce dernier clade comporte quatre sous-clades, dont le ST198.2-1 et le ST198.2-2 qui est prévalent dans ce pays depuis 2019.

D'après les données de la littérature chinoise, le ST314 est retrouvé dans la population animale et présente une résistance à bas niveau aux fluoroquinolones due à la présence de gènes plasmidiques de résistance aux quinolones (PMQR).

3.4. Détermination des profils d'antibiorésistance à risque pour la santé publique**3.4.1. Caractérisation de la souche ST198 CipR et autres souches d'intérêt**

Sur le plan phylogénétique, les souches ST198 forment 2 clades : ST198.1 et ST198.2. La souche *S. Kentucky* « ST198 CipR » (CipR pour *ciprofloxacine-résistant*) qui circule en Afrique, Asie et Europe appartient au clade ST198.2 qui possède les mutations chromosomiques (de type QRDR) dans les gènes *gyrA* et *parC* responsables de la résistance à la ciprofloxacine à haut niveau, et l'îlot génomique SGI1 responsable de résistances à de multiples autres antibiotiques.

Les souches du clade ST198.1 ne portent ni les mutations chromosomiques *gyrA/parC*, ni l'îlot génomique SGI1, et ne possèdent pas de résistance aux antibiotiques ; ces souches ont été détectées dans les filières bovines et avicoles aux USA (Haley *et al.* 2016).

Chez *S. Kentucky* ST198 CipR, la résistance à la ciprofloxacine à haut niveau est due plus précisément à la présence de trois mutations chromosomiques : deux mutations dans le gène de l'ADN gyrase *gyrA* (au niveau du codon 83 [S83F] pour la première, et du codon 87 [D87Y ou D87N ou D87G] pour la seconde) et une mutation dans le gène de l'ADN topoisomérase *parC* (au niveau du codon 80 [S80I]) (Hawley *et al.* 2019).

Concernant la résistance aux quinolones, certaines souches de *S. Kentucky* ST198 CipR qui circulent en Chine ont acquis (en plus des mutations de type QRDR dans les gènes *gyrA* et *parC*) des gènes plasmidiques de résistance aux quinolones (de type PMQR) tels que *aac(6')-Ib-cr*, *qnrS1*, *qnrB* et *oqxAB*. Le portage de ces gènes plasmidiques est variable selon les souches : *qnrS* (100 %), *aac(6')-Ib-cr* (73,9 %), *qnrB* (69,6 %) et *oqxAB* (13,0 %) dans l'étude de Chen *et al.* (2021) ou *aac(6')-Ib-cr* (30,2 %), *qnrS* (7,9 %), *qnrBb* (6,3 %) et *oqxAB* (4,8 %), dans celle de Xiong *et al.* (2020). Le contexte génétique de ces gènes PMQR est varié : par exemple, le gène *qnrS1* a été retrouvé sur un plasmide similaire au plasmide pINF5 détecté

dans une souche de *S. Infantis* (Chen *et al.* 2021) ou localisé sur un plasmide IncHI2, voire même sur le chromosome (She *et al.* 2023).

L'îlot génomique SGI1 est un élément mobilisable intégratif, qui a été identifié pour la première fois chez *S. enterica* serovar Typhimurium DT104, et qui contient divers éléments génétiques mobiles (intégron de classe 1, séquences d'insertion (IS) et transposons), responsables de l'acquisition de gènes de résistance à de multiples antibiotiques (Boyd *et al.* 2001). Divers variants (classés de SGI1-A à SGI1-V) ont été décrits dans un large éventail de sérotypes de *S. enterica*. Les souches de *S. Kentucky* ST198 CipR possèdent les variants SGI1-K, SGI1-P ou SGI1-Q (Figure 3). Ces variants confèrent une résistance à un nombre variable d'antibiotiques, parmi lesquels l'amoxicilline, la streptomycine, la gentamicine, les sulfamides et/ou la tétracycline (Hawley *et al.* 2019).

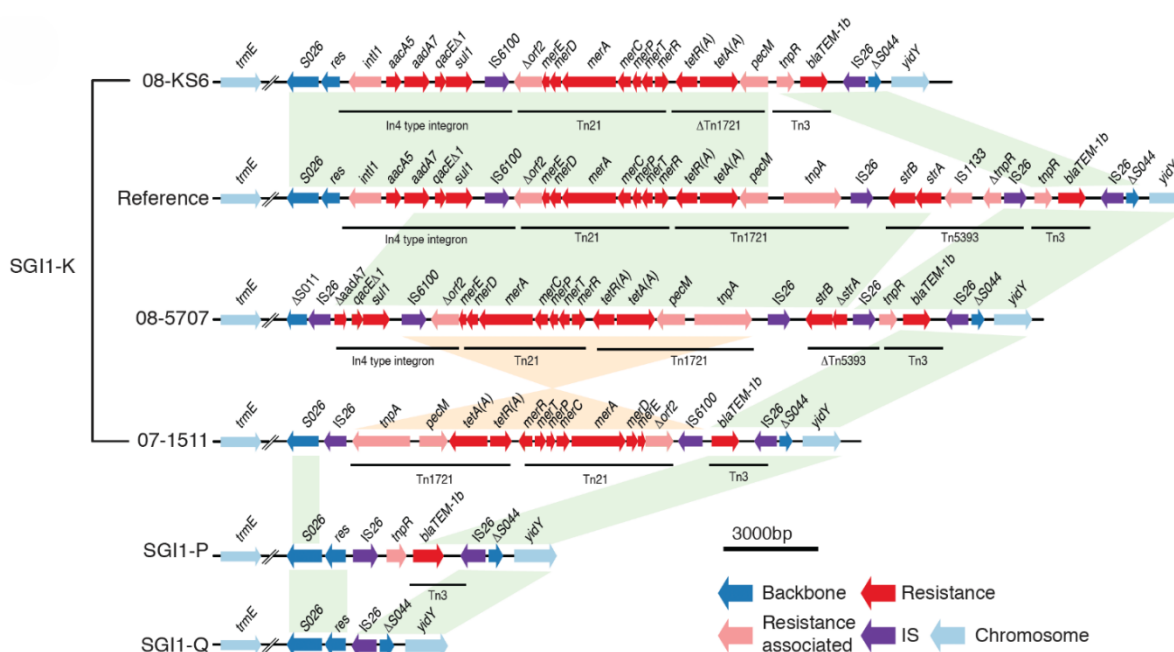


Figure 3. Exemples de variants de l'îlot SGI-1 identifiés chez *S. Kentucky* ST198 CipR. Les gènes de résistance aux antibiotiques sont représentés par les flèches rouges. Les autres flèches représentent d'autres gènes (ou cadres de lecture ouverts, ORF) présents au sein de l'îlot [dont ceux associés aux gènes de résistance (en rose) ou de fonction inconnue (en bleu foncé), ou des séquences d'insertion (IS, en mauve)] ou encadrant l'îlot (en bleu ciel). Les régions homologues entre les différents variants de l'îlot sont indiquées par les zones de couleur verte et orange, selon que l'orientation des séquences est identique ou inversée, respectivement. (D'après Hawley *et al.* 2019)

Les séquences d'insertion (IS), et notamment IS26, présentes au sein des îlots SGI1-K, -P, et -Q, seraient responsables de nombreux réarrangements génétiques, et donc de variations au sein de la région de multirésistance de ces îlots, expliquant la diversité des profils de résistance parmi les souches de *S. Kentucky* ST198 CipR (Hawley *et al.* 2019).

Une région de multi-résistance (MRR) de 79 kb (bordée par deux IS26) a également été identifiée sur le chromosome de certaines souches du ST198.2, au sein de l'opéron *bcf* (bovine colonization factor) (Figure 4). Cette région MRR contient de nombreux gènes de résistance, dont *bla*_{CTX-M-55}, *bla*_{TEM-1b}, *floR*, *fosA3*, *rmtB*, *aac(3)-IId*, *lnu(F)*, *addA17*, *mph(A)*, *arr-2*, et *qnrS1* (Wang *et al.* 2023). La possession du gène *qnrS1* au sein de la région MRR (en plus des mutations des gènes *gyrA* et *parC* de type QRDR) contribue à l'augmentation du niveau de résistance de *S. Kentucky* ST198.2 à la ciprofloxacine.

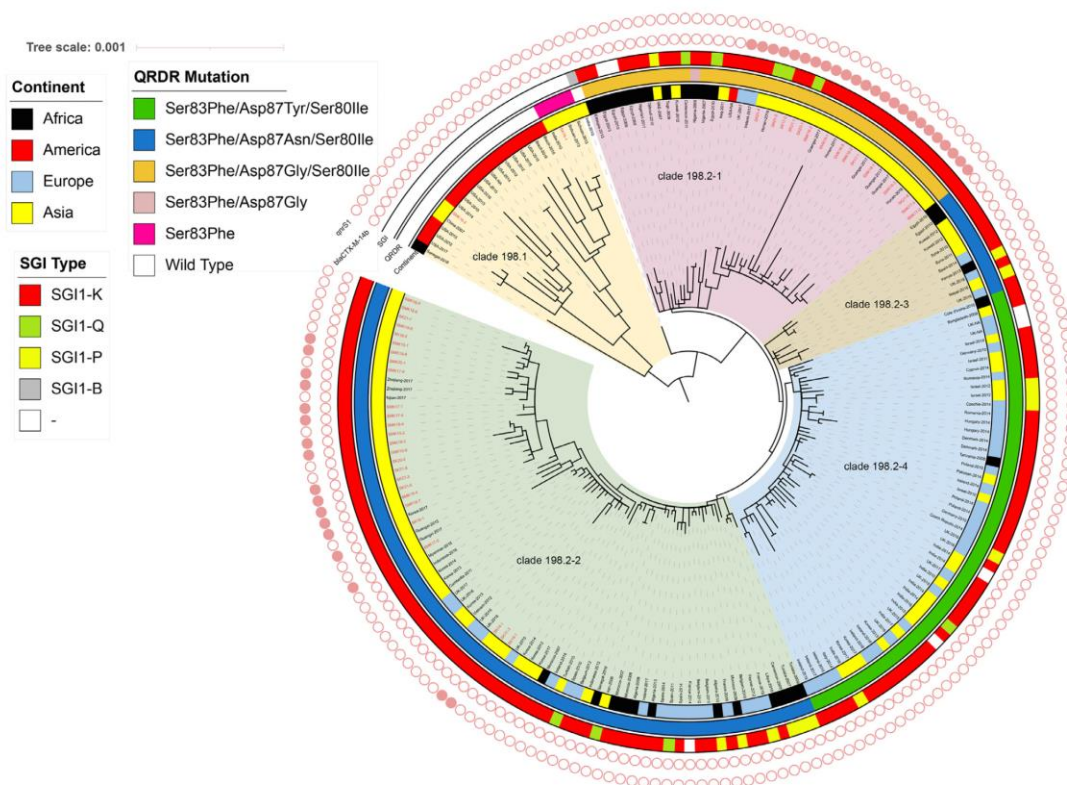


Figure 5. Arbre phylogénétique des souches de *S. Kentucky* ST198 : distribution des souches dans des sous-clusters (clade ST198.1, clade ST198.2-1, clade ST198.2-2, clade ST198.2-3 et clade ST198.2-4). De l'extérieur vers l'intérieur, les cercles indiquent 1) la présence du gène *qnrS1* ; 2) la présence du gène *bla_{CTX-M-14b}* ; 3) la présence de l'îlot SGI-1 (types K, Q, P ou B, représentés avec des couleurs différentes) ; 4) la présence des mutations QRDR responsables du phénotype CipR (diverses mutations, représentées avec des couleurs différentes) ; et 5) le continent d'origine (d'après She *et al.* 2023).

D'autres ST de *S. Kentucky* ont été décrits dans la littérature, comme le ST314, ST152 et ST696, ils sont décrits ci-dessous :

ST314

Une émergence du ST314 a été observée en Chine (Wang *et al.* 2021), à la fois chez l'Homme et en filière avicole. Parmi les 106 souches de *S. Kentucky* ST314 analysées (dont 61 humaines et 42 aviaires), la proportion de souches résistantes à la ciprofloxacine était de 32,1 %, cette résistance étant liée à la présence de gènes de résistance (*aac(6')-Ib-cr*, *qnrB*) plasmidiques (résistance de type PMQR) et rarement (moins de 2 % des souches) à des mutations chromosomiques dans la région QRDR. La présence de l'îlot SGI1-K a été retrouvée dans 12,3% des souches du ST314. Une multi-résistance au chloramphénicol/florfenicol, sulfafurazole et à la tétracycline a été constatée dans plus de 60 % des souches.

Une étude portant sur l'analyse de 57 souches de *S. Kentucky* ST314 isolées principalement de la filière avicole et issues du système de surveillance irlandais, a montré que la grande majorité d'entre elles (84,2 %) étaient sensibles aux antibiotiques (Slowey *et al.* 2020). Concernant la résistance à la ciprofloxacine, quatre souches (7 %) étaient résistantes, en lien avec la possession des gènes *qnrB19* ou *qnrS1*. Concernant les autres résistances identifiées, 6 isolats (10,5 %) étaient résistants au sulfaméthoxazole (possession du gène *sul2* ou *sul3*), 6 (10,5 %) à l'ampicilline (possession du gène *bla_{TEM-1B}*), 5 (8,8 %) au triméthoprime

(possession du gène *dfrA1*, *dfrA12*, *dfrA14* ou *dfrB1*), 3 (5,3 %) à la tétracycline (possession du gène *tet(A)* ou *tet(B)*), et 2 (3,5 %) au chloramphénicol (possession du gène *cmIA1*). Des gènes de résistance aux aminosides (*aadA1*, *aadA2*, *aadA12*, *aadA13*, *aadA24*, *aac(3)-IVa*, *aph(4)-Ia*, *aph(3'')-Ib* et *aph(6)-Id*) ont également été identifiés parmi 10 (17,5 %) isolats. Une analyse génomique a montré que les souches ST314 irlandaises étaient génétiquement proches les unes des autres, et distinctes de celles retrouvées dans d'autres régions du monde.

ST152

La présence du ST152 a été décrite chez les bovins et en filière avicole aux USA (Haley *et al.* 2016). Les souches de *S. Kentucky* ST152 isolées des bovins sont phylogénétiquement distinctes de celles isolées en filière avicole. Ces dernières sont résistantes à différents antibiotiques, contrairement aux souches bovines qui sont sensibles aux antibiotiques. Une variabilité plasmidique a été identifiée : les plasmides retrouvés principalement dans les souches isolées de la filière avicole étaient de type IncX1, ColV [IncFIB], IncI1, IncHI2 puis Col156 (par ordre décroissant) ; tandis qu'un quart des souches bovines ne contenaient aucun plasmide et les trois quarts des souches restantes contenaient majoritairement un plasmide de type IncI1 (et, très rarement, un plasmide de type IncA/C2 ou IncI2). Bien que le ST152 soit considéré comme prédominant chez les animaux élevés en Amérique du Nord pour la production d'aliments (volailles, bovins), l'étude de Haley *et al.* (2019) montre que les souches de *S. Kentucky* ST152 ne représentent qu'une source mineure de cas cliniques humains aux USA (et plus particulièrement au Maryland où cette étude a été réalisée).

ST696

La consultation de la base de données EnteroBase (<https://enterobase.warwick.ac.uk/>) indique que des souches de *S. Kentucky* ST696 circulent chez l'Homme en Europe (y compris en France, *cf.* §3.3.2.), au Royaume Uni, aux USA, en Tunisie et en Thaïlande. Les souches non-humaines semblent rares. En effet, sur les 118 souches recensées dans EnteroBase (à la date du 16/08/2024) seules deux souches non-humaines étaient présentes : la première isolée de fèces de bovin, la seconde isolée d'un aliment (volaille). Les souches de ST696 ont été très rarement décrites dans la littérature. Les souches qui ont été décrites ne portaient pas l'îlot SGI-1 (Le Hello *et al.* 2012), et étaient sensibles aux antibiotiques (Le Hello *et al.* 2012) ou bien ne possédaient que peu de gènes de résistance, tels que *aac(6')*-*laa* (amikacin/tobramycin) et/ou *blaTEM-1B* (penicillines) (Tate *et al.* 2022 ; Biggel *et al.* 2022).

3.4.2. Analyse des données génomiques disponibles

Une analyse génomique des souches reçues par le CNR-ESS entre 2017 et 2022 de *S. Kentucky* isolées de cas de salmonelloses a été réalisée sous EnteroBase (Alikhan *et al.*, 2018 ; Achtman *et al.*, 2020 ; Zhou *et al.*, 2020) et incluait le typage par cgMLST, la construction d'un arbre couvrant minimal (*minimum spanning tree*) pour examiner les relations phylogénétiques entre les souches, ainsi que la recherche de gènes de résistance aux antibiotiques pour évaluer les profils d'antibiorésistance.

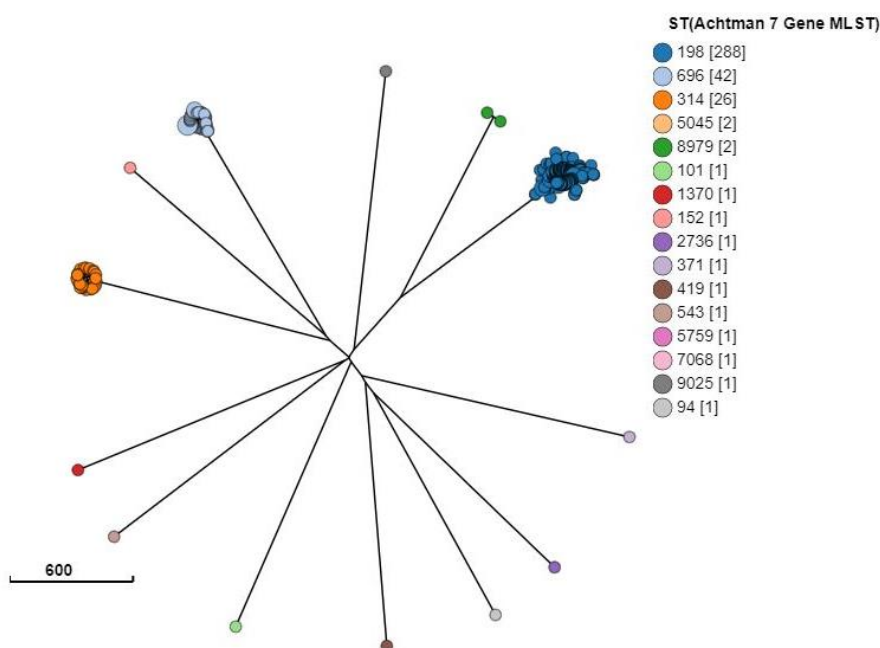


Figure 6A. *Minimum spanning tree* basé sur le cgMLST des 371 souches de *S. Kentucky* isolées par le CNR-ESS entre 2017 et 2022. Représentation des ST (7 locus MLST¹²), la couleur des nœuds indique le ST.

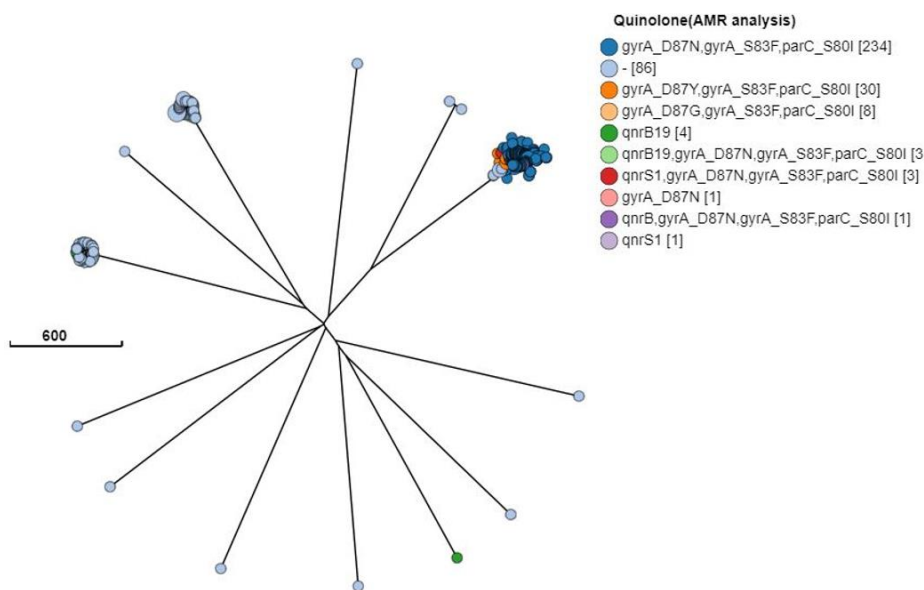


Figure 6B. *Minimum spanning tree* basé sur le cgMLST des 371 souches de *S. Kentucky* isolées par le CNR-ESS entre 2017 et 2022. Représentation de la résistance aux quinolones.

L'analyse cgMLST présentée sur la Figure 6A montre que la majorité des souches collectées par le CNR-ESS entre 2017 et 2022 pour le sérotype Kentucky appartenait au ST198 (77,6 %, n=371). Les ST696 et ST314 représentent respectivement 11,3 % et 7 % des isolats. Les distances génétiques basées sur le cgMLST entre les différents ST du sérotype *S. Kentucky* sont très importantes (>1000 différences alléliques). La Figure 6B représente la résistance aux quinolones de ces souches. Seules celles appartenant au ST198 sont porteuses des mutations *gyrA* associées au profil de résistance d'intérêt à la ciprofloxacine.

¹² Basée sur les 7 gènes de ménages *aroC*, *dnaN*, *hemD*, *hisD*, *purE*, *sucA* et *thrA*

La Figure 7 représente l'analyse cgMLST des souches du ST198, elle présente les distances génétiques entre les 288 souches appartenant à ce ST.

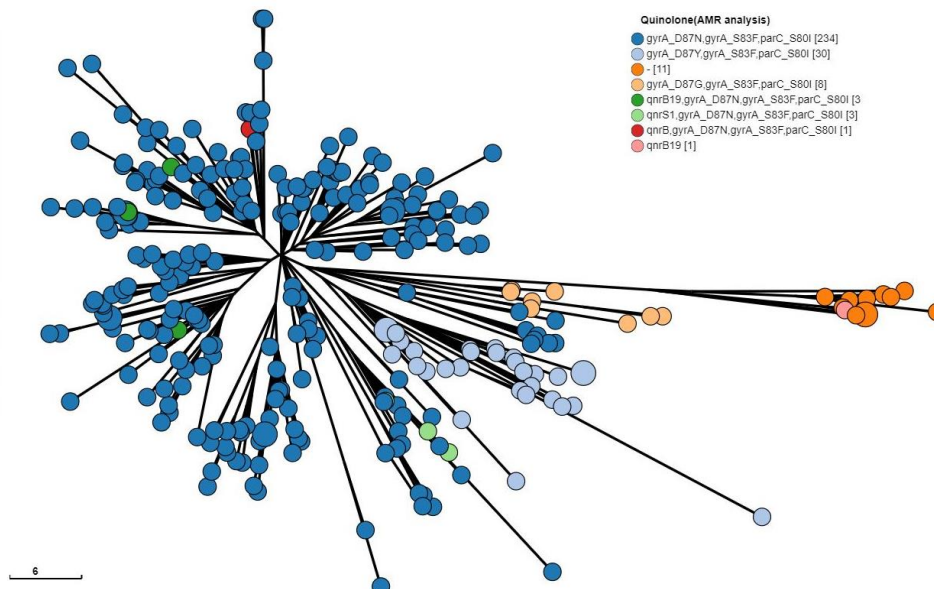


Figure 7. *Minimum spanning tree* basé sur le cgMLST des 288 souches de *S. Kentucky* ST198 isolées par le CNR entre 2017 et 2022.

La plupart des souches présentent des mutations sur le gène *gyrA*. Seul un sous-clade de 12 souches (ces souches appartiennent au sous-clade identifié HC₅₀ 114701 selon le numéro attribué sur Enterobase) ne présente pas de mutation. D'autres résistances peuvent être portées par les souches du ST198 (Annexe 5).

Points à retenir sur les profils d'antibiorésistance à risque sur la base de l'analyse des données disponibles

En France, les souches collectées par le CNR-ESS entre 2017 et 2022 pour le sérotype *S. Kentucky* appartiennent principalement au ST198 (77,6 % n=371). Les *S. Kentucky* ST696 et ST314 représentent respectivement 11,3 % et 7 % des isolats.

Le ST198 comporte deux clades ST198.1 et ST198.2, ce dernier se subdivisant en quatre sous-clades distincts (clades ST198.2-1 à 4). Ces sous-clades possèdent des profils et des supports génétiques de la résistance assez différents (sites de mutations chromosomiques dans *gyrA* et *parC*, variants de l'îlot génomique SG1, etc.)

La résistance à haut niveau à la ciprofloxacine est observée uniquement pour les souches *S. Kentucky* du ST198 et plus précisément celles qui appartiennent au sous-clade ST198.2. Ce phénotype de résistance est dû à un cumul de mutations chromosomiques (région QRDR) dans les gènes *gyrA* et *parC* notamment par la combinaison *gyrA-S83F_gyrA-D87N_parC-S80I*. De plus, l'acquisition d'un îlot génomique SG1 confère à ces souches un caractère multirésistant.

La diversité des profils et la possibilité d'accumulation de mécanismes de résistance supplémentaires est un point de vigilance important. L'émergence en Chine du sous-clade ST198.2-2 qualifié d'«ultra-résistant» (XDR) car présentant la somme des mutations chromosomiques des gènes *gyrA* et *parC*, du gène *qnrS1*, de l'îlot génomique SG11 et d'une région de multirésistance (MRR) justifie cette préoccupation.

3.5. Méthodes de caractérisation de l'antibiorésistance de *S. Kentucky*

3.5.1. Méthodes phénotypiques pour la caractérisation du haut niveau de résistance des *S. Kentucky* ST198

Dès les années 1950, un antibiogramme est défini comme toute analyse permettant la « détermination de la sensibilité d'une bactérie pathogène aux antibiotiques ». Les techniques qui ont été développées depuis sont nombreuses. Toutes sont basées sur la mesure d'une concentration active d'antibiotiques (Chabbert, 1985). L'antibiogramme tente d'apprécier l'activité bactériostatique d'un ou de plusieurs antibiotiques pour une bactérie isolée (Goldstein, 1985).

Toutefois, la moindre variation dans les conditions techniques peut occasionner des divergences dans le résultat. Ainsi, dès les années 1950, l'OMS a essayé de définir l'ensemble des conditions pour deux techniques principalement utilisées : la dilution en gélose et la diffusion aussi appelée méthodes des disques (Chabbert, 1985). Depuis 2006, la méthode de référence est la microdilution en bouillon selon la norme ISO 20776 parties 1 et 2.

Sachant que d'une part, la ciprofloxacine ou les autres quinolones ne posent aucune difficulté de solubilité ou de diffusion en milieu gélosé et que, d'autre part, *S. Kentucky* est une bactérie non exigeante à croissance rapide, le phénotype de résistance peut être caractérisé par n'importe laquelle des méthodes de routine (Kahlmeter & Turnidge, 2012). L'ensemble des méthodes phénotypiques, génériques ou commerciales, disponibles au moment de la rédaction de cet avis ont été référencées et évaluées selon différents critères (Tableau 7).

Pour des raisons de coût et de simplicité, la méthode de diffusion, aussi appelée méthode des disques ou méthode de Kirby-Bauer, reste la plus facile à implanter dans des laboratoires aux services des cliniciens humains ou vétérinaires (Kahlmeter & Turnidge, 2012). Les méthodes des concentrations critiques sont aussi utilisables de par leur facilité de mise en œuvre, mais ces méthodes ne sont pas standardisées et nécessiteraient une étape de validation avant d'être reconnues par l'autorité compétente. Enfin, la méthode de diffusion en gradient offre des résultats plus précis, est rapide et permet de tester une large gamme de concentrations. Toutefois, le prix d'achat est élevé et la manipulation est fastidieuse. Enfin, la méthode semi-automatisée de dilution en microplaques contenant les antibiotiques déshydratés aux concentrations *ad hoc* est de plus en plus étendue dans les laboratoires de biologie médicale. Toutefois, en santé animale, cette méthode est encore principalement réservée à un usage par les laboratoires de référence.

Le point commun entre toutes les méthodes est de mesurer la présence d'une multiplication bactérienne en présence d'une quantité donnée de l'antibiotique étudié. De nouvelles stratégies de lecture ne reposant pas sur des mesures de turbidité sont en cours de développement. Toutefois, au moment de la rédaction de cet avis, aucun de ces tests n'est utilisé ou utilisable en routine.

Quelle que soit la méthode choisie, chaque test ou série de tests devront être validés par l'utilisation de souches témoins positifs et/ou négatifs.

3.5.2. Méthodes génotypiques pour la caractérisation du haut niveau de résistance des *S. Kentucky* ST198

En raison de l'accumulation des mutations et/ou gènes de résistance au sein des souches de *S. Kentucky* hautement résistantes à la ciprofloxacine, la méthode la plus efficace pour leur caractérisation est le séquençage du génome complet (WGS). Toutefois, il s'agit encore d'une méthode réservée aux centres et laboratoires de référence ou de recherche et dont les délais de réalisation (préparation des extraits d'ADN, séquençage des souches et traitement bio-informatique des données) sont incompatibles avec la prise de décision rapide sur le terrain.

Actuellement, aucune méthode rapide de biologie moléculaire, comme par exemple la PCR (*Polymerase Chain Reaction*), ne semble pertinente, rentable et sûre pour détecter les souches de *S. Kentucky* hautement résistantes à la ciprofloxacine.

Points à retenir sur les méthodes de caractérisation de l'antibiorésistance des *S. Kentucky*

Afin de déterminer rapidement les profils d'antibiorésistance des souches de *S. Kentucky* isolées, il existe plusieurs **méthodes phénotypiques recommandables**. Sur la base de plusieurs critères dont la rapidité, la facilité d'utilisation, la fiabilité et le coût, il est recommandé d'utiliser par ordre de préférence la méthode de diffusion en milieu gélosé ou la méthode des disques (méthode déjà maîtrisée en santé animale), suivies de la méthode de diffusion en gradient (plus onéreuse), enfin la méthode des concentrations critiques (nécessitant un plus grand travail de validation de la méthode par le laboratoire de terrain). Actuellement, aucune méthode rapide de biologie moléculaire ne semble pertinente, rentable et sûre pour détecter les souches de *S. Kentucky* ST198 CipR hautement résistantes à la ciprofloxacine

Tableau 7. Caractéristiques des méthodes de routine pour mettre en évidence les phénotypes de résistance aux antibiotiques

Méthode	Principe	Coût	Accessibilité des réactifs	Charge de travail	Compétences du personnel	Possibilité d'automatisation	Standardisation	Flexibilité des molécules et des gammes de concentration testées
Dilution en milieu gélosé	Boîtes de pétri contenant des concentrations décroissantes de 2 en 2 de l'antibiotique à tester (méthode de référence avant 2006)	élevé	++	+++	++	+/- Ensemenceur de Steers.	+/- Volume de l'inoculum difficile à vérifier CLSI M07 EUCAST E.def 3.1	+++
Microdilution en bouillon	Méthode de référence depuis 2006	élevé	++	+++	++	-	+++ ISO 20776 EUCAST E. Dis 5.1 CLSI M07	+++
Diffusion en milieu gélosé	Méthodes des disques	faible	+++ Prêt à l'emploi, Plusieurs fournisseurs	+	+	Automates de lectures disponibles	+++ AFNOR U47-107 EUCAST CLSI M02	++
Méthodes des concentrations critiques	En milieu solide ou liquide, permet de tester une concentration d'antibiotique pertinente	faible	++	++	-	+/- avec un ensemenceur de Steers	+/-	+++
Diffusion en gradient	Méthode des bandelettes permettant d'estimer la valeur de CMI Etest (BioMerieux) MIC Test strip (Liofilchem)	élevé	+++ Prêt à l'emploi Plusieurs fournisseurs.	++	++	+/- Distributeurs de bandelettes+/- performants	+++ Toutefois, seuls les Etests® ont été extensivement validés	++

Avis de l'Anses

Saisine n°2023-SA-0071

Saisines liées n° 2023-AST-0069, 2023-AST-0070, 2023-SA-0053

Méthode	Principe	Coût	Accessibilité des réactifs	Charge de travail	Compétences du personnel	Possibilité d'automatisation	Standardisation	Flexibilité des molécules et des gammes de concentration testées
Microplaques à ensemercer contenant les gammes d'antibiotiques déshydratés aux concentrations <i>ad hoc</i>	Sensititre® (Thermo Fisher Scientific) ComASP® (Liofilchem)	élevé	+ Prêt à l'emploi 1 fournisseur majoritaire, concurrence rare	+	+	Ensemenceur de plaques calibrées, camera et logiciel d'aide à la lecture	+++ Se reporter au manuel fournisseur. Sensititre® est la marque la plus réputée EUCAST	-
Méthodes semi-automatisée	Microscan (Siemens) Vitek (BioMerieux) Phoenix (BD)	élevé	+ Prêt à l'emploi Plusieurs fournisseurs de qualité disparate	+	-	++	+++ Se reporter au manuel fournisseur EUCAST	-

+++ : Très importante ; ++ : Importante ; + : Moyenne ; +/- : Faible ; - : Très faible

3.5.3 Détermination du profil d'antibiorésistance des souches *S. Kentucky* par les laboratoires

L'arrêté du 27 février 2023 précise que la mise en évidence par le laboratoire d'analyse du sérotype *S. Kentucky* lors du dépistage en filière avicole (ponte et chair), doit être systématiquement complétée par la recherche de son profil d'antibiorésistance par le LNR Résistance antimicrobienne. Cette dernière étape augmente les délais d'obtention des résultats ainsi que les coûts associés.

Dans le but de faire évoluer cette étape, un état des lieux des pratiques habituelles des laboratoires d'analyses a été réalisé à l'aide d'un questionnaire. Celui-ci a été envoyé aux laboratoires des réseaux du LNR Résistance antimicrobienne et du LNR *Salmonella*, afin d'identifier leur routine en cas de détection d'une *S. Kentucky*.

Parmi les 54 laboratoires sollicités, 65 % ont répondu au questionnaire à la date de rédaction de cet avis. Parmi les répondants, 6 % des laboratoires ont mentionné n'avoir jamais eu le cas de détection de *S. Kentucky* dans leur laboratoire et par conséquent ne pas avoir été en mesure de répondre au questionnaire.

Les résultats montrent que dans 61 % des cas, la mise en évidence d'une *S. Kentucky* est systématiquement complétée par son profil d'antibiorésistance. La souche isolée est envoyée soit au LNR Résistance antimicrobienne soit au LNR *Salmonella* (pour transfert vers le LNR Résistance antimicrobienne). Parmi les laboratoires répondants, 79 % des laboratoires ont mentionné disposer des capacités analytiques permettant de réaliser l'analyse des profils d'antibiorésistance de *S. Kentucky* et 67 % sont intéressés par l'opportunité de faire cette analyse. Dans ce questionnaire, il avait également été suggéré la possibilité de sous-traiter cette étape de détermination du profil d'antibiorésistance à un laboratoire du réseau RESAPATH¹³, mais cette proposition n'intéresse que 36 % des laboratoires répondants.

3.6. Analyse des incertitudes

Les incertitudes relatives à la réalisation de l'expertise et les modalités de leur prise en compte par les experts sont présentées dans le tableau 8. Ces incertitudes sont principalement liées aux données de surveillance de l'antibiorésistance des salmonelles.

La détermination des profils d'antibiorésistance de *S. Kentucky* jugés préoccupants pour la santé publique s'est fondée principalement sur les données françaises de surveillance humaine de l'antibiorésistance. Il est cependant à noter que ces données recueillies par le CNR-ESS, ne sont pas exhaustives. Les souches reçues au CNR représenteraient environ 5 % des cas réels de salmonelloses humaines en France. Les souches de *S. Kentucky* transmises au CNR-ESS sont probablement issues des cas les plus sévères (prise en charge médicale ou échecs thérapeutiques). Par ailleurs, les informations relatives aux expositions des cas de *S. Kentucky* (séjour à l'étranger, aliment suspecté ou le contact avec animaux) sont manquantes. Toutefois, le séquençage et la réalisation d'antibiogrammes sur la quasi-totalité des souches humaines de *S. Kentucky* permettent de disposer de données suffisantes pour l'identification des profils à risque.

Afin d'évaluer la pertinence des mesures de lutte en filière avicole, les données de surveillance de la chaîne alimentaire ont également été examinées. Dans le cadre du programme de

¹³ Le réseau de surveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales (RESAPATH) est chargé de la surveillance de la résistance des germes bactériens responsables d'infections chez l'animal.

surveillance européen, la détection de *S. Kentucky* résistante à haut niveau à la ciprofloxacine n'est rapportée que par quelques pays. Néanmoins, le système de surveillance de l'antibiorésistance ne couvre pas les denrées alimentaires et les denrées importées (hors viandes fraîches de volailles, depuis 2022). En France, il existe par ailleurs une surveillance événementielle en filière avicole, dont la représentativité est faible en raison de l'existence de biais liés à la transmission des échantillons (alertes, manque de métadonnées, etc.). Les souches de *S. Kentucky* isolées des élevages avicoles ne sont pas séquencées et ne peuvent donc être comparées aux souches humaines.

Pour conclure, les données françaises de surveillance humaine ont permis de déterminer le profil d'antibiorésistance à risque de *S. Kentucky*. Toutefois, ces données et celles issues de la chaîne alimentaire ne permettent pas d'identifier les sources d'exposition humaine à *S. Kentucky*.

Tableau 8. Tableau des incertitudes

Volet de l'expertise	Sources d'incertitudes	Prise en compte	Impact sur les résultats de l'expertise
Données de surveillance humaine française	Les souches transmises au CNR-ESS ne représentent qu'environ 5% des cas réels et sont issues des cas les plus sévères (prise en charge médicale ou complexité de traitement)	Pas de prise en compte. Les données de surveillance présentées dans le rapport n'ont pas été corrigées par un facteur de sous déclaration / sous-diagnostic.	Les données de surveillance française ont été jugées suffisantes et complètes pour déterminer le profil à risque. Les souches sont séquencées et le profil d'antibiorésistance est déterminé sur toutes les souches reçues.
	Manque d'informations sur les expositions de certains cas de S. Kentucky (ex : séjour à l'étranger, aliment suspecté, contact avec animaux).	Pas de prise en compte.	Les données du CNR-ESS ne permettent pas d'identifier les sources d'exposition humaine à S. Kentucky en France.
Données de surveillance humaine européenne	Représentativité partielle des données de surveillance des salmonelloses humaines issues du rapport de l'EFSA-ECDC (estimée à 26,2 % des cas réels). Diversité des systèmes de surveillance des salmonelloses humaines et de l'antibiorésistance dans les états membres de l'UE/EEE. Tous les antibiotiques du panel ne sont pas testés dans tous les pays en raison des habitudes de prescription locales ou nationales et/ou les lignes directrices en matière de traitement.	Pas de prise en compte. Les données de surveillance présentées dans le rapport n'ont pas été corrigées par un facteur de sous déclaration / sous-diagnostic.	Non qualifiable.
Données de surveillance de la chaîne alimentaire française	Données de surveillance événementielle de l'antibiorésistance en filière avicole : faible représentativité des données de surveillance en raison de l'existence de biais liés à la motivation de l'envoi des échantillons (alertes, enquêtes, manque de métadonnées...).	Pas de prise en compte. Les données de surveillance événementielle ont été analysées.	Sous-estimation et/ou surestimation possible de la prévalence de S. Kentucky en filière avicole en France.

Volet de l'expertise	Sources d'incertitudes	Prise en compte	Impact sur les résultats de l'expertise
	<p>Absence de surveillance de l'antibiorésistance des salmonelles dans les denrées alimentaires</p> <p>Manque de données génomiques : absence de séquençage systématique des souches de S. Kentucky isolées en filière avicole.</p>	<p>Pas de prise en compte.</p>	<p>Les données existantes ne permettent pas d'identifier l'ensemble des sources d'exposition alimentaire à S. Kentucky en France.</p>
<p>Données de surveillance de la chaîne alimentaire européenne</p>	<p>Les données de surveillance de S. Kentucky issues du rapport de l'EFSA-ECDC portent sur un faible nombre d'isolats rapportés par quelques pays.</p> <p>Jusqu'en 2022, absence de surveillance des échantillons de viandes fraîches de volaille en provenance de pays tiers (importation). Les autres catégories de denrées alimentaires importées ne sont pas surveillées.</p> <p>Manque de données génomiques : absence de séquençage systématique des souches de S. Kentucky isolées en filière avicole.</p>	<p>Pas de prise en compte.</p>	<p>Les données existantes ne permettent pas d'identifier les sources d'exposition humaine à S. Kentucky.</p>

3.7. Conclusions et recommandations du CES BIORISK

Question 1 : Définir les profils d'antibiorésistance de *S. Kentucky* considérés comme dangereux pour la santé publique et devant faire l'objet de mesures de lutte

Le profil d'antibiorésistance de *S. Kentucky* préoccupant en termes de santé publique correspond à une résistance à haut niveau à la ciprofloxacine. Le seuil définissant un haut niveau de résistance sera choisi selon la méthode et le contexte de l'analyse. Les souches présentant ce profil devraient prioritairement faire l'objet de mesures de surveillance et de lutte telles que définies par l'arrêté du 27 février 2023. Parmi les souches résistantes à haut niveau à la ciprofloxacine, certaines sont également résistantes au céfotaxime. Il s'agit de deux antibiotiques critiques en médecine humaine pour le traitement des cas graves de salmonellose humaine.

Les souches qui circulent en Afrique, Asie et Europe appartiennent au « ST198 CipR » (CipR pour ciprofloxacine-résistant). Ce phénotype de résistance est lié à la présence d'un cumul de mutations chromosomiques (région QRDR) dans les gènes *gyrA* et *parC* notamment par la combinaison *gyrA*-S83F_*gyrA*-D87N_ *parC*-S80I. En Chine, le sous-clade ST198.2-2 a émergé ; il est qualifié d'« ultra-résistant » (XDR) car il cumule des mutations chromosomiques des gènes *gyrA* et *parC*, la présence du gène *qnrS1*, de l'îlot génomique SGI1 et d'une région de multirésistance (MRR). La diversité des profils de résistance et la possibilité d'accumulation de mécanismes de résistance aux antibiotiques chez *S. Kentucky* est un point de vigilance important.

En France, *S. Kentucky* ne représente pas un sérotype fréquent chez l'Homme. En effet, en 2022, *S. Kentucky* était le 9^e sérotype impliqué dans les cas humains de salmonellose en France (143 souches/12117) et le 11^e sérotype en Europe (344 souches/47122). Toutefois, dans la population humaine, la résistance à haut niveau à la ciprofloxacine, antibiotique critique, est rencontrée majoritairement (de l'ordre de 2/3 des isolats) chez *S. Kentucky*, en France et en Europe.

En France sur la période 2014-2022, tous programmes de surveillance confondus - surveillance programmée et surveillance événementielle - aucune souche de *S. Kentucky* détectée en filière avicole n'était résistante à haut niveau à la ciprofloxacine. Il est à noter une surreprésentation des isolats de *S. Kentucky* provenant des départements d'Outre-Mer.

Il ne semble pas que les souches de *S. Kentucky* résistantes à haut niveau à la ciprofloxacine, et responsables de cas humains, proviennent des élevages avicoles français. En revanche, des souches « ST198 CipR » ont été détectées dans des élevages avicoles dans d'autres pays européens. Ainsi, il apparaît nécessaire d'explorer d'autres sources d'exposition telles que la manipulation ou la consommation de denrées alimentaires (dont les viandes fraîches de volaille) provenant d'autre pays de l'UE ou de pays tiers, l'acquisition lors d'un séjour à l'étranger dans une zone de circulation de ces souches, ou le contact direct avec des animaux de production ou de compagnie.

Question 2 : Définir les méthodes analytiques qui permettent de mettre en évidence en routine ces profils d'antibiorésistance et la liste des laboratoires disposant de ces capacités analytiques

Du fait des caractéristiques de croissance rapide des *S. Kentucky* et de la bonne solubilité de la ciprofloxacine en milieu liquide ou solide, le phénotype de résistance de ce sérotype peut être rapidement caractérisé par plusieurs méthodes reconnues et utilisées en routine. Sur la base de plusieurs critères tels que la rapidité, la facilité d'utilisation, la fiabilité et le coût, **il est recommandé d'utiliser la méthode de diffusion en milieu gélosé (méthode des disques ou méthode de Kirby-Bauer), la méthode de diffusion en gradient ou la méthode des concentrations critiques.**

Un questionnaire transmis par le LNR *Salmonella* aux laboratoires des réseaux du LNR *Salmonella* et du LNR Résistance antimicrobienne, a permis d'établir que la plupart des laboratoires de ces réseaux ayant répondu, possédaient la capacité de mettre en œuvre la méthode de diffusion en milieu gélosé (NF U 47-107) pour déterminer le profil d'antibiorésistance de souches de *Salmonella* spp. Il est à noter que cette proportion pourrait évoluer, car elle est basée sur les réponses obtenues au moment de la rédaction de ce présent avis.

En raison de l'accumulation des mutations et/ou gènes de résistance au sein des souches de *S. Kentucky* hautement résistantes à la ciprofloxacine, la méthode génotypique la plus efficace est le séquençage du génome complet (WGS). Toutefois, il s'agit d'une méthode dont la mise en œuvre nécessite des moyens matériels et humains spécifiques, et dont les délais de réalisation (plusieurs semaines) sont incompatibles avec la prise de décision rapide sur le terrain. Actuellement, aucune méthode rapide de biologie moléculaire ne semble pertinente, rentable et sûre pour détecter les souches de *S. Kentucky* « ST198 CipR ».

Toutefois, les méthodes utilisées en routine par les laboratoires sont susceptibles d'évoluer.

Recommandations :

Le CES BIORISK rappelle que dans le cadre d'un avis de l'Anses émis en 2023 (Anses 2023), les experts du GT « Antibiorésistance animaux » (GT ABR animaux) ont formulé différentes recommandations relatives à la liste des onze couples « bactérie/famille d'antibiotiques » qui doivent faire l'objet d'une surveillance prioritaire dans le secteur animal, en raison de leur intérêt majeur pour la santé publique. Par conséquent, et tenant compte du champ d'expertise de cette saisine, ces recommandations s'appliquent également aux salmonelles résistantes aux fluoroquinolones et/ou aux C3G, classées dans le groupe « hautement prioritaire » de la liste.

Les fluoroquinolones (ciprofloxacine) et les C3G sont des antibiotiques critiques pour le traitement des cas graves de salmonellose humaine. Pour cette raison, le CES recommande d'élargir la surveillance de ces profils d'antibiorésistance préoccupants en termes de santé publique à d'autres sérotypes de salmonelles.

Le CES recommande par ailleurs de conduire des études d'attribution de sources, notamment basées sur des données génomiques, afin d'identifier et de quantifier l'importance relative de

différentes sources (réservoirs et aliments) associées aux cas humains d'infection à *S. Kentucky* résistantes à haut niveau à la ciprofloxacine.

Aussi, il apparaît nécessaire :

- d'améliorer la mise en œuvre des antibiogrammes (avec une ouverture possible de ces analyses à d'autres laboratoires que le LNR Résistance antimicrobienne) ;
- d'améliorer la transmission des souches isolées en production animale au LNR *Salmonella* ;
- de séquencer le génome des souches de *Salmonella spp.* isolées de la chaîne alimentaire (toutes filières animales et végétales, incluant les aliments importés) et de comparer leur profil d'antibiorésistance à celui des souches isolées de cas cliniques ;
- de partager et de mettre en commun les données génomiques liées à l'antibiorésistance entre les différents secteurs (animal, environnement, humain) dans le cadre des dispositifs mis en place pour la surveillance intégrée de l'antibiorésistance en France et en Europe.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions et recommandations du CES BIORISK relatives aux modalités de surveillance de *Salmonella Kentucky* et de son antibiorésistance en filière avicole.

Dans son avis publié en 2023, l'Anses a établi une liste de couples « bactérie/famille d'antibiotiques » prioritaires, jugés préoccupants en termes de santé publique et a émis des recommandations en vue de leur surveillance chez les animaux de production. Les couples Entérobacterales/ C3-4G et Entérobacterales/ fluoroquinolones (auxquels appartiennent les souches de *S. Kentucky* résistantes à haut niveau à la ciprofloxacine) sont classés dans le groupe « hautement prioritaire » de cette liste. Ainsi les recommandations émises sur le renforcement de la surveillance des couples « hautement prioritaires » s'appliquent aux *S. Kentucky* et plus largement aux salmonelles résistantes aux fluoroquinolones et/ou aux C3G.

Le profil d'antibiorésistance de *S. Kentucky* préoccupant en termes de santé publique correspond à une résistance à haut niveau à la ciprofloxacine. Concernant les méthodes d'analyse permettant leur détection, l'Anses souligne qu'actuellement, aucune méthode rapide de biologie moléculaire ne semble suffisamment fiable. Cependant, il existe plusieurs méthodes phénotypiques permettant de déterminer les profils d'antibiorésistance des souches de *S. Kentucky* isolées qui peuvent être mises en place en routine par une bonne partie des laboratoires des réseaux du LNR *Salmonella* et du LNR Résistance antimicrobienne.

Cependant, au vu des données de surveillance actuelles, la contribution de la filière avicole française aux cas humains de *S. Kentucky* présentant une résistance à haut niveau à la ciprofloxacine, apparaît à ce jour très limitée. Afin d'identifier les sources d'exposition à *S. Kentucky*, d'autres filières alimentaires (incluant les aliments importés) devraient faire l'objet d'une surveillance de l'antibiorésistance. L'Agence recommande le séquençage du génome entier des souches de *Salmonella spp.* isolées de la chaîne alimentaire et la comparaison de leur profil d'antibiorésistance à celui des souches isolées en médecine humaine.

Enfin, dans une approche « Une seule santé », l'Agence recommande de conduire des études d'attribution de sources, notamment basées sur les données génomiques, afin de quantifier la

contribution relative des réservoirs animaux, de l'environnement et des aliments au fardeau des infections bactériennes résistantes aux antibiotiques chez les humains.

Plus généralement, l'antibiorésistance constitue un enjeu majeur de santé globale dont la maîtrise implique des acteurs des santés humaine et animale. Pour rappel, la France occupe actuellement le 4^{ème} rang des pays européens les plus consommateurs d'antibiotiques depuis plusieurs années malgré une baisse de l'exposition globale aux antibiotiques en santé humaine et en santé animale. Du fait de la mise en œuvre du plan Ecoantibio 3 applicable en santé animale, une diminution de l'utilisation des antibiotiques critiques que sont les fluoroquinolones et céphalosporines de 3^{ème} génération est observée. Le maintien des actions de sensibilisation au bon usage des antibiotiques auprès des acteurs concernées est donc primordial.

Pr Benoît Vallet

MOTS- CLÉS

Salmonella ; S. Kentucky, surveillance, résistance aux antibiotiques, filière avicole

Salmonella; S. Kentucky, monitoring, antimicrobial resistance, poultry

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2024). Avis relatif aux modalités de surveillance *Salmonella* Kentucky en filière avicole (saisine 2023-SA-0071). Maisons-Alfort : Anses, 55 p.

BIBLIOGRAPHIE

Publications

- Achtman, Mark, Zhemin Zhou, Nabil-Fareed Alikhan, William Tyne, Julian Parkhill, Martin Cormican, Chien-Shun Chiou, et al. 2021. « Genomic diversity of *Salmonella enterica* - The UoWUCC 10K genomes project ». *Wellcome Open Research* 5 (février) : 223. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.16291.2>.
- Alikhan, Nabil-Fareed, Zhemin Zhou, Martin J. Sergeant, et Mark Achtman. 2018. « A genomic overview of the population structure of *Salmonella* ». *PLoS genetics* 14 (4) : e1007261. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007261>.
- Anger, Béatrice, Bruneau Mireille, Claire Chauvin, Paméla Houée, Murielle Gaugain, Sophie Granier, Isabelle Kempf, et al. s. d. « Antibiorésistance des bactéries zoonotiques et commensales isolées chez les animaux producteurs d'aliments et leurs denrées - Bilan 2014-2020 ».
- Anses (2018). Attribution des sources des maladies infectieuses d'origine alimentaire - Partie 2 : Analyse des données épidémiologiques (saisine 2015-SA-0162). Maisons-Alfort : Anses, 15 p.
- Anses (2023). Élaboration d'une liste de combinaisons « bactérie/famille d'antibiotiques » d'intérêt prioritaire dans le contrôle de la diffusion de l'antibiorésistance de l'animal à l'humain et propositions de mesures techniques en appui au gestionnaire (saisine 2020-SA-0066). Maisons-Alfort : Anses, 32 p.
- Biggel, Michael, Danai Etter, Sabrina Corti, Peter Brodmann, Roger Stephan, Monika Ehling-Schulz, et Sophia Johler. 2021. « Whole Genome Sequencing Reveals Biopesticidal Origin of *Bacillus thuringiensis* in Foods ». *Frontiers in Microbiology* 12 : 775669. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.775669>.
- Boyd, D., G. A. Peters, A. Cloeckaert, K. S. Boumedine, E. Chaslus-Dancla, H. Imberechts, et M. R. Mulvey. 2001. « Complete nucleotide sequence of a 43-kilobase genomic island associated with the multidrug resistance region of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104 and its identification in phage type DT120 and serovar Agona ». *Journal of Bacteriology* 183 (19) : 5725-32. <https://doi.org/10.1128/JB.183.19.5725-5732.2001>.
- Chen, Honghu, Jingjie Song, Xianying Zeng, Dandan Chen, Rongchang Chen, Chen Qiu, et Kai Zhou. 2021. « National Prevalence of *Salmonella enterica* Serotype Kentucky ST198 with High-Level Resistance to Ciprofloxacin and Extended-Spectrum Cephalosporins in China, 2013 to 2017 ». Sous la direction de Zackery Bulman. *mSystems* 6 (1) : e00935-20. <https://doi.org/10.1128/mSystems.00935-20>.

- Chen, Zhengquan, Jie Bai, Xibin Zhang, Shaojun Wang, Kaifeng Chen, Qijie Lin, Chenggang Xu, et al. 2021. « Highly prevalent multidrug resistance and QRDR mutations in *Salmonella* isolated from chicken, pork and duck meat in Southern China, 2018–2019 ». *International Journal of Food Microbiology* 340 (février) : 109055. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2021.109055>.
- Collineau, Lucie. 2023. « Vers une approche « One health » de la surveillance de l'antibiorésistance en France / Towards One Health surveillance of antimicrobial resistance in France ».
- CLSI. 2012. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Second Informational Supplement. CLSI document M100-S22 (ISBN 1-56238-785-5 [Print]; ISBN 1-56238-786-3 [Electronic]). Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087 USA, 2012.
- CLSI. 2018. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically. 11th ed. CLSI standard M07 (ISBN 1-56238-836-3 [Print]; ISBN 1-56238-837-1 [Electronic]). Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087 USA, 2018.
- CNR-ESS. 2017. Rapport annuel d'activité 2017 (année d'exercice 2016) du CNR-ESS. Disponible depuis : <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/escherichia-coli-shigella-salmonella/rapports-d-activite>
- CNR-ESS. 2022. Rapport annuel d'activité 2022 (année d'exercice 2021) du CNR-ESS. Disponible depuis : <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/escherichia-coli-shigella-salmonella/rapports-d-activite>
- CNR-ESS. 2023. Rapport annuel d'activité 2023 (année d'exercice 2022) du CNR-ESS. Disponible depuis : <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/escherichia-coli-shigella-salmonella/rapports-d-activite>
- DGAL. 2021 Surveillance sanitaire des denrées animales et végétales et des aliments pour animaux : Bilan 2020 des plans de surveillance et plans de contrôle. <https://agriculture.gouv.fr/plans-de-surveillance-et-de-controle>, 180 p.
- DGAL. 2022. Surveillance sanitaire des denrées animales et végétales et des aliments pour animaux : Bilan 2021 des plans de surveillance et plans de contrôle. <https://agriculture.gouv.fr/plans-de-surveillance-et-de-controle>, 132 p.
- EFSA et ECDC. 2017. « The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2015 ». *EFSA Journal* 15 (2). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4694>.
- EFSA et ECDC. 2018. « The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2016 ». *EFSA Journal* 16 (2). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5182>.
- EFSA et ECDC. 2019. « The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2017 ». *EFSA Journal* 17 (2). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5598>.
- EFSA et ECDC. 2020. « The European Union Summary Report on Antimicrobial Resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2017/2018 ». *EFSA Journal* 18 (3). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6007>.
- EFSA et ECDC. 2021. « The European Union Summary Report on Antimicrobial Resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2018/2019 ». *EFSA Journal* 19 (4). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6490>.
- EFSA et ECDC. 2022. « The European Union Summary Report on Antimicrobial Resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2019–2020 ». *EFSA Journal* 20 (3). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2022.7209>.
- EFSA et ECDC. 2023. « The European Union Summary Report on Antimicrobial Resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2020/2021 ». *EFSA Journal* 21 (3). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2023.7867>.

- EFSA et ECDC. 2024. « The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2021–2022 ». *EFSA Journal* 22 (2). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2024.8583>.
- EUCAST – ESCMID. 2000. Determination of minimum inhibitory concentrations (MICs) of antibacterial agents by agar dilution ». 2000. *Clinical Microbiology and Infection* 6 (9) : 509-15. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.2000.00142.x>.
- EUCAST – ESCMID. 2003. EUCAST Discussion Document E. Dis 5.1: determination of minimum inhibitory concentrations (MICs) of antibacterial agents by broth dilution. *Clinical Microbiology and Infection* 2003; 9(insert):1-7. https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/MIC_testing/Edis5.1_broth_dilution.pdf
- Fang, Lei, Guankai Lin, Yi Li, Qiange Lin, Huihuang Lou, Meifeng Lin, Yuqin Hu, et al. 2022. « Genomic characterization of *Salmonella enterica* serovar Kentucky and London recovered from food and human salmonellosis in Zhejiang Province, China (2016–2021) ». *Frontiers in Microbiology* 13 (août) : 961739. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.961739>.
- FAO. 2024. *The International FAO Antimicrobial Resistance Monitoring (InFARM) system*. 2024. FAO. <https://doi.org/10.4060/cd0805en>.
- Gu, Dan, Zhenyu Wang, Yuqi Tian, Xilong Kang, Chuang Meng, Xiang Chen, Zhiming Pan, et Xinan Jiao. 2020. « Prevalence of *Salmonella* Isolates and Their Distribution Based on Whole-Genome Sequence in a Chicken Slaughterhouse in Jiangsu, China ». *Frontiers in Veterinary Science* 7 (février) : 29. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00029>.
- Guillier, Laurent, Anne Thébaud, Philippe Fravallo, Lapo Mughini-Gras, Nathalie Jourdan-da Silva, Julie David, Pauline Kooh, Vasco Cadavez, et Ursula Gonzales-Barron. 2021. « Risk factors for sporadic salmonellosis: a systematic review and meta-analysis ». *Microbial Risk Analysis, Risk factors for sporadic foodborne diseases by meta-analysis of observational studies*, 17 (avril) : 100138. <https://doi.org/10.1016/j.mran.2020.100138>.
- Haley, B.J., S.W. Kim, J. Haendiges, E. Keller, D. Torpey, A. Kim, K. Crocker, R.A. Myers, et J.A.S. Van Kessel. 2019. « *Salmonella enterica* serovar Kentucky recovered from human clinical cases in Maryland, USA (2011–2015) ». *Zoonoses and Public Health* 66 (4) : 382-92. <https://doi.org/10.1111/zph.12571>.
- Hawkey, Jane, Simon Le Hello, Benoît Doublet, Sophie A. Granier, Rene S. Hendriksen, W. Florian Fricke, Pieter-Jan Ceysens, et al. 2019. « Global phylogenomics of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serotype Kentucky ST198 ». *Microbial Genomics* 5 (7). <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000269>.
- Horstmann, Julia A., Michele Lunelli, Hélène Cazzola, Johannes Heidemann, Caroline Kühne, Pascal Steffen, Sandra Szefs, et al. 2020. « Methylation of *Salmonella* Typhimurium flagella promotes bacterial adhesion and host cell invasion ». *Nature Communications* 11 (1) : 2013. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15738-3>.
- Le Hello, S., R. S. Hendriksen, B. Doublet, I. Fisher, E. M. Nielsen, J. M. Whichard, B. Bouchrif, et al. 2011. « International Spread of an Epidemic Population of *Salmonella enterica* Serotype Kentucky ST198 Resistant to Ciprofloxacin ». *Journal of Infectious Diseases* 204 (5) : 675-84. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir409>.
- Le Hello, Simon, Dorothée Harrois, Brahim Bouchrif, Lucile Sontag, Dalèle Elhani, Véronique Guibert, Khalid Zerouali, et François-Xavier Weill. 2013. « Highly drug-resistant *Salmonella enterica* serotype Kentucky ST198-X1: a microbiological study ». *The Lancet Infectious Diseases* 13 (8) : 672-79. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70124-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70124-5).
- Liu, Bowen, Chuang Meng, Zhenyu Wang, Qing Li, Chen Xu, Xilong Kang, Lei Chen, Fan Wang, Xinan Jiao, et Zhiming Pan. 2024. « Prevalence and transmission of extensively drug-resistant *Salmonella enterica* serovar Kentucky ST198 based on whole-genome sequence in an intensive laying hen farm in Jiangsu, China ». *Poultry Science* 103 (6) : 103608. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2024.103608>.
- Nair, S., P. Ashton, M. Doumith, S. Connell, A. Painset, S. Mwaigwisya, G. Langridge, E. de Pinna, G. Godbole, et M. Day. 2016. « WGS for surveillance of antimicrobial

- resistance: A pilot study to detect the prevalence and mechanism of resistance to azithromycin in a UK population of non-typhoidal Salmonella ». *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 71 (12) : 3400-3408. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw318>.
- OMS. 2019. Liste OMS des antibiotiques d'importance critique pour la médecine humaine (liste CIA). Organisation mondiale de la Santé (Genève). <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325035>.
- OMS. 2024. « WHO bacterial priority pathogens list, 2024: Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance ». <https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461>.
- Perrin-Guyomard, Agnès, Mireille Bruneau, Gwenaëlle Mourand, Isabelle Kempf, Diane Cuzzucoli, and Sophie A. Granier. "Dispositif Français De Surveillance De La Résistance Aux Antibiotiques Des Bactéries Zoonotiques Et Commensales Isolées Chez Les Animaux D'élevage Et Dans Les Denrées Alimentaires D'origine Animale." [In FR]. *Bulletin épidémiologique, Santé animale - Alimentation* 96, no. 3 (2023): 1-12
- Richards, A.K., S. Kue, C.G. Norris, et N.W. Shariat. 2023. « Genomic and phenotypic characterization of Salmonella enterica serovar Kentucky ». *Microbial Genomics* 9 (9). <https://doi.org/10.1099/mgen.0.001089>.
- Samper-Cativiela, C., B. Diéguez-Roda, F.T. da Roza, M. Ugarte-Ruiz, E. Elnekave, S. Lim, M. Hernández, et al. 2022. « Genomic characterization of multidrug-resistant Salmonella serovar Kentucky ST198 isolated in poultry flocks in Spain (2011–2017) ». *Microbial Genomics* 8 (3). <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000773>.
- She, Yiyang, Yixiang Jiang, Miaomiao Luo, Xiangke Duan, Li Xie, Chao Yang, Liangcai Xu, et al. 2023. « Emergence of chromosomally located blaCTX-M-14b and qnrS1 in Salmonella enterica serotype Kentucky ST198 in China ». *International Journal of Antimicrobial Agents* 62 (3) : 106896. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2023.106896>.
- Sheng, Huanjing, Jia Suo, Jinghan Dai, Siyue Wang, Mei Li, Li Su, Mengyuan Cao, et al. 2023. « Prevalence, antibiotic susceptibility and genomic analysis of Salmonella from retail meats in Shaanxi, China ». *International Journal of Food Microbiology* 403 (octobre) : 110305. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2023.110305>.
- Slowey, R., S.W. Kim, D. Prendergast, G. Madigan, J.A.S. Van Kessel, et B.J. Haley. 2022. « Genomic diversity and resistome profiles of Salmonella enterica subsp. enterica serovar Kentucky isolated from food and animal sources in Ireland ». *Zoonoses and Public Health* 69 (1) : 1-12. <https://doi.org/10.1111/zph.12884>.
- Tasmin, R., N.A. Hasan, C.J. Grim, A. Grant, S.Y. Choi, M.S. Alam, R. Bell, et al. 2017. « Genotypic and phenotypic characterization of multidrug resistant Salmonella Typhimurium and Salmonella Kentucky strains recovered from chicken carcasses ». *PLoS ONE* 12 (5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176938>.
- Tate, Heather, Chih-Hao Hsu, Jessica C. Chen, Jing Han, Steven L. Foley, Jason P. Folster, Louise K. Francois Watkins, et al. 2022. « Genomic Diversity, Antimicrobial Resistance, and Virulence Gene Profiles of Salmonella Serovar Kentucky Isolated from Humans, Food, and Animal Ceca Content Sources in the United States ». *Foodborne Pathogens and Disease* 19 (8) : 509-21. <https://doi.org/10.1089/fpd.2022.0005>.
- Van Cauteren, Dieter, Yann Le Strat, Cécile Sommen, Mathias Bruyand, Mathieu Tourdjman, Nathalie Jourdan Da Silva, Elisabeth Couturier, Nelly Fournet, Henriette De Valk, et Jean-Claude Desenclos. 2017. « Estimated Annual Numbers of Foodborne Pathogen-Associated Illnesses, Hospitalizations, and Deaths, France, 2008–2013 ». *Emerging Infectious Diseases* 23 (9) : 1486-92. <https://doi.org/10.3201/eid2309.170081>.
- Wang, Shaojun, Xinmeng Liao, Zhiying Xiong, Qijie Lin, Junping Wen, Chenggang Xu, Xiaoyun Qu, Kaifeng Chen, et Jianmin Zhang. 2021. « Characterization of the emerging multidrug-resistant Salmonella enterica serotype Kentucky ST314 in China ». *Zoonoses and Public Health* 68 (6) : 622-29. <https://doi.org/10.1111/zph.12850>.
- Wang, Yu-Ting, Chang-Wei Lei, Si-Yi Liu, Xuan Chen, Yu-Feng Gao, Yu Zhang, Yizhi Tang, Anyun Zhang, Xin Yang, et Hong-Ning Wang. 2021. « Tracking Salmonella enterica by whole genome sequencing of isolates recovered from broiler chickens in a poultry

- production system ». *International Journal of Food Microbiology* 350 (juillet) : 109246. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2021.109246>.
- Wang, Zhenyu, Yue Jiang, Haiyan Xu, Xinan Jiao, Jing Wang, et Qiuchun Li. 2023. « Poultry production as the main reservoir of ciprofloxacin- and tigecycline-resistant extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Salmonella enterica* serovar Kentucky ST198.2-2 causing human infections in China ». Sous la direction de Edward G. Dudley. *Applied and Environmental Microbiology* 89 (9) : e00944-23. <https://doi.org/10.1128/aem.00944-23>.
- Weill, Francois-Xavier, Sophie Bertrand, Françoise Guesnier, Sylvie Baucheron, Patrick A.D. Grimont, et Axel Cloeckaert. 2006. « Ciprofloxacin-resistant *Salmonella* Kentucky in Travelers ». *Emerging Infectious Diseases* 12 (10) : 1611-12. <https://doi.org/10.3201/eid1210.060589>.
- Wheeler, Nicole E., Paul P. Gardner, et Lars Barquist. 2018. « Machine learning identifies signatures of host adaptation in the bacterial pathogen *Salmonella enterica* ». *PLoS genetics* 14 (5) : e1007333. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007333>.
- World Health Organization. 2015. *WHO estimates of the global burden of foodborne diseases: foodborne disease burden epidemiology reference group 2007-2015*. Geneva : World Health Organization. <https://iris.who.int/handle/10665/199350>.
- Xiong, Zhiying, Shaojun Wang, Yumei Huang, Yuan Gao, Haiyan Shen, Zhengquan Chen, Jie Bai, et al. 2020a. « Ciprofloxacin-Resistant *Salmonella enterica* Serovar Kentucky ST198 in Broiler Chicken Supply Chain and Patients, China, 2010–2016 ». *Microorganisms* 8 (1) : 140. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8010140>.
- Zhang, Lina, Ying Fu, Zhiying Xiong, Yeben Ma, Yihuan Wei, Xiaoyun Qu, Hongxia Zhang, Jianmin Zhang, et Ming Liao. 2018. « Highly Prevalent Multidrug-Resistant *Salmonella* From Chicken and Pork Meat at Retail Markets in Guangdong, China ». *Frontiers in Microbiology* 9 (septembre) : 2104. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02104>.
- Zhao, Cheng, Yu Wang, Ranya Mulchandani, et Thomas P. Van Boeckel. 2024. « Global surveillance of antimicrobial resistance in food animals using priority drugs maps ». *Nature Communications* 15 (1) : 763. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-45111-7>.
- Zhou, Zhemin, Nabil-Fareed Alikhan, Khaled Mohamed, Yulei Fan, Agama Study Group, et Mark Achtman. 2020. « The Enterobase user's guide, with case studies on *Salmonella* transmissions, *Yersinia pestis* phylogeny, and *Escherichia* core genomic diversity ». *Genome Research* 30 (1) : 138-52. <https://doi.org/10.1101/gr.251678.119>.

Législation et réglementation

Instructions techniques

Instruction technique DGAL/SDSPA/2015-390 du 22/04/2015 relative à l'inscription du sérotype *Salmonella* Kentucky comme danger sanitaire de première catégorie pour les espèces de volailles faisant l'objet d'un plan officiel de lutte obligatoire.

Arrêtés

Arrêté du 3 mai 2022 listant les maladies animales réglementées d'intérêt national en application de l'article L. 221-1 du code rural et de la pêche maritime - Légifrance

Arrêté du 27 février 2023 relatif à la lutte contre les infections à *Salmonella* dans les troupeaux de l'espèce *Gallus gallus* en filière ponte d'oeufs de consommation et dans les troupeaux de reproducteurs de l'espèce *Gallus gallus* ou *Meleagris gallopavo* - Légifrance

Décisions

Décision d'exécution (UE) 2018/945 de la Commission du 22 juin 2018 relative aux maladies transmissibles et aux problèmes sanitaires particuliers connexes qui doivent être couverts par la surveillance épidémiologique ainsi qu'aux définitions de cas correspondantes.

Décision d'exécution (UE) 2020/1729 de la Commission du 17 novembre 2020 concernant la surveillance et la présentation de rapports relatifs à la résistance aux antimicrobiens chez les bactéries zoonotiques et commensales et abrogeant la décision d'exécution 2013/652/UE dont les modalités furent applicables jusqu'au 31 décembre 2020.

Directives

Directive 2003/99/CE du 17 novembre 2003 concernant la surveillance des zoonoses et des agents zoonotiques, modifiant la décision 90/424/CEE du Conseil et abrogeant la directive 92/117/CEE du Conseil.

Règlements

Règlement (CE) 2160/2003 du 17 novembre 2003 sur le contrôle des salmonelles et d'autres agents zoonotiques spécifiques présents dans la chaîne alimentaire.

Normes

ISO 20776-1 (Juillet 2020) : Sensibilité in vitro des agents infectieux et évaluation des performances des dispositifs pour antibiogrammes - Partie 1 : méthode de référence de microdilution en bouillon pour la détermination de la sensibilité in vitro aux agents antimicrobiens des bactéries aérobies à croissance rapide impliquées dans les maladies infectieuses

NF U47-107 (Décembre 2012) : Méthodes d'analyse en santé animale - Guide de réalisation des antibiogrammes par la méthode de diffusion en milieu gélosé

Annexe 1. Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, intuitu personae, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

RAPPORTEURS

M. Frédéric AUVRAY – École nationale vétérinaire de Toulouse – Ingénieur de recherche. Microbiologie des aliments et écologie microbienne, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, bactéries pathogènes zoonotiques, microbiote, bactériophages, diagnostic microbiologique et séquençage de génomes.

Mme Laetitia BONIFAIT – Laboratoire National de Référence *Salmonella* – Responsable du laboratoire, Microbiologie des aliments, qualité et hygiène des aliments filière viandes (volailles et porcines), *Salmonella* spp.

M. Philippe FRAVALO – Conservatoire National des Arts et Métiers – Professeur. Microbiologie des aliments, filières viandes, dangers bactériens, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Listeria monocytogenes*, méthodes (dont métagenomique 16S des contenus digestifs et des surfaces, caractérisation moléculaire des dangers), élevage /abattage.

Mme Sophie GRANIER (jusqu'au 29 février 2024) – Laboratoire Nationale de Référence Antibiorésistance – Responsable du LNR, Microbiologie des aliments, Antibiorésistance

M. Eric OSWALD – CHU Toulouse – Université de Toulouse – Professeur des universités-Praticien hospitalier. Pathogénicité bactérienne, Toxines, *Escherichia coli*, antibiorésistance, génomique microbienne, microbiote, *One health*, infectiologie.

Mme Maria PARDOS DE LA GANDARA – CNR des *E. coli*, *Shigella* et *Salmonella* – Directrice adjointe, Médecin biologiste, Microbiologie clinique et parasitologie, Epidémiologie moléculaire (pathogènes humains).

Mme Régine TALON – INRAE – Directrice de recherche, chargée de mission. Sciences des aliments, écologie microbienne, produits fermentés, ferments, bactéries pathogènes, filières viande et lait.

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

- CES « Évaluation des risques biologiques liés aux aliments (BIORISK) – (2022-2026)

Président

M. Philippe FRAVALO – Conservatoire National des Arts et Métiers, Professeur. Microbiologie des aliments, filières viandes, dangers bactériens, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Listeria monocytogenes*, méthodes (dont métagenomique 16S des contenus digestifs et des surfaces, caractérisation moléculaire des dangers), élevage /abattage.

Membres

M. Frédéric AUVRAY – École nationale vétérinaire de Toulouse – Ingénieur de recherche. Microbiologie des aliments et écologie microbienne, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*,

bactéries pathogènes zoonotiques, microbiote, bactériophages, diagnostic microbiologique et séquençage de génomes.

M. Mickaël BONI – Institut de recherche biomédicale des armées – Vétérinaire en chef, chef d'unité. Microbiologie, hygiène, salubrité et qualité des aliments, sûreté sanitaire des aliments et de l'eau, inspection en sécurité sanitaire des aliments, traitement et contrôle sanitaire des EDCH, épidémiologie des eaux usées.

M. Frédéric BORGES – Université de Lorraine – Maître de conférences. *Listeria*, génie génétique, biopréservation, écosystèmes alimentaires fermentés, génotypage, phénotypage, HACCP.

M. Gilles BORNERT – Service de santé des armées de Rennes – Vétérinaire en chef. Microbiologie des aliments et des eaux, écologie microbienne, réglementation, sécurité sanitaire des aliments, HACCP, filière eau et restauration collective.

Mme Catherine CHUBILLEAU – Centre hospitalier de Niort – Chef de service. Hygiène des aliments, épidémiologie, microbiologie des aliments, plan de maîtrise sanitaire, EDCH.

Mme Monika COTON – Université de Brest – Professeure. Microbiologie des aliments, produits fermentés, mycologie, Ecologie microbienne, métabolites secondaires (dont mycotoxines, amines biogènes, composés volatils), méthodes analytiques, biologie moléculaire.

M. Georges DAUBE – Université de Liège – Professeur. Microbiologie des aliments, évaluation quantitative de risques microbiologiques, HACCP, Bonnes Pratiques d'Hygiène, filière viande et lait.

Mme Noémie DESRIAC – Université Bretagne occidentale – Maître de conférences. Microbiologie des aliments, bactéries sporulées, mécanismes d'adaptation des microorganismes au stress, microbiologie prévisionnelle.

Mme Florence DUBOIS-BRISSONNET – AgroParisTech – Professeure. Microbiologie des aliments, biofilms, mécanismes d'adaptation bactérienne au stress (dont conservateurs, désinfectants, réfrigération), biochimie membranaire, *Listeria monocytogenes*.

M. Michel FEDERIGHI – Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort – Professeur. Microbiologie des aliments, hygiène et qualité des aliments, analyse des dangers, HACCP, filières et technologies alimentaires des viandes et des produits transformés.

M. Michel GAUTIER – Institut Agro – Professeur. Microbiologie alimentaire, biologie moléculaire, OGM microbiens, bactériophages, aliments fermentés, bactéries pathogènes.

Mme Michèle GOURMELON – IFREMER – Chargée de recherche. Bactériologie et biologie moléculaire, écologie microbienne des milieux marins côtiers dont coquillages et zones conchylicoles et du continuum terre-mer, bactéries environnementales et d'intérêt sanitaire, *Campylobacter*.

Mme Sandrine GUILLOU – ONIRIS – Ingénieur de recherche. Evaluation des risques sanitaires, microbiologie et écologie microbienne des aliments, modélisation, *Campylobacter*, procédés de décontamination, méthode de détection, mécanismes d'adaptation aux stress environnementaux, filière volaille.

M. Stéphane GUYOT – Institut Agro Dijon – Maître de conférences. Microbiologie des aliments, poudres alimentaires, pathogènes, bactéries, virus, procédés de décontamination, mécanismes d'adaptation aux stress environnementaux.

M. Didier HILAIRE – Direction générale pour l'armement – Ingénieur, adjoint innovation ouverte ; architecte décontamination et contre-mesures médicales NRBC. Toxines bactériennes et végétales, toxines botuliques, risques biologiques, décontamination et identification des agents biologiques.

Mme Nathalie JOURDAN-DA SILVA – Santé publique France – Médecin épidémiologiste, chargée de projet scientifique. Epidémiologie des maladies entériques et zoonoses, investigations.

Mme Claire LE HENAFF-LE MARREC – Bordeaux INP, INRAE – Professeure. Microbiologie des aliments, écologie microbienne, bactéries lactiques, bactériophages, fermentation malolactique.

Mme Sandra MARTIN-LATIL – Anses, Laboratoire de sécurité des aliments – Directrice de recherche. Virologie alimentaire, méthodes de détection, procédés de décontamination.

Mme Jeanne-Marie MEMBRÉ – INRAE – Ingénieure de recherche. Appréciation quantitative du risque microbiologique, modélisation, microbiologie prévisionnelle, évaluation risque-bénéfices et multicritères, statistiques appliquées.

M. Eric OSWALD – CHU Toulouse - Université de Toulouse – Professeur des universités-Praticien hospitalier. Pathogénicité bactérienne, Toxines, *Escherichia coli*, antibiorésistance, génomique microbienne, microbiote, One health, infectiologie.

Mme Nadia OULAHAL – Université Claude-Bernard Lyon 1 – Professeure. Microbiologie des aliments, hygiène des aliments, interactions biomolécules antimicrobiennes - aliments, écosystème microbien alimentaire, biofilms, Biopréservation.

M. Pascal PIVETEAU – INRAE – Directeur de recherche. *Listeria monocytogenes* ; écologie microbienne, écologie des bactéries pathogènes dans les agroenvironnements, systèmes alimentaires, filière végétaux.

Mme Sabine SCHORR-GALINDO – Université Montpellier – Professeure. Sécurité sanitaire des aliments, microbiologie alimentaire et industrielle, mycologie, mycotoxines, écologie microbienne, technologie alimentaire, HACCP, biotechnologie, filières fruits, café et cacao.

Mme Régine TALON – INRAE – Chargée de mission. Sciences des aliments, écologie microbienne, produits fermentés, ferments, bactéries pathogènes, filières viande et lait.

Mme Isabelle VILLENA – CHU Reims, Université Reims Champagne-Ardenne – Professeure des universités-Praticien Hospitalier, Chef de service Hôpital Reims, Directeur du CNR de la Toxoplasmose. Evaluation des risques sanitaires, parasitologie, mycologie médicale, infectiologie clinique, épidémiologie, biologie moléculaire.

PARTICIPATION ANSES

La coordination scientifique du projet a été assurée par l'Unité d'Évaluation des Risques liés aux Aliments (UERALIM) sous la direction de Karine TACK (Cheffe d'unité à partir de septembre 2024), Nathalie ARNICH (adjointe à la cheffe d'unité) et d'Hélène GAYON (cheffe d'unité jusqu'au 12 janvier 2024).

Coordination et contribution scientifique

Mme Méline TERRO – Chargée de projets scientifiques – UERALIM, Direction de l'Évaluation des Risques

Mme Pauline KOOH – Cheffe de projets scientifiques, UERALIM, Direction de l'Évaluation des Risques

M. Laurent GUILLIER – Chef de projets scientifiques, UERALIM, Direction de l'Évaluation des Risques

Mme Sophie GRANIER (à partir du 1^{er} mars 2024) – Chargée de projets scientifiques – UBIOT, Direction de l'Évaluation des Risques

Secrétariat administratif

Mme Armelle VIGNERON – Direction de l'Évaluation des Risques

Annexe 2. Historique de la réglementation relative à *Salmonella* spp. en filière avicole

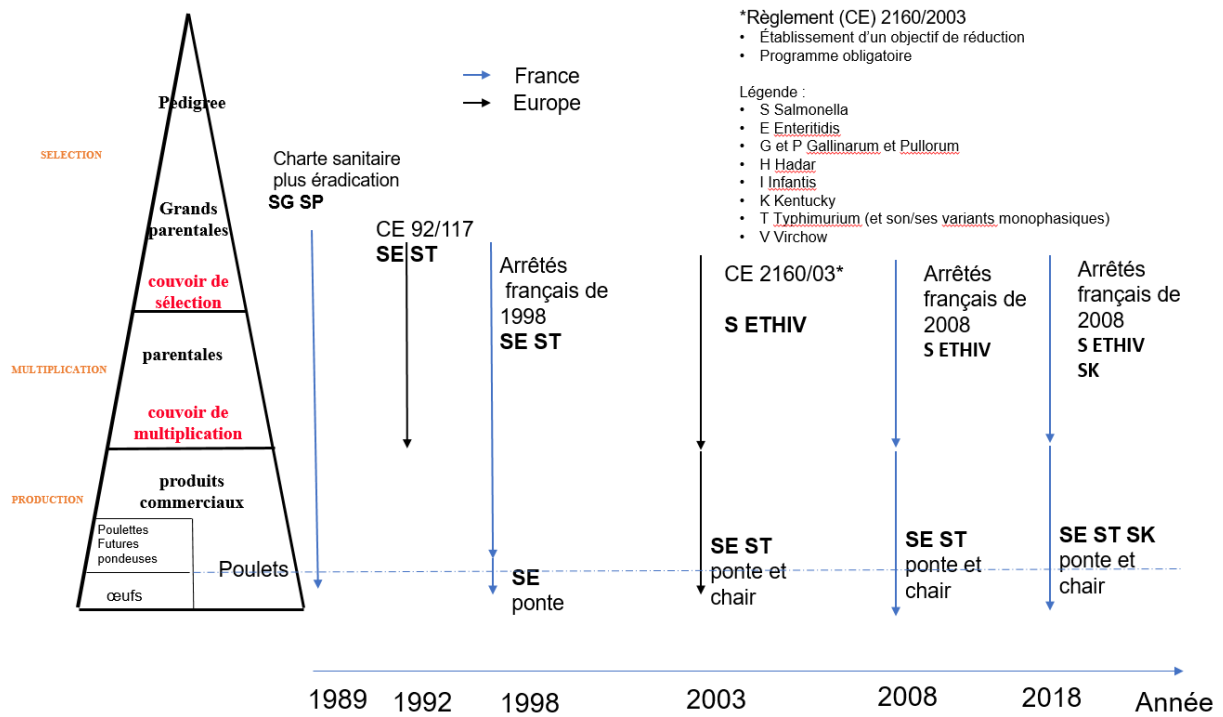


Schéma relatif à l'évolution de la réglementation des salmonelles en filière avicole

Annexe 3. Schéma d'interprétation de l'antibiorésistance (EFSA 2023)

La figure ci-dessous représente l'interprétation de la résistance aux antibiotiques, en illustrant notamment :

- Détermination de la résistance (non-wild type) et de la sensibilité aux antimicrobiens (wild-type)
- Le seuil épidémiologique (ECOFF)
- Les seuils cliniques (clinical breakpoints)

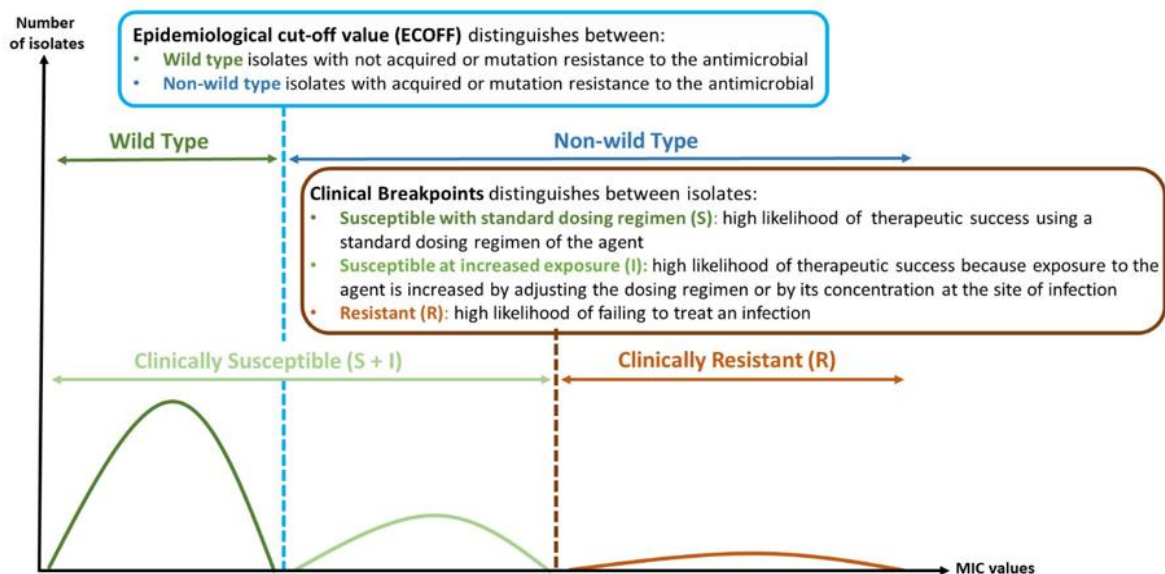


Schéma d'interprétation de la résistance aux antibiotiques (Source : [EFSA 2023](#))

Annexe 4. Évolution des résistances aux antibiotiques observées sur les souches de *Salmonella* spp. d'origine humaine et isolées de la chaîne alimentaire en France

Tableau 4.1 Évolution des résistances aux antibiotiques observées sur les souches de *Salmonella* spp. d'origine humaine, analysées au CNR-ESS (CNR 2017-2022)

Antibiotique	% de souches résistantes					
	2017	2018	2019	2020	2021	2022
	(n = 986)	(n = 1 210)	(n = 1 183)	(n = 861)	(n = 974)	(n = 1 507)
	(N = 8 189)	(N = 9 145)	(N = 9 215)	(N = 7 181)	(N = 9 408)	(N = 11 433)
Ampicilline	34	26,3	21	19,5	18,2	24,4
Céfotaxime	1,1	1,4	1,9	0,7	1	1,1
Méropénème	0	0	0	0	0	0
Gentamicine	2,1	9	5,1	2,8	1,5	3,8
Acide nalidixique	12,3	25,8	23,9	14,6	14,7	22,6
Ciprofloxacine	2,4	8,3	13,9	5,6	5,5	8,1
Azithromycine	0,5	0,6	0,3	0,3	1,2	1,3
Chloramphénicol	7,3	5,5	6,1	7	5,4	4,6
Sulfamides	38,7	30	20,6	23,9	22	24,8
Triméthoprime	6,3	6	5,2	3,4	7	9,8
Tétracycline	36,8	31	23,6	24,4	22,3	25,5
Colistine**	4,9	8,5	5,7	6,2	4,5	3,1

n : nombre de souches étudiées

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

** La colistine ne fait pas partie des antibiogrammes des salmonelles majeures ; les chiffres correspondent à des salmonelles mineures, exclusivement.

Tableau 4.2 Évolution des résistances aux antimicrobiens chez le sérotype Kentucky des souches isolées de la chaîne alimentaire (LNR Résistance antimicrobienne 2014-2022)

Antibiotique	% de souches résistantes							
	2014	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
	n=0	n=1 (1)	ND	n=1 (2)	ND	n=0	ND	n=1 (1)
	ND	N=152		N=433		N=427		N=359
Ampicilline	-	0		0		-		0
C3G ¹	-	0		0		-		0
méropénème	-	0		0		-		0
Gentamicine	-	0		0		-		0
Acide nalidixique	-	0		0		-		0
Ciprofloxacine	-	0		0		-		0
Sulfamides	-	0		0		-		0
Triméthoprime	-	0		0		-		0
Chloramphénicol	-	0		0		-		0
Tétracycline	-	0		0		-		0
Azithromycine	-	0		0		-		0
Colistine	-	0		0		-		0

n : nombre de souches étudiées

N : nombre total de souches de salmonelles analysées pour les environnements d'élevage de poulet de chair, poules pondeuses et dindes 'engraissement.

¹: Céphalosporines de 3ème génération : céfotaxime et/ou ceftazidime

(1): poules pondeuses/élevage

(2) :poulet/abattoir

Tableau 4.3 Évolution des résistances aux antimicrobiens chez le sérotype Kentucky des souches transmises au LNR Résistance Antimicrobienne dans le cadre de l'arrêté de 2018 (LNR Résistance antimicrobienne 2019-2022)

Antibiotique	% de souches résistantes				
	2018 (n=4) ²	2019 (n = 16)	2020 (n = 10)	2021 (n = 21)	2022 (n = 22)
Ampicilline	0	6	0	0	0
C3G ¹	0	0	0	0	0
méropénème	0	0	0	0	0
Gentamicine	0	0	0	0	0
Acide nalidixique	0	30 ³	0	0	0
Ciprofloxacine	0	30 ³	0	0	0
Sulfamides	0	24	0	0	45
Triméthoprim	0	0	0	0	0
Chloramphénicol	0	24	0	0	0
Tétracycline	0	30	0	0	14
Azithromycine	0	0	0	0	0
Colistine	0	0	0	0	0

n : nombre de souches étudiées. En raison, de la non-complétude des données reçues, 32 souches reçues par le LNR Résistance antimicrobienne sur la période 2018-2022 ont été éliminées de notre analyse en raison du manque de données épidémiologiques (date du prélèvement et/ou lieu et/ou type) ou de l'absence de résultat de CMI

¹ : Céphalosporines de 3ème génération : céfotaxime et/ou ceftazidime

² : arrêté publié en août 2018, année de surveillance incomplète

³ : résistance à faible niveau aux fluoroquinolones. CMI de la ciprofloxacine < 4mg.L

Annexe 5. Minimum spanning tree représentatif de l'antibiorésistance des souches du ST198 (hormis résistance aux quinolones)

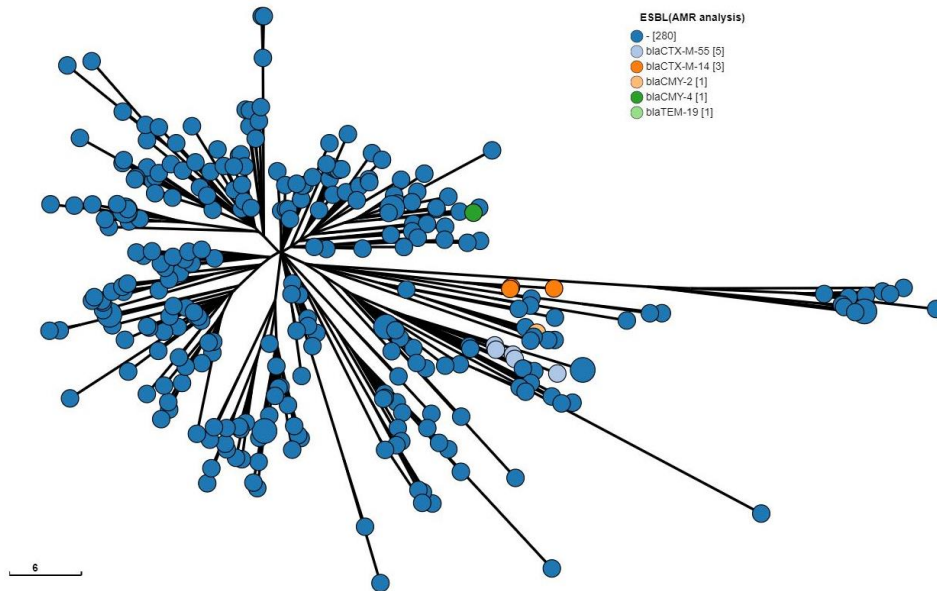


Figure 5.1 *Minimum spanning tree* basé sur le cgMLST des 371 souches de *S. Kentucky* isolées par le CNR entre 2017 et 2022. Représentation de la résistance aux BLSE.



Figure 5.2 *Minimum spanning tree* basé sur le cgMLST des 371 souches de *S. Kentucky* isolées par le CNR entre 2017 et 2022. Représentation de la résistance aux sulfonamides.

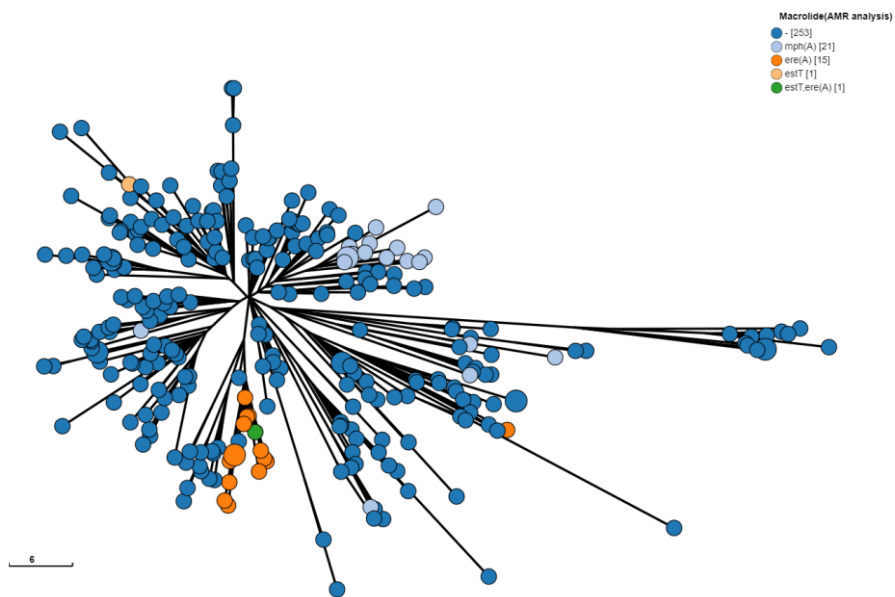


Figure 15.3 *Minimum spanning tree* basé sur le cgMLST des 371 souches de *S. Kentucky* isolées par le CNR entre 2017 et 2022. Représentation de la résistance aux macrolides.