



Nationales Referenzlaboratorium zur Früherkennung  
neuer Antibiotikaresistenzen und Resistenzmechanismen

## **Centre National de Référence des Résistances Emergentes aux Antibiotiques**

**2023-2024**

**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 », 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 et de l'Institut Européen des Résistances Emergentes aux Antibiotiques

Médecin Agrégé, Institut de Microbiologie, CHUV, Lausanne.

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

Chef de laboratoire, Service de microbiologie, CHUV, Lausanne,

Chef de laboratoire, Unité Hygiène Prévention et Contrôle de l'Infection. Service des Maladies Infectieuses, CHUV, Lausanne,

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

**Julie Kessler (Cheffe de laboratoire) FAMH Pluridisciplinaire.**

Fribourg le 26/11/2024

Pr. P. Nordmann

1.	<b>OBJECTIFS</b>	3
2.	<b>ACTIVITES D'EXPERTISE ET DE CONSEIL</b>	3
2.1.	<b>Expertise des mécanismes de résistance émergents aux antibiotiques</b>	3
2.1.1.	Evolution du nombre de souches analysées	5
2.1.2.	Répartition de souches analysées du 1 <sup>er</sup> septembre 2023 au 31 août 2024	6
2.1.2.1.	Origine géographique des souches	6
2.1.2.2.	Répartition des souches par espèces bactériennes	6
2.1.3.	Expertises de souches	7
2.1.3.1.	Laboratoire d'Epidémiologie, CHUV Lausanne	7
2.1.3.2.	Microbiologie Médicale et Moléculaire - Université de Fribourg	12
3.	<b>NOUVEAUX TESTS DE DIAGNOSTIC ET MILIEUX DE SCREENING DES RESISTANCES</b>	15
3.1.	<b>Diagnostic rapide et milieux de screening</b>	15
3.2.	<b>Développement d'une méthode de typage des plasmides portant les gènes des carbapénémases</b>	16
4.	<b>EVALUATION/OPTIMISATION DE NOUVEAUX TESTS DIAGNOSTICS et de NOUVEAUX ANTIBIOTIQUES</b>	17
4.1.	Evaluation de milieux d'enrichissement pour la détection de BMR	17
4.2.	Détection des composés organiques volatils : un nouveau paradigme pour accélérer les tests de sensibilité aux antimicrobiens – Évaluation des performances du système VITEK® REVEAL™	18
4.3.	Optimisation du séquençage du gène <i>mprF</i> chez <i>Staphylococcus aureus</i>	19
4.4.	Analyse de l'efficacité de nouveaux antibiotiques	19
5.	Site Internet, Newsletter et Symposium	19
6.	<b>ENSEIGNEMENTS ET FORMATION</b>	21
7.	<b>RECHERCHE, PUBLICATIONS et COMMUNICATIONS</b>	22
7.1.	Activités de recherche	22
7.2.	Publications	23
7.3.	Conférences invitées	26
	P. Nordmann	26
	L. Poirel	26
7.4.	Public outreach activities	26
	P. Nordmann	26
7.5.	Présentations aux congrès	26
7.5.1.	Nationaux	26
7.5.2.	Internationaux	27
8.	<b>RELATIONS NATIONALES ET INTERNATIONALES</b>	29
9.	<b>GESTION</b>	29
10.	<b>CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS</b>	30

## 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 régionale des souches résistantes.

## 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 qui pourrait avoir un impact sur la Santé publique en Suisse. Depuis sa création, le NARA ne cesse de se perfectionner dans le développement de méthodes permettant l'analyse des CMI (concentration minimale inhibitrice) des nouveaux antibiotiques ainsi que la mise en évidence de mécanismes de résistance. La collaboration avec les laboratoires est très bénéfique à la mission du NARA et inversement. La centralisation des souches multirésistantes et la circulation de l'information permettent un suivi épidémiologique de haute qualité. L'augmentation du nombre de souches reçues au NARA souligne la justesse de cette nécessité de surveillance et de prévention.

### 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.

<b>Espèce ou famille bactérienne</b>	<b>Résistance</b>
<b>Bactéries à Gram positif</b>	
<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	-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>	-Résistance au linézolide -Résistance à la daptomycine -Résistance à la tigécycline

---

## Bactéries à Gram négatif

---

Entérobactéries	-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 $\beta$ -lactamines/inhibiteurs de $\beta$ -lactamases (ceftazidime/avibactam, ceftolozane/tazobactam, meropenem/vaborbactam) -Résistance au cefiderocol -Toto-résistance et Virulence*
<i>Pseudomonas sp</i> , <i>Acinetobacter sp</i>	-Résistance aux carbapénèmes (carbapénémases) -Résistance aux polymyxines (colistine) -Résistance à tous les aminosides (méthylases) et au cefiderocol -Toto-résistance*
<i>Burkholderia sp</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	-Toto-résistance* Résistance aux $\beta$ -lactamines, à l'azythromcyine et aux tétracyclines
<i>Stenotrophomonas sp</i> et bacilles à Gram négatif apparentés	-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 +/- associée à des traits dits d'hypervirulence.

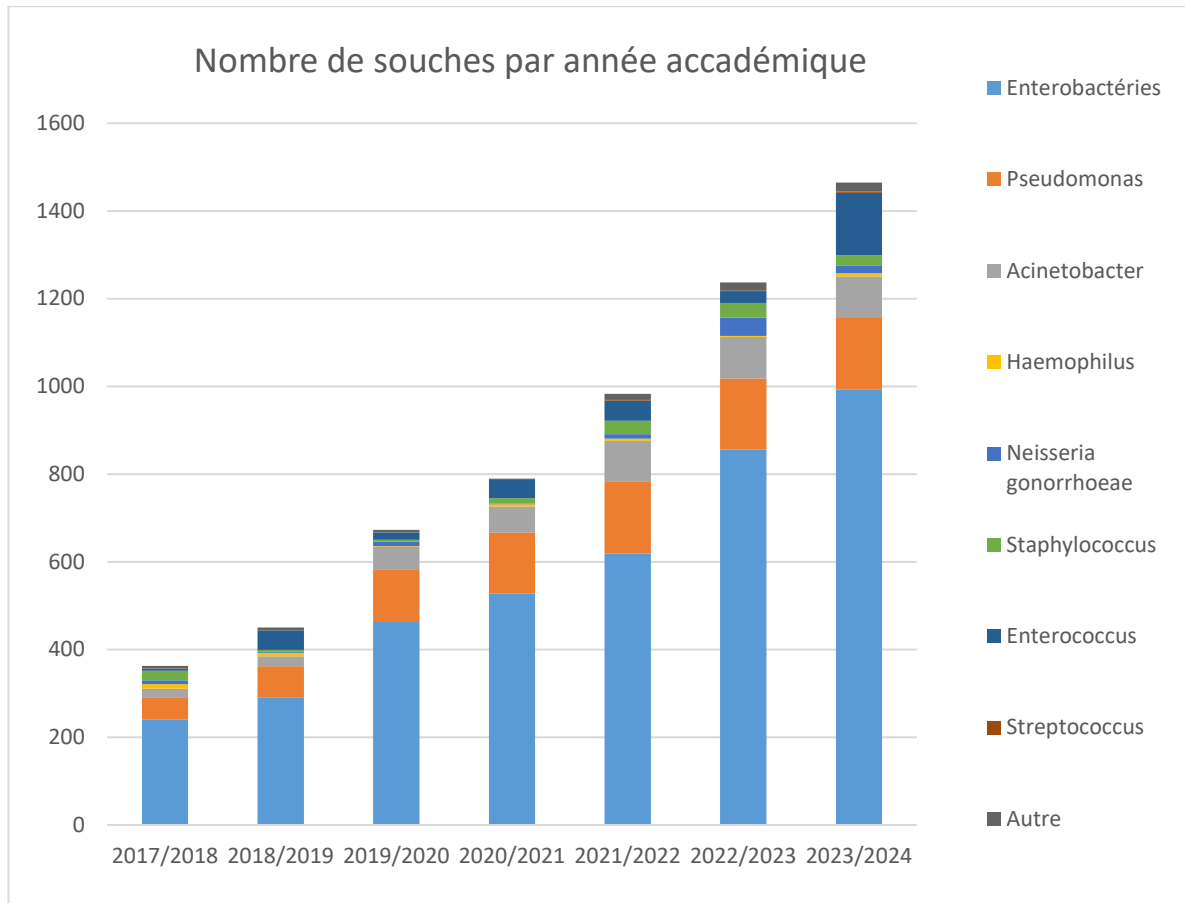
Le NARA fait également partie des huit laboratoires experts du Swiss Antibigram Committee (actuellement en veille, semble-t-il). A ce titre, il participe à l'identification de mécanismes de résistances connus et relativement prévalents comme :

- L'étude d'entérobactéries produisant une BLSE, une  $\beta$ -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 résistants 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 25 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<sup>er</sup> septembre 2023 et le 31 août 2024, le NARA a reçu un total de 1487 souches bactériennes. Cette augmentation est similaire à l'année précédente. Les souches d'entérobactéries restent prédominantes et on note une augmentation des entérocoques liée à l'alerte Swisnoso datant du mois de mars 2024, sur les entérocoques ayant une diminution de sensibilité à la daptomycine (**Figure 1.**).



**Figure 1.** Nombre de souches analysées au NARA depuis sa création

## 2.1.2. Répartition de souches analysées du 1<sup>er</sup> septembre 2023 au 31 août 2024

### 2.1.2.1. Origine géographique des souches

La majorité des souches proviennent des grands centres hospitaliers suisses. Cependant les laboratoires privés jouent aussi un rôle important dans la détection des souches produisant une carbapénémase. Grâce à la mise sur le marché de nouveaux tests diagnostiques, tous ces laboratoires possèdent à ce jour toutes les méthodes de détection et participent au suivi épidémiologique en Suisse.

### 2.1.2.2. Répartition des souches par espèces bactériennes

Les 1487 souches bactériennes analysées au NARA, incluaient 180 souches de cocci à Gram positif et 1307 souches de bacilles à Gram négatif (**Tableau 2**).

Les espèces bactériennes les plus fréquemment analysées sont les souches de *Klebsiella* spp. (n=412) et de *E. coli* (n=480). La proportion de souches provenant d'échantillons cliniques est en augmentation ces deux dernières années, ce qui met en évidence l'augmentation des infections avec des souches multirésistantes. La mise en place des dépistages par écouvillon rectal est primordiale afin de limiter les transmissions et de prévenir les infections chez les patients colonisés.

Espèce	Nombre	S2 2023	S1 2024	S2 2024
<i>Entérobactérales</i>	999	320	489	184
<i>Pseudomonas</i>	164	66	64	32
<i>Acinetobacter</i>	94	37	40	17
<i>Haemophilus</i>	7	3	2	2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	18	5	8	4
<i>Staphylococcus</i>	27	7	10	7
<i>Enterococcus</i>	150	5	124	15
<i>Streptococcus</i>	3	1	1	1
<i>Autres</i>	26	7	11	8
<b>Total</b>	<b>1487</b>	<b>451</b>	<b>747</b>	<b>267</b>

**Tableau 2.** 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 1<sup>er</sup> septembre 2023 et le 31 août 2024, 181 souches de Gram positif ont été reçues et analysées. Le détail des analyses est indiqué ci-dessous :

Espèce	Motifs de la demande	N
<i>Enterococcus faecalis</i>	Résistance à la vancomycine(n=1), suspicion résistance au linézolide(n=1), sensibilité daptomycine(n=2), investigation Swissnoso(n=4)	8
<i>Enterococcus faecium</i>	Suspicion résistance au linézolide (n=2), à la tigécycline (n=1), à la daptomycine (n=16) à l'oritavancine (n=1). Confirmation résistance à la glycopeptides (n=26), génotypage/investigation OFSP Swissnoso (n=94)	140
<i>Staphylococcus aureus</i>	Résistances à la daptomycine (n=10), à l'oritavancine (n=1), CQ ESGS (n=3), confirmation hVisa (n=1)	15
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Suspicion résistance à la teicoplanine (n=3), à la daptomycine (n=3), à l'oritavancine(n=5)	11
<i>Staphylococcus autres</i>	Sensibilité à la daptomycine (n=2), oritavancine (n=1)	3
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Sensibilité aux beta-lactamines (n=1)	1
<i>Streptococcus oralis</i>	Sensibilité aux beta-lactamines, aminosides (n=1)	1
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	Sensibilité à l'oritavancine (n=1)	1

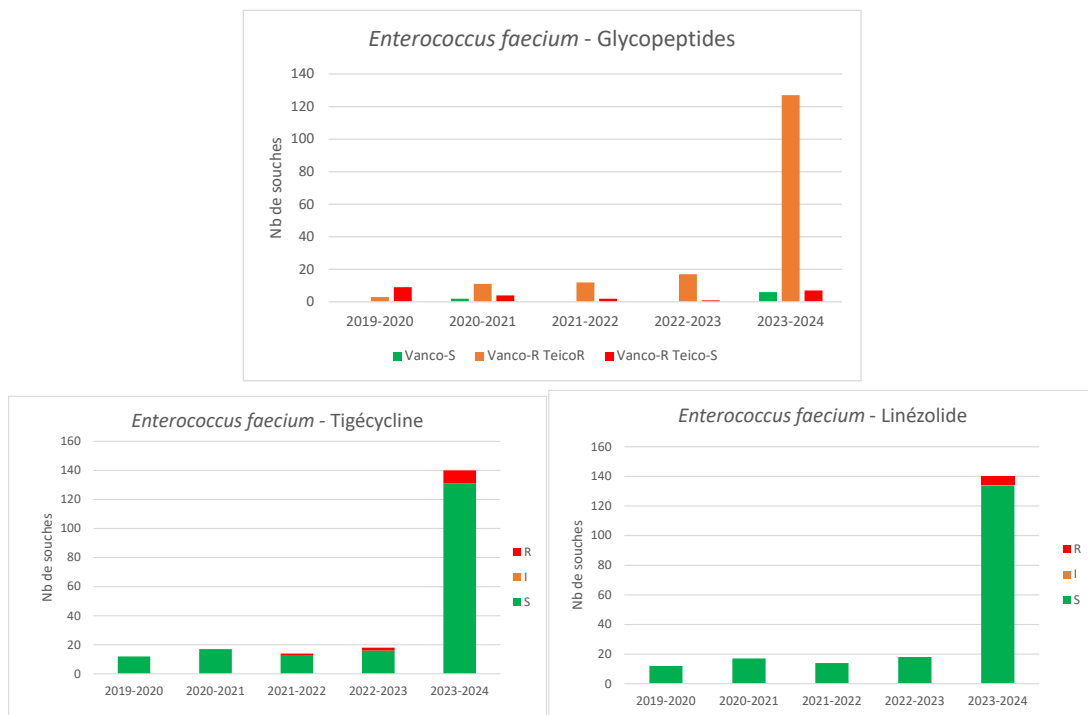
**Tableau 3.** Souches analysées au laboratoire de Lausanne

#### Résistance chez les entérocoques

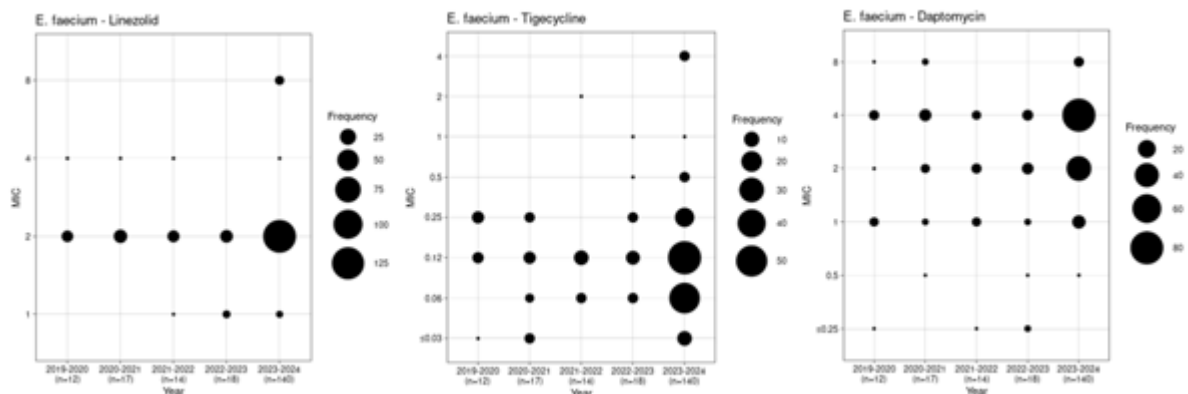
Pour *Enterococcus faecalis* (n=8), les contrôles de la résistance à la daptomycine, aux glycopeptides et au linézolide ont été demandés.

Pour *Enterococcus faecium* (N=140), un grand nombre des souches (n=110) ont été contrôlées pour la résistance à la daptomycine et génotypage (investigation nationale du clone ST612), les autres demandes concernaient les glycopeptides, la tigécycline, le linézolide et l'oritavancine.

L'évolution de la sensibilité aux antibiotiques est basée sur la détermination des CMI en milieu liquide (plaques Sensititre). La **figure 2.** montre cette évolution pour les souches de *E. faecium* au cours de ces 5 dernières années.



**Figure 2.** Sensibilités des souches de *E. faecium* au cours des 5 dernières années



La grande majorité des souches reçues au NARA ces 5 dernières années, sont résistantes aux deux glycopeptides vancomycine et teicoplanine. Ce phénotype est, à de rares exceptions, associé à la présence du gène *vanA*.

Pour la première fois, nous avons identifiés cette année 6 souches résistantes au linézolide (CMI=8 mg/L). Une souche se caractérise par la présence du gène *optrA*, les 5 autres souches par la présence des gènes *optrA* et *cfr*. Nous observons également une augmentation des souches (N=8) résistantes à la tigécycline. L'augmentation du nombre de souches résistantes à ces deux antibiotiques est possiblement due au fait qu'un grand nombre de souches ont été analysées durant cette année. Concernant la sensibilité à la daptomycine, la figure 2 ne semble pas montrer d'évolution vers des valeurs plus élevée au cours de ces 5 dernières années.

L'article récent de Dadashi (2022, doi: 10.3389/fmed.2021.720647) présente une analyse systématique et une méta-analyse (publications entre 2000 et 2020) sur l'évolution de la résistance de *E. faecium* et *E. faecalis* aux antibiotiques daptomycine, tigécycline, et linézolide.

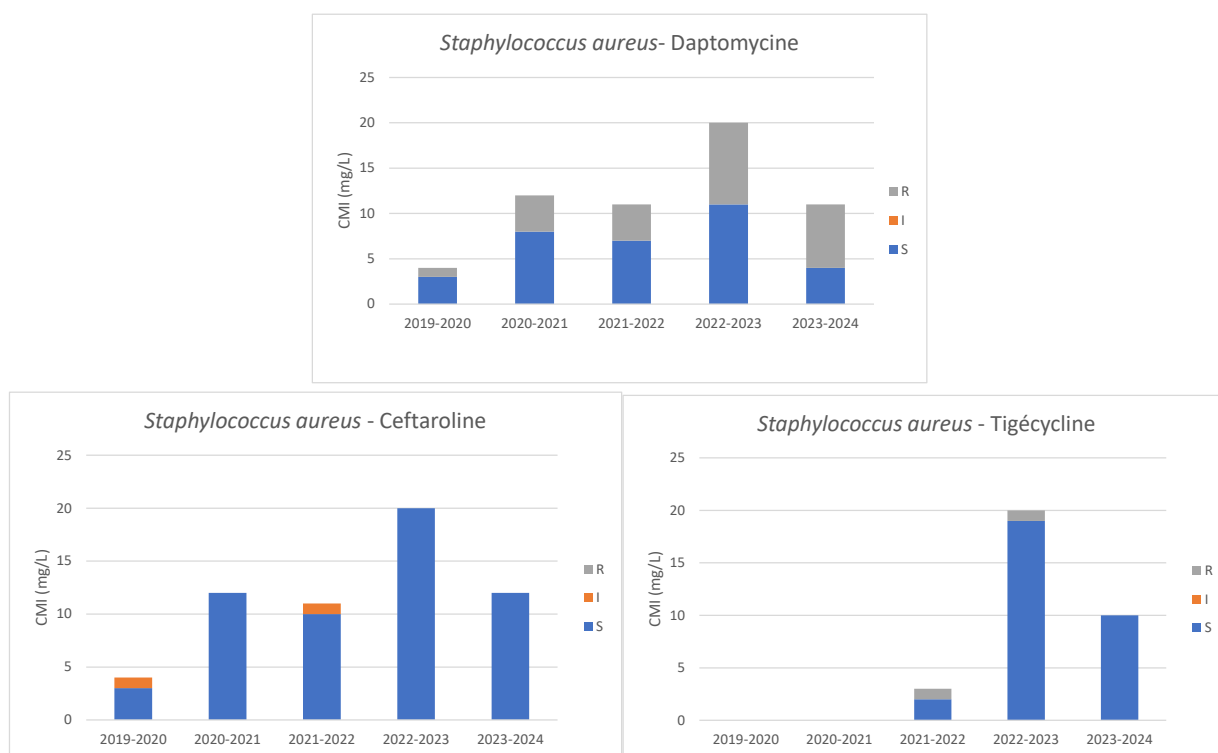


Les résultats montrent que la prévalence globale des souches résistantes à la daptomycine, tigécycline, et linézolide est relativement faible mais présente des variations géographiques importantes. Les résistances étaient plus prononcées en Asie et en Amérique, où les souches résistantes au linézolide et à la tigécycline étaient particulièrement prévalentes. Les auteurs concluent que malgré l'émergence de résistances aux antibiotiques mentionnés, ces derniers demeurent encore globalement efficaces contre les souches d'entérocoques résistants.

### Résistance chez *Staphylococcus spp.*

Un total de 29 souches de *Staphylococcus sp* ont été reçues cette année (15 *S. aureus* et 14 *S. coagulase négative*). La majorité ont été transmises pour suspicion de résistances aux antibiotiques de nouvelle génération, en particulier pour la daptomycine.

L'évolution de la sensibilité aux antibiotiques est basée sur la détermination des CMI en milieu liquide (plaques Sensititre). La **figure 3.** montre cette évolution pour les souches de *Staphylococcus aureus* au cours de ces 5 dernières années.



**Figure 3.** Sensibilités des souches de *Staphylococcus aureus* à la daptomycine, la ceftaroline et la tigécycline au cours des 5 dernières années.

Depuis 2019, un total de 60 souches de *S. aureus* ont été analysées au NARA sur plaque Sensititre. Aucune résistance à la ceftaroline, au linézolide ou de haut niveau à la vancomycine n'a été observé. Deux souches avec une sensibilité diminuée à la ceftaroline (CMI=2 mg/L) ont été observées en 2020 et 2021. Deux souches résistantes à la tigécycline ont été observées en 2022 et 2023.

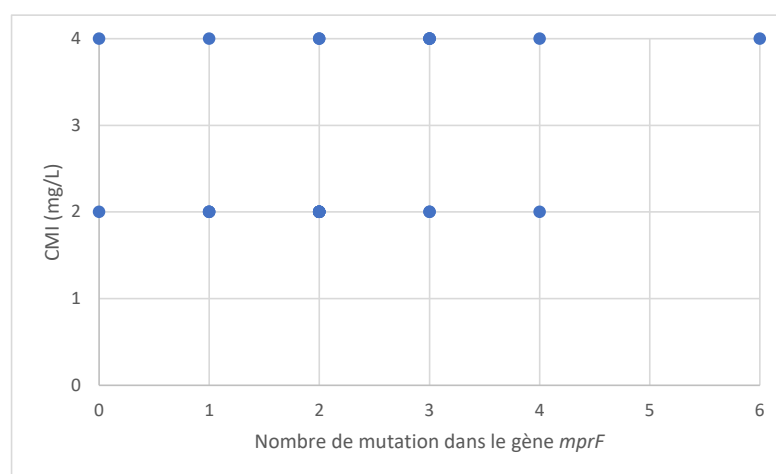
Plus inquiétant, 42% (25/60) des souches de *S. aureus* montrent une résistance à la daptomycine (CMI>1 mg/L). Ces souches résistantes montrent la présence de mutations dans le gène *mprF* rapportées dans la littérature comme conférant une résistance à la daptomycine.

Parmi les 32 changements d'acides aminés probablement responsables de la résistance, 17 ont été observées (**Tableau 4**). Les mutations les plus fréquemment observées sont A26V, L473F et E710N.

Notons que nous n'avons pas trouvé de relation entre le nombre de mutation dans le gène *mprF* et la valeur de la CMI à la daptomycine (**Figure 4**).

Mutation	Nb de souches
I9V	3
A26V	10
F261L	2
L291I	2
S295L	1
S295P	1
P314A	1
P314T	1
S337L	4
L341V	1
L341S	1
T472R	1
L473F	9
I659V	3
Q692E	1
E710N	10
L826F	2

**Tableau 4.** Mutations observées dans le gène *mprF* rapportées dans la littérature comme conférant une résistance à la daptomycine.



**Figure 4.** Relation entre la valeur de la CMI à la daptomycine et le nombre de mutations dans le gène *mprF* dans les souches résistantes de *S. aureus*.

En ce qui concerne les autres espèces de *Staphylococcus*, 14 souches ont été analysées. Elles sont toutes sensibles au linézolide et à la tigécycline. Une souche de *S. pettenkoferi* montre une résistance à la daptomycine. Notons qu'il n'y a pas de critère EUCAST pour l'interprétation des CMI à la ceftaroline pour les espèces de *Staphylococcus* autres que *aureus*.

Dans un article récent, Shariati et al (2020, doi.org/10.1186/s13756-020-00714-9), ont fait une analyse systématique et une méta-analyse (publication entre 2000 et 2018) sur l'évolution de la résistance des souches de *Staphylococcus aureus* et des staphylocoques à coagulase négative (CoNS) à trois antibiotiques surveillés par le NARA : la daptomycine, la tigécycline, et le linézolide. Le linézolide a montré une forte efficacité inhibitrice contre *S. aureus* et MRSA, avec très peu de cas de résistance rapportés, notamment dans les études sur de grands volumes d'échantillons. Toutefois, la résistance était légèrement plus élevée chez les CoNS (0,3 %). La tigécycline a également démontré une bonne efficacité, en particulier contre les souches de MRSA, avec un taux de résistance très faible chez *S. aureus* (0,1 %). Cependant, les CoNS ont présenté un taux de résistance plus élevé à cet antibiotique (1,6 %). Finalement, la résistance à la daptomycine était faible chez les souches de *S. aureus* et MRSA (0,1 %) et encore plus faible chez les CoNS (0,3 %). Cet antibiotique reste une option thérapeutique viable, notamment pour les infections cutanées sévères. En résumé, les résistances émergentes aux antibiotiques dans les souches de *Staphylococcus* sont encore limitées, mais doivent être surveillées de près pour garantir que les options thérapeutiques restent efficaces.

### Typage moléculaire et génomique (WGS)

Le groupe du Dr Peter Keller de l'Hôpital universitaire de Bâle a identifié 47 isolats d'ERV sur une période de cinq ans, tous appartenant au même type clonal (ST612). L'analyse génomique a montré une diversité limitée, ce qui suggère une propagation clonale dans le pays, et a identifié des mutations spécifiques (W73C dans LiaR et T120A dans LiaS) associées à la diminution de la sensibilité à la daptomycine. Pour donner suite à cette alerte le NARA a lancé un appel à tous les laboratoires de microbiologie médicale en Suisse d'envoyer des isolats d'ERV pour une analyse génomique supplémentaire, notamment pour évaluer la prévalence du clone ST612 en 2024 et sa sensibilité à la daptomycine. Conjointement, SwissNoso a procédé à une investigation épidémiologique auprès des unités de prévention et de contrôle de l'infection (PCI) des hôpitaux concernés.

Entre février et mars 2024, 93 isolats d'ERV ont été reçus, dont 82 dans la période d'enquête. Parmi les 82 isolats, 13 appartenaient au clone ST612, provenant de 7 cantons suisses (BL, BS, JU, LU, SO, VS et ZH). Ces résultats indiquent que le clone ST612 est présent dans plusieurs régions. L'analyse génomique a permis d'identifier cinq clusters distincts de ce clone en Suisse, certains étant en lien avec des souches d'autres pays (Allemagne, Danemark, Australie).

La majorité des isolats avaient une concentration minimale inhibitrice (CMI) pour la daptomycine entre 2 et 4 mg/L, et un seul isolat présentait une CMI de 8 mg/L. Tous les isolats du clone ST612 possédaient les mutations LiaR W73C et LiaS T120A, mais aucun n'avait de mutation dans le gène *cls* associée à la résistance à la daptomycine.

Bien que le clone ST612 soit présent en Suisse, aucun des isolats analysés n'a montré de résistance à la daptomycine (CMI >4mg/L). L'analyse génomique montre que le clone ST612 a probablement été introduit en Suisse à plusieurs reprises. Les transmissions inter-hospitalières sont considérées comme probables, mais difficiles à évaluer de manière précise.

Cette investigation va donner naissance à deux publications scientifiques en cours de rédaction. L'une porte sur l'enquête épidémiologique menée par SwissNoso. La deuxième porte sur la prévalence des génotypes de VRE en Suisse dont les principaux investigateurs sont D. Blanc et P. Keller.

Cette étude vise à enquêter sur la prévalence de *Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine (ERVfm) au niveau national en Suisse en utilisant le séquençage génomique complet, afin de déterminer les éventuelles chaînes de transmission entre les établissements de santé en Suisse. Elle a été rendue possible grâce au financement par des fonds privés de Lausanne et Bâle.

La problématique de la méthodologie utilisée pour déterminer la sensibilité des souches de *E. faecium* à la daptomycine a été relevé durant cette investigation. S. Mancini (Hôpital Universitaire de Zurich) s'est penché sur ce sujet et a initié en collaboration avec le NARA une étude de comparaison des résultats données par les différents tests disponibles.

### **2.1.3.2. Microbiologie Médicale et Moléculaire - Université de Fribourg**

#### Résistance aux carbapénèmes chez les bacilles à Gram négatif

Les souches bactériennes produisant une carbapénémase sont majoritairement des bacilles gram négatifs plus particulièrement des entérobactérales. Ces dernières présentent aussi des profils de résistances aux carbapénèmes sans pour autant produire une carbapénémase.

Dans le groupe des entérobactérales, les *E. coli* et *K. pneumoniae* prédominent cependant, on note une augmentation des souches d'*Enterobacter sp* et de *Citrobacter sp* produisant une carbapénémase ce qui peut suggérer des transmissions plasmidiques entre ces espèces. Les deux enzymes les plus répandues sont toujours OXA-48 et NDM. De nouveaux variants de ces enzymes ont été détectés dans des souches bactériennes provenant d'échantillons cliniques.

Un variant de l'enzyme OXA-48, OXA-1207, jamais observé en suisse, a été trouvé dans deux souches bactériennes distinctes de deux patients provenant d'Ukraine hospitalisés en Suisse dans deux institutions différentes. Ces patients ont probablement été hospitalisés dans le même centre en Ukraine et ont été colonisés par la même souche de *E.coli*. Cette souche produisait aussi une carbapénémase de type NDM et une méthylase RmtB.

Deux nouveaux variants de l'enzyme NDM ont été identifiés dans des échantillons cliniques. Le premier, NDM-9 a été trouvé dans une souche bactérienne isolée d'une urine, les recherches n'ont pas permis de définir si cette patiente avait voyagé récemment. En cas de dissémination de ce variant, la surveillance doit être optimale car, en plus de son profil phénotypique très résistant, il présente une résistance à la nouvelle combinaison céfépime/taniborbactam avant même sa mise sur le marché. Le second NDM-14 a été trouvé dans une souche bactérienne isolée d'un prélèvement respiratoire. Dans ces deux cas il s'agissait d'une souche de *K. pneumoniae*.

Un total de 63 souches d'entérobactérales produisant deux carbapénémases (OXA-48 et NDM) ont été analysées au NARA. Près de la moitié de ces souches proviennent d'échantillon clinique et non de dépistage. La plupart de ces souches produisent en plus une méthylase ce qui entraîne des phénotypes très résistants et limite les possibilités thérapeutiques.

Le gène codant pour la carbapénémase de type KPC a été mis en évidence dans 79 souches bactériennes. Cette carbapénémase est majoritairement identifiée au sein des souches de *Klebsiella*. Durant l'année 2023-2024 ce gène a été identifié dans des souches de *Citrobacter*, dans une souche de *E. coli* ainsi que dans une souche d'*Enterobacter*. Cette observation démontre la probable transmission de plasmide entre espèces bactériennes.

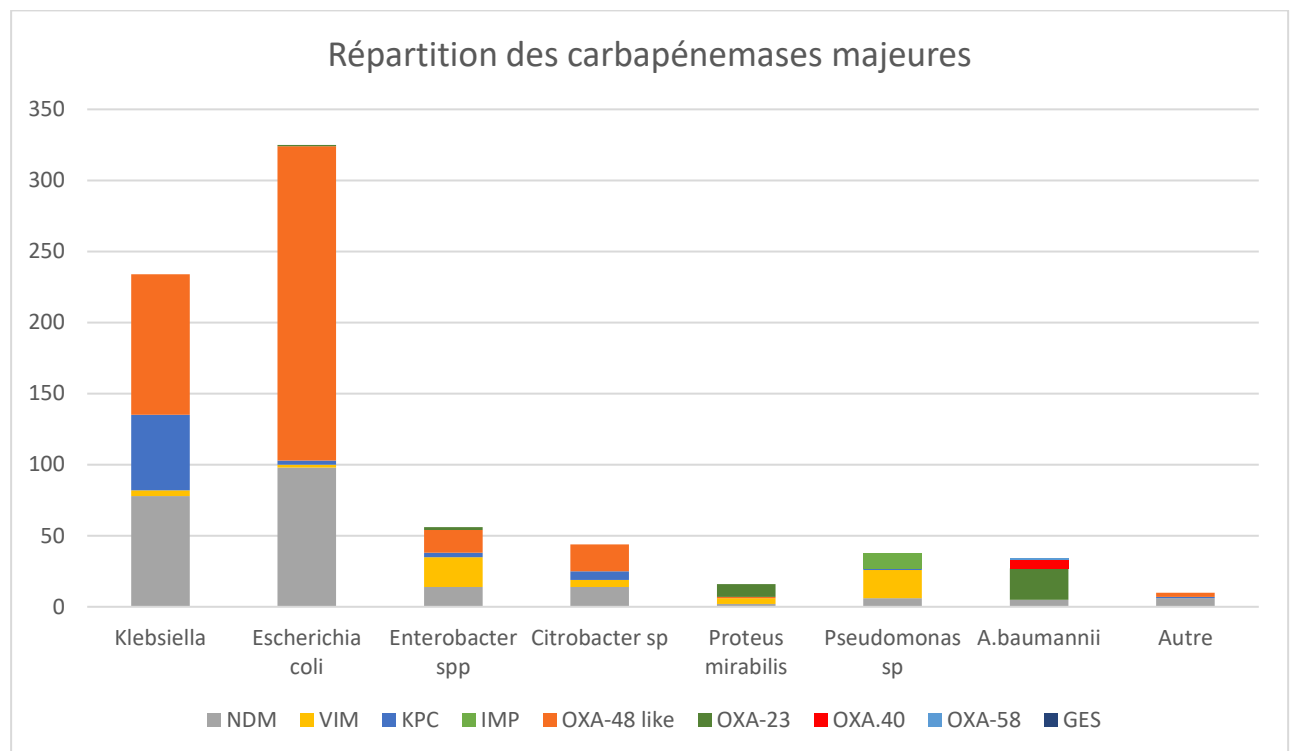
Le gène codant pour la carbapénémase de VIM a été principalement identifié au sein des souches de *Enterobacter cloacae*. Cette carbapénémase étant une métallo-carbapénémase présentant des profils phénotypiques très résistants, elle est actuellement sous surveillance. La détection de la métallo-carbapénémase IMP est en hausse depuis l'année 2023, cette dernière présente des profils phénotypiques moins résistants.

L'identification croissante de *P. mirabilis blaOXA-23*-positifs en Suisse est préoccupante car ces souches, en plus d'être des sources d'infections problématiques, peuvent servir de réservoir pour favoriser la dissémination silencieuse de cette carbapénémase.

Des souches produisant une carbapénémase naturelle ont également été analysées au NARA, ceci montre l'importance de la sensibilisation des laboratoires face aux souches résistantes aux carbapénèmes. L'espèce principale est *Stenotrophomonas maltophilia* qui produit une carbapénémase de type L1. Des souches de *Achromobacter xylosoxidans* ont été analysées car elles présentaient une résistance au méropénème. Ce profil de résistance est expliqué par la production d'une oxacillinase OXA-114 pouvant avoir une activité carbapénémase.

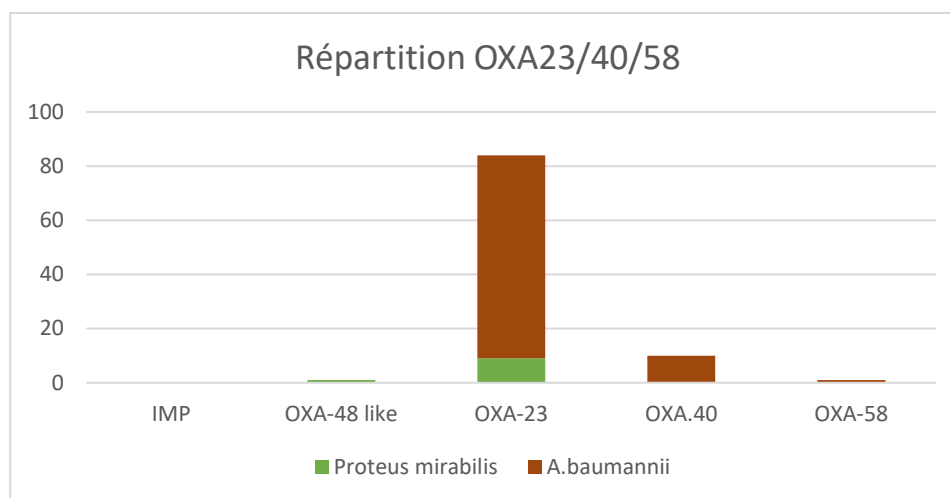
Une souche de *Myroides odoratimimus* produisant une carbapénémase naturelle MUS-1 et une souche de *Elizabethkingia anophelis* produisant une carbapénémase naturelle ont été analysées au NARA.

Le nombre de souches de *Pseudomonas sp* résistantes aux carbapénèmes reçues au NARA est stable comparé à l'année 2023. Cependant on observe une augmentation des souches produisant une carbapénémase. Les enzymes VIM et NDM sont prédominantes, trois souches ont été décrites produisant deux carbapénémase VIM et IMP et une souche produisant une KPC-2 a été analysée pour la première fois en Suisse. Les variants GES-5 sont aussi en augmentation.



**Figure 5.** Répartition des carbapénémases selon l'espèce bactérienne

Chez les souches de *A. baumannii* résistantes aux carbapénèmes, le mécanisme principal est la production de la carbapénémase OXA-23 (**Figure 6.**). On observe une augmentation de la présence des enzymes OXA-40, 58 et IMP chez *Acinetobacter sp.* Ces souches produisent, de plus, très fréquemment une méthylase de l'ARN 16S, ArmA, conférant une résistance à tous les aminosides.



**Figure 6.** Répartition des carbapénémases chez *A. baumannii*

#### Pan-résistance aux aminosides chez les bacilles Gram négatif

La production de méthylases de l'ARN 16S conférant une résistance à tous les aminosides a été détectée dans 161 souches, toutes espèces confondues (**Tableau 5.**). Il n'y a pas d'augmentation en comparaison à l'année 2022-2023. Les gènes codants pour les méthylases se trouvent fréquemment sur le même plasmide que le gène codant pour une carbapénémase, c'est pourquoi ces résistances sont très souvent associées. Ce phénomène explique les profils phénotypiques multirésistants des *Acinetobacter sp.* et alerte sur le besoin de surveillance de ces souches pour lesquelles les solutions thérapeutiques sont limitées car les deux familles d'antibiotiques aminosides et  $\beta$ -lactamines sont inactives.

Espèce	ArmA	RmtA	RmtB	RmtC	RmtD	RmtE
Total	161	0	44	23	0	0
<i>Klebsiella</i>	76	0	17	10	0	0
<i>Escherichia coli</i>	8	0	17	3	0	0
Enterobacter spp	2	0	1	6	0	0
<i>Citrobacter sp</i>	0	0	0	1	0	0
<i>Proteus mirabilis</i>	7	0	0	0	0	0
<i>Pseudomonas sp</i>	1	0	7	0	0	0
<i>A. baumannii</i>	58	0	0	0	0	0
Autres	9	0	2	3	0	0

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

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

#### 3.1. Diagnostic rapide et milieux de screening

Nous avons complété la validation et la mise au point de tests de diagnostics rapide des résistances aux antibiotiques et de milieux de screening notamment en mettant au point le MultiRapid ATB NP test. Ce test est basé sur des cultures rapides en présence de concentrations définies d'antibiotiques. Il permet la détection simultanée de la résistance à de nouveaux antibiotiques que sont les associations ceftazidime/avibactam, meropenem/vaborbactam, imipenem/relebactam et le cefiderocol.

#### Liste des tests de tests de diagnostic rapide et milieux de screening mis au point

Nom de produit	Function
Rapid ESBL NP test (LiofilChem SA, Italy), Carba NP test (bioMerieux, France)	Détection rapide (biochimie) des souches exprimant une BLSE chez les entérobactéries Détection rapide (biochimie) des souches exprimant une carbapénémase chez les entérobactéries et <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
NitroCarba NP test	Détection ultrasensible (biochimie) de l'activité carbapénémase chez les entérobactéries et chez <i>P. aeruginosa</i>
Rapid Resa Polymyxin NP test (LiofilChem) Rapid Polymyxin NP test (Elitech USA)	Détection rapide (par culture) de la résistance aux polymyxines chez <i>A. baumannii</i> Détection rapide (par culture) de la résistance aux polymyxines chez les entérobactéries
Rapid Polymyxin/Pseudomonas NP test Rapid Resa Imipenem Acinebacter NP test Rapid Imipenem/ Relebactam NP test Rapid Meropenem/Varborbactam NP test Rapid Temocillin NP test Rapid Cefiderocol NP test Rapid Ceftazidime/Avibactam NP test Rapid Aztreonam/avibactam NP test MultiRapid ATB NP test	Détection rapide (par culture) de la résistance aux polymyxines chez <i>P. aeruginosa</i> Détection rapide (par culture) de la résistance à l'imipénème chez <i>A. baumannii</i> (en cours de développement LiofilChem) Détection rapide (par culture) de la résistance à l'imipénème/relebactam chez les entérobactéries Détection rapide (par culture) de la résistance à l'association méropénème/vaborbactam chez les entérobactéries Détection rapide (par culture) de la résistance à la témocilline chez les entérobactéries Détection rapide (par culture) de la résistance au céfiderocol chez les entérobactéries Détection rapide (par culture) de la résistance à l'association Ceftazidime.avibactam chez les entérobactéries Détection rapide (par culture) de la résistance à l'association aztreonam/avibactam Détection rapide (par culture) concomitante de la résistance à l'association ceftazidime/avibactam méropénème/vaborbactam, imipenem/relebactam et céfidérocol
Opt Dect MDR)	Détection optimale de la culture sélective de bactéries multirésistantes (VRE, BLSE,

	carbapénémases, résistances aux polymyxines) à partir de flores contaminées (flore digestive...)
Rapid Fosfo/ <i>E. coli</i> NP	Détection rapide (par culture) de <i>E. coli</i> résistants à la fosfomycine
Rapid Gold Fosfomycin NP	Détection rapide (biochimie) de la résistance à la fosfomycine transférable chez <i>E. coli</i>
Rapid Aminoglycosides NP	Détection rapide (par culture) de la panrésistance aux aminoglycosides chez les entérobactéries
Multiplex PCR <ul style="list-style-type: none"> <li>- Methylases</li> <li>- Fosfomycin resistance</li> </ul>	Détection des 16sRNA methylases de résistance aux aminosides Détection des gènes de résistance à la fosfomycine chez les enterobactéries
<b>Milieu de screening</b>	
Super Polymyxin (ELITEch SA, USA)	Milieu de screening spécifique pour la détection de souches résistantes aux polymyxines
SuperCAZ AVI (LiofilChem )	Milieu de culture spécifique pour la détection de souches de Gram négatif résistantes à l'association ceftazidime/avibactam
SuperFosfo	Milieu de screening spécifique des souches de Gram négatif résistante à la fosfomycine
Chromagar Linezolid (CHROMagar, France),	Milieu de screening spécifique des bactéries à Gram positif résistantes au linézolide
Super CP medium	Milieu de screening spécifique de <i>P. aeruginosa</i> résistantes aux carbapénèmes (en cours de développement par LiofilChem SA)
Super Cefiderocol medium	Milieu de screening spécifique des souches résistantes au céfiderocol (à développer avec Chromagar Ltd)

### 3.2. Développement d'une méthode de typage des plasmides portant les gènes des carbapénémases

Le projet visait à développer une méthode de typage des plasmides afin de pouvoir détecter ces plasmides dans un cadre épidémiologique et de propagation des gènes de résistance à certains antibiotiques comme les carbapénèmes. Pour ce projet, 72 souches appartenant aux *Enterobacteriaceae* et porteuses d'un gène de résistance aux carbapénèmes ont été sélectionnées. Parmi ces souches figurent celles impliquées dans deux épidémies au CHUV. La première épidémie impliquait *K. pneumoniae* portant le gène *bla<sub>NDM-1</sub>*, tandis que la seconde concernait *S. marcescens* avec *bla<sub>KPC-2</sub>*. Les deux épidémies étaient liées à des patients et à des siphons d'éviers contaminés dans les unités de soins intensifs (USI) et les services de soins intermédiaires.

Plusieurs isolats sont disponibles pour certains patients et siphons, soit pour un même prélèvement (différentes espèces isolées), soit pour plusieurs prélèvements (suivi longitudinal). Au total 9 espèces différentes sont présentes dans le jeu de données dont *Klebsiella pneumoniae* gr., *Acinetobacter* gr. *baumannii*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella oxytoca* gr., *Serratia marcescens* gr., *Citrobacter* gr. *freundii*, *Enterobacter cloacae* gr. et *Morganella morganii*.



Toutes les souches ont été séquencées avec un MinION de Nanopore sur des flowcells version R10.4.1, version la plus récente permettant d'atteindre des niveaux de qualité élevés. Les fragments longs générés par le MinION permettent un assemblage complet du génome et des plasmides contrairement aux technologies utilisées en routine (Illumina). Les séquences ont été assemblées à l'aide d'un pipeline maison regroupant les fonctions suivantes : filtrage qualité des séquences (Nanofilt), assemblage (Flye) et polissage des assemblage (Medaka et Homopolish). Les séquences obtenues ont été analysées avec le logiciel ResFinder afin de détecter tous les gènes de résistance présents. Les séquences plasmidiques portant un gène de résistance aux carbapénèmes ont été isolées et analysées afin de les typer.

Plusieurs façons de typer les plasmides existent mais aucun standard n'est établi. Une approche combinant plusieurs outils différents a été employée ici afin de permettre un typage précis à des fins épidémiologiques. Une analyse globale des séquences a d'abord été effectuée avec MGE-cluster afin de regrouper les plasmides en cluster ayant un contenu nucléotidiques similaires. Ensuite, les gènes de réplicon et ceux liés à la mobilité ont été identifiés pour chaque séquence plasmidique afin de définir des familles de plasmides à l'intérieur de chaque cluster. Finalement, tous les plasmides ont été annotés avec le logiciel Bakta et le contenu du génome accessoire a été comparé entre les souches de chaque famille (logiciel Roary) afin de définir des sous familles.

Pour chacune des familles de plasmides, un arbre phylogénétique a été créé basé sur les SNPs présent dans le génome core (logiciel Snippy). De plus, les séquences des gènes ont été alignées avec Clinker afin de visualiser la synténie des gènes et l'évolution du contenu génétique de chaque famille de plasmides.

Une analyse épidémiologique des plasmides a été réalisé pour chaque cluster en utilisant le typage effectué. Une analyse cgMLST a été faite avec pyMLST afin de comparer les clusters définis par le génotype des souches et les clusters définis par le type de plasmide présent dans ces mêmes souches.

Dans cette étude, nous avons examiné deux épidémies distinctes d'entérobactéries résistantes aux carbapénèmes, impliquant à la fois des patients et des siphons d'évier. Nous avons concentré nos efforts sur la caractérisation des plasmides porteurs du gène *bla* récupérés à partir de ces isolats afin de mieux comprendre les dynamiques de dissémination des gènes de résistance. Nos résultats renforcent l'idée que les siphons jouent un rôle persistant en tant que réservoirs et sources de contamination. Les siphons d'évier ont révélé une diversité remarquable en termes d'espèces bactériennes, de gènes de carbapénémases et de plasmides associés. Cette diversité était particulièrement frappante dans les profils plasmidiques, qui se sont révélés plus variés que le profil génétique des souches à l'origine des épidémies elles-mêmes. Plus précisément, au sein de chaque clone épidémique, nous avons identifié 2 à 3 clusters plasmidiques distincts, indiquant que la diversification des plasmides surpassait celle de leurs hôtes bactériens.

#### **4. EVALUATION/OPTIMISATION DE NOUVEAUX TESTS DIAGNOSTICS et de NOUVEAUX ANTIBIOTIQUES**

##### **4.1. Evaluation de milieux d'enrichissement pour la détection de BMR**

L'étude visait à évaluer l'impact de l'utilisation de bouillons d'enrichissement dans le dépistage de bactéries multirésistantes (BMR), spécifiquement pour les VRE (entérocoques résistants à la vancomycine), les ESBL (entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu) et les CARBA (entérobactéries résistantes aux carbapénèmes). Cette méthode d'enrichissement pourrait améliorer la sensibilité de détection de plus de 10 %, seuil significatif qui déterminerait son intégration en routine, en fonction des ressources du laboratoire et de la situation épidémiologique.

Les bouillons sélectifs et d'enrichissement utilisés sont ceux définis dans l'étude de Sadeck (2021) du NARA de Fribourg. Les bouillons TSB sont préparés avec des disques d'antibiotiques. Les concentrations finales dans les bouillons sont : pour VRE 1 µg/ml de vancomycine, pour ESBL 0.1 µg/ml de cefotaxime et pour CARBA 0.1 µg/ml ertapénème. VRE.

Chaque échantillon de frottis rectal est mis en culture dans ces bouillons, incubé à 35 °C pendant une nuit, puis repiqué sur des géloses sélectives chromogènes pour une nouvelle incubation et lecture le lendemain. Les échantillons ont également été ensemencés directement sur des géloses sélectives (primo-cultures), permettant ainsi de mesurer la plus-value des bouillons par rapport à une primo-culture unique.

L'ajout du bouillon d'enrichissement permet une augmentation de la sensibilité du dépistage de 58, 22 et 20 % pour le dépistage des carbapénémases, des ESBL et des VRE, respectivement (Tableau). Le processus d'enrichissement a permis de détecter une seconde espèce de BMR dans certains échantillons (trois pour les CARBA et un pour les ESBL).

	Nb d'analyses	Neg	Pos (all)	Pos (primo)	Pos (BO seul)	Augmentation sensibilité (%)
CARBCU	1092	1065	27	17	10	58.8
ESBLCU	1049	994	55	45	10	22.2
RVRE	1402	1378	24	20	4	20.0

**Tableau 6.** Résultats des analyses de dépistages en primo-culture ou après enrichissement dans un bouillon sélectif

Le recours aux bouillons d'enrichissement augmente significativement la sensibilité du dépistage des BMR. Bien que cela engendre un délai supplémentaire de 24 heures pour les résultats, l'implémentation de cette méthode est recommandée pour les analyses de dépistages CARBA.

#### **4.2. Détection des composés organiques volatils : un nouveau paradigme pour accélérer les tests de sensibilité aux antimicrobiens – Évaluation des performances du système VITEK® REVEAL™**

**Objectifs :** La mesure de la libération de composés organiques volatils (COV) dans l'espace de tête d'une culture bactérienne représente une nouvelle approche pour évaluer rapidement la sensibilité aux antimicrobiens. Dans cette étude, nous avons évalué les performances diagnostiques du système VITEK® REVEAL™ directement à partir d'une collection de cultures positives au Gram négatif issues de prélèvements sanguins.

**Matériel et méthodes :** Cent vingt-huit hémocultures positives ont été incluses dans l'analyse (Enterobacterales, n = 95 ; *Pseudomonas aeruginosa*, n = 21 ; complexe *Acinetobacter baumannii*, n = 12). Les échantillons ont été traités à l'aide du système VITEK® REVEAL™ selon les recommandations du fabricant, et les CMI (Concentrations Minimales Inhibitrices) de 22 antimicrobiens ont été comparées à celles obtenues avec les méthodes de référence. L'accord catégoriel (CA), l'accord essentiel (EA) et les erreurs catégorielles ont été calculés.

**Résultats :** Au total, 2220 combinaisons souche/antibiotique ont été analysées. Parmi elles, la majorité ont été classées comme résistantes par les tests de sensibilité antimicrobienne de référence (1091/2220 ; 48,7 %). Les valeurs globales de CA et d'EA étaient respectivement de 97,6 % et 97,7 %. Le CA variait de 97,5 % pour les Enterobacterales à 97,9 % pour *P. aeruginosa* et le complexe *A. baumannii*. Le nombre total de divergences catégorielles était le suivant : 18 erreurs très majeures (1,6 %), 13 erreurs majeures (1,2 %) et 22 erreurs mineures (2,4 %). L'EA variait de 95,2 % pour *P. aeruginosa* à 98,1 % pour les Enterobacterales. Le test de dépistage du phénotype BLSE (bêta-lactamase à spectre étendu) était positif, indéterminé et négatif dans respectivement 13,7 %, 32,6 %

et 27,4 % des isolats d'Enterobacterales testés à la fois par VITEK® REVEAL™ et la méthode de référence, avec un CA de 100 %.

**Conclusions :** Le système VITEK® REVEAL™ constitue un outil fiable pour obtenir des résultats de sensibilité aux antimicrobiens des principales espèces à Gram négatif directement à partir d'hémocultures positives, avec un délai d'obtention des résultats inférieur à 8 heures.

#### **4.3. Optimisation du séquençage du gène *mprF* chez *Staphylococcus aureus***

La résistance à la daptomycine est due principalement à des mutations dans le gène *mprF*. Les conditions de séquençage définies initialement ne permettaient pas d'obtenir l'entier de la séquence du gène pour certaines souches. Grâce à un nouveau couple d'amorces qui a été dessiné par l'étudiant en master présent dans notre laboratoire en 2023, une nouvelle PCR permet l'amplification systématique de l'entièreté de ce gène. Le produit PCR obtenu a une taille de 2600 pb. Le séquençage de l'entièreté du gène *mprF* est obtenu grâce à un pool de plusieurs primers internes. Ainsi toutes les mutations référencées comme conférant une résistance à ce jour sont détectables.

#### **4.4. Analyse de l'efficacité de nouveaux antibiotiques**

Face à la demande croissante de confirmation de la sensibilité des bactéries Gram positives aux nouveaux antibiotiques, nous avons lancé un projet visant à déterminer les concentrations minimales inhibitrices (CMI) des antibiotiques suivants :

- Ceftobiprole
- Oritavancine
- Dalbavancine (nouveau glycopeptide à longue durée d'action)
- Délafloxacine (nouvelle quinolone)

Étant donné que la méthode de détermination des CMI en milieu liquide est reconnue comme la référence par l'EUCAST, elle sera privilégiée autant que possible dans ce projet. Des kits commerciaux sont en cours d'évaluation.

Nous avons d'autre part montré que l'association sulbactam/durlobactam, commercialisée pour le traitement d'infections à *A. baumannii* multirésistants trouverait également toute son efficacité dans le traitement d'infections à Enterobacteriaceae exprimant une carbapénémase de type NDM que la souche soit ou non résistante à l'association aztreonam/avibactam. Cette possibilité thérapeutique est tout à fait nouvelle.


### **5. Site Internet, Newsletter et Symposium**

Le site internet avait été mis à jour en 2022 et en 2024 également. Il comprend notamment 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 polymyxines
- Bactéries à Gram négatif exprimant une BLSE

Il inclut notamment des alertes concernant l'émergence de résistance aux antibiotiques identifiées sur le territoire helvétique. hypervirulentes et hyper-résistantes. Il s'y associe une Newsletter annuelle désormais, (printemps 2022 et hiver 2023). Cette Newsletter adressée à notre centaine de partenaires contient les informations les plus actuelles concernant (i) les mécanismes moléculaires des résistances émergentes, (ii) les nouveaux tests de diagnostic rapide, (iii) les nouvelles molécules antibiotiques et leur indication thérapeutique, (iv) le contexte « One Health Antibiotic Resistance », (v) la diffusion nationale et internationale des nouvelles résistances aux antibiotiques, (vi) des exemples d'antibiogrammes de résistances émergentes et importantes en clinique (à titre de formation continue).

Nous avons organisé le 19/09/2024 sous l'auspice du NARA, un symposium consacré aux résistances émergentes aux antibiotiques chez *Pseudomonas aeruginosa* dont le programme est indiqué ci-dessous. 75 participants notamment issus des équipes de tous nos principaux correspondants en Suisse étaient présents. Ce symposium, désormais annuel, comprend une partie pratique où étaient exposés en septembre 2024, les techniques de diagnostic rapide les plus actuelles des résistances aux antibiotiques.



UNIVERSITÉ DE Fribourg  
UNIVERSITÄT Freiburg



NARA  
Nationales Referenzlaboratorium zur Früherkennung  
neuer Antibiotikaresistenzen und Resistenzmechanismen

19  
SEPT  
2024

## Emerging Antibiotic Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*, 2024



Prof. Patrice Nordmann  
+41 79 120 56 12  
patrice.nordmann@unifr.ch  
Secrétariat / Registration  
+41 26 300 95 80  
patricia.arm@unifr.ch  
claudia.andrey@unifr.ch

**Restaurant Le Voisin – CIS**  
Route des Daillettes 1  
CH-1700 Fribourg

9:00 – 9:15	<b>WELCOME</b>
9:15 – 10:00	<b>Emerging resistance to antibiotics in <i>P. aeruginosa</i></b> Prof. P. Nordmann (University of Fribourg)
10:00 – 10:45	<b>Rapid diagnostic testing for antibiotic resistance in <i>P. aeruginosa</i> and screening of MDR strains</b> Dr. L. Poirel (University of Fribourg)
10:45 – 11:10	<b>COFFEE BREAK</b>
11:10 – 12:00	<b>Management of nosocomial outbreaks of <i>P. aeruginosa</i> infections</b> Dr. S. Romano Bertrand (University of Montpellier)
12:00 – 12:40	<b>Interpretation of peculiar antibiograms</b> Prof. P. Nordmann and Dr. L. Poirel (University of Fribourg)
12:40 – 14:00	<b>LUNCH</b>
14:00 – 14:45	<b>Current treatment options for infections caused by MDR <i>P. aeruginosa</i></b> Prof. B. Guery (University of Lausanne)
14:45 – 15:15	<b>Novel strategies for the treatment of <i>P. aeruginosa</i> infections</b> Prof. P. Nordmann (University of Fribourg)
15:15 – 17:15	<b>Practical teaching; Rapid diagnostic tests and screening media for antibiotic resistance in <i>P. aeruginosa</i></b> (At the University of Fribourg) Dr. L. Poirel (University of Fribourg)

## **6. ENSEIGNEMENTS ET FORMATION**

La liste des étudiants, doctorants, stagiaires, post-doctorants accueillis en Microbiologie moléculaire et médicale à Fribourg s'établit ainsi :

### **Doctorants**

Christophe Le Terrier, Université de Fribourg, depuis le 01.11.2021

Xiaoqing Zhang, Chine, 12 mois.

Soraya Herrera Espejo, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), du 01.02.2024 au 30.04.2024

### **Post-Doctorants**

Jacqueline Findlay, depuis le 01.11.2020

Otávio Hallal Ferreira Raro, depuis le 15.01.2022

### **Master 2**

Manon Dollat, Université de Paris-Saclay, du 08.01.2024 au 01.07.2024

Emilien Aubonney, Université de Fribourg, du 02.09.2024 au 06.09.2024

### **Master 1**

Ngoc Le Giang Nguyen, Université de Paris-Saclay, du 02.05.2024 au 28.06.2024

### **Bachelor**

Ariane Verel, Université Claude Bernard, Villeurbanne, du 18.03.2024 au 06.06.2024

Modeleine Bacher, ESTBB-Ecole d'ingénieurs en biotechnologies, Lyon, du 20.05.2024 au 20.08.2024

### **FAMH**

Thomas Simonet, EPFL, Lausanne, du 10.07.2023 au 19.01.2024

Hector Moreno, CHUV, Lausanne, du 09.04.2024 au 05.07.2024

### **Autres stagiaires**

Mohamed Azzedine Bachtarzi, CHU Mustapha, Alger, du 25.09.2023 au 27.10.2023

Sandra A. Martínez-Álvarez, Universidad de La Rioja, Logroño, du 08.01.2024 au 12.04.2024

Adam Delaval, Université de Bordeaux, du 03.05.2024 au 31.05.2024

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

**Etudiant de Master en Médecine, FBM, :** Kamyar Massiha, avril 2024 à août 2026.

### **Etudiantes gymnases (travail de maturité).**

Melachroinos-Fromion Estelle, Valentina Bartolotta et Estelle Philippe.

Certains membres du NARA (Pr P. Nordmann, Dr L. Poirel, Dr D. Blanc) contribuent régulièrement à des enseignants de tous types (nationaux et internationaux) centrés sur les résistances aux antibiotiques. Ils remplissent ainsi des missions de formation continue.

## 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, de l'Institut Européen des Résistances émergentes aux antibiotiques ont fait l'objet de publications dans des journaux scientifiques, de présentations à des congrès nationaux et internationaux (congrès suisses de microbiologie et maladies infectieuses, ECCMID, ASM, RICA). **Ces activités de recherche ne sont que très ponctuellement financées par le NARA** dont le financement est consacré quasi exclusivement à une activité de routine. Il participe à la mise au point de tests de diagnostic rapide et de gélose de screening (voir plus haut).

Cependant, NARA est systématiquement indiqué dans les co-authorships des publications notamment pour contribuer à sa visibilité au niveau international et donc à celle de l'OFSP, le mandataire.

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 (en dehors des éléments mentionnées aux chapitres nouveaux tests diagnostiques, nouveaux milieux sélectifs, évaluation de nouveaux tests diagnostiques ou de nouveaux antibiotiques) :

- Caractérisation moléculaire et biochimique d'une nouvelle BLSE naturellement présente chez *K. sacchari* ; d'une nouvelle céphalosporinase plasmidique chez *K. pneumoniae*
- Identification de l'émergence de souches de *Enterobacter* sp. exprimant OXA-48 au sein d'animaux de compagnie.
- Analyses épidémiologiques de la diffusion internationale des gènes de résistance à la fosfomycine.
- Analyse de l'effet du zinc et du cuivre et des antibiotiques à usage vétérinaire dans le transfert conjugatif de gène de résistances émergentes aux antibiotiques
- Identification des premières souches exprimant une carbapénémase de type NDM (NDM-9) étant résistantes au nouvel inhibiteur taniborbactam.
- Impact des nouveaux antibiotiques et des nouveaux inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases vis-à-vis de souches multirésistantes de Gram négatif aux antibiotiques
- Analyses moléculaires retrospectives des souches de *Clostridies* et staphylocoques multirésistantes aux antibiotiques
- Génomiques des souches de *P. aeruginosa* multirésistantes aux antibiotiques
- Analyses de pharmacocinétique et de pharmacodynamie permettant de prévoir l'efficacité de certaines associations d'antibiotiques dans le traitement des infections à bactéries à Gram négatif multirésistantes aux antibiotiques.

## 7.2. Publications

1. Fournier C, Nordmann P, de la Rosa JO, Kusaksizoglu A, Poirel L. KSA-1, a naturally occurring Ambler class A extended spectrum  $\beta$ -lactamase from the enterobacterial species *Kosakonia sacchari*. *J Glob Antimicrob Resist*. 2024 Aug 13;39:6-11. doi: 10.1016/j.jgar.2024.07.008.
2. Findlay J, Poirel L, Cherkaoui A, Schrenzel J, Nordmann P. Characterisation of a novel AmpC beta-lactamase, DHA-33, resistant to inhibition by cloxacillin. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2024 Aug;109(4):116356. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2024.116356.
3. Raro OHF, Bouvier M, Kerbol A, Poirel L, Nordmann P. MultiRapid ATB NP test for detecting concomitant susceptibility and resistance of last-resort novel antibiotics available to treat multidrug-resistant Enterobacterales infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2024 Aug;64(2):107206. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2024.107206.
4. Bouvier M, Bachtarzi M, Poirel L, Nordmann P. Rapid detection of imipenem/relebactam susceptibility/resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2024 Jul 30;110(4):116474. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2024.116474.
5. Mauffrey F, Poncet F, Jacot D, Greub G, Nordmann P, Blanc DS. Impact of mutations in the *mtrR*, *rpdI*VD and *rrl* genes on azithromycin resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *PLoS One*. 2024 Jul 16;19(7):e0306695. doi: 10.1371/journal.pone.0306695.
6. Raro OHF, Le Terrier C, Nordmann P, Poirel L. Impact of extended-spectrum chromosomal AmpC (ESAC) of *Escherichia coli* on susceptibility to cefiderocol. *Microbiol Spectr*. 2024 Jul 2;12(7):e0070424. doi: 10.1128/spectrum.00704-24.
7. Le Terrier C, Freire S, Viguier C, Findlay J, Nordmann P, Poirel L. Relative inhibitory activities of the broad-spectrum  $\beta$ -lactamase inhibitor xeruborbactam in comparison with taniborbactam against metallo- $\beta$ -lactamases produced in *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2024 May 10:e0157023.
8. Gschwind R, Petitjean M, Fournier C, Lao J, Clermont O, Nordmann P, Mellmann A, Denamur E, Poirel L, Ruppé E. Inter-phylum circulation of a beta-lactamase-encoding gene: a rare but observable event. *Antimicrob Agents Chemother*. 2024 Apr 3;68(4):e0145923. doi: 10.1128/aac.01459-23.
9. Le Terrier C, Nordmann P, Buchs C, Poirel L. Effect of modification of penicillin-binding protein 3 on susceptibility to ceftazidime-avibactam, imipenem-relebactam, meropenem-vaborbactam, aztreonam-avibactam, cefepime-taniborbactam, and cefiderocol of *Escherichia coli* strains producing broad-spectrum  $\beta$ -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2024 Apr 3;68(4):e0154823. doi: 10.1128/aac.01548-23.
10. Freire S, Findlay J, Gruner E, Bruderer V, Nordmann P, Poirel L. Modification of the penicillin-binding-protein 3 as a source of resistance to broad-spectrum cephalosporins in *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother*. 2024 Apr 2;79(4):930-932. doi: 10.1093/jac/dkae020.
11. Findlay J, Bianco G, Boattini M, Nordmann P. In vivo development of cefiderocol resistance in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* associated with the downregulation of a TonB-dependent siderophore receptor, PiuA. *J Antimicrob Chemother*. 2024 Apr 2;79(4):928-930. doi: 10.1093/jac/dkae018.
12. Findlay J, Raro OHF, Poirel L, Nordmann P; NARA Network. Molecular analysis of metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* in Switzerland 2022-2023. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2024 Mar;43(3):551-557. doi: 10.1007/s10096-024-04752-8.
13. Helsen N, Sadek M, Le Terrier C, Poirel L, Nordmann P. Reduced susceptibility to aztreonam-avibactam conferred by acquired AmpC-type  $\beta$ -lactamases in PBP3-modified *Escherichia coli*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2024 Feb 6. doi: 10.1007/s10096-024-04769-z.

14. Nordmann P, Bouvier M, Delaval A, Tinguely C, Poirel L, Sadek M. Rapid Detection of Ceftazidime/Avibactam Susceptibility/Resistance in Enterobacterales by Rapid CAZ/AVI NP Test. *Emerg Infect Dis.* 2024 Feb;30(2):255-261. doi: 10.3201/eid3002.221398.
15. Le Terrier C, Freire S, Nordmann P, Poirel L. Multidrug-resistant Gram-negative clinical isolates with reduced susceptibility/resistance to cefiderocol: which are the best present and future therapeutic alternatives? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2024 Feb;43(2):339-354. doi: 10.1007/s10096-023-04732-4.
16. Amann LF, Broecker A, Riedner M, Rohde H, Huang J, Nordmann P, Decousser JW, Wicha SG. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of tigecycline dosing in a hollow fiber infection model against clinical bla-KPC producing *Klebsiella Pneumoniae* isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2024 Feb;108(2):116153. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2023.116153.
17. Le Terrier C, Viguier C, Nordmann P, Vila AJ, Poirel L. Relative inhibitory activities of the broad-spectrum  $\beta$ -lactamase inhibitor taniborbactam against metallo- $\beta$ -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2024 Feb 7;68(2):e0099123. doi: 10.1128/aac.00991-23.
18. Kroemer N, Amann LF, Farooq A, Pfaffendorf C, Martens M, Decousser J-W, Grégoire N, Nordmann P, Wicha SG. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of ceftazidime/avibactam and fosfomycin combinations in an *in vitro* hollow fiber infection model against multidrug-resistant *Escherichia coli*. *Microbiol Spectr.* 2024 Jan 11;12(1):e0331823. doi: 10.1128/spectrum.03318-23.
19. Donà V, Nordmann P, Kittl S, Schuller S, Bouvier M, Poirel L, Endimiani A, Perreten V. Emergence of OXA-48-producing *Enterobacter hormaechei* in a Swiss companion animal clinic and their genetic relationship to clinical human isolates. *J Antimicrob Chemother.* 2023 Dec 1;78(12):2950-2960. doi: 10.1093/jac/dkad337.
20. Raro OHF, Bouvier M, Kerbol A, Decousser JW, Poirel L, Nordmann P. Rapid detection of cefiderocol susceptibility/resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2023 Dec;42(12):1511-1518. doi: 10.1007/s10096-023-04691-w.
21. Findlay J, Sierra R, Raro OHF, Aires-de-Sousa M, Andrey DO, Nordmann P. Plasmid-mediated fosfomycin resistance in *Escherichia coli* isolates of worldwide origin. *J Glob Antimicrob Resist.* 2023 Dec;35:137-142. doi: 10.1016/j.jgar.2023.09.003.
22. Grilo T, Freire S, Miguel B, Martins LN, Menezes MF, Nordmann P, Poirel L, Sousa MJR, Aires-de-Sousa M. Occurrence of plasmid-mediated fosfomycin resistance (fos genes) among *Escherichia coli* isolates, Portugal. *J Glob Antimicrob Resist.* 2023 Dec;35:342-346. doi: 10.1016/j.jgar.2023.08.001.
23. Raro OHF, Poirel L, Nordmann P. Effect of Zinc Oxide and Copper Sulfate on Antibiotic Resistance Plasmid Transfer in *Escherichia coli*. *Microorganisms.* 2023 Nov 29;11(12):2880. doi: 10.3390/microorganisms11122880.
24. Bouvier M, Kerbol A, Findlay J, Freire S, Poirel L, Nordmann P. Resist *Acinetobacter* rapid immunological test for the detection of acquired carbapenemase producers among *Acinetobacter* spp. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2023 Nov;107(3):116043. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2023.116043.
25. Findlay J, Poirel L, Nordmann P. Rapid detection of temocillin resistance in Enterobacterales. *J Antimicrob Chemother.* 2023 Nov 6;78(11):2770-2771. doi: 10.1093/jac/dkad243.
26. Bouvier M, Raro OHF, Kerbol A, Poirel L, Nordmann P. Rapid detection of imipenem/relebactam susceptibility/resistance in Enterobacterales. *Clin Microbiol Infect.* 2023 Nov;29(11):1453.e1-1453.e5. doi: 10.1016/j.cmi.2023.07.017.
27. Viguier C, Bouvier M, Sadek M, Kerbol A, Poirel L, Nordmann P. Rapid Aztreonam/Avibactam NP test for detection of aztreonam/avibactam susceptibility/resistance in Enterobacterales. *J Clin Microbiol.* 2023 Oct 24;61(10):e0058823. doi: 10.1128/jcm.00588-23.



28. Aubry R, Buyck J, Prouvensier L, Decousser J-W, Nordmann P, Wicha SG, Marchand S, Grégoire N. An improved PKPD modeling approach to characterize the pharmacodynamic interaction over time between ceftazidime/avibactam and colistin from *in vitro* time-kill experiments against multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2023 Oct 18;67(10):e0030123. doi: 10.1128/aac.00301-23.
29. Le Terrier C, Nordmann P, Bouvier M, Poirel L. Impact of acquired broad-spectrum  $\beta$ -lactamases on susceptibility to oral penems/carbapenems (tebipenem, sulopenem, and faropenem) alone or in combination with avibactam and taniborbactam  $\beta$ -lactamase inhibitors in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2023 Oct 18;67(10):e0054723. doi: 10.1128/aac.00547-23.
30. Kroemer N, Martens M, Decousser JW, Grégoire N, Nordmann P, Wicha SG. Evaluation of *in vitro* pharmacodynamic drug interactions of ceftazidime/avibactam and fosfomycin in *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother*. 2023 Oct 3;78(10):2524-2534. doi: 10.1093/jac/dkad264.
31. Nordmann P, Kerbol A, Bouvier M, Sadek M, Poirel L, Raro OHF. Rapid meropenem/vaborbactam NP test for detecting susceptibility/resistance in Enterobacterales. *J Antimicrob Chemother*. 2023 Oct 3;78(10):2428-2434. doi: 10.1093/jac/dkad224.
32. Nordmann P, Bouvier M, Poirel L. Efficacy of ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, and imipenem-relebactam combinations against carbapenemase-producing Enterobacterales in Switzerland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2023 Sep;42(9):1145-1152. doi: 10.1007/s10096-023-04647-0.
33. Hallal Ferreira Raro O, Poirel L, Tocco M, Nordmann P. Impact of veterinary antibiotics on plasmid-encoded antibiotic resistance transfer. *J Antimicrob Chemother*. 2023 Sep 5;78(9):2209-2216. doi: 10.1093/jac/dkad226.
34. Le Terrier C, Nordmann P, Buchs C, Di DYW, Rossolini GM, Stephan R, Castanheira M, Poirel L. Wide dissemination of Gram-negative bacteria producing the taniborbactam-resistant NDM-9 variant: a One Health concern. *J Antimicrob Chemother*. 2023 Sep 5;78(9):2382-2384. doi: 10.1093/jac/dkad210.
35. M. Van Singera, L. Senn, D.S. Blanc, I. Koenig, C. Simon, B. Grandbastien. COVID-19 isolation measures did not prevent vancomycin-resistant enterococci transmissions. *Journal of Hospital Infection* 141 (2023) 129e131.
36. Paraskevas Filippidis, Laurence Senn, Fabrice Poncet, Bruno Grandbastien, Guy Prod'hom, Gilbert Greub, Benoit Guery & Dominique S. Blanc. Core genome multilocus sequence typing of *Clostridioides difficile* to investigate transmission in the hospital setting. *Eu J Clin Micro Inf Dis*. 2023. doi.org/10.1007/s10096-023-04676-9.
37. Valentina Benigno, Nicolas Carraro, Garance Sarton-Lohéac, Sara Romano-Bertrand, Dominique S. Blanc, Jan Roelof van der Meer. Diversity and evolution of an abundant ICE $_{clc}$  family of integrative and conjugative elements in *Pseudomonas aeruginosa*. 2023. msphere.00517-23.
38. Florian Mauffrey, Claire Bertelli, Gilbert Greu, Laurence Senn, Dominique S. Blanc. Genomic evolution of ST228 SCC $mec$ -I MRSA 10 years after a major nosocomial outbreak. *J Clin Microbiol*. 2024 Jul 16;62(7):e0020324. doi: 10.1128/jcm.00203-24. Epub 2024 Jun 27.
39. Florian Mauffrey, Fabrice Poncet, Damien Jacot, Gilbert Greub, Patrice Nordmann, Dominique S Blanc. Impact of mutations in the *mtrR*, *rpdIVD* and *rri* genes on azithromycin resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *PLoS One* 2024 Jul 16;19(7):e0306695. doi: 10.1371/journal.pone.0306695. eCollection 2024.
40. Bianco G, Boattini M, Comini S, Bondi A, Curtoni A, Piccini G, Musso T, Broccolo F, Cavallo R, Nordmann P, Costa P. Detection of volatile organic compounds as new paradigm to accelerate antimicrobial susceptibility testing: performance of Vitek Revela. *J Antimicrob Chemother* 2024 79:2237-2245.

### 7.3. Conférences invitées

#### P. Nordmann

1. **6e Grande Conférence du Centenaire**, Faculté de Pharmacie, Université de Montréal, 16 avril 2024. Résistances émergentes aux antibiotiques.
2. **6e Grande Conférence du Centenaire**, Faculté de Pharmacie, Université de Montréal, 17 avril 2024. Diagnostics rapides et options thérapeutiques des infections à bacilles à Gram négatif présentant des résistances émergentes aux antibiotiques.
3. **Congrès National de Médecine Interne**, Toulouse, 20 juin 2024. Transmission internationale des bactéries multirésistantes.
4. **Symposium Emerging Antibiotic Resistance**, Fribourg, Switzerland. “Emerging antibiotic resistance.” Sept 21th, 2023.
5. **RICAI Paris**, 18 decembre 2023. Multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*
6. **ECCMID 2024**, Barcelone, 29 avril 2024. MBL producing Enterobacteriaceae.

#### L. Poirel

1. **International Conference on Prevention & Infection Control (ICPIC)**, Geneva, Switzerland. “Advances in diagnostic methods to improve MDRO screening for infection control purposes”. Sept 12<sup>th</sup>-15<sup>th</sup>, 2023.
2. **Post-Graduate Education Course** on “Hand on workshop on Pseudomonas aeruginosa resistance phenotypes and whole genome sequence resistome analysis.” Palma de Mallorca, Spain. “Diversity and prevalence of acquired carbapenemases in Gram-negative pathogens.” September 2023.
3. **Symposium Emerging Antibiotic Resistance**, Fribourg, Switzerland. “Rapid diagnostic testing for antibiotic resistance: updates on molecular, immunochromatographic, and biochemical techniques.” Sept 21th, 2023.
4. **17<sup>th</sup> Kongress für Krankenhaushygiene**, Bonn, Germany. May 14th, 2024. “Interrplay between resistance to antiseptics and resistance to antibiotics; speaking the facts”
5. **Surgical Infection Society Europe – 2024**, Barcelona. Spain. May 16<sup>th</sup>, 2024. “Resistance to antiseptics; speaking the facts”.
6. **ASM Microbe 2024**, Atlanta, USA. June 14<sup>th</sup>, 2024. Mechanisms of resistance to newly-developed  $\beta$ -lactam /  $\beta$ -lactamase inhibitor combinations.

### 7.4. Public outreach activities

#### P. Nordmann

1. **Biologiste infos n°129** – *Acinetobacter baumannii* : héraut de l’antibiorésistance. Avril-Mai 2024.

### 7.5. Présentations aux congrès

#### 7.5.1. Nationaux

1. Findlay J, Nordmann P, Stephan R, Poirel L. Emergence of OXA-23-producing *Proteus mirabilis* in Switzerland. Swiss Society for Microbiology SSM Joint Annual Meeting 2024, August 28-30, 2024, Bern.
2. Viguier C, Bouvier M., Kerbol A, Poirel L, Nordmann P. Rapid detection of expanded-spectrum  $\beta$ -lactamase and carbapenemase producers in Enterobacterales : The Rapid Combo ESBL/Carba NP test. Swiss Society for Microbiology SSM Joint Annual Meeting 2024, August 28-30, 2024, Bern.

3. Vuichard-Gysin D, Büchler AC, Blanc DS, Keller PM, Kronenberg A, Piezzi V, Senn L, Nordmann P, Harbarth S, Tschudin-Sutter S. [Poster] Investigation of the clonal spread of VRE vanA ST612 with reduced. Swiss Society for Microbiology SSM Joint Annual Meeting 2024, August 28-30, 2024, Bern.
4. Le Terrier C, Freire S, Viguier C, Findlay J, Nordmann P, Poirel L. [Poster] Relative inhibitory activities of the broad-spectrum  $\beta$ -lactamase inhibitor xeruborbactam in comparison with taniborbactam against metallo- $\beta$ -lactamases produced in *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. Swiss Society for Microbiology SSM Joint Annual Meeting 2024, August 28-30, 2024, Bern.
5. Jost G, Fauteux-Daniel S, Rosselin M, Kessler-Lambiel J, Poirel L, Nordmann P, Liassine N. [Poster] Survey of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in a private laboratory in Switzerland. Swiss Society for Microbiology SSM Joint Annual Meeting 2024, August 28-30, 2024, Bern.
6. Bouvier M, Bachtrazi M, Poirel L, Nordmann P. [Poster] Rapid IPR *Pseudomonas* NP test for rapid detection of imipenem/relebactam susceptibility/ resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Swiss Society for Microbiology SSM Joint Annual Meeting 2024, August 28-30, 2024, Bern.
7. Bouvier M, Freire S, Findlay J, Nordmann P. [Poster] In-vitro activity of dimercaptosuccinic acid in combination with carbapenems against carbapenem-resistant clinical isolates strains and isogenic strains carbapenemases producing *Pseudomonas aeruginosa*. Swiss Society for Microbiology SSM Joint Annual Meeting 2024, August 28-30, 2024, Bern.
8. Raro O, Bouvier M, Kerbol A, Poirel L, Nordmann P. [Poster] MultiRapid ATB NP test for detecting concomitantly susceptibility and resistance to lastresort novel antibiotics available to treat multidrug-resistant Enterobacterales infections. Swiss Society for Microbiology SSM Joint Annual Meeting 2024, August 28-30, 2024, Bern.
9. Bouvier M, Le Terrier C, Kerbol A, Dell'Acqua C, Nordmann P, Poirel L. [Poster] In-vitro activity of the novel  $\beta$ -lactam/  $\beta$ -lactamase inhibitor combinations and cefiderocol against carbapenem-resistant *Pseudomonas* spp. clinical isolates collected in Switzerland in 2022. Swiss Society for Microbiology SSM Joint Annual Meeting 2024, August 28-30, 2024, Bern.
10. Findlay J, Poirel L, Cherkaoui A, Schrenzel J, Nordmann P. [Poster] Characterisation of a novel AmpC beta-lactamase, DHA-33, resistant to inhibition by cloxacillin. Swiss Society for Microbiology SSM Joint Annual Meeting 2024, August 28-30, 2024, Bern.
11. Le Terrier C, Mlynářčik P, Sadek M, Nordmann P, Poirel L. [Poster] Relative inhibitory activities of newly-developed diazabicyclooctanes, boronic acid derivatives, and penicillin-based sulfone  $\beta$ -lactamase inhibitors, against broad-spectrum ampC  $\beta$ -lactamases. Swiss Society for Microbiology SSM Joint Annual Meeting 2024, August 28-30, 2024, Bern.
12. Raro O, Le Terrier C, Nordmann P, Poirel L. [Poster] Impact of extended-spectrum chromosomal AmpC (ESAC) of *Escherichia coli* on susceptibility to cefiderocol. Swiss Society for Microbiology SSM Joint Annual Meeting 2024, August 28-30, 2024, Bern.
13. Herrera S., Bouvier M, Poirel L, Nordmann P. DMSA as an inhibitors of MBL activity in a model of peritonitis infection in mouse. AMR Resistance Symposium Basel, March 13, 2024, Basel.
14. Blanc D S, Fillistorf L, Jacot D, Adam F, Senn L, Grandbastien B, Giannoni E. Epidemiological investigation of *Staphylococcus aureus* in neonates. ICPIIC 2023, Geneva.
15. Poncet F, Mauffrey F, Greub G, Prod'hom G, Nordmann P, Blanc D S. Mechanisms of resistance to azithromycin in *Neisseria gonorrhoeae*. SSM 2023, Lausanne.

### 7.5.2. Internationaux

1. Viguier C, Freire S, Bouvier M, Poirel L, Nordmann P. Activité in-vitro des inhibiteurs de  $\beta$ -lactamase avibactam, relebactam et vaborbactam en association avec l'aztréonam vis-à-vis de souches cliniques de *Escherichia coli* productrices de métallobetalactamases. Journées Nationales d'Infectiologie, JNI, 12-14 juin 2024, Deauville, France.

2. Nordmann P. Mécanismes moléculaires et biochimiques seuls et associés conduisant à la panrésistance chez *A. baumannii*. 43<sup>e</sup> RICAI, 18-19 décembre 2023, Paris, France.
3. Poirel L. Adaptation au céfidérocol. 43<sup>e</sup> RICAI, 18-19 décembre 2023, Paris, France.
4. Le Terrier C. Wide dissemination of Gram-negative bacteria producing the taniborbactam-resistant NDM-9 variant; a One-Health concern. 43<sup>e</sup> RICAI, 18-19 décembre 2023, Paris, France.
5. Bouvier M. Rapid Meropenem/Vaborbactam NP test for detecting susceptibility/resistance in Enterobacterales. 43<sup>e</sup> RICAI, 18-19 décembre 2023, Paris, France.
6. Hallal F. Raro O. Rapid detection of cefiderocol susceptibility/resistance in *Acinetobacter baumannii* isolates. 43<sup>e</sup> RICAI, 18-19 décembre 2023, Paris, France.
7. Le Terrier C. Relative inhibitory activities of newly-developed diazabicyclooctanes, boronic acid derivatives, and penicillin-based sulfone  $\beta$ -lactamase inhibitors, against broad-spectrum AmpC  $\beta$ -lactamases. 43<sup>e</sup> RICAI, 18-19 décembre 2023, Paris, France.
8. Bouvier M. Rapid detection of imipenem/relebactam susceptibility/resistance in Enterobacterales. 43<sup>e</sup> RICAI, 18-19 décembre 2023, Paris, France.
9. Le Terrier C. Relative inhibitory activities of the broad-spectrum  $\beta$ -lactamase inhibitor taniborbactam against metallo- $\beta$ -lactamases. 43<sup>e</sup> RICAI, 18-19 décembre 2023, Paris, France.
10. Kerbol A. Evaluation des nouvelles associations de  $\beta$ -lactamines/ inhibiteurs des  $\beta$ -lactamases et du céfidérocol vis à vis de souches de *Pseudomonas aeruginosa* résistantes aux carbapénèmes. 43<sup>e</sup> RICAI, 18-19 décembre 2023, Paris, France.
11. Findlay J. Characterisation of a clinical KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* isolate exhibiting resistance to cefiderocol, meropenem-vaborbactam and ceftazidime-avibactam. 43<sup>e</sup> RICAI, 18-19 décembre 2023, Paris, France.
12. Findlay J. Rapid detection of temocillin resistance in Enterobacterales. 43<sup>e</sup> RICAI, 18-19 décembre 2023, Paris, France.
13. Freire S. Modification of the PBP-3 by an original amino-acid insertion (YRVP) as a source of resistance to broad-spectrum cephalosporins in *Escherichia coli*. 43<sup>e</sup> RICAI, 18-19 décembre 2023, Paris, France.
14. Findlay J. Plasmid-mediated fosfomycin resistance in *Escherichia coli* isolates of worldwide origin. 43<sup>e</sup> RICAI, 18-19 décembre 2023, Paris, France.
15. Le Terrier C, Nordmann P, Buchs C, Poirel L. Susceptibility to ceftazidime-avibactam, imipenem-relebactam, meropenemvaborbactam, aztreonam-avibactam, cefepime-taniborbactam and cefiderocol of *Escherichia coli* strains producing broad-spectrum  $\beta$ -lactamases: about the effect of PBP3 modifications. 34<sup>th</sup> ECCMID, 27-30 April 2024, Barcelona, Spain.
16. Le Terrier C, Mlynářčík P, Sadek M, Nordmann P, Poirel L. Relative inhibitory activities of newlydeveloped diazabicyclooctanes, boronic acid derivatives, and penicillin-based sulfone  $\beta$ -lactamase inhibitors, against broad-spectrum ampC  $\beta$ -lactamases. 34<sup>th</sup> ECCMID, 27-30 April 2024, Barcelona, Spain.
17. Le Terrier C, Freire S, Nordmann P, Poirel L. The emerging concern of IMP-10 being resistant to the only IMP-type metallo- $\beta$ lactamase inhibitor, xeruborbactam. 34<sup>th</sup> ECCMID, 27-30 April 2024, Barcelona, Spain.
18. Bouvier M, Bachtrazi M, Poirel L, Nordmann P. Rapid detection of imipenem/relebactam susceptibility/resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. 34<sup>th</sup> ECCMID, 27-30 April 2024, Barcelona, Spain.
19. Mauffrey F, Senn L, Bertelli C, Greub G, Blanc D S. Ten years later: genomes evolution of ST228-SCCmec-I-MRSA after a major nosocomial outbreak. MEGIG-2023, Germany.

## **8. RELATIONS NATIONALES ET INTERNATIONALES**

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

Nos relations internationales ont été associées au développement de l'Institut Européen des Résistances Emergentes aux Antibiotiques (France, Suisse, Italie, Allemagne). 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, sont associées l'Université Paris XIII/ hôpital Henri Mondor à Paris (France), à l'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 potentialise 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).

Le Pr. 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 et Multidrug Resistance. Le Dr L. Poirel est membre du comité éditorial de plusieurs journaux scientifiques internationaux importants ; 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. GESTION**

Chaque demande d'expertise fait l'objet d'une notification au laboratoire demandeur, d'une notification de résultats dits « intermédiaires » et d'une notification de rapport final. Le résultat de toute analyse est effectué habituellement en 48-72 h. Une communication permanente a lieu avec les laboratoires demandeurs et souvent avec les cliniciens en charge des patients. Comme précédemment effectué, l'ensemble des souches reçues a été conservé à -80°C. Compte-tenu de la variabilité des résultats fournis par certains laboratoires, réidentification et analyse d'antibiogramme de base est indispensable avant toute analyse moléculaire des résistances aux antibiotiques. L'ensemble des données fournies sont envoyées systématiquement à ANRESIS et à l'OFSP. Comme souhaité, souches exprimant des carbapénèmases et épidémies de bactéries multirésistantes dont le NARA a connaissance font l'objet notifications auprès de l'OFSP.

## 10. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

L'activité du NARA continue d'être en pleine expansion avec, à nouveau une augmentation de 2023 à 2024, de près de 20%. Cette augmentation essentiellement due à des Gram négatifs. Cependant une augmentation de souches de Gram positif est également notable, due en particulier à l'analyse de souches d'entérocoques résistants aux glycopeptides et de sensibilité diminuée à la daptomycine. Cette dissémination clonale (ST612) avec différents clusters de ces souches est un fait nouveau, que l'on vient d'identifier cette année. Pour ce qui concerne les bacilles à Gram négatifs, les tendances observées les années précédentes (résistances aux carbapénèmes, résistance à tous les aminosides..) se sont poursuivies. On note l'identification de souches de *Proteus mirabilis* exprimant une carbapénémase propre à *A. baumannii*, OXA-23, faisant état du transfert intergénérique possible de ces gènes de résistance. Parmi les tests de diagnostics développés, nous avons complété l'offre en mettant au point un test de diagnostic permettant de détecter simultanément les résistances à des antibiotiques récents et de large spectre (ceftazidime/avibactam, méropénème/vaborbactam, imipénème/relebactam et céfidéocol). Une nouvelle méthode de typage de plasmide est en cours de développement afin de détecter le transfert, non seulement de souches, mais de plasmides. Il apparaît désormais que le transfert de plasmides dans des souches différentes est un facteur important de transmission de gènes de résistances.

Les recommandations sont assez superposables à celles des années passées.

### **Recommandations**

- 1) *Implémentations des milieux de screening notamment dans le cadre de la gestion d'épidémies*
  - a. *Screening des souches de P. aeruginosa résistantes aux carbapénèmes*
  - b. *Screening des souches d'entérobactéries résistantes à l'association ceftazidime/avibactam et au céfidéocol*
  - c. *Screening des souches à Gram positif résistantes à la daptomycine*
- 2) *Optimisation par enrichissement de la détection de BMR dans le cadre d'épidémies (Opt Detect MDR)*
- 3) *Tests de diagnostic rapide*
  - a. *Rapid ESBL NP et Carba NP test*
  - b. *Rapid Polymyxin NP et Rapid ResaPolymyxin NP test*
  - c. *Rapid Cefiderocol NP test*
  - d. *Rapid CAZ/AVI NP and Rapid AZT/AVI NP test*
  - e. *Rapid MultiATB NP test*
- 4) *Surveillances particulières*
  - a. *E. coli exprimant NDM et résistant à l'association aztreonam/avibactam*
  - b. *Pandrug resistance aux aminosides chez toutes les espèces de bacilles à Gram négatif*
  - c. *K. pneumoniae résistantes et hypervirulentes*
  - d. *Enterocoques vanco-R de sensibilité diminuée à la daptomycine*