

# Détecter les nouvelles formes de résistance aux antibiotiques pour en prévenir la dissémination

Les agents pathogènes multirésistants représentent une menace croissante pour la santé publique. Pour limiter la dissémination de ces bactéries, il est important de les détecter précocement. En Suisse, cette surveillance est réalisée par le Centre national de référence des résistances émergentes aux antibiotiques (NARA). Ce centre fait partie du système de surveillance mis en place ces dernières années sous l'égide de l'OFSP, dans le cadre de la stratégie Antibiorésistance Suisse (StAR).

Les agents pathogènes multirésistants représentent une menace croissante pour la santé publique. Pour limiter la dissémination de ces bactéries, il est important de les détecter précocement. En Suisse, cette surveillance est réalisée par le Centre national de référence des résistances émergentes aux antibiotiques (NARA). Ce centre fait partie du système de surveillance mis en place ces dernières années sous l'égide de l'OFSP, dans le cadre de la stratégie Antibiorésistance Suisse (StAR). Chaque année, les bactéries résistantes aux antibiotiques tueraient plus d'un million<sup>1</sup> de personnes dans le monde. Leur dissémination globale est en forte augmentation et passe souvent inaperçue. L'utilisation appropriée des antibiotiques limite l'apparition de nouvelles résistances, et le développement d'antibiotiques innovants aide à les combattre. Mais il est également important d'empêcher la propagation de germes multirésistants, par exemple par des mesures d'isolement. Pour cela, il est essentiel de détecter ces agents le plus tôt possible.

## Jusqu'à 70 échantillons par mois

Le NARA (Centre national de référence des résistances émergentes aux antibiotiques) contribue à prévenir la diffusion des nouvelles formes de résistance aux antibiotiques qui pourraient avoir un impact important sur la santé publique en Suisse. Ce centre reçoit tous les mois 60–70 échantillons de bactéries multirésistantes envoyés par des laboratoires de tout le pays. Après avoir confirmé le type de bactérie, le NARA déploie les plus récentes techniques d'analyse moléculaire et biochimique pour décrire la sensibilité de chaque échantillon aux antibiotiques (y compris aux nouveaux antibiotiques en cours de développement). En fonction du type de résistance observée et de la nature de la demande clinique, il conseille le corps médical afin d'optimiser le traitement antibiotique des patients infectés.

## De nouvelles formes de résistance se développent

Au niveau mondial, les bactéries pathogènes les plus communes sont de plus en plus résistantes à un ou plusieurs

antibiotiques. Le phénomène de résistance existe depuis l'introduction des premiers antibiotiques. Il s'écoule en moyenne cinq ans – souvent moins ces dernières années – entre la mise sur le marché d'un nouveau principe actif et la détection des premières souches résistantes (voir figure 1). Les entérobactéries, dont certaines sont présentes dans la flore intestinale humaine (p. ex. *Escherichia coli*), connaissent une évolution particulièrement préoccupante : leurs souches sont de plus en plus souvent résistantes à plusieurs antibiotiques (multirésistantes).

Il y a une dizaine d'années, les spécialistes étaient surtout inquiets de voir augmenter la résistance de type « ESBL » (résistance à une large gamme d'antibiotiques de la même famille que la pénicilline). Pour traiter ces infections résistantes, ils pouvaient alors utiliser une classe d'antibiotiques plus récente, les carbapénèmes. Mais les bactéries ont également développé des résistances vis-à-vis de cette classe (p. ex. grâce à des enzymes de résistance très efficaces nommés OXA-48, NDM ou KPC). Ces souches sont particulièrement multirésistantes aux antibiotiques et le suivi de leur diffusion est donc impératif.

En Suisse, on note une augmentation des souches de *E. coli* productrices d'enzymes qui détruisent les carbapénèmes (« carbapénémases », de type OXA-48 et NDM), ce qui fait craindre qu'elles deviennent endémiques. Une telle propagation dans la population (« diffusion communautaire ») s'observe déjà dans de nombreux pays, dont l'Italie, la France et l'Allemagne. Cette évolution présente toutefois un rythme modéré, *E. coli* se transmettant relativement mal entre les individus en milieu hospitalier et ne provoquant généralement pas de flambées dans ce contexte.

Depuis 2018, le NARA a aussi identifié neuf souches de *E. coli* produisant une carbapénémase de type NDM et résistantes à l'aztréonam/avibactam, alors qu'il s'agit de l'un des très rares

antibiotiques demeurant efficaces vis-à-vis de ces souches et qu'il n'est pas encore commercialisé. Ce phénomène s'expliquerait notamment par la formation de « résistances croisées » aux antibiotiques déjà sur le marché et de résistances sélectionnées dans des pays en développement avec d'autres molécules antibiotiques.

Les souches productrices de carbapénémases de type KPC sont essentiellement des souches de *K. pneumoniae* hospitalières. Pour contrer la progression des souches productrices de carbapénémases, les médecins ont été contraints de prescrire à nouveau des polymyxines (notamment la colistine). Malheureusement, des souches résistantes aux polymyxines ont également été détectées en Suisse depuis 2018. Même si ces cas restent encore relativement rares en Suisse, il devient aussi difficile de soigner des patients infectés par des bactéries résistantes aux polymyxines. La combinaison ceftazidime/avibactam représente l'un des ultimes remparts thérapeutique contre ces bactéries ; mais, depuis 2020, de nouvelles souches détectées par le NARA y sont également résistantes.

#### La détection précoce est à la base des mesures

Dans plus des 50 % des cas, les entérobactéries résistantes aux

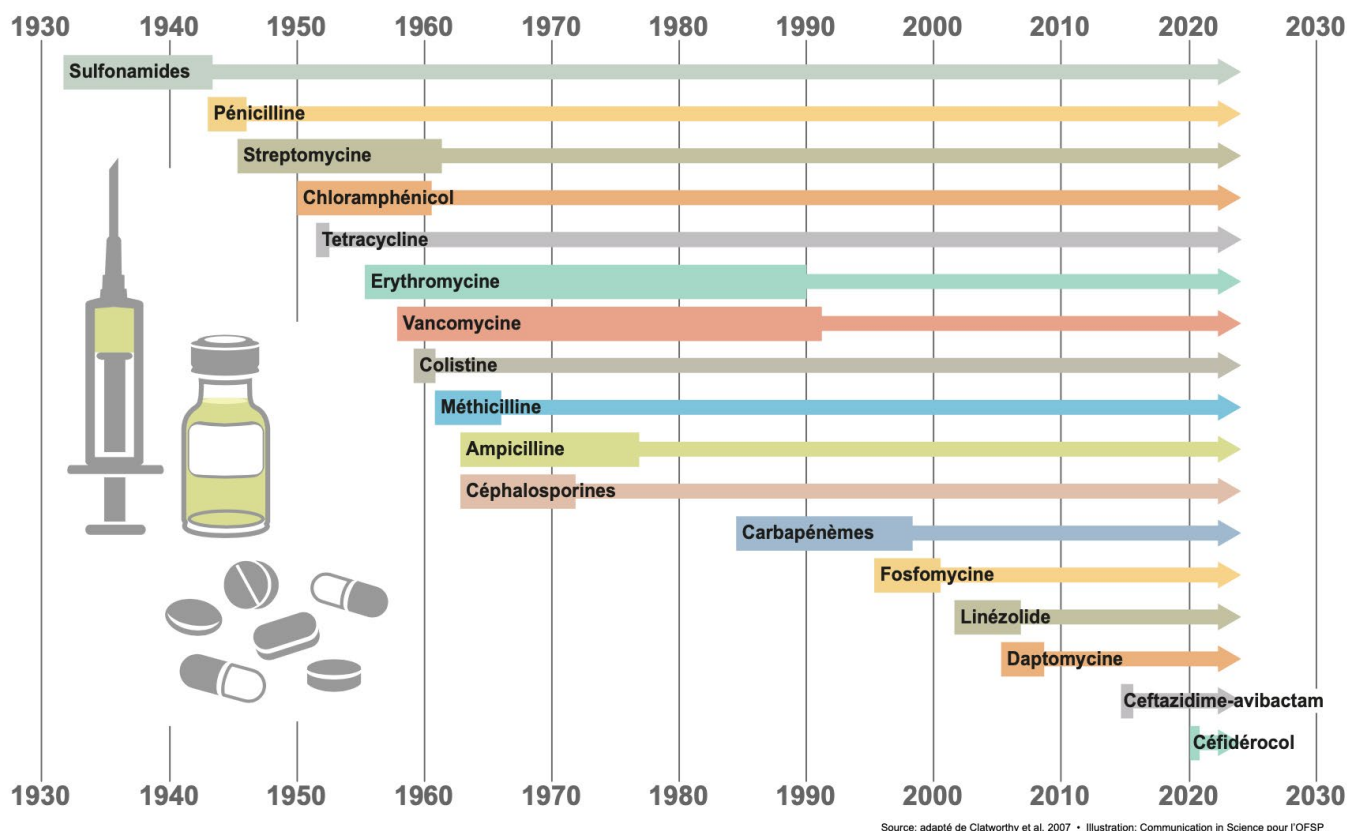
carbapénèmes semblent avoir été acquises lors de séjours à l'étranger. Cette estimation est confirmée par la diminution du nombre de cas observée en 2020 et 2021, liée à la baisse des voyages internationaux lors de la pandémie de COVID-19.

Le nombre de souches exprimant une méthylase, enzyme qui confère une résistance à tous les aminoglycosides, est également en forte augmentation parmi les bactéries à Gram négatif multirésistantes à d'autres familles d'antibiotiques. Ces souches expriment également souvent une carbapénémase mais aussi, parfois, une résistance à la colistine. Fait particulièrement inquiétant, on identifie un nombre croissant de souches de *Acinetobacter baumannii* importées qui sont quasiment résistantes à tous les antibiotiques.

Ceci fait craindre que ces bactéries deviennent, elles aussi, endémiques, à l'instar de ce qui est déjà observé dans d'autres pays européens. Seule la détection précoce des souches de bactéries multirésistantes permet d'en limiter la diffusion en isolant rapidement les patients colonisés. L'identification précise des mécanismes de résistance en cause permet également des traitements rapides et ciblés avec l'antibiotique le plus adéquat.

Figure 1:

**Commercialisation et première détection de bactéries résistantes (bord droit de la grosse barre) pour certaines antibiotiques et classes d'antibiotiques.** Adapté de Clatworthy et al. 2007.



## Portrait-robot du Centre national de référence pour la détection précoce des résistances émergentes aux antibiotiques (NARA)

Le Centre national de référence pour la détection des résistances émergentes aux antibiotiques (NARA) a été créé à l'Université de Fribourg début 2017, avec le soutien de l'OFSP. Il a pour mission d'aider les laboratoires privés ou publics à identifier les formes émergentes de résistance aux antibiotiques – celles qui sont encore relativement rares mais en augmentation – et qui sont critiques du point de vue de la santé publique. Les analyses détaillées effectuées par le NARA permettent notamment d'identifier les multiples gènes impliqués dans les mécanismes de résistance, et de détecter rapidement leur éventuelle propagation. Tous les laboratoires de microbiologie sont donc invités à envoyer au NARA les échantillons dans lesquels ils ont détecté ou suspectent ces formes de résistance.

En ce qui concerne les bactéries porteuses de carbapénémases (des enzymes qui leur permettent de résister aux carbapénèmes), une obligation de déclaration a été introduite en Suisse en raison de leur importance clinique. Il est aussi obligatoire d'envoyer tous les isolats de ces bactéries au NARA. Les formulaires nécessaires à cet effet sont disponibles sur le site Internet du NARA.

Bien que la majorité des 120 laboratoires suisses de microbiologie appliquent déjà des méthodologies relativement homogènes (conformes aux recommandations émises par EUCAST au niveau européen), la caractérisation de certaines formes de résistance émergentes – notamment des carbapénémases – reste délicate. Les recommandations et directives

complémentaires émises par le NARA et le Swiss Antibio-gram Committee<sup>2</sup> permettent de caractériser de manière ciblée et systématique les résistances importantes pour la santé publique au moyen de méthodes standardisées.

Le NARA participe aussi activement aux tests portant sur l'efficacité de nouvelles molécules antibiotiques (p. ex. durlobactam/sulbactam, méropénème/vaborbactam) contre les bactéries présentant des formes de résistance émergentes. En outre, le NARA évalue et développe de nouveaux tests diagnostic rapides (p. ex. détecteurs biochimique antigénique des carbapénémases et des BLSE). Certains d'entre eux sont d'ailleurs déjà commercialisés, donc facilement accessibles à tous les laboratoires en Suisse et à l'étranger.

Le NARA regroupe des compétences concernant les résistances chez les bactéries à Gram négatif et à Gram positif. Ces compétences s'exercent sur deux sites : celui de l'Université de Fribourg (UniFR) et celui du Centre hospitalier universitaire vaudois, à Lausanne. L'activité du NARA est aussi adossée à des équipes de recherche fondamentale à l'UniFR, dans une unité INSERM à titre étranger en association avec la France, et à des projets de recherche internationaux avec l'Allemagne, la France et l'Italie. En 2020, le Pr Patrice Nordmann, directeur du NARA, a créé l'Institut européen des résistances émergentes aux antibiotiques, dont la direction se trouve à l'UniFR et qui associe des équipes hospitalo-universitaires en France, en Allemagne, en Italie et au Portugal.

### Contact

NARA  
Microbiologie médicale et moléculaire  
Chemin du Musée 18 – PER17  
CH-1700 Fribourg  
nara@unifr.ch  
www.unifr.ch/med/nara

Office fédéral de la santé publique  
Unité de direction Prévention et services de santé  
Division Maladies transmissibles  
Téléphone 058 463 87 06  
star@bag.admin.ch

### Références

- 1 Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Aguilar GR, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. The Lancet 2022 Feb 12, 399(10325): 629–55. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02724-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02724-0/fulltext)
- 2 <https://www.unifr.ch/med/nara/fr/publications/fiches.html>