



Nationales Referenzlaboratorium zur Früherkennung
neuer Antibiotikaresistenzen und Resistenzmechanismen

Centre National de Référence des Résistances Emergentes aux Antibiotiques

Rapport d'activité 2021

(01/09/2020-01/09/2021)

Prof. Patrice Nordmann (Directeur), MD, PhD, Spec. Microbiologie

Professeur Ordinaire de Microbiologie Médicale et Moléculaire, Université de Fribourg,
Université de Fribourg,

Directeur de l'Unité « Résistances Emergentes aux antibiotiques » et de l'Unité de
Recherche à titre étranger de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
(INSERM, France), Université de Fribourg,

Médecin Agrégé, Institut de Microbiologie, CHUV, Lausanne.

P.D. Dr. Dominique Blanc (Directeur adjoint), PhD

Chef de laboratoire, Service de Médecine préventive hospitalière CHUV, Lausanne,

Maître d'Enseignement et de Recherche, Faculté de Biologie et de Médecine, Université de
Lausanne.

Julie Kessler (Cheffe de laboratoire) FAMH Pluridisciplinaire.

Fribourg le 5/11/2021

Pr. P. Nordmann

Table des matières

1.	OBJECTIFS ET ORGANISATION	4
1.1.	Objectifs.....	4
1.2.	Personnel	4
1.3.	Locaux.....	6
1.4.	Autorisation d'exploitation	6
2.	ACTIVITES D'EXPERTISE ET DE CONSEIL.....	7
2.1.	Expertise des mécanismes de résistance émergents aux antibiotiques	7
2.1.1.	Evolution du nombre de souches analysées	9
2.1.2.	Répartition de souches analysées du 1 ^{er} septembre 2020 au 31 août 2021	11
2.1.2.1.	Origine géographique des souches	11
2.1.2.2.	Répartition des souches par groupes et espèces	12
2.1.3.	Expertises de souches.....	13
2.1.3.1.	Laboratoire d'Epidémiologie, CHUV Lausanne.....	13
2.2.	Diffusion nationale et internationale de clones multirésistants.....	21
3.	NOUVEAUX TESTS DE DIAGNOSTIC RAPIDE ET MILIEUX DE SCREENING DES RESISTANCES	22
3.1.	NitroCarba NP test chez <i>P. aeruginosa</i>	22
3.2.	Rapid Resa Imipenem Acinetobacter NP test.....	23
3.3.	Fausse détection de BLSE chez <i>Klebsiella oxytoca</i>	23
3.4.	Milieu de culture sélectif pour la détection des souches d'entérobactéries et de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> résistantes à l'association ceftazidime/avibactam	24
3.5.	Milieu de culture sélectif pour la détection des souches de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> résistantes aux carbapénèmes	24
4.	EVALUATION DE NOUVEAUX ANTIBIOTIQUES	24
5.	SITE INTERNET.....	25
6.	ENSEIGNEMENTS ET FORMATION	26
7.	RECHERCHE, PUBLICATIONS et COMMUNICATIONS	27
7.1.	Activités de recherche.....	27
7.2.	Publications	30
7.3.	Conférences invitées	32
7.3.1.	P. Nordmann	32
7.3.2.	L. Poirel.....	32
7.3.3.	D. Blanc.....	32
7.4.	Présentations aux congrès.....	33
7.4.1.	Nationaux.....	33
7.4.2.	Internationaux.....	33
8.	RELATIONS NATIONALES ET INTERNATIONALES	35

9.	COMMUNICATION	36
10.	GESTION	36
11.	CONCLUSION ET PERSPECTIVES	36

1. OBJECTIFS ET ORGANISATION

1.1. Objectifs

L'objectif principal du NARA est d'identifier rapidement les résistances aux antibiotiques émergentes sur le territoire helvétique et de contribuer à en limiter la diffusion. Le NARA contribue à l'analyse moléculaire et biochimique de ces nouvelles résistances et leur diffusion épidémique sur le territoire et émet des recommandations concernant leur diagnostic et leur identification auprès du BAG et des laboratoires helvétiques concernés. Il développe également de nouveaux tests de diagnostic rapide, des milieux de screening de bactéries multirésistantes et participe à l'évaluation des nouvelles molécules. Il participe à une recherche appliquée dans le domaine des résistances émergentes aux antibiotiques. Ces actions s'intègrent dans un cadre de collaborations multiples nationales et internationales, tout particulièrement en Europe avec les Etats voisins compte-tenu de la diffusion géographique des souches résistantes.

1.2. Personnel

Le NARA groupe des compétences complémentaires concernant les résistances chez les bactéries à Gram négatif et les bactéries à Gram positif. Ses activités s'exercent sur deux sites universitaires, ceux de Fribourg et de Lausanne. L'activité du NARA est adossée à celles d'équipes de recherche plus fondamentales concernant les résistances émergentes aux antibiotiques (Unités de recherche UniFr et Unité INSERM à titre étranger, Institut Européen des Résistances Emergentes), localisées à l'Université de Fribourg et Unité de recherche, Service de Médecine Préventive hospitalière, Lausanne, en association avec des projets de recherche nationaux (FNS/NRP 72-Rapid diagnostic tests for detection of antibiotic resistance in clinically-significant Gram-negative bacteria ; FNS/NRP 72 Dynamic of transmission of polymyxin resistance genes in Enterobacteriaceae from the environmental source to the patient) et internationaux (JPI-AMR, *Escherichia coli* ST131, a model for high-risks transmission of antibiotic resistance) et FNS, « *Emerging antibiotic resistance in Gram-negative bacilli ; deciphering acquired resistance mechanisms to β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations and acquired resistance to fosfomycin* ».

Le personnel du NARA groupe microbiologistes médecins, biologistes et personnels techniques. Il comprend le Professeur P. Nordmann ayant des compétences plus particulières en Maladies Infectieuses et en Microbiologie médicale notamment dans le domaine des résistances des bacilles à Gram négatif en médecine humaine, le Dr. D. Blanc plus particulièrement spécialisé dans les résistances des cocci à Gram positif en médecine humaine et dans le typage moléculaire pour l'investigation d'épidémies. Le Pr Nordmann et le Dr Blanc ont tous les deux une activité de microbiologie hospitalière (CHUV). Le Dr L. Poirel a des compétences se situant à l'interface entre les résistances émergentes observées chez l'Homme et celles observées chez l'animal (concept de « One-Health »).

Madame Julie Kessler, biologiste FAMH pluridisciplinaire, possède également des compétences dans le domaine des résistances antibiotiques. Elle travaille au NARA à temps partiel (50%) tout en conservant une activité de diagnostic de terrain en laboratoire de microbiologie clinique dans un laboratoire privé. Cette double appartenance assure au NARA une visibilité également sur l'évolution de la microbiologie en communauté. Le personnel technique du NARA comprend un technicien à 90%, Anthony Demord et depuis 2020, Maxime Bouvier à 50% (qui a rejoint le NARA en février 2020), localisés sur le site Fribourg et un technicien à 50%, Fabrice Poncet, localisé sur le site de Lausanne. Le personnel administratif du NARA comprend deux secrétaires (30% au total), Patricia Arm et Claudia Andrey, localisées à Fribourg. Le personnel du NARA est ainsi limité à 2.1 équivalent-temps plein à Fribourg, et 0.5 équivalent temps plein temps à Lausanne.

Le comité scientifique du NARA comprend le Pr P. Nordmann, le Dr D. Blanc, le directeur de l'OFSP ou son représentant, le Dr L. Poirel, le Pr V. Perreten, le Pr R. Stephan, le Dr R. Zbinden (directeur du Swiss Antimicrobial Committee) et le Dr A. Kronenberg (directeur d'ANRESIS). Compte tenu de l'épidémie du Covid19 et du calendrier très contraint des différents membres, une réunion n'a pas été mise en place en 2020. Par contre des contacts très réguliers ont été entretenus notamment avec le Dr A. Kronenberg puisque les données obtenues puis interprétées par le NARA sont systématiquement transmises tous les mois à ANRESIS depuis le début 2018.

1.3. Locaux

La Microbiologie Médicale et Moléculaire « Résistances Emergentes aux Antibiotiques » a été créée de novo en juillet 2013 et est localisée au sein de la Faculté des Science et de Médecine de l'UniFr. Ce département est localisé dans un bâtiment neuf (Chemin du Musée 18, 1700 Fribourg) comprenant notamment 380 m² de surface dédiée à la Microbiologie (laboratoires BLS2, laboratoire BSL3 en cours de finalisation d'accréditation, bureaux, locaux communs...). Ce laboratoire dispose de tous les éléments fonctionnels les plus modernes pour effectuer le travail d'analyse et de recherche sur tous types de pathogènes bactériens émergents, a un accès aux plateformes de séquençage de Microbiologie de Fribourg et Lausanne.

Le laboratoire d'épidémiologie du CHUV est rattaché au service de médecine préventive hospitalière (Dr. L. Senn) du CHUV et à l'Université de Lausanne. Le Dr Blanc y est chef depuis 1991. Les missions du laboratoire sont notamment d'assumer le dépistage des bactéries multirésistantes, l'investigation d'épidémie par du typage moléculaire et génomique et de conduire une recherche fondamentale dans ce domaine. Ce laboratoire est situé dans le bâtiment principal du CHUV et partage des locaux avec l'Institut de Microbiologie (Prof. G. Greub). Le laboratoire est accrédité depuis 2005 (ISO 15189 :2012) avec les laboratoires de diagnostics de l'Institut de Microbiologie. Le total des surfaces dédiées est de l'ordre de 100 m².

Les deux laboratoires disposent du matériel adapté à la réalisation des analyses microbiologiques et génétiques nécessaires à une activité de recherche et de surveillance épidémiologique dans le domaine de la résistance aux antibiotiques (cultures bactériennes, sensibilité aux antibiotiques, biochimie, biologie moléculaire, techniques de séquençage de génomes complets. En ce qui concerne ce dernier aspect, nous disposons de l'association de ces deux technologies permettant une analyse exhaustive et précise des génomes bactériens, à savoir les appareils Illumina MiSeq ainsi que le Nanopore MinION Mk1C acquis en 2020.

1.4. Autorisation d'exploitation

L'autorisation Swissmedic pour le site de Fribourg a été obtenue en août 2018. Le laboratoire de Lausanne (CHUV) possède de longue date l'autorisation d'exploitation pour ses activités analytiques.

2. ACTIVITES D'EXPERTISE ET DE CONSEIL

L'un des objectifs principaux du NARA est de constituer une alerte afin de détecter et de prévenir la diffusion de toute nouvelle résistance aux antibiotiques qui pourrait avoir un impact réel sur la Santé publique en Suisse. Cette activité développée depuis 2017 a porté ses fruits puisqu'il a été détecté, par exemple, avant tout autre laboratoire suisse (voire européen) par exemple de nouvelles carbapénèmases comme OXA-244 très difficilement détectable en routine de Microbiologie clinique, des souches de *K. pneumoniae* produisant des variants des carbapénèmases KPC-2/KPC-3 entraînant des résistances à la nouvelle association antibiotique ceftazidime/avibactam, des souches de *K. pneumoniae* hypervirulentes et hyper-résistantes (OXA-48) dont l'association est exceptionnelle et des souches de *E. coli* exprimant la carbapénémase NDM-5 et résistantes à l'association non encore commercialisée d'aztréonam et d'avibactam liées notamment à la modification de la cible de l'aztréonam, la protéine liant les pénicillines (PLP) de type 3. A la demande de laboratoires nationaux et internationaux, le NARA envoie toute souche dont la caractérisation des mécanismes de résistance a été faite et qui lui est demandée. Le NARA joue un rôle fréquent de conseil auprès des autres centres de références des résistances aux antibiotiques internationaux notamment de par la mise au point de nouveaux tests de diagnostic rapide et de géloses de screening. Fréquemment, le NARA (P. Nordmann) propose des recommandations diagnostiques et thérapeutiques concernant les patients atteints d'infections à bactéries multirésistantes.

2.1. Expertise des mécanismes de résistance émergents aux antibiotiques

La liste des espèces bactériennes et de leurs résistances émergentes dont l'expertise est réalisée plus spécifiquement par le NARA est indiquée ci-dessous (Tableau 1). C'est l'envoi de toute souche exprimant une nouvelle résistance phénotypique (qu'elle soit avérée ou supposée) qui constitue la base des souches étudiées par le NARA.

Espèce ou famille bactérienne	Résistance
Bactéries à Gram positif	
<i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>S. equisimilis</i> , <i>S. agalactiae</i> , <i>S. dysgalactiae</i>	-Résistance à la pénicilline G
<i>Streptococcus sp</i>	-Résistance à la vancomycine

<i>Staphylococcus aureus</i> et staphylocoques à coagulase-négative	<ul style="list-style-type: none"> -Résistance à la vancomycine (haut niveau ; CMI >8 mg/L) -Résistance à la ceftaroline, au ceftobiprole -Résistance au linézolide -Résistance à la daptomycine -Résistance à la tigécycline
<i>Enterococcus sp</i>	<ul style="list-style-type: none"> -Résistance au linézolide -Résistance à la daptomycine -Résistance à la tigécycline
Bactéries à Gram négatif	
Entérobactéries	<ul style="list-style-type: none"> -Résistance aux carbapénèmes (carbapénémases) -Résistance aux polymyxines (colistine) à l'exception des résistances naturelles de <i>Hafnia</i>, <i>Serratia</i>, <i>Proteus</i>, <i>Providencia</i> et <i>Morganella</i> -Résistance à tous les aminosides (16 S rRNA méthylases) -Résistance à la fosfomycine -Résistant aux nouvelles associations β-lactamines/inhibiteurs de β-lactamases (ceftazidime/avibactam, ceftolozane/tazobactam, meropenem/vaborbactam) -Toto-résistance*
<i>Pseudomonas sp</i> , <i>Acinetobacter sp</i>	<ul style="list-style-type: none"> -Résistance aux carbapénèmes (carbapénémases) -Résistance aux polymyxines (colistine) -Résistance à tous les aminosides (méthylases) -Toto-résistance*
<i>Burkholderia sp</i>	-Toto-résistance*
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Résistance aux β -lactamines, à l'azythromcyine et aux tétracyclines
<i>Stenotrophomonas sp</i> et bacilles à Gram négatif apparentés	<ul style="list-style-type: none"> -Résistance aux polymyxines (colistine) -Toto-résistance*

Tableau 1. Liste des principales espèces bactériennes et des résistances émergentes dont l'expertise est spécifiquement réalisée par le NARA.

* Résistance à tous les antibiotiques usuels +/- aux polymyxines

Le NARA fait également partie des huit laboratoires experts du Swiss Antibiogram Committee. A ce titre, il participe régulièrement à l'étude de mécanismes de résistances déjà identifiés et relativement prévalents comme :

- L'étude d'entérobactéries produisant une BLSE, une β -lactamase de type AmpC ou étant résistante aux carbapénèmes par un mécanisme associant imperméabilité et surexpression d'une céphalosporinase naturelle ou acquise.
- L'étude des staphylocoques résistants à la méthicilline ou résistant de bas niveau aux glycopeptides (VISA, GISA)
- L'étude des entérocoques résistants aux glycopeptides (VRE : VanA, VanB...).

Cette activité est volontairement restreinte au NARA parce qu'il ne s'agit pas de résistances émergentes mais de résistances connues depuis 15 ans et, parce que les ressources financières du NARA sont limitées. Mais, lorsque les laboratoires en font la demande, le NARA est à leur disposition pour résoudre ces problèmes diagnostiques ou épidémiologiques (++) VRE).

2.1.1. Evolution du nombre de souches analysées

Entre le 1^{er} septembre 2020 et le 31 août 2021, 787 souches bactériennes ont été reçues au NARA (environ 65 souches par mois). On observe donc une augmentation d'environ 10 souches analysées mensuellement par rapport à la période du 1^{er} septembre 2019 au 31 août 2020 (653 souches, soit environ 54 souches par mois) (Figure 1a).

Cette période de 2019-2020 correspond à la 1^{ère} et la seconde vague du Covid19 lorsque l'activité de transport aérien a été quasiment stoppée, ce qui a entraîné une forte baisse du nombre de souches multirésistantes acquises à l'étranger. Nous n'avons pas noté une augmentation des cas de bactéries multirésistantes chez les patients hospitalisés en réanimation avec ou sans Covid. Depuis le début de 2021, on relève une augmentation nette du nombre de souches reçues (Fig 1a). Ceci est particulièrement notable par comparaison des périodes de mai à septembre 2021 et mai à septembre 2020 (Fig 1 b) ou par l'analyse des déclarations obligatoires de souches multirésistantes à l'OFSP (Fig 1 c). Ceci peut être associé à la reprise des transferts interhospitaliers venus de l'Etranger (augmentation de l'importation de souches multirésistantes), à la ré-augmentation de la chirurgie programmée et donc à l'augmentation des dépistages par écouvillonnage rectal (1/4 des souches reçues) pour la recherche de souche productrices de carbapénémases.

Il est probable qu'un certain nombre de souches multirésistantes responsables d'épidémies de diffusion limitées n'aient pas fait l'objet d'analyses au sein du NARA par souci de discrétion de déclaration de phénomènes épidémiques au sein de certains établissements hospitaliers ou cliniques.

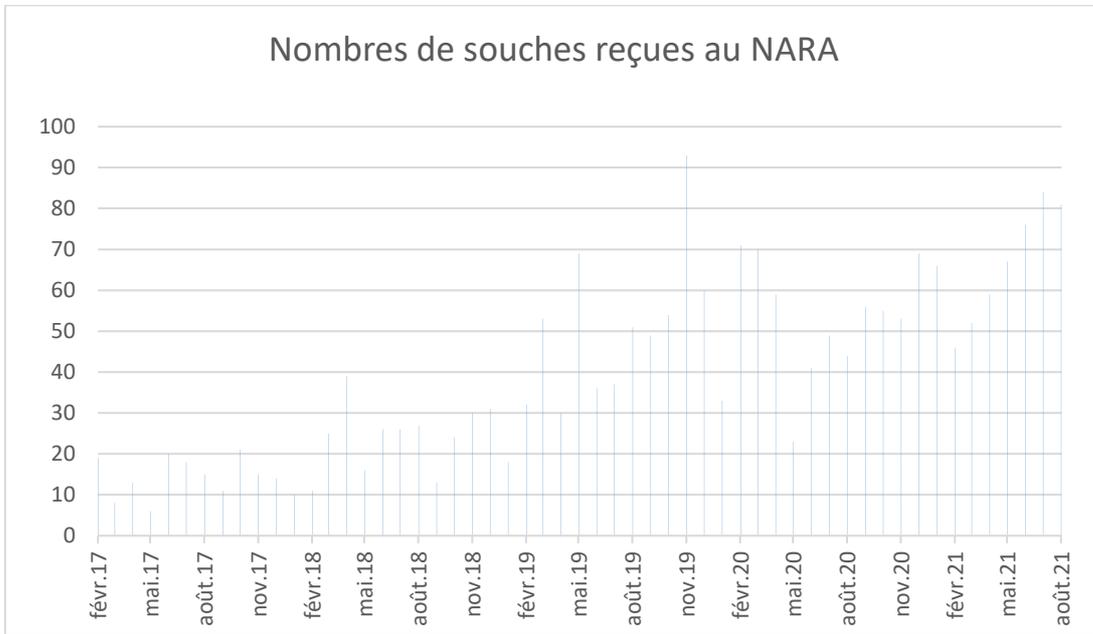


Figure 1a. Nombre de souches analysées au NARA depuis sa création en janvier 2017

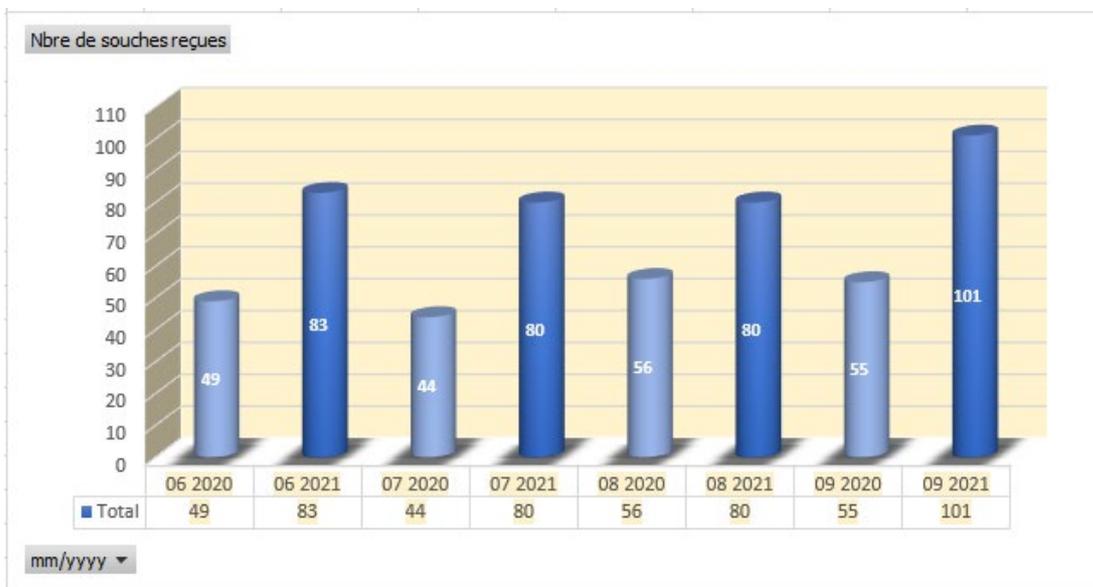


Figure 1 b. Comparaison du nombre de souches reçues au NARA de juin à septembre 2020 et de juin à septembre 2021

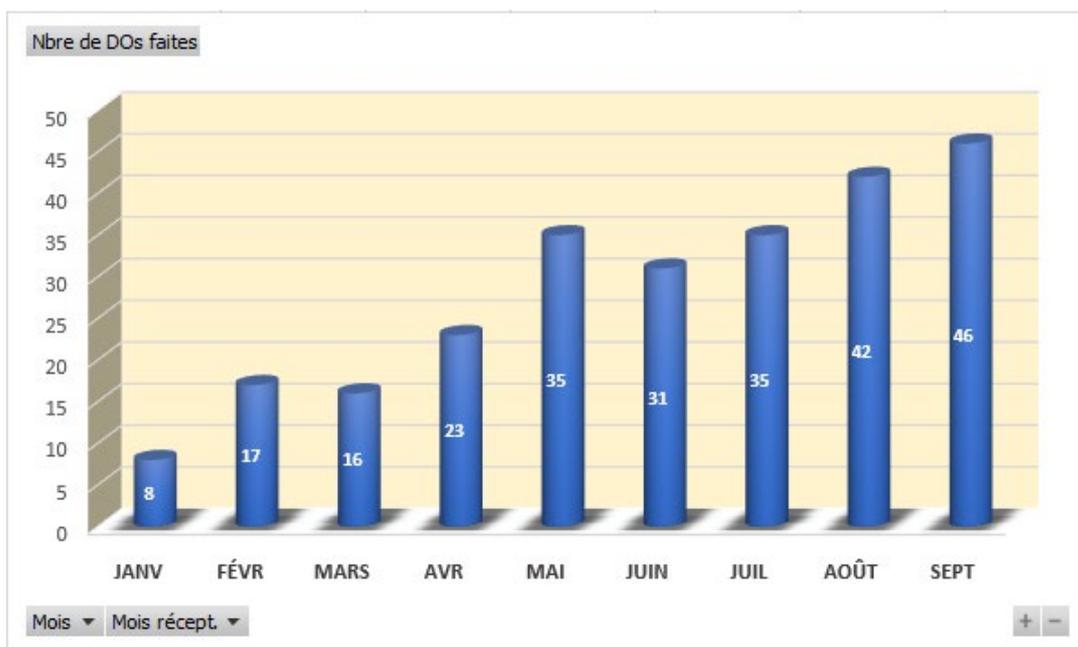


Figure 1c. Evolution du nombre de déclarations obligatoires à l’OFSP de janvier à septembre 2021.

2.1.2. Répartition de souches analysées du 1^{er} septembre 2020 au 31 août 2021

2.1.2.1. Origine géographique des souches

L’origine géographique cantonale des souches expertisées au NARA est indiquée en figure 2. Les cantons n’ayant pas de laboratoire pouvant détecter la présence de souches productrices de carbapénèmes sous-traitent probablement leurs échantillons dans les laboratoires des cantons voisins. Ces derniers nous renvoient par la suite ces souches. Tous les cantons envoient désormais des souches au NARA.



Figure 2. Origine cantonale des souches expertisées au NARA

■ Cantons ayant envoyé des souches entre le 1^{er} janvier 2019 et le 1^{er} septembre 2021

2.1.2.2. Répartition des souches par groupes et espèces

Entre le 1^{er} septembre 2020 et le 1^{er} septembre 2021, 787 souches bactériennes ont été analysées, incluant 53 souches de cocci à Gram positif et 734 souches de bacilles à Gram négatif. Ce résultat montre l'augmentation des souches de bacilles à Gram négatif possédant des mécanismes de résistances émergentes et le rôle pivot du NARA en Microbiologie médicale en Suisse.

Les demandes ont concerné majoritairement les entérobactéries avec espèces du genre *Klebsiella* sp. (n=228, 29 %), *E. coli* (n=155, 20%), *Enterobacter* sp. (n=76, 10%), *Citrobacter* sp. (n=32, 4%), *Proteus/Providencia/Morganella* (n=24, 3%), *Haemophilus* sp (n=5, 0.6%), *N. gonorrhoeae* (n=2, 0,3%), *Pseudomonas* sp (n=139, 18%), *Acinetobacter* sp (n=58, 7%), *S. maltophilia* (n=2, 0,3%), *Staphylococcus* sp. (n=4, 0.5%) et *Enterococcus* sp. (n=41, 0,3%) (Figure 3). Le nombre de souches de *Klebsiella* sp. et *P. aeruginosa* traduit l'importance du nombre des souches d'origine nosocomiale. Mais on note également la présence d'un très grand nombre de souches de *E. coli* dont l'origine communautaire est patente.

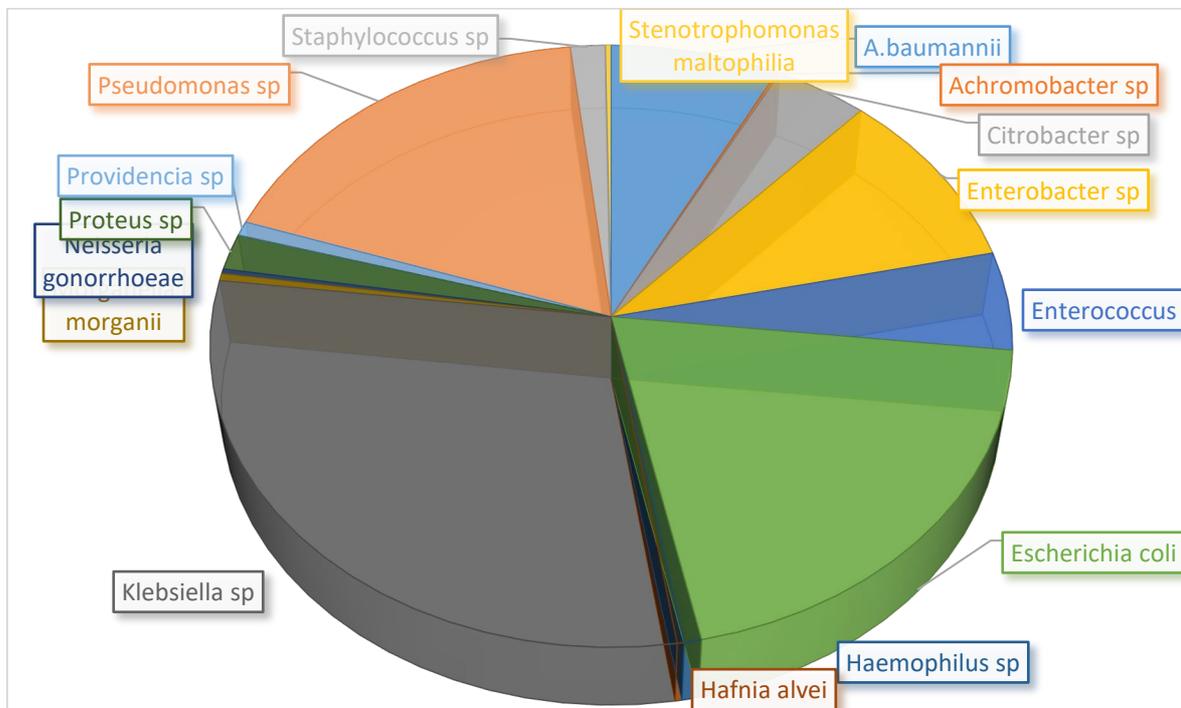


Figure 3. Répartition des souches étudiées au NARA par espèce bactérienne

2.1.3. Expertises de souches

2.1.3.1. Laboratoire d'Epidémiologie, CHUV Lausanne

Entre le 1er septembre 2020 et le 31 août 2021, 92 souches au total, ont été analysées au CHUV. Le détail est indiqué ci-dessous :

Espèce	Nb	Motif de la demande
<i>Enterococcus avium</i>	1	Résistance à la vancomycine
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	Résistance à la vancomycine
<i>Enterococcus faecium</i>	13	Résistance à la vancomycine
<i>Enterococcus faecium</i>	22	Typage génomique
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13	Typage génomique
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	4	Résistances diverses
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	22	Typage génomique
<i>Staphylococcus aureus</i>	12	Résistance à la daptomycine

Tableau 2. Souches analysées au laboratoire de Lausanne

L'augmentation d'activité au laboratoire de Lausanne a été due principalement à des demandes de typage génomique lors d'investigations d'épidémies.

Résistance chez les entérocoques

Le contrôle de la résistance à la vancomycine était la demande principale concernant les souches reçues d'entérocoques (N=18). Neuf souches possédaient le gène *vanA*, quatre le gène *vanB* et trois souches étaient sensibles.

Le typage génomique a été effectué sur 22 souches, principalement pour une investigation d'épidémie survenant à l'hôpital cantonal de Thurgovie due à une souche *vanA* appartenant au MLST ST375.

Résistance chez *Staphylococcus spp.*

Au total, 12 souches de *Staphylococcus aureus* ont été transmises pour suspicion de résistances aux antibiotiques de nouvelle génération (daptomycine notamment). Au final cette résistance a été confirmée pour quatre souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la daptomycine.

Résistance chez *N. gonorrhoeae*

Pour 3 des 4 souches reçues, des résistances ont été confirmées par la présence gènes spécifiques ou de mutations dans des gènes de structures spécifiques (tétracyclines, ciprofloxacine). Aucune souche de sensibilité diminuée à l'azithromycine n'a été observée.

Typage génomique (WGS)

Au total, 57 souches nous ont été adressées pour typage génomique dans le cadre d'investigation d'épidémies. Outre l'épidémie de *E. faecium* résistantes à la vancomycine en Thurgovie, une épidémie de souches *Pseudomonas aeruginosa* exprimant la carbapénémase VIM-53 a été investiguée par typage moléculaire et génomique (N=22) à la demande des HUG (Genève). Cette épidémie survenue en réanimation aux HUG a fait l'objet d'une publication commune.

Une épidémie de *Klebsiella pneumoniae* KPC-2/RmtF a été identifiée de patients transférés entre les cantons de Zurich et du Tessin. Elle a été investiguée par typage génomique (N=13). Il s'agissait d'une même souche comportant ces deux déterminants de résistance, une carbapénémase et une méthylase de l'ARN 16S conférant la résistance à tous les aminosides. L'association additionnelle d'une résistance aux fluoroquinolones rendait cette souche particulièrement multirésistante. Une autre épidémie de souches multirésistantes est en cours d'investigation au sein des réanimations médicales des hôpitaux universitaires de Zürich. Il s'agit d'une épidémie de souches de *K. pneumoniae* et de *C. freundii* dans lequel le gène codant pour la carbapénémase KPC-2 aurait été échangé via un transfert plasmidique entre ces deux espèces.

Nous venons d'autre part d'identifier rétrospectivement une série de six souches de *K. pneumoniae* clonalement reliée et provenant d'un même patient transféré de Russie. Ces souches produisent une carbapénémase de type OXA-48 et différents gènes de virulence notamment la yersiniabactine. Ces souches appartiennent au très répandu génotype ST23. Elles sont de génotype similaire aux souches de même type identifiées en Europe et dans le monde entier et, responsables d'infections communautaires inhabituelles pour *K. pneumoniae*. Elles étaient génotypiquement identiques à celles identifiées en Russie. Il s'agit des premières souches hypervirulentes et hyper résistantes de *K. pneumoniae* identifiées en Suisse.

2.1.3.2 Microbiologie Médicale et Moléculaire - Université de Fribourg

Entre le 1^{er} septembre 2020 et le 31 août 2021, 734 souches de bacilles à Gram négatif ont été expertisées soit une augmentation de +12.5% par rapport à la même période de 2019-2020.

Résistance aux carbapénèmes chez les bacilles à Gram négatif

La plupart des souches envoyées l'ont été pour une demande d'expertise de résistance aux β -lactamines. Soixante pourcents des souches reçues (451/734) produisaient une carbapénémase. La plupart de ces souches possédaient une résistance additionnelle voir des résistances multiples aux antibiotiques. Les trois types des principales carbapénémases décrites chez les entérobactéries ont été identifiées (Tableau 3), c'est à dire les enzymes de type KPC, NDM et OXA-48 (OXA-181, OXA-244...).

Les carbapénémases prédominantes en Suisse sont de type OXA-48, puis ce sont NDM, et enfin KPC. Si *Klebsiella* sp, espèce essentiellement hospitalière, représente le réservoir majeur de ces carbapénémases, *E. coli* joue également un rôle notable de réservoir important essentiellement de carbapénémases de type OXA-48 et NDM. Il ne s'agit pas de transfert de souches d'origine animale car les carbapénèmes ne sont jamais utilisées en médecine vétérinaire pas plus en Suisse qu'à l'Étranger.

On note une forte augmentation des souches de *C. freundii* et *A. baumannii* produisant une carbapénémase. Ces souches sont principalement d'origine hospitalière.

Le variant OXA-244 de la carbapénémase de type OXA-48 a été mis en évidence pour la première fois dans une souche de *K. pneumoniae*. Nous avons précédemment mis en évidence que le réservoir principal de cette carbapénémase de phénotype de résistance (difficile à détecter car produite à très bas niveau) était *E. coli*.

Le nombre de souches de *K. pneumoniae* produisant une carbapénémase de type OXA-48 a augmenté, ainsi que ces souches produisant en association d'autres carbapénémases de type NDM. La multitude de ces souches compromet l'efficacité des associations d'antibiotiques nouvellement commercialisées de type ceftazidime-avibactam ou mérépénème-vaborbactam qui ne sont pas actives vis-à-vis de souches produisant NDM.

De façon très notable, un grand nombre de souches de *E. coli* produisant la carbapénémase NDM-5 a été identifié, soulignant la diffusion internationale de telles souches.

Dans la plupart des souches d'entérobactéries productrices de carbapénèmases, d'autres mécanismes de résistance aux β -lactamines sont associés comme par exemple des BLSE (CTX-M, SHV, TEM) et des céphalosporinases plasmidiques (DHA, CMY...) ce qui souligne l'accumulation de mécanismes de résistances. Dans de plus rares cas, les souches résistantes aux carbapénèmes présentent une forte imperméabilité aux carbapénèmes sans BLSE ni céphalosporinase associée.

En croisant les données obtenues par ANRESIS et par le NARA, il apparaît que la très grande majorité des souches exprimant une carbapénémase sont reçues et analysées au NARA.

Chez *Pseudomonas* spp., on observe une nette augmentation des souches multi résistantes ne produisant pas de carbapénémase. Leurs mécanismes de résistance sont liés à de l'imperméabilité (résistance à l'imipénème et au méropénème) ainsi qu'à une surexpression des pompes à efflux (résistance au méropénème). Les souches de *P. aeruginosa* produisant une carbapénémase VIM-53 ont été identifiées aux HUG (voir plus haut). Ces souches présentaient de plus une hétérorésistance à la colistine.

Comme indiqué précédemment, les souches de *A. baumannii* résistantes aux carbapénèmes possèdent toute une carbapénémase très spécifique à cette espèce, le plus souvent de type OXA-23 (Table 4). Comme déduit des quelques données épidémiologiques portées à notre connaissance, ces souches résultaient d'un transfert international via des patients hospitalisés à l'étranger. Le nombre de ces souches a fortement augmenté durant la période 2020-2021. On observe aussi une augmentation également des souches de *A. baumannii* produisant la carbapénémase OXA-40.

Seules les carbapénèmases de type NDM ont diffusé à la fois au sein des enterobactéries, de *P. aeruginosa* et de *A. baumannii* (Table 4). Ceci serait lié comme nous l'avons découvert il y a quelques années au rôle pivot de *A. baumannii* dans la distribution de ces gènes de résistances aux autres espèces de bacilles à Gram négatif. Le lieu de ce transfert est inconnu (environnement, animal, homme).

Espèces	Total	n/N	Carbapénèmases								
			KPC	NDM	VIM	IMP	OXA-48	OXA-181	OXA-232	OXA-244	OXA-204
<i>Klebsiella spp.</i>	228	156/2 (68%)	30	40	3		74	8	2	1	7
<i>E. coli</i>	155	105/155 (68%)	12	41			63	17		13	
<i>Enterobacter spp</i>	76	26/76 (34%)	3	14	1	1	8	1			
<i>Citrobater spp</i>	32	25/32 (78%)	7	4			2	5	7		
<i>Providencia spp</i>	6	5/6 (83%)		4			1				
<i>Morganella spp</i>	3	1/3(33%)		1							
<i>Proteus spp</i>	15	10/15 (66%)		6	3		1				

Tableau 3. Répartition des cabapénèmases selon l'espèce d'entérobactéries

n : nombre de souches produisant une cabapénémase

N : nombre total de souches total

Espèces	Total	% Carba	Carbapénèmases				
			NDM	VIM	IMP	OXA-23	OXA-40
<i>Acinetobacter sp</i>	58	56/58 (96%)	10			36	10
<i>Pseudomonas spp</i>	139	40/139 (28%)	4	32	4		

Tableau 4. Répartition des carbapénèmases selon l'espèce bactérienne chez les bacilles à Gram négatif non fermentants

n : nombre de souches produisant une carbapénémase

N : nombre de souches total

Pan-résistance aux aminosides chez les bacilles Gram négatif

La présence de méthylation de l'ARN ribosomal 16S par des méthylases spécifiques qui confèrent une résistance à tous les aminosides est généralement associée à la présence d'une carbapénémase. Une nette augmentation de la production de ces méthylases a été observée principalement dans les souches de *K. pneumoniae* et de *E. coli* (Tableau 5).

Nous avons identifié trois souches de *K. pneumoniae* qui produisaient deux méthylases associées à la production de deux carbapénèmes de type OXA-48 et NDM.

En corrélation avec l'augmentation des souches exprimant une méthylase, ArmA a été mise en évidence dans une souche de *C. freundii* produisant une carbapénémase de type NDM. De plus cette augmentation concerne également les souches de *E. cloacae* productrices d'une NDM.

Les méthylases ArmA sont majoritairement identifiées chez *A. baumannii*. ArmA est toujours associée à une carbapénémase OXA-23 ou OXA-40 dans cette espèce bactérienne.

Plusieurs souches de *P. aeruginosa* présentent une résistance à tous aminoglycosides sans production de méthylase. Il s'agirait dans ce cas de l'association dans de mêmes souches de plusieurs enzymes modifiant différents aminosides.

Cette augmentation globale de l'identification des méthylases souligne l'association croissante de ces enzymes de résistance à tous les aminosides avec des carbapénèmes conduisant progressivement à de possibles impasses thérapeutiques. Ce phénomène est important d'un point de vue médical car β -lactamines et aminosides sont les deux principales familles d'antibiotiques pour le traitement des infections à bacilles à Gram négatif nosocomiaux. Ces souches sont également le plus souvent résistantes aux fluoroquinolones ce qui conduit à la réelle pan-résistance.

	Méthylases de l'ARN16S ribosomal			
	ArmA	RmtB	RmtC	RmtF
<i>K. pneumoniae</i>	21	2	2	8
<i>E. coli</i>	4	1	4	
<i>P. stuartii</i>	1			
<i>C. freundii</i>	1			
<i>E. cloacae</i>	3		4	
<i>P. mirabilis</i>	2			
<i>A. baumannii</i>	39			

Tableau 5. Répartition des méthylases de l'ARN16S selon l'espèce bactérienne

Résistance aux polymyxines chez les bacilles Gram négatif

La majeure partie des souches produisant des carbapénèmes de type OXA-48, KPC reste sensible à la colistine.

La recherche de résistance à la colistine est systématiquement réalisée pour toutes les souches de bacilles à Gram négatif productrices de carbapénèmase afin d'identifier la circulation de souches évoluant vers la panrésistance. La détection de souches d'entérobactéries résistantes à la colistine est réalisée grâce à notre mise au point du Rapid Polymyxin NP test (résultats en 2 h), alors que les méthodes conventionnelles nécessitent au moins 24 h.

Pour les souches de bacilles à Gram négatif non fermentantes et productrices de carbapénèmases, nous utilisons le test rapide de détection de la résistance aux polymyxines pour *A. baumannii* et *P. aeruginosa* (ResaPolymyxin *Acinetobacter/P. aeruginosa* NP) également créé dans notre Centre.

Vingt et une souches de *K. pneumoniae* résistantes à la colistine ont été ainsi identifiées dont certaines exprimaient une carbapénèmase et/ ou une 16S rRNA méthylase.

Ces résistances acquises à la colistine s'expliquent par la sélection de mutations dans les gènes chromosomiques codant pour des protéines impliquées dans la régulation de la biosynthèse du lipopolysaccharide dans ces souches. Les modifications les plus fréquentes sont l'inactivation de la protéine MgrB par l'introduction d'un codon stop ou par une insertion de séquence, ou bien la substitution A246T dans la protéine PmrB. L'utilisation de la colistine en médecine humaine se traduit par la sélection essentiellement de souches hospitalières de *K. pneumoniae* résistantes à cet antibiotique. Ces souches isolées en Suisse proviennent essentiellement d'Italie où l'utilisation de colistine est massive du fait même de la très grande circulation des souches exprimant une carbapénèmase.

Les gènes de résistance plasmidiques (*mcr-1 -mcr-9*) ont été identifiés uniquement dans trois souches de *E. coli* résistantes aux polymyxines. Ce résultat souligne l'extrême rareté de la diffusion des souches exprimant un gène plasmidique (transférable) de résistance aux polymyxines dans les souches d'entérobactéries d'origine humaine alors que la littérature internationale abonde en descriptions de souches de *E. coli* d'origine animale ou environnementale possédant ces déterminants (absence de concept « One Health » dans ce cas indiquant une absence de corrélation entre Médecine humaine et Médecine vétérinaire).

Autres mécanismes de résistance

Un certain nombre de souches envoyées au NARA (n=298) ne produisent pas de carbapénèmase mais elles présentent un profil de résistance aux carbapénèmes. Les laboratoires mandants n'ayant pas les méthodes de détection pour les carbapénèmases envoient leurs souches au NARA pour l'exclusion de la présence de ces enzymes.

Plusieurs souches de *K. pneumoniae* ont été envoyées avec des résistances élevées aux carbapénèmes sans production de carbapénémase. Ces dernières produisent une BLSE du groupe CTX-M 15 en association avec une forte imperméabilité. Ces huit souches montrent une résistance à l'ertapénème et au méropénème et une sensibilité intermédiaire à l'imipénème. Ceci montre une augmentation possible (dénominateur inconnu) de la résistance des souches de *K. pneumoniae* sans acquisition de carbapénémase.

Parmi les souches de *Enterobacter* sp (n=49), la plupart sont résistantes à l'ertapénème en raison de l'hyperproduction de la céphalosporinase associée à de l'imperméabilité.

Les souches *P. aeruginosa* (n=99) résistantes aux carbapénèmes présentent une association de plusieurs mécanismes comme l'imperméabilité, les pompes à efflux et une hyperproduction ou non de la céphalosporinase naturelle. La perte de la porine OprD2 est le mécanisme de résistance le plus fréquent à l'imipénème et au méropénème chez *P. aeruginosa*. La surexpression des pompes à efflux est aussi fréquente dans la résistance au méropénème.

Une souche de *E. coli* avec une résistance isolée à la témocilline a été identifiée ainsi qu'une souche de *E. coli* avec une hyperproduction de sa céphalosporinase naturelle. La témocilline est l'un des antibiotiques proposé comme alternative thérapeutique aux carbapénèmes dans le traitement des entérobactéries exprimant une BLSE.

Le mécanisme de résistance aux fluoroquinolones a été identifié dans une souche de *H. influenzae* (DNA gyrase). Il en est de même des quelques souches de *H. influenzae* de diminution de sensibilité aux carbapénèmes (modification de protéines liant les pénicillines [PLP]). Une souche de *H. influenzae* a été également identifiée comme produisant une pénicillinase TEM-1. Ces souches sont de déterminisme de résistance assez connus.

Quelques souches de *Enterobacter* sp, de *Klebsiella* sp et de *P. aeruginosa* se sont révélées être totalement sensibles aux antibiotiques alors qu'elles avaient été envoyées pour une résistance phénotypique supposée. Nous avons mise en évidence des pénicillinases surexprimées, des céphalosporinase de bas niveau et des mécanismes d'imperméabilité.

2.2. Diffusion nationale et internationale de clones multirésistants

Afin de surveiller l'émergence de la dissémination potentielle de souches d'entérobactéries communautaires et/ou nosocomiales de souches productrices de carbapénèmases de type NDM, l'ensemble des souches productrices d'enzymes de type NDM sont désormais séquencées de façon hebdomadaire. Le séquençage total des génomes de ces souches concerne également les souches de caractères de résistance rares ou à l'inverse inhabituellement observées de façon répétitive. Ce nombre de souches a été de 330 pendant la période considérée auquel s'associe 30 souches analysées par une méthode dite de champ pulsé (PFGE) dont les résultats sont plus rapides à obtenir mais moins résolutifs (comparaison de segment d'ADN).

Par une analyse génomique fine, nous avons ainsi mis en évidence une diffusion nationale et internationale (Allemagne) de mêmes clones de *E. coli* exprimant une carbapénémase NDM-5 et de souches produisant non seulement cette carbapénémase NDM-5, étant également résistantes à l'association aztréonam-avibactam par modification de la cible bactérienne de l'aztréonam, la PBP-3, et par l'association de la production d'une céphalosporinase particulière (CMY-42) hydrolysant partiellement l'aztréonam. La caractérisation moléculaire très précise de ces souches (plasmides de résistance) a été établie. Nous avons également mis en évidence en étroite collaboration avec les collègues allemands des souches de *E. coli* résistantes aux carbapénèmes et à l'association aztréonam-avibactam et produisant une carbapénémase de type OXA-48. En association avec les collègues pakistanais, nous venons de montrer que ces souches NDM-5 résistantes à l'association aztréonam-avibactam circulant en Suisse sont clonalement reliées à celles identifiées au Pakistan.

Ces dernières découvertes soulignent le caractère désormais ubiquitaire de la résistance à l'association aztréonam/avibactam alors même que cette association n'est pas encore commercialisée (sélection de clones particuliers en Asie sous l'effet d'une pression de sélection antibiotique non connue à ce jour).

Le laboratoire de Lausanne a d'autre part investigué par séquençage de génomes complets plusieurs épidémies (voir ci-dessus) et coordonne le réseau romand de surveillance des *S. aureus* résistantes à la méthicilline (438 souches analysées en 2020). Il a également participé à une étude internationale (Allemagne, Autriche, Suisse) sur l'épidémiologie de *E. faecium* résistant à la vancomycine dirigée par le Prof. W. Schneider (Regensbrug, Allemagne).

3. NOUVEAUX TESTS DE DIAGNOSTIC RAPIDE ET MILIEUX DE SCREENING DES RESISTANCES

Plusieurs tests de diagnostic rapide des résistances émergentes aux antibiotiques et milieux de screening ont été mis au point au NARA de 2017 à 2020, tous étant disponibles sous la forme de *home-test* à tout laboratoire qui en fait la demande et certains ont déjà fait l'objet d'une industrialisation. Ces tests sont les suivants :

Diagnostiques rapides	Fonction
Rapid ESBL NP test (LiofilChem SA, Italy)	Détection rapide des souches exprimant une BLSE
Rapid Resa Polymyxin NP Acinetobacter test (LiofilChem)	Détection rapide de la résistance aux polymyxines chez <i>A. baumannii</i>
Rapid Polymyxin NP test (ELITech, USA)	Détection rapide de la résistance aux polymyxines chez les entérobactéries
Milieux de screening	
Super Polymyxin (ELITech SA, USA)	Milieu de screening spécifique pour la détection de souches résistantes aux polmyxines
SuperCAZ AVI (LiofilChem SA, Italy)	Milieu de culture spécifique pour la détection de souches de Gram négatif résistantes à l'association ceftazidime/avibactam
Chromagar Linezolid (CHROMagar, France)	Milieu de screening spécifique des bactéries à Gram positif résistantes au linézolide

Pour la période 2020-2021 on note les développements suivants :

3.1. NitroCarba NP test chez *P. aeruginosa*

Un nouveau test de détection rapide de l'activité carbapénémase chez les entérobactéries avait préalablement été développé par notre équipe. Il permet également de discriminer rapidement les différents types de cabapénémases (KPC, OXA-48, NDM) Il est basé sur deux caractéristiques principales c'est-à-dire l'hydrolyse d'un substrat, une β -lactame chromogène, la nitrocéfine et la capacité sélective des carbapénèmes et notamment de l'ertapénème de prévenir l'hydrolyse de la nitrocéfine par tous types de cabapénémases sauf par les cabapénémases. De plus, l'ajout d'inhibiteurs spécifiques de cabapénémase de classe A (avibactam, vaborbactam, de classe B [acide dipicolinique] et de class D [avibactam]) est utilisé pour inhiber l'hydrolyse de la nitrocéfine par les carbapénémases correspondantes. Les résultats de ce test sont obtenus en 30 min. Le NitroCarba NP test a été mis au point également avec une collection de souches de *P. aeruginosa* produisant une carbapénémase.

La sensibilité et spécificité de ce test est 100% et 99%, respectivement ce qui en fait un test diagnostique de choix dans le diagnostic des souches produisant une carbapénémase.

3.2. Rapid Resa Imipenem Acinetobacter NP test

Le Rapid Resa Imipenem/Acinetobacter NP test a été développé pour identifier rapidement la résistance aux carbapénèmes dans cette espèce bactérienne. Il est en effet important d'avoir un test de détection rapide de cette résistance qui est extrêmement répandue chez *A. baumannii*. Le principe de ce test de culture bactérienne rapide est basé sur la réduction de la résazurine (un colorant de viabilité) par des bactéries métaboliquement actives lors de leur croissance bactérienne. La croissance bactérienne est identifiée en 2h-2h30 par simple changement de couleur de la résazurine. Si la souche bactérienne est capable de croître en présence d'une concentration définie d'imipénème choisie au-dessus de celle définissant la résistance dans cette espèce, la souche est donc considérée comme résistante à cet antibiotique. La sensibilité et la spécificité de ce test avoisine 100%. Ce test permet donc une identification rapide de la sensibilité/résistance à l'imipénème alors que les tests actuels nécessitent 18-24 h. Une version industrielle de ce test sera bientôt mise au point en association avec la société de diagnostic microbiologique italienne (LiofilChem).

3.3. Fausse détection de BLSE chez *Klebsiella oxytoca*

Le NG test CTX-M permet une détection immunologique (anticorps monoclonaux spécifiques, *lateral flow*) des principales BLSE de type CTX-M. Ce test a une excellente sensibilité et spécificité de détection et permet en 15 min une détection de ce type de BLSE. Nous avons montré cependant que ce test peut être faussement positif chez *K. oxytoca* qui produit une BLSE naturelle et non transférable de type K-OXY. En effet cette espèce peut produire l'enzyme KOXY-1 qui rend une réaction faussement positive par réaction croisée avec les anticorps monoclonaux identifiant les BLSE de type CTX-M. Par contre les souches de *K. oxytoca* qui produisent une BLSE de type KOXY-2 n'entraînent pas de réaction faussement positive avec ce test. Ces résultats ont un impact clinique puisque seules les entérobactéries de type *K. oxytoca* produisant une BLSE transférable (et non pas intrinsèque à l'espèce) doivent conduire à un isolement préventif dans le cadre de la prévention des épidémies nosocomiales à bactéries multirésistantes.

3.4. Milieu de culture sélectif pour la détection des souches d'entérobactéries et de *Pseudomonas aeruginosa* résistantes à l'association ceftazidime/avibactam

Le nouvel antibiotique ceftazidime/avibactam est utilisé notamment pour traiter les infections à bacilles à Gram négatif produisant une carbapénémase de classe A (KPC) ou un BLSE. Cependant l'identification de souches productrices de KPC résistantes à cet antibiotique est croissante notamment en Suisse, en provenance d'Italie et de Grèce où certaines de ces souches sont désormais endémiques. C'est pourquoi nous avons évalué la version industrielle du milieu de culture sélectif SuperCAZ/AVI (SuperCAZ/AVI medium) que nous avons mis au point et développé industriellement par LiofilChem (Italie) à partir de souches isolées en culture et de selles enrichies en bactéries sensibles ou résistantes à l'association CAZ-AVI. La sensibilité de ce milieu de screening et sa spécificité avoisine 100 % dans les conditions étudiées.

3.5. Milieu de culture sélectif pour la détection des souches de *Pseudomonas aeruginosa* résistantes aux carbapénèmes

La résistance aux carbapénèmes est observée dans 15-20% des souches de *P. aeruginosa* en Europe et ce type de souches est à l'origine de fréquentes épidémies en réanimation. Il nous est ainsi apparu opportun de développer un milieu spécifique à cet effet, le SuperCP medium. Testé avec 29 souches sensibles et 56 souches résistantes, ce milieu a une sensibilité de 91% et une spécificité de 100% avec une limite de détection entre 10 et 100 UFC/mL. Ce milieu qui sera également développé industriellement (LiofilChem) devrait être utilisé en réanimation dans la gestion de ces épidémies à *P. aeruginosa* résistantes aux carbapénèmes, quel que soit le déterminisme sous-jacent de la résistance aux carbapénèmes.

4. EVALUATION DE NOUVEAUX ANTIBIOTIQUES

L'émergence et la diffusion des souches de bacilles à Gram négatif conduit à des difficultés thérapeutiques d'incidence croissante. Nous avons évalué d'une part l'association sulbactam-durlobactam vis-à-vis de souches de *A. baumannii* multirésistantes (100 souches). 71% des souches étudiées étaient sensibles à cette nouvelle association. La plupart des souches résistantes à cette association avaient des mutations dans la PBP3 qui est la cible principale du sulbactam.

Cette nouvelle association apparaît intéressante dans le traitement d'infections avec *A. baumannii* multirésistants. Son efficacité est supérieure à celle de tout autre antibiotique existant.

Nous avons d'autre part évalué l'association méropénème/vaborbactam à partir de 150 souches d'entérobactéries exprimant une carbapénémase (ou plusieurs) et isolées au NARA. Cette association est active vis-à-vis des souches productrices de KPC. Nous avons montré que 84% de ces souches sont sensibles à cette association alors que seulement 63.3% des souches de ces souches étaient sensibles à l'association ceftazidime/avibactam. Bien que l'association ceftazidime/avibactam soit efficace vis-à-vis des souches KPC et OXA-48, ce différentiel d'activité s'explique essentiellement par le fait que (i) les souches OXA-48 sont sensibles au méropénème (ii) un grand nombre de souches NDM reste sensible au méropénème.

5. SITE INTERNET

Le site internet a été régulièrement entretenu depuis sa création. Il comprend en particulier les procédures les plus actuelles pour le diagnostic et l'identification de colonisation par les souches multirésistantes suivantes :

- Entérocoques résistants aux glycopeptides
- Entérobactéries productrices de carbapénémases
- Bactéries à Gram négatif résistantes aux polymyxine

Il inclut notamment certaines alertes concernant l'émergence de résistance aux antibiotiques identifiées sur le territoire helvétique. Il est ainsi prochainement prévu d'inclure des alertes concernant les souches de *E. coli* NDM-5, les souches de *E. coli* résistantes à l'association aztreonam/avibactam et les souches de *K. pneumoniae* hypervirulentes et hyperrésistantes. Il s'y associera une newsletter qui sera envoyée à tous nos partenaires réguliers (n=50).

6. ENSEIGNEMENTS ET FORMATION

La liste des étudiants, doctorants, stagiaires, post-doctorants accueillis en Microbiologie moléculaire et médicale à Fribourg du 15 septembre 2020 au 15 septembre 2021 s'établit ainsi :

Etudiants de Master

Ioannou Jean-Philippe, Université de Berne, du 01.07.2020 au 31.12.2020

Domínguez Pino Manuel, Seville Institute of Biomedicine (IBiS), du 31.10.2020 au 30.04.2021

Doctorants

Ortiz De La Rosa José Manuel, Université de Fribourg, depuis le 01.10.2017

Sa thèse de doctorat a été validée par le jury le 1^{er} décembre 2020.

Fournier Claudine, Université de Fribourg du 01.03.2018 au 28.02.2021

Sa thèse de doctorat a été validée par le jury le 3 mai 2021.

Sadek Abdelsamie Mustafa Ahmed, Université d'Hirochima, depuis le 01.09.2019

Tozluyurt Abdullah, Hacettepe University, Ankara, Turkey, depuis le 15.06.2021

Post-Doctorants

Juhas Mario, du 01.11.2019 au 31.10.2020

Jacqueline Findlay, depuis le 31.10.2020

Ortiz De La Rosa José Manuel, depuis le 01.01.2021

Autres stagiaires

Kusaksizoglu Ayda, Université de Bordeaux, du 15.05.2021 au 30.07.2021

Sakaoğlu, Zeynep, Ankara Üniversitesi, du 15.06.2021 au 30.08.2021

La liste des étudiants, doctorants, stagiaires, post-doctorants accueillis au laboratoire d'Epidémiologie du CHUV s'établit ainsi :

Etudiant de Master en Médecine, FBM, Université de Lausanne

Nicolas Raymakers, avril 2019 à août 2021.

7. RECHERCHE, PUBLICATIONS et COMMUNICATIONS

7.1. Activités de recherche

Les résultats scientifiques issus de la Microbiologie Médicale et Moléculaire de l'UniFr, de son Unité associée INSERM (France) de l'UniFr et du laboratoire d'Epidémiologie du CHUV ont fait l'objet de publications dans des journaux scientifiques, de présentations à des congrès nationaux et internationaux (congrès de microbiologie et maladies infectieuses suisses, ECCMID, RICAI). **Ces activités de recherche ne sont pas financées par le NARA** dont le financement est consacré quasi exclusivement à une activité de routine.

Cependant, NARA est cité dans les co-authorships des publications notamment pour assurer sa visibilité internationale.

Les membres des laboratoires ou cliniciens suisses qui ont adressé leurs souches au NARA pour expertise, souches qui ont parfois fait l'objet d'études particulières ont été systématiquement associés, comme co-auteurs des publications ou présentations.

Parmi les activités de recherche récentes on relève les sujets suivants :

- Amplification moléculaire de gène de carbapénémase chez *Proteus mirabilis* et augmentation du niveau de résistance aux carbapénèmes.
- Analyse moléculaire de l'ensemble des souches d'entérobactéries exprimant une NDM et isolées au NARA de 2019 à 2020. Identification des gènes (NDM-1 et NDM-5 notamment) prédominants, des clones et des plasmides à succès.
- Identification de la contribution de deux types de β -lactamases, PER et NDM dans l'acquisition de la résistance au céfidérol chez *A. baumannii*.
- Mise en évidence de l'absence de lien moléculaire et biochimique entre la résistance à la colistine et la résistance à la chlorhexidine (un antiseptique) chez *E. coli*.
- Identification de la diffusion internationale de clones et plasmides exprimant NDM-5 chez *E. coli*.
- Identification de la résistance à l'association aztréonam-avibactam chez *E. coli* en Suisse et Allemagne ; rôle d'une association d'une modification de PBP et d'expression d'une céphalosporinase plasmidique.

- Caractérisation moléculaire et biochimique de mutants de KPC chez *K. pneumoniae* contribuant à la résistance à l'association ceftazidime/avibactam.
- Mise en évidence de molécules anti-oxydantes qui contribuent à réduire la transmission inter-espèce de marqueurs plasmidiques de résistance aux antibiotiques chez les entérobactéries.
- Epidémiologie moléculaire de *E. faecium* résistantes à la vancomycine en Allemagne, Autriche et Suisse.
- Etude de la phylogénie, du virulome et du résistome de souches de *S. aureus* résistant à la méthicilline isolées cinq ans après une épidémie.
- Evolution de l'épidémiologie moléculaire de *S. aureus* résistant à la méthicilline en Suisse romande durant ces 15 dernières années.
- Etude de la diversité génétique de *E. faecium* résistantes à la vancomycine chez des patients porteurs à long terme.
- Evaluation du whole genome Multi Locus Sequence Typing (wgMLST) pour l'investigation d'épidémies à *Clostridioides difficile* et *Klebsiella pneumoniae*.

Dans le cadre d'un concept « One Health » de la résistance nous avons abordé les sujets suivants :

- Mise en évidence de souches de *E. coli* résistantes à la colistine et caractérisation des mécanismes correspondant au sein de prélèvements de viandes animales (bœuf, mouton) prélevées à l'abattoir, chez le boucher, ou bien au supermarché (collaboration avec l'Université de Hiroshima, Japon).
- Caractérisation de souches de *E. coli* exprimant la carbapénèmase NDM-5 d'origine humaine et animale (chien) : collaboration R. Stephan, Institute for Food Safety and Hygiene, Vetsuisse Faculty, Université de Zürich.
- Caractérisation de souches d'entérobactéries productrices de carbapénèmases NDM-1 et NDM-5 isolées à partir de prélèvements de carcasses de poulet disponibles à la consommation en Egypte (collaboration avec l'Université de Hiroshima, Japon)
- Caractérisation d'une souche de *E. coli* résistante à l'association aztréonam-avibactam, productrice de la carbapénèmase NDM-5 isolée à partir de prélèvements de carcasses de poulet disponibles à la consommation en Egypte (collaboration avec l'Université Vétérinaire South Valley de Qena, Egypte),

cette souche ST448 correspondant à un clone ayant déjà été identifié chez l'homme en Espagne.

- Caractérisation de souches d'entérobactéries résistantes à la colistine, isolées à partir de prélèvements de carcasses de poulet disponibles à la consommation en Egypte (collaboration avec l'Université Vétérinaire South Valley de Qena, Egypte).
- Caractérisation de souches d'entérobactéries résistantes aux carbapénèmes isolées de fèces de mouettes au Portugal, avec premières identifications de carbapénèmases au sein de ces populations (collaboration avec l'Université de Lisbonne [Nova Lisboa], Portugal).
- Caractérisation de souches d'entérobactéries productrices de BLSE ainsi que résistantes à la colistine au sein d'une ferme suivant un programme de régulation de la consommation des antibiotiques en Suisse (collaboration avec l'Institut Agricole de Grangeneuve, Posieux, Canton de Fribourg, Suisse).
- Identification d'un nouveau déterminant de résistance à la colistine (MCR-KOS) chez une espèce environnementale d'entérobactérie (*Kosakonia sacchari*).

7.2. Publications

1. **Bontron S., Poirel L., Kieffer N.,** Savov E., Trifonova A., Todorova I., Kueffer G., **Nordmann P.** (2020) Increased resistance to carbapenems in *Proteus mirabilis* mediated by amplification of the *bla*VIM-1 carrying and IS26-associated class 1 integron. *Microb Drug Resist* 24. doi: 10.1089/mdr.2018.0365.
2. **Sadek M., Poirel L., Nordmann P.** (2020). Optimal detection extended-spectrum β -lactamase producers, carbapenemase producers, polymyxin-resistant Enterobacterales, and vancomycin-resistant enterococci from stools. *Diagn Microbiol Infect Dis*. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2019.114919.
3. **Nordmann P., Poirel L.,** Frey J. (2020). Crisis of emerging antibiotic resistances mirroring that of the COVID-19 in the age of globalisation. *Swim Med Weekl* doi:10.4414/smw.20402
4. **Sadek M., Poirel L., Nordmann P.,** Nariya H., Shimamoto T., Shimamoto T. (2020). Draft genome sequence of a *mcr-1/Inc2*-carrying multidrug-resistant *Escherichia coli* B1: ST101 from meat and meat products in Egypt. *J Glob Antimicrob Resist* 20:41-42.
5. **Sadek M., Juhas M., Poirel L., Nordmann P.** (2020). Genetic features leading to reduced susceptibility to aztreonam-avibactam among metallo- β -lactamase-producing *Escherichia coli* isolates. *Antimicrob. Agents Chemother.* doi: 10.1128/AAC.01659-20.
6. Aires-de-Sousa M., **Fournier C,** Lopes E., De Lancastre H., **Nordmann P., Poirel L.** (2020). High colonization rate and heterogeneity of ESBL- and carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* isolates from gull feces in Lisbon, Portugal. *Microorganisms*. doi:10.3390/microorganisms8101487.
7. **Sadek M., Poirel L., Nordmann P.,** Nariya H., Shimamoto T., Shimamoto T. (2020). Genetic characterization of NDM-1 and NDM-5 producing *Enterobacteriaceae* from retailed meat in Egypt. *J Glob Antimicrob Resist*. doi:10:1016/j.jgar2020.07.031
8. Schukraft S., Fellay B., Mario T., Magin J.-L., **Nordmann P.,** Cook S. (2020) Detection of IgM/IgG antibodies to the novel coronavirus (SARS-CoV-2) in cardiology caregivers using a qualitative detection kit. *Cardiovasc Med* 23:w02120.
9. Cebrero-Canguero T., **Nordmann P.,** Carretero-Ledesma M., Pachon J., Pachon-Ibanez M.E. (2020). Efficacy of dual carbapenem treatment in a murine sepsis model of infection due to carbapenemase-producing *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother.* doi: 10.1093/jac/dkaa487.
10. Chakraborty T., Sadek M., Yao Y. Imirzalioglu C., Stephan R., **Poirel L., Nordmann P.** Cross border emergence of *Escherichia coli* producing the carbapenemase NDM-5 in Switzerland and Germany. *J Clin Microbiol.* 2020, doi:10.1128/JCM.02238-20.
11. Catho G, Martischang R, Boroli F, Chraïti MN, Martin Y, Koyluk Tomsuk Z, Renzi G, Schrenzel J, Pugin J, **Nordmann P, Blanc DS,** Harbarth S (2021). Outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* producing VIM carbapenemase in an intensive care unit and its termination by implementation of waterless patient care. *Crit Care.* 2021. doi: 10.1186/s13054-021-03726-y.
12. Royer G, **Poirel L,** La Combe B, Clermont O, Chau F, Mercier-Darty M, Denamur E, **Nordmann P,** Ricard JD, Decousser JW. (2021). Lack of association between colistin resistance and chlorhexidine reduced susceptibility in clinical isolates of *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother.* 2021 doi: 10.1093/jac/dkab235.
13. Bouvier M, **Sadek M,** Pomponio S, D'Emidio F, **Poirel L, Nordmann P** (2021). RapidResa Polymyxin *Acinetobacter* NP[®] Test for Rapid Detection of Polymyxin

- Resistance in *Acinetobacter baumannii*. Antibiotics (Basel). doi: 10.3390/antibiotics10050558.
14. **Fournier C, Nordmann P, Pittet O, Poirel L.** (2021). Does an Antibiotic Stewardship Applied in a Pig Farm Lead to Low ESBL Prevalence? Antibiotics (Basel). 2021. doi: 10.3390/antibiotics10050574.
 15. **Ortiz de la Rosa JM, Nordmann P, Poirel L.** (2021). Antioxidant Molecules as a Source of Mitigation of Antibiotic Resistance Gene Dissemination. Antimicrob Agents Chemother. doi: 10.1128/AAC.02658-20.
 16. **Poirel L, Sadek M, Nordmann P.** (2021). Contribution of PER-type and NDM-type β -lactamases to cefiderocol resistance in *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother. doi: 10.1128/AAC.00877-21.
 17. **Sadek M, Ortiz de la Rosa JM, Abdelfattah Maky M, Korashe Dandrawy M, Nordmann P, Poirel L** (2021). Genomic Features of MCR-1 and Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacterales from Retail Raw Chicken in Egypt. Microorganisms. doi: 10.3390/microorganisms9010195
 18. **Sadek M, Poirel L, Dominguez Pino M, D'Emidio F, Pomponio S, Nordmann P.** (2021). Evaluation of SuperCAZ/AVI® Medium for Screening Ceftazidime-avibactam Resistant Gram-negative Isolates. Diagn Microbiol Infect Dis. 2021 doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2021.115475.
 19. **Sadek M, Poirel L, Nordmann P.** (2021). Occurrence of Aztreonam-Avibactam-Resistant NDM-5-Producing *Escherichia coli* in the Food Chain. Antimicrob Agents Chemother. doi: 10.1128/AAC.00882-21.
 20. **Fournier C, Palmieri M, Kieffer N, Nordmann P, Poirel L** (2021). MCR-like protein from *Kosakonia sacchari*, an environmental Enterobacterales. J Glob Antimicrob Resist. doi: 10.1016/j.jgar.2021.03.029. 7.
 21. **Ramette A, Gasser M, Nordmann P, Zbinden R, Schrenzel J, Perisa D, Kronenberg A** (2021). Temporal and regional incidence of carbapenemase-producing Enterobacterales, Switzerland, 2013 to 2018. Euro Surveill. doi: 10.2807/1560-7917.
 22. **Nordmann P, Fournier C, Poirel L** (2021). A selective culture medium for screening carbapenem resistance in *Pseudomonas* spp. Microb Drug Resist. doi: 10.1089/mdr.2020.0461.
 23. **Nordmann P., Sadek M., Tinguely C., Poirel L.** (2021). Rapid Resalimipenem/*Acinetobacter* NP test for detection of carbapenem susceptibility/resistance in *Acinetobacter baumannii*. J Clin Microbiol doi:10.1128/JCM.03025-20.
 24. **Nordmann P., Yao Y., Falgenhauer L., Sadek M., Imirzalioglu C., Chakraborty T.** (2021). Recent emergence of aztreonam-avibactam resistance in NDM and OXA-48 carbapenemase-producing *Escherichia coli* in Germany. Antimicrob Agents Chemother doi:10.1128/AAC.01090-21.
 25. **Findlay J., Poirel L., Nordmann P.** (2021). KPC-mediated resistance to ceftazidime-avibactam and collateral effects in *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother doi:10.1128/AAC.00890-21.
 26. **Chakraborty T., Sadek M., Yao Y., Imirzalioglu C., Stephan R., Poirel L., Nordmann P.** (2021). Cross border emergence of *Escherichia coli* producing the carbapenemase NDM-5 in Switzerland and Germany. J Clin Microbiol doi:10.1128/JCM.02238-20.
 27. **Sadek M., Poirel L., Nordmann P.** (2021). Rapid detection of carbapenemase-producing *Pseudomonas* spp. using the NitroCarbaNP test. Diag Microbiol Infect Dis. doi: [10.1089/mdr.2019.0405](https://doi.org/10.1089/mdr.2019.0405)
 28. **Demord A, Poirel L, D'Emidio F, Pomponio S, Nordmann P.** (2021). Rapid ESBL NP test for rapid detection of expanded-spectrum β -lactamase producers in Enterobacterales. Microb Drug Resist. doi:10.1089/mdr.2020.0391.

29. **Blanc DS**, Poncet F, Grandbastien B, Greub G, Senn L, **Nordmann P.** (2021) Evaluation of the performance of rapid tests for screening carriers of acquired ESBL producers and their impact on the turnaround time. *J Hosp Infect*, 108;19-24. doi: 10.1016/j.jhin.2020.10.013.
30. Dylus D, Pillone T, Opota O, Wüthrich D, Helena M, Smith S, Egli A, Leo S, Lazarevic V, Schrenzel J, Laurent S, Bertelli C, **Blanc DS**, Neuenschwander S, Ramette A, Falquet L, Imkamp F, Keller PM, Kahles A, Oberhaensli S, Barbié V, Dessimoz C, Greub G, Lebrand A. 2020. NGS-Based *S. aureus* Typing and Outbreak Analysis Clinical Microbiology Laboratories: Lessons Learned From a Swiss-Wide Proficiency Test. *Front.Microbiol.* 11:591093. doi: 10.3389/fmicb.2020.591093.
31. **Ortiz de la Rosa JM, Demord A, Poirel L**, Greub G, **Blanc D, Nordmann P.** 2021. False Immunological Detection of CTX-M Enzymes in *Klebsiella oxytoca*. doi: 10.1128/JCM.00609-21.

7.3. Conférences invitées

7.3.1. P. Nordmann

1. **World Antibiotic Awareness week.** Interdisciplinary biotechnology unit Faculty of Life Sciences. 23.11.2020. Aligarh, India
2. **University of Lausanne** [Online]. 25.02.2021, Lausanne. “Emerging Antibiotic Resistances”.
3. **Shionogi symposium Zürich** [Online]. 11.03. 2021, Zürich. “Multidrug resistance in Gram negatives in Switzerland”.
4. **Menarini Symposium** [Online]. June 16th 2021. “IIT – activities of MV vs CA in 150 Swiss CRE strains”. Zürich
5. **ASM World Microbe Forum** [Online]. 20-24.06. 2021, USA. “The present and future of antibiotic resistances among Gram-negative bacteria”. Beckman symposium
6. **ECCMID** [Online]. 9-12.07.2021, Vienna, Austria. “The present and future of antibiotic resistances among Gram-negative bacteria in Europe”. Beckman symposium
7. **Swiss Society Infectious Disease meeting.** 2.09.2021, Montreux. “Carbapenemase producers in Enterobacterales in Switzerland and perspectives”. Symposium A. Menarini.

7.3.2. L. Poirel

1. **Colloque Résistance aux Antibiotiques.** 30 .01.2020, Centre Hospitalier Général de Troyes, France. Résistances aux antibiotiques ; pourquoi c’est si compliqué ?
2. **Institut Hospitalo-Universitaire (IHU).** Marseille, 31.01. 2020. Gènes de résistance acquis aux antibiotiques ; “silence, on tourne !
3. **ECCMID.** Online 9-12.07.2021. Vienna, Austria. Global resistance threats and trends in Gram-negative bloodstream infections.
4. **Antimicrobial Resistance Research & Education Spring Seminar Series.** Cornell University, New York city, USA (Online). Antibiotic resistance genes; from their reservoirs to the clinical strains.

7.3.3. D. Blanc

ISAC MRSA Working Group Webinar. 10 .03.2021. Surveillance of MRSA in Switzerland.

7.4. Présentations aux congrès

7.4.1. Nationaux

1. **Fournier C, Poirel L, Nordmann P.** Association of 16S rRNA methylases and carbapenemases in Enterobacterales clinical isolates from Switzerland between 2017 and 2020, Swiss Society for Microbiology SSM ANNUAL CONGRESS 2021 (Online), 2-3.09.2021
2. **Poirel P, Sadek M, Nordmann P.** Contribution of PER-type β -lactamases to cefiderocol resistance in *Acinetobacter baumannii*, Swiss Society for Microbiology SSM ANNUAL CONGRESS 2021 (Online), 2-3.09.2021
3. **Nordmann P, Sadek M, Manuel Ortiz de la Rosa J, Poirel L.** Selective screening culture medium for fosfomycin resistance in Enterobacterales, Swiss Society for Microbiology SSM ANNUAL CONGRESS 2021 (Online), 2-3.09.2021
4. **Sadek M, Poirel L, Dominguez M, D'Emidio F, Pomponio S, Nordmann P.** SuperCAZ/AVI® medium for Screening Ceftazidime Avibactam Resistant Gram-negative Isolates. Swiss Society for Microbiology SSM ANNUAL CONGRESS 2021 (Online), 2-3.09.2021
5. **Sadek M, Ruppé E, Habib A, Zahra R, Poirel L, Nordmann P.** International circulation of aztreonam/avibactam resistant NDM-5-producing *Escherichia coli* isolates: Successful Epidemic Clones. Swiss Society for Microbiology SSM ANNUAL CONGRESS 2021 (Online), 2-3.09.2021
6. **Findlay J, Poirel L., Kronenberg A, Nordmann P.** NDM producing Enterobacterales in Switzerland. Swiss Society for Microbiology SSM ANNUAL CONGRESS 2021 (Online), 2-3.09.2021
7. **Findlay J, Poirel L, Juhas M, Nordmann P.** KPC-mediated resistance to ceftazidime-avibactam and collateral effects. Swiss Society for Microbiology SSM ANNUAL CONGRESS 2021 (Online), 2-3.09.2021
8. **Nordmann P, Yao Y, Falgenhauer L, Sadek M, Imirzalioglu C, Chakraborty T.** Recent emergence of aztreonam-avibactam resistance in NDM and OXA-48-producing *Escherichia coli* in Germany and Switzerland. Swiss Society for Microbiology SSM ANNUAL CONGRESS 2021 (Online), 2-3.09.2021
9. Gasser M, **Nordmann P, Kessler J, Kronenberg A,** Swiss Centre for Antibiotic Resistance (ANRESIS). Decreased incidence of carbapenemase-producing Enterobacterales in Switzerland in 2020, Joint Annual Meeting 2021 of the Swiss Societies for Infectious Diseases (SSI), Hospital Hygiene (SSHH) with fibs/SIPI, Tropical Medicine and Parasitology (SSTMP) and the Tropical and Travel Medicine (SSTTM), 2-3.09.2021, Montreux.
10. **Nordmann P, Sadek M, Tinguely C, Poirel L.** Rapid Resalmipenem/Acinetobacter NP test for rapid detection of carbapenem susceptibility/resistance in *Acinetobacter baumannii*. Joint Annual Meeting 2021 of the Swiss Societies for Infectious Diseases (SSI), Hospital Hygiene (SSHH) with fibs/SIPI, Tropical Medicine and Parasitology (SSTMP) and the Tropical and Travel Medicine (SSTTM). 2-3.09.2021, Montreux.

7.4.2. Internationaux

1. **Blanc DS, Poncet F, Grandbastien B, Greub G, Senn L, Nordmann P.** Evaluation of the performances of rapid tests for screening carriers of acquired ESBLs producers and their impact on the turnaround time. 40e Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse (RICAI). 14-15.12.2020, Paris.

2. **Sadek M, Juhas M, Poirel L, Nordmann P.** Genetic features leading to reduced susceptibility to aztreonam-avibactam among metallo-beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. 40e Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse (RICAI). 14-15.12.2020, Paris.
3. **Ortiz de la Rosa JM, Nordmann P, Poirel L.** Antioxidant molecules: as a source of mitigation of spread of antibiotic resistance. 40e Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse (RICAI). 14-15.12.2020, Paris.
4. **Fournier C., Poirel, L., Nordmann, P.** A Selective Culture Medium for Screening Carbapenem resistance in *Pseudomonas* spp. 40e Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse (RICAI). 14-15.12.2020, Paris.
5. Chakraborty T, **Sadek M**, Yao Y, Imirzalioglu C, Stephan R, **Poirel L, Nordmann P.** Cross-border emergence of *Escherichia coli* producing the carbapenemase NDM-5 in Switzerland and Germany. 40e Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse (RICAI). 14-15.12.2020, Paris.

8. RELATIONS NATIONALES ET INTERNATIONALES

De nombreuses collaborations se sont poursuivies en Suisse avec notamment les collègues des universités et hôpitaux de Berne, Basel, Genève, Lugano, Zürich, Lausanne et Sion. Nous poursuivons également le développement de projets avec différentes institutions helvétiques (OFSP et Star, Agroscope, ANRESIS, Swiss Antibioqram Committee, Swiss Tropical Institute, SNF).

Nos relations internationales sont en plein développement avec notre création de l'Institut Européen des Résistances Emergentes aux Antibiotiques. Le lancement de cet Institut devait avoir lieu en 2020 lors d'un symposium qui dû être annulé (Covid). Cet Institut groupe plusieurs équipes de Microbiologie médicale, fondamentale et Maladies Infectieuses qui collaborent déjà entre elles. Il s'agit essentiellement de l'Université de Giessen, German Center for Infection Research (Allemagne), de l'hôpital universitaire Sacco de Milan (Italie), du Centre National des Résistances aux Antibiotiques de Besançon (France), de l'Institut Pasteur de Lille (France). A ce noyau dur sont associées l'Université Paris XIII/ hôpital Henri Mondor à Paris (France), à 'Ecole Nationale Supérieure Portugaise de la Croix-Rouge (ESSCVP) ainsi qu'avec l'Instituto de Tecnologia Quimica e Biologica Antonio Xavier (ITQB) de l'Universidade Nova de Lisboa (Portugal). Cet Institut transnational sera lieu de partage d'idées, d'expériences, de techniques, de souches, et de stagiaires de tous types formations. Cet Institut potentialisera les relations que nous avons établies avec des équipes parisiennes au sein du Laboratoire Etranger Associé de l'INSERM (France) que nous avons créé à Fribourg en 2017 ainsi que d'autres partenariats internationaux déjà en cours (Allemagne, USA, Egypt, Autriche).

P. Nordmann fait partie du comité d'organisation du principal congrès sur les résistances aux antibiotiques et nouveaux antibiotiques (RICAI) Paris et il est membre du comité éditorial de plusieurs journaux scientifiques dont Emerging Infectious Diseases et Future Microbiology. L. Poirel est membre du comité éditorial de plusieurs journaux scientifiques internationaux ; il est Editeur-en-Chef de la revue European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (Springer Nature), et Editeur associé des journaux Antimicrobial Agents and Chemotherapy (American Society of Microbiology) et Journal of Antimicrobial Chemotherapy (British Society of Microbiology).

9. COMMUNICATION

Nous avons poursuivi nos activités de communication en Suisse et à l'Étranger en rencontrant les différents acteurs de Microbiologie et Maladies Infectieuses pour les informer sur les activités du NARA, les protocoles et leur développement, malgré une période COVID qui limite les contacts « face-to-face ». Nous avons notamment participé aux congrès Online ou On site des sociétés suisses et françaises de Microbiologie et Maladies infectieuses et quelques interviews journalistiques ou radio diffusées.

10. GESTION

Chaque demande d'expertise reçue fait l'objet d'une notification au laboratoire demandeur, d'une notification de résultats dits « intermédiaires » et d'une notification de rapport final. Une communication permanente a lieu avec les laboratoires demandeurs et souvent avec les cliniciens en charge des patients. Comme précédemment l'ensemble des souches reçues pour expertise a été conservé à -80°C dans les congélateurs prévus à cet effet. L'ensemble des données obtenues est disponible sous forme Word/Excel pour l'OFSP qui en ferait la demande. Ces données sont envoyées mensuellement à ANRESIS ce qui lui permet de croiser leurs informations reçues par d'autres sources.

11. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Le NARA répond à une demande croissante d'expertise des résistances émergentes de Suisse. Mais les premières vagues du COVID 19 se sont associées à une baisse du nombre de souches envoyées très probablement liées à la diminution importante du nombre de transferts interhospitaliers venant de l'Étranger après la très forte diminution d'activité des aéroports internationaux suisses. Nous n'avons pas observé de recrudescence notable d'épidémies d'infections à bactéries multirésistantes dans les unités de réanimation suisses bien qu'un nombre important de patients Covid y ait été admis. Comme observé dans la plupart des pays occidentaux, les patients Covid malgré de longs séjours en réanimation ne développent que rarement des surinfections pulmonaires bactériennes. Il est possible que le transfert de patients hospitalisés pour Covid à l'étranger se traduisent par l'augmentation de la circulation des bactéries multirésistantes en milieu hospitalier en 2021-2022.

Le nombre de demandes d'expertise est à nouveau orienté à la hausse depuis début 2021 ce qui est à mettre en parallèle avec une reprise des activités médicales dans les hôpitaux et cliniques associée à une reprise de la chirurgie programmée qui avait été mise en veilleuse depuis mars 2020.

Nous développons nos partenariats avec les équipes suisses du domaine d'activité et tout particulièrement ANRESIS afin d'optimiser les éléments de surveillance des résistances aux antibiotiques.

Concernant les bactéries à Gram positif, le principal problème réside en la diffusion des souches d'entérocoques résistants à la vancomycine. Cependant ces souches apparaissent sous la forme d'épidémies ponctuelles qui semblent être mieux contrôlées par une meilleure connaissance par les équipes en place des modalités de leur dépistage précoce.

La diffusion des entérobactéries productrices de carbapénèmases et leur très dissémination communautaire (*E. coli* surtout) se poursuit, ce qui justifie totalement les recommandations du BAG de leur identification et de leur surveillance sur le territoire national depuis 2018. Il n'est pas rare désormais d'identifier des souches produisant de multiples carbapénèmases voir des souches possédant des carbapénèmases dont l'activité les rend résistantes aux nouvelles associations d'antibiotiques, telle l'association ceftazidime avibactam. Ces souches sont des souches d'importation (Italie, Grèce), dont la sélection a eu lieu à l'Étranger. Il ne s'agit pas de souches sélectionnées en Suisse et encore moins de souches environnementales ou animales provenant de Suisse.

Un nombre croissant de souches de *E. coli* (vraisemblablement communautaires) produisant la carbapénémase NDM-5 est isolé. Nous avons montré qu'il en était de même en Allemagne comme dans d'autres pays européens. Certaines de ces souches sont en plus résistantes à l'association aztréonam/avibactam qui est en cours de développement international, justement pour traiter ce type de souches productrices de NDM car l'aztreonam n'est pas hydrolysé par les carbapénèmases de type NDM. Toutes les découvertes de nouveaux mécanismes de résistance nous ont été possible par une analyse fine des phénotypes de résistances inhabituels associées par la suite à des analyses moléculaires et biochimiques. Les analyses de séquençage à tout-va de toutes les souches environnementales, animales ou humaines, sans réflexion de fond et sans connaissance approfondie de ces résistances aux antibiotiques ne peuvent pas conduire à l'identification des résistances émergentes d'intérêt médical, voir à leur contrôle.

L'usage des nouvelles techniques de sequencing doit être appropriée notamment dans le contrôle du développement des épidémies nosocomiales.

Fait notable, on note un nombre croissant de souches productrices de 16S rRNA méthylases conférant une résistance à tous les aminosides. Il ne s'agit plus seulement des souches exprimant une carbapénémase de type NDM mais également de type OXA-48 ou KPC.

En conséquence, les souches d'entérobactéries qui représentent la grande majorité des souches reçues au NARA sont de plus en plus souvent résistantes à toutes les β -lactamines et à tous les aminosides auxquelles s'associe une résistance à toutes les fluoroquinolones, ce qui les oriente vers la pan-résistance. Parmi les autres types de bacilles à Gram négatif, on note un nombre croissant de souches de *A. baumannii* multirésistantes pour lesquelles les possibilités thérapeutiques s'amointrissent année après année.

Nous contribuons de façon importante à mettre au point des tests de diagnostic rapide et des géloses de screening des marqueurs de résistances émergentes tout en découvrant de nouvelles résistances aux antibiotiques émergentes (www.expertscape.com). Cet objectif mené de façon concomitante à une recherche plus fondamentale, a pour but de proposer très rapidement par rapport à l'identification de résistances émergentes des solutions d'identification rapide des résistances émergentes en Médecine. Le NARA est désormais leader international dans ce domaine de la mise au point de nouveaux tests de diagnostic rapide des résistances émergentes aux antibiotiques comme en témoignent publications et développements industriels sur ce sujet.

Notre approche de la résistance inclut un volet « One-Health » avec plusieurs études caractérisant des résistances aux antibiotiques dans des souches animales ou de l'environnement de pays aussi divers que la Suisse, la France, le Portugal ou le Pakistan. Mais cette approche « One-Health » ne peut qu'offrir une faible partie des réponses du contrôle de l'antibiorésistance en Suisse, puisque la très grande majorité des souches multirésistantes proviennent d'une importation de patients hospitalisés ou ayant séjourné à l'Etranger. A cet égard il est impératif que le BAG ait une vue générale de toutes épidémies à bactéries résistantes aux antibiotiques survenant en Suisse.

Les perspectives des résistances émergentes en Suisse sont celles de la diffusion certaine en milieu communautaire d'entérobactéries multirésistantes (*E. coli* ++) possédant désormais des carbapénémases (NDM, OXA-48) et dont l'origine italienne ou grecque, est-européenne, asiatique et nord-africaine directement ou indirectement est claire.

Cette diffusion dont il est impossible de prédire la rapidité, risque de poser de réels problèmes thérapeutiques, notamment dans la gestion du traitement des infections urinaires qui sont les infections bactériennes les plus fréquentes chez l'homme. Seule, une connaissance de plus en plus précise de ces mécanismes de résistance et l'usage bien plus important des tests de dépistage permettra leur contrôle en Suisse.
