



Portrait du Programme national de recherche (PNR 72)

La résistance aux antimicrobiens



FONDS NATIONAL SUISSE
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

4	Editorial Il faut innover et viser une application ciblée... même dans le domaine des sciences.
6	Aperçu Une approche globale de la recherche pour résoudre un problème aux multiples facettes Les projets de recherche
8	Module 1 : développement et propagation de résistances
18	Module 2 : nouveaux principes actifs et diagnostic plus rapide
26	Module 3 : utilisation optimisée des antibiotiques
35	JPIAMR : Recherche transnationale
44	Transfert de connaissances et technologie Utiliser et favoriser les interfaces entre chercheurs et praticiens
46	Déroulement
48	Management

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 viser une application ciblée ... 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 Antibio-résistance (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 viser une application ciblée, 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.

Ensemble, nous partageons tous un même objectif : maintenir l'efficacité des antibiotiques, piliers de la médecine moderne.



A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'C' followed by a loop and a horizontal line.

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

Une approche globale de la recherche pour résoudre 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 appliquée
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 appliquée, 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, ouvrant ainsi 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 contre-carrer 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 :

Rapidité de propagation des informations entre bactéries

Prof. Sebastian Bonhoeffer

Phages et propagation des résistances dans des écosystèmes différents

Dr Elena Gomez Sanz

Résistances sur les plants de salade

Dr David Drissner

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

Résistances aux polymyxines transmises de l'environnement à l'homme

Dr Laurent Poirel

Reconnaître rapidement les sources et les modes de transmission de résistances

Prof. Andrea Endimiani

La parenté génétique entre agents pathogènes révèle ses modes de transmission

Prof. Adrian Egli

Résistance aux antibiotiques dans les élevages porcins en Suisse

PD Dr Markus Hilty

Comment les bactéries échappent aux antibiotiques durant leur sommeil

Prof. Urs Jenal

Réduction du transfert de résistances aux antimicrobiens entre la volaille et l'homme

Prof. Christophe Lacroix

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, Département Umweltsystemwissenschaften

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

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

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

Résistances aux polymyxines transmises de l'environnement à l'homme

Les résistances au groupe d'antibiotiques des polymyxines sont à la hausse. Une partie des causes génétiques responsables de ces résistances est transmise des bactéries environnementales aux agents pathogènes qui touchent l'être humain. Nous recherchons le type, l'origine et les voies de transmission de ces facteurs de résistance.

Les polymyxines sont des antibiotiques de réserve. Cependant, toujours plus d'agents pathogènes sont également résistants aux polymyxines, dont de nombreuses souches des bactéries *E. coli* et *K. pneumoniae*. Nous avons identifié de telles souches et analysons maintenant les mécanismes responsables de leur résistance. A cet égard, nous prenons en compte aussi bien des résistances qui apparaissent en raison de mutations dans leur chromosome, que des résistances bactériennes acquises par l'échange de matériel génétique avec d'autres bactéries. En étudiant les mécanismes de résistance d'échantillons bactériens issus de l'environnement, des animaux et de l'être humain, nous recueillons des renseignements sur le type de résistances qui se propagent et la façon dont cela se produit.

Dr Laurent Poirel

Université de Fribourg, Medical and Molecular Microbiology Unit

Reconnaître rapidement les sources et les modes de transmission de résistances

En comparant les données génétiques d'entérobactéries résistantes aux antibiotiques qui proviennent de patients, d'aliments, d'animaux et de l'environnement, nous démontrons comment des schémas de résistance se propagent. Nous voulons poser les bases d'une surveillance détaillée et rapide.

Grâce à de nouvelles méthodes de séquençage, le génome bactérien est analysé de manière exhaustive, aussi bien en ce qui concerne l'information génétique invariable que les éléments génétiques mobiles qui ne font pas partie du chromosome. Nous effectuons cette analyse sur plus de 1600 échantillons d'entérobactéries multirésistantes qui proviennent de patients, d'animaux et de l'environnement. Nous relierons entre elles les données récoltées et les mettrons en relation avec des données épidémiologiques relatives aux patients concernés. Nous obtenons ainsi un aperçu de la propagation de distinctes résistances entre tous les environnements étudiés. Notre travail vise à développer et à tester un système qui reconnaît rapidement les sources de nouveaux gènes de résistance aux antibiotiques et leurs modes de dissémination.

Prof. Andrea Endimiani

Université de Berne, Institut pour les maladies infectieuses

La parenté génétique entre agents pathogènes révèle ses modes de transmission

Nous déterminons la proximité génétique de bactéries multirésistantes issues de plusieurs hôpitaux et cliniques vétérinaires. Cette procédure indique à quel degré de proximité ces bactéries sont parentes entre elles. Nous pouvons ainsi comprendre leurs modes de transmission.

Les modes de transmission entre bactéries multirésistantes sont très complexes et impliquent l'être humain, l'animal et l'environnement. Il est cependant possible de les déceler en déterminant la parenté entre agents pathogènes individuels à l'aide d'une comparaison génétique. Plus les types de bactéries sont similaires, plus la durée de transfert de matériel génétique entre ceux-ci est brève. Nous développons une banque de données sur le plan national afin d'estimer les modes de transmission d'agents pathogènes multirésistants au niveau géographique et temporel. Nous mettons en réseau et standardisons à cet effet des données de plusieurs hôpitaux et cliniques vétérinaires. Notre banque de données analysera une multitude d'agents pathogènes sur le plan génétique et représentera leur parenté sous une forme graphique. Des résultats précieux en ressortent relatifs aux phénomènes épidémiques à l'hôpital et dans la population.

Prof. Adrian Egli

Universitätsspital Basel, Département Biomedizin

Résistance aux antibiotiques dans les élevages porcins en Suisse

Nous étudions le nombre et le type de résistances aux antibiotiques qui apparaissent chez l'être humain, chez les animaux et dans l'environnement des élevages porcins suisses. À cet égard, nous investiguons également les facteurs de risque déterminants pour leur dissémination, ce qui pourrait ouvrir la voie à des mesures de prévention.

Nous étudions la présence et la transmission de résistances dans les exploitations porcines suisses. Des échantillons issus d'agriculteurs, de leurs animaux et de l'environnement des fermes vont être analysés. Chez les animaux, nous répétons cette procédure à la naissance, à l'âge de cinq semaines et peu avant l'abattage. Nous voulons ainsi découvrir si le nombre et le type des résistances changent au cours de leur cycle de vie. Pour tous les échantillons, nous décrivons la totalité des gènes de résistance, que l'on nomme le résistome. Cela nous permet de les comparer et de déceler des corrélations entre l'environnement, les animaux et les humains. À l'aide d'un questionnaire, nous identifierons des facteurs de risque en lien avec les types et les conditions d'élevage.

PD Dr Markus Hilty

Université de Berne, Institut pour les maladies infectieuses

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

Réduction du transfert de résistances aux antimicrobiens entre la volaille et l'homme

Nous étudions la propagation des gènes de résistance dans l'intestin des poulets et celui de l'homme ainsi que le lien entre les deux via la chaîne alimentaire et l'environnement. Cela crée la base des mesures visant à réduire les résistances dues à la production et la consommation de volaille.

Nous étudions comment des bactéries de l'intestin des volailles acquièrent des gènes de résistance aux antibiotiques et de quelle manière ces derniers peuvent ensuite être transmis à des bactéries (dont des pathogènes) dans l'intestin humain. A cet égard, nous testons dans une étude chez l'animal quelles sont les bactéries les plus aptes à échanger des gènes de résistance et analysons leur capacité à transmettre ces gènes à d'autres espèces de bactéries dans les conditions de l'intestin. Nous étudions en laboratoire les mécanismes précis de ce transfert génétique, tout d'abord dans un modèle *in vitro* d'intestin de volaille, puis dans un modèle de colon humain. Nous testons enfin le comportement des souches qui ont acquis les gènes de résistance sur la volaille.

Prof. Christophe Lacroix
ETH Zürich, Labor für Lebensmittelmikrobiologie



Christophe Lacroix et le modèle de laboratoire qui imite la composition microbienne et les processus d'un intestin de volatile.

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

La résistance d'un agent pathogène est inscrite dans ses protéines

Prof. Dirk Bumann

Développer des méthodes de diagnostic performantes

Prof. Patrice Nordmann

Des anticorps spécifiques qui piègent les germes

Prof. Markus Seeger

Détecter les gènes de résistance à l'aide de nano-capteurs

Prof. Ernst Meyer

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.

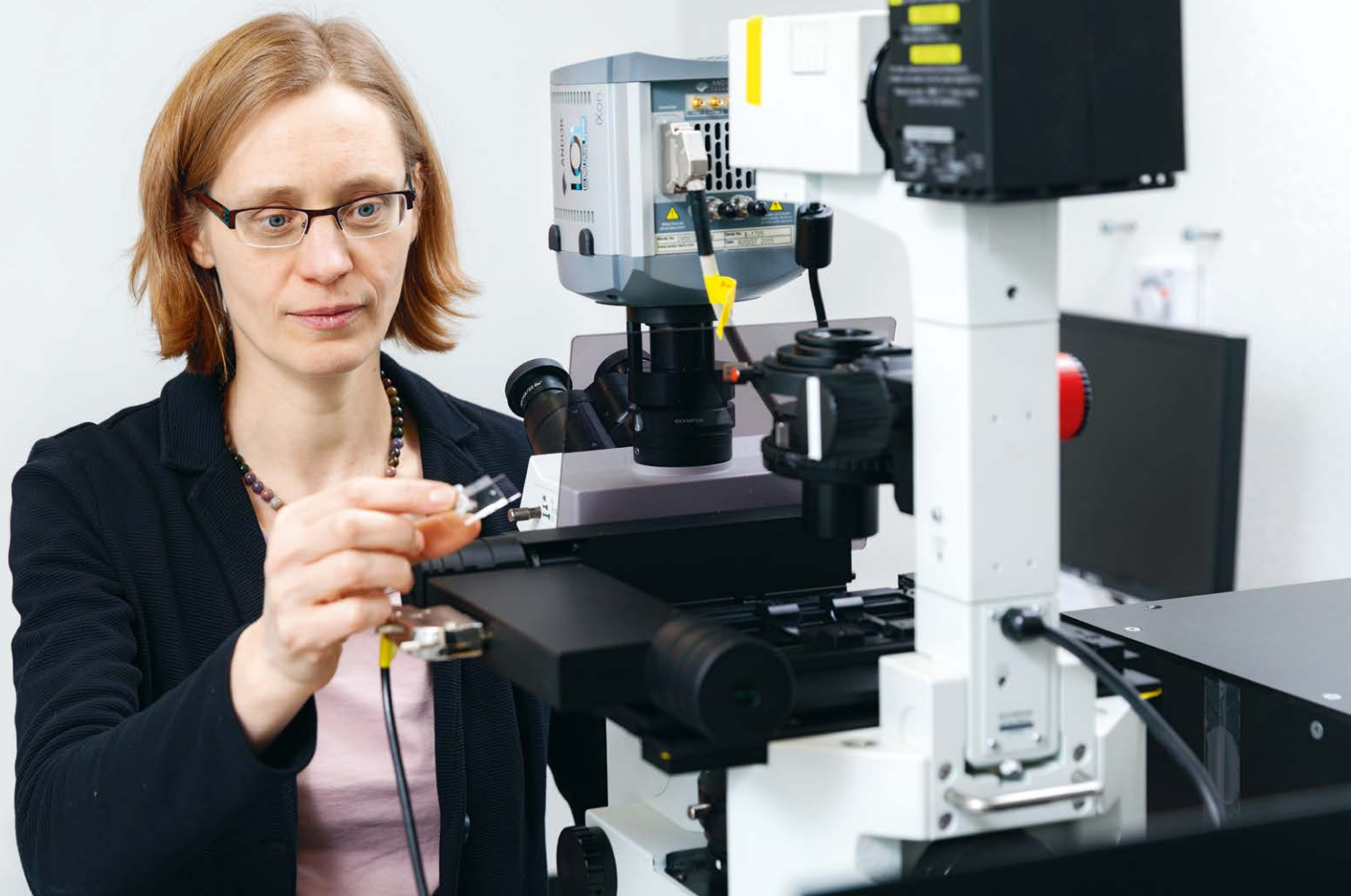
Nous analysons systématiquement ces organismes et ces substances afin de découvrir de nouveaux principes actifs.

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.

La résistance d'un agent pathogène est inscrite dans ses protéines

Nous développons une méthode de diagnostic qui identifie les résistances directement au niveau de la structure protéique des agents pathogènes. Notre procédure d'analyse prévoit la livraison de résultats clairs en un temps bref.

Les antibiotiques à large spectre du groupe des céphalosporines ont généralement une action contre les entérobactéries pathogènes. Cependant, toujours plus d'agents pathogènes sont résistants à cette classe d'antibiotiques, raison pour laquelle de plus en plus d'antibiotiques de réserve sont utilisés. Cette pratique a cependant lieu sans avoir une connaissance exacte de la situation en matière de résistance. Nous développons une méthode de diagnostic qui identifie les résistances en l'espace de quelques heures seulement. Cette méthode analyse la composition protéique de bactéries directement dans les échantillons prélevés chez le patient. Afin que notre méthode atteigne des résultats pertinents, nous clarifions dans un premier temps quelles protéines entérobactériennes sont responsables de résistances.

Prof. Dirk Bumann
Universität Basel, Biozentrum

Développer des méthodes de diagnostic performantes

Sur la base de méthodes de diagnostic couronnées de succès, nous développons de nouveaux tests permettant d'analyser d'autres marqueurs de résistance. Ces tests doivent donner des résultats en moins de trois heures et nécessiter uniquement des appareils de laboratoire simples.

Les méthodes de diagnostic en biologie moléculaire sont bien établies dans la pratique clinique quotidienne, car elles reconnaissent de nombreux gènes de résistance présents dans des agents pathogènes. Sur la base de tests couronnées de succès, nous voulons développer d'autres tests qui détectent des marqueurs de résistance supplémentaires, mais qui sont également en mesure d'identifier des résistances émergentes. Nos tests se basent sur des procédures biochimiques, immunologiques et de culture rapide. Nous ciblons les bactéries multirésistantes particulièrement difficiles à traiter, en particulier des bactéries nosocomiales telles qu'*Enterobacteriaceae*, *A. baumannii* et *P. aeruginosa*. Nos tests doivent pouvoir donner des résultats en moins de trois heures et nécessiter uniquement des appareils de laboratoire rudimentaires.

Prof. Patrice Nordmann
Université de Fribourg, Medical and Molecular Microbiology Unit

Des anticorps spécifiques qui piègent les germes

Nous développons un test rapide pour trois agents pathogènes bactériens importants. Ce test se base sur des fragments d'anticorps spécifiques qui se fixent aux agents pathogènes et qui les capturent directement dans les échantillons de sang.

Plusieurs jours peuvent être nécessaires pour déceler l'agent pathogène d'une septicémie. C'est la multiplication bactérienne qui est chronophage dans les tests actuels. Un processus en cours plus rapide isole les agents pathogènes directement à partir d'échantillons de sang. Notre méthode se base sur des fragments d'anticorps artificiels, les Sybodies, qui se fixent aux agents pathogènes. Les structures nécessaires à cette fin varient selon l'espèce de bactéries. Nous développons donc des Sybodies qui se fixent spécifiquement à toutes les souches des bactéries *E. coli*, *K. pneumoniae* et *P. aeruginosa* pertinentes au niveau clinique. Ensuite, nous développons un test rapide pour analyser ces agents pathogènes à l'aide d'un comptage de cellules individuelles et les tester quant à leurs résistances aux antibiotiques.

Prof. Markus Seeger

Universität Zürich, Institut für Medizinische Mikrobiologie

Détecter les gènes de résistance à l'aide de nano-capteurs

Les bactéries résistantes aux antibiotiques présentent, selon la résistance, des séquences génétiques bien déterminées. Nous développons des nano-capteurs qui reconnaissent ces différentes séquences de manière ciblée. Nous pouvons ainsi tester rapidement et de façon fiable les résistances des agents pathogènes.

Nous développons une méthode de diagnostic en utilisant la nanotechnologie, qui reconnaît les résistances aux antibiotiques dans un très court laps de temps. Notre technologie est basée sur des capteurs que nous revêtons de différents biomarqueurs. Ceux-ci ne fixent que certaines séquences génétiques, comme par exemple celles qui sont responsables de différentes résistances. Si l'on met en contact un nano-capteur avec un échantillon bactérien dans lequel une séquence correspondante est présente, le nano-capteur sera déformé de façon faible mais mesurable. Nous mettrons en œuvre la méthode pour identifier les séquences génétiques qui sous-tendent les différentes résistances. Par la suite, nous évaluons si les marqueurs reconnaissent les résistances respectives de façon fiable dans des échantillons de patients.

Prof. Ernst Meyer

Universität Basel, Département für Physik

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

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'engraissement des veaux

Prof. Mireille Meylan

Un algorithme pour améliorer la diagnostic de la pneumonie

Dr Noémie Boillat Blanco

Un dépistage plus rapide bénéfique pour les patients et coûts de santé

Prof. Stephan Harbarth

Sur les traces de l'abus d'antibiotiques en urologie – moins il y en a, mieux c'est

Prof. Andreas Widmer

Pour une utilisation sécurisée des denrées alimentaires

Dr Vivianne Visschers

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

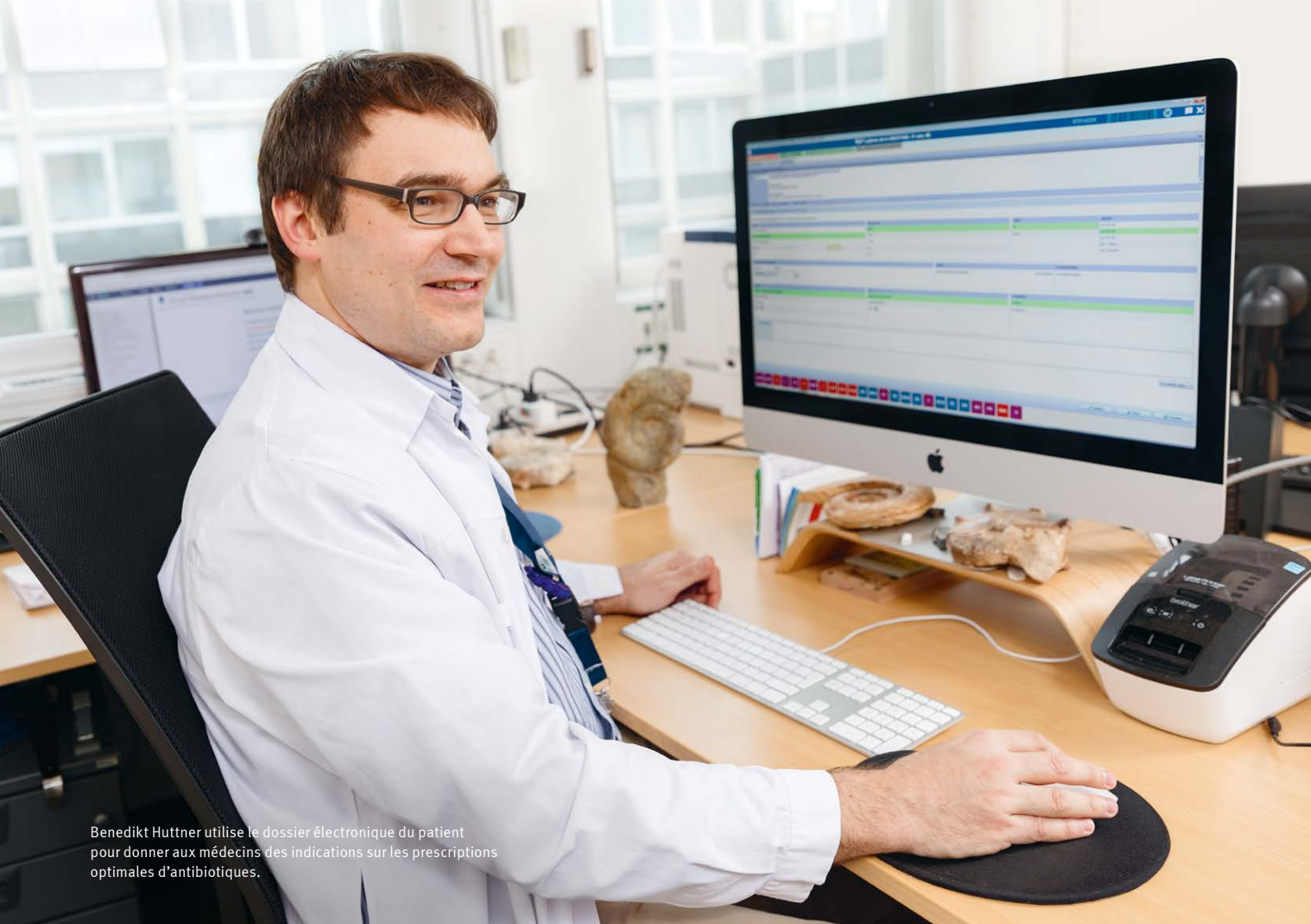
Exploiter les données de facturation

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



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

Soutien 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) 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.



Noémie Boillat Blanco utilise un petit appareil à ultrasons portable dont le résultat est combiné dans un nouvel algorithme pour diagnostiquer la pneumonie.



Un algorithme pour améliorer le 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

Centre Hospitalier Universitaire Vaudois CHUV, Service des maladies infectieuses

Un dépistage plus rapide bénéfique pour les patients et coûts de santé

Nous examinons une nouvelle stratégie de dépistage applicable aux porteurs d'entérobactéries multi-résistantes dans les hôpitaux. Celle-ci doit permettre de décider plus rapidement de quelle manière les patientes et les patients sont traités et s'il faut ou non les isoler.

Les entérobactéries résistantes à de nombreux antibiotiques en raison de la formation d'enzymes les dégradant, tels que les BLSE et/ou carbapénémases, engendrent des coûts élevés dans les hôpitaux. Les médecins détectent les patients atteints souvent tardivement ou les maintiennent trop longtemps en isolation en cas de soupçon injustifié. Notre stratégie plus rapide utilise le test LAMP qui a fait ses preuves aux Hôpitaux universitaires de Genève. Ce test reconnaît les entérobactéries résistantes les plus fréquentes et est complété par un nouveau test moléculaire qui identifie spécifiquement un sous-type d'E. coli (ST 131) virulent et résistant aux antibiotiques. Nous mettons notre stratégie à l'épreuve pendant 12 mois et comparons les résultats avec le dépistage conventionnel.

Prof. Stephan Harbarth

Université de Genève, Department of Internal Medicine Specialties

Sur les traces de l'abus d'antibiotiques en urologie – moins il y en a, mieux c'est

Les antibiotiques sont très souvent utilisés en urologie. Réduire cette utilisation diminuerait ainsi l'apparition de résistances aux antibiotiques. Pour cette raison, nous comparons, lors d'interventions urologiques, une prophylaxie antibiotique à dose unitaire avec la pratique clinique actuelle de traitement sur trois jours ou plus.

À l'aide de formulaires, nous examinons comment les prophylaxies aux antibiotiques sont appliquées dans le cas de deux opérations fréquentes de la prostate. Près d'un quart des urologues se tiennent aux directives européennes lors de la résection transurétrale (ablation de tissu malade) et lors de la vaporisation de tissu malade par laser Greenlight. Ensuite, nous répartirons les patients en deux groupes dans le cadre d'une étude prospective randomisée: l'un reçoit la prophylaxie à dose unitaire, telle que la prévoient les directives, l'autre reçoit une prophylaxie durant trois jours, très répandue dans la pratique. Nous pouvons ainsi comparer quel est l'effet de la prophylaxie respective sur les infections postopératoires, sur les effets secondaires et sur le développement de résistances aux agents antimicrobiens.

Prof Andreas Widmer

Universitätsspital Basel, Institut für klinische Epidemiologie

Pour une utilisation sécurisée des denrées alimentaires

Nous recherchons les risques de transmission de résistances aux antibiotiques entre les animaux et les êtres humains en Suisse. Nous testons par ailleurs des approches d'interventions qui sensibilisent les consommatrices et les consommateurs à l'utilisation sécurisée des aliments.

Les consommateurs sont exposés aux bactéries résistantes aux antibiotiques par le contact avec des animaux (par ex. par la consommation alimentaire ou le soin des animaux de compagnie). Nous développons des approches d'interventions qui les sensibilisent à un comportement sans risque. À cet égard, nous établissons une carte de risques avec les voies de transmission entre les animaux et les êtres humains. Ensuite, nous réalisons des interviews afin de montrer de quelle manière les consommateurs, les vétérinaires et les agriculteurs perçoivent les risques encourus. Nous identifions ainsi des lacunes des connaissances qui subsistent et indiquons où il faut appliquer des interventions. Finalement, nous testons comment différentes approches d'interventions influencent l'utilisation des aliments par les consommateurs finaux.

Dr Vivianne Visschers

Fachhochschule Nordwestschweiz, Hochschule für Angewandte Psychologie

JPIAMR : recherche transnationale

Afin d'harmoniser la recherche sur les résistances au niveau international et de réaliser des projets en commun, 26 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 :

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 ?

Dr Laurent Poirel

Les composés bactériens résistants aux antibiotiques

Dr Qun Ren Zulan

Concilier la recherche du profit avec l'utilisation durable des antibiotiques

Prof. Stephan Harbarth

Réduire la consommation d'antibiotiques dans les élevages porcins thaïlandais

Dr Thomas Van Boeckel

Réduire les résistances aux antibiotiques dans le lisier

Dr David Drissner

Rendre les systèmes de santé résilients face à la résistance aux antibiotiques

Dr Didier Wernli

Améliorer la prescription d'antibiotiques avec une application pour smartphone

Dr Benedikt Huttner

DISRUPT – De nouvelles substances afin d'inhiber le développement des biofilms

Prof. Jan-Willem Veening

ANTIBIO-LAB : Prévenir les infections liées aux implants

Dr Thomas Fintan Moriarty

RIBOTARGET – Garder l'effet des antibiotiques sur l'une de leurs cibles principales

Prof. Erik Christian Böttger

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

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

Concilier la recherche du profit avec l'utilisation durable des antibiotiques

Nous développons et examinons un nouveau modèle incitatif qui favorise le développement de nouveaux antibiotiques. Ce modèle prévoit une prime octroyée aux fabricants de médicaments lorsque ces derniers conservent leur efficacité à long terme et ne créent que peu de résistance.

Nous analysons dans quelle mesure un système d'incitation encouragerait l'industrie à développer des antibiotiques particulièrement robustes face à la résistance et à s'engager en même temps pour leur utilisation modérée. Une prime serait attribuée à intervalles réguliers après l'introduction sur le marché d'un antibiotique qui conserve son efficacité et ne crée que peu de résistance. Si la somme versée est assez importante, les entreprises seront motivées à encourager une utilisation prudente. Avec des partenaires du Canada et de la Suède, nous analysons à l'aide de médicaments candidats en développement avancé (phase III) et de médicaments commercialisés, quelles bases universelles de calcul permettent de déterminer l'efficacité et l'utilité d'antibiotiques ainsi que le dessein optimal du système de primes.

Prof. Stephan Harbarth

Université de Genève, Department of Internal Medicine Specialties

Réduire la consommation d'antibiotiques dans les élevages porcins thaïlandais

En Thaïlande, l'augmentation rapide de la demande de viande accroît l'utilisation des antibiotiques dans les fermes. Nous développons des interventions qui améliorent la surveillance de la résistance antimicrobienne dans les élevages porcins en tenant compte des attitudes et pratiques des agriculteurs.

Afin de développer des interventions pour réduire la consommation d'antibiotiques dans les exploitations d'élevage porcin thaïlandaises, nous recensons la dissémination de résistances et les mettons en rapport avec des facteurs de risque. A cet égard, nous étudions les attitudes et pratiques d'éleveurs porcins. Nous comparons celles-ci avec des échantillons de bactéries résistantes aux antibiotiques chez les porcs, les agriculteurs et les membres de leurs communautés. Cette analyse engendre un modèle dans lequel il est possible de faire varier des paramètres, tels que la consommation d'antibiotiques ou l'élevage. Nous pouvons ainsi tester les conséquences de différentes mesures. Finalement, nous examinons si celles-ci peuvent être effectivement mises en relation avec une plus faible présence de résistances.

Dr Thomas Van Boeckel

ETH Zürich, Departement Umweltsystemwissenschaften

ReduceAMU IN PIGS

Thomas Van Boeckel met au point des cartes d'évaluation des risques en se fondant sur des données relatives aux antibiotiques et aux pratiques dans les élevages porcins.

Phase I:

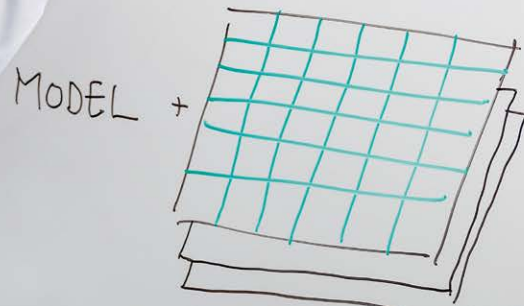
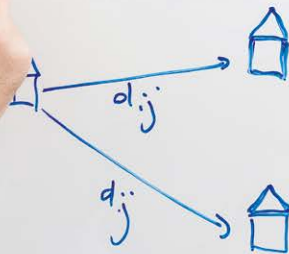
$$R_i = f\left(AMU_i, \text{Conc}_i, \sum_{i \neq j}^N \frac{1}{d_{ij}} \cdot AMU_{ij}\right)$$

+ $R_{ij} = f(\text{e.co.})$

②

RISK M

0



Réduire les résistances aux antibiotiques dans le lisier

Le lisier et le fumier utilisés dans l'agriculture comme engrais organiques sont touchés par de nombreuses résistances aux antibiotiques. Nous recherchons les traitements qui peuvent réduire le nombre et la multiplicité des résistances aux antibiotiques.

Les engrais organiques entraînent la libération de résistances aux antibiotiques sur les surfaces agricoles – il s'agit aussi bien d'agents résistants que de composantes génétiques individuelles importantes dans la formation de résistances. Le lisier et le fumier utilisés comme engrais provenant d'élevages porcins et de volaille contiennent une diversité particulièrement importante de gènes de résistance aux antibiotiques. Nous testons à quel point on peut réduire les résistances par le biais du compostage ou de la dégradation anaérobie. Parallèlement, nous relevons si une réduction dans l'engrais conduit à une diminution de gènes de résistance dans les sols et les plantes. Nous réalisons ces expériences en Suisse, alors que d'autres groupes de recherche testent les mêmes méthodes dans cinq autres pays.

Dr David Drissner

Agroscope Wädenswil, Institut für Lebensmittelwissenschaften

Rendre les systèmes de santé résilients face à la résistance aux antibiotiques

Des efforts considérables sont en cours dans le monde entier pour lutter contre la problématique de la résistance aux antibiotiques. Nous analysons celle-ci dans plusieurs pays. Notre objectif est d'identifier les facteurs qui rendent les pays résilients face à cet enjeu.

Tous les pays ne se trouvent pas dans la même situation pour aborder la problématique de la résistance aux antibiotiques. Le concept de « résilience » qui reflète la capacité d'un système à réagir aux perturbations, à s'adapter et à conserver ses fonctions vitales, permet d'analyser les facteurs qui sous-tendent la capacité des pays à faire au problème. Les fondements sous-jacents à la résilience de systèmes de santé sont cependant encore peu connus face à la résistance aux antibiotiques. Dans un projet de collaboration internationale, nous identifions et mesurons dans plusieurs études de cas et dans divers pays les facteurs déterminants, y compris les dimensions animales et écologiques.

Dr Didier Wernli

Université de Genève, Global Studies Institute

Améliorer la prescription d'antibiotiques avec une application pour smartphone

Nous voulons améliorer la prescription d'antibiotiques dans les hôpitaux. À cet égard, nous testons une application pour smartphones et tablettes qui apporte un soutien aux médecins lors du choix de l'antibiotique approprié.

Nous testons une application qui aide les médecins hospitaliers lors de la prescription d'antibiotiques. Cette application contient les recommandations de prescriptions d'antibiotiques ainsi que les données de résistances aux antibiotiques propres à chaque hôpital. Afin de vérifier l'effet de notre intervention, nous observons les pratiques de prescription des médecins utilisant l'application et les comparons à un groupe qui ne l'utilise pas. Cette étude se déroulera de façon simultanée dans différents pays d'Europe (Suisse, Pays-Bas, Suède, République tchèque) et au Canada afin d'évaluer l'application dans différents contextes.

Dr Benedikt Huttner

Hôpitaux Universitaires de Genève HUG, Département de Médecine Interne

DISRUPT – De nouvelles substances afin d'inhiber le développement des biofilms

Nous recherchons de nouvelles substances afin d'inhiber la formation des biofilms produits par les colonies bactériennes. De tels composés permettraient de prévenir de nombreuses infections provoquées par des agents pathogènes résistants ou tolérants aux antimicrobiens.

Les infections dues aux biofilms (couches denses de micro-organismes recouvrant différentes surfaces) sont difficiles à traiter par l'antibiothérapie, surtout lorsqu'elles sont causées par des agents pathogènes résistants. De nouvelles approches visent à développer des cibles, composés et outils novateurs afin de comprendre et de traiter ces infections à travers l'étude de quatre bactéries résistantes majeures : staphylocoques, pneumocoques, E. coli et Pseudomonas. Avec nos partenaires norvégiens et allemands, nous nous attachons à identifier des substances efficaces contre les biofilms et à élaborer des outils permettant de les appliquer à l'échelle pangénomique grâce aux plus récentes technologies de séquençage. Enfin, nous travaillons à élucider la manière dont ces substances agissent.

Prof. Jan-Willem Veening

Université de Lausanne, Département de Microbiologie Fondamentale

ANTIBIO-LAB : Prévenir les infections liées aux implants

Nous cherchons des supports adéquats pour pouvoir utiliser les virus bactériens – appelés bactériophages – de façon ciblée dans des colonies de bactéries. Cela permettrait de prévenir de nombreuses infections se développant autour des implants médicaux.

Certains virus, appelés bactériophages, sont hébergés par des bactéries. Ces dernières meurent lorsque les virus les quittent. Nous cherchons des matériaux adéquats qui puissent servir de support pour mettre à l'œuvre les bactériophages de façon ciblée contre les biofilms. Ces colonies bactériennes sont en effet responsables de nombreuses infections à germes résistants aux antibiotiques. Les partenaires suisses, allemands et belges impliqués dans le projet ont déjà pu montrer en laboratoire et chez l'être humain que les bactériophages conviennent pour ce type de thérapie. Nous mettons désormais nos différentes compétences en commun pour, d'une part, obtenir et reproduire des bactériophages adaptés, et d'autre part, développer des supports pour pouvoir les administrer aux patients.

Dr Thomas Fintan Moriarty

AO Research Institute Davos, Biomaterials & Tissue Engineering Program, Davos

RIBOTARGET – Garder l'effet des antibiotiques sur l'une de leurs cibles principales

De nombreux antibiotiques ne sont plus efficaces les cellules bactériennes sont devenues résistantes. Nous identifions donc de nouvelles structures cibles sur le ribosome et modifions des substances actives existantes afin de préserver l'effet thérapeutique des antibiotiques.

Le ribosome, l'« usine à protéines » des cellules, est l'une des cibles les plus importantes des antibiotiques. Mais, en présence de pathogènes multirésistants, les substances actives d'aujourd'hui ne peuvent plus attaquer le ribosome car elles ne peuvent plus s'y lier. Nous étudions donc des antibiotiques qui utilisent d'autres structures sur le ribosome ou des sites de fixation modifiés. Des partenaires de projet de six pays européens unissent leur expertise, afin d'identifier des structures cibles, réorienter les antibiotiques existants comme les aminoglycosides sur ces cibles et découvrir de nouveaux principes actifs. Nous analysons en détail leurs modes d'action et testons leur efficacité contre les principales bactéries résistantes aux antibiotiques (pathogènes de priorité 1 selon la liste de l'OMS).

Prof. Erik Christian Böttger

Universität Zürich, Institut für Medizinische Mikrobiologie

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

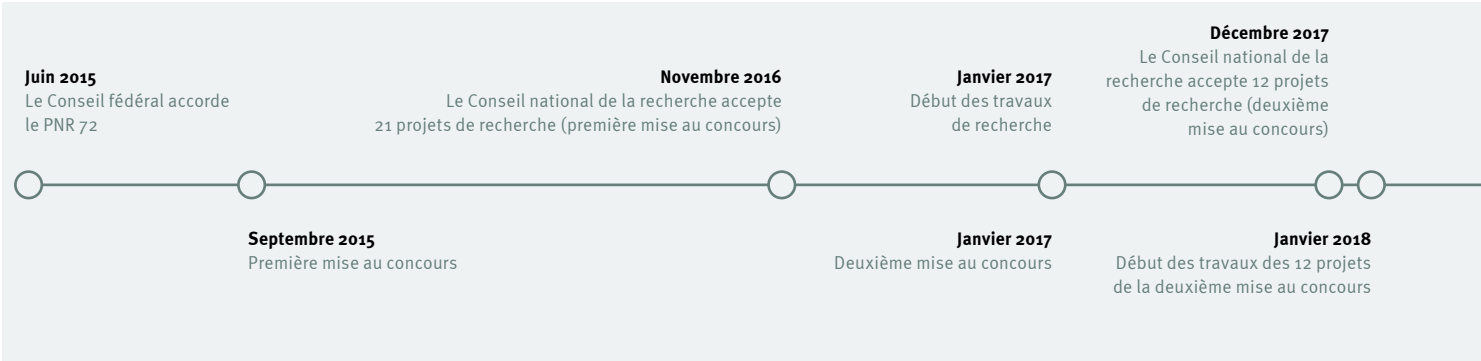
Les chercheurs de diverses disciplines se retrouvent au sein du PNR 72 pour relancer la lutte contre les résistances aux antimicrobiens. Cette approche interdisciplinaire est très prometteuse mais elle constitue également un grand défi en matière de communication entre scientifiques. Le PNR 72 offre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

Déroulement





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. Martinez

Departamento de Biotecnologia
Microbiana, Centro Nacional de
Biotecnologia, 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. Mathias Pletz

Zentrum für Infektionsmedizin und
Krankenhaushygiene, Universitäts-
klinikum Jena, Allemagne

Délégué du Conseil national de la recherche

Prof. Nicolas Rodondi

Institut de médecine de famille Berne/
Clinique Universitaire de Médecine
Interne Générale, Université de Berne

Représentante de l'Administration fédérale suisse

Nadine Metzger

Responsable du projet StAR domaine
animal, Office fédéral de la sécurité
alimentaire et des affaires vétérinaires
OSAV

Manager du programme

Dr Barbara Flückiger Schwarzenbach

FNS, Berne

Chargé du transfert de connaissances

Stéphane Praz

Leporis Communication, Zurich

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 3000 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
www.pnr72.ch

Impressum

Mars 2019

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.