

SALMONELLES NON-TYPHIQUES D'ORIGINE ANIMALE ET RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

ZOONOTIC NON-TYPHI SALMONELLA AND ANTIBIOTIC RESISTANCE

Par François-Xavier WEILL⁽¹⁾
(mémoire présenté le 3 avril 2008)

RÉSUMÉ

Le genre *Salmonella* est divisé en deux espèces (*S. enterica* et *S. bongori*). L'espèce *S. enterica* est elle-même subdivisée en six sous-espèces. Ces différents taxons sont ensuite subdivisés en plus de 2500 sérotypes. En France, le nombre de cas confirmés de salmonellose chez l'homme entre 1995 et 1999 a été estimé entre 32000 et 43000 par an, avec 6000 à 10700 hospitalisations et 100 à 560 décès. Deux sérotypes Enteritidis et Typhimurium sont ultra-prédominants dans notre pays. Ils représentent environ 70 % de tous les isolaments de *Salmonella* chez l'homme. Parallèlement à ce qui se passe dans la plupart des pays développés, en France, le nombre d'isolats humains de salmonelles non-typhiques multirésistantes aux antibiotiques et en particulier, aux céphalosporines de 3^e génération et aux quinolones, n'a cessé de croître depuis ces cinq dernières années. La sélection de telles souches est souvent consécutive à l'utilisation de ces familles d'antibiotiques chez l'animal.

Mots-clés : *Salmonella*, résistance aux antibiotiques.

SUMMARY

The *Salmonella* genus is divided into two species: *enterica* and *bongori*. *S. enterica* itself is subdivided into six subspecies. These different taxons represent over 2,500 serotypes. In France, the number of salmonellosis cases confirmed between 1995 and 1999 is estimated between 32 000 and 43,000 per annum, with 6,000 to 10,700 hospitalisations (and 100 to 560 deaths). Two serotypes are ultra predominant in our country: Typhimurium and Enteritidis. They represent about 70 % of all *Salmonella* strains isolated in man each year. As observed in most developed countries, the number of non-typhoidal *Salmonella* strains isolated in humans in France, multiresistant to antibiotics, and in particular to 3rd generation cephalosporins and quinolones, has been rising steadily over the past five years. The selection of such strains is often due to the use of these classes of antibiotics on animals.

Key words : *Salmonella*, antibiotic resistance.

(1) Docteur en médecine et en microbiologie, Directeur du Centre National de Référence des *Salmonella*, Chef du Laboratoire des Bactéries Pathogènes Entériques, Institut Pasteur, 28 rue du Docteur Roux, 75724 Paris cedex 15, France. Tél. : 33- (0) 1 45 68 83 45. Fax: 33- (0) 1 45 68 88 37.

L'AGENT BACTÉRIEN

Le genre *Salmonella*, de la famille des Enterobacteriaceae, est divisé en deux espèces : *S. enterica*, espèce majoritaire et *S. bongori*, espèce rare (Tindall *et al.* 2005). L'espèce *S. enterica* est elle-même subdivisée en six sous-espèces dont une est prédominante, *S. enterica*. Ces taxons sont ensuite subdivisés sur la base du sérotypage (détermination de l'antigène somatique O et du ou des antigènes flagellaires H) en plus de 2500 sérotypes de *Salmonella* (Grimont & Weill, 2007).

Le réservoir des bactéries du genre *Salmonella* est principalement le tube digestif des Vertébrés. Certaines salmonelles sont strictement adaptées à l'homme (salmonelles des sérotypes Typhi, Paratyphi C et certaines populations de Paratyphi B), alors que les autres peuvent être retrouvées chez tous les Vertébrés. La contamination humaine par les salmonelles non-typhiques s'effectue essentiellement par la consommation d'aliments contaminés (œufs et préparations à base d'œufs, volailles, charcuteries, fromages au lait cru,...), consommés crus ou insuffisamment cuits.

Chez l'homme, les salmonelloses non-typhiques se manifestent sous forme de cas sporadiques, de toxi-infections alimentaires collectives (TIAC) ou d'épidémies communautaires. Après une incubation de 12 à 72 heures, la maladie se manifeste par une gastro-entérite aiguë fébrile d'évolution le plus souvent spontanément favorable en 3 à 5 jours. Dans certains cas, et en particulier chez les très jeunes enfants et les personnes âgées, la déshydratation associée peut être sévère et parfois mortelle. Des formes septicémiques et/ou extradiigestives (pleuropulmonaires, ostéoarticulaires, neuroméningées, spléniques, cardiovasculaires) peuvent être observées chez des personnes immunodéprimées ou atteintes de pathologies sous-jacentes (valvulopathies, hémoglobinopathies, porteurs de matériel prothétique).

Dans les formes habituelles, la guérison est spontanée en quelques jours et seul un traitement symptomatique est préconisé. Le traitement antibiotique est donc à réserver aux patients présentant une forme sévère ou à risque de complications. Les fluoroquinolones (FQ) sont considérés comme le traitement de première intention chez l'adulte. Chez l'enfant, il est fait largement appel aux céphalosporines de troisième génération (C3G), administrées par voie parentérale, les FQ étant généralement déconseillées pour cette tranche d'âge. Les antibiotiques plus anciens, les aminopénicillines, l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole (Sxt) et beaucoup plus rarement les phénicolés peuvent être utilisés occasionnellement comme solutions alternatives.

Ces salmonelloses non-typhiques représentent une charge importante pour la santé publique et un coût considérable pour la société de nombreux pays. Aux États-Unis d'Amérique, le réseau de surveillance FoodNet a estimé ces infections pendant la période 1996-1999 à 1,4 million de cas annuels entraînant 168 000 visites chez le médecin, 15 000 hospitalisations et 400 décès (Voetsch *et al.* 2004). Le coût total des affections à salmonelles a été ainsi estimé dans ce pays en 2006 à 2,5 milliards de dollars américains (<http://www.ers.usda.gov/data/foodborneillness/>, 2007).

En France, l'estimation par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) pour la période 1995-1999 faisait état de 32000 à 43000 cas annuels confirmés entraînant de 6000 à 10700 hospitalisations avec 100 à 560 décès (InVS 2004).

LA SENSIBILITÉ AUX ANTIBIOTIQUES

Données internationales (à l'exception de la France)

Les souches sauvages de *Salmonella* sont naturellement sensibles à tous les antibiotiques actifs sur les entérobactéries. Les premières études crédibles sur les salmonelles non-typhiques, c'est-à-dire avec une méthodologie fiable et avec des souches représentatives, datent de la fin des années 1940 aux États-Unis. Ces études menées de 1948 à 1962 par l'ancêtre des *Centers for Disease Control* (CDC) d'Atlanta sur des souches collectées dans tout le pays ne testaient que deux antibiotiques, les cyclines et le chloramphénicol (C) (**tableau 1**) (Ramsey & Edwards, 1961; McWhorter *et al.* 1963). Les études de 1948 et 1956-1957 n'analysaient que le sérotype majoritaire, Typhimurium. En 1948, toutes les souches étaient sensibles aux cyclines mais en 1956-1957, 5 % des souches étaient devenues résistantes à la tétracycline (Te), pour atteindre 13,9 % en 1959-1960 et 38 % en 1962. En parallèle, des études de sensibilité avaient été conduites sur des souches isolées de volailles et une augmentation encore plus notable de la résistance à la Te avait été rapportée (1948, 0 %; 1956-1957, 9 %; 1959-1960, 29 %). La résistance au C était faible chez les souches humaines (de 0 % en 1948 à 1,9 % en 1959-1960) et inexistante chez les souches issues de volailles. Dès 1963, l'utilisation systématique de Te dans l'alimentation des animaux destinés à la consommation humaine était évoquée comme cause probable de l'apparition de ces souches résistantes (McWhorter *et al.* 1963).

Entre 1960 et 1966, au Royaume-Uni, Anderson (1968) constatait une augmentation alarmante de l'incidence des infections dues à *S. enterica* sérotype Typhimurium chez les troupeaux bovins. De nombreuses épidémies avaient commencé à être signalées à partir de 1964, suite au développement de l'élevage intensif de ces animaux. Les souches bactériennes appartenaient majoritairement au lysotype appelé Definitive Type (DT) 29 (73,2 % des souches de sérotype Typhimurium en 1965, alors que ce lysotype ne représentait que moins de 10 % des souches de sérotype Typhimurium en 1961). Pour combattre ces épidémies, les différentes familles d'antibiotiques (Te, pénicillines, aminosides, phénicolés, sulfamides [Su] et nitrofuranes) avaient été utilisées chez les bovins. En conséquence, les souches DT29 d'origine bovine avaient acquis graduellement des résistances à ces antibiotiques, qui étaient portées par des facteurs R (résistance à la streptomycine [S] et aux Su en 1963, puis résistances additionnelles à l'ampicilline [A], à la kanamycine [K], à la Te et aux nitrofuranes en 1965). Chez l'homme, 22 % des souches humaines de Typhimurium appartenaient à ce lysotype DT29 et étaient multirésistantes aux antibiotiques (MRA) en 1965, alors que ce lysotype était inexistant chez les

Année	Sérotype (nombre de souches)	Pourcentage de résistance à :							
		A	C	S	K	Te	Su	Sxt	Nal
1948	Typhimurium (100)	-	0	-	-	0	-	-	-
1956-1957	Typhimurium (100)	-	0	-	-	5	-	-	-
1959-1960	Tous sérotypes (308)	-	1	-	-	9,7	-	-	-
	Typhimurium (158)	-	1,9	-	-	13,9	-	-	-
1962	Tous sérotypes (329)	-	0,3	-	-	28,6	-	-	-
	Typhimurium (213)	-	0,4	-	-	38	-	-	-
1967	Tous sérotypes (400)	8	0	14,2	1,2	12,5	11,5	-	0
	Typhimurium (102)	25,5	0	34,3	2,9	31,4	26,4	-	0
1975	Tous sérotypes (754)	17,2	0,8	19,9	10,1	16,6	20,4	0,4	0,4
	Typhimurium (173)	42,8	0,6	46,8	35,8	46,2	46,2	1,2	0
1979-1980	Tous sérotypes (542)	8,7	0,7	12,6	3,7	8,7	8,3	0,2	0
	Typhimurium (239)	9,6	0,4	13	6,3	11,7	8,8	0	0
1984-1985	Tous sérotypes (485)	9	2	12,2	3,5	13	7	0,6	1,2

A, ampicilline; C, chloramphénicol; S, streptomycine; K, kanamycine; Te, tétracycline ou chlortétracycline; Sul, sulfathiazole; Sxt, sulfaméthoxazole-triméthoprime; Nal, acide nalidixique; -, non déterminé.

Tableau 1 : Pourcentage de résistance à différents antibiotiques de souches humaines de salmonelles non-typhiques isolées lors d'études nationales aux États-Unis (d'après Ramsey & Edwards, 1961; McWhorter et al. 1963; Schroeder et al. 1968; Ryder et al. 1980; Riley et al. 1984; MacDonald et al. 1987).

souches humaines en 1961. Les contaminations humaines étaient liées à des contacts directs avec les bovins ou étaient indirectes par l'intermédiaire de lait cru. Anderson exposait les risques de la dissémination de ces facteurs R chez l'homme, notamment chez *S. enterica* sérotype Typhi. Il préconisait plusieurs mesures pour lutter contre l'apparition et la dissémination de souches multirésistantes chez les animaux d'élevage, dont une meilleure utilisation des antibiotiques en thérapeutique, en prophylaxie ou comme additifs alimentaires ou promoteurs de croissance chez ces animaux et une meilleure adhésion aux réglementations.

Aux États-Unis à partir de 1963, plusieurs épidémies de grande ampleur, liées à des produits commerciaux dérivés des œufs, avaient conduit le CDC à instauré une véritable surveillance microbiologique des salmonelloses non-typhiques (Cohen & Tauxe, 1986) et des études de sensibilité à de nombreux antibiotiques ont été réalisées par la suite tous les cinq ans (études de 1967, 1975, 1979-1980, 1984-1985) (**tableau 1**) (Schroeder et al. 1968; Ryder et al. 1980; Riley et al. 1984; MacDonald et al. 1987).

L'étude de 1967 (400 souches de 65 sérotypes provenant de 45 États) révélait une prévalence élevée de la multirésistance, notamment pour le sérotype majoritaire Typhimurium (Schroeder et al. 1968). Parmi les souches résistantes à plus de deux antibiotiques (n = 52), le phénotype principal de résistance

était ASSuTe (18/52 souches, 34,6 %). La présence indirecte d'un facteur R était objectivée, pour 41 des 52 souches, par des expériences de transfert vers *Escherichia coli*.

L'étude américaine de 1975 (754 souches provenant de 46 états) constatait, depuis l'étude de 1967, une augmentation significative de la résistance, principalement due au sérotype majoritaire Typhimurium (Ryder et al. 1980). Cette augmentation concernait tous les antibiotiques et particulièrement les aminopénicillines (2,2 fois) et la K (8,4 fois). Les phénicolés restaient très actifs avec moins de 1 % de souches résistantes. Par contre, pour la première fois, de rares souches résistantes au Sxt et à l'acide nalidixique (Nal) avaient été observées. Les risques, pour la santé humaine, de l'emploi d'antibiotiques dans la filière animale d'élevage étaient de nouveau rappelés. En 1975, environ la moitié des 8300 tonnes d'antibiotiques (en dehors des Su) produites aux États-Unis était destinée aux animaux, plus particulièrement comme promoteurs de croissance, c'est-à-dire à des doses subthérapeutiques dans le but de stimuler la croissance et d'améliorer le rendement.

Une étude néerlandaise révélait que les souches de sérotype Typhimurium d'origine humaine (60 % de l'ensemble des souches de *Salmonella*) ou d'origine porcine (80 % de l'ensemble des souches de *Salmonella*) étaient sensibles à la Te en 1960 mais étaient devenues résistantes à 80 % en 1974 (Van Leeuwen et al. 1979). Ces souches avaient un même lysotype, 505 et la résis-

tance à la Te était liée au plasmide pRI20. En janvier 1974, après une réglementation issue du Marché Commun Européen, les Pays-Bas adoptaient une loi interdisant l'emploi de la Te comme promoteur de croissance. En quatre ans, la résistance à cet antibiotique des souches humaines et porcines chutait de plus de 50 % (MacDonald *et al.* 1987).

En 1977, le *Central Public Health Laboratory* de Londres signalait l'apparition de deux lysotypes du sérotype Typhimurium, DT204 et DT193, responsables de nombreux cas d'infections bovines et humaines sur l'ensemble du territoire du Royaume-Uni (Threlfall *et al.* 1978). Les premières souches DT204 de profil CSSuTe furent isolées de troupeaux bovins en juin 1977, où elles étaient associées à une pathologie sévère avec un fort taux de mortalité. Cinquante-six cas humains ont été répertoriés par la suite. Cette souche avait été également isolée dans un produit alimentaire (émincé de bœuf). À partir de décembre 1977, des souches de lysotype DT193 de phénotype ACKSSuTe étaient isolées de troupeaux bovins, d'abord dans deux comtés, puis sur tout le territoire. Quarante-quatre cas humains dus à ces souches ont été identifiés de décembre 1977 à juin 1978. L'analyse plasmidique avait permis de trouver une filiation entre les souches MRA DT193 et DT204 de 1977 et une souche DT49, plus ancienne et résistante uniquement aux Su. La genèse de ces souches MRA était due à l'acquisition de plasmides de différents groupes d'incompatibilité porteurs de nouvelles résistances aux antibiotiques et modifiant le lysotype de la souche hôte.

De 1984 à 1986, sur cinq épidémies étudiées par le CDC, au moins trois étaient causées par des souches MRA (**tableau 2**) (Varma *et al.* 2005).

En 1986, une revue de la littérature, sur l'origine et les conséquences en Santé Publique de la résistance aux antibiotiques chez *Salmonella* aux États-Unis, par Cohen et Tauxe (1986), était publiée dans la revue *Science*. Les auteurs y rapportaient l'augmentation du nombre de cas des infections humaines dues à ces souches résistantes, dont l'origine était des aliments d'origine animale. Ils concluaient que l'utilisation des antibiotiques en thérapeutique humaine ne jouait pas un rôle majeur dans

l'émergence de ces souches résistantes, à la différence de leur utilisation chez les animaux destinés à l'alimentation humaine.

À la fin des années 1980, la prévalence des souches résistantes aux antibiotiques allait connaître un essor considérable avec l'émergence et la dissémination internationale rapide d'un clone de *S. enterica* sérotype Typhimurium, individualisé sur la base de la lysotypie (lysotype DT104) (Threlfall 2000). Des souches DT104 étaient connues depuis le début des années 1960 au Royaume-Uni. Les premières souches DT104 MRA dataient du début des années 1980 et étaient isolées de mouettes et d'oiseaux exotiques au Royaume-Uni. Une petite épidémie due à ces souches s'était produite en Écosse au milieu des années 1980, puis aucun isolement n'a été décrit jusqu'en 1989. A cette date et au cours des cinq années suivantes, ces souches sont devenues épidémiques dans le bétail puis chez l'homme dans tout le Royaume-Uni. Elles ont par la suite été isolées de volailles, moutons, porcs et chevaux. Ce clone a ultérieurement été identifié en Europe et en Amérique du Nord. Les souches DT104 étaient, en 1996, parmi les *Salmonella*, les plus fréquemment isolées aux États-Unis, Canada, Royaume-Uni et dans plusieurs pays européens (Glynn *et al.* 1998). En 2000-2001, le pourcentage de DT104 parmi des *S. enterica* sérotype Typhimurium était de 1 % pour l'Australie et la Nouvelle-Zélande, de 35,5 % pour l'Amérique du Nord, et de 52 % pour l'Europe de l'Est (Helms *et al.* 2005). Au sein même de l'Europe, il existait des pourcentages variables : Espagne, 18,3 % ; Scandinavie, 22,1 % ; Belgique, 27 % ; Pays-Bas, 37,2 % , Angleterre et Pays de Galles, 42,3 % , Allemagne, 44 % , Écosse, 56,3 % et Hongrie, 57,7 %.

Ce clone a été appelé « pentarésistant » car la majorité des souches était de phénotype ACSSuTe (en fait de phénotype ACSSpSuTe, [Sp, spectinomycine]). Des études sur les mécanismes de résistance ont montré que les souches de ce clone avaient intégré dans son chromosome un îlot génomique de 43 kb, le *Salmonella* Genomic Island 1 (SGI1) (Boyd *et al.* 2001). Une portion de 13 kb cet îlot porte les différents gènes impliqués dans la résistance à l'A (*bla_{PSSE-1}*), à la S et à la Sp (*aadA2*), au C (*floR*), aux Su (*sul1*) et à la Te (*tetG*).

Année	État	Sérotype	Phénotype de résistance	Source	Nombre de cas	% d'hospitalisation
1984	Oregon	Typhimurium	STe	Bar à salades	715	12
1984	Pennsylvanie	Infantis	Sensible	Sandwich dinde/bœuf	203	<1
1985	Californie	Newport	ACSKSuTe	Viande de bœuf	298	49
1985	Missouri	Thompson	Inconnu	Viande de porc	Inconnu	Inconnu
1985	Illinois	Typhimurium	ASKSuTe	Lait	16659	22

A, ampicilline; C, chloramphénicol; S, streptomycine; K, kanamycine; Su, sulfamides; Te, tétracycline.

Tableau 2 : Caractéristiques des cinq épidémies à *Salmonella* non-Typhi étudiées par le CDC entre 1984 et 1985 (d'après Varma *et al.* 2005).

Année	Pays	Sérotype	Bêta-lactamase	Nature de l'épidémie	Âge	Nombre de patients
1988	Tunisie	Wien	SHV-2	N	Nouveau-nés	27
1989	Espagne	Othmarschen	TEM-27	N	Nouveau-nés	8
1990	Argentine	Inconnu	Inconnue	N et C	Enfants	75
1992	Turquie	Typhimurium	PER-1	N	Nouveau-nés	Inconnu
1994	Maroc	Typhimurium	TEM-3	N	Enfants	10
1994	Russie, Belarus	Typhimurium	CTX-M-5	N	Inconnu	34
1995	Inde	Senftenberg	SHV-5	N	2 - 43 ans	8
1996	Lettonie	Typhimurium	CTX-M-5	Inconnue	Enfants	>1000
1996	Russie	Typhimurium	CTX-M	Inconnue	Inconnu	12
1996	Hongrie	Typhimurium	CTX-M	Inconnue	Inconnu	12
1997	Tunisie	Mbandaka	TEM-4	N et C	Inconnu	27
1998	Brésil	Infantis	Inconnue	N	Nouveau-nés	>140
2000	Roumanie	Typhimurium	CMY-2	C	Nourrissons	12
2001	Tunisie	Wien	CMY-4, SHV-2a, CTX-M-3	Inconnue	Nouveau-nés	2
2002	Tunisie	Livingstone	CTX-M-27	N	Nouveau-nés	16
2004	Algérie	Senftenberg	CTX-M-3	N	Nouveau-nés	>2
2004	Royaume-Uni	Enteritidis	TEM-52	N	Inconnu	5
2004	Corée	London	CTX-M-14	N	Enfants	3

N, nosocomiale; C, communautaire.

Tableau 3 : Caractéristiques des principales épidémies liées à des souches de *Salmonella* résistantes aux C3G (d'après Arlet et al. 2006).

En 1997, devant l'augmentation alarmante de l'incidence de la multirésistance aux antibiotiques chez les bactéries responsables de zoonoses, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) réunissait un groupe de travail pour analyser les conséquences en santé humaine de l'utilisation des antibiotiques dans le milieu agricole (WHO 1997). Le groupe de travail concluait à l'existence d'un lien entre l'utilisation des antibiotiques et l'apparition, chez l'animal destiné à la consommation humaine, de souches de *Salmonella* résistantes à ces antibiotiques. Comme ces souches pouvaient être secondairement transmises à l'homme et ainsi obérer un traitement antibiotique pouvant être nécessaire voire vital, le groupe de travail avait émis plusieurs recommandations. Ainsi, il préconisait la plus grande prudence et l'emploi judicieux des antibiotiques chez les animaux d'élevage: il demandait qu'aucun antibiotique ne soit utilisé chez les animaux destinés à l'alimentation, sans évaluation de son utilisation par les autorités de santé et se prononçait contre l'utilisation, en tant que promoteurs de croissance, des antibiotiques appartenant aux familles utilisées en thérapeutique humaine ou bien leur conférant une résistance croisée. La mise en œuvre d'une surveillance nationale de la sensibilité aux antibiotiques des isolats d'origine humaine, animale et alimentaire était également recommandée.

Les premières souches de *Salmonella* résistantes aux C3G (C3G^R) sont apparues à la fin des années 1980 et dans la pre-

mière moitié des années 1990. Cette résistance était beaucoup moins fréquente que pour les autres entérobactéries. Deux revues de la littérature consacrées à ces *Salmonella* C3G^R ont été publiées en 2004 et 2006 (Miriagou et al. 2004; Arlet et al. 2006). Les premières descriptions de ces souches étaient faites à l'occasion d'épidémies survenant essentiellement dans des services de néonatalogie dans des pays en voie de développement (**tableau 3**).

Des études de prévalence réalisées dans différentes parties du monde indiquaient que le pourcentage de *Salmonella* C3G^R avait augmenté de 0,1 % à 3,3 % entre 1996 et 2000 aux États-Unis, et de 0,4-0,8 % à 1,5 % entre 1999 et 2003 à Taiwan (**tableau 4**).

Chez *Salmonella*, la résistance aux bêta-lactamines les plus anciennes était due à leur production de bêta-lactamases de type TEM-1, TEM-2, SHV-1, OXA-1 (ou OXA-30) ou PSE-1 (ou CARB-2) inactivant les aminopénicillines et les céphalosporines de première, voire de deuxième génération. La résistance aux C3G est également due à la production de bêta-lactamases d'origine plasmidique. Elles appartiennent à trois grandes classes dont deux, celle des bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) (classe A d'Ambler) (Bradford 2001) et celle des céphalosporinases (ou céphamycinases) (classe C d'Ambler) (Philippon et al. 2002) sont majoritaires.

Pays ou continent	Année	Prévalence (%)	N de souches testées
Europe	1997-1999	0,8*	128
Amérique Latine	1997-1999	2,4*	125
USA	1997-1999	0*	79
Océanie	1997-1999	3,4*	88
USA	1996	0,1**	1326
	1997	0,4**	1301
	1998	0,5**	1466
	1999	1,9**	1499
	2000	3,3** (<0,1)*	1378
Taiwan	1999	0,4**	543
	2000	1,5**	870
	2001	0,8**	893
	2002	1,26**	715
	1999-2003	0,8**-1,5**	681-774

* BLSE

Tableau 4: Prévalence des *Salmonella* résistantes aux C3G aux cours de différentes études internationales (d'après Arlet et al. 2006).

Au cours des années 1990, les BLSE produites par les *Salmonella* étaient principalement issues des pénicillinases classiques TEM-1, TEM-2 et SHV-1, suite à l'acquisition de mutations non-synonymes au niveau d'acides aminés importants dans la fixation et l'hydrolyse des différentes bêta-lactamines. Mais depuis les années 2000, une nouvelle famille a émergé, celle des CTX-M (Bonnet 2004).

La seconde classe prévalente est celle des céphalosporinases ou céphamycines dont trois types, CMY, DHA et ACC sont décrites dans le genre *Salmonella*. Chez *Salmonella*, le type prédominant est CMY et plus particulièrement l'enzyme CMY-2. Le gène *bla_{CMY-2}* a été identifié aux États-Unis chez des grands plasmides de souches de sérotype Typhimurium, puis secondairement chez Newport (Carattoli et al. 2002 ; Giles et al. 2004). Les souches MRA de ce dernier sérotype produisant CMY-2 (souches appelées aux États-Unis « Newport MDR-AmpC ») ont été signalées pour la première fois par le CDC en 1998 (Dunne et al. 2000). Après 1998, ces souches ont été identifiées chez le bétail (surtout les bovins) et chez l'homme à travers tous les États-Unis. Entre 1998 et 2000, le nombre de *Salmonella* d'origine humaine, résistantes à la ceftriaxone (Cro), a été multiplié par cinq, passant de 0,5 % (8/1465 souches) à 3,2 % (44/1378 souches) (Whichard et al. 2005). Les souches « Newport MDR-AmpC » représentaient 85 % (29/34 souches) des souches résistantes à la Cro. Plusieurs études épidémiologiques et des cas cliniques avaient montré que ces souches étaient acquises aux États-Unis par consommation de

viande de bœuf insuffisamment cuite, de lait cru ou étaient associées à des contacts avec des bovins. Les auteurs américains avaient évoqué le rôle de l'utilisation thérapeutique ou prophylactique des antibiotiques pour expliquer la diffusion de ces souches chez les bovins. En particulier, l'utilisation d'une C3G d'usage vétérinaire, le ceftiofur qui avait obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) aux États-Unis en 1988 (avec pour indication principale le traitement de la maladie respiratoire bovine), aurait pu sélectionner la ou les souches portant le gène *bla_{CMY-2}*, puis l'usage prophylactique très répandu des Te (ajoutées systématiquement dans l'alimentation animale) aurait maintenu le grand plasmide par co-sélection. En effet, le plasmide de grande taille porteur de *bla_{CMY-2}* est également porteur des gènes *floR* (codant pour la résistance au florfénicol et au C) et *tetX* (codant la résistance à la Te) (Doublet et al. 2004 ; Welch et al. 2007).

Durant les années 1990, les quinolones et surtout les FQ ont été utilisées au cours des salmonelloses humaines et animales. En 1998, l'OMS organisait une nouvelle consultation dont l'objet était l'impact en médecine humaine de l'utilisation des quinolones chez les animaux destinés à l'alimentation humaine (WHO 1998). Cela faisait suite à l'augmentation de souches de *Salmonella* résistantes à l'acide nalidixique (Nal^R) avec diminution de la sensibilité à la ciprofloxacine (Cip) et à l'apparition de souches résistantes à la cip (Cip^R).

Aux États-Unis, entre 1994 et 1995, une étude nationale réalisée sur 4008 souches de *Salmonella* non-Typhi d'origine humaine mettait en évidence 21 (0,5 %) souches Nal^R et une (0,02 %) Cip^R (Herikstad et al. 1997). Les 21 souches se répartissaient en 13 sérotypes. Une précédente étude nationale réalisée en 1989-1990 n'avait identifié qu'une souche (0,1 %) Nal^R sur les 758 testées. La prévalence des *Salmonella* Nal^R avait été multipliée par cinq entre les deux études.

Entre 1996 et 2003, toujours aux États-Unis, 12252 souches humaines de salmonelles non-typhiques ont été testées par le CDC (Stevenson et al. 2007) et 203 (1,6 %) étaient Nal^R. Il s'agissait majoritairement de souches des sérotypes Enteritidis (n = 63), Typhimurium (n = 20) et Virchow (n = 18). Les auteurs faisaient un parallèle avec l'autorisation, aux États-Unis, de l'utilisation de l'enrofloxacine, une FQ, chez le poulet (pour le contrôle de la mortalité associée à *E. coli*), chez la dinde (pour le contrôle de la mortalité associée à *E. coli* et à *Pasteurella multocida*) dès 1996 et chez les bovins, à partir de 1999 (Stevenson et al. 2007).

En Europe, une étude réalisée dans la Province de Gipuzkoa (Province de Saint-Sébastien) en Espagne entre 1981 et 2003 (8802 souches d'origine humaines testées) révélait une nette augmentation de la prévalence des souches de salmonelles non-typhiques Nal^R à partir de 1995-1996 (tableau 5) (Marimon et al. 2004). Cette augmentation était principalement due au sérotype Enteritidis comprenant 7290 souches sur les 8802 de l'étude, soit 83 %. Les Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) 50 et les CMI 90 à la Cip de 124 souches Nal^R étaient

respectivement de 0,25 et 0,5 mg/L. En 2003, cinq souches MRA isolées chez cinq patients présentaient en outre une résistance à la Cip (CMI de 16 mg/L).

En 2000, lors d'une étude de sensibilité réalisée sur 27059 souches de 10 pays Européens, 14 % d'entre elles avaient une sensibilité diminuée à la Cip (CMI de 0,25-1 mg/L) et 0,5 % avaient une CMI supérieure à 1 mg/L (Threlfall *et al.* 2003). Les pourcentages étaient très variables en fonction du sérotype, de 13 % de Nal^R chez Enteritidis à 57 % chez Hadar.

Les souches Cip^R sont malgré tout exceptionnelles dans le genre *Salmonella*. En dehors des études précédentes, elles ont été également décrites dans d'autres publications et concernaient des souches des sérotypes Typhimurium, Choleraesuis, Schwarzengrund isolées chez l'homme et l'animal (bovins, porcs et animaux de compagnie) dans différents pays d'Europe, d'Amérique du Nord, d'Afrique et d'Asie (Heisig *et al.* 1995; Olsen *et al.* 2001; Beaucheron *et al.* 2002, Chiu *et al.* 2002; Ling *et al.* 2003; Chiu *et al.* 2004; Hsueh *et al.* 2004; Marimon *et al.* 2004; Chu *et al.* 2005; Beaucheron *et al.* 2005; Hopkins *et al.* 2005; Izumiya *et al.* 2005; Yan *et al.* 2005).

Année	Sérotype Enteritidis		Total <i>Salmonella</i> non-Typhi	
	Résistance (%)	n	Résistance (%)	n
1981-1991	0,3	2530	0,3	3049
1992	0,4	265	0,9	331
1993	0,4	285	1,1	351
1994	1,2	161	3,8	234
1995	2,8	211	6	265
1996	10,3	223	9,2	314
1997	18,9	249	16,2	346
1998	14,3	413	13,8	516
1999	29,4	320	26	411
2000	37,5	344	32,6	426
2001	49,4	785	46,2	860
2002	33,4	799	31,8	891
2003	42,1	705	38,5	808
1981-2003	18,1	7290	16,3	8802

Tableau 5: Pourcentages de résistance à l'acide nalidixique chez *Salmonella enterica* sérotype Enteritidis et chez l'ensemble des *Salmonella* non-Typhi isolées entre 1981 et 2003 dans la province de Gipuzkoa, Espagne (d'après Marimon *et al.* 2004).

Données françaises

Les premières publications décrivant des salmonelles résistantes aux antibiotiques datent du début des années 1960. Il s'agissait d'épidémies hospitalières.

En 1963, à Paris et principalement à l'hôpital Trousseau, des souches épidémiques de *S. enterica* sérotype Oranienburg MRA étaient isolées d'enfants avec des gastroentérites. Elles avaient le phénotype de résistance CSKSuTe. À partir de 1964, la résistance à l'A par production de pénicillinase s'est ajoutée aux autres résistances. Ces souches épidémiques existaient encore dans les hôpitaux parisiens en 1966. La résistance était transférable à *E. coli* K₁₂ en bloc ou de façon dissociée (Chabbert & Le Minor, 1966).

En 1963-1964, une épidémie à *S. enterica* sérotype Derby survenait dans la région lyonnaise chez 116 enfants (Chabbert & Le Minor, 1966). Les souches avaient le phénotype ACSKSuTe. La résistance à l'A était due à une production de pénicillinase. La résistance était transférable à *E. coli* K₁₂ en bloc à l'exception du C ou de façon dissociée.

En 1965, une vaste épidémie de gastroentérites a été identifiée dans les services de Pédiatrie, causée par *S. enterica* sérotype Panama (Raffi *et al.* 1970). La presque totalité des souches avaient le phénotype AKTe. Les résistances aux antibiotiques étaient codées par trois plasmides R autotransférables appartenant aux groupes d'incompatibilité: I1 (plasmide pIP112 porteur de la résistance à la K), N (plasmide pIP113 porteur de la résistance à la Te), et au groupe com 8 (plasmide R111 porteur du gène bla_{TEM-1} codant la résistance à l'A (Chabbert *et al.* 1969; Bouanchaud & Chabbert, 1969). Du fait de l'importance de cette épidémie, le sérotype Panama est devenu par la suite, certaines années, le sérotype majoritaire en France, dépassant par son incidence Typhimurium. Ces souches MRA ont été également retrouvées dans de nombreux autres pays européens (Cherubin 1981).

À partir d'octobre 1970, la France a été le théâtre de plusieurs épidémies nosocomiales (Grenoble, Troyes, Paris, Marseille et Lyon) de gastro-entérites infantiles dues cette fois-ci au sérotype Wien (Le Minor 1972). Ce sérotype était excessivement rare auparavant avec seulement 30 souches identifiées dans le Service des Entérobactéries de l'Institut Pasteur entre 1955 et 1969 (25000 souches de *Salmonella* étudiées pendant cette période) (Cherubin 1981). Plus de 80 % des souches avaient le phénotype ACSKSuTe. Ces résistances étaient portées par des plasmides autotransférables des groupes d'incompatibilité IncF1 (portant les déterminants de la multirésistance) et IncI2 (portant la résistance à l'A) (Avril *et al.* 1977). Les épidémies, difficiles à arrêter, se sont prolongées par la suite dans les services pédiatriques. Entre 1973 et 1976, ce sérotype était devenu le deuxième en fréquence (3871 souches) après Typhimurium (9075 souches). Ces épidémies françaises faisaient suite à une large épidémie (3333 souches isolées entre 1969 et 1972) qui avait débuté en 1969 dans plusieurs services de pédiatrie algériens et dont les manifestations cliniques étaient sévères (31 %

de mortalité). Par la suite, ces souches MRA se sont disséminées à de nombreux pays européens (Cherubin 1981).

En 1975, le Centre national des *Salmonella* (CNR-Salm), Institut Pasteur, Paris signalait l'émergence d'un sérotype précédemment très rare, le sérotype Hadar (Le Minor & Le Minor, 1981). À partir de 1975, en France et en Angleterre, le nombre d'isollements de *S. enterica* sérotype Hadar n'a cessé de croître, d'abord chez les dindes (dont l'élevage industriel venait de débiter), puis chez l'homme (Rowe *et al.* 1980; Le Minor & Le Minor, 1981). Aucune mention de multirésistance n'était faite dans les deux premiers articles consacrés à ce sérotype émergent, mais ce caractère était indiqué dans les archives du CNR-Salm. La première souche MRA française (phénotype ASTe) était isolée en 1974 d'un dindonneau provenant de la région de Nantes.

En 1975, une présentation à l'Académie nationale de Médecine des données d'antibiorésistance obtenues, entre 1970 et 1975, sur 6200 souches animales (3504 d'origine aviaire et 2697 de mammifères) du laboratoire central d'Hygiène alimentaire, montrait une élévation brutale de la résistance globale à partir de 1973, passant de 9 % à 25 % (souches de mammifères) et de 27 % à 46 % (souches aviaires) (Pantaléon *et al.* 1975). Les classes d'antibiotiques testées étaient les bêta-lactamines, les aminosides, les macrolides, la Te, le C et les polypeptides. Chez les souches aviaires, de 1970 à 1975, la résistance au C est passée de 11 % à 42 %, la résistante à trois et celle à quatre classes d'antibiotiques de 0 % à 5 %. Lors de la discussion de cette présentation, les académiciens rappelaient la nécessité de la stricte application des dispositions de la réglementation de la pharmacie vétérinaire.

Au cours des années 1990, le Collège de Bactériologie, Virologie et Hygiène des Hôpitaux de France (ColBVH) (Breuil *et al.* 1996; Breuil *et al.* 1998), puis le CNR-Salm ont réalisé plusieurs

études rétrospectives de surveillance de la sensibilité aux antibiotiques des souches de *Salmonella* humaines. Le CNR-Salm effectue cette surveillance annuellement depuis le début des années 2000. Un extrait des résultats des études du CNR-Salm est montré dans les **tableaux 6 à 10**.

L'analyse de la sensibilité aux antibiotiques des souches humaines du sérotype Typhimurium (**tableau 6a**) montre des niveaux élevés de multirésistance depuis 1993. Cette multi-résistance est due à l'établissement du clone DT104 dans notre pays, au début des années 1990. Cependant depuis ces dernières années, la multirésistance associée au clone DT104 diminue; environ 60 % de souches multirésistantes appartenaient au lysotype DT104 entre 1997 et 2002, 51 % en 2003, 41 % en 2005 et 37 % en 2006 (**tableau 6b**).

Le sérotype Enteritidis, sérotype prédominant en France chez l'homme jusqu'en 2004, est resté relativement sensible pendant la période 1993-2003 (**tableau 7**). Il existe toutefois, depuis 1997, une augmentation des souches résistantes au Nal, avec une diminution de la sensibilité à la Cip (CM190 de 0,125 mg/L).

L'évolution de la résistance des souches humaines de sérotype Hadar (souvent retrouvé dans la filière avicole, notamment chez la dinde), reçues au CNR-Salm entre 1997 et 2006, est indiquée dans le **tableau 8**. Ce sérotype, dont l'incidence est passée en France de 261 souches en 1994 à 1 318 souches en 1997, avant de retomber à moins de 200 souches à partir de 2002, présente des niveaux élevés de multirésistance aux antibiotiques.

Depuis 2000, des souches résistantes aux C3G de phénotype ACroSSuCTe (ou plus rarement ACroSSpKToGSuCTe et ACroSKSuCTe) sont détectées chez le sérotype Newport avec des fréquences variables suivant les années (**tableau 10**). En 2003, une petite épidémie, suite à de la consommation de la

Antibiotique	Souches résistantes (%)						
	1993 (n = 297) (N = 1593)	1997 (n = 250) (N = 2801)	2000 (n = 320) (N = 1613)	2002 (n = 320) (N = 1756)	2003 (n = 100) (N = 1489)	2005 (n = 100) (N = 1767)	2006 (n = 100) (N = 1632)
Amoxicilline	55,2	68,4	64,3	64,5	62	60	48
Ceftriaxone/ceftazidime	0	0	0	0,3	0	1	0
Gentamicine	0,3	0,7	0,9	0,3	0	0	1
Acide nalidixique	3	3,6	10,3	4	1	8	3
Ciprofloxacine	0	0	0	0,3	0	0	0
Sulfamides	58,9	70	69,6	68	64	61	48
Triméthoprime	0	6	8,7	5,3	8	10	5
Chloramphénicol	44,1	61,2	59	57	46	42	38
Tétracycline	69,6	83,2	81,2	71	67	65	52

n : nombre de souches étudiées
N : nombre de souches (une seule par patient) du sérotype reçues au CNR-Salm

Tableau 6a : Résistance aux antibiotiques du sérotype Typhimurium, CNR-Salm, 1993-2006.

Profil	Souches (%)						
	1993	1997	2000	2002	2003	2005	2006
AS[Sp]SuCTe*	34,3	54,6	50,9	48,8	43	32	32
Multi-sensibles	28,6	14,1	11,3	21,5	26	28	44
Te	11,8	13,7	9,4	3,8	10	5	5
ASSuTe	8,9	4,4	2,8	3,8	7	9	6
AS[Sp]SuCTeNal*	0	1,5	3,8	3,8	1	5	2
AS[Sp]SuCTeTmp*	2,5	1,5	2,8	3	2	4	1
S[Sp]Su*	1,1	0,5	0,9	2,2	2	0	1
ASu*	0,7	0	0,3	1,8	3	0	1
ASuTmpTe	1,1	0	0	0,3	4	3	1

[Sp] La spectinomycine n'était pas testée avant 2003
 * Profil de résistance souvent associé avec le clone DT104

Tableau 6b: Principaux profils de résistance aux antibiotiques du sérotype Typhimurium, CNR-Salm, 1993-2006.

viande de cheval insuffisamment cuite, a été détectée dans le Nord de la France (Espié *et al.* 2005). L'analyse des mécanismes moléculaires de résistance a permis d'identifier, pour toutes les souches isolées à l'exception d'une (produisant la BLSE CTX-M-1), la production de la céphalosporinase plasmidique CMY-2 (Egorova *et al.* 2008). Cette analyse rétrospective nous a permis d'individualiser, en 2000, un foyer de cas groupés dans la région parisienne. Du fait de l'absence de ces souches parmi la collection du réseau *Salmonella* de l'AFSSA Maisons-Alfort, de la fréquence élevée de ces souches aux États-Unis et de la présence de profils en électrophorèse en champ

pulsé communs avec la base de données américaine PulseNet, il a été conclu que ces souches étaient probablement importées en France par l'intermédiaire d'aliments.

Les souches de *Salmonella* C3G^R sont très rares en France. Les études de sensibilité aux antibiotiques menées par le CNR-Salm de 1997 à 2006, chez les trois sérotypes majeurs Enteritidis, Typhimurium et Hadar (2957 souches testées), n'avaient mis en évidence que deux souches résistantes (<0,1%), une de sérotype Typhimurium en 2002 (TEM-52) et une de sérotype Enteritidis en 2003 (CTX-M-14). Cependant, cette résistance était plus importante chez certains sérotypes comme Virchow avec 12 souches sur 615 testées (2%) entre 1997 et 2006 (CTX-M-2, n = 9; CTX-M-9, n = 1; TEM-52, n = 1; SHV-12, n = 1) et Newport avec 53 souches sur 818 testées (6,5%) entre 1997 et 2007, qui produisaient la céphalosporinase CMY-2.

L'apparition de souches C3G^R appartenant à ces sérotypes a été également observée sur le plan international et serait vraisemblablement consécutif à l'utilisation de C3G dans la filière animale (bovins pour Newport et volailles pour Virchow). À côté de ces sérotypes majeurs, le CNR-Salm détecte des sérotypes rares, producteurs de BLSE (Babelsberg, Concord, Waycross, Havana, Telikebir), depuis 2003 (Weill *et al.* 2004c et F.X. Weill, non publiés). Le plus souvent, il s'agit de salmonelles sélectionnées par une mauvaise utilisation de C3G chez des enfants candidats à l'adoption dans leur pays d'origine (Mali et Éthiopie).

Les souches de *Salmonella* Cip^R sont exceptionnelles en France. Les différentes études de sensibilité aux antibiotiques menées par le CNR-Salm, entre 1997 et 2007, sur 6455 souches appartenant aux 15 principaux sérotypes, n'avait mis en évidence que deux souches résistantes (<0,1%). Il s'agissait d'une souche de sérotype Typhimurium isolée en 2002 et d'une souche de sérotype Virchow isolée en 2005. En dehors des études de prévalence, une dizaine d'autres souches de Typhimurium MRA, avec des CMI

Antibiotique	Souches résistantes (%)							
	1993 (n = 70) (N = 2345)	1997 (n = 380) (N = 2585)	2000 (n = 82) (N = 1992)	2002 (n = 99) (N = 2054)	2003 (n = 100) (N = 2048)	2004 (n = 100) (N = 1525)	2005 (n = 100) (N = 1475)	2006 (n = 100) (N = 1264)
Amoxicilline	0	6,8	7,3	6,1	10	3	12	4
Ceftriaxone/ceftazidime	0	0	0	0	1	0	0	0
Gentamicine	0	0,5	1,2	0	1	0	2	0
Acide nalidixique	0	2	9,7	11,1	28	14	21	22
Ciprofloxacine	0	0	0	0	0	0	0	0
Sulfamides	0	3,9	1,2	0	2	1	2	2
Triméthoprim	0	2,3	2,4	0	3	0	2	1
Chloramphénicol	0	0,7	0	0	1	0	0	0
Tétracycline	2,8	3,4	12,1	3	4	1	1	3

n : nombre de souches étudiées
 N : nombre de souches (une seule par patient) du sérotype reçues au CNR-Salm

Tableau 7: Résistance aux antibiotiques du sérotype Enteritidis, CNR-Salm, 1993-2006.

Antibiotique	Souches résistantes (%)				
	1997 (n = 200) (N = 1067)	2000 (n = 80) (N = 651)	2002 (n = 79) (N = 244)	2003 (n = 40) (N = 157)	2006 (n = 40) (N = 114)
Amoxicilline	78	57,5	51,9	42,5	50
Ceftriaxone/ ceftazidime	0	0	0	0	0
Acide nalidixique	84	77,5	79,7	65	80
Ciprofloxacine	0	0	0	0	0
Sulfamides	5	1,2	1,3	0	6
Triméthoprime	3,5	2,4	6,3	2,5	6
Chloramphénicol	1	0	0	0	0
Tétracycline	88	98,7	91,1	92,5	94

n : nombre de souches étudiées
N : nombre de souches (une seule par patient) du sérotype reçues au CNR-Salm

Tableau 8 : Résistance aux antibiotiques du sérotype Hadar, CNR-Salm, 1997-2006.

à la Cip supérieure à 16mg/L, ont été identifiées entre 2003 et 2005 dans des cas de gastroentérites (Casin *et al.* 2005). Ces souches étaient clonales et partageaient les mêmes mécanismes de résistance (mutations dans les gènes *gyrA*, *gyrB* et *parE*). La majorité des cas étaient des enfants ayant eu des contacts avec des reptiles (serpents, iguane) ou avec des rongeurs. Une souche

identique a été retrouvée chez un serpent porteur sain, dans une famille où un enfant avait été malade. La faible prévalence de ces souches sur le territoire national ainsi que sur le plan international pourrait être expliquée par une transmission consécutive à un contact direct ou indirect avec ces nouveaux animaux de compagnie (notamment les reptiles connus pour être des porteurs sains de *Salmonella*). Le nombre de cas pourrait devenir beaucoup plus important si une telle souche était amenée à contaminer des animaux destinés à l'alimentation humaine.

Récemment, des souches Cip^R d'un sérotype jusqu'à présent peu prévalent, Kentucky ont été reçues de manière croissante au CNR-Salm (**tableau 11**). Entre 2000 et 2005, 197 souches humaines de ce sérotype avaient été analysées au CNR-Salm (sur un total de 69,759 souches de *Salmonella* sérotypées) et 17 étaient Cip^R (CMI comprises entre 4 et 16 mg/L) (Weill *et al.* 2006). La première souche de sérotype Kentucky Cip^R avait été isolée, en décembre 2002 en France, chez un touriste français qui avait souffert d'une gastroentérite au cours d'une croisière sur le Nil. Les 17 autres souches avaient été isolées à partir de 2004, lors de salmonelloses au cours ou au décours d'un voyage en Égypte ou en Afrique de l'Est. Aucune enquête alimentaire n'avait pu être réalisée et le type d'aliment responsable de la dissémination de telles souches n'avait donc pas pu être identifié. L'analyse de la littérature scientifique avait permis de trouver un travail relatant l'isolement de souches de sérotype Kentucky résistantes aux quinolones (avec des CMI à la Cip > 0,125 mg/L) chez des porcs en Éthiopie. Cette hypothèse avait été émise pour les patients contaminés en Afrique de l'Est, mais était très improbable pour les contaminations en Égypte du fait des pratiques alimentaires liées à la religion de ce pays.

Entre 2006 et 2007, le nombre de souches de sérotype Kentucky Cip^R reçues au CNR-Salm est passé de 16 (sur les 54 souches annuelles de Kentucky, 29,6 %) à 72 (sur 112 souches, 64,3 %).

Antibiotique	Souches résistantes (%)							
	1997 (n = 50) (N = 501)	2000 (n = 50) (N = 239)	2001 (n = 100) (N = 227)	2002 (n = 40) (N = 126)	2003 (n = 100) (N = 157)	2004 (n = 77) (N = 122)	2005 (n = 100) (N = 114)	2006 (n = 98) (N = 101)
Amoxicilline	26	6	10	5	14	20,8	11	6,1
Ceftriaxone/ ceftazidime	0	0	0	0	3	6,5	3	1
Gentamicine	0	0	2	0	1	2,6	1	3
Acide nalidixique	24	48	54	45	35	41,6	51	32,7
Ciprofloxacine	0	0	0	0	0	0	1	0
Sulfamides	12	4	10	10	17	31,2	16	13,3
Triméthoprime	20	2,4	7	5	18	29,9	15	13,3
Chloramphénicol	6	6	2	2,5	2	5,2	0	3
Tétracycline	24	10	4	5	16	23,4	16	9,2

n : nombre de souches étudiées
N : nombre de souches (une seule par patient) du sérotype reçues au CNR-Salm

Tableau 9 : Résistance aux antibiotiques du sérotype Virchow, CNR-Salm, 1997-2006.

Antibiotique	Souches résistantes (%)								
	1997 (n = 40) (N = 170)	2000 (n = 100) (N = 109)	2001 (n = 124) (N = 134)	2002 (n = 66) (N = 71)	2003 (n = 126) (N = 138)	2004 (n = 91) (N = 94)	2005 (n = 78) (N = 80)	2006 (n = 88) (N = 91)	2007 (n = 105) (N = 109)
Amoxicilline	27,5	27	9,7	1,5	19,8	8,8	3,8	10,2	10,4
Ceftriaxone/ceftazidime	0	15	4	1,5	17,5	2,2	0	8	0,9
Gentamicine	2,5	4	1,6	0	1,6	2,2	0	0	0,9
Acide nalidixique	15	23	7,3	4,5	1,6	4,4	2,6	1,1	4,7
Ciprofloxacine	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sulfamides	27,5	29	10,5	4,5	19,8	8,8	0	11,4	12,3
Triméthoprime	27,5	10	4	3	1,6	4,4	0	3,4	8,5
Chloramphénicol	25	25	9,7	1,5	15,9	8,8	0	9,1	1,8
Tétracycline	45	27	11,3	3	19	9,9	3,8	12,5	11,3

n : nombre de souches étudiées
 N : nombre de souches (une seule par patient) du sérotype reçues au CNR-Salm

Tableau 10 : Résistance aux antibiotiques du sérotype Newport, CNR-Salm, 1997-2007.

En 2007, un profil de résistance (ASSpGSuTeCip) était majoritaire (41 souches sur 72 souches Cip^R, 56,9 %) et sur les 14 souches avec renseignement épidémiologique, 12 avaient été acquises au Maroc, une en Libye et une en Égypte. Une étude en cours avec l'Institut Pasteur de Casablanca a révélé la similarité des souches humaines Cip^R acquises au Maroc avec des souches aviaires dans ce même pays (J.D. Perrier-Gros-Claude et F.X. Weill, non publié).

Plusieurs analyses comparatives de la résistance aux antibiotiques chez les souches animales et humaines ont été réalisées dans notre pays. Une analyse de 5086 souches humaines collectées lors des études de 1994 et 1997 du ColBVH et de 20447 souches animales (volaille 60 %, bovins 30 % et autres 10 %) de l'AFSSA-CNEVA (Maisons-Alfort) a été publiée par Breuil *et al.* (2000). L'élément le plus notable était l'émergence du sérotype Hadar entre 1994 et 1997, chez l'animal (de 3 % à 17 %) et chez l'homme (de < 0,5 % à 7 %) avec des taux de résistance à l'A et au Nal très élevés. En 1997, 72 % des souches humaines du sérotype Hadar étaient résistantes à l'A et 92 % au Nal (dont 15 % à l'ofloxacine). De 1994 à 1997, la résistance à l'A des souches animales de ce sérotype était passée de 8 % à 66 % et celle du Nal de 3 % à 72 %.

Un travail similaire mais sur une plus grande période (1993 à 2000) a été réalisé entre les données du CNR-Salm (1873 souches humaines) et celles de l'AFSSA Maisons-Alfort issues de la filière aviaire (4283 souches) (Cailhol *et al.* 2006). Cinq sérotypes avaient été étudiés (Typhimurium, Enteritidis, Hadar, Heidelberg et Virchow). L'augmentation de la résistance au Nal, entre 1993 et 2000, chez les souches aviaires, les souches isolées d'aliment d'origine aviaire et les souches humaines, était significative sur le plan statistique pour quatre de ces sérotypes majeurs (Typhimurium, Enteritidis, Hadar et Virchow.) Ainsi,

chez les souches de Typhimurium, cette résistance, pendant cette période, passait de 5,7 % à 23 % pour les souches aviaires et de 3 % à 11 % pour les souches humaines. Chez les souches d'Enteritidis, la résistance passait de 0,4 % à 15 % pour les souches aviaires et de 0 % à 9,8 % pour les souches humaines. Pour Virchow, cette résistance passait entre 1993 et 2000, de 13 % à 82 % pour les souches aviaires et de 24 % à 48 %, entre 1997 et 2000, pour les souches humaines.

La dernière étude comparative a été réalisée sur des souches de dix sérotypes, isolées en 2002 au CNR-Salm (874 souches) et à l'AFSSA Maisons-Alfort (1595 souches) (Weill *et al.* 2004d). Les pourcentages de résistance étaient globalement comparables entre les souches humaines et animales. Aucune souche animale résistante aux C3G n'avait été détectée. Une prévalence plus faible ainsi qu'une légère tendance à la diminution des souches de sérotype Typhimurium ayant un phénotype de résistance associé au clone DT104, avait été notée chez les souches animales (de 44,5 % en 2000 à 36,4 % en 2002) par rapport aux souches humaines (de 58,6 % en 2000 à 59,8 % en 2002).

Année	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Souches de Kentucky reçues	24	28	31	35	34	45	54	112
Souches CiproR (%)	0 (0)	0 (0)	1 (3,2)	0 (0)	5 (14,7)	11 (24,4)	16 (30,2)	68 (64,3)

Tableau 11 : Nombre de souches (n) de *S. enterica* sérotype Kentucky reçues au CNR-Salm entre 2000 et 2005.

CONCLUSION

À partir des années 1950, l'émergence de souches de salmonelles non-typhiques résistantes aux différentes familles d'antibiotiques a été observée consécutivement à la commercialisation de ces différentes familles. A l'heure actuelle, le problème principal est l'isolement croissant de souches résistantes aux deux familles utilisées en première intention chez l'homme, les C3G et les FQ. Pour résister aux différentes familles d'antibiotiques, les bactéries ont acquis rapidement tout un arsenal de mécanismes de résistance parfois associés au sein d'une même souche. Les différentes études ont démontré que la sélection des souches résistantes était souvent consécutive à l'utilisation des différentes familles d'antibiotiques chez l'animal, notamment lors de leur utilisation comme promoteurs de croissance. Cette sélection, plus rarement rapportée chez l'homme, résulte de traitements

inadaptés (posologie ou durée), principalement dans les pays en voie de développement. Les données de surveillance montrent des niveaux de résistance variables suivant les pays, du fait de pratiques différentes dans la prescription antibiotique chez les animaux destinés à la consommation humaine. Cependant du fait de la globalisation des échanges commerciaux, des souches multirésistantes sont facilement disséminées à l'échelle mondiale. La surveillance de la sensibilité aux antibiotiques des salmonelles non-typhiques collectées chez l'homme, chez l'animal et dans les aliments grâce à des réseaux de laboratoires représentatifs reste primordiale en permettant de suivre l'évolution des tendances au cours du temps (et donc de pouvoir mettre en œuvre des stratégies de prévention) et de détecter des clones bactériens résistants ou des plasmides de résistance émergents et d'en déterminer la source.

BIBLIOGRAPHIE

- Anderson, E.S. 1968. Drug resistance in *Salmonella typhimurium* and its implications. *Br Med J.* 3: 333 – 339.
- Arlet, G., Barrett, T.J., Butaye, P., Cloeckaert, A., Mulvey, M.R., White, D.G. 2006. *Salmonella* resistant to extended-spectrum cephalosporins: prevalence and epidemiology. *Microbes Infect.* 8: 1945 – 1954.
- Avril, J.L., Dabernat, H.J., Gerbaud, G.R., Horodniceanu, T., Lambert-Zechovsky, N., Le Minor, S., Mendez, B., Chabbert, Y.A. 1977. Groupes d'incompatibilité des plasmides R chez les souches de *Salmonella* épidémiques. *Ann Microbiol. (Paris)* 128: 165 – 175.
- Baucheron, S., Imberechts, H., Chaslus-Dancla, E., Cloeckaert, A. 2002. The AcrB multidrug transporter plays a major role in High-level fluoroquinolone resistance in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium phage type 204. *Microb Drug Resist.* 8: 281 – 289.
- Baucheron, S., Chaslus-Dancla, E., Cloeckaert, A., Chiu, C.H., Butaye, P. 2005. High-level resistance to fluoroquinolones linked to mutations in *gyrA*, *parC*, and *parE* in *Salmonella enterica* serovar Schwarzengrund isolates from humans in Taiwan. *Antimicrob Agents Chemother.* 49: 862 – 863.
- Bertrand, S., Weill, F.X., Cloeckaert, A., Vrints, M., Praud, K., Dierick, K., Wildemaue, C., Godard, C., Butaye, P., Grimont, P.A.D., Collard, J.M. 2006. Clonal emergence of an extended-spectrum beta-lactamase producing (CTX-M-2) *Salmonella enterica* serovar Virchow isolates with a reduced susceptibility to ciprofloxacin in Belgium and France, 2000 – 2003. *J Clin Microbiol.* 44: 2897 – 2903.
- Bonnet, R. 2004. Growing group of extended-spectrum beta-lactamases: the CTX-M enzymes. *Antimicrob Agents Chemother.* 48: 1 – 14.
- Bouanchaud, D.H. & Chabbert, Y.A. 1969. Stable coexistence of three resistance factors (fi-) in *Salmonella panama* and *Escherichia coli* K12. *J Gen Microbiol.* 58: 107 – 113.
- Boyd, D., Peters, G.A., Cloeckaert, A., Boumedine, K.S., Chaslus-Dancla, E., Imberechts, H., Mulvey, M.R. 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. *J Bacteriol.* 183: 5725 – 5732.
- Bradford, P.A. 2001. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev.* 14: 933 – 951.
- Breuil, J., Berger, N., Dublanquet, A. et le Collège de Bactériologie, Virologie et Hygiène

- des Hôpitaux. 1996. Sensibilité aux antibiotiques des 2800 souches de salmonelles et shigelles isolées en France en 1994. *Méd Mal Infect.* 26: 420 – 425.
- Breuil, J., Armand-Levre, L., Casin, I., Dublanquet, A., Collatz, E. et le Collège de Bactériologie, Virologie et Hygiène des Hôpitaux. 1998. Surveillance de la sensibilité aux antibiotiques des salmonelles et shigelles isolées dans 77 hôpitaux français. *Bull Epid Hebd.* 51: 219 – 221.
 - Breuil J, Casin, I., Armand-Lefèvre, L, Frémy, S, Collatz, E. 2000. Antibiotic resistance in *Salmonellae* isolated from humans and animals in France: comparative data from 1994 and 1997. *J Antimicrob Chemother.* 46: 965 – 971.
 - Breuil, J., Casin, I., Hanau-Bercot, B., Dublanquet, A., Collatz, E. et le Collège de Bactériologie, Virologie et Hygiène des Hôpitaux. 2001. Troisième enquête nationale sur la sensibilité aux antibiotiques des salmonelles et shigelles: résultats de l'étude 2000 du Collège de Bactériologie, Virologie et Hygiène des Hôpitaux. *Bull Epid Hebd.* 43: 203 – 205.
 - Cailhol, J., Lailler, R., Bouvet, P., La Vieille, S., Gauchard, F., Sanders, P., Brisabois, A. 2006. Trends in antimicrobial resistance phenotypes in non-typhoid *Salmonellae* from human and poultry origins in France. *Epidemiol Infect.* 134: 171 – 178.
 - Carattoli, A., Tosini, F., Giles, W.P., Rupp, M.E., Hinrichs, S.H., Angulo, F.J., Barrett, T.J., Fey, P.D. 2002. Characterization of plasmids carrying CMY-2 from expanded-spectrum cephalosporin-resistant *Salmonella* strains isolated in the United States between 1996 and 1998. *Antimicrob Agents Chemother.* 46: 1269 – 1272.
 - Casin, I., Weill, F.X., Breuil, J., Lailler, R., Croizé, J., Darchis, J., Collatz, E. Exotic pets as possible reservoirs of ciprofloxacin-resistant *Salmonella typhimurium* infecting children. 15th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious. Copenhagen, 2 – 5 avril 2005.
 - Chabbert, Y.A. & Le Minor, L. 1966. Transmission de la résistance à plusieurs antibiotiques chez les « Entéro-bactériaceae » II-Bactériologie générale de la résistance (suite)-Rôle clinique. *Presse Méd.* 74: 2479 – 2484.
 - Chabbert, Y.A., Scavizzi, M.R., Witchitz, J.L., Gerbaud, G.R., Bouanchaud, D.H. 1972. Incompatibility groups and the classification of fi - resistance factors. *J Bacteriol.* 112: 666 – 675.
 - Cherubin, C.E. 1981. Antibiotic resistance of *Salmonella* in Europe and the United States. *Rev Infect Dis.* 3: 1105 – 1126.
 - Chiu, C.H., Wu, T.L., Su, L.H., Chu, C., Chia, J.H., Kuo, A.J., Chien, M.S., Lin, T.Y. 2002. The emergence in Taiwan of fluoroquinolone resistance in *Salmonella enterica* serotype choleraesuis. *N Engl J Med.* 346: 413 – 419.
 - Chiu, C.H., Su, L.H., Chu, C., Chia, J.H., Wu, T.L., Lin, T.Y., Lee, Y.S., Ou, J.T. 2004. Isolation of *Salmonella enterica* serotype choleraesuis resistant to ceftriaxone and ciprofloxacin. *The Lancet* 363: 1285 – 1286.
 - Chu, C., Su, L.H., Chu, C.H., Baucheron, S., Cloeckaert, A., Chiu, C.H. 2005. Resistance to fluoroquinolones linked to gyrA and parC mutations and overexpression of acrAB efflux pump in *Salmonella enterica* serotype Choleraesuis. *Microb Drug Resist.* 11: 248 – 253.
 - Cloeckaert, A., Praud, K., Doublet, B., Bertini, A., Carattoli, A., Butaye, P., Imberechts, H., Bertrand, S., Collard, J.M., Arlet, G., Weill, F.X. 2007. Dissemination of an extended-spectrum beta-lactamase blaTEM-52 gene-carrying IncII plasmid in various *Salmonella enterica* serovars isolated from poultry and humans in Belgium and France between 2001 and 2005. *Antimicrob Agents Chemother.* 51: 1872 – 1875.
 - Cohen, M.L. & Tauxe R.V. 1986. Drug-resistant *Salmonella* in the United States: an epidemiologic perspective. *Science.* 234: 964 – 969.
 - Doublet, B., Carattoli, A., Whichard, J.M., White, D.G., Baucheron, S., Chaslus-Dancla, E., Cloeckaert, A. 2004. Plasmid-mediated florfenicol and ceftriaxone resistance encoded by the floR and bla_{CMY2} genes in *Salmonella enterica* serovars Typhimurium and Newport isolated in the United States. *FEMS Microbiol Lett.* 233: 301 – 305.
 - Dunne, E.F., Fey, P.D., Kludt, P., Reporter, R., Mostashari, F., Shillam, P., Wicklund, J., Miller, C., Holland, B., Stamey, K. et al. 2000. Emergence of domestically acquired ceftriaxone-resistant *Salmonella* infections associated with AmpC beta-lactamase. *JAMA.* 284: 3151 – 3156.
 - Egorova, S., Timinouni, M., Demartin, M., Granier, S., Whichard, J., Sangal, V., Fabre, L., Delauné, A., Pardos, M., Millemann, Y., Espié, E., Weill, F.X. 2008. Ceftriaxone-resistant *Salmonella enterica* serotype Newport in France. *Emerg Infect Dis.* 14: 954 – 957.
 - Espié, E., Valk, H., Vaillant, V., Quelquejeu, N., Le Querrec, F., Weill, F.X. 2005. An outbreak of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serotype Newport infections linked to the consumption of imported horse meat in France. *Epidemiol Infect.* 133: 373 – 376.
 - García Fernández, A., Cloeckaert, A., Bertini, A., Praud, K., Doublet, B., Weill, F.X., Carattoli, A. 2007. Comparative analysis of IncHI2 plasmids carrying bla_{CTX-M2} or bla_{CTX-M9} from *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* strains isolated from poultry and humans. *Antimicrob Agents Chemother.* 51: 4177 – 4180.
 - Giles, W.P., Benson, A.K., Olson, M.E., Hutkins, R.W., Whichard, J.M., Winokur, P.L., Fey, P.D. 2004. DNA sequence analysis of regions surrounding bla_{CMY2} from multiple *Salmonella* plasmid backbones. *Antimicrob Agents Chemother.* 48: 2845 – 2852.
 - Glynn, M.K., Bopp, C., Dewitt, W., Dabney, P., Mokhtar, M., Angulo, F.J. 1998. Emergence of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serotype Typhimurium DT104 infections in the United States. *N Engl J Med.* 338: 1333 – 1338.
 - Grimont, P.A.D. & Weill, F.X. 2007. Antigenic formulas of the *Salmonella* serovars, 9th ed. WHO Collaborating Center for Reference and Research on *Salmonella*, Institut Pasteur, Paris, France. http://www.pasteur.fr/sante/clrc/cadrecnr/salmoms/WKLM_2007.pdf
 - Heisig, P., Kratz, B., Halle, E., Graser, Y., Altwegg, M., Rabsch, W., Faber, J.P. 1995. Identification of DNA gyrase A mutations in ciprofloxacin-resistant isolates of *Salmonella* Typhimurium from men and cattle in Germany. *Microb Drug Resist.* 1: 211 – 218.
 - Helms, M., Ethelberg, S., Mølbak, K., DT104 Study Group. 2005. International *Salmonella* Typhimurium DT104 infections, 1992 – 2001. *Emerg Infect Dis.* 11: 859 – 867.
 - Herikstad, H., Hayes, P., Mokhtar, M., Fracaro, M.L., Threlfall, E.J., Angulo, F.J. 1997. Emerging quinolone-resistant *Salmonella* in the United States. *Emerg Infect Dis.* 3: 371 – 372.
 - Hopkins, K.L., Davies, R.H., Threlfall, E.J. 2005. Mechanisms of quinolone resistance in *Escherichia coli* and *Salmonella*: recent developments. *Int J Antimicrob Agents.* 25: 358 – 373.
 - Hsueh, P.R., Teng, L.J., Tseng, S.P., Chang, C.F., Wan, J.H., Yan, J.J., Lee, C.M., Chuang, Y.C., Huang, W.K., Yang, D. et al. 2004. Ciprofloxacin-resistant *Salmonella enterica* Typhimurium and Choleraesuis from pigs to humans, Taiwan. *Emerg Infect Dis.* 10: 60 – 68.
 - Institut de Veille Sanitaire. Salmonelloses non typhiques. Morbidité et mortalité dues aux maladies infectieuses d'origine alimentaire en France. Institut de Veille Sanitaire, Saint-Maurice, 2004. 92 – 105. http://www.invs.sante.fr/publications/2004/inf_origine_alimentaire/index.html
 - Izumiya, H., Mori, K., Kurazono, T., Yamaguchi, M., Higashide, M., Konishi, N., Kai, A., Morita, K., Terajima, J., Watanabe, H. 2005. Characterization of isolates of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium displaying high-level fluoroquinolone resistance in Japan. *J Clin Microbiol.* 43: 5074 – 5079.
 - Le Minor, S. 1972. Apparition en France d'une épidémie à *Salmonella wien*. *Méd Mal Infect.* 2: 441 – 448.

- Le Minor, L. & Le Minor, S. 1981. Origine et répartition en sérotypes des souches isolées en France et reçues au Centre national des *Salmonella* de 1977 à 1979. *Rev Epidemiol Sante Publique* 29: 45 – 55.
- Ling, J.M., Chan, E.W., Lam, A.W., Cheng, A.F. 2003. Mutations in topoisomerase genes of fluoroquinolone-resistant salmonellae in Hong Kong. *Antimicrob Agents Chemother.* 47: 3567 – 3573.
- MacDonald, K.L., Cohen, M.L., Hargrett-Bean, N.T., Wells, J.G., Puh, N.D., Collin, S.F., Blake, P.A. 1987. Changes in antimicrobial resistance of *Salmonella* isolated from humans in the United States. *JAMA* 258: 1496 – 1499.
- Marimon, J.M., Gomariz, M., Zigorraga, C., Cilla, G., Perez-Trallero, E. 2004. Increasing prevalence of quinolone resistance in human nontyphoid *Salmonella enterica* isolates obtained in Spain from 1981 to 2003. *Antimicrob Agents Chemother.* 48: 3789 – 3793.
- McWhorter, A.C., Murrell, M.C., Edwards, P.R. 1963. Resistance of *Salmonellae* isolated in 1962 to chlortetracycline. *Appl Microbiol.* 11: 368 – 370.
- Miriagou, V., Tassios, P.T., Legakis, N.J., Tzouveleki, L.S. 2004. Expanded-spectrum cephalosporin resistance in non-typhoid *Salmonella*. *Int J Antimicrob Agents.* 23: 547 – 555.
- Olsen, S.J., DeBess, E.E., McGivern, T.E., Marano, N., Eby, T., Mauvais, S., Balan, V.K., Zirnstein, G., Cieslak, P.R., Angulo, F.J. 2001. A nosocomial outbreak of fluoroquinolone-resistant *Salmonella* infection. *N Engl J Med.* 344: 1572 – 1579.
- Pantaléon, J., Gledel, J., Corbion, B. 1975. Répartition et antibiorésistance de 6200 souches de *Salmonella* d'origine animale. *Bull Acad nat Méd.* 159: 748 – 752.
- Philippon, A., Arlet, G., Jacoby, G.A. 2002. Plasmid-determined Amp^C-type beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 46: 1 – 11.
- Raffi, A., Véron, M., Kazmerczak, A., Colin, P., Schirrer, J. 1970. 124 cas d'infections du nourrisson à *Salmonella panama*. *Pédiatrie* 7: 721 – 733.
- Ramsey, C.H. & Edwards, P.R. 1961. Resistance of *Salmonellae* isolated in 1959 and 1960 to tetracyclines and chloramphenicol. *Appl Microbiol.* 9: 389 – 391.
- Riley, L.W., Cohen, M.L., Seals, J.E., Blaser, M.J., Birkness, K.A., Hargrett, N.T., Martin, S.M., Feldman, R.A. 1984. Importance of host factors in human salmonellosis caused by multiresistant strains of *Salmonella*. *J Infect Dis.* 149: 878 – 883.
- Rowe, B., Hall, M.L., Ward, L.R., De Sa, J.D. 1980. Epidemic spread of *Salmonella hadar* in England and Wales. *Br Med J.* 280: 1065 – 1066.
- Ryder, R.W., Blake, P.A., Murlin, A.C., Carter, G.P., Pollard, R.A., Merson, M.H., Allen, S.D., Brenner, D.J. 1980. Increase in antibiotic resistance among isolates of *Salmonella* in the United States, 1967-1975. *J Infect Dis.* 142: 485 – 491.
- Schroeder, S.A., Terry, P.M., Bennett, J.V. 1968. Antibiotic resistance and transfer factor in *Salmonella*, United States 1967. *JAMA* 205: 903 – 906.
- Stevenson, J.E., Gay, K., Barrett, T.J., Medalla, F., Chiller, T.M., Angulo, F.J. 2007. Increase in nalidixic acid resistance among non-Typhi *Salmonella enterica* isolates in the United States from 1996 to 2003. *Antimicrob Agents Chemother.* 51: 195 – 197.
- Threlfall, E.J., Ward L.R., Rowe, B. 1978. Spread of multiresistant strains of *Salmonella typhimurium* phage types 204 and 193 in Britain. *Br Med J.* 2: 997.
- Threlfall, E.J. 2000. Epidemic *Salmonella typhimurium* DT 104-a truly international multiresistant clone. *J Antimicrob Chemother.* 46: 7 – 10.
- Threlfall, E.J., Fisher, I.S., Berghold, C., Gerner-Smith, P., Tschäpe, H., Cormican, M., Luzzi, I., Schneider, F., Wannet, W., Machado, J., Edwards, G. 2003. Antimicrobial drug resistance in isolates of *Salmonella enterica* from cases of salmonellosis in humans in Europe in 2000: results of international multi-centre surveillance. *Euro Surveill.* 8: 41 – 45.
- Tindall, B.J., Grimont, P.A.D., Garrity, G.M., Euzéby, J. 2005. Nomenclature and taxonomy of the genus *Salmonella*. *Int J Syst Evol Microbiol.* 55: 521 – 524.
- United States Department of Agriculture 2007: Foodborne Illness Cost Calculator. Disponible sur <http://www.ers.usda.gov/data/foodborneillness/>
- Van Leeuwen, W.J., Van Embden, J., Guinée, P., Kampelmacher, E.H., Manten, A., Van Schothorst, M., Voogd, C.E. 1979. Decrease of drug resistance in *Salmonella* in the Netherlands. *Antimicrob Agents Chemother.* 16: 237 – 239.
- Varma, J.K., Greene, K.D., Ovitt, J., Barrett, T.J., Medalla, F., Angulo, F.J. 2005. Hospitalization and antimicrobial resistance in *Salmonella* outbreaks, 1984-2002. *Emerg Infect Dis.* 11: 943 – 946.
- Voetsch, A.C., Van Gilder, T.J., Angulo, F.J., Farley, M.M., Shallow, S., Marcus, R., Cieslak, P.R., Deneen, V.C., Tauxe, R.V.; Emerging Infections Program FoodNet Working. 2004. FoodNet estimate of the burden of illness caused by nontyphoidal *Salmonella* infections in the United States. *Clin Infect Dis.* 38 Suppl 3: S127 – S134.
- Weill, F.X., Lailier, R., Praud, K., Kerouanton, A., Fabre, L., Brisabois, A., Grimont, P.A.D., Cloeckaert, A. 2004a. Emergence of extended-spectrum beta-lactamase (CTX-M-9)-producing multiresistant strains of *Salmonella enterica* serotype Virchow in poultry and human in France. *J Clin Microbiol.* 42: 5767 – 5773.
- Weill, F.X., Demartin, M., Fabre, L., Grimont, P.A.D. 2004b. Extended-spectrum beta-lactamase (TEM-52)-producing strains of *Salmonella enterica* of various serotypes isolated in France. *J Clin Microbiol.* 4: 3359 – 3362.
- Weill, F.X., Demartin, M., Espié, E., Rakotoarivony, I., Grimont, P.A.D. 2004c. Extended-spectrum beta-lactamase (SHV-12 like)-producing strains of *Salmonella enterica* serotypes Babelsberg and Enteritidis isolated in France among infants adopted from Mali. *J Clin Microbiol.* 42: 2432 – 2437.
- Weill, F.X., Lailier, R., Brisabois, A. 2004d. Tendances récentes de la résistance aux antibiotiques des *Salmonella* d'origines animale et humaine. *Bull Epid Hebd.* 32/33: 160 – 162.
- Weill, F.X., Bertrand, S., Guesnier, F., Grimont, P.A.D., Cloeckaert, A. 2006. Ciprofloxacin-resistant *Salmonella* Kentucky in travelers. *Emerg Infect Dis.* 12: 1611 – 1612.
- Welch, T.J., Fricke, W.F., McDermott, P.F., White, D.G., Rosso, M.L., Rasko, D.A., Mammel, M.K., Eppinger, M., Rosovitz, M.J., Wagner, D. et al. 2007. Multiple antimicrobial resistance in plague: an emerging public health risk. *PLoS ONE.* 2: e309.
- Whichard, J.M., Joyce, K., Fey, P.D., Nelson, J.M., Angulo, F.J., Barrett, T.J. 2005. Beta-lactam resistance and Enterobacteriaceae, United States. *Emerg Infect Dis.* 11: 1464 – 1466.
- World Health Organization. The Medical Impact of Antimicrobial Use in Food Animals [pdf 83kb]. Report of a WHO Meeting, Berlin, Germany, 13 – 17 October 1997, WHO/EMC/ZOO/97.4
- World Health Organization. Use of Quinolones in Food Animals and Potential Impact on Human Health [pdf 292kb]. Report of a WHO Meeting Geneva, Switzerland, 2 – 5 June 1998 WHO/EMC/ZDI/98.12
- Yan, J.J., Chiou, C.S., Lauderdale, T.L., Tsai, S.H., Wu, J.J. 2005. Cephalosporin and ciprofloxacin resistance in Taiwan. *Emerg Infect Dis.* 11: 947 – 950.