

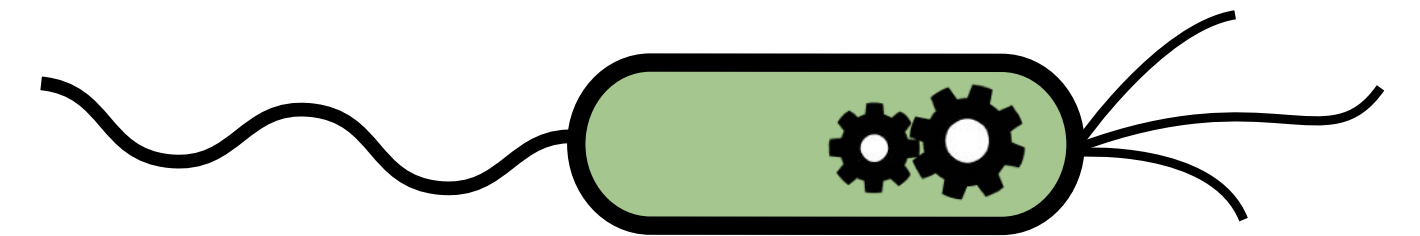
Les approches *in vitro* pour lutter contre l'antibiorésistance

Prof. Alexandre Persat

Institut de Santé Globale
Ecole des Sciences de la Vie

Prix Philanthropia 2025

EPFL



L'antibiorésistance: un phénomène global

La résistance aux antibiotiques tue plus que le sida ou le paludisme

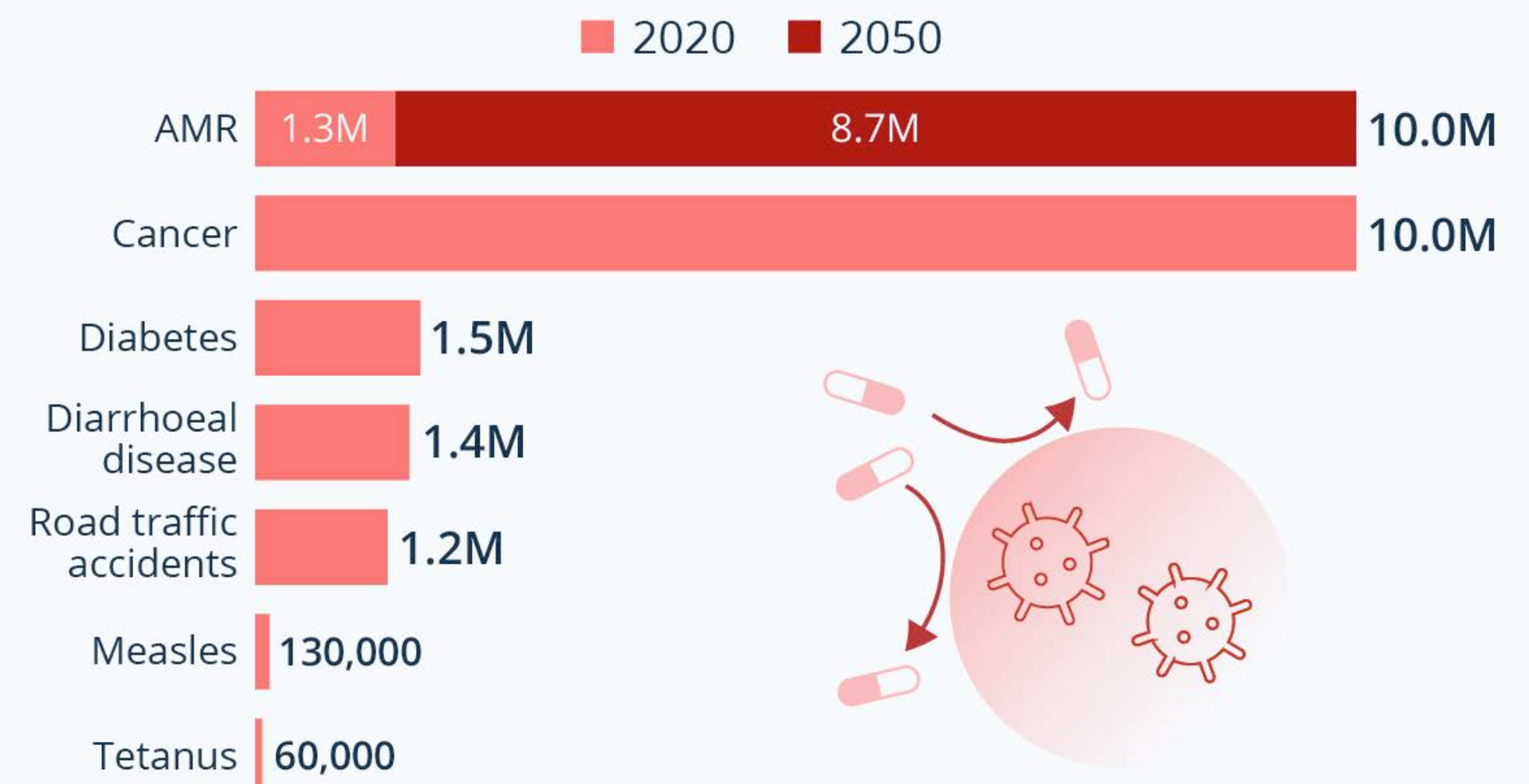
Plus d'un million de personnes sont mortes d'infections bactériennes résistantes aux antibiotiques en 2019, révèle une étude publiée ce vendredi.

Les infections résistantes aux antibiotiques tuent un nombre grandissant de nouveau-nés

Souvent sous-estimés et négligés, les problèmes de résistance aux antibiotiques touchent de nombreux enfants. Selon une étude conduite par une organisation basée à Genève, plus de 100 000 nouveau-nés décéderaient chaque année d'une septicémie impossible à traiter. Un essai clinique va être lancé dans ce sens

Deaths From Drug-Resistant Infections Set To Skyrocket

Predicted mortality from antimicrobial-resistant* infections (AMR) versus today's common causes of deaths

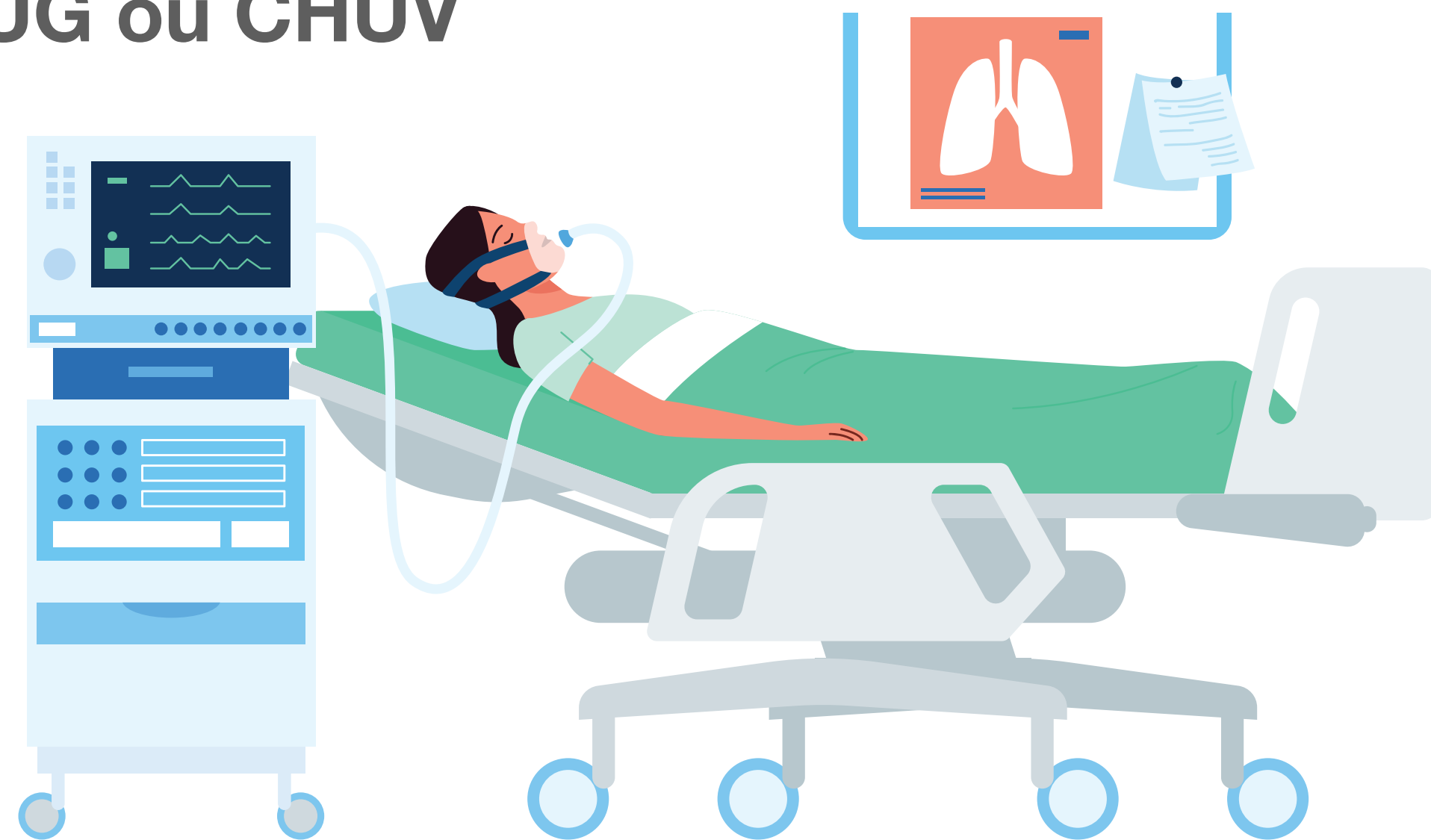


* resistant to antibiotics, antivirals, antifungals and antiparasitics
Source: Bracing for Superbugs 2023 (UN Environmental Programme)



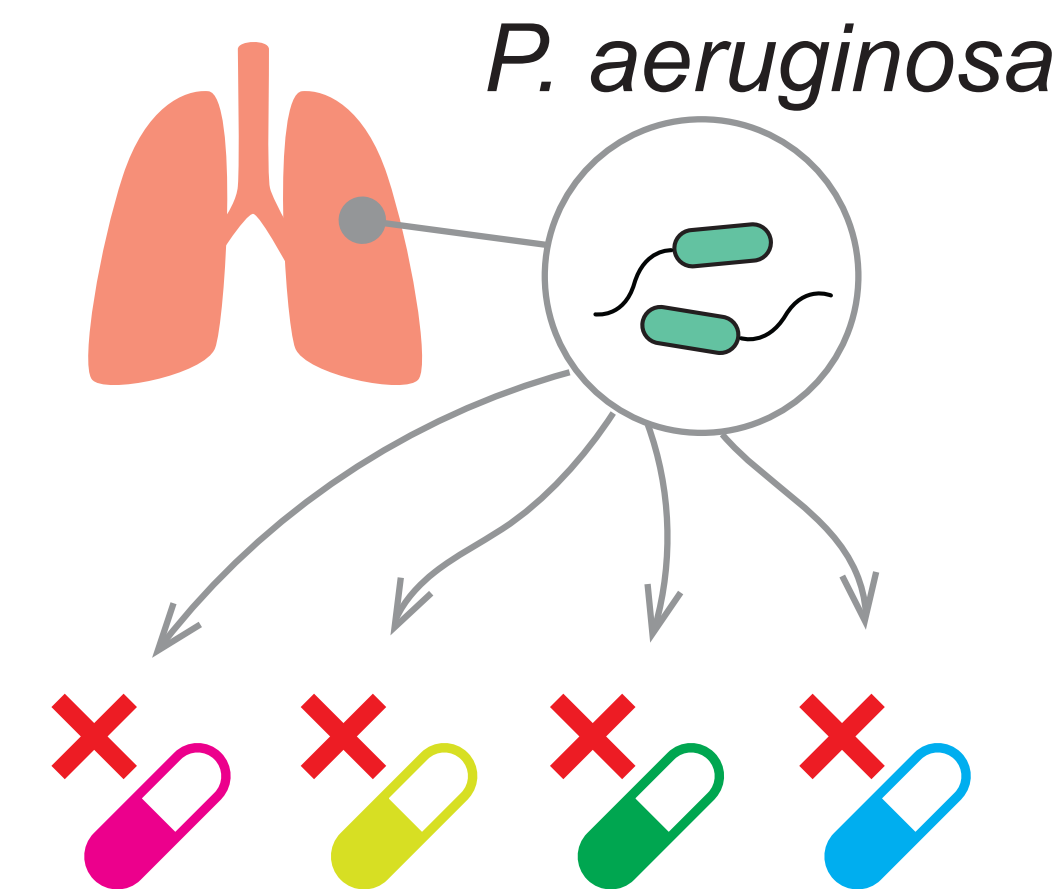
L'antibiorésistance: un phénomène proche

HUG ou CHUV



Un patient infecté

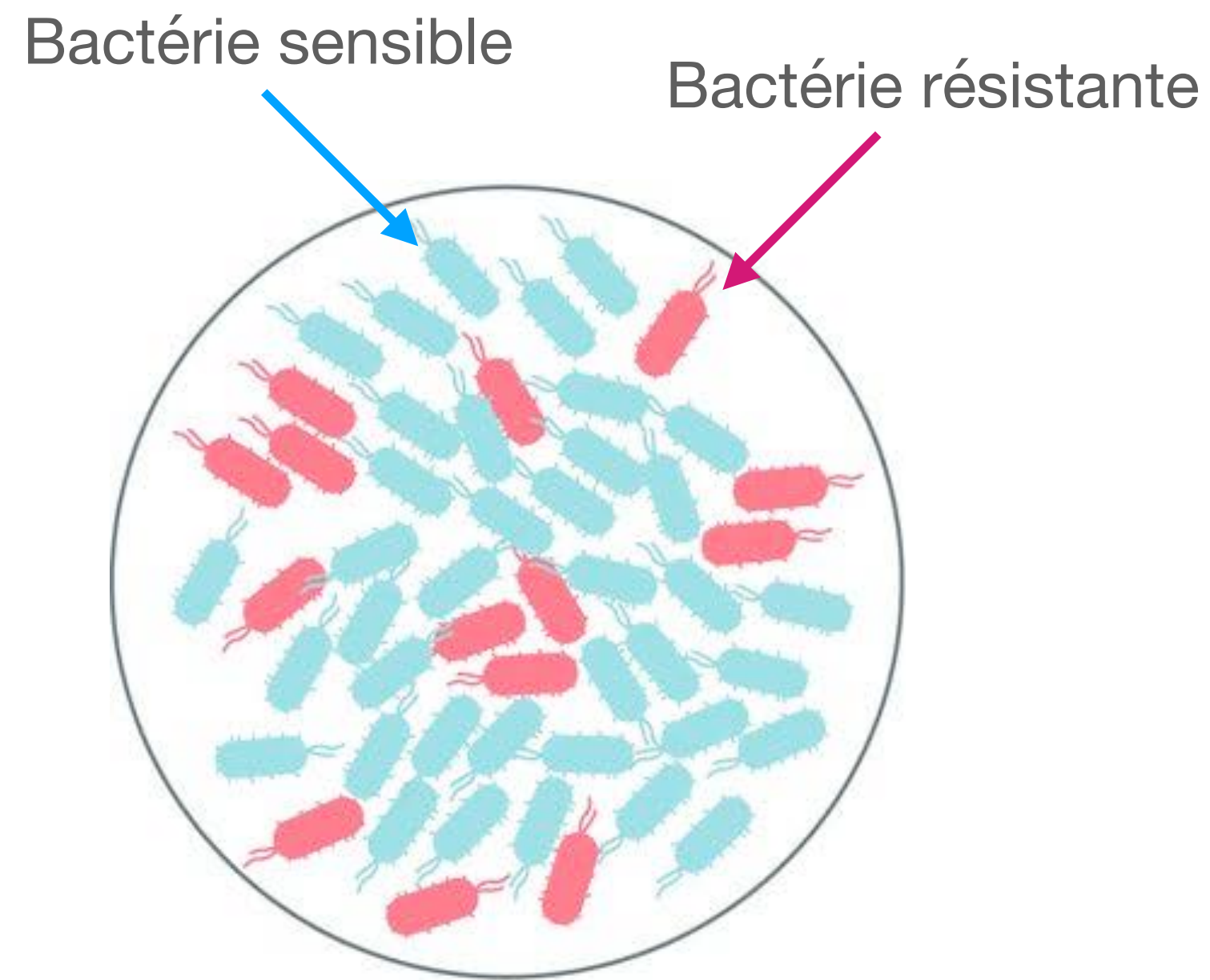
Labo de microbiologie clinique



Aucun antibiotique ne fonctionne

Comment la résistance émerge

la **bactérie** est résistante aux antibiotiques - pas le patient



Le processus de sélection est très rapide et fréquent en laboratoire

Comment combattre la résistance?



Il n'existe plus d'antibiotiques de dernier recours

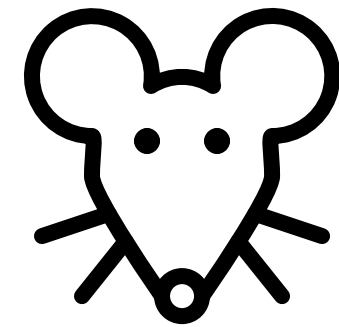
Les souches résistantes deviennent de plus en plus fréquentes en milieu hospitalier

Plusieurs pathogènes sont classés “critiques” pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques

Nous devons employer des nouvelles approches basées sur des aspects de la pathogénicité auparavant négligés

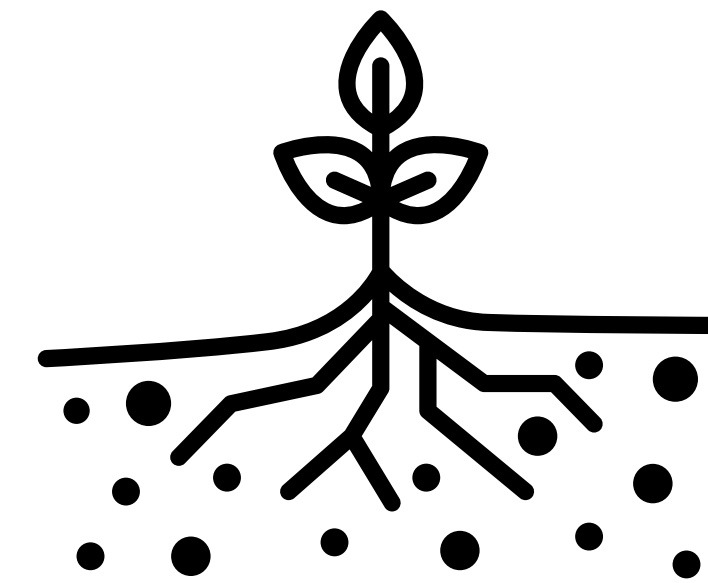
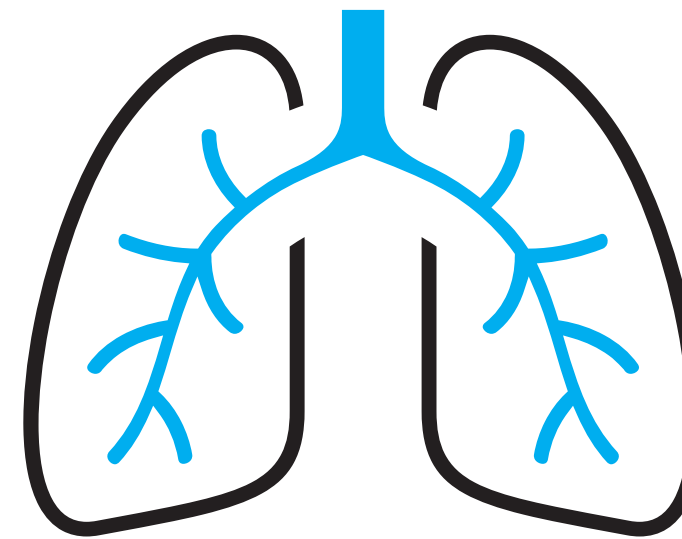
La mécanique: un chaînon manquant en microbiologie

LABORATOIRE



≠

ENVIRONNEMENT

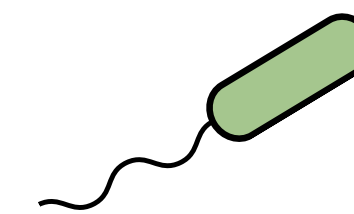


Persat *et al.*, Cell 2015

L'approche multidisciplinaire
de mon laboratoire:

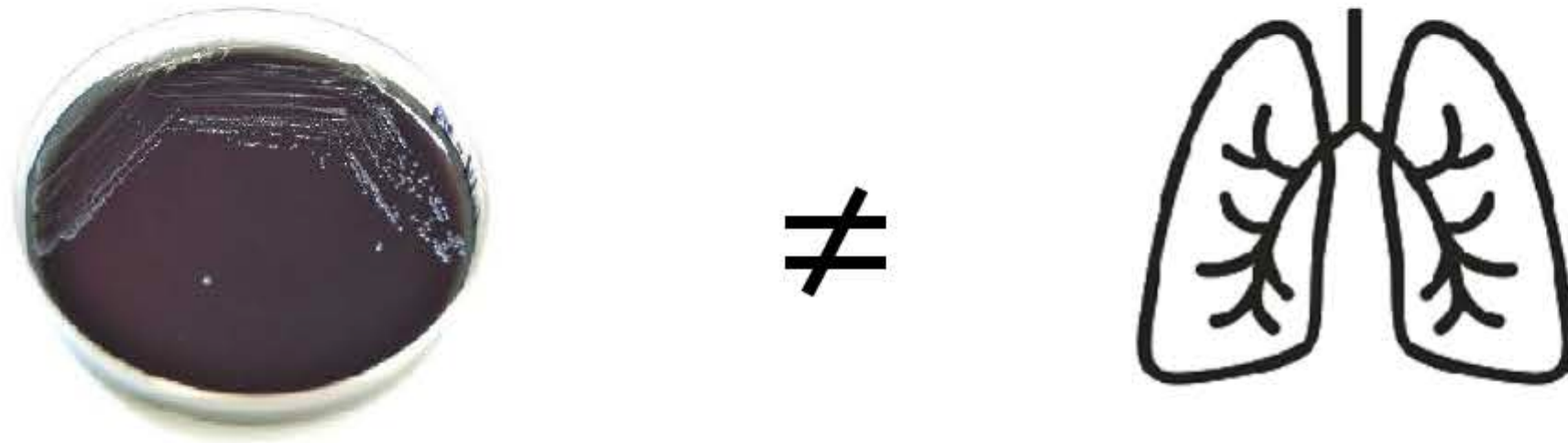


**Construire des
modèles réalistes**



**Comprendre les mécanismes
d'infection**

Mieux tester les nouvelles thérapies



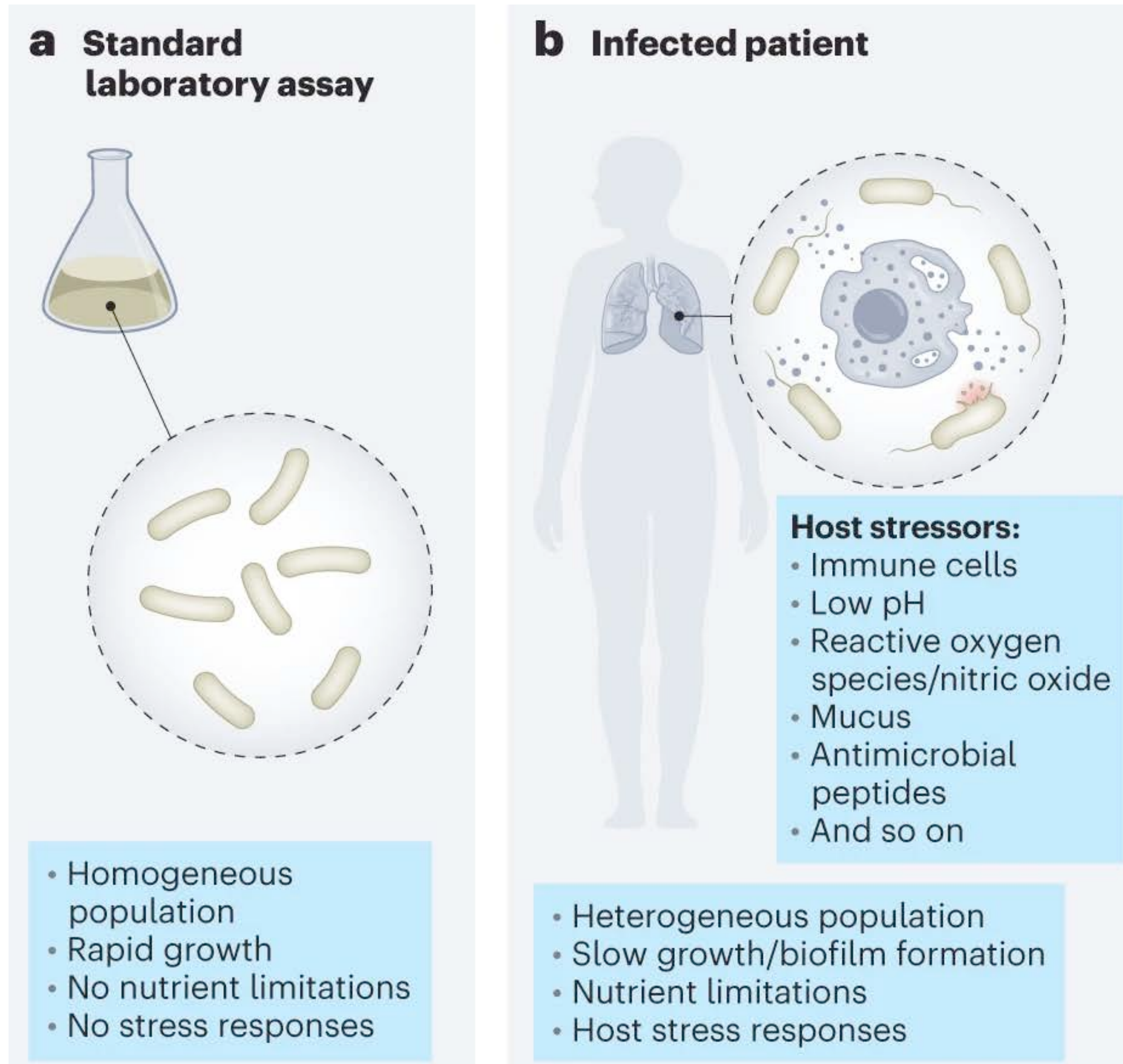
Les nouveaux antibiotiques sont issus d'expérimentations *in vitro* et animales

Ces résultats se rapportent mal au contexte humain

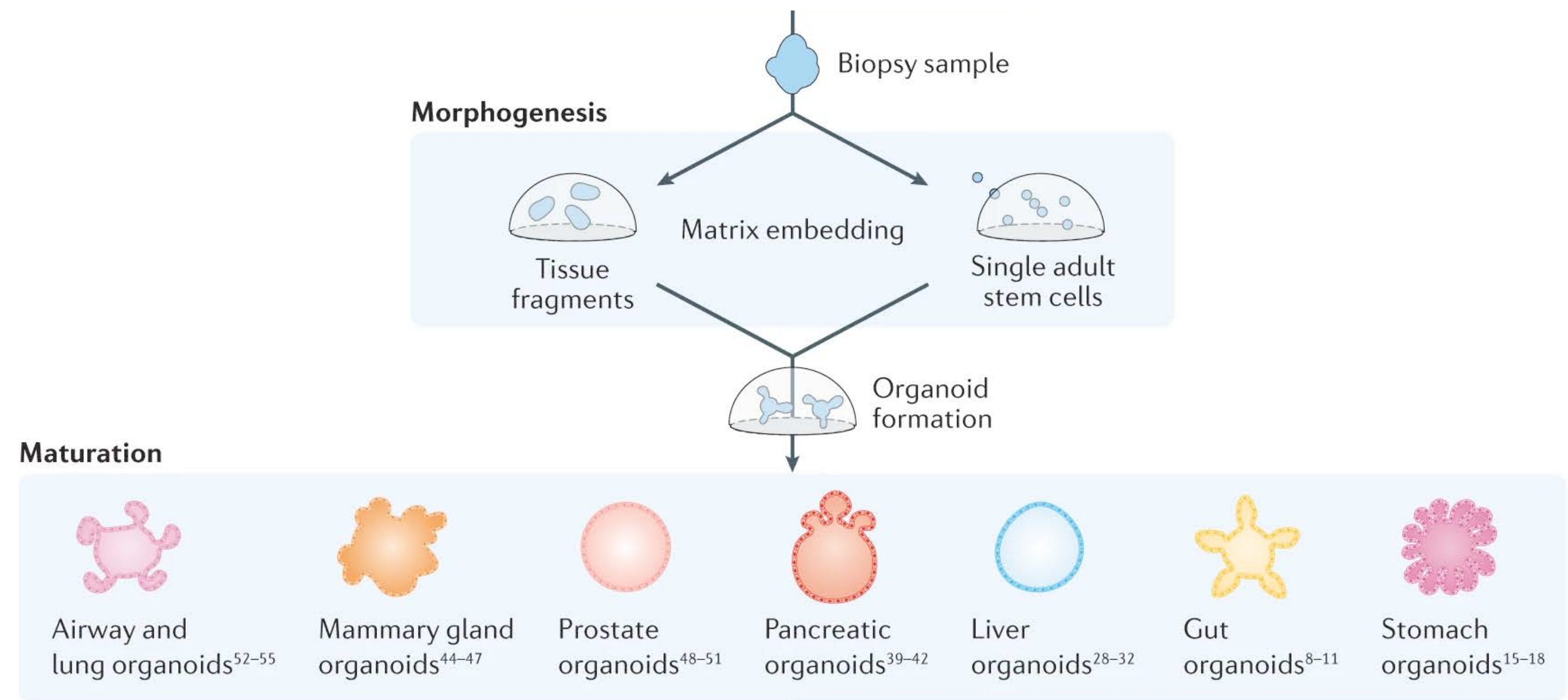
→ Peu de nouvelles thérapies passent les étapes de phase clinique II-III

→ **Besoin urgent de nouvelles méthodes de validation qui reproduisent l'environnement humain**

Revitaliser la découverte d'antibiotiques



Disseminer les organoïdes comme modèle d'infection





Staphylococcus aureus

Enterococcus faecalis

Clostridium difficile

Escherichia coli

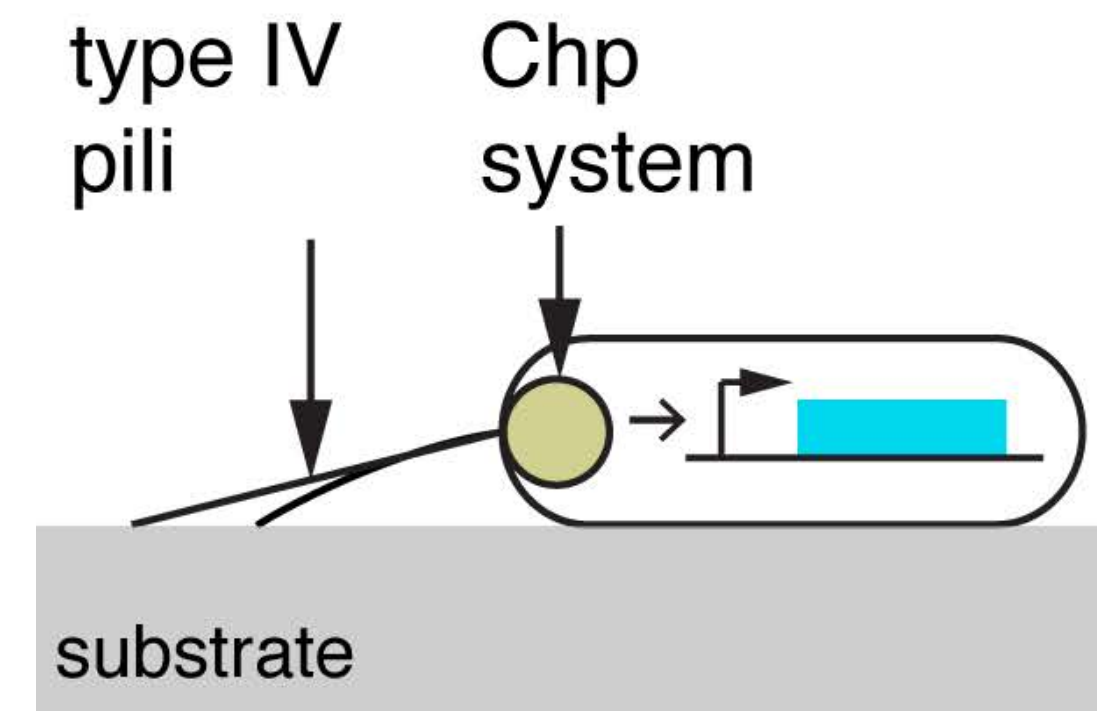
Helicobacter pylori

Microbiote

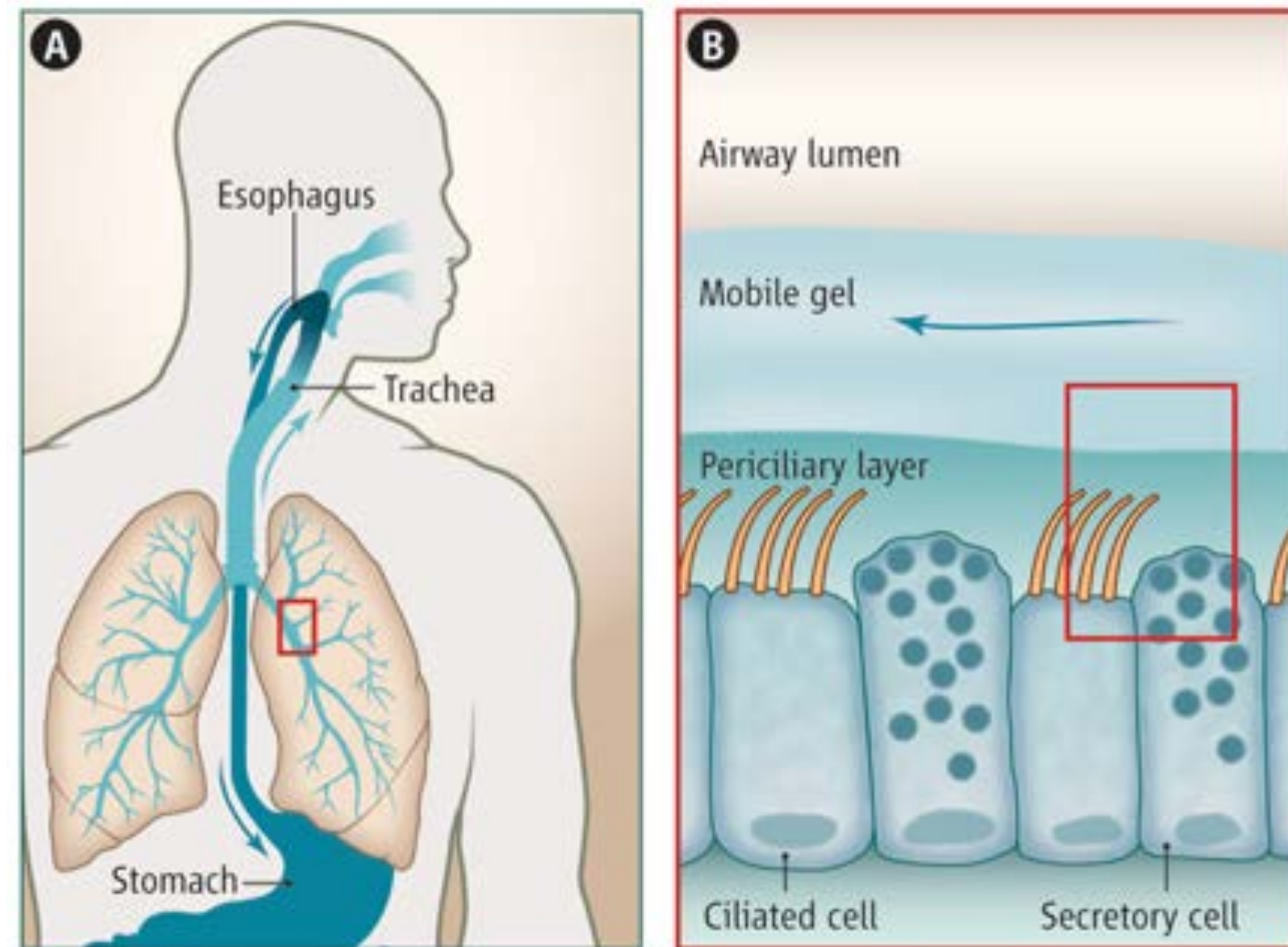
Pseudomonas aeruginosa

- Cause principale d'infections en **soins intensifs**, et cause majeure d'infections nosocomiales
- Première cause de mortalité chez les patients atteints de la mucoviscidose
- Infecte les voies respiratoires et brûlures
- Résistance aux antibiotiques **intrinsèque**
- Classée dans la catégorie **critique** par l'OMS pour le développement de nouvelles thérapies

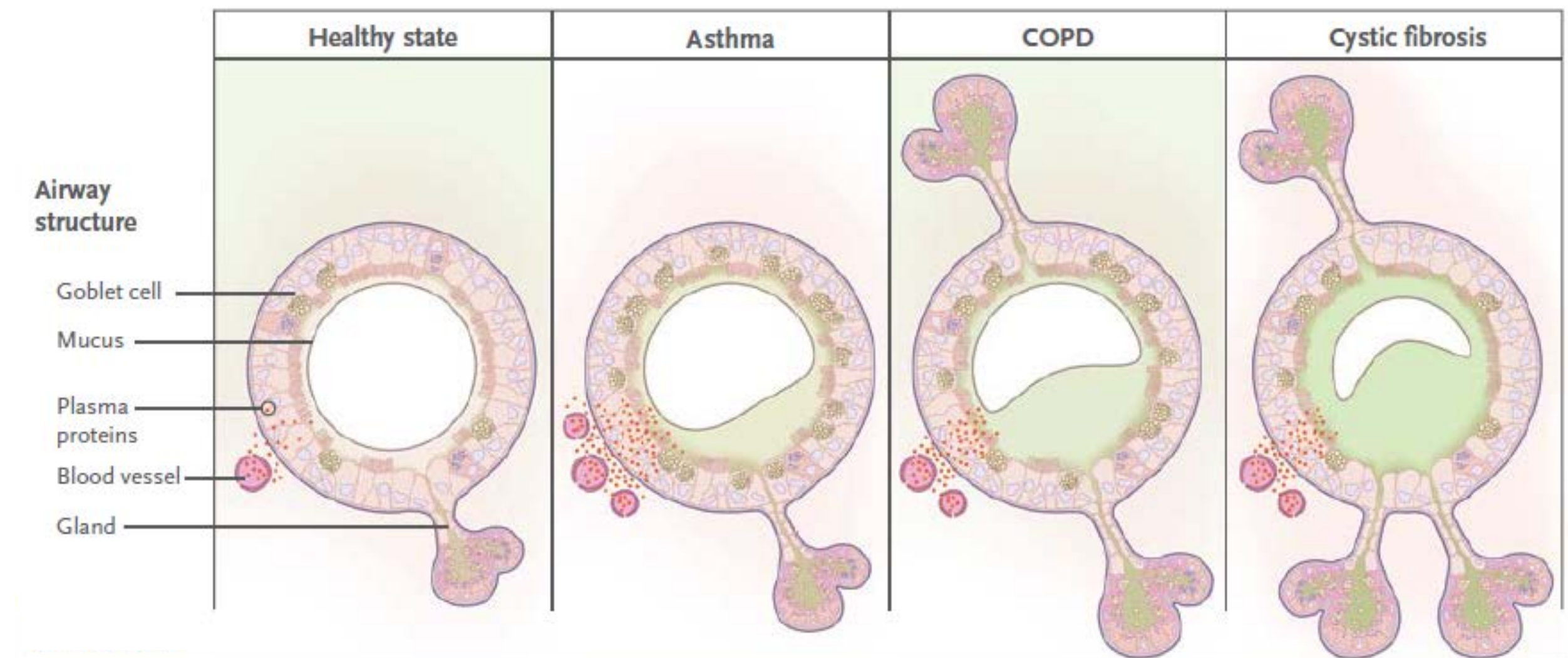
***P. aeruginosa* initie l'infection mécaniquement, utilisant un sens du toucher**



Les voies respiratoires: un environnement complexe



Dickey, 2012, Science



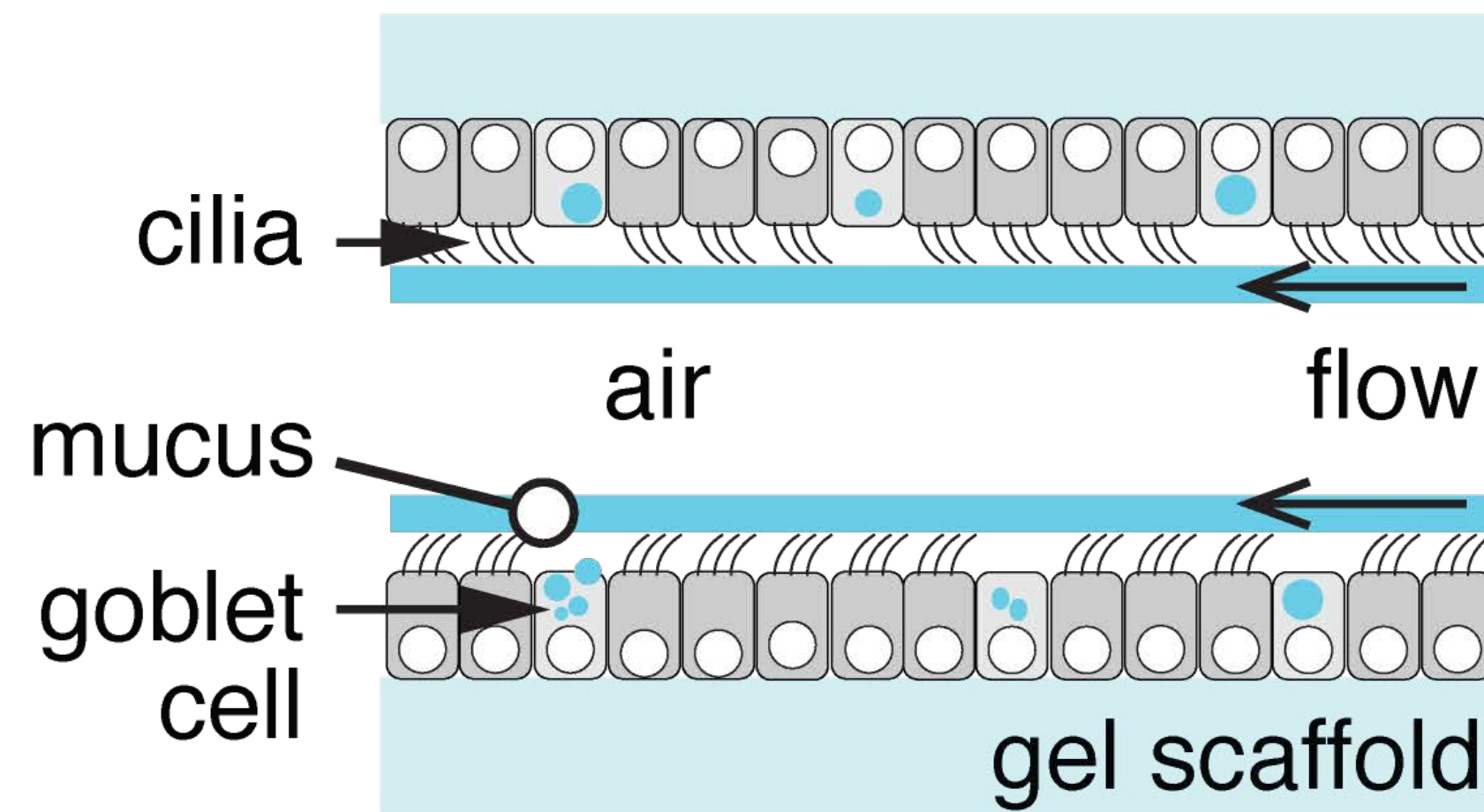
Fahy and Dickey, 2010, NEJM

Dans beaucoup de pathologies humaines, le mucus est défectueux
-> augmente la sensibilité aux infections par *P. aeruginosa*

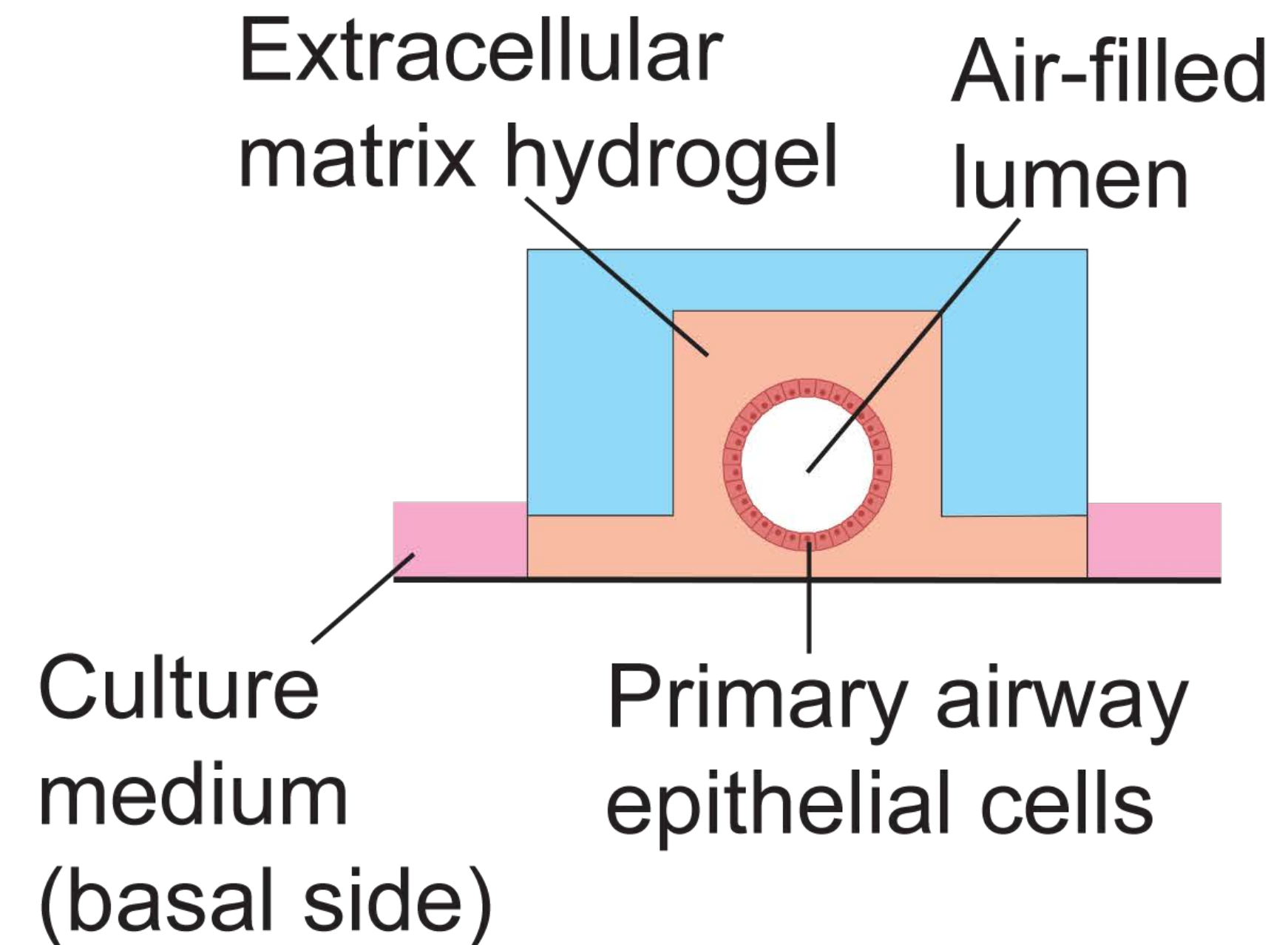
Il n'existe pas de modèle animal reproduisant ces pathologies

AirGel: des minipoumons humains

Un organoïde en forme de tube



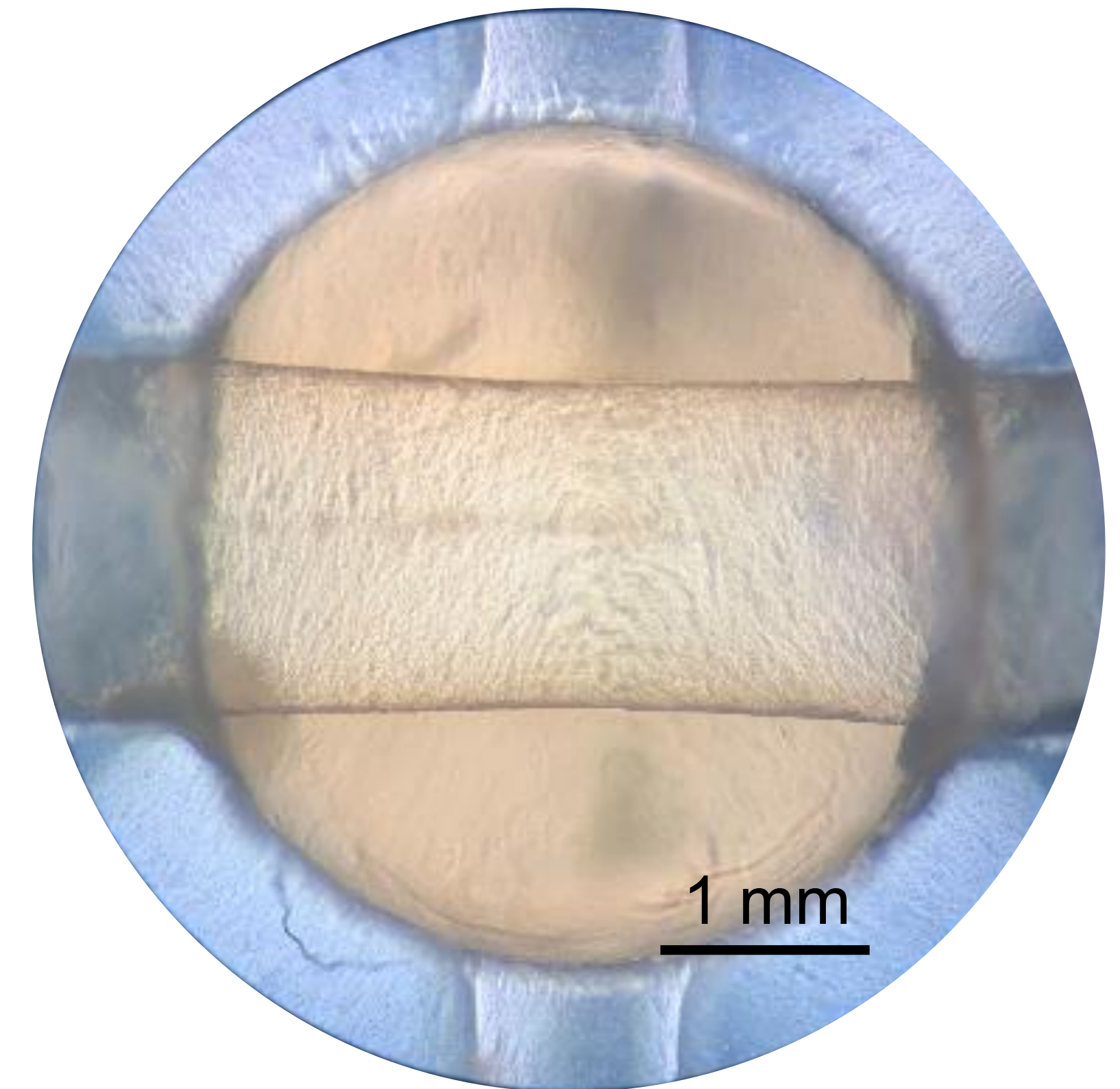
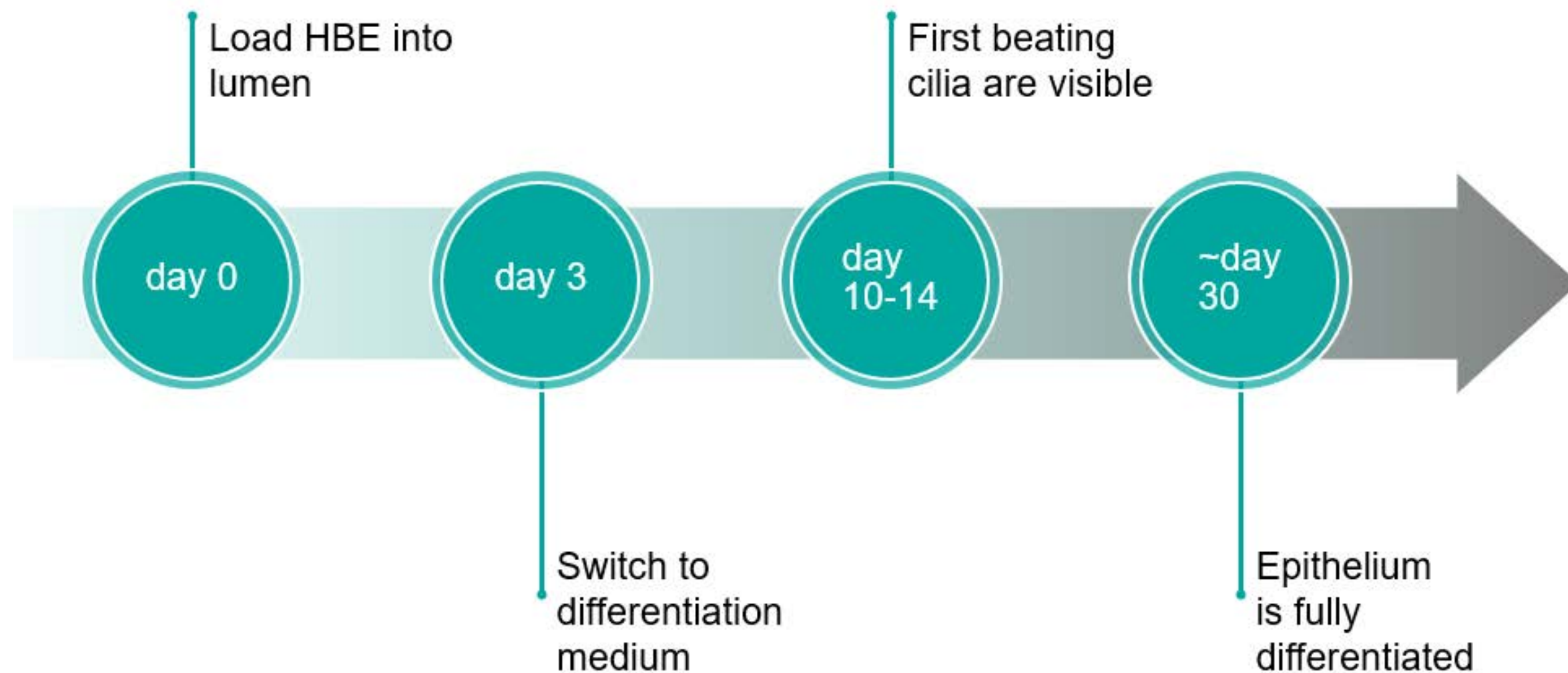
Cross-sectional view



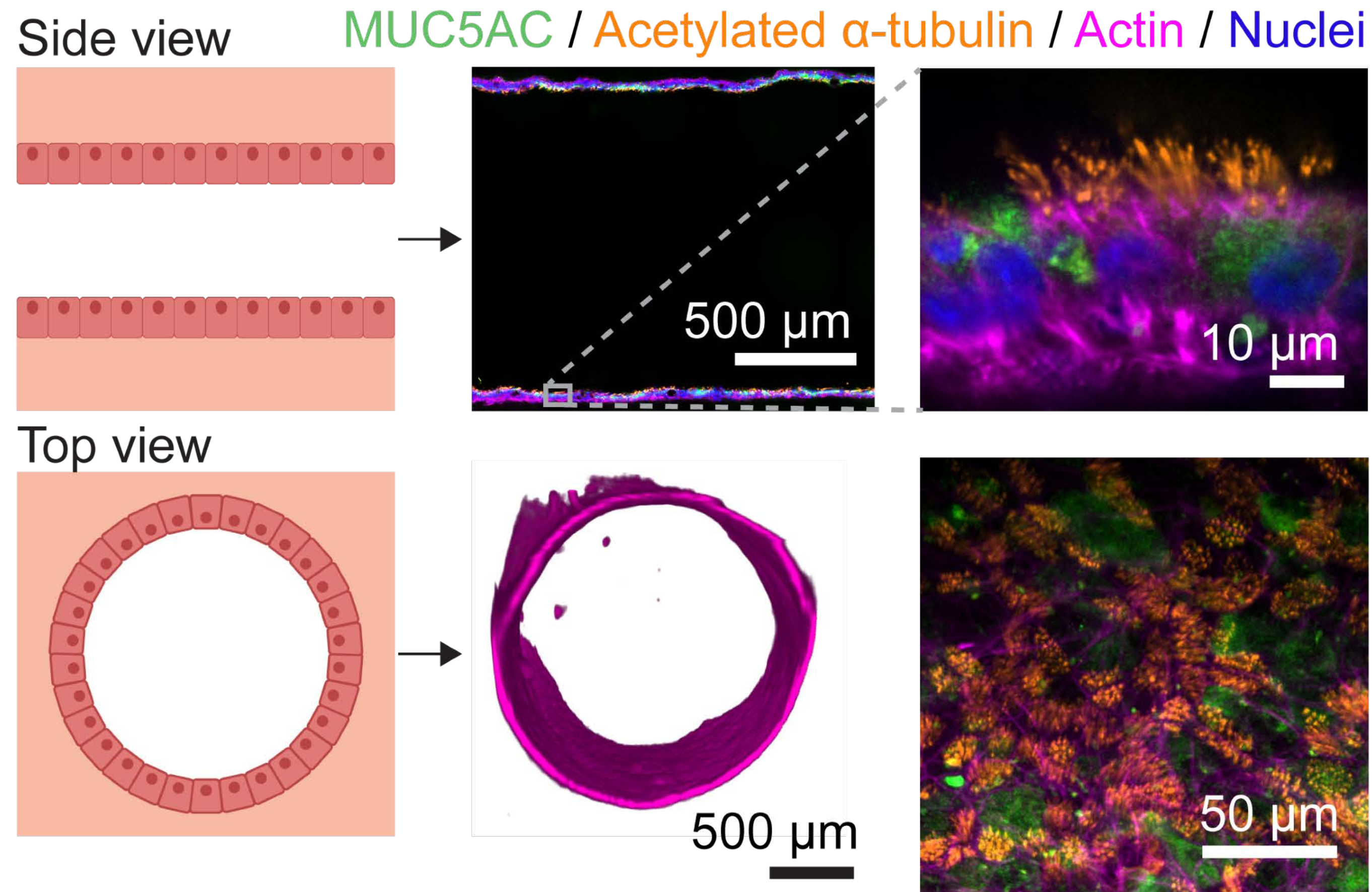
AirGel: des minipoumons humains

(airway in a gel)

Healthy or diseased bronchial primary cells



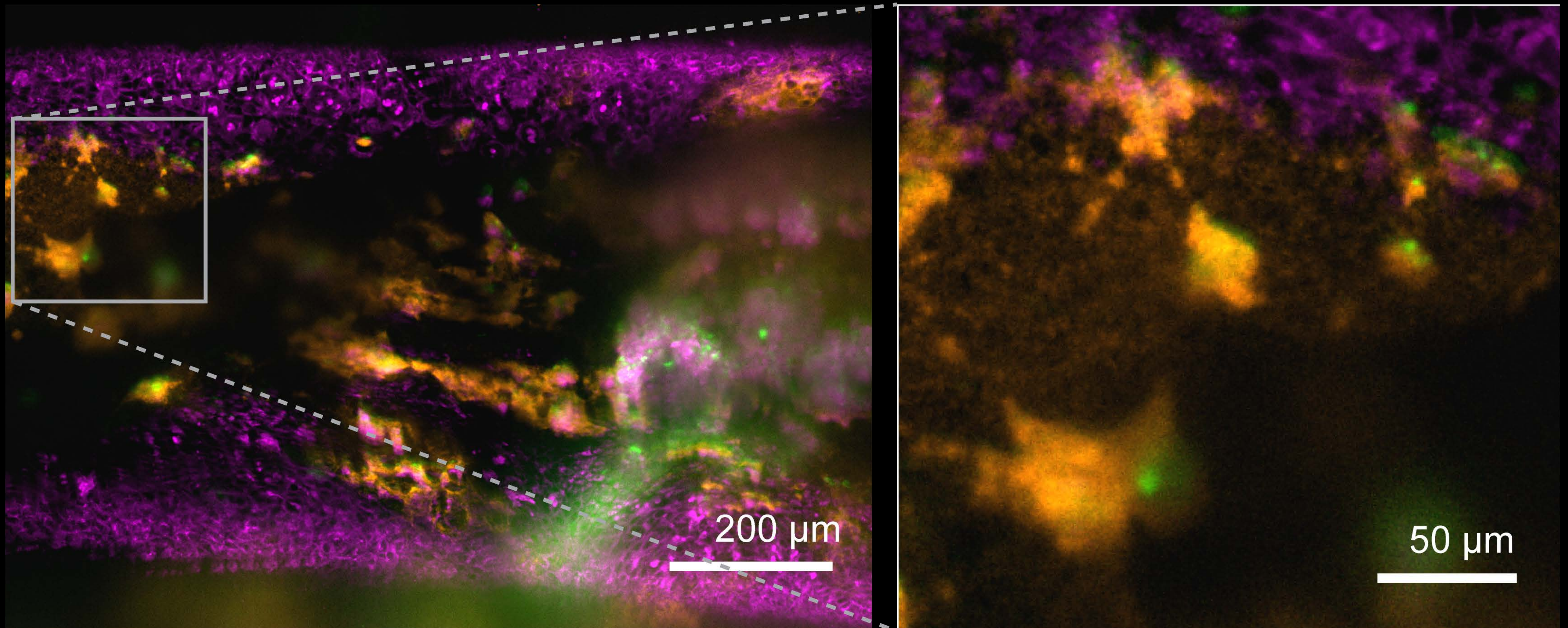
Histologie des AirGels



Les AirGels reproduisent les propriétés biophysiques des bronches

Visualiser l'infection en direct

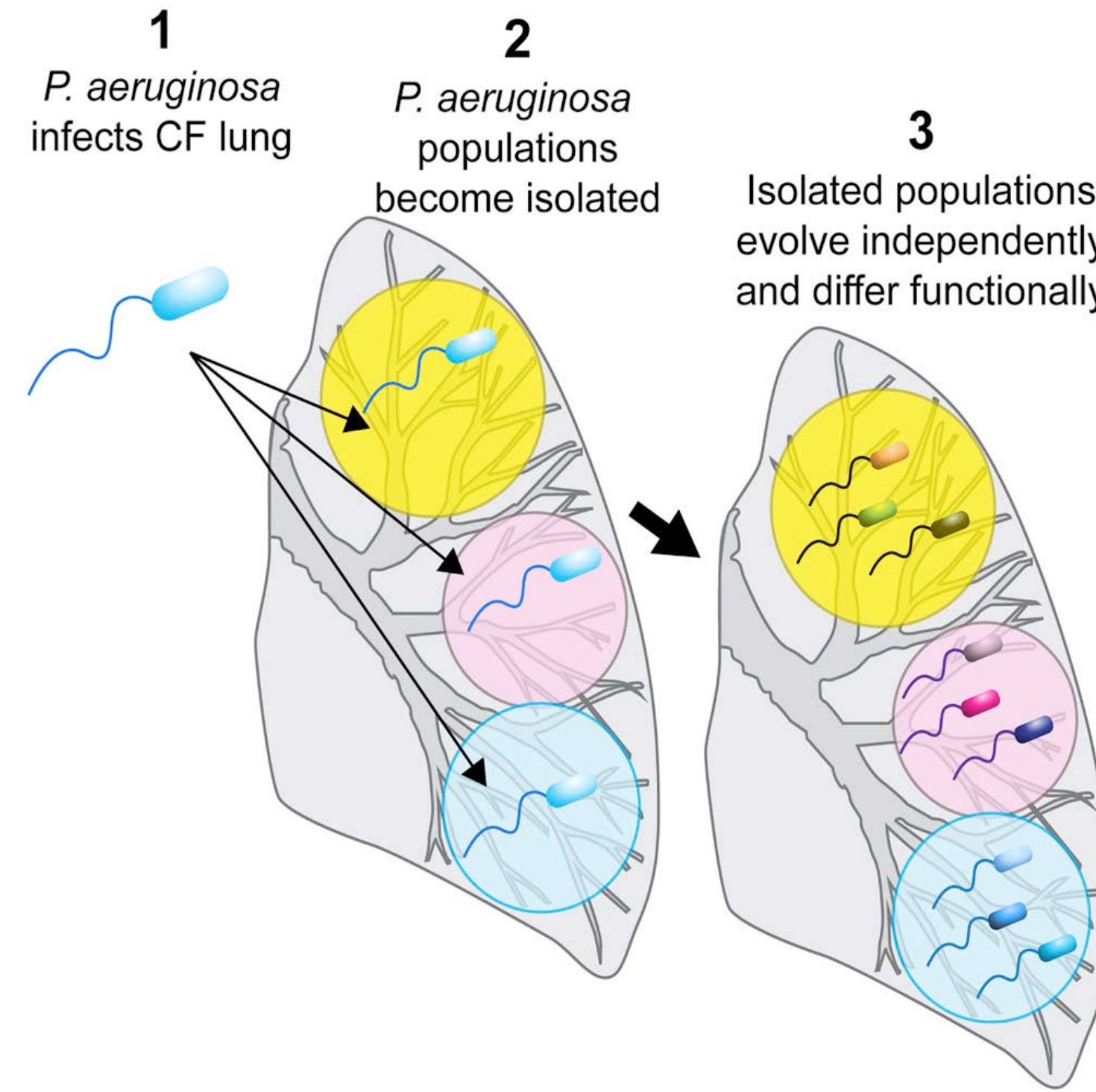
Mucus Plasma membrane / *P. aeruginosa*



Infections chroniques - point de vue clinique



un poumon explanté



Jorth, Cell Host Microbe 2015

Les souches infectieuses
sont diverses:

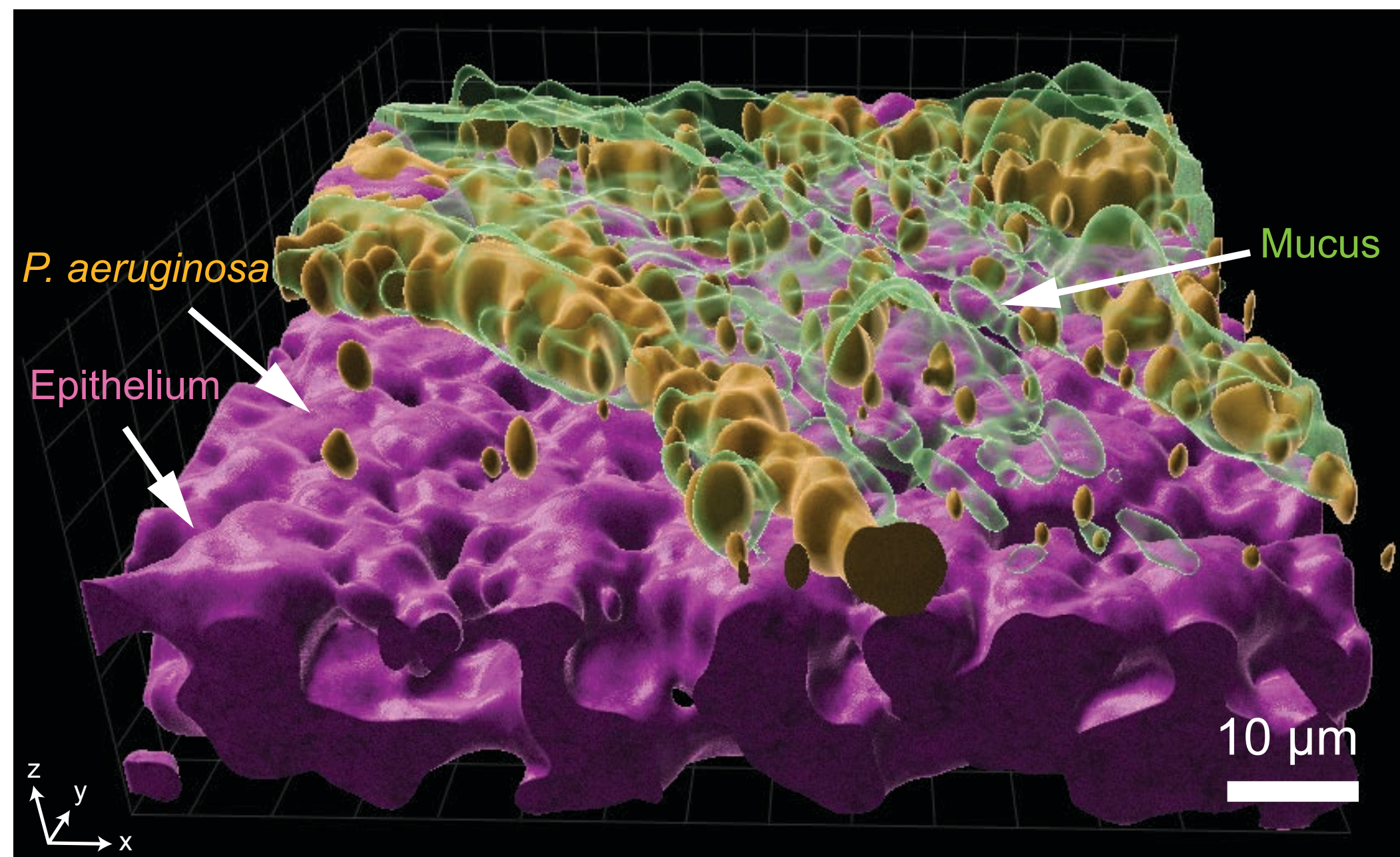
- Cytotoxicité
- Biofilms
- Résistance aux antibiotiques
- Croissance

Rossi, Nat. Rev. Micro 2020

Le mucus peut-il déterminer l'évolution de *P. aeruginosa*?

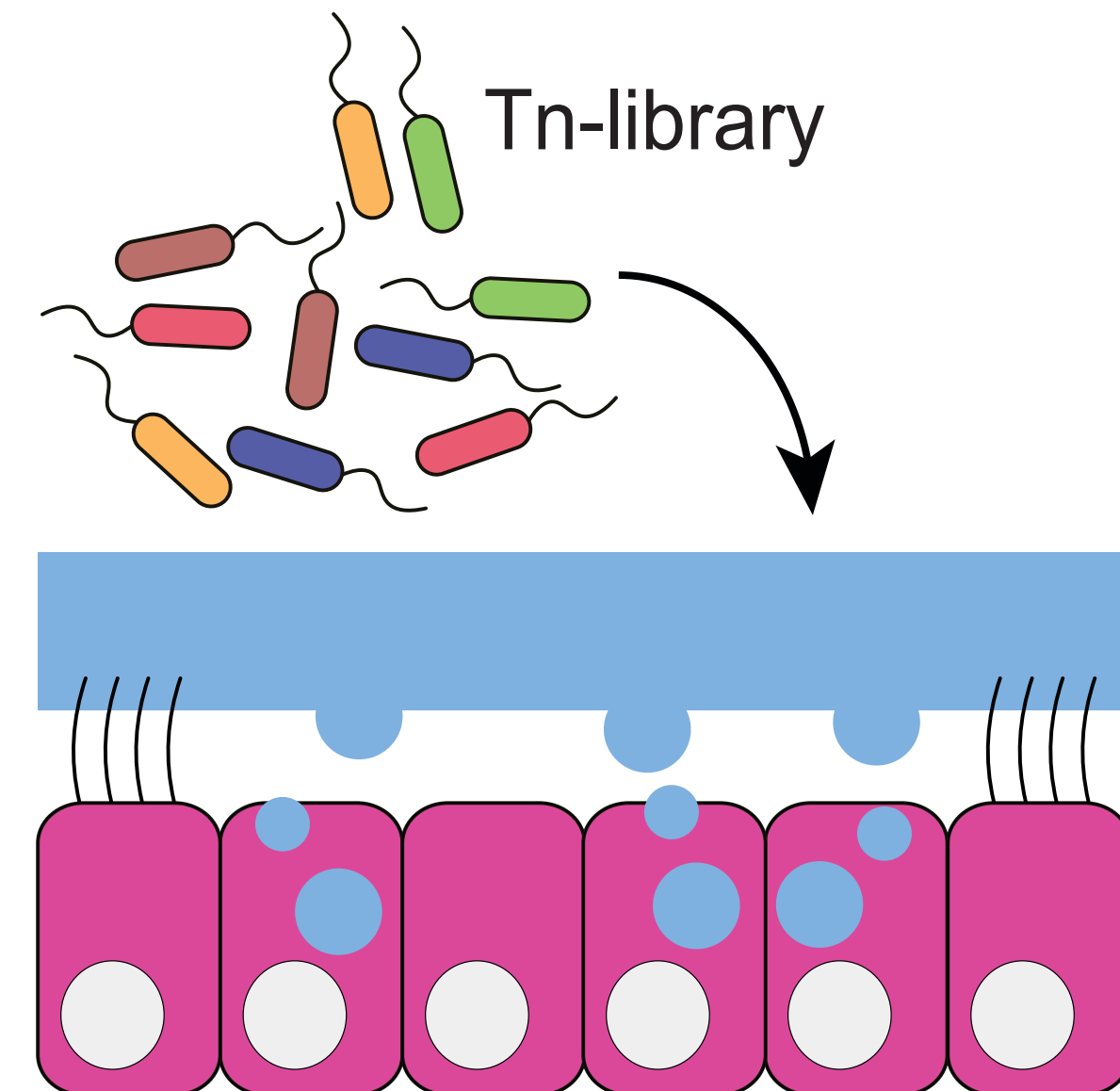
Mécanismes de colonisation

Quels sont les déterminants de colonisation



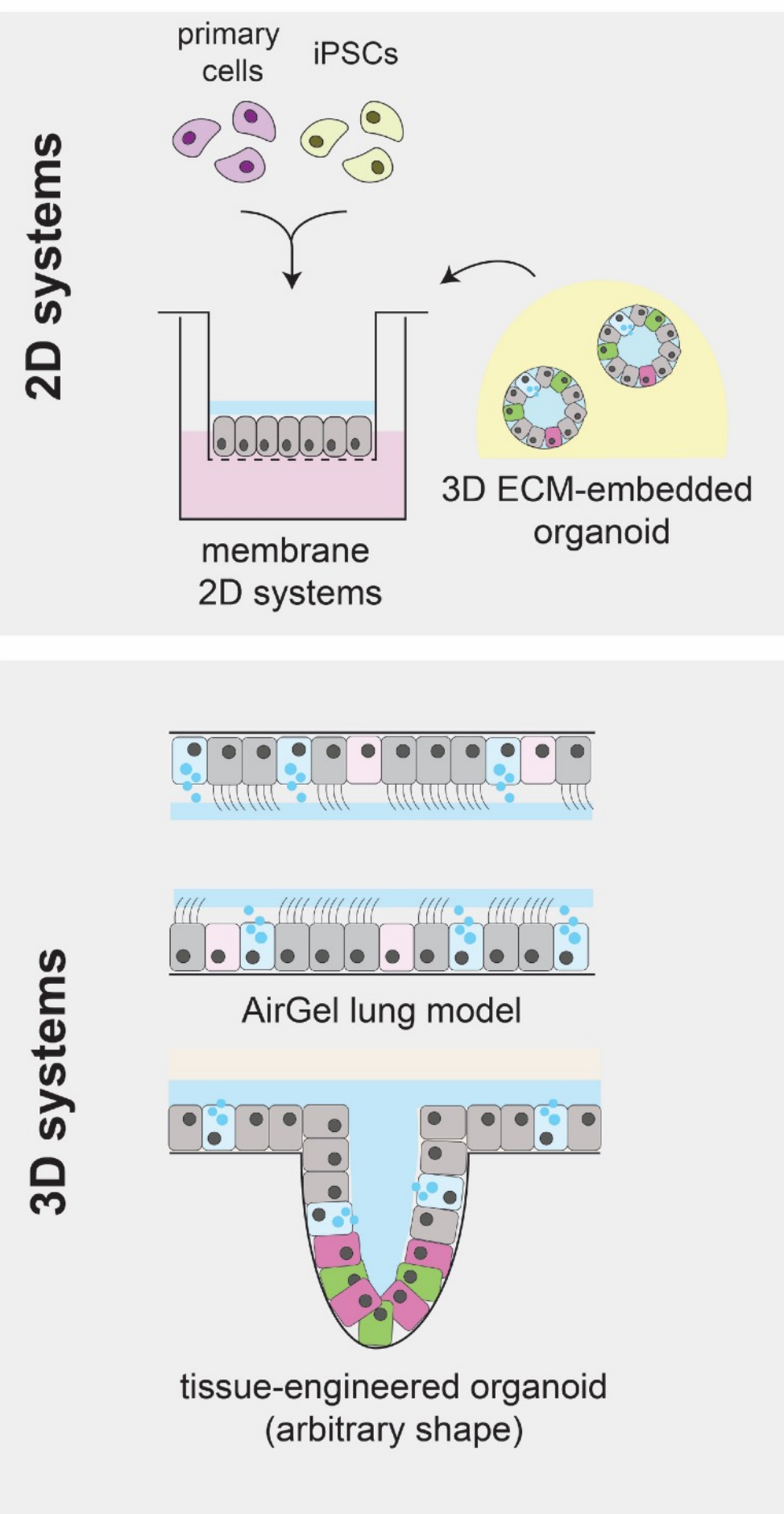
P. aeruginosa croît sur le mucus

Etudier l'évolution en accéléré:
Tn-seq

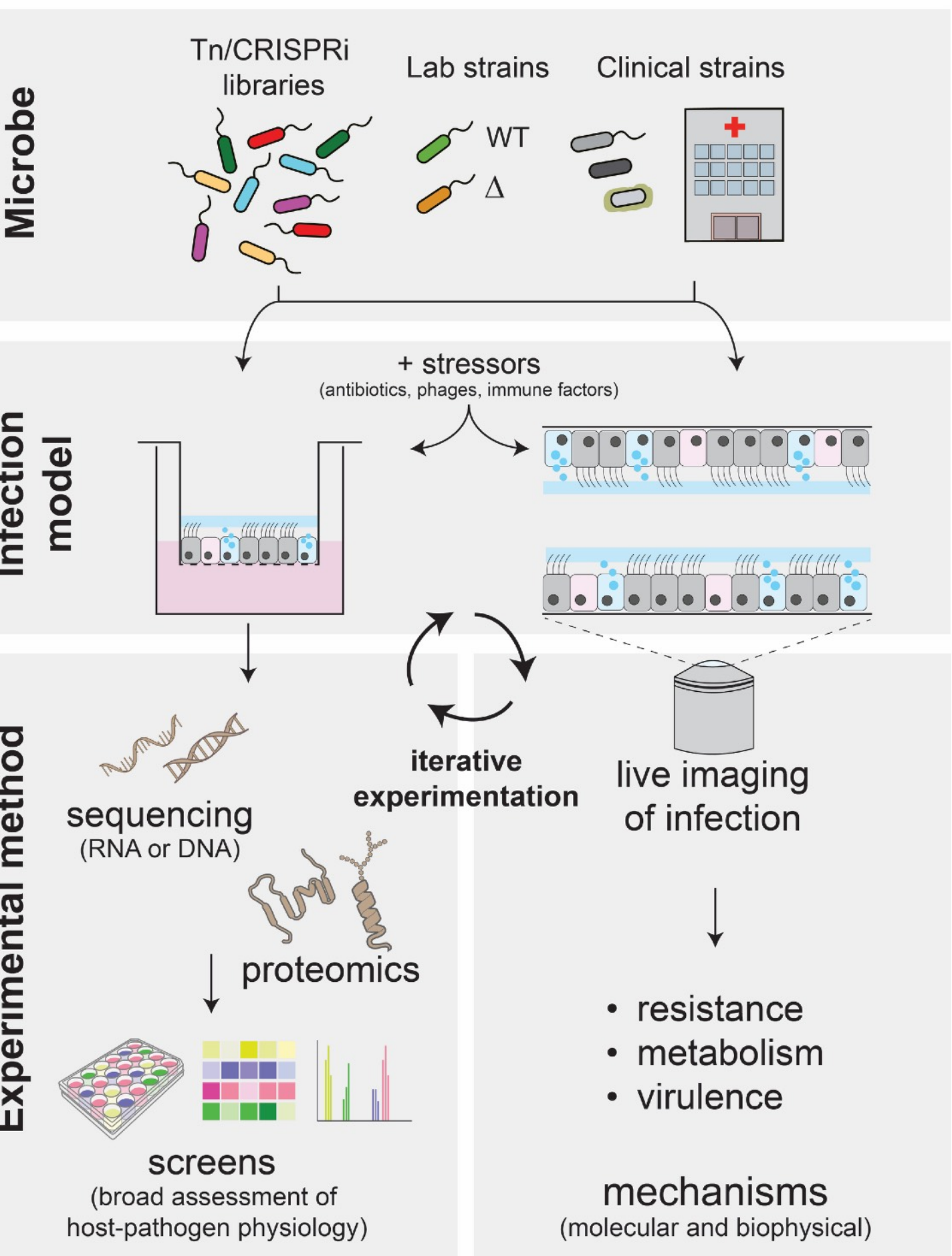


Biologie de l'infection humaine, sans experimentation animale

A Human microtissue infection models

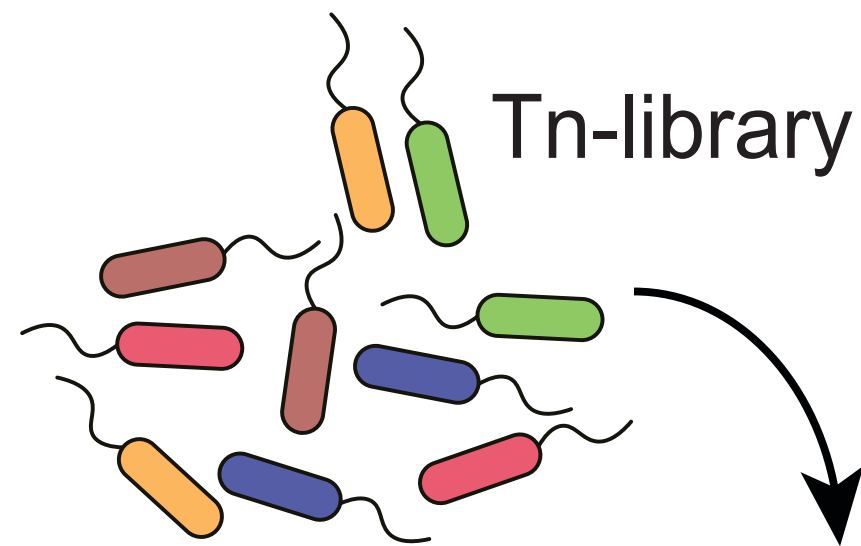


B Integrating high-throughput analyses and live imaging

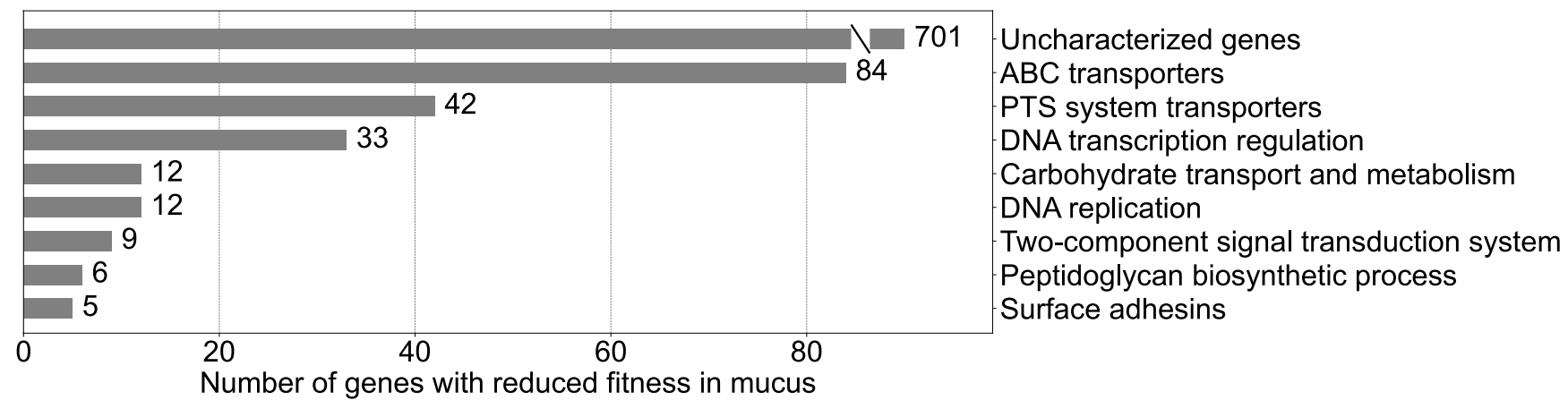
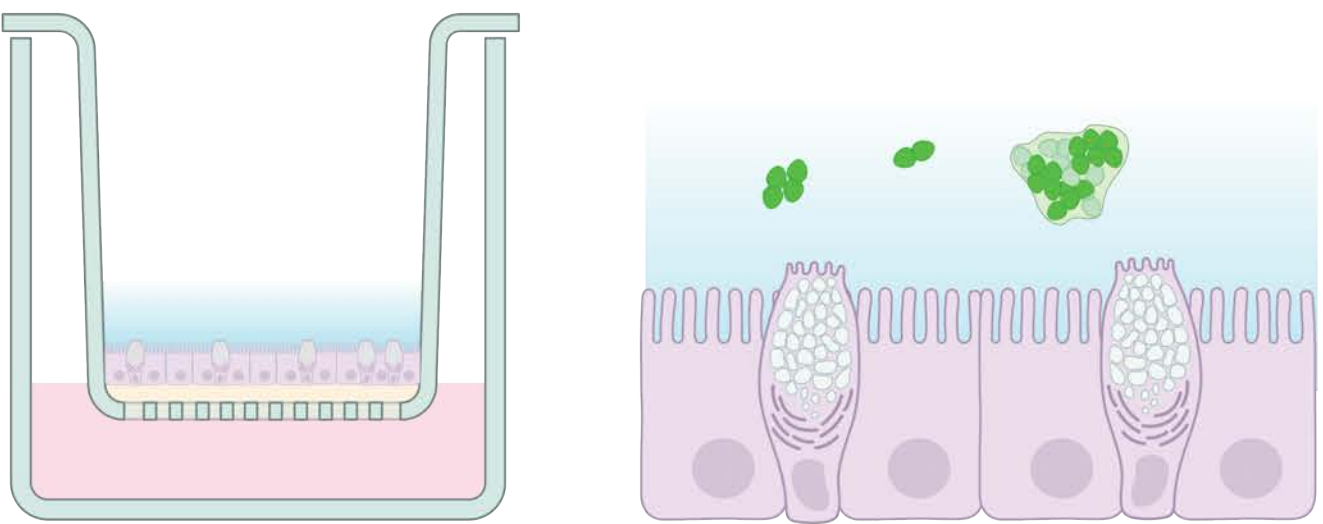
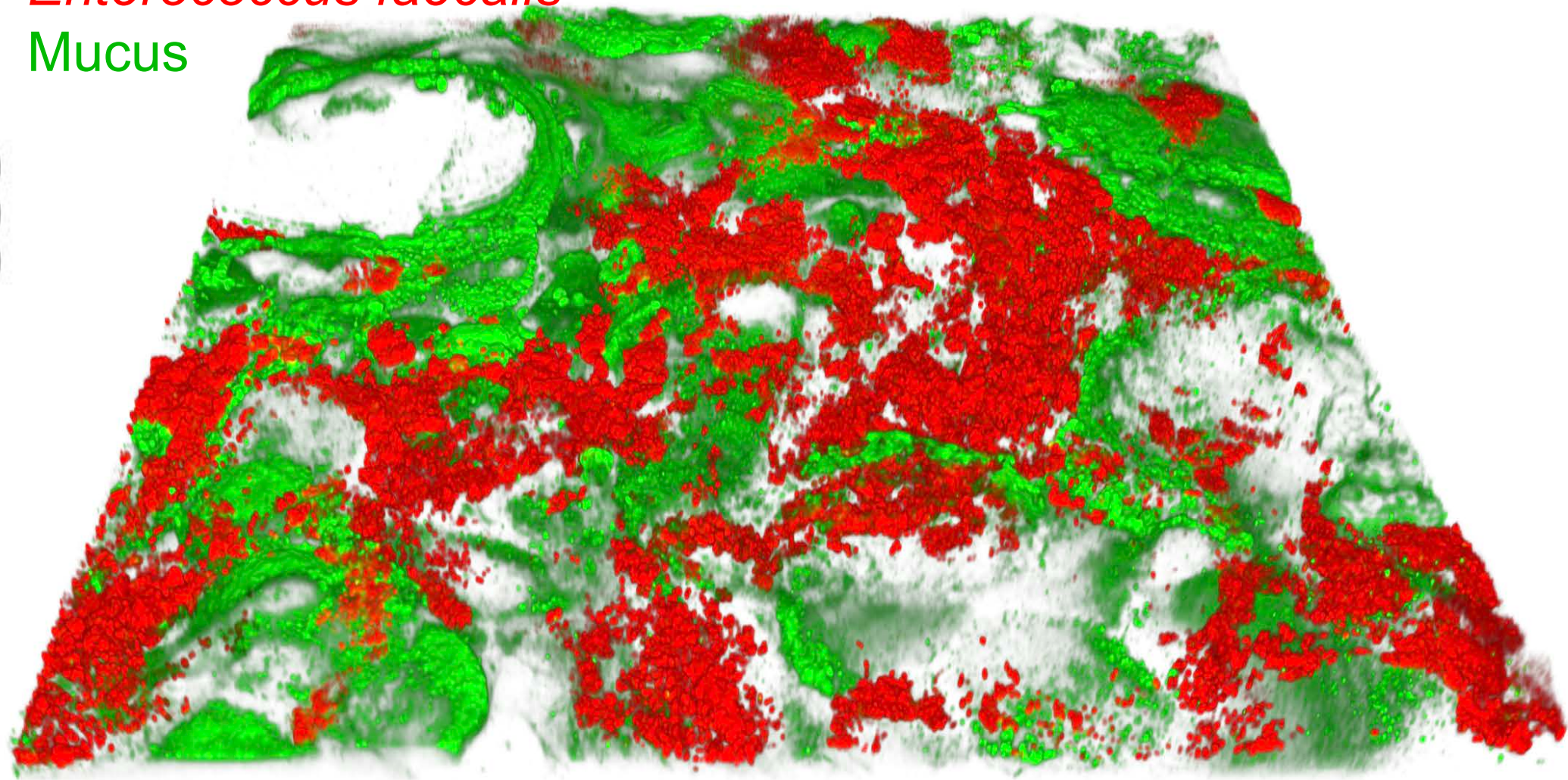


Opportunités thérapeutiques

Organoïdes intestinaux comme modèle d'infection



Enterococcus faecalis
Mucus



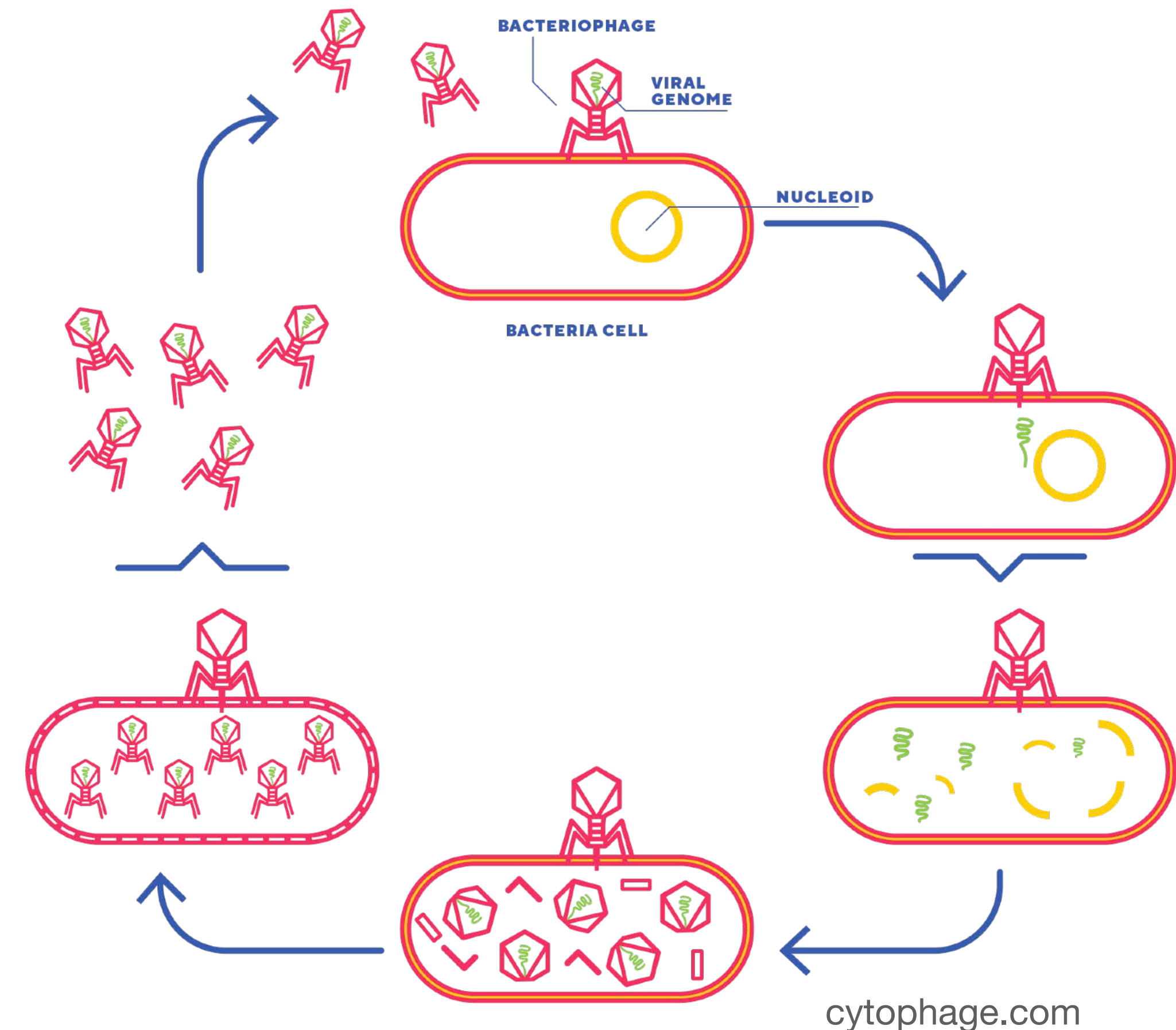
La phagothérapie

Une solution alternative pour combattre les pathogènes résistants aux antibiotiques

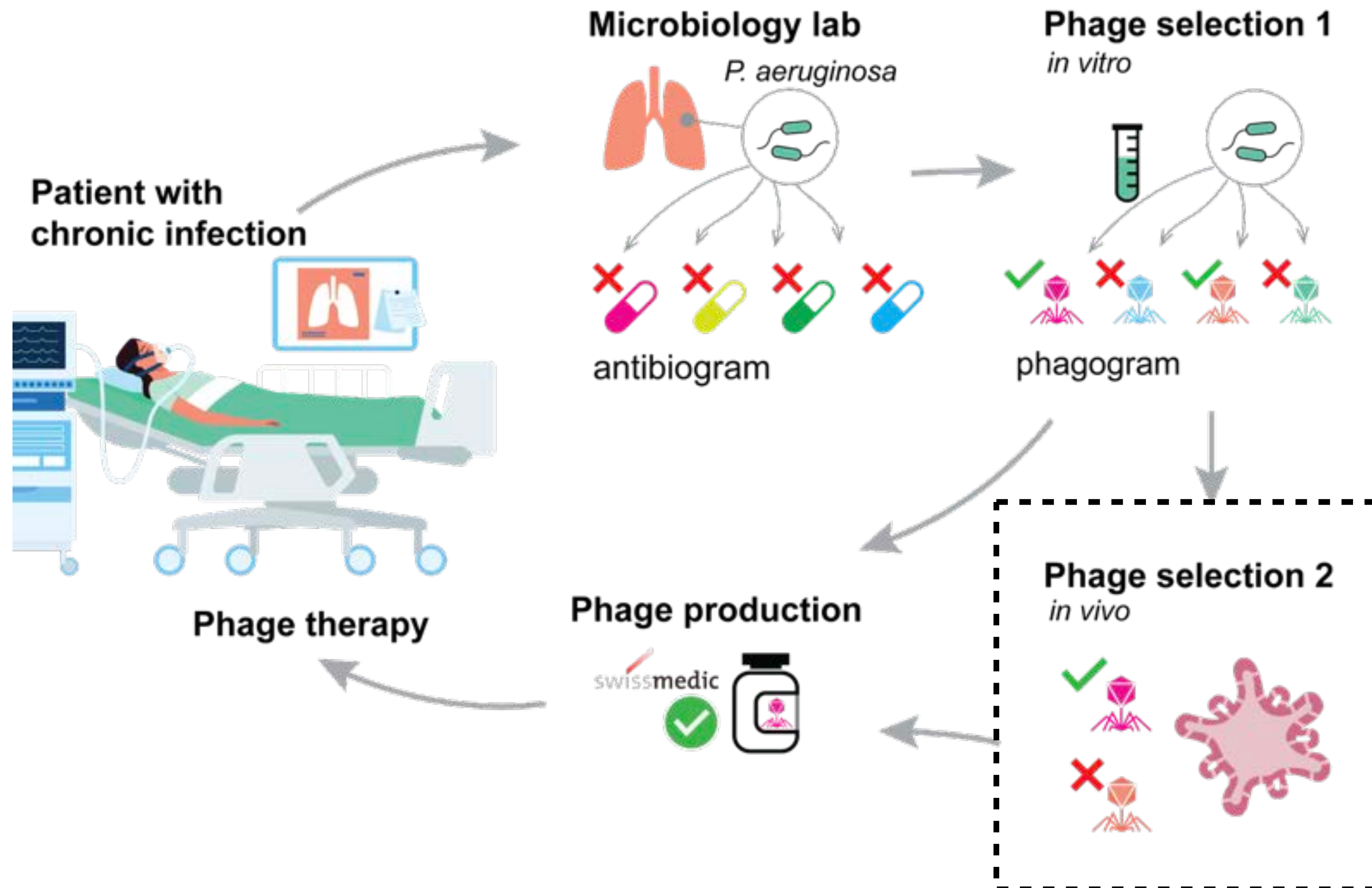
- Non-toxique
- Efficace contre les pathogènes résistants
- Replication permet une amplification

Essais cliniques sont rarement concluants

➡ personnaliser le traitement



Un approche personnalisée de la phagothérapie



Pneumology

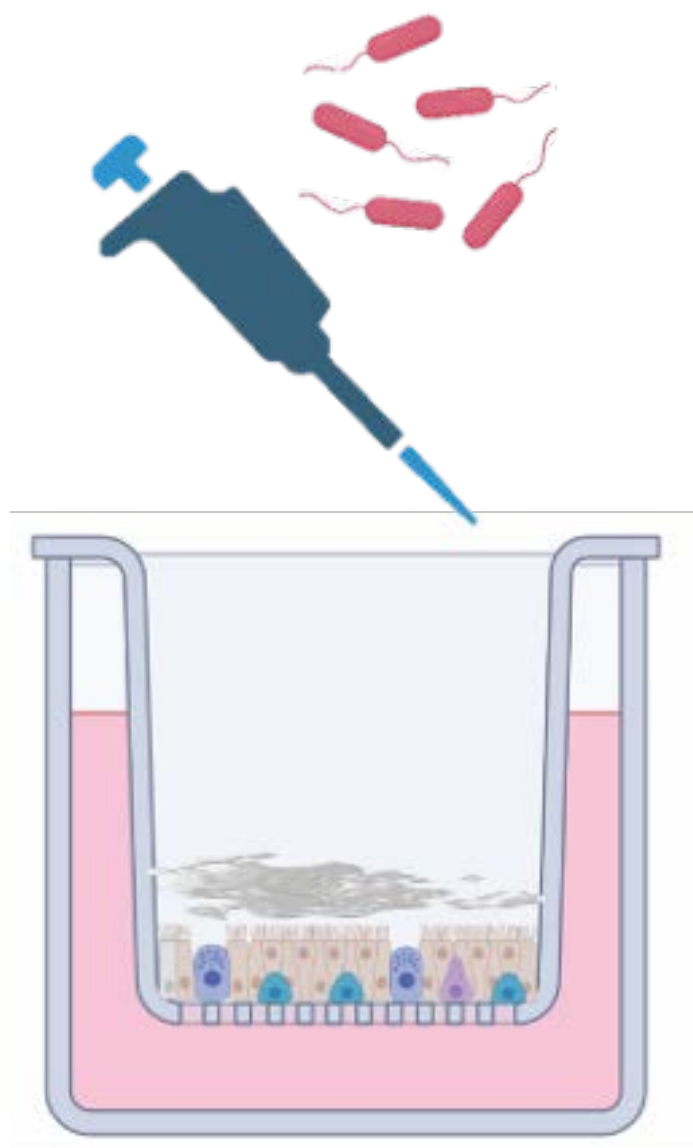
Dr. Angela Koutsokera
& Dr. Georgia Mitropoulou

Phage production

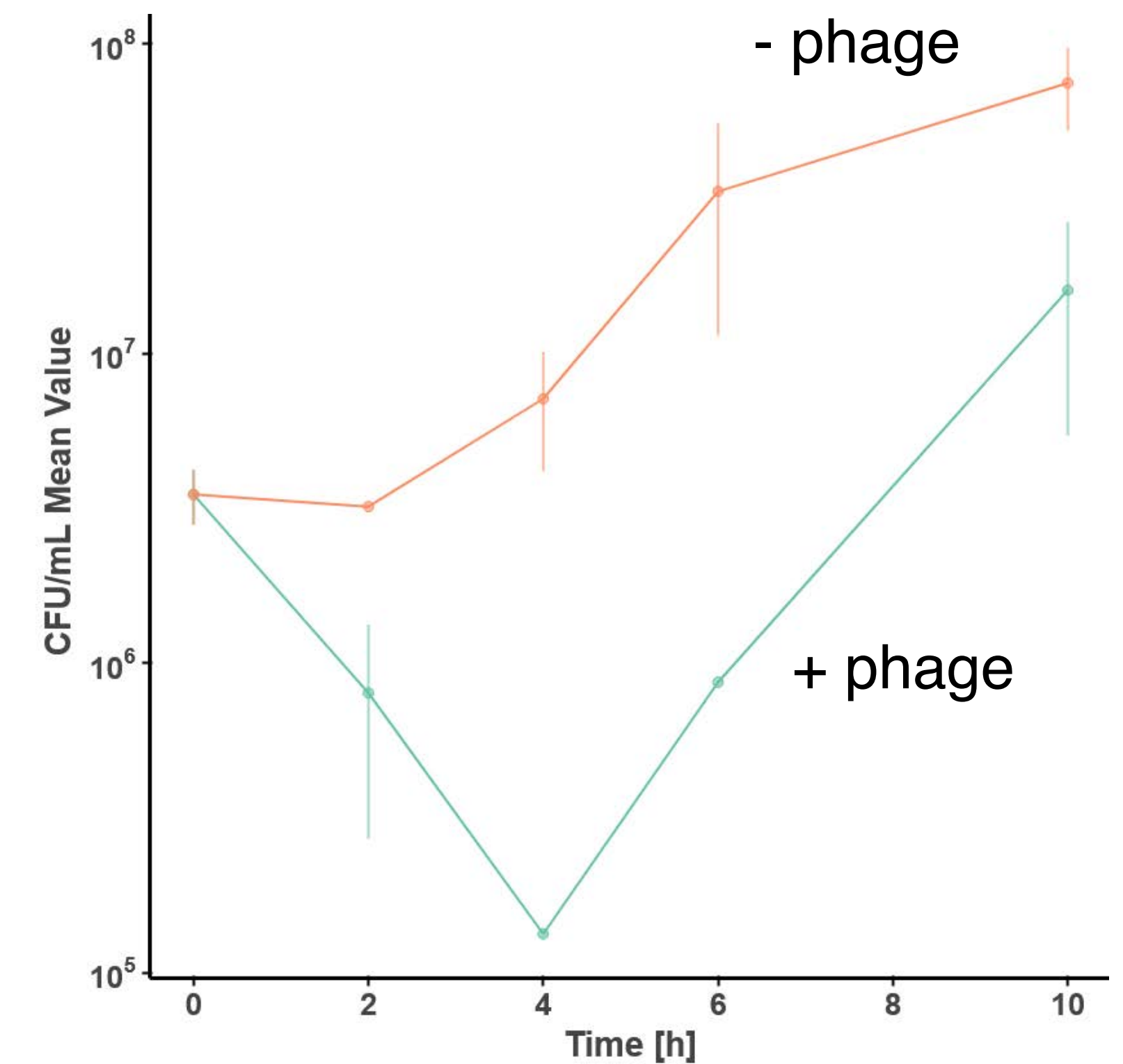
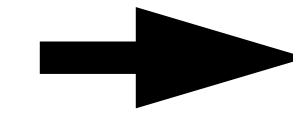
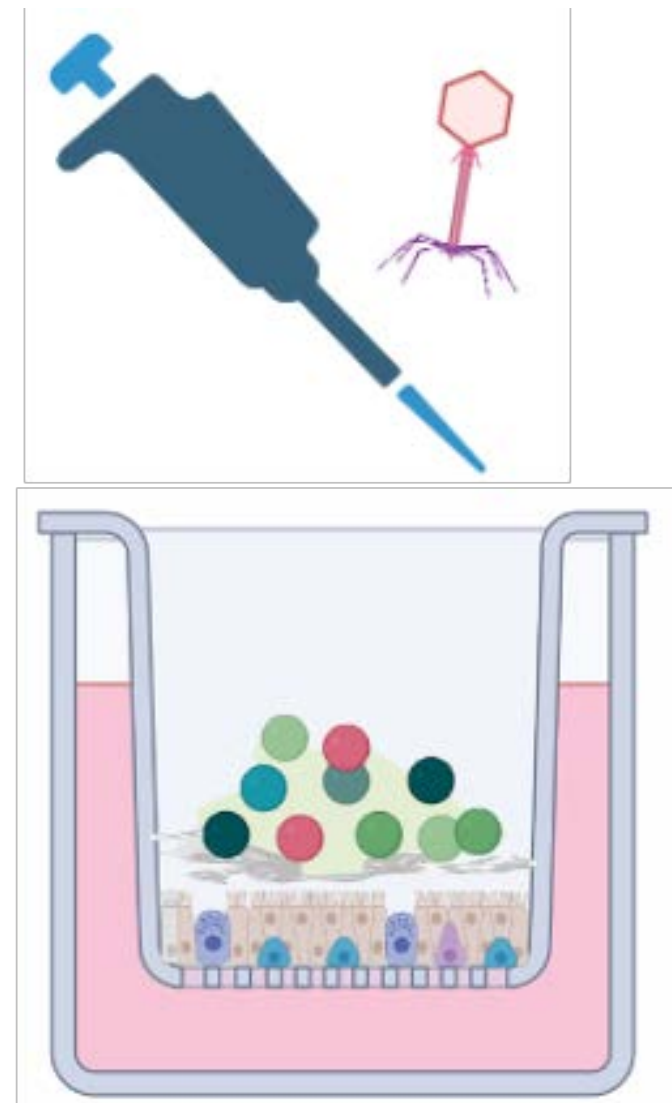
Dr. Gregory Resch

Données préliminaires: infections avec souches cliniques

Infection d'organoïde par souche clinique

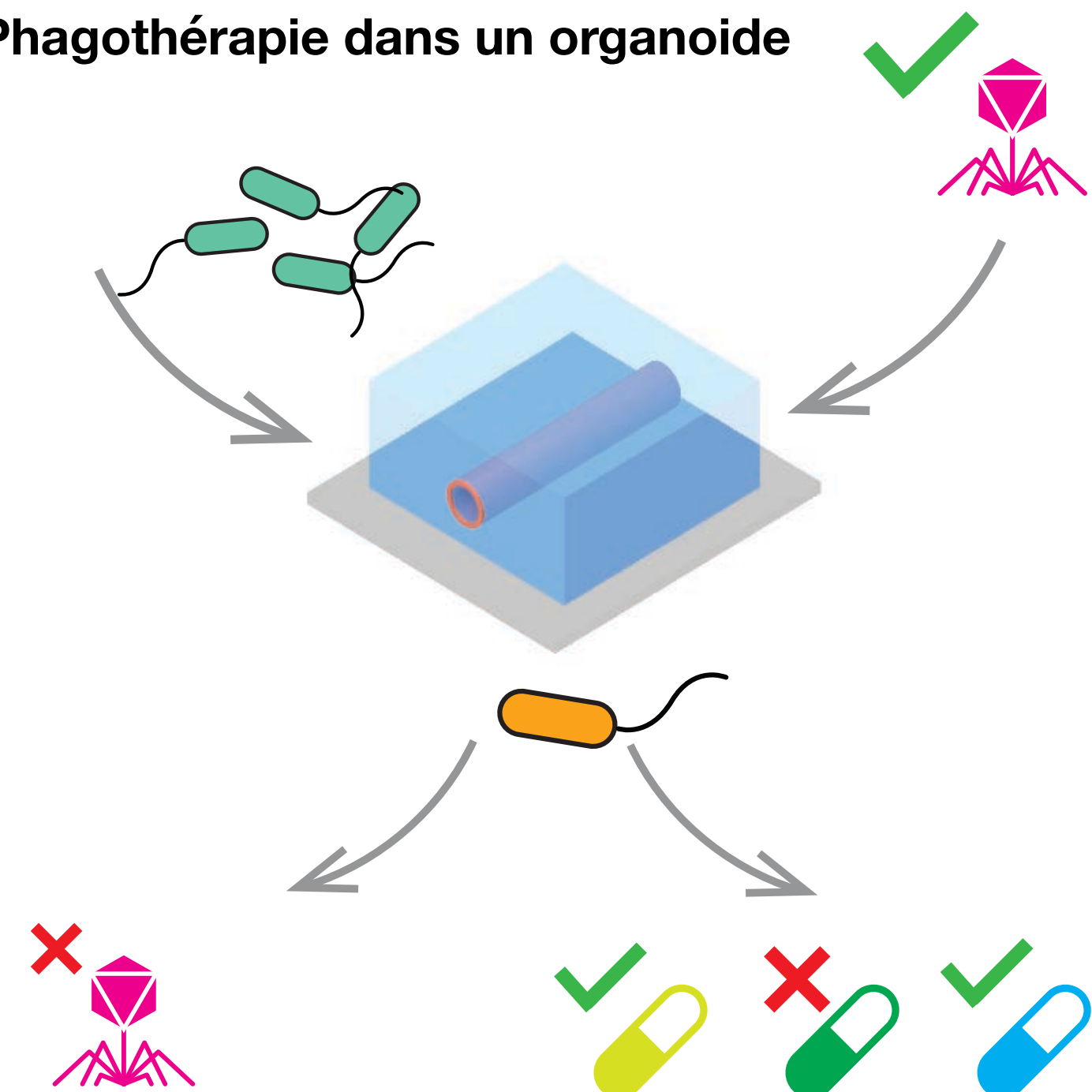


Traitement avec phage



La phagothérapie sensibilise *P. aeruginosa* aux antibiotiques

Phagothérapie dans un organoïde



Mesure de susceptibilité aux antibiotiques après traitement

Strain survivor	Tobramycin	Meropenem	Ciprofloxacin	Ceftazidime	Colistin	phage 4004
Pae_0571	32 R	16 R	>1 R	>64 R	2 I	S
6	2 I	2 S	0.125 S	2 S	2 I	S
7	2 I	4 I	0.125 S	1 S	2 I	S
8	<2 S	1 S	0.5 S	<1 S	2 I	S
9	2 I	1 S	0.125 S	8 S	1 S	R
10	4 R	2 S	0.125 S	2 S	4 R	T
11	2 I	4 I	0.25 S	<1 S	2 I	T
12	2 I	2 S	0.0625 S	<1 S	0.5 S	R
13	2 I	1 S	0.125 S	2 S	4 R	
14	4 R	4 I	0.125 S	2 S	8 R	R
15	<2 S	2 S	0.25 S	16 R	8 R	



Approche personnalisée, centrée sur le patient

Ne nécessite pas d'expérimentation animale

Remerciements



Fondation Philanthropia

Fondation Egon Naef

Equipe:

Marco Kühn
Jeremy Wong
Zainebe Al-Mayyah
Sourabh Monnappa
Sofya Mikhaleva
Tania Distler
Lucas Meirelles
Chia-Ni Tsai
Han-Yi Huang
Po-Long Hsiao
Elke Holderbeke

Financement:

Swiss Ntl Science Foundation
NCCR AntiResist
Giorgi Cavaglieri Foundation
Beytout Foundation
HFSP
Gebert Rüt Stiftung
Enable
iPhD
EPFL-Imaging