



Nationales Referenzlaboratorium zur Früherkennung
neuer Antibiotikaresistenzen und Resistenzmechanismen

Centre National de Référence des Résistances Emergentes aux Antibiotiques

Rapport d'activité 2019-2022

(01/09/2019-01/09/2022)

1. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Le NARA amplifie son insertion sur le plan médical en Suisse puisque le nombre de souches analysées s'établit désormais à près de 3000 pour la période 2019-2022 ce qui correspond une augmentation de 50% de son activité dans les trois dernières années. Les partenaires du NARA sont désormais plus de 120, répartis dans tous les cantons. Cette augmentation d'activité est essentiellement le fait de l'augmentation du nombre de souches de bacilles à Gram négatif. Cette augmentation est en partie liée à la mise en application générale de l'obligation légale d'envoyer au NARA toute souche exprimant une carbapénèmase.

Les faits plus marquants de ces trois dernières années sont les suivants :

- Diffusion polyclonale de souches d'entérobactéries exprimant OXA-48 et ses dérivés ou exprimant NDM. On note à ce sujet la diffusion rapide de souche de *E.coli* NDM-5 associées souvent à une diminution de sensibilité à l'une des rares solutions thérapeutiques dans ce cas, l'association aztréonam/avibactam. Ces souches sont d'origine asiatique de façon certaine comme nous avons pu le démontrer et largement communautaire. On sait en effet que *E. coli* n'est pas un agent d'épidémies d'infections nosocomiales.
- La nature des carbapénèmases et sa répartition par espèce est stable ; OXA-48, NDM et KPC chez les entérobactéries, VIM essentiellement chez *P. aeruginosa* et OXA-23/OXA-40/OXA-58 chez *A. baumannii*. Ceci traduit vraisemblablement la relative rareté des échanges génétiques entre espèces distantes d'un point de vue génétique ou distantes au sein des flores commensales où pourraient s'observer les échanges génétiques.
- Aucune nouvelle carbapénèmase n'a significativement émergé dans les trois dernières années. La multirésistance chez *P. aeruginosa* est stable.
- Des souches hyper-résistantes et hypervirulentes de *K. pneumoniae* ont diffusé en Suisse. L'importance de leur réelle prévalence est difficile à établir (10% des souches multirésistantes et productrices de carbapénèmases selon nos études préliminaires). Elles feront l'objet d'un suivi moléculaire précis.
- Un grand nombre de souches exprimant une carbapénèmase et tout particulièrement de *A. baumannii* produit une méthylase conférant une co-résistance à tous les

aminosides. Cette association est le terreau idéal pour la pan-résistance dans cette espèce.

- De nombreuses souches d'entérobactéries résistantes aux nouveaux antibiotiques sont désormais identifiées ; résistance au cefiderocol, résistance à l'association aztreonam/avibactam, résistance au méropénème/vaborbactam.... Ces souches sont essentiellement d'importation étrangère. Leur diffusion fait craindre de réelles impasses thérapeutiques sur une large échelle ce d'autant qu'il s'agit de *K. pneumoniae* nosocomiaux et de *E. coli* communautaires.
- Bien que l'on observe de nombreuses souches de bacilles à Gram négatif multirésistantes dans les souches d'origine humaine, dans la plupart des cas elles restent cantonnées en médecine humaine sans échange avec l'environnement ou la microbiologie médecine animale. Ceci est particulièrement vrai pour les souches d'entérobactéries exprimant une carbapénémase dont la sélection résulte essentiellement d'une sélection par l'usage de carbapénèmes à l'Étranger. L'évolution de la multirésistance en Suisse correspondra à celle observable dans les pays étrangers notamment l'Italie.
- Les épidémies d'infections nosocomiales à entérocoques résistant à la vancomycine sont désormais sous contrôle avec l'appui du site de Lausanne du NARA.

Les perspectives pour les deux années à venir sont les suivantes :

- Nous prévoyons l'augmentation du nombre d'isolats multirésistant tout particulièrement chez *A. baumannii* par transfert de patients venus de l'étranger. Compte-tenu de la pathogénicité modérée de cette espèce, il est difficile de prévoir l'impact de la diffusion de ces souches multirésistantes et le développement de réelles impasses thérapeutiques.
- Les souches multirésistantes à Gram positif (staphylocoque méthiR et entérocoques vancomycin résistants) devraient être totalement contenues dans les années à venir.
- Associé à la mise sur le marché de nouveaux antibiotiques nous observons déjà de nombreuses résistances chez les bacilles à Gram négatif. Ceci est particulièrement le cas pour le céfiderocol et l'association ceftazidime-avibactam, ce qui pourrait compromettre leur efficacité en tous cas dans le cadre des thérapeutiques dites de première intention. L'analyse des mécanismes moléculaires et biochimiques sous-tendant les résistances à ces nouveaux antibiotiques sera poursuivie.
- Nous concentrerons nos efforts de séquençage génomique sur les souches de *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii* exprimant des carbapénémases (VIM, IMP, NDM, OXA-23, OXA-40, OXA-58) afin d'apprécier leur clonalité. Un séquençage à tout va ne nous paraît pas opportun car les résultats obtenus sont conditionnés par la possibilité de disposer d'une analyse bio-informatique rapide et « on-line ». Dans le cadre de la gestion d'épidémie précise de bactéries multirésistante, ce WGS nous paraît avoir un intérêt remarquable et nous l'utilisons largement à cet effet. Le site de Lausanne développera dans ce cadre de nouveaux outils bio-informatiques pour préciser la clonalité des souches.
- Dans le contexte *One Health*, nous évaluerons quelles sont les molécules antibiotiques utilisées en milieu vétérinaire qui peuvent favoriser le transfert de gènes de résistance chez les bacilles à Gram négatif au sein du microbiome intestinal. Cette approche novatrice pourrait permettre d'envisager la modulation de ce transfert par l'usage de certains anti-oxydants dont nous venons de montrer le rôle modulateur dans le transfert de gènes de résistance.
- Notre stratégie de création de tests de diagnostic rapide et de milieux de culture sera poursuivie pour identifier la sensibilité et la résistance aux nouveaux antibiotiques

des bactéries multirésistantes à l'instar du test de diagnostic rapide de la résistance au céfiderocol en cours de développement chez les entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa*.

- Enfin nous renforcerons encore notre politique de communication notamment au travers de notre site internet et de notre newsletter et par la mise au point d'un symposium sur la multirésistance et d'une réunion annuelle du conseil scientifique du NARA. Nous développerons encore nos collaborations à l'international à tous niveaux notamment dans le cadre de l'Institut Européen des Résistances Emergentes aux antibiotiques.