



Portrait du Programme national de recherche (PNR 72)

## La résistance aux antimicrobiens



FONDS NATIONAL SUISSE  
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



4	Editorial <b>Il faut innover et agir avec détermination ... même dans le domaine des sciences.</b>
6	Aperçu <b>Une approche globale de la recherche contre un problème aux multiples facettes</b> Les projets de recherche
8	<b>Module 1 : développement et propagation de résistances</b>
14	<b>Module 2 : nouveaux principes actifs et diagnostic plus rapide</b>
20	<b>Module 3 : utilisation optimisée des antibiotiques</b>
26	<b>JPIAMR : Recherche transnationale</b>
29	Transfert de connaissances et technologie <b>Utiliser et favoriser les interfaces entre chercheurs et praticiens</b>
31	Management
32	Déroulement

### **Qu'est-ce qu'un PNR ?**

Les Programmes nationaux de recherche (PNR) fournissent des contributions scientifiquement fondées à la résolution de problèmes urgents d'importance nationale. Ils sont définis par le Conseil fédéral, durent quatre à cinq ans et sont dotés de 5 à 20 millions de francs. Les PNR sont orientés vers la résolution de problèmes, leur approche est interdisciplinaire et transdisciplinaire, ils coordonnent des projets individuels et des groupes de recherche dans l'optique d'atteindre un même objectif global.

## Il faut innover et agir avec détermination ... même dans le domaine des sciences.

Les antibiotiques sont aujourd'hui indispensables dans la médecine moderne mais leur efficacité est mise à mal : les agents pathogènes sont de plus en plus nombreux à devenir résistants, parfois même à plusieurs antibiotiques disponibles voire à tous. Si cette tendance se poursuit, le risque est grand que nous ne puissions bientôt plus traiter les infections bactériennes. Les conséquences seraient terribles pour les patients et pour la société dans son ensemble.

Il est temps d'agir. La volonté politique existe. L'Assemblée générale des Nations unies a inscrit ce problème de résistance parmi ses priorités en

septembre 2016 et de nombreux pays planifient des mesures ou en ont déjà pris. La Suisse a lancé la Stratégie nationale Antibiorésistance (StAR), qui prévoit des efforts tous azimuts en médecine humaine et vétérinaire ainsi que dans les domaines de l'agriculture et de l'environnement.

Si résolu que nous soyons à agir, nous manquons souvent de connaissances et de moyens pour lutter efficacement contre les résistances aux antimicrobiens. Il est ainsi évident que nous devons réduire le recours aux antibiotiques, mais comment aboutir à des changements de comportements qui

soient acceptables du point de vue tant politique que social et économique ?

Il est également urgent de développer de nouveaux principes actifs pour lutter contre les germes résistants ainsi que des instruments de diagnostic plus rapides, permettant de mieux cibler les infections à traiter. Trop peu de progrès ont été faits dans ces deux domaines ces dernières années.

Nous avons aussi besoin de connaissances approfondies sur les processus qui conduisent au développement et à la propagation des résistances. Il s'agit là d'une condition indispensable pour empêcher la transmission de gènes de résistance entre les bactéries et d'un écosystème à un autre.

Face à ces défis et au manque encore fréquent de solutions pour les relever, la science a un rôle important à jouer. C'est elle qui apportera les connaissances

indispensables pour battre en brèche les résistances aux antimicrobiens. Et le PNR 72 veut y apporter sa contribution. Médecins, vétérinaires, biologistes et experts de l'environnement travaillent ensemble pour identifier des solutions pratiques dans tous les domaines.

Nous sommes conscients que notre objectif est très ambitieux. Le problème des antibiorésistances oblige les chercheurs à innover et à agir avec détermination, dans le cadre d'une approche globale adaptée à la complexité de cette problématique. Et cette approche a un nom : elle s'appelle « One Health ». Elle tient compte du fait que le développement et la propagation des antibiorésistances doivent être étudiés globalement chez l'homme, chez l'animal et dans l'environnement. C'est pourquoi nous unissons nos forces et travaillons à de nombreux projets interdisciplinaires.

Cependant, nous ne voulons pas que l'échange de nos connaissances soit limité aux scientifiques : notre but est d'informer tous ceux et celles qui font avancer la lutte contre les résistances aux antimicrobiens dans leur travail, aussi bien dans le cadre de la mise en œuvre de la StAR que dans les milieux politiques et économiques, le secteur de la santé et dans d'autres domaines encore.

Je me réjouis de mener un dialogue actif avec tous ces partenaires et de travailler avec autant de chercheurs de haut niveau qui partagent un même but : maintenir l'efficacité des antibiotiques, piliers de la médecine moderne.



**Prof. Christoph Dehio**  
Président du comité de direction  
du PNR 72

## Une approche globale de la recherche contre un problème aux multiples facettes

**Le Programme national de recherche « Résistance aux antimicrobiens » (PNR 72) a pour objectif de trouver de nouvelles solutions pour surmonter la résistance aux antibiotiques. Il réunit pour cela des groupes de recherche relevant de diverses disciplines, qui étudient différents aspects du problème.**

Depuis la fin du siècle dernier, l'on assiste à l'augmentation constante de la résistance aux antimicrobiens. Par conséquent, les professionnels de la santé doivent faire face aujourd'hui à des infections graves causées par des agents pathogènes devenus résistants à tous les médicaments antibactériens disponibles sur le marché.

### **L'accent sur la recherche orientée vers l'application**

C'est pour contrer cette évolution que le Fonds national suisse de la recherche scientifique (FNS), sur mandat du Conseil fédéral, a lancé le Programme national de recherche « Résistance aux antimicrobiens » (PNR 72). Il s'agit déjà du deuxième PNR consacré à cette question. Le premier, le PNR 49, s'est étendu sur les années 2001 à 2006. Ses travaux pionniers ont permis la

création du Centre suisse pour le contrôle de l'Antibiorésistance (Anresis), qui surveille et analyse la situation sur le front des résistances. Le PNR 72 met désormais nettement plus l'accent sur la recherche orientée vers l'application, notamment parce que d'importants progrès ont été réalisés ces dernières années en matière de séquençage des gènes et d'analyse biochimique des processus cellulaires, rendant possibles de nouvelles pistes de recherche et solutions.

### **Une approche multidisciplinaire pour parvenir à la solution**

La propagation de la résistance aux antibiotiques chez les êtres humains ne peut pas être dissociée de la présence de bactéries résistantes et de gènes codant la résistance chez les animaux, dans la chaîne alimentaire et l'environnement. Il est donc important de prendre en considération toutes ces composantes. C'est pourquoi le PNR 72 suit une approche « One Health » globale et interdisciplinaire. Les projets de recherche sont regroupés en trois modules abordant chacun des aspects différents du problème des résistances :

#### **Module 1**

##### **Développement et propagation de résistances**

De nombreux aspects liés à l'origine et à la propagation des résistances restent encore inconnus. Seule une approche

de recherche incluant la médecine humaine et vétérinaire, la biologie et les sciences de l'environnement peut permettre de déchiffrer ces processus complexes. Les connaissances ainsi acquises doivent contribuer à contrer la propagation des résistances.

#### **Module 2**

##### **Nouveaux principes actifs et diagnostic plus rapide**

Tant la médecine humaine que vétérinaire nécessitent urgemment de nouveaux antibiotiques pour lutter contre les agents pathogènes résistants. La recherche académique peut fournir des contributions essentielles pour mettre au point de telles substances actives. En outre, il faut des tests diagnostiques plus rapides pour identifier à temps les résistances, et ainsi traiter les hommes et les animaux de manière appropriée.

#### **Module 3**

##### **Utilisation optimisée des antibiotiques**

Utilisés à mauvais escient ou de manière excessive, les antibiotiques favorisent le développement de résistances. De nouveaux processus et aides à la décision doivent permettre aux médecins, vétérinaires et agriculteurs d'en faire un usage plus ciblé.

# Développement et propagation de résistances

## Les projets :

Comment les bactéries échappent aux antibiotiques durant leur sommeil

**Prof. Urs Jenal**

Résistances sur les plants de salade

**Dr David Drissner**

Phages et propagation des résistances dans des écosystèmes différents

**Dr Elena Gomez Sanz**

Rapidité de propagation des informations entre bactéries

**Prof. Sebastian Bonhoeffer**

Les sources de germes résistants dans la ville de Bâle

**Dr Sarah Tschudin Sutter**

Résistances dues aux stations d'épuration dans les cours d'eau suisses

**Dr Helmut Bürgmann**

Comment les germes se transmettent-ils des résistances ?

**Prof. Melanie Blokesch**

## Comment les bactéries échappent aux antibiotiques durant leur sommeil

Certaines bactéries peuvent se mettre dans un état de dormance qui les rend insensibles aux antibiotiques.

**Notre objectif est d'analyser comment cet état fonctionne, quel rôle il joue dans l'antibiothérapie et s'il favorise le développement de résistances.**

Les agents pathogènes bactériens peuvent survivre au contact des antibiotiques en développant des résistances, c'est-à-dire en modifiant leur patrimoine génétique. Les bactéries disposent néanmoins d'une autre voie de secours, appelée tolérance aux antibiotiques. Les bactéries tolérantes aux antibiotiques survivent aux effets des médicaments en mettant leur métabolisme dans un état de dormance, ce qui les rend insensibles. Ce qui se passe dans cet état est largement méconnu à l'échelle cellulaire comme moléculaire. Nous étudions ces processus dans la bactérie *Pseudomonas aeruginosa*, un agent pathogène dangereux et difficile à traiter. Outre les mécanismes de tolérance en eux-mêmes, nous analysons également si, et comment, ceux-ci contribuent à l'apparition de résistances.

**Prof. Urs Jenal**

Universität Basel, Biozentrum



---

## Résistances sur les plants de salade

**Des germes résistants aux antibiotiques sont régulièrement observés sur la salade. Nous présentons comment ceux-ci parviennent sur les plants durant leur culture et de quelles sources ils proviennent.**

Les bactéries résistantes sont aussi présentes dans les sols, les eaux de surface et les engrais organiques agricoles. On suppose qu'elles se transmettent à l'homme lors de la consommation de fruits et de légumes mais on ignore presque tout de la manière dont le transfert entre l'environnement et les plantes cultivées s'opère. Nous étudions le phénomène à partir de l'exemple de la salade afin de déterminer quelles sources entraînent la contamination de cette culture. Nous prenons en compte les sols, les eaux d'irrigation et les engrais utilisés de la plantation à la récolte. Nous analysons les catégories de bactéries transmises, leur provenance et leur quantité et observons quelles résistances perdurent jusqu'à la récolte, que la culture soit effectuée en plein champ ou sous serre.

**Dr David Drissner**

Agroscope Wädenswil, Institut für Lebensmittelwissenschaften ILM

## Phages et propagation des résistances dans des écosystèmes différents

**Les résistances se développent et se propagent également au sein des écosystèmes naturels. A partir de ceux-ci, elles se transfèrent à des systèmes auxquels l'homme est intégré. Nous étudions le rôle que les virus bactériens – ou bactériophages – jouent dans ces processus.**

L'augmentation des résistances aux antibiotiques est souvent exclusivement imputée à l'utilisation médicale de substances antimicrobiennes. Dans les sols et les eaux préservés, il existe néanmoins des gènes qui rendent les bactéries résistantes aux antimicrobiens. Il est probable que ces écosystèmes sont à l'origine de certaines des résistances observées en médecine humaine. Nous étudions quelles sont celles qui prévalent et en quelle quantité dans les sols et les eaux, et analysons les modes de transmission entre micro-organismes. Nous nous focalisons ce faisant sur les virus bactériens (bactériophages). Ceux-ci jouent un rôle essentiel dans les échanges de matériel génétique entre bactéries et pourraient être responsables du transfert de gènes de résistance entre les écosystèmes.

**Dr Elena Gomez Sanz**

ETH Zürich, Institute of Food Science and Nutrition

### Rapidité de propagation des informations entre bactéries

Les bactéries échangent entre elles des molécules appelées plasmides qui contiennent des informations génétiques relatives au développement de résistances. Nous étudions leur rôle et nous analysons les facteurs qui accélèrent leur transfert.

Les résistances aux antibiotiques se propagent entre autres parce que les bactéries échangent entre elles du matériel génétique, dont les plasmides font partie. Afin de clarifier leur rôle, nous évaluerons grâce à des méthodes bioinformatiques à quel rythme différentes bactéries échangent des plasmides. Cette fréquence sera aussi mesurée sur un modèle animal, les bactéries intestinales de la souris, soumises à l'influence de plusieurs facteurs, notamment des faibles concentrations d'antibiotiques. Nous étudierons également la fréquence de ces transferts dans des cultures in-vitro. Les données recueillies serviront à élaborer des modèles mathématiques afin de calculer quels sont les facteurs qui influent sur les transferts de plasmides et, conséquemment, sur la propagation des résistances.

**Prof. Sebastian Bonhoeffer**

ETH Zürich, Departement Umweltsystemwissenschaften

### Les sources de germes résistants dans la ville de Bâle

Au moyen d'échantillons prélevés dans la ville de Bâle, nous étudions quels rôles les différentes sources que constituent les hôpitaux, les produits alimentaires et les effluents jouent dans la propagation de bactéries résistantes aux antibiotiques.

Certaines entérobactéries comptent parmi les agents pathogènes les plus fréquemment rencontrés. Nombre d'entre elles sont devenues résistantes aux antibiotiques et se retrouvent dans les hôpitaux, les aliments et les effluents. Nous étudions dans quelle mesure ces différentes sources contribuent à la propagation des germes. A cette fin, nous analysons plusieurs centaines de souches bactériennes prélevées sur des patients de l'hôpital universitaire de Bâle, sur des produits alimentaires du commerce de détail et dans les effluents de la ville. Grâce à la génétique moléculaire, nous déterminons quelles bactéries sont génétiquement apparentées, afin d'identifier les voies de propagation des souches étudiées et de comprendre le rôle joué par les différentes sources dont elles sont issues.

**Dr Sarah Tschudin Sutter**

Universitätsspital Basel, Klinik für Infektiologie und Spitalhygiene

De nombreuses souches bactériennes résistantes se retrouvent dans l'hôpital. Sarah Tschudin Sutter (à dr.) veut déterminer si elles sont apparentées à celles issues d'autres sources, en dehors de l'hôpital.





Helmut Bürgmann prélève des échantillons d'eau à différentes profondeurs à l'aide de bouteilles de Niskin.

### Résistances dues aux stations d'épuration dans les cours d'eau suisses

**Des bactéries résistantes aux antibiotiques parviennent dans les cours d'eau par l'intermédiaire des effluents. Nous étudions comment les résistances se comportent et dans quelles circonstances les êtres humains entrent en contact avec elles.**

Les stations d'épuration n'éliminent pas toutes les bactéries résistantes des effluents. Nous étudions quelles bactéries et quelles résistances antibiotiques parviennent ainsi dans les cours d'eau suisses et où elles peuvent être retrouvées. Nous nous focalisons ce faisant sur les animaux aquatiques, les sédiments et les biofilms : les tapis bactériens qui se forment à la surface de l'eau ou du sol. Nous analysons aussi sur quelle distance les résistances sont transportées et quelle est leur durabilité. Grâce aux connaissances acquises, nous développerons ensuite des modèles afin de prévoir le degré de contamination des cours d'eau le long de leur parcours. Ces modèles visent à indiquer à quels endroits les êtres humains peuvent entrer en contact avec des résistances issues des stations d'épuration.

**Dr Helmut Bürgmann**  
Eawag, Kastanienbaum

### Comment les germes se transmettent-ils des résistances ?

**Les bactéries mortes libèrent des molécules d'ADN que d'autres bactéries peuvent intégrer à leur propre patrimoine génétique. Nous étudions comment elles se transmettent de cette manière des informations génétiques qui conduisent à la formation de résistances aux antibiotiques.**

Les résistances aux antibiotiques se propagent parce que les bactéries résistantes se multiplient, mais aussi parce que les bactéries échangent du matériel génétique. La capacité des bactéries à intégrer de l'ADN libre issu d'autres bactéries à partir de leur environnement joue un rôle important dans ce transfert de gènes horizontal. Nous étudions ce mécanisme dans des bactéries de l'espèce *Acinetobacter baumannii* afin de déterminer comment il contribue à l'apparition de résistances. Des souches capables de résister à tous les traitements apparaissent régulièrement, en particulier dans les hôpitaux. Dans un second temps, nous analysons comment le mécanisme étudié contribue à la dissémination de résistances lorsque ces bactéries entrent en contact avec des antibiotiques.

**Prof. Melanie Blokesch**  
EPF Lausanne, Global Health Institute

## Nouveaux principes actifs et diagnostic plus rapide

### Les projets :

Améliorer les antibiotiques éprouvés

**Prof. Erik Christian Böttger**

Reconnaître la résistance avec des fibres optiques

**Prof. Giovanni Dietler**

Les armes antibactériennes de la phyllosphère

**Prof. Jörn Piel**

Taille réduite et rapidité accrue :  
le diagnostic sur puce microfluidique

**Prof. Petra Dittrich**

Utiliser les ennemis naturels des bactéries

**Prof. Martin Loessner**

Percer l'enveloppe protectrice des bactéries

**Prof. Sebastian Hiller**

Une alternative synthétique à une substance naturelle puissante

**Prof. Jean-Louis Reymond**

## Améliorer les antibiotiques éprouvés

Dans le cadre de ce projet, nous souhaitons développer de nouveaux antibiotiques hautement efficaces à partir de substances de la famille des aminoglycosides.

Les aminoglycosides constituent une famille d'antibiotiques très puissants qui agissent sur de nombreux agents pathogènes comme les entérobactéries, les staphylocoques et les bacilles de la tuberculose. Les aminoglycosides sont principalement employés dans les hôpitaux afin de traiter les maladies infectieuses les plus graves. Au cours des dernières décennies, des résistances croissantes se sont développées contre ces antibiotiques, tandis que leur utilisation était parallèlement limitée par des effets secondaires importants. En nous appuyant sur les connaissances les plus récentes quant à leur mode d'action et aux mécanismes de résistance impliqués, nous souhaitons améliorer cette famille de substances.

**Prof. Erik Christian Böttger**

Universität Zürich, Institut für Medizinische Mikrobiologie

## Reconnaître la résistance avec des fibres optiques

**Nous développons un nouvel outil qui détecte la résistance des bactéries aux antibiotiques à l'aide des fibres optiques et d'un faisceau laser. Nous voulons réduire le temps entre la prise en charge du patient et le début d'une thérapie appropriée à 10 heures au lieu des 24 heures actuelles.**

Notre outil est basé sur des petites fibres optiques, fines autant qu'un cheveu, sur lesquelles on attache les bactéries. Les bactéries vivantes transmettent leurs mouvements à la fibre, qui par conséquent vibre. Par le biais d'un faisceau laser ces mouvements sont affichés sur un ordinateur. Si la bactérie est sensible au traitement antibiotique, ces mouvements s'arrêtent dans un délai de 10-20 minutes. Au contraire, si les mouvements de la fibre continue, on est en présence d'une bactérie résistante aux antibiotiques. L'avantage de notre outil consiste dans la rapidité de mesure et aussi dans la possibilité d'utiliser plusieurs fibres optiques en parallèle afin de tester la bactérie avec des antibiotiques différents de manière simultanée.

**Prof. Giovanni Dietler**

EPF Lausanne, Laboratory of Physics of Living Matter

## Les armes antibactériennes de la phyllosphère

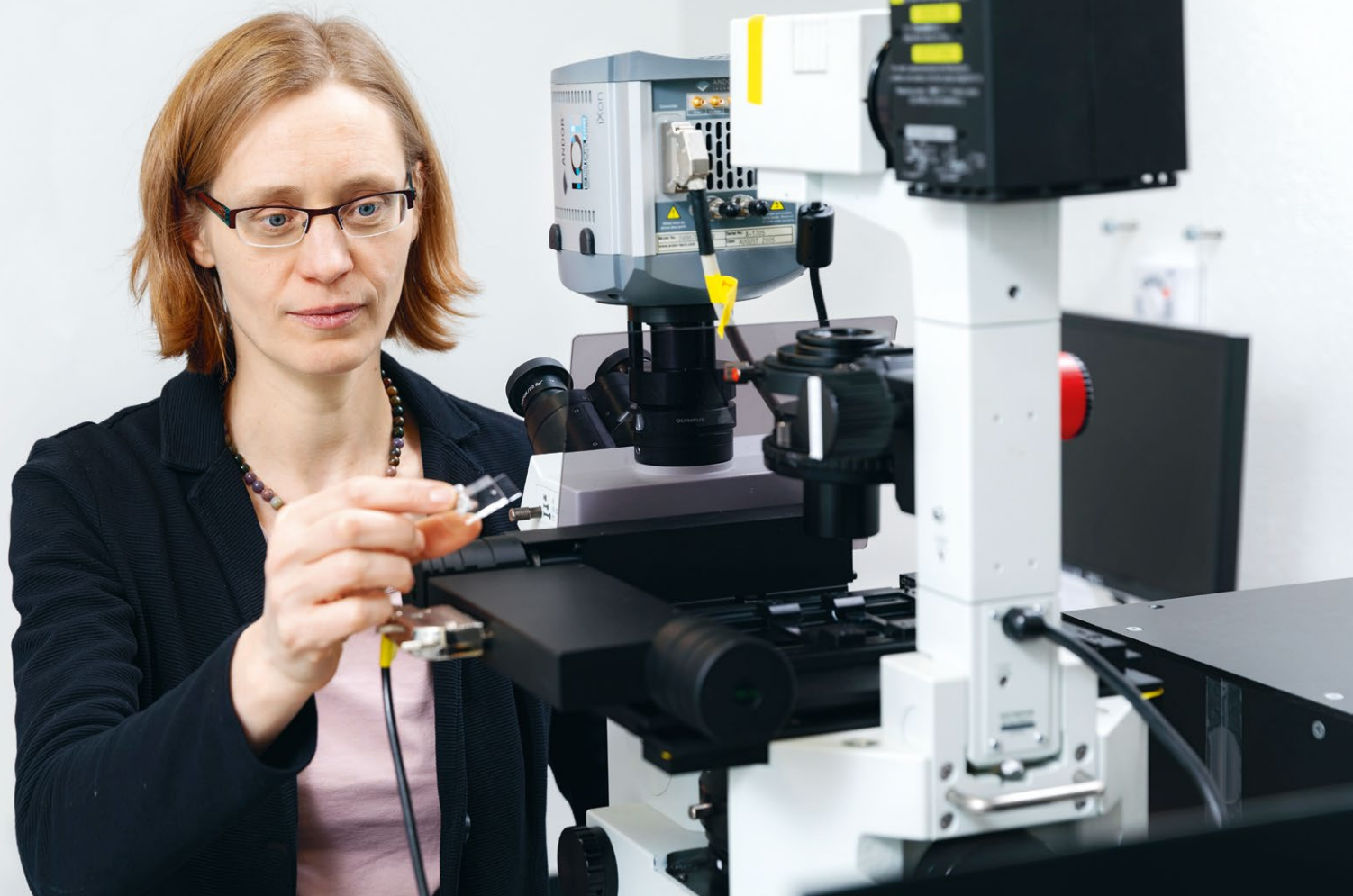
**Il existe un microcosme diversifié sur la surface des feuilles appelé phyllosphère. Au sein de cet écosystème, les bactéries se combattent mutuellement au moyen d'antibiotiques. Nous analysons systématiquement ces organismes et ces substances afin de découvrir de nouveaux principes actifs.**

Les antibiotiques actuels sont principalement tirés de substances naturelles qui ont été isolées dans des échantillons de sol. Il existe dans la nature une grande diversité de micro-organismes dont le potentiel actif est jusqu'à présent demeuré presque inexploité. C'est le cas des bactéries qui colonisent la surface des feuilles. Nous les étudions, car des indices fondés tendent à prouver qu'elles produisent des antibiotiques afin de se défendre contre les bactéries ennemies. Grâce aux toutes dernières méthodes d'analyse génétique et de bioinformatique, nous identifions et isolons les bactéries prometteuses. Nous effectuons ensuite des tests chimiques et pharmacologiques afin de pouvoir mettre à disposition des principes particulièrement novateurs pour le développement de médicaments.

**Prof. Jörn Piel**

ETH Zürich, Institut für Mikrobiologie

Petra Dittrich étudie ce qui se passe précisément sur la puce à l'aide d'un microscope à fluorescence.





### Taille réduite et rapidité accrue : le diagnostic sur puce microfluidique

Grâce à un test d'un nouveau genre, nous souhaitons accélérer le diagnostic des résistances aux antibiotiques. Nous développons à cette fin un procédé miniaturisé afin d'analyser directement différents germes sur une puce microfluidique.

Actuellement, plusieurs heures voire plusieurs jours sont nécessaires pour déterminer si un germe est résistant. Ce délai est souvent trop long lorsque les médecins doivent prendre des décisions thérapeutiques. Nous développons une nouvelle méthode de diagnostic destinée à fournir des résultats fiables en quelques heures. Nous souhaitons déterminer le type de résistance rencontrée, mais aussi quelle concentration de quel antibiotique permettraient d'enrayer l'infection. Le cœur de notre instrument est une puce microfluidique qui permet de retenir et d'analyser de manière ciblée d'infimes quantités de germes. Par rapport aux méthodes conventionnelles, l'utilisation d'échantillons aussi réduits abrège notablement le temps d'analyse. Nous vérifions la fiabilité de notre test dans la pratique clinique.

**Prof. Petra Dittrich**  
ETH Zürich, Bioanalytics Group

### Utiliser les ennemis naturels des bactéries

Les bactériophages tuent les bactéries. Nous étudions comment les armes des bactériophages peuvent être utilisées comme nouveaux principes actifs pour lutter contre les infections locales à l'intérieur du corps.

Les bactéries ont des ennemis naturels appelés bactériophages. Ils utilisent les bactéries comme hôtes afin de se reproduire. Lorsqu'ils quittent à nouveau les bactéries, ils découpent leur paroi cellulaire au moyen d'enzymes particulières, les endolysines, ce qui entraîne leur mort. Nous voulons développer des substances contenant des endolysines pour détruire les bactéries pathogènes. Afin qu'elles puissent agir sur les infections locales, par exemple en cas d'inflammation des os ou du cœur, il leur faut cependant pouvoir parvenir jusqu'à ces zones. Pour atteindre cet objectif, nous dotons les endolysines de marqueurs cibles spécifiques. Ces « codes postaux » biologiques les conduisent directement dans les endroits du corps concernés.

**Prof. Martin Loessner**  
ETH Zürich, Labor für Lebensmittelbiotechnologie

### Percer l'enveloppe protectrice des bactéries

**De nombreuses bactéries particulièrement dangereuses se protègent à l'aide d'une membrane extérieure. Nous souhaitons comprendre les mécanismes qui permettent le développement de cette membrane afin de découvrir des cibles pour de nouveaux principes actifs.**

Les bactéries Gram-négatives résistantes aux antibiotiques sont responsables d'infections difficiles à traiter car elles possèdent une membrane protectrice externe. Cependant, cette membrane présente des points faibles pouvant être exploités pour de nouveaux traitements. Nous étudions l'un d'entre eux, la protéine BamA. Celle-ci contrôle le processus d'intégration d'autres protéines à la membrane et sa désactivation est mortelle pour la bactérie. Nous analysons la fonction de BamA et l'intégration des protéines à une résolution atomique par spectroscopie RMN et cristallographie aux rayons X. La mise en évidence des interactions existant entre la protéine BamA et d'autres molécules nous permet de mieux comprendre son fonctionnement et de rechercher les substances capables de l'interrompre.

**Prof. Sebastian Hiller**  
Universität Basel, Biozentrum

### Une alternative synthétique à une substance naturelle puissante

**Nous cherchons une alternative à cet antibiotique naturel puissant qu'est la colistine. Pour cela, nous étudions systématiquement par synthèse chimique des structures apparentées qui n'existent pas dans la nature.**

Lorsque plus rien ne fait effet, il reste peut-être la colistine. Ce peptide antimicrobien d'origine naturelle est utilisé aujourd'hui en dernier recours contre de nombreuses bactéries multi-résistantes. Mais il peut avoir de graves effets secondaires et des souches résistantes ont fait leur apparition. Dans la quête d'alternatives, ce sont essentiellement d'autres peptides qui sont très prometteurs. En explorant systématiquement des peptides apparentés à la colistine mais qui n'existent pas dans la nature, nous en avons déjà découvert qui agissent sur les bactéries multi-résistantes. Nous allons optimiser ces peptides synthétiques, comprendre leur mécanisme d'action et voir lesquels entrent en ligne de compte en tant que médicaments.

**Prof. Jean-Louis Reymond**  
Universität Bern, Departement für Chemie und Biochemie



Dans un premier temps, Jean-Louis Reymond obtient les peptides sous forme dissoute.  
Par la suite, ils sont transformés en poudre par lyophilisation.

# Utilisation optimisée des antibiotiques

## Les projets :

Culture du feedback et bon usage des antibiotiques dans les hôpitaux

**Dr Laurence Senn**

Exploiter les données de facturation

**Prof. Heiner C. Bucher**

Un algorithme pour améliorer la diagnostic de la pneumonie

**Dr Noémie Boillat Blanco**

Une meilleure pratique de prescription assistée par ordinateur

**Dr Benedikt Huttner**

Aide en ligne pour les vétérinaires

**Prof. Hanspeter Naegeli**

Adopter des mesures réellement incitatives

**Dr Stefan Mann**

Le « veau de plein air » – un nouveau concept pour l'élevage des veaux

**Prof. Mireille Meylan**

## Culture du feedback et bon usage des antibiotiques dans les hôpitaux

**Nous examinons dans neuf hôpitaux si une évaluation des prescriptions suivie d'un feedback direct par un spécialiste en infectiologie permet une utilisation plus appropriée de certains antibiotiques.**

Les prescriptions inadéquates d'antibiotiques peuvent favoriser le développement de résistances aux antibiotiques. Par conséquent, nous voulons sensibiliser les médecins prescripteurs à l'usage responsable des antibiotiques. Nous mettons au point un programme dans lequel des spécialistes en infectiologie dispensent des formations et examinent chaque semaine la conformité des prescriptions des médecins en leur faisant part de leurs réflexions. Nous menons cette intervention dans différents services de neuf hôpitaux de Suisse romande. Nous répartissons ces services en deux groupes de façon aléatoire et intervenons dans l'un d'entre eux uniquement, ce qui nous permet d'évaluer l'impact de notre programme.

**Dr Laurence Senn**

Centre Hospitalier Universitaire Vaudois CHUV, Unité d'hygiène hospitalière

## Exploiter les données de facturation

**Nous utilisons les données de facturation des caisses maladie afin d'informer régulièrement les généralistes de l'emploi qu'ils font des antibiotiques. Nous testons si ces informations, couplées à des indications sur le développement local des résistances, permettent d'améliorer cette pratique.**

Les généralistes emploient souvent les antibiotiques de façon non ciblée pour traiter les infections urinaires et respiratoires. Nous mettons en place une mesure afin de les inciter à une utilisation plus prudente. Au moyen des données de facturation des trois principales caisses maladie (3,8 mio d'assurés ou 40% de la population suisse), nous évaluons en continu les prescriptions des généralistes. Nous fournissons à près de 2500 médecins des comptes-rendus réguliers, ainsi que des informations sur le développement des résistances dans leur zone d'intervention. Nous mettons aussi à leur disposition des lignes directrices pour le traitement des infections urinaires et respiratoires. L'effet de ces mesures sera ensuite évalué grâce aux données des assurés, qui sont entièrement anonymisées.

**Prof. Heiner C. Bucher**

Universitätsspital Basel, Institut für klinische Epidemiologie

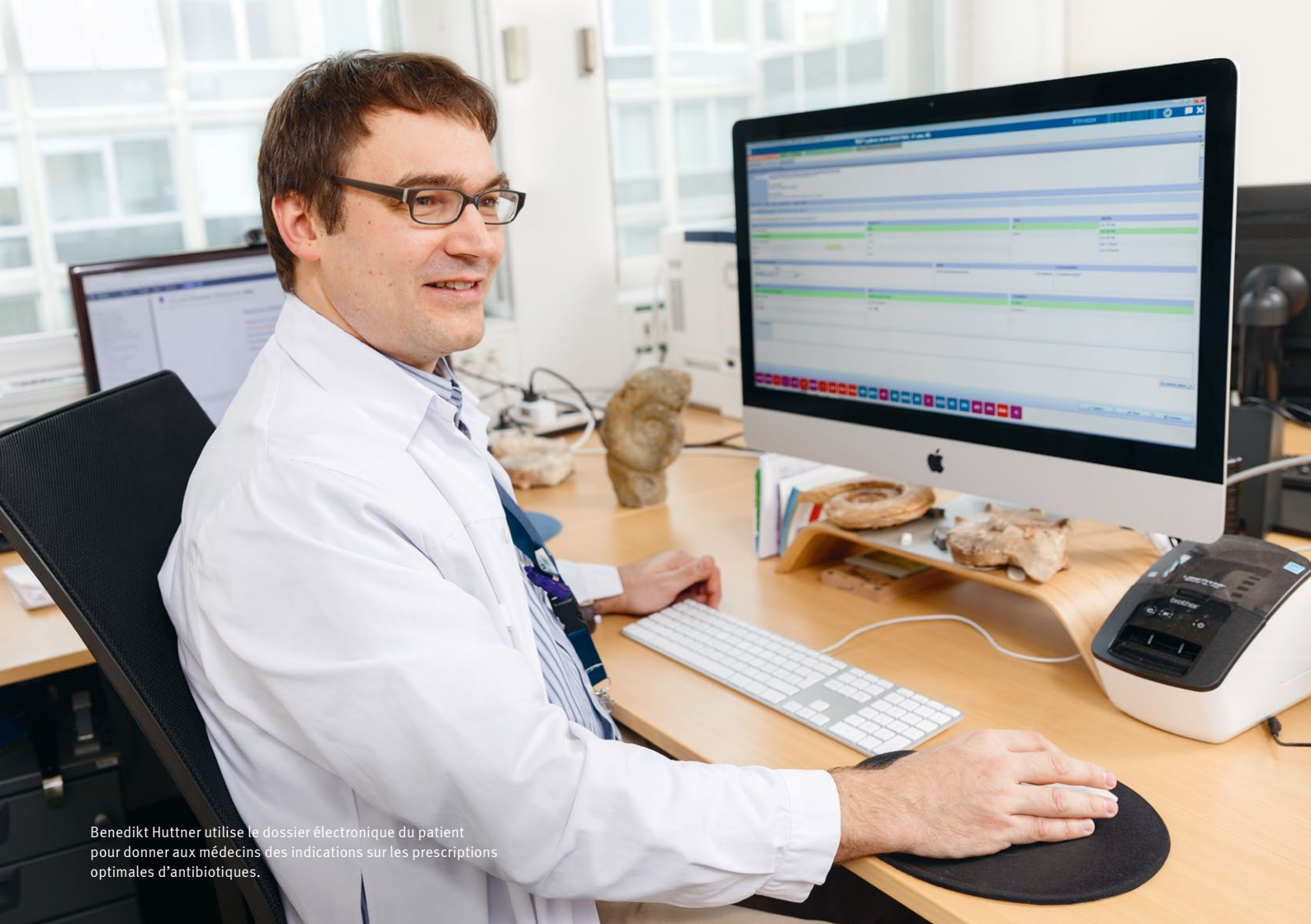
## Un algorithme pour améliorer la diagnostic de la pneumonie

**Les méthodes utilisées pour identifier les infections respiratoires nécessitant une antibiothérapie dans les cabinets des généralistes ne sont pas assez performantes. Nous augmentons le degré de précision en combinant deux nouveaux outils diagnostiques dans un algorithme.**

Les généralistes prescrivent trop souvent des antibiotiques en cas d'infection respiratoire aiguë parce qu'ils ne peuvent pas faire la différence entre une pneumonie bactérienne et des infections non-bactériennes. Pour améliorer l'approche diagnostique, nous développons un procédé qui combine un ultrason pulmonaire et un test rapide pour la procalcitonine, qui aide à différencier les infections bactériennes et virales. Comme les deux méthodes prises séparément livrent un trop grand nombre de diagnostics incertains, nous combinons les résultats dans un algorithme pour augmenter la précision. Dans notre étude, plusieurs généralistes utilisent cette stratégie et nous comparons leur taux de prescription d'antibiotiques et leurs succès thérapeutiques avec ceux d'un groupe témoin qui ne l'applique pas.

**Dr Noémie Boillat Blanco**

Université de Lausanne, Bagamoyo Research and Training Center



Benedikt Huttner utilise le dossier électronique du patient pour donner aux médecins des indications sur les prescriptions optimales d'antibiotiques.

### Une meilleure pratique de prescription assistée par ordinateur

**Nous intégrons directement au dossier électronique du patient un outil permettant de fournir aux médecins hospitaliers un retour d'informations sur les prescriptions d'antibiotiques. Nous testons ce système dans la pratique clinique quotidienne.**

Les patients en milieu hospitalier ne reçoivent pas toujours le bon antibiotique au bon dosage sur la bonne durée. Ceci contribue à l'apparition et à la propagation de résistances. Nous développons un système adapté dans le but d'aider les médecins à utiliser les antibiotiques de façon plus ciblée. Lors de notre étude COMPASS (COMPuterized Antibiotic Stewardship Study), les médecins de trois hôpitaux suisses reçoivent des recommandations sur l'utilisation des antibiotiques, lesquelles sont directement intégrées au dossier électronique du patient. Des comptes-rendus leur sont également régulièrement fournis sur leurs prescriptions. Parallèlement, nous recueillons les données de prescription dans un groupe de contrôle n'employant pas ce système afin de vérifier son efficacité.

**Dr Benedikt Huttner**

Hôpitaux Universitaires de Genève HUG, Département de Médecine Interne

### Aide en ligne pour les vétérinaires

**Nous lançons à l'intention des vétérinaires une plateforme en ligne qui combine des recommandations pratiques relatives aux antibiotiques et un système de signalement des résistances. Nous étudions dans le cadre de trois études si cet instrument optimise et réduit l'utilisation d'antibiotiques.**

Les antibiotiques ne sont pas toujours employés de manière optimale chez les animaux de rente ou de compagnie. Nous avons donc développé une plateforme en ligne ([www.AntibioticScout.ch](http://www.AntibioticScout.ch)) qui offre aux vétérinaires une aide décisionnelle pour une utilisation plus ciblée. Outre des recommandations faciles à appliquer, elle permet aussi de signaler rapidement une thérapie qui s'avère inefficace. La situation de résistance peut ainsi être surveillée et les recommandations améliorées. Afin de vérifier l'efficacité de cet instrument, nous recenserons pendant trois ans dans le cadre de deux études les modifications liées à l'utilisation d'antibiotiques dans les hôpitaux vétérinaires universitaires et les cabinets privés. Nous réalisons en outre une large enquête auprès du corps vétérinaire suisse.

**Prof. Hanspeter Naegeli**

Vetsuisse Universität Zürich, Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie

### Adopter des mesures réellement incitatives

**Afin de réduire l'utilisation des antibiotiques dans l'agriculture, il est important de recourir à des incitations positives.**

**Nous étudions comment concevoir des systèmes incitatifs efficaces et largement acceptés.**

La Stratégie nationale Antibiorésistance (StAR) vise à réduire l'utilisation des antibiotiques dans l'agriculture. Il est prévu d'introduire des systèmes incitatifs induisant un changement de comportement. Afin d'étudier les possibilités offertes par différents instruments, nous procédons à des enquêtes auprès des vétérinaires et des agriculteurs et analysons systématiquement l'utilisation actuelle des antibiotiques. Nous développons ensuite plusieurs approches avec les vétérinaires pour déterminer les incitations financières susceptibles de réduire l'usage des antibiotiques. Une étude complémentaire permettra de vérifier l'acceptabilité de ces options auprès des agriculteurs. A partir des résultats obtenus, nous émettrons des recommandations à l'intention des offices fédéraux compétents.

**Dr Stefan Mann**

Agroscope Reckenholz-Tänikon ART

### Le « veau de plein air » – un nouveau concept pour l'engraissement des veaux

**Nous testons un nouveau concept pour l'engraissement des veaux qui devrait réduire de moitié l'utilisation d'antibiotiques. Selon ce nouveau concept d'élevage, les animaux grandissent en plein air et disposent d'abris ainsi que d'un enclos extérieur couvert.**

Les veaux issus de différentes exploitations sont souvent rassemblés et détenus en groupes pouvant regrouper plusieurs dizaines de veaux. Ils se transmettent ainsi des maladies et d'importantes quantités d'antibiotiques sont alors utilisées en réponse. Nous développons un nouveau concept d'élevage : « le veau de plein air ». Lors de leur arrivée, les animaux demeurent à l'extérieur dans des igloos individuels pour une période de quarantaine. Ils sont ensuite réunis en petits groupes, aussi à l'extérieur, et bénéficient d'abris ainsi que d'un enclos paillé et couvert. Ils sont ainsi moins exposés aux germes et développent moins de maladies. Nous testons ce concept dans vingt troupeaux et comparons les pathologies rencontrées et la consommation d'antibiotiques avec celles observées dans des cheptels traditionnels du voisinage.

**Prof. Mireille Meylan**

Vetsuisse Universität Bern, Klinik für Wiederkäuer



Des veaux en meilleure santé ont besoin de moins d'antibiotiques.  
Mireille Meylan ici dans l'enclos paillé d'une exploitation pilote.



## JPIAMR : recherche transnationale

Afin d'harmoniser la recherche sur les résistances au niveau international et de réaliser des projets en commun, 22 pays se sont ralliés à la Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance (JPIAMR). Le PNR 72 finance les parties suisses des projets JPIAMR qui correspondent à ses objectifs.

### Les projets :

Pourquoi la ST131 se propage-t-elle si bien ?

**Dr Laurent Poirel**

Les composés bactériens résistants aux antibiotiques

**Dr Qun Ren Zulian**

Germes résistants dans les établissements de soins  
et les ménages

**Prof. Stephan Harbarth**

Transmission des résistances des animaux de compagnie  
aux êtres humains

**Prof. Vincent Perreten**

## Pourquoi la ST131 se propage-t-elle si bien ?

**Une souche de bactérie Escherichia coli résistante à de nombreuses familles d'antibiotiques est de plus en plus répandue à travers le monde. Nous nous intéressons à sa propagation ainsi qu'au développement de cette résistance.**

Les bactéries E. coli sont à l'origine de la plupart des infections des voies urinaires et des septicémies. Or, des souches résistantes aux antibiotiques se propagent à travers le monde, en particulier celle connue sous le nom ST131. Dans le cadre de notre projet, rassemblant six groupes de recherche de cinq pays, nous voulons comprendre pourquoi la ST131 possède un tel potentiel infectieux et comment elle acquiert sa résistance. Notre équipe analyse les processus génétiques permettant à ces bacilles d'intégrer des gènes provenant d'autres bactéries dans leur propre ADN, contribuant ainsi à l'extension de leur résistance. Nous avons déjà identifié un élément génétique (ISEcp1) jouant un rôle important dans ce processus. Nous analysons maintenant in-vitro des mécanismes responsables des processus observés.

**Dr Laurent Poirel**

Université de Fribourg, Medical and Molecular Microbiology Unit

## Les composés bactériens résistants aux antibiotiques

**L'action des antibiotiques sur les bactéries qui s'assemblent en colonies est limitée. Nous étudions le rôle que jouent ces biofilms sur le développement des résistances.**

La majeure partie des infections bactériennes est causée par les biofilms. Les biofilms sont des colonies bactériennes qui, à la manière d'un épais tapis, peuvent se déposer sur les surfaces les plus variées, notamment sur des produits médicaux comme les implants. Dans le biofilm, les bactéries s'entourent d'une substance protectrice gélatineuse composée d'éléments extracellulaires. Lors des traitements antibiotiques, elles n'entrent ainsi en contact qu'avec de très faibles quantités d'agent actif, ce qui favorise la formation de résistances. Nous étudions avec des partenaires de quatre pays européens la manière dont les biofilms s'adaptent aux antibiotiques, développent des résistances et les effets de ces processus sur la composition bactérienne du biofilm.

**Dr Qun Ren Zulian**

Empa, Laboratory for Biointerfaces

## **Germes résistants dans les établissements de soins de longue durée et les ménages**

**Nous étudions la transmission d'entérobactéries résistantes dans les établissements de soins de longue durée et les ménages. En nous fondant également sur les résultats d'autres groupes de recherche, nous proposons une analyse globale des modes de transmission de ces agents pathogènes.**

Des bactéries intestinales multi-résistantes de la famille des entérobactéries se propagent rapidement à travers le monde. En Suisse aussi, le nombre de nouvelles infections augmente. Les agents pathogènes sont présents dans les hôpitaux, les ménages ainsi que dans les aliments et l'environnement. Soucieux d'en savoir plus sur leurs modes de transmission, nous travaillons avec des groupes de recherche issus de six pays européens. Dans le cadre de notre sous-projet qui porte sur la transmission des résistances dans les établissements de soins de longue durée et les ménages privés, nous analysons différentes souches d'entérobactéries ainsi que des éléments génétiques mobiles qui sont échangés entre les bactéries et jouent, ce faisant, un rôle déterminant dans le développement de résistances.

**Prof. Stephan Harbarth**

Université de Genève, Department of Internal Medicine Specialties

## **Transmission des résistances des animaux de compagnie aux êtres humains**

**La proximité des animaux de compagnie avec leurs propriétaires favorise la transmission de bactéries résistantes aux antibiotiques. Un projet de recherche international étudie quels types d'infections et quelles circonstances représentent le plus de risques.**

De plus en plus d'infections sont provoquées par des germes résistants aux antibiotiques transmis par les animaux. Des chercheurs, issus de quatre pays européens et du Canada, veulent déterminer les circonstances qui favorisent l'échange d'agents pathogènes et de gènes résistants entre humains et animaux. Notre équipe, dont le rôle est consultatif, effectue l'analyse moléculaire des gènes de résistances. Les chercheurs du projet s'intéressent particulièrement aux processus à l'œuvre lors d'une infection aiguë chez l'animal. Dans ces cas-là, les bactéries et gènes de résistances augmentent considérablement. L'observation des animaux et de leurs propriétaires sur un temps assez long permet de déterminer les risques de transmission de diverses infections à différents stades du processus infectieux.

**Prof. Vincent Perreten**

Vetsuisse Universität Bern, Institut für Veterinärbakteriologie

## Utiliser et favoriser les interfaces entre chercheurs et praticiens

**Les résultats du PNR 72 doivent avoir des applications pratiques. Nous accordons par conséquent une grande importance au dialogue durable et ouvert avec les diverses parties prenantes.**

L'objectif du PNR 72 est d'élaborer de nouvelles solutions pour lutter contre les résistances aux antimicrobiens. Afin que nos résultats et nos observations aient un effet maximal, nous attachons une grande importance au transfert de savoir et de technologie vers la pratique. Ces activités s'adressent aux diverses parties prenantes de différents secteurs car les projets de recherche du PNR 72 couvrent des thématiques très variées : nouvelles stratégies en médecine humaine, en médecine vétérinaire et dans l'agriculture, nouvelles connaissances

sur les principes actifs antimicrobiens et les méthodes de diagnostic ainsi que nouvelles approches pour empêcher la transmission de résistances entre les êtres humains, les animaux et l'environnement.

### **Utiliser et créer des interfaces**

Les groupes cibles visés par le transfert vers la pratique sont donc très divers : des acteurs du système de santé aux entreprises pharmaceutiques en passant par les associations et organisations agricoles. Nous voulons engager avec

tous ceux-ci un dialogue durable. Pour y parvenir efficacement, nous regroupons les mesures de transfert de savoir et de technologie autour des grands axes thématiques du PNR 72. Sur ces axes de travail, nous engageons des échanges entre chercheurs et praticiens, en utilisant les interfaces existantes mais aussi en créant, lorsque cela est nécessaire, de nouvelles possibilités de mise en réseau.

### **Collaboration étroite avec la StAR**

Le PNR 72 travaille en étroite collaboration avec l'administration fédérale et

notamment avec les autorités chargées de la mise en œuvre de la Stratégie nationale Antibiorésistance (StAR), auxquelles il donne des recommandations d'actions efficaces et concrètes. En retour, la coopération avec la StAR doit permettre de sensibiliser les chercheurs aux processus politiques qui peuvent contribuer à la réussite du transfert de savoir. Lorsqu'il s'agit précisément d'aboutir à des changements de comportements, il faut par exemple tenir compte des conflits d'intérêts des différents acteurs.

### **Mise en réseau des chercheurs**

Les chercheurs de diverses disciplines se retrouvent au sein du PNR 72 pour relancer la lutte contre les résistances aux antimicrobiens. Cette approche interdisciplinaire est très prometteuse mais elle constitue également un grand défi en matière de communication

entre scientifiques. Le PNR 72 offre de nombreuses possibilités pour encourager le transfert de savoir, comme des rencontres annuelles regroupant tous les chercheurs ou des ateliers conjoints sur les grands axes thématiques. Le réseau ainsi créé doit renforcer la recherche sur les résistances aux antimicrobiens au-delà de la durée du PNR.

### **Information permanente et transparente**

La communication publique des contenus et processus organisationnels du PNR 72 contribue au transfert de savoir et de technologie. Nous informons régulièrement et de manière transparente le public de nos progrès mais aussi des difficultés que nous rencontrons, afin d'acquérir la crédibilité et la confiance nécessaires pour que la science puisse aussi faire entendre sa voix dans les débats publics et politiques.

## Management

### **Comité de direction**

**Prof. Christoph Dehio**  
Biozentrum, Université de Bâle  
(président)

**Prof. Frank Møller Aarestrup**  
National Food Institute, Technical  
University of Denmark, Lyngby,  
Danemark

**Prof. Joachim Frey**  
Institut de bactériologie vétérinaire,  
Faculté Vetsuisse, Université de Berne

**Prof. Peter Frey**  
Institute of Bioengineering, EPFL,  
Lausanne

**Prof. Petra Gastmeier**  
Institut für Hygiene und Umweltmedizin,  
Charité – Universitätsmedizin Berlin,  
Allemagne

**Prof. Herman Goossens**  
Laboratories of Clinical and Medical  
Microbiology, University of Antwerp,  
Belgique

**Prof. Susanne Häußler**  
Abteilung Molekulare Bakteriologie,  
Helmholtz-Zentrum für Infektions-  
forschung, Braunschweig, Allemagne

**Prof. José L. Martínez**  
Departamento de Biotecnología  
Microbiana, Centro Nacional de  
Biotecnología, Madrid, Espagne

**Prof. Dik Mevius**  
Faculty of Veterinary Medicine, Utrecht  
University, Wageningen Bioveterinary  
Research Lelystad, Pays-Bas

**Dr Malcolm G. P. Page**  
Malcolm Page GmbH, Bâle

**Prof. Jesús Rodríguez Baño**  
Universidad de Sevilla, Hospital  
Universitario Virgen Macarena, Espagne

### **Déléguée du Conseil national de la recherche**

**Prof. Isabelle Mansuy**  
Zentrum für Neurowissenschaften,  
Universität de Zurich et ETH Zurich

### **Représentante de l'Administration fédérale suisse**

**Karin Wäfler**  
responsable du projet StAR, Office  
fédéral de la santé publique (OFSP),  
Berne

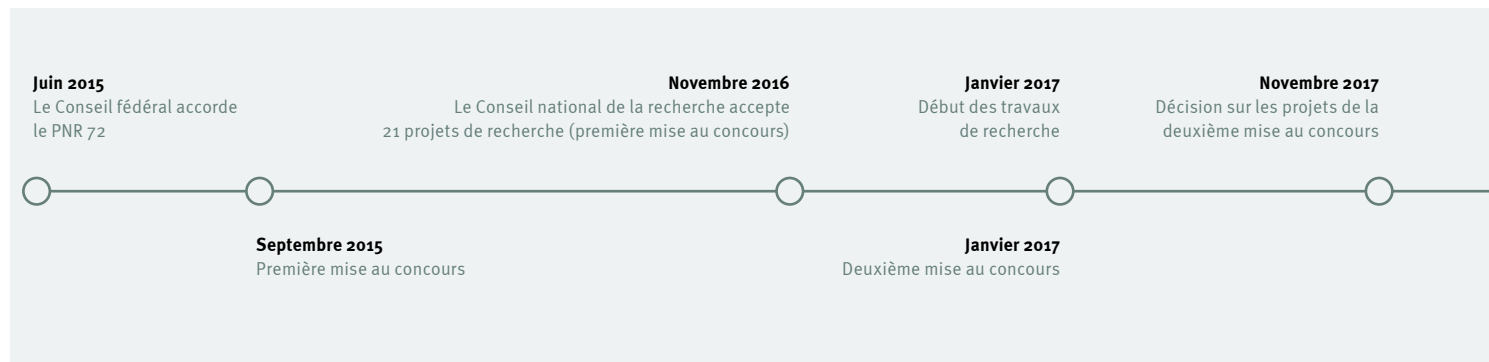
### **Manager du programme**

**Dr Barbara Flückiger Schwarzenbach**  
FNS, Berne

### **Chargé du transfert de connaissances**

**Stéphane Praz**  
Leporis GmbH, Zurich

## Déroulement







### **Le Fonds national suisse**

Le Fonds national suisse (FNS) est la principale institution de promotion de la recherche scientifique en Suisse. Sur mandat de la Confédération, le FNS encourage la recherche fondamentale dans toutes les disciplines, de la philosophie aux nanosciences en passant par la biologie et la médecine. L'activité centrale du FNS est d'évaluer la qualité des projets de recherche soumis par les scientifiques. Il attribue chaque année quelque 750 millions de francs répartis entre près de 3 000 projets.

### **Adresse de commande pour d'autres exemplaires de cette brochure :**

Fonds national suisse  
de la recherche scientifique  
Wildhainweg 3  
Case postale  
CH-3001 Berne  
tél. : +41 (0)31 308 22 22  
e-mail : pnr72@snf.ch

[www.fns.ch](http://www.fns.ch)  
[www.pnr72.ch](http://www.pnr72.ch)

---

## **Impressum**

Mars 2017

Éditeur  
Programme national de recherche PNR 72  
Fonds national suisse  
de la recherche scientifique  
Wildhainweg 3  
Case postale  
CH-3001 Berne

Rédaction  
Christoph Dehio, Stéphane Praz

Graphisme  
Binkert Partner, Zurich

Photos (sauf page titre)  
Nadine Kägi

### **Le PNR 72 en bref**

Le PNR 72 doit fournir des bases scientifiques et des solutions pratiques pour surmonter la résistance aux antibiotiques. Il dispose pour cela d'une enveloppe de 20 millions de francs. Ses projets de recherche sont menés dans les universités et hautes écoles de toute la Suisse et dureront jusqu'en 2021.

### **Les objectifs du PNR 72**

- Acquérir de nouvelles connaissances sur le développement et la transmission des gènes de résistance afin d'en briser les mécanismes.
- Développer des techniques de diagnostic plus rapide et découvrir de nouvelles molécules antimicrobiennes pour améliorer le traitement des êtres humains et des animaux.
- Établir des mesures pour que les médecins, vétérinaires et éleveurs utilisent les antibiotiques de manière plus mesurée.