

# AMÉLIORER L'EFFICACITÉ DES ANTIBIOTIQUES, ENDIGUER LES RÉSISTANCES

Conclusions et recommandations  
du Programme national de recherche  
« La résistance aux antimicrobiens »

# Table des matières

Avant-propos	3
Principaux résultats et recommandations du PNR 72	5
Contexte et bases du rapport	9
1 Situation initiale : la résistance aux antibiotiques progressive, et les contre-mesures ne sont pas encore suffisantes	11
2 La condition pour que les mesures marchent : savoir ce qui se passe	23
3 Freiner l'apparition de résistances : prévention et utilisation optimisée des antibiotiques	33
4 Vaincre les résistances existantes : les nouveaux antibiotiques	46
Vue d'ensemble des projets de recherche du PNR 72	55
Impressum	56

# Avant-propos

Quand nous avons lancé les travaux de recherche du PNR 72 en 2017, j'avais déjà conscience du grand danger que représentaient les résistances aux antibiotiques. Je n'aurais jamais imaginé qu'à peine trois ans plus tard, la pandémie de coronavirus nous donnerait à voir les immenses répercussions que peut avoir une seule maladie infectieuse pour laquelle il n'existait pas de médicaments. Quant à la résistance aux antibiotiques, cela représente potentiellement plusieurs pandémies en même temps. Toutes les bactéries peuvent devenir résistantes aux antibiotiques. Si le mouvement continue sur sa lancée, les conséquences seront terribles dans quelques années, parce que les antibiotiques sont un pilier de toute la médecine moderne. Ils soignent des infections qui seraient graves, voire fatales sans eux. Ils évitent les infections lors de presque toutes les opérations chirurgicales, des traitements anticancéreux et dans d'innombrables autres situations. S'ils ne font plus effet à cause des résistances, nous perdrons ce qui a peut-être été la plus importante conquête de la médecine.

Nous n'en arriverons pas forcément là. Au contraire : après cinq années de recherche dans le cadre du PNR 72, ma conclusion est prudemment optimiste. Optimiste, parce que nous pouvons faire quelque chose. La science montre comment nous pouvons réduire et améliorer l'utilisation des antibiotiques, comment nous pouvons mieux surveiller et endiguer précocement la propagation des germes résistants, comment nous pouvons améliorer le diagnostic et le traitement de ces infections. Il faut néanmoins qu'une chose soit claire : le problème des résistances va encore s'aggraver. Il ne suffira pas d'optimiser l'usage des antibiotiques, notamment en Suisse. Nous avons besoin de nouveaux antibiotiques qui vaincront les résistances actuelles et à venir. En la matière, il y a peu de raisons d'être optimiste. Bien que la recherche, y compris le PNR 72, apporte régulièrement son lot de découvertes, celles-ci ne passent pas le stade de l'application. Le problème n'est pas scientifique mais économique : il semble que le développement de nouveaux antibiotiques ne soit pas rentable.

3

Ainsi, même si je crois fermement que de nombreux résultats du PNR 72 pourront bientôt être mis en pratique, je voudrais souligner aussi que la Suisse, en particulier, ferait bien de changer de vitesse dans le développement des antibiotiques, parce qu'elle est en tête de l'innovation pharmaceutique dans le monde. Cela lui

crée des obligations. Cela crée aussi des perspectives, et cet investissement devrait se rentabiliser à l'avenir. C'est d'ailleurs vrai de tous les domaines d'action dans lesquels le PNR 72 suggère des solutions : en prenant les devants, nous éviterons non seulement une vaste crise, mais nous renforcerons les secteurs concernés, des soins de santé à la production animale jusqu'à l'industrie pharmaceutique. Les chercheuses et chercheurs du PNR 72 ont ouvert de nombreuses pistes pour y parvenir. Je veux les en remercier ici.

Joachim Frey

Président du comité de direction du PNR 72

# Principaux résultats et recommandations du PNR 72

## Nouvelles découvertes et instruments pour la pratique

Le Programme national de recherche «La résistance aux antimicrobiens» (PNR 72) a produit beaucoup de nouvelles connaissances et de nouveaux instruments. Certains de ces résultats permettent d'agir vite et de façon ciblée, comme les mesures qui limitent la propagation des résistances aux interfaces importantes ou celles qui réduisent et améliorent, de façon démontrée, l'utilisation des antibiotiques. D'autres demandent une planification à plus long terme, faisant intervenir différents acteurs. C'est le cas notamment de la mise en place d'un système de surveillance des antibiorésistances basé sur les données génétiques des agents pathogènes bactériens et impliquant aussi bien les humains que les animaux et l'environnement.

## De nombreuses mesures peuvent être mises en place dans le cadre de la stratégie nationale existante

Qu'il s'agisse de nouvelles techniques de diagnostic ou de méthodes d'exploitation visant la prévention, de nombreuses mesures affectent directement la pratique de certains établissements ou professionnel-le-s, par exemple dans la production animale, les cliniques de médecine humaine et vétérinaire ou les cabinets des médecins de famille. Les associations et organisations professionnelles thématiques ont cependant un rôle important à jouer pour établir de nouvelles normes, et c'est au politique et à l'administration qu'il revient de créer les conditions-cadres et obligations requises pour cela. Les directions cantonales de la santé et de l'agriculture occupent une place cruciale à cet égard. Au niveau national, la Stratégie Antibiorésistance (StAR) constitue un cadre approprié, dans lequel la Confédération peut lancer la mise en œuvre de ces mesures et coordonner les différents acteurs principaux.

## Appel à agir résolument pour le développement des antibiotiques

Les recherches du PNR 72 ont aussi mis en lumière des approches très prometteuses pour de nouveaux antibiotiques innovants. Malheureusement, le marché des antibiotiques n'est pas rentable à l'heure actuelle, et il y a une pénurie de partenaires industriels désireux de s'appuyer sur la recherche académique en finançant la tâche coûteuse de développer des médicaments utilisables. Ce problème ne sera pas résolu par les innovations scientifiques. C'est à la politique d'agir : c'est à son niveau que de nouvelles conditions-cadres doivent être fixées sur le marché des antibiotiques, afin que les risques financiers liés au développement des médicaments valent d'être courus, même pour les nouveaux antibiotiques. La Suisse, en tête du peloton dans le domaine de la pharmacologie et des biotechnologies, a la capacité de jouer un rôle de pionnier et d'agir de manière décisive dans ce domaine.

## Résultats et recommandations dans trois domaines d'action

### 1 La condition pour que les mesures marchent: savoir ce qui se passe

À l'aide des technologies de séquençage des gènes, les chercheuses et chercheurs du PNR 72 ont découvert des interfaces et des relations importantes avec la propagation des antibiorésistances. On peut citer comme exemple la transmission de pathogènes multirésistants des animaux aux employé·e·s de cliniques vétérinaires ou la mise en évidence de concentrations accrues de gènes de résistance dans les effluents des stations d'épuration. Beaucoup de ces observations débouchent sur des mesures concrètes contre la propagation des résistances aux antibiotiques.

La nouvelle technologie de séquençage du génome entier est particulièrement prometteuse: en associant les données génétiques de bactéries pathogènes et commensales résistantes identifiés en médecine humaine et en médecine vétérinaire de même que dans l'environnement, elle permet de retracer les voies de propagation des résistances de façon détaillée dans tous les domaines. Dans le cadre d'un projet du PNR 72, une équipe a créé une base de données qui rend cette identification possible: la Swiss Pathogen Surveillance Platform (SPSP), qui est à la base d'une surveillance des antibiorésistances beaucoup plus large que jusqu'à présent.

### Le PNR 72 conseille

- de prendre, aux interfaces où se propagent les résistances qui ont été mises en évidence dans le cadre du programme, des mesures permettant d'interrompre les chaînes de transmission;
- de compléter la surveillance de résistance aux antibiotiques dans tous les domaines (humain, animal et environnemental) par des données de séquençage du génome entier et d'analyser ces données dans leur ensemble.

## 2 Freiner l'apparition et la propagation des résistances : prévention et utilisation optimisée des antibiotiques

Les chercheuses et chercheurs du PNR 72 ont mis au point des moyens et des interventions pour aider les professionnel-le-s dans la prescription des antibiotiques. Ainsi, le nouvel outil en ligne AntibioticScout a déjà trouvé sa place dans la pratique en médecine vétérinaire. Un nouveau concept d'élevage des veaux donne également des résultats remarquables : grâce à ses mesures de prévention, le concept du « veau de plein air » empêche les infections et réduit ainsi de près de 80 % l'utilisation d'antibiotiques.

En médecine humaine, plusieurs études pratiques ont montré que des interventions appropriées encourageaient une utilisation plus ciblée des antibiotiques. Plusieurs facteurs de réussite ont ainsi pu être identifiés. Entre autres, la surveillance des prescriptions d'antibiotiques est cruciale, mais elle n'existe pas encore pour les soins de premier recours. Une équipe de projet a mis au point une méthode qui permettrait de la réaliser avec les données déjà relevées dans la pratique courante. Enfin, grâce à une nouvelle approche du diagnostic, des médecins de famille participant à une étude ont prescrit près d'un tiers de moins d'antibiotiques contre les infections respiratoires.

La rapidité et la précision du diagnostic étant indispensables à de bonnes pratiques de prescription des antibiotiques, plusieurs projets du PNR 72 se sont intéressés à des tests tout à fait nouveaux, donnant des résultats plus rapidement que les méthodes usuelles. Certains sont déjà utilisés dans la pratique aujourd'hui. D'autres sont loin de ce but, mais montrent qu'il est possible, sur le principe, d'accélérer énormément le diagnostic.

### Le PNR 72 conseille

- de poursuivre assidûment les efforts au niveau fédéral visant l'amélioration du bien-être et de la santé des animaux et de porter une attention accrue dans ce domaine sur la prévention des infections dans les exploitations ;
- d'enrichir constamment les lignes directrices thérapeutiques dans le domaine vétérinaire et d'y intégrer l'outil en ligne AntibioticScout ;
- de mettre en application des programmes à long terme de gestion des antibiotiques dans les hôpitaux, en suivant les critères du Centre national de prévention des infections (Swissnoso) et en tenant compte des nouvelles données fournies par le PNR 72 ;
- d'élaborer, pour les soins de premier recours en médecine humaine, une stratégie nationale incitant à une prescription judicieuse des antibiotiques ;
- d'accélérer les procédures d'autorisation de mise sur le marché des nouvelles méthodes de diagnostic et de rembourser de manière adéquate leur utilisation dans la pratique.

### 3 Vaincre les résistances existantes : les nouveaux antibiotiques

Les chercheuses et chercheurs du PNR 72 ont découvert et généré plusieurs nouvelles substances antibiotiques capables de vaincre les résistances existantes. Il s'agit aussi bien de substances naturelles inconnues jusque-là que de molécules synthétiques. Quelques projets ont en outre proposé de nouvelles méthodes pour la recherche systématique d'autres substances actives.

Malgré les promesses des travaux réalisés dans le cadre du PNR 72 et la reconnaissance internationale, un seul projet a vu ses résultats passer au stade du développement d'un médicament clinique. Le peu d'intérêt du secteur pharmaceutique pour les nouveaux antibiotiques s'explique par leur faible prix. En outre, les nouvelles molécules sont destinées à être gardées en réserve et utilisées avec parcimonie, ce qui limite le volume de leurs ventes. À cause de ces raisons économiques, la plupart des grands laboratoires pharmaceutiques et des investisseurs se sont retirés de ce segment.

#### Le PNR 72 conseille

- d'offrir de nouvelles incitations économiques, grâce auxquelles l'industrie verra un intérêt à conduire des programmes durables et diversifiés de développement d'antibiotiques ;
- de jouer un rôle actif dans les initiatives internationales assurant le développement et l'accessibilité des nouveaux antibiotiques ;
- d'assurer le financement de recherches fondamentales d'excellence et du développement clinique des antibiotiques en Suisse.

# Contexte et bases du rapport

## PNR 72 : un programme de recherche complet sur la résistance aux antibiotiques

Le problème de la résistance aux antibiotiques est de plus en plus pressant. C'est pour y répondre que le Fonds national suisse de la recherche scientifique, mandaté en 2015 par le Conseil fédéral, a lancé le Programme national de recherche « La résistance aux antimicrobiens » (PNR 72). Ce programme a été planifié en coordination avec la Stratégie nationale Antibiorésistance (StAR).

Dans le cadre du PNR 72, les scientifiques ont exploré de nouvelles pistes de solution pendant cinq ans, dans le cadre de 33 projets menés dans des universités et hautes écoles suisses ainsi que de douze projets internationaux relevant de l'Initiative de programmation conjointe européenne sur la résistance aux antimicrobiens (JPIAMR). Leur but était de contribuer

- à endiguer la propagation des agents pathogènes résistants aux antibiotiques ;
- à utiliser les antibiotiques de façon plus raisonnée ;
- à mieux traiter les infections dues à des germes résistants aux antibiotiques.

## Analyses et recommandations en trois synthèses thématiques

Les chercheuses et chercheurs du PNR 72 ont analysé ensemble leurs résultats et discuté des trois buts principaux du programme avec des représentant·e·s de nombreuses institutions nationales et internationales de la pratique et de la politique. Ces processus ont donné naissance à trois synthèses thématiques.

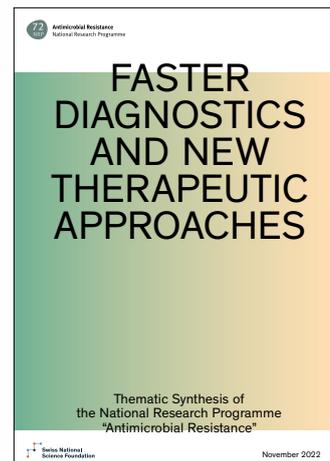
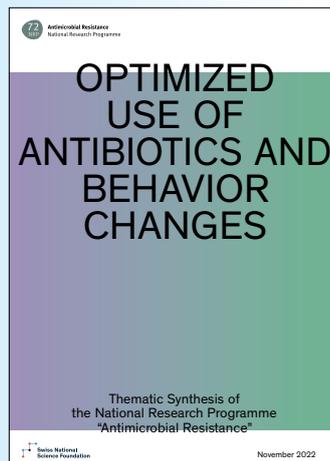
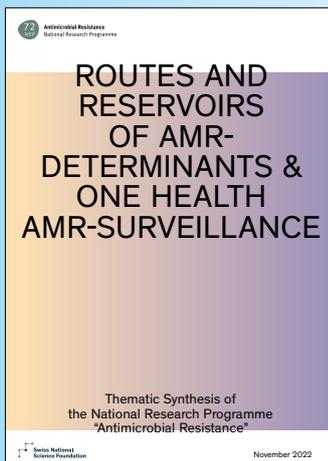
Rédigées chacune par un groupe de travail composé de scientifiques du PNR 72, celles-ci expliquent les principes qui sous-tendent chaque thème, résument les nouvelles découvertes du PNR 72 et formulent des recommandations d'action axées sur la pratique. Disponibles en anglais, elles s'adressent aux spécialistes comme aux membres du grand public qui s'intéressent à la science.

- Apparition, modes de propagation et surveillance des résistances aux antibiotiques  
(*Routes and reservoirs of AMR-determinants & One Health AMR-surveillance*)
- Utilisation optimisée des antibiotiques et changement de comportements en médecine humaine et vétérinaire, dans l'agriculture et au niveau des consommateur·trice·s  
(*Optimized use of antibiotics and behavior changes*)
- Diagnostics plus rapides et nouveaux traitements  
(*Faster diagnostics and new therapeutic approaches*)

## Résumé du programme du PNR 72 : une orientation stratégique

Les trois synthèses thématiques sont, avec les résultats de chaque projet de recherche, la principale source du présent résumé du programme. Ce dernier s'adresse aux responsables de la pratique et de la politique, mais aussi au grand public. Le comité de direction y résume, dans un esprit d'orientation stratégique, les principaux enjeux, domaines d'action et mesures qu'il voit transparaître dans les travaux du PNR 72.

Toutes les informations de fond et les résultats du PNR 72 se trouvent sur le site [www.pnr72.ch](http://www.pnr72.ch)



1

Situation initiale :  
la résistance  
aux antibiotiques progresse,  
et les contre-mesures  
ne sont pas encore suffisantes

## Les antibiotiques sont un pilier crucial de la médecine moderne

Les antibiotiques agissent contre les infections causées par des bactéries. Ils font partie des médicaments les plus utilisés, en médecine humaine comme en médecine vétérinaire. Largement disponibles depuis le milieu des années 1940, ils ont considérablement allongé l'espérance de vie moyenne dans une grande partie du monde. Il est désormais possible de guérir de nombreuses maladies infectieuses graves qui représentaient la cause de décès la plus fréquente avant l'ère des antibiotiques : tuberculose, syphilis, typhus, pneumonie, mais aussi les septicémies qui pouvaient survenir après la moindre plaie.

Les antibiotiques sont utilisés aujourd'hui dans presque tous les domaines de la médecine. En Suisse, sur une année donnée, une personne sur cinq prend des antibiotiques, et même la moitié des patient·e·s hospitalisé·e·s. En effet, outre le traitement de base des infections, les antibiotiques sont aujourd'hui indispensables dans de nombreuses disciplines, de la chirurgie au traitement des cancers (voir le graphique de la page suivante).

Différentes molécules sont utilisées, selon le domaine d'indication et l'agent pathogène : les antibiotiques à spectre large agissent sur de nombreux pathogènes différents, ceux à spectre étroit visent spécifiquement des groupes de bactéries précis. Il existe actuellement 14 classes d'antibiotiques, dont les modes d'action sont différents. Certains tuent directement les bactéries, d'autres les empêchent de se reproduire et stoppent ainsi également l'infection.

## Les antibiotiques en médecine humaine

Grâce aux antibiotiques, on peut traiter des infections bactériennes telles que les septicémies, les infections urinaires, les pneumonies ou encore la borréliose transmise par les tiques. Ils sont indispensables aussi en prévention dans de nombreux domaines, des interventions chirurgicales telles que les transplantations d'organes ou les opérations du coeur aux chimiothérapies anticancéreuses en passant par la médecine dentaire.



## La résistance aux antibiotiques compromet leur efficacité

Pourtant, l'immense utilité des antibiotiques pour la santé individuelle et publique est fragile et menacée par les résistances aux antibiotiques. En effet, les bactéries peuvent devenir résistantes aux antibiotiques. Les infections à germes résistants sont difficiles (et de plus en plus souvent impossibles) à traiter.

Sur le principe, la résistance des bactéries à certains antibiotiques est le résultat du hasard : quand leurs gènes changent, cela a pour résultat que certains de leurs constituants (p. ex. des protéines) changent, voire disparaissent. Si le changement affecte exactement la structure visée par un antibiotique donné, celui-ci perd toute efficacité.

Ces changements génétiques peuvent être de deux ordres :

- Mutation : pour se reproduire, les bactéries dédoublent leurs chromosomes. Lors de cette duplication des erreurs se produisent à maintes reprises, et les bactéries de la génération suivante ont alors des caractéristiques légèrement différentes. Parfois, le changement leur confère une résistance aux antibiotiques.
- Transfert horizontal de gènes : les bactéries peuvent se transmettre les unes aux autres des éléments génétiques mobiles et intégrer ceux-ci dans leur propre patrimoine génétique. Ces nouvelles caractéristiques génétiques acquises produisent parfois une résistance à un antibiotique donné.

Même si quelques bactéries seulement développent initialement une résistance, celle-ci peut rapidement se transmettre à une population entière. En effet, lorsqu'une population de bactéries vient en contact avec un antibiotique, seules celles qui lui résistent survivent. Sans concurrence, elles peuvent se multiplier et leurs gènes se propagent à toute la population.

Ces processus de sélection se déroulent dans la nature depuis des millions d'années, puisque de nombreux micro-organismes produisent des substances ayant une action antibiotique pour se protéger de bactéries ennemies. Ils sont cependant accélérés quand les antibiotiques sont utilisés comme médicaments : plus les bactéries y sont exposées, plus la sélection est fréquente et plus les bactéries deviennent résistantes à ces molécules précises.

## Les résistances aux antibiotiques se propagent dans le monde entier via les humains, les animaux et l'environnement

En médecine humaine et en médecine vétérinaire, les agents pathogènes peuvent développer des résistances aux antibiotiques utilisés. Une fois constituées, ces résistances peuvent se propager dans tout le système biologique composé des humains, des animaux et de l'environnement, car de nombreuses espèces bactériennes colonisent aussi bien les uns que les autres. En outre, les bactéries peuvent aussi transmettre la source génétique de la résistance aux antibiotiques à d'autres espèces bactériennes, par le transfert horizontal de gènes de résistance.

Il en résulte de multiples chaînes de transmission auxquelles de nombreuses espèces bactériennes peuvent potentiellement participer, par-delà les limites des écosystèmes. En outre, les voies complexes de propagation des résistances bactériennes sont devenues de plus en plus planétaires ces dernières décennies. Le commerce international et les voyages accélèrent cette propagation mondiale.

On se rend donc compte que le problème de la résistance ne peut être endigué que par une approche tenant compte du fait que la santé des êtres humains et des animaux est étroitement liée, et liée aussi à celle de l'environnement. On parle de l'approche One Health (Une seule santé).

## Propagation des résistances aux antibiotiques

Les agents pathogènes résistants et les gènes de résistance aux antibiotiques se propagent à l'échelle locale et planétaire via les êtres humains, les animaux et l'environnement. Comme la santé de l'espèce humaine et des animaux est étroitement liée, le maître-mot est « One Health » (Une seule santé).



## La résistance aux antibiotiques augmente dans le monde entier, et avec elle la mortalité et les complications

Si les résistances aux antibiotiques augmentent dans le monde entier depuis des années, il n'y a pas de chiffres précis de la situation mondiale, car il n'existe pas de surveillance systématique dans de vastes parties du monde, notamment les pays et les régions considérés comme des points chauds d'apparition et de propagation de nouvelles résistances, comme l'Asie du Sud-Est et certaines parties de l'Amérique du Sud. C'est justement dans ces régions que l'on rencontre de plus en plus souvent des agents pathogènes résistants à plusieurs antibiotiques, voire à toutes les molécules disponibles : les pathogènes dits multirésistants.

Selon les calculs, les bactéries antibiorésistantes ont causé directement plus de 1,25 million de morts en 2019. La menace est lourde même dans les régions où les chiffres sont relativement bas : en 2019, en Europe de l'Ouest, plus de 51 000 personnes sont décédées des suites d'une infection à germes résistants. Le nombre de cas où l'infection n'est pas fatale mais entraîne des complications importantes et des maladies graves est encore plus élevé.<sup>1</sup>

Les prévisions pour l'avenir tablent sur une poursuite de cette hausse. Les spécialistes sont unanimes : si cela continue ainsi, les maladies infectieuses redeviendront l'une des premières causes de mortalité dans le monde d'ici le milieu de ce siècle, avec des millions de décès chaque année à cause des résistances croissantes aux antibiotiques. Cette évolution sera lourde de conséquences dans d'autres domaines de la société et très coûteuse à cause de l'augmentation des frais de santé et des pertes de production.

Les préoccupations à l'égard de la baisse d'efficacité des antibiotiques concernent avant tout la médecine humaine et la santé humaine. Cependant, les bactéries sont aussi de plus en plus résistantes chez les animaux, notamment les animaux d'élevage, et compromettent leur bien-être. Les points chauds régionaux coïncident, dans une grande mesure, avec ceux des résistances importantes en médecine humaine.<sup>2</sup>

### De plus en plus de décès et de complications en Suisse aussi

Par rapport à d'autres pays, la Suisse est encore peu affectée par la résistance aux antibiotiques. Il n'en reste pas moins que le nombre de décès y a doublé entre 2010 et 2019, passant de 150 à près de 300 par an. Dans le même temps, le nombre total d'infections par des pathogènes résistants nécessitant des soins médicaux spéciaux a augmenté de près de 3000 à plus de 6000.<sup>3</sup>

Cela dit, toutes les bactéries pathogènes ne deviennent pas de plus en plus résistantes (voir page 17). On constate plutôt des tendances différentes depuis l'introduction en Suisse d'une surveillance systématique de certaines espèces, en 2004 : certaines résistances ont fortement augmenté chez certains pathogènes, d'autres ont peu évolué chez d'autres espèces, voire légèrement reculé.<sup>4</sup>

La situation est similaire parmi les animaux d'élevage, mais les taux de résistance peuvent être nettement plus élevés. On observe cependant, là aussi, des tendances différentes, non seulement selon l'espèce bactérienne et l'antibiotique en question, mais aussi selon l'espèce animale (voir page 18).

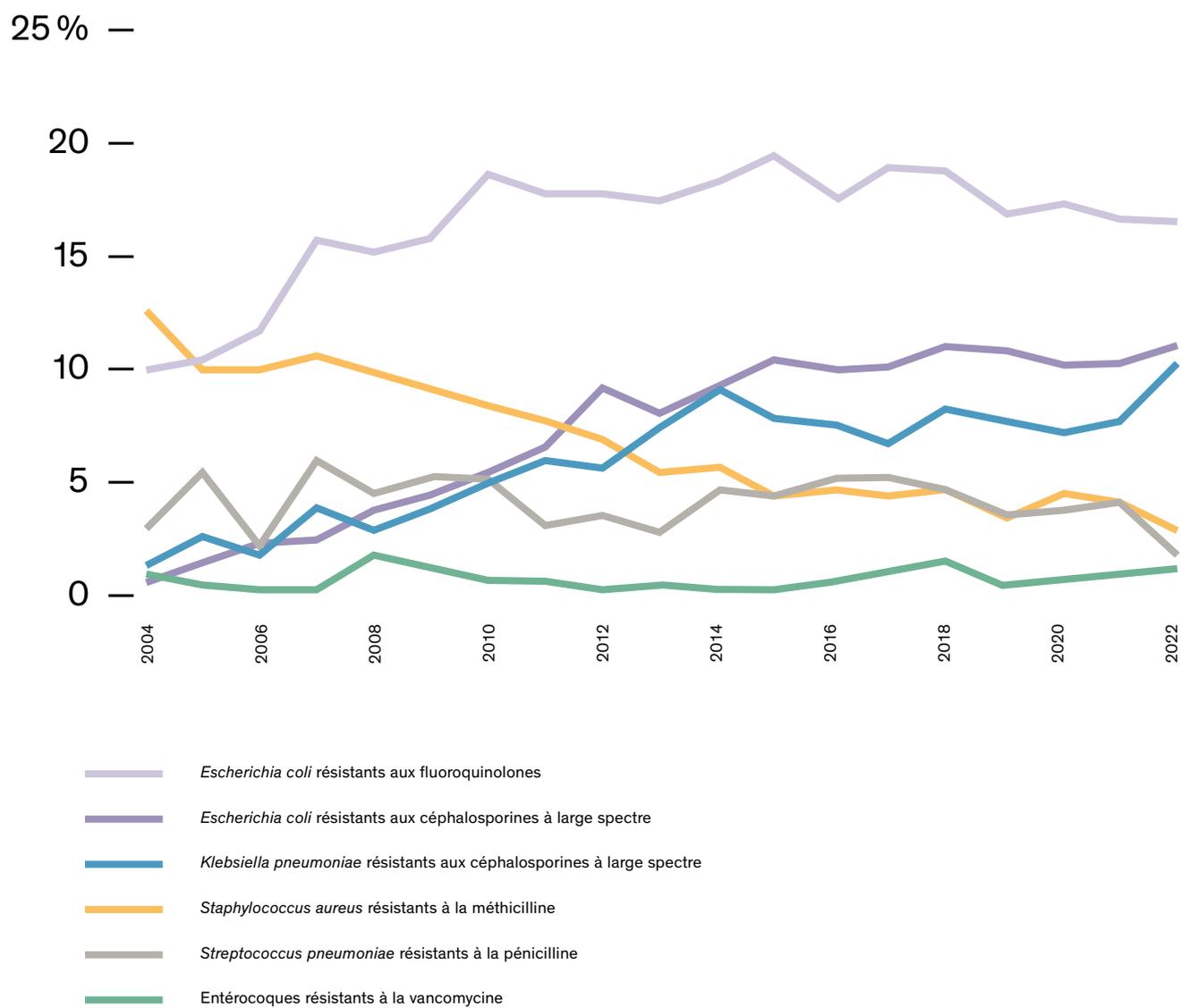
<sup>1</sup> Murray CJL et al.: Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet (2022)

<sup>2</sup> Van Boeckel TP et al.: Global trends in antimicrobial resistance in animals in low- and middle-income countries. Science (2019)

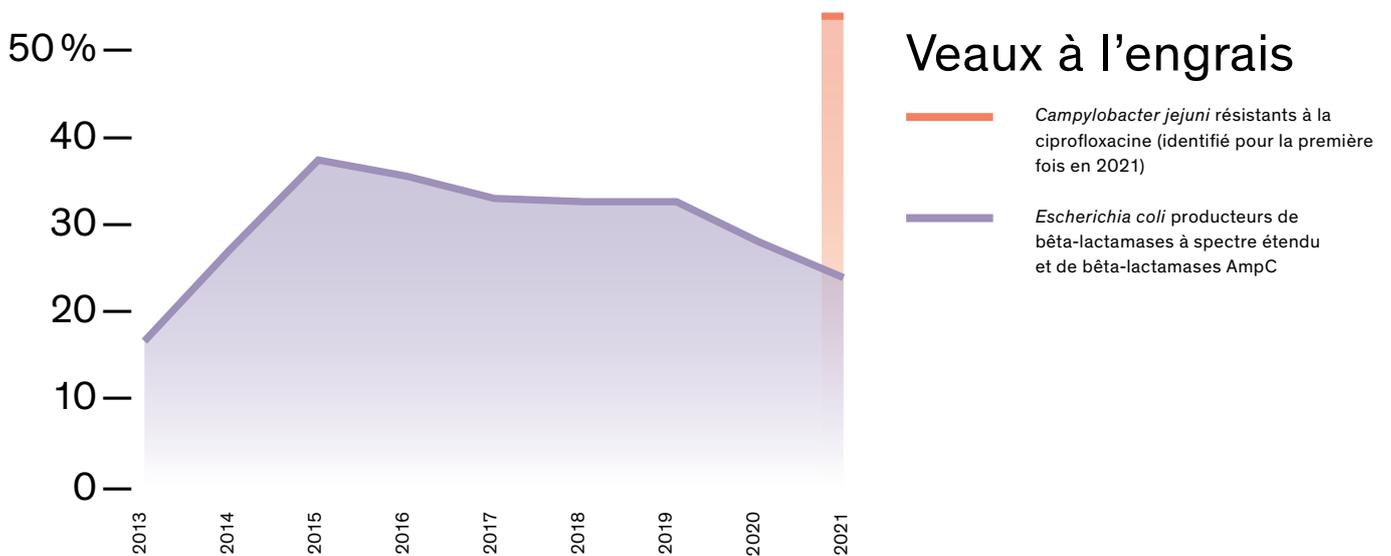
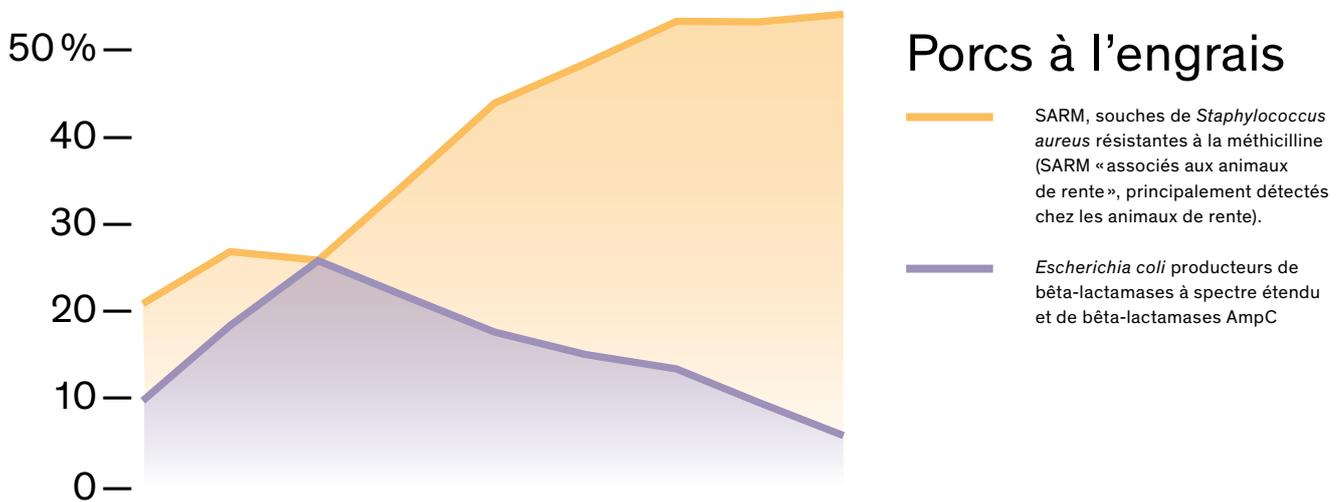
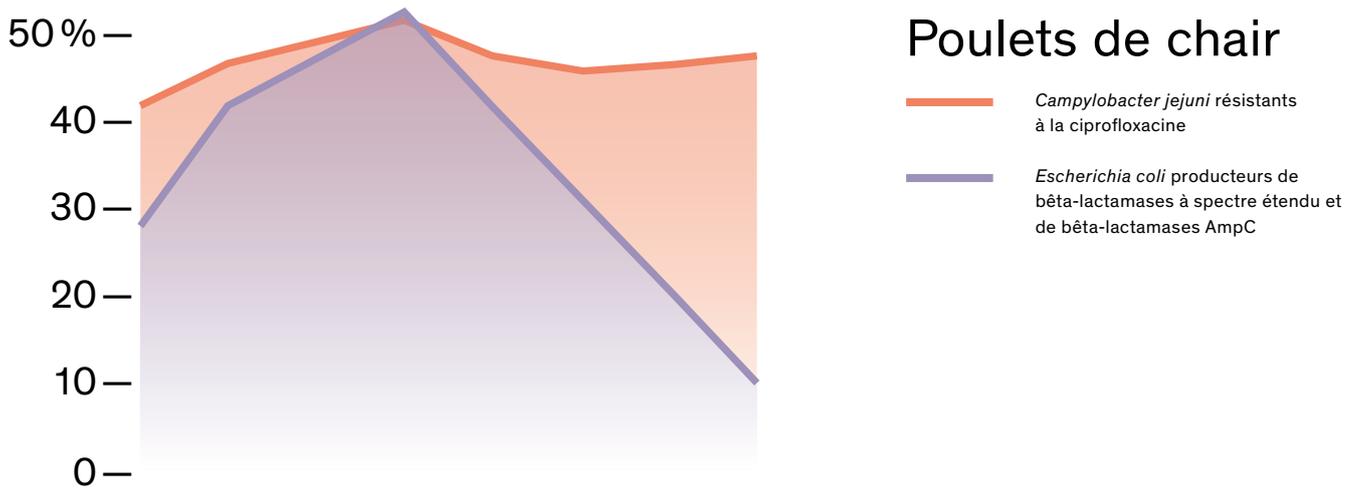
<sup>3</sup> Gasser M, Kronenberg A, and the Swiss Centre for Antibiotic Resistance (ANRESIS): Attributable deaths and disability-adjusted life-years (DALYs) caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in Switzerland from 2010 to 2019. ECCMID – European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, en ligne (2021)

<sup>4</sup> Office fédéral de la santé publique (OFSP): Swiss Antibiotic Resistance Report 2022. OFSP (2022)

## Situation des résistances chez les humains en Suisse



# Situation des résistances chez les animaux de rente en Suisse



## Le mauvais usage des antibiotiques et les circulations internationales contribuent à aggraver le problème

L'utilisation inutile ou incorrecte des antibiotiques en médecine humaine ou animale favorise l'apparition de résistances. Leur administration à des fins non médicales, par exemple pour stimuler la croissance des animaux d'élevage, a le même effet (et elle est interdite en Suisse depuis 1999). En effet, une dose sous-optimale va tuer de nombreuses bactéries, mais pas toujours celles qui présentent déjà une faible résistance. Si ce processus se répète plusieurs fois, il fait progresser à chaque fois la sélection des souches bactériennes les plus résistantes. Une fois constituées, les résistances aux antibiotiques peuvent se propager à l'échelle régionale et planétaire, à cause du commerce international et des voyages.

## L'explosion des antibiotiques dans le monde

En seulement 20 ans, la consommation d'antibiotiques en médecine humaine a augmenté d'environ 50 % dans le monde.<sup>5</sup> La croissance la plus forte a été mesurée dans les pays où les antibiotiques sont devenus plus accessibles. La quantité d'antibiotiques employée en médecine vétérinaire a aussi nettement progressé dans le même temps. Cette tendance ne va pas s'arrêter. Elle résulte surtout de l'intensification de la production et de la consommation de viande dans les grands pays émergents, tels que l'Inde, le Brésil, la Chine et la Russie. La plupart des pays européens sont parvenus, quant à eux, à réduire l'emploi des antibiotiques dans la production animale ces dernières années.

## La consommation d'antibiotiques en Suisse : stable ou en légère baisse en médecine humaine, en baisse dans la production animale

En Suisse, la consommation d'antibiotiques est restée stable dans les hôpitaux et a légèrement baissé en médecine ambulatoire ces dernières années. De manière générale, elle est plutôt faible par rapport aux autres pays européens.

Dans la production animale, la quantité totale d'antibiotiques vendus est en nette baisse depuis plusieurs années, y compris celle des classes d'antibiotiques cruciales en médecine humaine, qui ne doivent pas être utilisées en médecine vétérinaire dans la mesure du possible afin d'éviter le développement de résistances. Comme le développement des résistances, l'utilisation des antibiotiques suit des tendances différentes selon les molécules et les espèces animales.

## De nouveaux antibiotiques sont nécessaires mais tardent à venir

De plus en plus d'infections à germes multirésistants sont très difficiles, voire désormais impossibles à traiter. Le monde entier a besoin de nouveaux antibiotiques capables de vaincre les résistances établies, mais on n'en a quasiment plus développé depuis des années. Au contraire, la plupart des antibiotiques employés en médecine aujourd'hui sont apparus pendant « l'âge d'or des antibiotiques », entre 1940 et 1960.

Selon l'OMS, le développement de nouveaux antibiotiques est actuellement insuffisant, et de loin. De fait, presque tous les grands laboratoires pharmaceutiques ont aujourd'hui cessé leurs recherches sur les antibiotiques, pour une raison simple : il n'y a que peu ou pas d'argent à y gagner. Leur utilisation est généralement de courte durée, et leur prix est très bas. En outre, l'utilisation de nouveaux antibiotiques serait restreinte dès le début, car on les garderait en réserve le plus longtemps possible pour les cas dans lesquels aucun autre médicament n'agirait à cause des résistances.

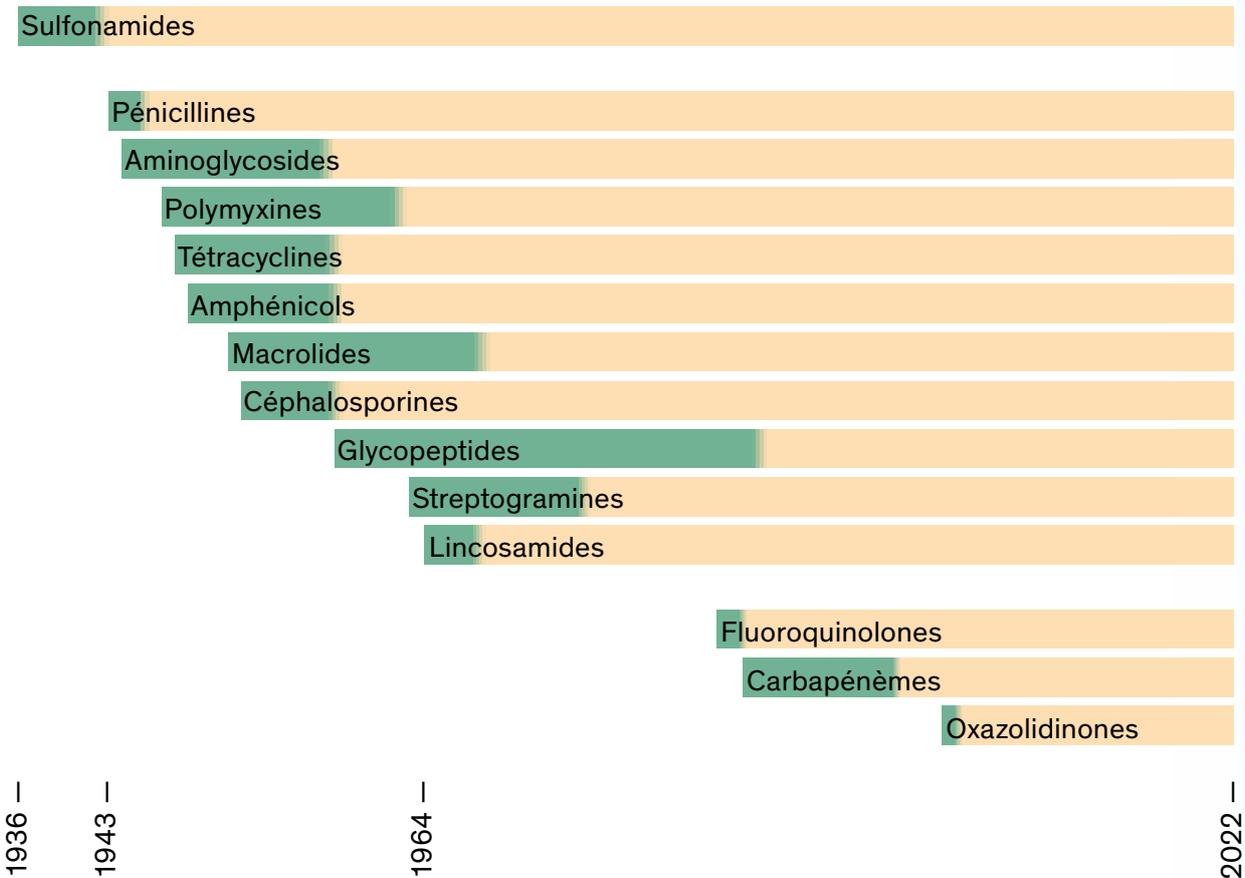
En 2021, moins de 30 substances ayant une activité antibiotique et susceptibles d'être efficaces sur les pathogènes importants se trouvaient en développement clinique.<sup>6</sup> La même année, il y avait plus de 6000 anticancéreux, bien plus lucratifs, en cours de développement.<sup>7</sup>

<sup>6</sup> WHO: 2021 Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis. WHO (2022)

<sup>7</sup> Mark Ratner : Oncology Market Trends: Predictive Biomarkers, New IO Targets And Tougher Competition. [invivo.pharmaintelligence.informa.com](https://www.invivo.pharmaintelligence.informa.com), en ligne (2022)

# Mise sur le marché des principales classes d'antibiotiques

La majorité des classes d'antibiotiques utilisées actuellement ont été découvertes et développées comme médicaments entre 1940 et 1960. Les bactéries ont développé des résistances contre toutes ces molécules (indiquées par le changement de couleur dans le graphique). Le besoin de nouveaux antibiotiques est donc pressant, mais il n'y a presque plus eu de nouvelles mises sur le marché depuis les années 1970.



## En bref : le problème s'aggrave, et les mesures prises à ce jour n'ont pas freiné cette évolution

Les résistances aux antibiotiques sont devenues un problème de santé publique dans le monde entier. Par rapport à d'autres pays, la Suisse est encore peu affectée : les risques individuels d'échec du traitement dû à une résistance bactérienne sont faibles, et il n'y a pas de menace aiguë sur la santé publique. La tendance n'en reste pas moins clairement à l'aggravation du problème, en Suisse comme dans le reste du monde.

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a reconnu le danger des antibiorésistances et a lancé en 2014 un plan d'action global dont de nombreux pays se sont inspirés pour prendre des mesures. L'approche One Health (Une seule santé) constitue un élément central des programmes nationaux et internationaux. Elle sous-tend également la Stratégie Antibiorésistance (StAR) que la Confédération a lancée en 2015 et dans le cadre de laquelle plusieurs offices fédéraux coordonnent les nombreux efforts mobilisés dans les domaines de la médecine humaine et la médecine vétérinaire, de l'agriculture et de l'environnement.

Les dynamiques de la résistance, de l'usage des antibiotiques et du développement de nouvelles substances actives dans le monde montrent cependant que les mesures prises jusqu'ici ne suffisent pas.

2

La condition pour  
que les mesures marchent :  
savoir ce qui se passe

## La surveillance de l'antibiorésistance et de la consommation d'antibiotiques est à la base des mesures

Les mesures ciblées contre la propagation des antibiorésistances se fondent sur la connaissance des phénomènes à l'œuvre. Il est important de disposer de données actualisées sur les germes résistants, mais aussi sur l'utilisation des antibiotiques. Ces informations sont fondamentales pour

- identifier les foyers de bactéries résistantes et endiguer leur propagation, que ce soit au sein des établissements (p. ex. dans un hôpital) ou à l'échelle régionale et mondiale ;
- adapter sans relâche la pratique clinique de diagnostic et de traitement à l'évolution de la situation. Cela est bénéfique pour les patient·e·s, d'une part, et freine l'apparition de nouvelles résistances, d'autre part ;
- cibler spécifiquement le développement de nouveaux traitements sur les germes antibiorésistants qui posent des problèmes de santé publique ;
- étayer par des données probantes les décisions de politique nationale à moyen et à long terme ;
- vérifier l'efficacité des mesures mises en œuvre.

Ainsi, de plus en plus de pays et d'organisations internationales dressent un état des lieux systématique de l'état des antibiorésistances et de la consommation d'antibiotiques. Les réseaux de surveillance internationaux les plus importants sont le Système mondial de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (GLASS) de l'OMS et le Réseau européen de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (EARS-Net) de l'UE. Tous deux reçoivent des données des pays participants et les regroupent pour obtenir une image d'ensemble. La Suisse, elle aussi, transmet des données à ces réseaux.

## La surveillance en Suisse, bonne mais encore lacunaire

En médecine humaine, c'est le Centre suisse pour le contrôle de l'antibiorésistance (ANRESIS) qui centralise et analyse les signalements d'agents pathogènes résistants et les chiffres de la consommation d'antibiotiques dans les hôpitaux. En médecine vétérinaire et dans le domaine des produits alimentaires, une surveillance constante des résistances est en place dans l'élevage et l'industrie de la viande et des produits laitiers. C'est le Centre des zoonoses, des maladies animales d'origine bactérienne et de l'antibiorésistance (ZOBA) qui en est chargé. Enfin, depuis 2019, les vétérinaires déclarent toutes leurs prescriptions d'antibiotiques à une base de données centrale (SI ABV). Le Centre national de référence pour la détection précoce des résistances émergentes aux antibiotiques (NARA), qui est équipé pour identifier et caractériser les nouvelles résistances, même inconnues jusque-là, est un autre organe de surveillance important.

La consommation d'antibiotiques dans les soins ambulatoires, au cabinet des médecins de famille, n'est pas encore inventoriée systématiquement, alors que c'est là que l'on utilise le plus d'antibiotiques en médecine humaine.

Dans le cadre d'un projet du PNR 72, une équipe de l'Université de Bâle a développé une solution pragmatique pour suivre les pratiques de prescription des médecins de famille : elle a utilisé les données de facturation des caisses-maladie pour savoir quand et dans quel cabinet telle patiente ou tel patient avait reçu un antibiotique. L'analyse d'un nombre suffisant de données de patient·e·s a permis de se faire une idée des pratiques de prescription des médecins. L'équipe a développé des processus automatisés pour réunir toutes les informations nécessaires provenant de différentes caisses, sous les formats et les structures de données les plus divers. Elle a ainsi pu inventorier de façon entièrement automatique et anonymisée la consommation d'antibiotiques dans la médecine de premier recours, sans donner plus de travail aux médecins de famille. La méthode pourrait être étendue à un système de surveillance couvrant toute la Suisse si toutes les caisses-maladie transmettaient les données correspondantes et si l'on mettait au point les solutions techniques permettant de les regrouper.

## Pour avoir une vision globale, il faudrait inclure aussi l'environnement et établir des liens entre médecine humaine et médecine vétérinaire

Les antibiorésistances peuvent apparaître aussi bien en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire et se transmettre entre les humains, les animaux et l'environnement. La surveillance existante n'identifie cependant pas toujours les voies de propagation entre ces domaines et ne tient aucun compte de l'environnement, notamment parce que l'on connaît encore peu de choses sur les interfaces cruciales où se produisent les transferts de résistance. On en sait un peu plus sur les répercussions des résistances apparues chez les animaux et les conditions dans lesquelles elles se transmettent aux agents pathogènes des êtres humains.

Pourtant, si l'on comprenait mieux ces interfaces et si on les surveillait mieux, il serait possible de prendre des mesures plus ciblées pour réduire la propagation des résistances d'un domaine à l'autre. Cela serait important aussi pour établir les priorités et vérifier l'efficacité des mesures, par exemple pour savoir si d'autres actions, entraînant éventuellement des répercussions économiques, devraient être entreprises dans le domaine de la production animale.

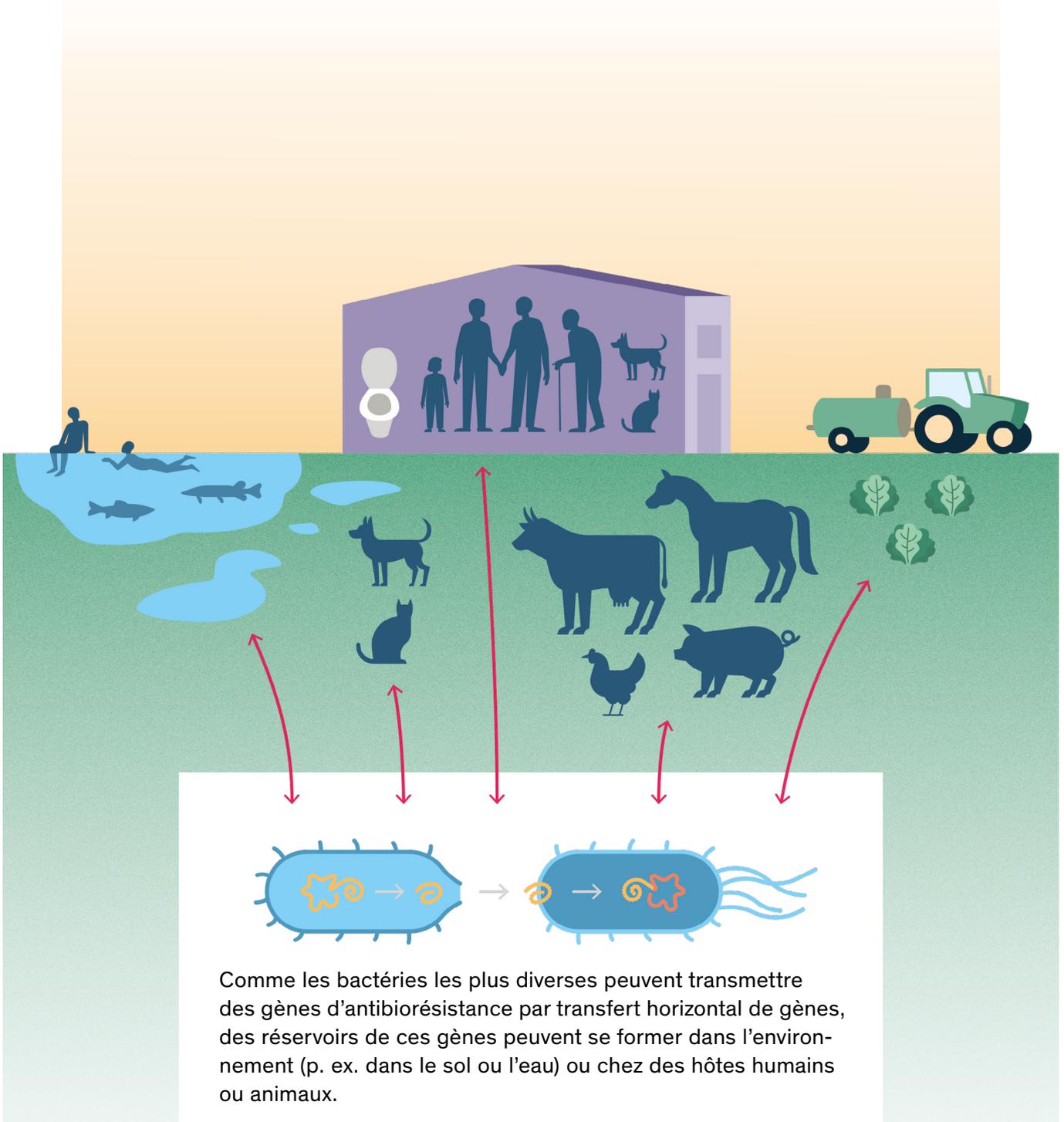
## Problème : les voies de propagation des antibiorésistances sont difficiles à retracer

De nombreuses bactéries résistantes peuvent infecter aussi bien le corps humain que les animaux. Dans le cas des bactéries, à la différence des virus tels que le SARS-CoV-2, le fait que la propagation des résistances résulte non seulement de la multiplication des bactéries en question, mais aussi de gènes de résistance mobiles qui peuvent être échangés entre les bactéries, crée des difficultés particulières pour suivre leur piste. Ainsi, les résistances et multirésistances qui apparaissent peuvent se transmettre aussi bien au sein d'une espèce – d'une cellule bactérienne à une autre – qu'entre différentes espèces de bactéries.

C'est ainsi que des bactéries non pathogènes participent également à la propagation d'antibiorésistances qui posent des problèmes médicaux. Comme ces bactéries sont présentes à divers endroits, des réservoirs de gènes d'antibiorésistance peuvent se former dans l'environnement, par exemple dans le sol et dans l'eau, ou dans l'appareil intestinal des humains ou des animaux. À partir de là, ces gènes peuvent être transmis à des bactéries pathogènes qui les intègrent dans leur patrimoine génétique et développent ainsi une résistance aux antibiotiques.

## Une propagation complexe par le transfert horizontal de gènes

La résistance aux antibiotiques se propage en passant par les êtres humains, les animaux et l'environnement. Ces processus sont souvent difficiles à retracer parce que des espèces bactériennes différentes peuvent échanger entre elles des gènes de résistance. C'est ainsi que des bactéries non pathogènes participent également à la propagation de résistances problématiques.



## Séquençage du génome entier : une nouvelle technologie révèle les relations

Depuis seulement quelques années, il est possible d'étudier les voies de propagation des antibiorésistances dans l'ensemble du système biologique formé par l'être humain, l'animal et l'environnement. Des analyses génétiques des bactéries, incluant non seulement tous leurs chromosomes mais aussi les gènes de résistance mobiles, sont nécessaires pour cela. Ces derniers peuvent ainsi être pistés en remontant plusieurs étapes, même quand leurs vecteurs ne font que les transmettre sans devenir eux-mêmes antibiorésistants.

La technologie-clé pour ce faire est le séquençage du génome entier (WGS pour « Whole Genome Sequencing »), qui permet de décoder en très peu de temps presque toutes les séquences d'ADN d'un organisme.

## Recherche du PNR 72 : un nouvel éclairage sur les points de contrôle importants

Les chercheuses et chercheurs du PNR 72 ont mis en œuvre des technologies de séquençage génétique nouvelles pour étudier les interfaces critiques dans la transmission des antibiorésistances. Dans de nombreux cas, leurs résultats ont jeté les bases de mesures concrètes pour couper ou restreindre les chaînes de transmission.

### Le corps humain comme vecteur de résistances : voyages internationaux et hygiène domestique

Projet « Whole Genome and Plasmid Sequencing for MDR Enterobacteriaceae Simultaneously Isolated from Multiple Human and Non-Human Settings: Deciphering Impact, Risks, and Dynamics for Resistance Transmission and Spread », Andrea Endimiani, Université de Berne

Les touristes suisses qui voyagent à l'étranger rapportent avec eux de nouvelles résistances aux antibiotiques : c'est ce qu'ont montré des scientifiques de l'Université de Berne dans une étude sur des voyageurs revenant de Zanzibar. Un tiers de ceux-ci rapportaient dans leur intestin des bactéries multirésistantes qui n'avaient encore jamais été observées en Suisse. Absorbés avec la nourriture à Zanzibar, les gènes de résistance s'étaient transmis par transfert horizontal de gènes à d'autres bactéries de la flore intestinale.

Projet « Understanding and modelling reservoirs, vehicles and transmission of ESBL-producing Enterobacteriaceae in the community and long-term care facilities », Stephan Jürgen Harbarth, Université de Genève

Les patient·e·s chez lesquel·le·s des entérobactéries multirésistantes ont été mises en évidence à l'hôpital peuvent transmettre celles-ci à d'autres personnes après leur sortie d'hospitalisation. Une étude internationale, à laquelle ont participé les Hôpitaux universitaires de Genève, a montré qu'il y avait en particulier souvent des transmissions aux membres de la famille qui s'occupaient des patient·e·s à leur domicile, dans les deux mois suivant la sortie de l'hôpital.

### Transmission de l'humain à l'animal en médecine vétérinaire

Projet « Whole Genome and Plasmid Sequencing for MDR Enterobacteriaceae Simultaneously Isolated from Multiple Human and Non-Human Settings: Deciphering Impact, Risks, and Dynamics for Resistance Transmission and Spread », Andrea Endimiani, Université de Berne

Un projet du PNR 72 à l'Université de Berne a montré que des agents pathogènes résistants aux antibiotiques intéressant la médecine humaine étaient présents dans des cliniques vétérinaires pour animaux de compagnie. Pour la première fois, les scientifiques ont mis en évidence la transmission d'*Escherichia coli* multirésistantes d'animaux hospitalisés au personnel des cliniques vétérinaires et découvert, sur le terrain de promenade des chiens d'une clinique vétérinaire, des clones à haut risque de *Klebsiella pneumoniae* résistants à presque tous les antibiotiques disponibles. L'analyse génétique a révélé une proche parenté avec les pathogènes trouvés sur des animaux dans cette même clinique.

## Des réservoirs en dehors du cadre médical : eaux usées, aliments, lisiers

On rencontre aussi des réservoirs de germes antibiorésistants en dehors du contexte médical. Plusieurs projets ont mis ceux-ci en évidence. Des chercheuses et chercheurs de l'Université de Bâle ont révélé la présence en abondance de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE: enzymes qui rendent les bactéries résistantes à de nombreux antibiotiques) dans les eaux usées de la ville de Bâle. Ils ont trouvé des agents pathogènes produisant des BLSE très similaires chez des patient·e·s de l'Hôpital universitaire de Bâle et, sporadiquement, sur des produits alimentaires dans les magasins de détail de la ville.

Projet «Transmission of ESBL-producing Enterobacteriaceae and their mobile genetic elements – identification of sources by whole genome sequencing», Sarah Tschudin-Sutter, Université de Bâle

Une équipe de l'Institut fédéral suisse des sciences et technologies de l'eau EAWAG a mesuré dans les cours d'eau, à proximité du débouché des eaux usées provenant de stations d'épuration, un taux accru de gènes d'antibiorésistance et de bactéries résistantes aux antibiotiques. Ce taux est toutefois très réduit par rapport à celui des eaux usées non épurées et diminue en général rapidement vers l'aval. Les chercheuses et chercheurs en ont cependant trouvé des concentrations nettement augmentées à certains endroits, très en aval d'une station d'épuration. Elles et ils ont en outre observé que lorsque les bassins de rétention des stations d'épuration débordent lors de fortes pluies, de grandes quantités de bactéries antibiorésistantes et de gènes de résistance aux antibiotiques contenus dans les eaux usées non épurées se déversent directement dans les rivières pendant une courte période.

Projet «Swiss River Resistome – identity, fate, and exposure», Helmut Bürgmann, EAWAG

Dans les cultures maraîchères, des bactéries résistantes peuvent coloniser les plantes à partir du lisier. Des chercheuses et chercheurs d'Agroscope, le centre de compétence de la Confédération pour la recherche agronomique, l'ont montré par l'exemple de bactéries *Escherichia coli* antibiorésistantes. Pourtant, les bactéries n'étaient décelables sur les salades que pendant quelques jours de leur croissance, mais leurs gènes de résistance aux antibiotiques les plus importants du point de vue médical étaient encore là quatre semaines plus tard.

Projet «Tracking antibiotic resistance from environmental reservoirs to the food chain», Jörg Hummerjohann, Agroscope

## On peut se faire une idée d'ensemble des voies de propagation des résistances

Les projets de recherche décrits ont pu dévoiler en détail, grâce aux nouvelles technologies, les interfaces de la propagation des résistances aux antibiotiques. Ils jettent ainsi la base de mesures ciblées. Pour avoir une vue d'ensemble des voies de propagation des antibiorésistances et surveiller constamment les interfaces critiques, il faut aussi associer ces connaissances dans une approche systémique.

Pour cela, il faut faire le lien entre un maximum de données génétiques issues du séquençage du génome entier en médecine humaine, médecine vétérinaire et écologie, et les analyser ensemble. De fait, de nombreux laboratoires médicaux, vétérinaires et écologiques génèrent couramment de vastes données de WGS (séquençage du génome entier). Réunir et analyser celles-ci nécessite toutefois une infrastructure technique complète et de grandes compétences en bases de données et en bioinformatique.

Les schémas de propagation des antibiorésistances ne peuvent cependant être retracés que si le phénomène génétique est corrélé à des informations importantes sur le contexte épidémiologique, par exemple la date d'isolement, le lieu de détermination, la nature de l'infection, etc. Cette tâche a créé des difficultés juridiques, car les échantillons de médecine humaine doivent être accompagnés des données des patient·e·s, qui sont particulièrement sensibles et soumises à des dispositions juridiques spécifiques.

# Recherche du PNR 72 : la Swiss Pathogen Surveillance Platform pour tout relier

Projet « Development of a Swiss surveillance database for molecular epidemiology of multi-drug resistant pathogens », Adrian Egli, Université de Bâle

Dans le cadre d'un projet du PNR 72, des chercheuses et chercheurs des universités de Bâle, Lausanne, Berne et Genève, en collaboration avec l'Institut Suisse de Bio-informatique SIB, ont développé une base de données grâce à laquelle des données de séquençage du génome entier et d'autres données épidémiologiques provenant des domaines les plus divers peuvent être analysées ensemble. Cette Swiss Pathogen Surveillance Platform (SPSP – [www.spsp.ch](http://www.spsp.ch)) a été conçue à chaque étape en étroite collaboration avec les autorités de santé et les fournisseurs potentiels de données. Elle permet aujourd'hui de collecter et d'analyser des informations génétiques épidémiologiques sur les bactéries, virus et champignons multirésistants, fournies par toutes les universités, les hôpitaux universitaires et les centres de médecine vétérinaire de Suisse.

La SPSP a prouvé son utilité pendant la pandémie de COVID-19 : elle est utilisée pour échanger plus de 140 000 génomes de SARS-CoV-2 et fournit à l'OFSP des rapports automatisés en temps réel pour l'analyse des différents variants et de leur évolution. Pour la surveillance des résistances aux antibiotiques, elle a été enrichie de données issues d'échantillons de l'environnement, de l'agriculture et de l'industrie alimentaire afin de discerner un schéma de propagation des résistances dans l'ensemble du système biologique formé par l'être humain, l'animal et l'environnement et de les surveiller. La SPSP utilise des standards de données internationaux et permet donc aussi la communication avec les réseaux de surveillance internationaux qui utilisent de plus en plus les données de WGS.

## Le séquençage du génome entier allie surveillance, diagnostic et développement de nouveaux antibiotiques

Ce séquençage se fait aussi une place de plus en plus solide dans le diagnostic médical. Il est utilisé pour caractériser précisément les agents infectieux et déterminer leur profil de résistance aux antibiotiques, afin d'aider les médecins à choisir le traitement qui convient le mieux dans un cas donné. Les données ainsi acquises peuvent servir à une surveillance en temps réel des antibiorésistances, basée sur le séquençage du génome entier. À l'inverse, les données génétiques récentes fournies par la surveillance, par exemple celles qui concernent un nouveau gène de résistance, sont précieuses pour interpréter correctement les tests de diagnostic.

Le développement de nouveaux antibiotiques ou de vaccins peut aussi profiter des données de surveillance et de diagnostic par séquençage du génome entier, car celles-ci indiquent précisément quels gènes et quelles propriétés moléculaires confèrent leur résistance aux agents pathogènes. Muni de ces informations, on peut adapter précisément les substances actives de façon à vaincre les résistances.

# La Swiss Pathogen Surveillance Platform

Dans la Swiss Pathogen Surveillance Platform (SPSP), les universités, hôpitaux universitaires et centres de médecine vétérinaire de Suisse peuvent analyser ensemble des données génétiques et épidémiologiques provenant de diverses sources sur les bactéries antibiorésistantes. Cette plate-forme sert ainsi de point de départ pour surveiller la propagation des résistances entre humains, animaux et environnement de façon plus détaillée et plus complète que jusqu'à présent.



# Conclusions et recommandations

Grâce aux derniers progrès des méthodes de séquençage des gènes, nous pouvons aujourd'hui étudier la propagation des résistances aux antibiotiques de façon bien plus détaillée et complète qu'avant. La technologie-clé pour ce faire est le séquençage du génome entier. Plusieurs projets du PNR 72 ont utilisé cette technique pour découvrir les interfaces et relations importantes pour la propagation des antibiorésistances. Ils jettent ainsi les bases de mesures concrètes pour interrompre celle-ci.

Les méthodes et technologies employées peuvent nous offrir une vue d'ensemble sans précédent des voies de transmission des résistances, incluant humains, animaux et environnement. Il faut cependant pour cela les développer au-delà de la recherche pure et les mettre en pratique dans le but d'établir une surveillance systémique des résistances. Le séquençage du génome entier, en particulier, étant de plus en plus utilisé en médecine, dans la surveillance et le diagnostic des résistances aux antibiotiques pourraient s'enrichir mutuellement. La Swiss Pathogen Surveillance Platform (SPSP), mise en place dans le cadre d'un projet du PNR 72, jette les bases de cette évolution.

## Le PNR 72 conseille

- de prendre, aux interfaces où se propagent les résistances qui ont été mises en évidence dans le cadre du programme, des mesures permettant d'interrompre les chaînes de transmission.

Il s'agirait, entre autres, d'adapter les programmes de lutte et de prévention contre les infections dans les cliniques vétérinaires, d'équiper les stations d'épuration de bassins de rétention, d'informer et de sensibiliser les patient·e·s sortant de l'hôpital chez lequel·le·s des germes résistants aux antibiotiques ont été décelés au cours de leur séjour.

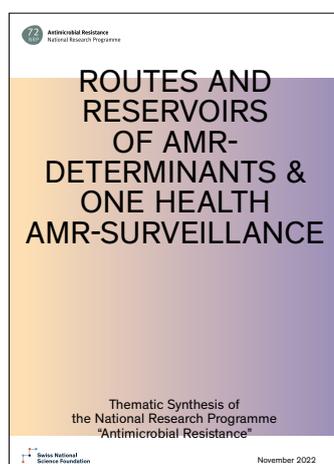
La mise en œuvre des mesures dans les établissements de santé humaine et de santé animale relève principalement de la compétence de ceux-ci, et le traitement des eaux usées est de la compétence des cantons.

- de compléter la surveillance des antibiorésistances dans tous les domaines (humain, animal et environnement) par des données de séquençage du génome entier et d'analyser ces données toutes ensemble.

L'instrument central serait la Swiss Pathogen Surveillance Platform, renforcée et chargée d'une mission correspondante, puisqu'elle satisfait d'ores et déjà aux principales conditions techniques, juridiques et organisationnelles. En ce qui concerne l'environnement, il faut d'abord définir les points de contrôle appropriés ; on pense notamment à une surveillance des eaux usées comparable à celle pratiquée pour le SARS-CoV-2.

La mise en œuvre de ces mesures relève principalement de la Confédération.

La stratégie fédérale StAR constitue un cadre approprié, dans lequel la Confédération peut lancer la mise en œuvre de ces mesures, coordonner les différents acteurs principaux et donner certains des mandats nécessaires. De nombreuses mesures peuvent être mises en œuvre rapidement et par un seul acteur. En revanche, la mise en place d'une surveillance des résistances étendue et basée sur le séquençage du génome entier nécessite une planification stratégique à long terme, dans laquelle interviendront de nombreux acteurs.



La synthèse thématique « Routes and reservoirs of AMR-determinants & One Health AMR-surveillance » résume les recherches sur l'apparition et la propagation des résistances qui ont été menées dans le cadre du PNR 72 et formule des conclusions et recommandations détaillées, auxquelles ont contribué les chercheuses et chercheurs et de nombreux autres acteurs.

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

3

Freiner l'apparition  
de résistances :  
prévention et utilisation optimisée  
des antibiotiques

## Une utilisation plus ciblée des antibiotiques pour moins de résistances

L'utilisation d'antibiotiques entraînera toujours l'apparition de résistances. L'important est la vitesse de cette apparition, le nombre de résistances différentes qui apparaissent à la fois et leur vitesse de propagation. Si la pression de cette évolution n'est pas trop forte, certaines infections causées par des germes résistants peuvent être traitées avec d'autres antibiotiques. L'incidence des résistances apparues peut aussi diminuer à nouveau si la pression de sélection exercée par l'antibiotique en question diminue.

Dans un projet du PNR 72 mené à l'Université de Fribourg, les scientifiques ont montré que l'abandon complet d'un antibiotique, la colistine, dans plusieurs fermes qui avaient jusque-là des problèmes avec des bactéries *Escherichia coli* résistantes à la colistine entraînait une baisse de l'incidence de celles-ci jusqu'à de très faibles valeurs en quelques mois.

Projet « Dynamics of transmission of polymyxin resistance genes in Enterobacteriaceae; from the environmental source to the patient », Laurent Poirel, Université de Fribourg

L'utilisation fréquente des antibiotiques, souvent indiscriminée et en augmentation dans le monde depuis des années, entraîne cependant sans cesse de nouvelles résistances qui se combinent souvent entre elles et se propagent rapidement dans les flux mondiaux du commerce et des voyageurs. Ce développement ne peut être freiné que si le recours aux antibiotiques est optimisé dans tous les domaines d'utilisation, et réduit chaque fois que cela est possible.

## Prévention : empêcher les infections pour ne pas avoir à utiliser les antibiotiques

Les mesures de prévention sont celles qui ont le plus d'effet sur la consommation d'antibiotiques : quand il n'y a pas d'infection, on n'a pas besoin de médicaments. Les mesures de prévention de l'antibiorésistance ont donc pour but d'éviter globalement la transmission de bactéries pathogènes. Les germes résistants apparaissent particulièrement souvent en milieu hospitalier ; en conséquence, les cliniques de médecine humaine et de médecine vétérinaire se sont imposé des règles strictes pour contrôler et prévenir les infections, notamment par le biais d'instructions claires relatives au lavage des mains ou à l'isolement des patient·e·s infecté·e·s.

En médecine humaine, on s'intéresse de plus en plus aux voies de transmission en dehors du contexte médical, dans le cas desquelles des précautions individuelles permettent d'éviter les infections. Il y a, par exemple, l'hygiène de préparation de certains aliments tels que la viande de volaille ou encore les précautions au contact de personnes infectées, comme de ne pas leur serrer la main. En médecine vétérinaire, c'est encore la production animale qui est au centre des préoccupations, car les mauvaises conditions de détention et l'hygiène déficiente, par exemple, favorisent la transmission des infections. Les mesures de prévention intégrées dans les processus d'exploitation sont ici particulièrement importantes.

La vaccination est un autre élément crucial de la prévention. Elle empêche l'infection de s'installer. Dans les pays où le taux de vaccination est suffisamment élevé, plusieurs maladies infectieuses causées par des bactéries ont été totalement éradiquées ou presque, par exemple le tétanos, la diphtérie et la coqueluche. Quelques infections bactériennes pourraient être mieux contrôlées avec les vaccins disponibles actuellement

si la couverture vaccinale était plus large. C'est le cas par exemple des infections à pneumocoques, responsables entre autres de méningites et de septicémies.

## Prévention de la transmission aux humains en dehors du cadre médical : connaissance des risques et communication adéquate sont décisives

En dehors du cadre médical, la prévention de la transmission des bactéries pathogènes dépend avant tout des précautions que prend chacune et chacun. Il est important que le public en soit informé et y soit sensibilisé. Les mesures visant à éviter les infections (virales comme bactériennes) se sont retrouvées sur le devant de la scène avec la pandémie de COVID-19, mais certains risques supplémentaires sont spécifiques des germes résistants aux antibiotiques. Plusieurs projets de recherche du PNR 72 les ont dévoilés (voir page 27/28). Il s'agit par exemple du fait de s'occuper de patient·e·s sortant de l'hôpital et qui s'avèrent porteur·euse·s de germes résistants. Ces risques-là peuvent, eux aussi, être limités par des mesures de comportement appropriées.

Projet «Developing an evidence-based intervention for consumers to reduce the risk of multiple antimicrobial resistance transmission pathways», Vivianne Visschers, FHNW

La propension à adapter les mesures de protection à sa propre situation dépend cependant aussi de différents facteurs psychologiques. Dans le cadre d'un projet du PNR 72, une équipe de la Haute École spécialisée de la Suisse du Nord-Ouest (FHNW) a identifié les facteurs déterminant comment les consommatrices et consommateurs manipulent la viande crue qui peut contenir des germes résistants. Sur cette base, elles et ils ont élaboré et testé différentes interventions d'information et de sensibilisation. Il s'est avéré que les interventions adaptées à des facteurs psychologiques individuels renforcent plus la motivation à changer de comportement que la simple présentation d'informations.

## Prévention dans la production animale : le potentiel des processus d'exploitation adaptés

L'emploi des antibiotiques dans la production animale a beaucoup diminué ces dernières années en Suisse. Les plus grands progrès résultent de mesures de prévention visant à empêcher la propagation des maladies infectieuses et à améliorer globalement la santé animale. Les gros producteurs de volailles, par exemple, sont passés à un système dit « all in – all out », c'est-à-dire de conduite en bandes : tous les animaux sont introduits en même temps dans les batteries nettoyées et désinfectées et y restent jusqu'à l'abattage sans que d'autres animaux extérieurs viennent s'y ajouter au cours du cycle.

Project « Resistome in the pig farms: Comparison of the breeding and fattening units with a One Health approach », Markus Hilty, Université de Berne

Un projet du PNR 72 mené à l'Université de Berne a montré que les élevages de porcs employant un système « all in – all out » étaient ceux dans lesquels on décelait le moins de germes antibiorésistants.

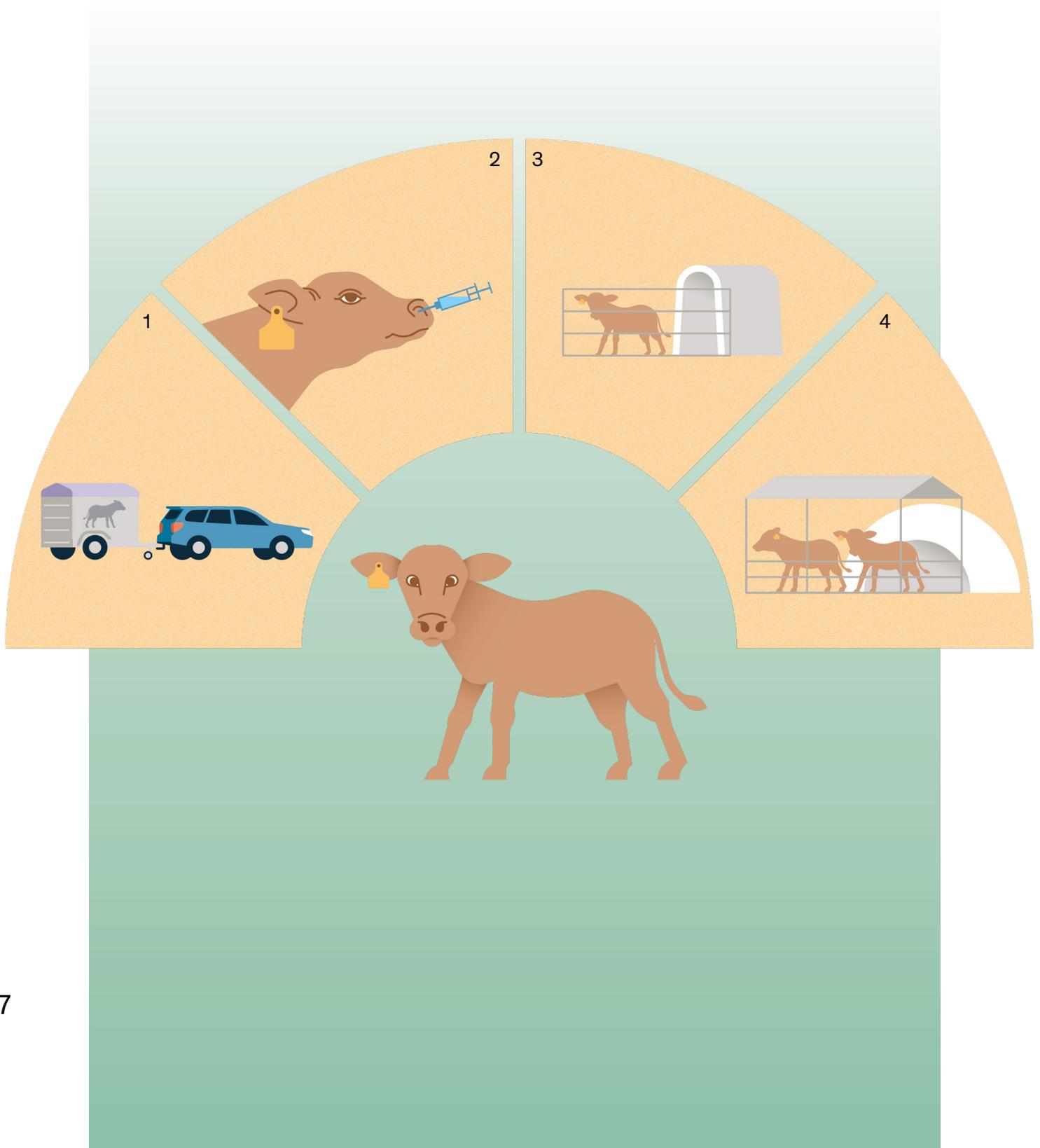
Projet « A novel concept for veal calf production: 'the outdoor veal calf' », Mireille Meylan, Université de Berne

L'engraissement des veaux fait partie des secteurs de l'élevage les plus consommateurs d'antibiotiques alors que l'on pourrait en employer beaucoup moins. Des chercheuses et chercheurs d'un projet du PNR 72 mené à l'Université de Berne ont élaboré un nouveau concept d'engraissement, le « veau de plein air ». Selon une étude pratique, il en est résulté une baisse de 80% de l'utilisation d'antibiotiques. Le concept de « veau de plein air » associe plusieurs mesures ayant principalement pour but d'éviter les in-

fections avec les agents responsables de la pneumonie (voir le graphique à la page suivante). Les pneumonies sont en effet la principale raison de donner des antibiotiques aux veaux à l'engrais. Outre une réduction drastique de l'usage des antibiotiques, les scientifiques ont constaté par ailleurs moins de résistances aux antibiotiques en fin d'engraissement dans les exploitations où se déroulait l'essai. Et tout cela a été obtenu en améliorant la santé et le bien-être des animaux. En revanche, l'adoption du concept de « veau de plein air » n'a pas eu d'influence sur la rentabilité.

## Le veau de plein air : moins d'antibiotiques pour engraisser les veaux

Le concept de « veau de plein air » réduit l'utilisation d'antibiotiques pendant l'engraissement grâce à des mesures de prévention des infections : 1) Les veaux achetés ne sont pas mélangés à ceux d'autres producteurs pendant le transport. 2) Arrivés chez l'engraisser, ils sont vaccinés contre les agents des pneumonies. 3) Pendant leurs trois premières semaines dans l'exploitation, ils restent en quarantaine dans des niches individuelles. 4) Ils passent le reste de la durée d'engraissement en petits groupes à l'extérieur, sous auvent, avec niche collective et aire d'exercice paillée.



# Utiliser les antibiotiques de façon ciblée en cas d'infection : améliorations possibles en santé humaine et en santé animale

Il n'est pas possible de renoncer aux antibiotiques, mais il faut les utiliser de façon ciblée en présence d'une infection bactérienne nécessitant un traitement, qu'il s'agisse de médecine humaine ou de médecine vétérinaire. Non indiqués ou mal utilisés, ils ne font qu'accélérer l'apparition de résistances et donnent souvent de moins bons résultats de traitement parce qu'ils ne produisent pas l'effet recherché.

Plusieurs raisons peuvent expliquer pourquoi les antibiotiques ne sont pas prescrits de façon optimale. Entre autres, les médecins doivent souvent prendre des décisions pour le traitement avant de savoir exactement quel agent pathogène est responsable de l'infection, s'il est résistant et à quelles molécules. Il n'est pas rare qu'ils ne disposent pas des recommandations de traitement les plus récentes, adaptées à la situation des résistances du moment. Dans les études en médecine humaine, en hospitalisation comme en ambulatoire, une partie des prescriptions d'antibiotiques est souvent jugée inappropriée. La situation est la même en médecine vétérinaire.

## Des programmes de gestion des antibiotiques pour aider à bien prescrire

Pour optimiser l'utilisation des antibiotiques, il existe des programmes de gestion («stewardship»), des ensembles de mesures prises soit dans un seul établissement médical, soit à l'échelle régionale ou nationale. Leurs éléments importants comprennent la mesure en continu des habitudes de prescription et des résistances, le signalement de celles-ci aux prescripteur-trice-s et des moyens d'aider celles-ci et ceux-ci à prescrire l'antibiotique qui convient sous la forme adéquate (ou aucun antibiotique).

En Suisse, ce sont surtout les grands centres hospitaliers qui possèdent ces programmes de gestion de l'utilisation des antibiotiques en médecine humaine. Depuis 2017, le Centre national de prévention des infections Swissnoso évalue ces programmes, formule des guides des meilleures pratiques pour les différents établissements de santé et coordonne ces efforts à l'échelle de la Suisse. En médecine ambulatoire, il n'existe pas encore de grands programmes de gestion des antibiotiques. En médecine vétérinaire, on peut utiliser l'outil en ligne AntibioticScout, développé dans le cadre d'un projet du PNR 72. Il s'agit d'un portail sur lequel les vétérinaires sont guidé-e-s dans leurs prescriptions sur la base de directives de traitement générales et de l'état actualisé des résistances.

## PNR 72 : interventions pour l'optimisation de la prescription d'antibiotiques en médecine humaine et en médecine vétérinaire

Plusieurs projets du PNR 72 portent sur le développement et le test d'interventions visant à réduire ou optimiser l'emploi des antibiotiques en médecine humaine et en médecine vétérinaire.

## Outil en ligne pour les vétérinaires

Des chercheuses et chercheurs de l'Université de Zurich ont développé l'outil en ligne AntibioticScout pour les vétérinaires, dans le cadre du PNR 72. Cet outil contient des recommandations actualisées sur le choix, la posologie, le mode d'administration et la durée d'utilisation des antibiotiques. AntibioticScout est accessible à toutes et tous les vétérinaires depuis 2016. Dans le cadre d'une étude, l'équipe a montré que l'utilisation

Projet « AntibioticScout: Online tool for antimicrobial stewardship in veterinary medicine ». Hanspeter Naegeli, Université de Zurich

des antibiotiques avait diminué pour toutes les espèces animales sur les deux ans d'observation suivant le lancement d'AntibioticScout. Alors qu'AntibioticScout était encore limité dans un premier temps au traitement des animaux de rente, les chercheuses et chercheurs ont élargi son domaine d'utilisation aux animaux domestiques, aux animaux exotiques et aux chevaux. L'outil en ligne s'est depuis fait sa place, y compris dans la formation initiale et la formation continue des vétérinaires.

## Des retours sur les prescriptions d'antibiotiques dans les hôpitaux

Afin d'aider les médecins hospitaliers à prescrire des antibiotiques, les chercheuses et chercheurs de l'Université de Lausanne ont développé et testé un programme dans le cadre duquel des infectiologues ont dispensé des formations, vérifié les habitudes de prescription des médecins chaque semaine et leur ont donné un retour direct. Les médecins prescripteurs ont en outre pu s'informer par le biais d'un site Web. Cette intervention de six mois a entraîné une légère baisse de l'utilisation des antibiotiques cruciaux. Cet effet numériquement faible a été expliqué en partie par des habitudes de prescription globalement bonnes, puisque les trois quarts environ des prescriptions ont été jugées correctes dans le cadre de l'étude.

Projet « Implementation of routine audit and feedback on the use of protected anti-Gram-negative antibiotics: a multicenter, randomized trial using segmented regression analysis of interrupted time series », Laurence Senn, Université de Lausanne

## Un soutien numérique aux médecins hospitaliers

Dans le cadre d'un projet mené à l'Université de Genève, les scientifiques ont testé une méthode pour guider directement la prescription d'antibiotiques par les médecins hospitaliers au cours des consultations, par l'affichage des lignes directrices de traitement dans le dossier interne du ou de la patient·e de leur hôpital. Tout écart par rapport à ces directives devait être justifié dans le dossier du ou de la patient·e. Dans trois hôpitaux participant à l'étude, cette intervention n'a pas réduit le nombre de prescriptions d'antibiotiques mais en a parfois amélioré la qualité. Les chercheuses et chercheurs expliquent l'absence de baisse quantitative par l'usage déjà modéré des antibiotiques, mais aussi par le manque de convivialité de l'outil, qu'elles et qu'ils entendent encore améliorer. Au cours d'une autre étude, les scientifiques ont testé une application sur smartphone destinée à améliorer l'usage des antibiotiques. L'expérience (à la date de novembre 2022) montre que cet outil facile à utiliser intéresse beaucoup les médecins, en particulier les plus jeunes.

Projet « COMPASS study (COMPuterized Antibiotic Stewardship Study) », Benedikt Huttner, Université de Genève

## Retours sur les prescriptions d'antibiotiques dans les soins de premier recours

Dans le cadre d'un projet du PNR 72, une équipe de l'Université de Bâle a mené un essai contrôlé randomisé dans le but de réduire les prescriptions d'antibiotiques chez les généralistes qui en prescrivent beaucoup ou moyennement. Pour ce faire, elles ou ils ont envoyé un bilan tous les trois mois à plus de 1500 médecins de famille dans un groupe d'intervention tous les trois mois pendant deux ans. Les bilans étaient anonymisés, de sorte que les chercheuses et chercheurs ne savaient pas qui étaient les médecins. Ceux-ci ont en outre été informés au début de l'étude, également de façon anonyme, de la situation des résistances et de la consommation moyenne d'antibiotiques d'autres cabinets médicaux de leur région. 1500 autres praticien·ne·s randomisé·e·s dans le groupe témoin n'ont pas été informé·e·s de l'essai, mais leur prescription d'antibiotiques a été enregistrée. Sur les deux ans qu'a duré l'étude, l'intervention n'a pas

Projet « Routine antibiotic prescription and resistance monitoring in primary care physicians: A nationwide pragmatic randomized controlled trial », Heiner C. Bucher, Université de Bâle

amélioré les habitudes de prescription. Les chercheuses et chercheurs ont néanmoins formulé, dans le cadre du projet, les principes d'une surveillance des prescriptions d'antibiotiques dans les soins de premier recours (voir page 25). Cette surveillance est en effet indispensable pour les projets ciblés de gestion.

## Un meilleur diagnostic grâce aux tests rapides

Une autre intervention a toutefois permis de réduire de près d'un tiers la fréquence de prescription des antibiotiques par les médecins de famille lors d'infections respiratoires : des chercheuses et chercheurs de l'Université de Lausanne ont mis au point une démarche diagnostique associant une échographie pulmonaire à un test rapide à la procalcitonine qui aide à différencier les infections bactériennes et virales. Comme les deux méthodes, prises séparément, ne sont pas assez fiables, elles et ils ont combiné leurs résultats au moyen d'un algorithme qui en a augmenté la précision. Les prescriptions ont ainsi pu être nettement réduites au cours de l'étude pratique, sans baisse de la qualité des traitements. Il s'est cependant avéré, étonnamment, que le test à la procalcitonine a été suffisant pour obtenir cette réduction. Au vu de ces résultats, la Société suisse d'infectiologie a intégré le test à la procalcitonine dans ses lignes directrices sur la gestion du traitement des pneumonies. Dans une autre étude, les chercheuses et chercheurs ont démontré la rentabilité de la méthode, importante pour qu'elle soit largement employée donc prise en charge par les caisses-maladie.

Projet « Procalcitonin and lung ultrasonography point-of-care testing to decide on antibiotic prescription in patients with lower respiratory tract infection at primary care level : pragmatic cluster randomized trial », Noémie Boillat Blanco, Université de Lausanne

## Le diagnostic, base des décisions thérapeutiques

Le diagnostic constitue la meilleure base pour l'utilisation ciblée des antibiotiques : quand l'espèce pathogène et son profil de résistance sont connus, les médecins peuvent choisir l'antibiothérapie qui convient. Ils peuvent aussi contrôler le résultat du traitement à l'aide des moyens de diagnostic appropriés, de façon à ne pas administrer un antibiotique plus longtemps que nécessaire ou à passer à une autre molécule dès qu'il le faut.

Cependant, les tests utilisés actuellement demandent de 36 à 48 heures pour identifier et caractériser précisément un agent pathogène. Les médecins ne peuvent que rarement attendre aussi longtemps. Contraints de commencer le traitement avant de savoir exactement à quel germe ils ont affaire, ils renoncent souvent complètement à un diagnostic exact. Les prescriptions d'antibiotiques peuvent alors être inadaptées, d'une part parce que l'éventuel profil de résistance d'une bactérie pathogène ne peut pas être pris en compte, ou parce que l'agent pathogène n'est pas du tout une bactérie. D'autre part, le manque de tests rapides a pour conséquence que les médecins ont recours à des antibiotiques à spectre large pour augmenter leurs chances de réussite, favorisant ainsi encore le développement de résistances.

## Les nouveaux tests : rapidité et informations détaillées

Le développement de tests de diagnostic revêt donc une importance croissante dans ce contexte. Deux aspects importants doivent être pris en compte : les tests doivent être rapides, mais livrer en même temps des informations aussi détaillées que possible sur les résistances. Il s'agit non seulement de savoir à quel(s) antibiotique(s) l'agent pathogène est résistant, mais aussi quels gènes lui confèrent cette résistance. La technologie de séquençage du génome entier, déjà abordée au chapitre 2, est appelée à jouer un rôle de plus en plus important dans ce contexte. Il existe en parallèle différentes approches établies et nouvelles qui permettent la réalisation de tests rapides pour identifier des pathogènes et des résistances bien précis. Les besoins sont énormes dans la pratique clinique quotidienne.

# PNR 72 : méthodes éprouvées et nouvelles technologies pour un diagnostic plus rapide

Plusieurs projets de recherche du PNR 72 ont porté sur des tests de diagnostic donnant des résultats plus vite que les essais courants. Certains utilisent des méthodes déjà éprouvées en diagnostic clinique, d'autres des technologies encore largement inconnues dans ce domaine.

## Évolution des méthodes de diagnostic établies

Projet « Rapid diagnostic tests for detection of antibiotic resistance in clinically-significant Gram-negative bacteria », Patrice Nordmann, Université de Fribourg

Dans le cadre d'un projet du PNR 72, des chercheuses et chercheurs de l'Université de Fribourg ont perfectionné des méthodes de diagnostic microbiologique existantes pour obtenir des résultats après seulement 30 minutes à trois heures au maximum. Elles et ils y sont parvenu·e·s, entre autres, en choisissant pour détecter différents pathogènes la méthode qui promettait les meilleurs résultats pour chacune et chacun, et en l'optimisant dans la mesure du possible. Prenons l'exemple des méthodes sur culture, dans lesquelles les bactéries sont tout d'abord isolées dans des prélèvements, puis déposées sur un milieu nutritif dans lequel elles se multiplient. Les chercheuses et chercheurs ont tiré parti des récents progrès permettant d'accélérer fortement la multiplication de différentes espèces bactériennes grâce à des milieux nutritifs spécialement adaptés. Plusieurs des nouveaux tests sont déjà utilisés dans la pratique.

## Diagnostic par fibres de verre

Projet « A new rapid and reliable bacterial phenotypic diagnostic technique detecting bacterial susceptibility to antibiotics using optical fibers », Sandor Kasas, EPF de Lausanne

Une équipe de l'EPFL a mis au point un test entièrement nouveau pour mesurer la sensibilité des agents pathogènes aux antibiotiques, qui donne des résultats nettement plus vite que les tests existants. Dans cette méthode, quelques bactéries sont isolées dans des échantillons prélevés sur le ou la patient·e et fixées, vivantes, sur des supports fins comme des cheveux. Le mouvement des bactéries se transmet au support, dont les ondulations sont détectées par un laser et visualisées sur un écran d'ordinateur. Quand une bactérie est sensible à un antibiotique, elle meurt et le mouvement du support s'arrête immédiatement. Si le mouvement continue, la bactérie est résistante à l'antibiotique administré. Les chercheuses et chercheurs ont pu perfectionner leur méthode par le biais d'une start-up qu'elles et qu'ils ont spécialement créée pour développer un appareil de diagnostic facile à utiliser.

## Diagnostic sur micropuce

Projet « Microfluidic device for ultrarapid phenotypic susceptibility testing of pathogenic microbes », Petra Dittrich, EPF de Zurich

La nouvelle méthode de diagnostic d'une équipe de recherche de l'EPF de Zurich consiste à fixer des quantités infimes de germes pathogènes sur une micropuce munie de centaines de petites cavités, remplies d'antibiotiques et de capteurs d'oxygène à base de nanoparticules. Si les bactéries sont sensibles à l'antibiotique utilisé, elles meurent et, si elles sont résistantes, elles survivent. On peut le constater au microscope par leur consommation d'oxygène. Au cours des essais avec différentes espèces bactériennes, les chercheuses et chercheurs ont ainsi pu différencier clairement les bactéries sensibles et résistantes. La méthode sur micropuce convient, sur le principe, pour le diagnostic rapide des résistances aux antibiotiques ; elle est particulièrement importante dans le cas des bactéries à croissance lente.

## Diagnostic par nanocapteurs

À l'Université de Bâle, on parvient aussi très vite à des résultats de tests précis grâce à une technologie totalement nouvelle dans le domaine du diagnostic. Ce procédé utilise des capteurs microscopiques (leviers nanomécaniques), recouverts de différents biomarqueurs qui correspondent exactement à la forme à laquelle se lient certaines séquences génétiques précises d'une bactérie. Les marqueurs peuvent ainsi être conçus pour se lier spécifiquement à des séquences responsables de différentes résistances. Si un échantillon de bactéries contenant la séquence correspondante est mis en contact avec un nanocapteur, la tension superficielle de celui-ci change de façon mesurable. Il signale ainsi que l'agent pathogène présente une certaine résistance. Après leurs premiers essais réussis, les chercheuses et chercheurs veulent aujourd'hui appliquer la méthode au diagnostic d'une septicémie, car la détermination rapide d'une antibio-résistance est particulièrement importante en présence d'une telle infection et peut faire la différence entre la vie et la mort.

Projet « Fast Assessment of antibiotic resistance in bacteria by using nanomechanical arrays », Ernst Meyer, Université de Bâle

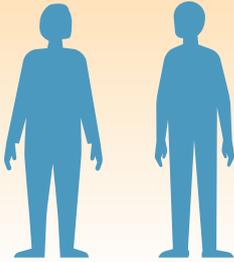
## Détection d'agents pathogènes par de petits anticorps

Une approche pour accélérer les processus de diagnostic est l'utilisation d'anticorps afin d'identifier certains agents pathogènes bactériens directement dans un échantillon de sang. Les anticorps traditionnels ne sont toutefois pas adaptés dans ce cas de figure, car ils reconnaissent généralement des structures de sucre hautement variables. Or, ces structures diffèrent en fonction des souches d'une même espèce bactérienne. Une équipe de l'Université de Zurich a donc ciblé des structures protéiques conservées, lesquelles varient à peine au sein d'une même espèce de bactérie. Leurs sites de liaison ne sont guère accessibles aux anticorps entiers, mais peuvent être ciblés par des fragments d'anticorps beaucoup plus petits, les nanobodies ou nanocorps. Les chercheuses et chercheurs ont développé différents nanobodies pour capturer l'agent pathogène bactérien *Escherichia coli*. Ils y sont déjà parvenus lors d'essais en laboratoire. Dans une prochaine phase, ils généreront d'autres nanobodies afin de pouvoir détecter un plus large éventail d'agents pathogènes. Dans le même temps, ils simplifient les procédures et processus nécessaires pour que cette méthode puisse servir d'outil de diagnostic de routine.

Projet « Rapid diagnostics of blood stream infections using synthetic nanobodies », Markus Seeger, Université de Zurich

# Gestion des antibiotiques en médecine humaine

Les programmes de gestion des antibiotiques (« Antibiotic Stewardship ») aident les médecins à en faire un usage rationnel et responsable. Ils comprennent des formations et des mesures concrètes telles que des retours d'information réguliers, mais aussi des aides au diagnostic adéquates. Ils créent en outre un cadre dans lequel une place éminente est accordée à l'utilisation responsable des antibiotiques. Des projets du PNR 72 ont formulé et testé des solutions à plusieurs de ces problématiques, afin de contribuer à des programmes efficaces de gestion des antibiotiques.



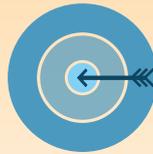
## Direction et responsabilité

- Les directions de la santé et des hôpitaux emploient des ressources en personnel et des moyens financiers suffisants pour la gestion des antibiotiques
- Les directeurs des programmes de gestion des antibiotiques assument la responsabilité de leur réalisation et de leurs résultats



## Expertise

Les infectiologues veillent à la mise en œuvre précise sur le plan technique de la gestion des antibiotiques



## Mesures ciblées

Des interventions clairement définies visent à améliorer de façon mesurable la prescription des antibiotiques



## Surveillance

Avec une idée exacte des prescriptions d'antibiotiques, il est possible de formuler des interventions ciblées et de mesurer leurs résultats



## Rapports et communication

Les médecins obtiennent, par un moyen simple, des retours réguliers sur leurs prescriptions, les directives de traitement actualisées et l'état des résistances



## Formation

La formation continue au traitement et au diagnostic renforce les bonnes pratiques de prescription des médecins



## Diagnostic

Les méthodes de diagnostic adéquates et les processus simples et rapides aux interfaces avec les laboratoires d'analyses aident à prendre les décisions thérapeutiques

# Conclusions et recommandations

Au vu des relations de longue durée qui entrent en jeu dans l'apparition et la propagation des antibiorésistances via l'être humain, l'animal et l'environnement, il importe de réduire et d'optimiser autant que possible l'utilisation des antibiotiques, que ce soit en médecine humaine ou en médecine vétérinaire. La prévention a un rôle important à y jouer, mais il est important aussi d'aider les professionnel·le·s à bien prescrire.

La Stratégie nationale Antibiorésistance (StAR) avance ainsi dans les deux domaines à la fois, santé humaine et santé animale, depuis quelques années. Les recherches du PNR 72 montrent toutefois que le potentiel d'optimisation et de réduction de l'usage des antibiotiques est encore vaste, et mettent en lumière de nouvelles interventions développées et testées dans le cadre du programme.

## Le PNR 72 conseille

- de poursuivre assidûment les efforts au niveau fédéral visant l'amélioration du bien-être et de la santé des animaux et de porter particulièrement l'attention dans ce domaine sur la prévention des infections dans les exploitations.

Dans ce contexte, il est souhaitable que la Confédération soutienne activement le concept du «veau de plein air», entre autres en reconnaissant qu'il donne droit à des paiements directs.

La mise en œuvre de ces mesures relève principalement de la Confédération ainsi que des éleveur·euse·s..

- d'enrichir constamment les lignes directrices thérapeutiques dans le domaine vétérinaire et d'y intégrer l'outil en ligne AntibioticScout.

Cette mesure est déjà réalisée dans le cadre d'une collaboration entre la Confédération et les organisations vétérinaires.

- de mettre en application des programmes à long terme de gestion des antibiotiques dans les hôpitaux, en suivant les critères du Centre national de prévention des infections (Swissnoso) et en tenant compte des nouvelles données fournies par le PNR 72.

La réalisation de programmes de gestion des antibiotiques au niveau des hôpitaux exige surtout l'implication des instances dirigeantes de chacun d'entre eux et des directions cantonales de la santé. Les résultats de recherche et les travaux de synthèse du PNR 72 suggèrent la nécessité de renforcer les obligations dans ce domaine.

- d'élaborer, pour les soins de premier recours en médecine humaine, une stratégie nationale incitant à une prescription judicieuse des antibiotiques.

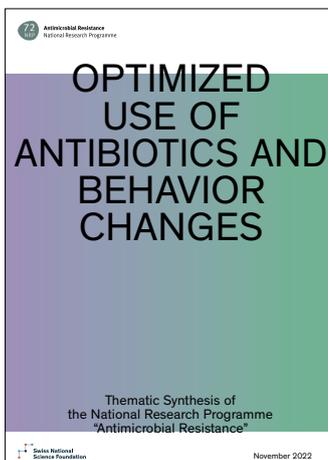
Cette stratégie doit s'appuyer sur une surveillance continue des prescriptions d'antibiotiques, telle qu'elle existe déjà en médecine vétérinaire. Pour cela, il faudra tester la mise en application de la méthode développée dans le cadre du PNR 72 avec les données des caisses-maladie.

La planification et la réalisation de cette mesure relèvent au premier chef de la Confédération et des cantons.

- d'accélérer les procédures d'autorisation de mise sur le marché des nouvelles méthodes de diagnostic et de rembourser de manière adéquate leur utilisation dans la pratique.

Les plans de remboursement devraient inciter les médecins, les laboratoires de diagnostic et les hôpitaux à utiliser correctement et à améliorer constamment les tests de diagnostic.

La stratégie fédérale StAR constitue un cadre approprié, dans lequel la Confédération peut lancer la mise en œuvre de ces mesures, coordonner les différents acteurs principaux et donner certains des mandats nécessaires. D'autres développements au niveau fédéral sont cependant tout aussi décisifs, en particulier dans le domaine de la production animale, notamment l'évolution de la politique agricole actuellement en débat au Parlement. En médecine humaine, la réalisation concrète de nombreuses mesures dépend, pour une part déterminante, des cantons.



La synthèse thématique « Optimized use of antibiotics and behavior changes » réunit les travaux du PNR 72 consacrés au développement et aux essais d'interventions destinées à réduire ou à optimiser la consommation d'antibiotiques. Elle formule des conclusions et recommandations détaillées en la matière, élaborées en collaboration par les équipes de recherche et de nombreux autres acteurs.

Les recherches du PNR 72 sur les nouvelles méthodes de diagnostic sont présentées dans la synthèse thématique « Faster diagnostics and new therapeutic approaches ».

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

4

# Vaincre les résistances existantes : les nouveaux antibiotiques

## Des traitements sans cesse nouveaux

On voit de plus en plus apparaître, dans le monde entier, des germes multirésistants que l'on ne peut plus traiter avec les antibiotiques disponibles. Ces résistances vont se propager, et d'autres viendront s'y ajouter. Le besoin de nouvelles substances actives est donc de plus en plus pressant. À cet égard, les médicaments ayant un nouveau mode d'action, qui contournent les types existants de résistances et peuvent ainsi être utilisés contre les bactéries multirésistantes, revêtent une importance particulière. Il y a longtemps, cependant, que l'on ne développe plus de nouvelles classes d'antibiotiques (voir page 21).

Le développement de nouveaux antibiotiques est à la traîne par rapport à la dynamique des résistances. Et même si l'on pouvait freiner celle-ci, il faudrait encore trouver de nouveaux antibiotiques ou de nouvelles possibilités de traitement.

## PNR 72 : le grand potentiel des nouveaux antibiotiques et des approches thérapeutiques alternatives

Plusieurs projets du PNR 72 ont exploré de nouvelles substances antibiotiques, suivant les méthodes les plus diverses. Les résultats de ces projets montrent qu'il est possible de vaincre la résistance aux antibiotiques grâce à de mécanismes d'action innovants.

## Développement des antibiotiques existants

Aujourd'hui, on peut mieux établir le lien entre la structure moléculaire d'une substance active et son mode d'action. C'est vrai aussi pour les antibiotiques de la classe des aminoglycosides, efficaces contre les germes nosocomiaux majeurs et par conséquent très importants. Ce qui n'empêche pas qu'ils se heurtent de plus en plus souvent à des résistances. Celles-ci pourraient être surmontées si l'on changeait sélectivement la structure des aminoglycosides. Il faut pour cela comprendre en profondeur les relations entre structure et effet. Une équipe de recherche de l'Université de Zurich est allée si loin dans l'exploration de ces relations qu'elle a pu créer des aminoglycosides qui ont montré, grâce à des modifications minimales, des signes prometteurs d'activité contre les bactéries *Pseudomonas aeruginosa* résistantes aux antibiotiques. Les chercheuses et chercheurs ont ainsi jeté les bases d'un développement ciblé des aminoglycosides.

Projet « Aminoglycoside Drug Development », Erik Christian Böttger, Université de Zurich

## Chercher systématiquement de nouveaux antibiotiques dans la nature

Projet « Ecosystem- and genome-guided antibiotic discovery », Jörn Piel, EPF de Zurich

Des chercheuses et chercheurs de l'EPF de Zurich ont mis au point une plate-forme de bio-informatique permettant de rechercher systématiquement des substances antibiotiques inconnues dans la nature. Ces nouvelles méthodes déterminent, directement à partir de leur patrimoine génétique, si les micro-organismes peuvent produire ces substances, même s'ils ne le font pas dans la nature. L'équipe a ainsi découvert une série de nouvelles substances ayant une action antibiotique, de structure chimique inconnue jusque-là, à la surface de feuilles, dans des racines de plantes et dans des éponges marines. D'autres groupes de recherche se sont déjà emparés de quelques-unes de ces molécules pour tester leur potentiel médical et les développer. Grâce aux méthodes mises au point dans ce projet, de nombreux autres antibiotiques nouveaux et prometteurs devraient être identifiés dans les écosystèmes les plus divers au cours des années à venir.

## Détermination de la structure des nouvelles substances actives découvertes

Projet « The molecular mechanism of outer membrane protein insertion by BamA and its role as a target for novel antibiotics », Sebastian Hiller, Université de Bâle

Substance active également découverte dans la nature voici quelques années (et émise par des vers nématodes pour se défendre contre les bactéries), la darobactine suscite de grands espoirs de voir émerger une nouvelle classe d'antibiotiques. En laboratoire, elle est efficace contre presque tous les agents pathogènes antibiorésistants les plus difficiles à combattre actuellement. Une équipe de l'Université de Bâle a pu élucider le mode d'action de la darobactine et a ainsi attiré l'attention des spécialistes du monde entier. Sachant que la structure tridimensionnelle particulière de la darobactine est déterminante, on peut améliorer spécifiquement la molécule et en faire un médicament efficace. Ces étapes de développement préclinique sont en cours, en collaboration avec une PME de biotechnologie.

## Dessiner de nouvelles structures chimiques

Projet « Antimicrobial peptide dendrimers (AMPD) and bicyclic peptides (AMBIP) as therapeutic agents against multidrug resistant bacteria », Jean-Louis Reymond

Des chercheuses et chercheurs de l'Université de Berne ont recherché une alternative à la colistine, un antibiotique utilisé aujourd'hui en dernier recours contre de nombreux pathogènes multirésistants. Ce médicament peut avoir des effets secondaires considérables, et certaines bactéries lui sont aussi devenues résistantes aujourd'hui. L'équipe est partie de sa structure chimique pour rechercher d'autres structures aussi proches que possible, non pas dans la nature mais dans l'espace chimique, où l'on peut dessiner toutes les molécules théoriquement envisageables. Les chercheuses et chercheurs ont ainsi identifié et synthétisé plusieurs substances qui se sont avérées efficaces contre de nombreuses bactéries problématiques in vitro. L'une de ces molécules a pu être retenue pour les étapes suivantes du développement d'un médicament.

## Phages : des virus contre la résistance aux antibiotiques

Les bactéries ont des ennemis naturels : les bactériophages, ou bactériovirus, se servent d'elles comme organismes hôtes pour se reproduire. Pour sortir des cellules bactériennes, ils détruisent leurs parois à l'aide d'enzymes spéciales appelées endolysines, et les bactéries meurent. Une équipe de l'EPF de Zurich a identifié dans le cadre d'un projet différentes endolysines qui tuent ainsi les bactéries *Staphylococcus aureus* antibiorésistants, cause fréquente de maladies chez les humains. Pour faire entrer ces endolysines dans le corps jusqu'au site de l'infection, les chercheuses et chercheurs les ont liées à des peptides spécifiques, qui s'accumulent à des endroits précis du corps humain mais pas à d'autres. Ils ont ainsi réussi, expérimentalement, à traiter de façon ciblée des infections de tissus osseux. Le développement de traitements réels sur cette base s'impose, mais il est encore extrêmement difficile, s'agissant d'une nouvelle approche thérapeutique pour laquelle, par exemple, aucun critère d'autorisation n'a été clairement défini pour l'instant.

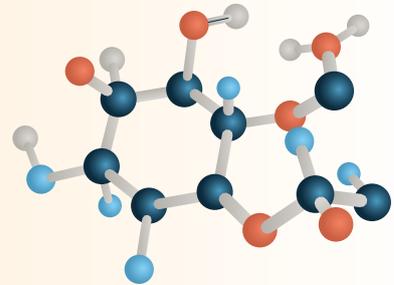
Projet « Novel targeted bacteriophage endolysin-based approach for treatment of drug-resistant *Staphylococcus aureus* infections », Martin Loessner, EPF de Zurich

# Découvrir et générer systématiquement de nouveaux antibiotiques

Les chercheuses et chercheurs du PNR 72 ont découvert et généré plusieurs nouvelles substances antibiotiques capables de vaincre les résistances existantes. Les méthodes employées au cours des projets représentent des instruments éprouvés, avec lesquels la recherche académique pourra produire d'autres principes actifs à l'avenir.

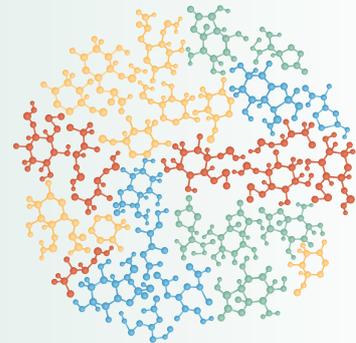
## Améliorer les substances actives existantes et les nouvelles découvertes

Découvrir les liens entre la structure moléculaire des substances et leur mode d'action, afin d'améliorer sélectivement l'efficacité des substances actives et d'en réduire les effets secondaires.



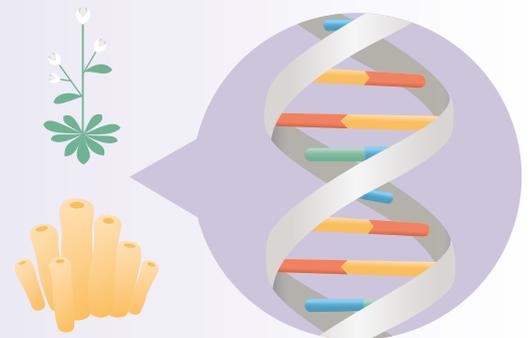
## De nouvelles molécules (de synthèse) dans l'espace chimique

Exploiter, à partir de la structure chimique des antibiotiques éprouvés tous les liens similaires théoriquement possibles, synthétiser et tester les molécules prometteuses



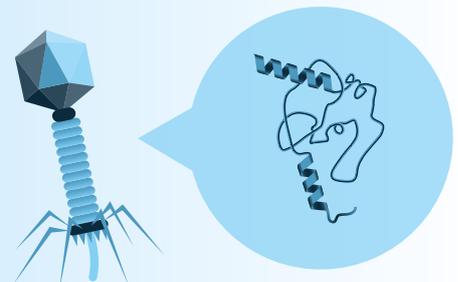
## Exploration du génome dans la nature

Séquencer le génome de micro-organismes issus des habitats les plus divers et évaluer, à l'aide de leurs séquences de gènes, s'ils peuvent produire des substances antibiotiques inconnues jusqu'ici



## Bactériophages

Modifier les enzymes avec lesquelles les virus des bactéries (bactériophages) tuent leurs hôtes bactériens, de façon à les diriger vers les foyers infectieux pour qu'ils y agissent sur certains agents pathogènes



## Les succès de la recherche auront du mal à arriver jusqu'à la pratique

Les recherches du PNR 72 ont mis en lumière des approches très prometteuses pour la recherche de nouveaux antibiotiques. Un projet a été mené en collaboration avec une PME de biotechnologie, et ses résultats sont aujourd'hui utilisés pour des recherches précliniques. Il s'agit toutefois d'une exception notable, et rien ne garantit que le développement va effectivement se faire. Il est extrêmement rare que les nouveaux antibiotiques, après les premières phases du développement, franchissent l'étape suivante qui est, le plus souvent, l'apanage des grands groupes. Le coût du développement est trop élevé par rapport aux bénéfices à en attendre. Le problème du développement des antibiotiques n'est actuellement pas scientifique mais en premier lieu économique.

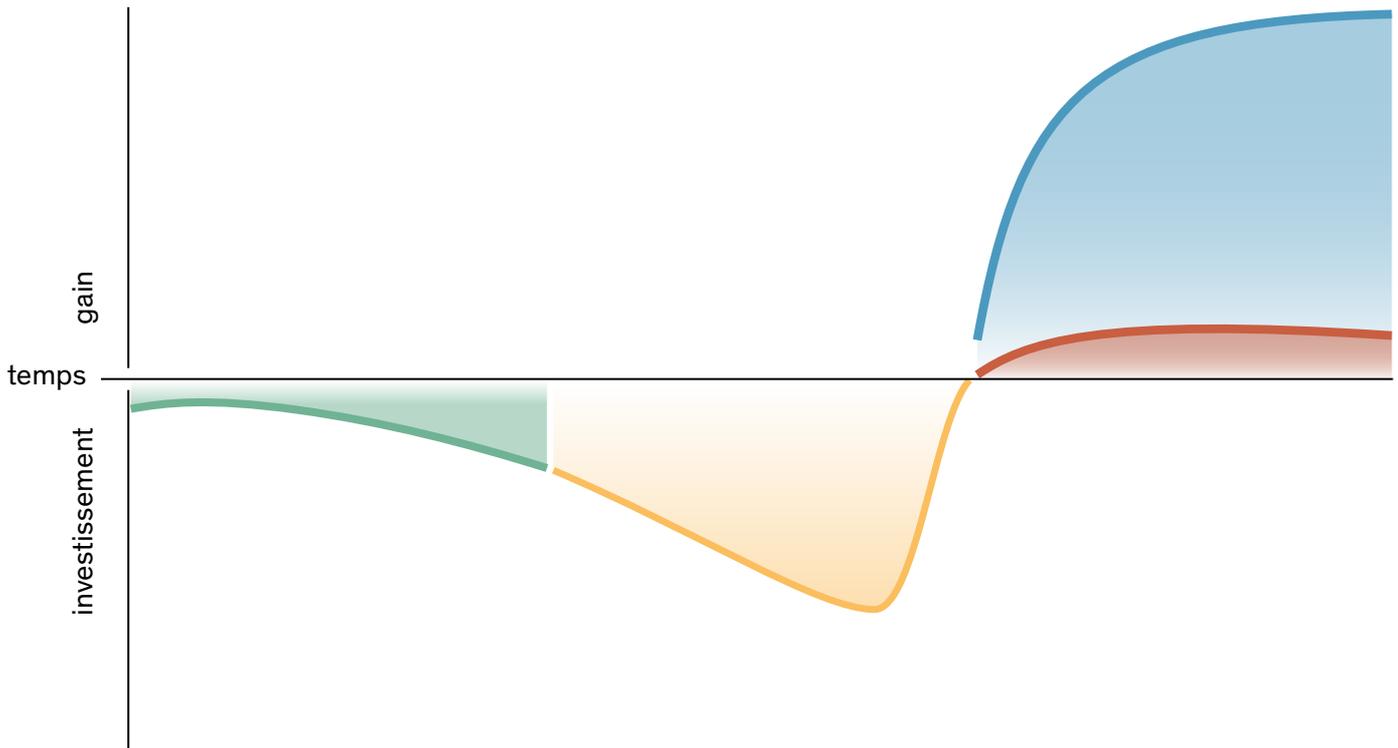
### Il faut non seulement des aides à la recherche innovante, mais des incitations pour le marché.

Pour encourager la recherche de nouveaux antibiotiques, les gouvernements et autres institutions d'encouragement de la recherche dans le monde entier ont investi considérablement, ces dernières années, dans la recherche universitaire. C'est aussi par ce biais que les projets du PNR 72 ont été rendus possibles. Et avec le Pôle de recherche national NCCR AntiResist, la Suisse disposera également dans les années à venir d'une recherche académique forte sur les nouvelles approches thérapeutiques. Au niveau international également, sous l'impulsion d'initiatives internationales comme CARB-X ou le Repair Impact Fund du groupe Novo, des moyens considérables ont été récemment mis à la disposition de quelques projets prometteurs dans des petites et moyennes entreprises de biotechnologie et pharmaceutiques. Des entreprises suisses bénéficient régulièrement de ces subsides grâce à leurs recherches innovantes.

Ces activités concernent toutes les premières phases de développement des médicaments. Elles sont importantes, mais ont produit peu de nouveaux médicaments jusqu'à présent. Le fossé entre les premières phases et le développement clinique n'a pas été comblé jusqu'à présent, parce que le problème du manque d'attractivité commerciale n'est pas résolu. C'est la raison pour laquelle certains pays, comme la Suède et le Royaume-Uni, envisagent et mettent actuellement en œuvre des incitations de type « pull » : des mécanismes incitatifs pour le marché, par exemple sous forme de primes substantielles accordées au développeur lorsqu'un nouvel antibiotique obtient son autorisation de mise sur le marché. Le principe de ces modèles est que le bénéfice attendu d'un antibiotique doit être découplé de la quantité vendue.

## Manque d'incitations du marché pour les antibiotiques

La recherche académique contribue aux toutes premières étapes du développement des médicaments. Au-delà, les pistes prometteuses qu'elle ouvre sont très rarement suivies. Les risques d'échec sont grands et les étapes nécessaires, des études précliniques au laboratoire, jusqu'aux études sur les patients avant l'autorisation de mise sur le marché, sont de plus en plus coûteuses. Cela est vrai pour tous les médicaments. Toutefois, dans le cas des antibiotiques, la rentabilité attendue est très modeste, entre autres parce que les nouveaux antibiotiques seraient utilisés de façon très restrictive. De ce fait, les incitations habituelles du marché ne fonctionnent pas et on ne développe presque plus de nouveaux antibiotiques jusqu'au stade de l'autorisation du médicament.



Recherche fondamentale, p. ex. recherche académique comme dans le cadre du PNR 72  
Développement préclinique (surtout petites et moyennes entreprises)

Développement clinique, surtout par les petites et moyennes entreprises dans les premières phases, par les grands laboratoires pharmaceutiques pour les phases ultérieures

Bénéfice attendu après l'autorisation de mise sur le marché :  
marché fonctionnel, p. ex. pour les médicaments contre l'hypertension, le cancer, etc.

Bénéfice attendu après l'autorisation de mise sur le marché :  
marché pour les antibiotiques car la vente des nouveaux médicaments devrait, autant que possible, être limitée pour les garder comme antibiotiques de réserve et les prix sont régulés à un faible niveau

# Conclusions et recommandations

Le besoin de nouveaux antibiotiques est important et va encore augmenter. Les recherches du PNR 72 incitent à être optimistes : elles montrent qu'il est possible de surmonter les antibiorésistances grâce à de nouvelles substances actives antibiotiques. Cependant, les conditions du marché ne sont pas favorables à la poursuite de leur développement clinique vers de nouveaux médicaments.

De fait, c'est principalement pour des raisons économiques que trop peu de nouveaux antibiotiques sont développés jusqu'au stade du médicament depuis de nombreuses années. Tout le monde s'accorde à dire qu'il y a là un échec du marché. Différentes approches sont envisagées aujourd'hui pour résoudre cette situation. Leur point commun est que les gouvernements doivent fixer de nouvelles conditions-cadres sur le marché des antibiotiques, afin que le développement de médicaments jusqu'à la mise sur le marché apparaisse rentable.

La Suisse est exceptionnellement bien placée à cet égard : elle possède une recherche fondamentale forte, de nombreuses start-up et des petites et moyennes entreprises de biotechnologie, en même temps qu'une industrie pharmaceutique de premier rang mondial. Elle a ainsi le potentiel pour jouer un rôle essentiel et nécessaire de toute urgence dans le développement d'antibiotiques efficaces, pour le monde entier autant que pour elle-même. Il faut cependant pour cela lier systématiquement l'encouragement des premiers stades de la recherche à des incitations appropriées du marché. Nous pourrions ainsi créer un environnement durable, dans lequel faire avancer constamment un éventail de nouvelles approches thérapeutiques.

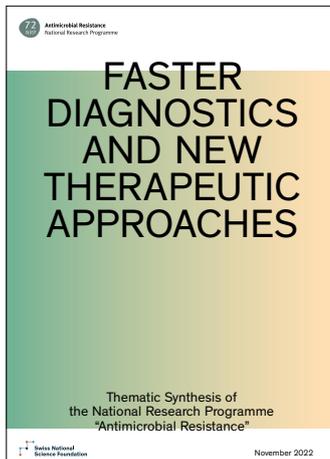
Si la Suisse prend la tête de ce mouvement, elle se donnera d'excellentes chances non seulement pour l'approvisionnement en antibiotiques nouveaux, mais aussi du point de vue économique, puisque son engagement renforcera sa propre position de pôle d'innovation.

## Le PNR 72 conseille

- d'offrir de nouvelles incitations économiques, grâce auxquelles l'industrie verra un intérêt à conduire des programmes durables et diversifiés de développement d'antibiotiques ;  
Les étapes légales et financières à entreprendre nécessitent l'engagement, des gouvernements qui doivent donner un mandat clair et définir les responsabilités y afférentes.
- de jouer un rôle actif dans les initiatives internationales assurant le développement et l'accessibilité des nouveaux antibiotiques ;  
Le gouvernement suisse doit affecter les fonds nécessaires et définir les responsabilités au sein des offices fédéraux.

— d'assurer le financement de recherches fondamentales d'excellence et du développement clinique des antibiotiques en Suisse.

Les organismes qui financent la recherche devraient se doter de structures assurant une forte orientation à long terme de la recherche fondamentale suisse vers de nouveaux antibiotiques. En outre, des programmes d'appui au développement préclinique et clinique d'antibiotiques devraient être déployés.



La synthèse thématique «Faster diagnostics and new therapeutic approaches» résume les recherches sur les nouvelles approches thérapeutiques qui ont été menées dans le cadre du PNR 72 et formule des conclusions et recommandations détaillées, auxquelles ont contribué les chercheuses et chercheurs et de nombreux autres acteurs.

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

# Vue d'ensemble des projets de recherche du PNR 72

Contribution of natural transformation to the transmission of resistance genes in hospital-acquired pathogens **Responsable du projet: Melanie Blokesch | EPF de Lausanne**

Procalcitonin and lung ultrasonography point-of-care testing to decide on antibiotic prescription in patients with lower respiratory tract infection at primary care level: pragmatic cluster randomized trial  
**Responsable du projet: Noémie Boillat Blanco | Université de Lausanne**

Towards quantification of the contribution of plasmids to the spread of antibiotic resistance **Responsable du projet: Sebastian Bonhoeffer | EPF de Zurich**

Aminoglycoside Drug Development  
**Responsable du projet: Erik Christian Böttger | Université de Zurich**

Development of novel ribosome-targeting antibiotics  
**Responsable du projet: Erik Christian Böttger | Université de Zurich**

Routine antibiotic prescription and resistance monitoring in primary care physicians: A nationwide pragmatic randomized controlled trial  
**Responsable du projet: Heiner C. Bucher | Université de Bâle**

ESBL-MS: Early diagnosis of ESBL Enterobacteriaceae in patient samples  
**Responsable du projet: Dirk Bumann | Université de Bâle**

Swiss River Resistome – identity, fate, and exposure  
**Responsable du projet: Helmut Bürgmann | EAWAG**

Microfluidic device for ultrarapid phenotypic susceptibility testing of pathogenic microbes **Responsable du projet: Petra Dittrich | EPF de Zurich**

Development of a Swiss surveillance database for molecular epidemiology of multi-drug resistant pathogens **Responsable du projet: Adrian Egli | Université de Bâle**

Whole Genome and Plasmid Sequencing for MDR Enterobacteriaceae Simultaneously Isolated from Multiple Human and Non-Human Settings: Deciphering Impact, Risks, and Dynamics for Resistance Transmission and Spread  
**Responsable du projet: Andrea Endimiani | Université de Berne**

Insights into the role of phages on the bacterial resistome  
**Responsable du projet: Elena Gomez-Sanz | EPF de Zurich**

An interventional study to evaluate the impact of a rapid screening strategy in improving nosocomial ESBL and CPE control in critically ill patients  
**Responsable du projet: Stephan Jürgen Harbarth | Université de Genève**

Understanding and modelling reservoirs, vehicles and transmission of ESBL-producing Enterobacteriaceae in the community and long-term care facilities  
**Responsable du projet: Stephan Jürgen Harbarth | Université de Genève**

Aligning industry incentives with AMR control goals: Exploring the feasibility of an antibiotic susceptibility bonus for drugs to treat Gram-negative infection  
**Responsable du projet: Stephan Jürgen Harbarth | Université de Genève**

The molecular mechanism of outer membrane protein insertion by BamA and its role as a target for novel antibiotics  
**Responsable du projet: Sebastian Hiller | Université de Bâle**

Resistome in the pig farms: Comparison of the breeding and fattening units with a One Health approach **Responsable du projet: Markus Hilty | Université de Berne**

Tracking antibiotic resistance from environmental reservoirs to the food chain  
**Responsable du projet: Jörg Hummerjohann | Agroscope**

COMPASS study (COMputerized Antibiotic Stewardship Study)  
**Responsable du projet: Benedikt Huttner | Université de Genève**

A digital antimicrobial stewardship smartphone application to combat AMR: the AB-assistant **Responsable du projet: Benedikt Huttner | Université de Genève**

Tolerance as a potential reservoir for the development of antibiotic resistance  
**Responsable du projet: Urs Jenal | Université de Bâle**

A new rapid and reliable bacterial phenotypic diagnostic technique detecting bacterial susceptibility to antibiotics using optical fibers  
**Responsable du projet: Sandor Kasas | EPF de Lausanne**

Modelling the spread of antibiotic resistance genes between chicken and human  
**Responsable du projet: Christophe Lacroix | EPF de Zurich**

Novel targeted bacteriophage endolysin-based approach for treatment of drug-resistant Staphylococcus aureus infections  
**Responsable du projet: Martin Loessner | EPF de Zurich**

Potentials of incentive-based instruments to an animal-friendly reduction of antibiotics usage **Responsable du projet: Stefan Mann | Agroscope**

Fast Assessment of antibiotic resistance in bacteria by using nanomechanical arrays **Responsable du projet: Ernst Meyer | Université de Bâle**

A novel concept for veal calf production: « the outdoor veal calf »  
**Responsable du projet: Mireille Meylan | Université de Berne**

Antibiofilm therapy using Local Application of Bacteriophages  
**Responsable du projet: Thomas Moriarty | AO Research Institute**

AntibioticScout: Online tool for antimicrobial stewardship in veterinary medicine  
**Responsable du projet: Hanspeter Naegeli | Université de Zurich**

Rapid diagnostic tests for detection of antibiotic resistance in clinically-significant Gram-negative bacteria  
**Responsable du projet: Patrice Nordmann | Université de Fribourg**

Risk of companion animal to human transmission of antimicrobial resistance during different types of animal infection  
**Responsable du projet: Vincent Perreten | Université de Berne**

Ecosystem- and genome-guided antibiotic discovery  
**Responsable du projet: Jörn Piel | EPF de Zurich**

Dynamics of transmission of polymyxin resistance genes in Enterobacteriaceae; from the environmental source to the patient  
**Responsable du projet: Laurent Poirer | Université de Fribourg**

Escherichia coli ST131: a model for high-risk transmission dynamics of antimicrobial resistance **Responsable du projet: Laurent Poirer | Université de Fribourg**

Partnership against Biofilm-associated Expression, Acquisition and Transmission of AMR **Responsable du projet: Qun Ren | EMPA**

Antimicrobial peptide dendrimers (AMPD) and bicyclic peptides (AMBP) as therapeutic agents against multidrug resistant bacteria  
**Responsable du projet: Jean-Louis Reymond | Université de Berne**

Rapid diagnostics of blood stream infections using synthetic nanobodies  
**Responsable du projet: Markus Seeger | Université de Zurich**

Single-Dose Versus 3-Day Cotrimoxazole Prophylaxis in Transurethral Resection or Greenlight Laser Vaporisation of the Prostate: A Pragmatic, Multicentre Randomised Placebo Controlled Non-Inferiority Trial  
**Responsable du projet: Hans-Helge Seifert | Université de Bâle**

Implementation of routine audit and feedback on the use of protected anti-Gram-negative antibiotics: a multicenter, randomized trial using segmented regression analysis of interrupted time series  
**Responsable du projet: Laurence Senn | Université de Lausanne**

Intervention of antimicrobial resistance transfer into the food chain  
**Responsable du projet: Xaver Sidler | Université de Zurich**

Transmission of ESBL-producing Enterobacteriaceae and their mobile genetic elements – identification of sources by whole genome sequencing  
**Responsable du projet: Sarah Tschudin-Sutter | Université de Bâle**

Piloting on-site interventions for reducing antimicrobial use in livestock farming in emerging economies  
**Responsable du projet: Thomas Van Boeckel | EPF de Zurich**

Fighting antimicrobial resistant infections by high-throughput discovery of biofilm-disrupting agents and mechanisms  
**Responsable du projet: Jan-Willem Veening | Université de Lausanne**

Developing an evidence-based intervention for consumers to reduce the risk of multiple antimicrobial resistance transmission pathways  
**Responsable du projet: Vivianne Visschers | FHNW**

Comparative assessment of social-ecological resilience and transformability to limit AMR in one health systems  
**Responsable du projet: Didier Wernli | Université de Genève**

# Impressum

## Rédaction

Joachim Frey, président du comité de direction du PNR 72  
Stéphane Praz, chargé du transfert de connaissances  
du PNR 72 / Leporis Communication, Zurich  
En collaboration avec le comité de direction du PNR 72

## Citation recommandée

Comité de direction du PNR 72 (2022): Résumé du  
Programme national de recherche « La résistance aux  
antimicrobiens » (PNR 72), Fonds national suisse, Berne.



**La résistance aux antimicrobiens**  
Programme national de recherche



## Création et mise en page

Binkert Partnerinnen AG, Zurich

## Illustrations

Vaudeville Studios, Zurich

Les équipes de recherche respectives sont responsables des résultats de recherche mentionnés, les équipes d'auteurs des synthèses thématiques et de leurs recommandations, et le comité de direction, dont l'opinion ne doit pas nécessairement correspondre à celle du Fonds national suisse, du résumé du programme.

## Comité de direction

- P<sup>r</sup> Joachim Frey, Institut de bactériologie vétérinaire, Faculté Vetsuisse de l'Université de Berne (président)  
P<sup>r</sup> Peter Frey, Institute of Bioengineering, EPFL, Lausanne  
P<sup>r</sup> Petra Gastmeier, Institut für Hygiene und Umweltmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Allemagne  
P<sup>r</sup> Herman Goossens, Laboratories of Clinical and Medical Microbiology, Université d'Anvers, Belgique  
P<sup>r</sup> Susanne Häußler, Division de bactériologie moléculaire, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig, Allemagne  
D<sup>r</sup> Jean-Yves Madec, Agence nationale française de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), Lyon, France  
P<sup>r</sup> José L. Martinez, Département de biotechnologie microbienne, Centro Nacional de Biotecnología, Madrid, Espagne  
P<sup>r</sup> Dik Mevius, Faculté de médecine vétérinaire, Université d'Utrecht, Wageningen Bioveterinary Research, Lelystad, Pays-Bas  
D<sup>r</sup> Malcolm G. P. Page, Malcolm Page GmbH, Bâle  
P<sup>r</sup> Mathias Pletz, Zentrum für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Jena, Allemagne

## Délégué de la Division IV du Conseil national de la recherche

P<sup>r</sup> Nicolas Rodondi, Institut universitaire de médecine générale, Université de Berne

## Représentante de l'Administration fédérale suisse

D<sup>r</sup> Dagmar Heim, PD, responsable du secteur Médicaments vétérinaires et One Health, Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires, OSAV

## Manager du programme

D<sup>r</sup> Barbara Flückiger Schwarzenbach, FNS, Berne

## Chargé du transfert de connaissances

Stéphane Praz, Leporis Communication, Zurich

ISBN 978-3-907087-52-7

