

Antibiorésistance : mieux appréhender les risques liés à l'environnement

Laurent MASCARON

RECHERCHE

Les interactions entre bactéries, hôtes et environnement sont susceptibles de jouer un rôle sur l'apparition d'antibiorésistance. La gestion de ce risque doit donc intégrer une approche environnementale.

Invité par le symposium Arae* le 30 juin 2015 à Tours, Edward Topp, chercheur scientifique à l'université de l'Ontario Ouest et à Agriculture et Agro-alimentaire Canada, a présenté les interactions nombreuses entre les bactéries, leurs hôtes et l'environnement comme autant de facteurs susceptibles d'influer sur leur sensibilité aux anti-infectieux.

La résistance de certaines bactéries cibles à un ou plusieurs antibiotiques est souvent le résultat d'une évolution commencée il y a des milliards d'années chez des bactéries non pathogènes.

Le « résistome », ou ensemble de gènes conservés au sein d'une espèce bactérienne permettant à celle-ci de résister aux molécules toxiques, se combine aux éléments mobiles de transmission interspèces de ces gènes comme les plasmides et à la pression de sélection (traitements antibiotiques par exemple) pour faire éventuellement émerger des clones résistants.

Une approche intégrée de gestion des risques d'antibiorésistance liés à l'environnement (par exemple par épandage des effluents) doit inclure la surveillance et l'éducation avec une détermination raisonnée des doses acceptables, conciliant efficacité clinique chez l'Homme ou l'animal et préservation du danger de sélection de populations bactériennes résistantes.

La résistance bactérienne, mode originel d'adaptation au milieu

Comme l'a rappelé Edward Topp, le terme d'antibiorésistance s'applique à toute diminution de l'activité d'un antimicrobien sur une population bactérienne auparavant sensible, en raison de la mise en place d'un mécanisme de résistance (mutation et/ou acquisition de nouveau gène). Leur émergence provient généralement d'une pression de sélection, permettant aux bactéries les mieux adaptées de survivre dans un environnement défavorable.

L'expression phénotypique de ces résistances, acquises parfois par transfert génétique en provenance d'autres espèces bactériennes (par exemple *via* des plasmides), dépend des conditions du milieu et peut ne se manifester que secondairement, restant auparavant latente. Les bactéries ubiquitaires présentes dans l'environnement, notamment les sols et les eaux, constituent un réservoir génétique quasi-infini de résistances aux anti-infectieux.

Celles-ci peuvent malheureusement être transmises dans certaines circonstances à

différents pathogènes pour l'Homme ou l'animal, à l'origine d'une moindre efficacité thérapeutique.

Influence des activités humaines sur le réservoir environnemental

Les foyers principaux d'apparition de résistances sont constitués par les patients ou les animaux traités, les boues d'épuration des eaux, l'aquaculture, les effluents des fermes et des hôpitaux.

Certaines pratiques comme les épandages de fumiers issus de l'élevage sont susceptibles de faciliter le passage de bactéries résistantes dans l'eau, les sols et la nappe phréatique, à l'origine de risques potentiels pour la santé publique ainsi que pour la faune sauvage.

Ainsi, aux Pays-Bas, la quantification de gènes de résistance à partir d'ADN extraits de sols prélevés dans différentes régions entre 1940 (avant la diffusion des antibiotiques) et 2008 a permis de montrer une augmentation significative de ces gènes vis-à-vis des principales classes d'antibiotiques et tout particulièrement les tétracyclines, certains gènes présentant une abondance multipliée par 15 depuis les années 70 (Knapp et al. 2009).

En Chine, une étude sur des prélèvements d'eau de surface en rivière drainant une région à forte densité d'élevage et de population a montré que 73 % des *Escherichia coli* présentes suite à une pollution fécale étaient résistantes à l'ampicilline (Bin Chen et al. 2011).

Les effluents de certains sites industriels de production d'anti-infectieux, particulièrement dans des pays ne disposant pas d'une réglementation ni de systèmes de contrôle comparables aux pays occidentaux mais figurant parmi les premiers producteurs mondiaux de principes actifs, participent activement à l'enrichissement des sédiments de rivières en bactéries résistantes (Larsson 2014).

Au Canada, la contamination des eaux de puits en *Escherichia coli* multirésistantes a été montrée significativement supérieure si le foyer pratiquait une activité d'élevage, de porcs (OR = 5,5) ou de bovins (OR = 2,2) (Coleman et al. 2013).

Trois points chauds pour l'antibiorésistance

A partir du résistome présent au sein d'une communauté microbienne, les possibles échanges interspèces de gènes de résistance *via* des transferts plasmidiques peuvent s'associer à la pression de sélection (par exemple des contacts répétés avec certains antibiotiques) pour aboutir à l'émergence de variants résistants.

L'agriculture et les productions végétales doivent également être intégrées à la prévention du risque, à travers un épandage responsable des fumiers et un choix approprié des plantes mises en culture.



Laurent Mascaron

▲ **Comme l'a rappelé Edward Topp, le terme d'antibiorésistance s'applique à toute diminution de l'activité d'un antimicrobien sur une population bactérienne auparavant sensible.**

«**Certaines pratiques, comme les épandages de fumiers, sont susceptibles de faciliter le passage de bactéries résistantes dans l'eau.**»



Laurent Mascaron

▲ **Irene Bueno a présenté une revue critique de l'ensemble des publications référencées autour de la diffusion de gènes d'antibiorésistance dans l'environnement.**

Le risque est d'autant plus important et complexe à prendre en compte que certains gènes de résistance aux antibiotiques peuvent être liés à une résistance à des métaux lourds, désinfectants ou conservateurs alimentaires (Gaze et al. 2013).

Le résultat est un cocktail de pressions de sélection favorisant les mécanismes biologiques d'échappement avec un potentiel enrichissement de l'environnement en bactéries résistantes, pouvant transmettre cette capacité à des bactéries pathogènes.

Dissémination des gènes d'antibiorésistance dans l'environnement

Notre consœur Irene Bueno, assistante de recherche au collège de médecine vétérinaire de l'université du Minnesota (États-Unis), a présenté une revue critique de l'ensemble des publications référencées autour de la diffusion de gènes d'antibiorésistance dans l'environnement.

A partir des 4 524 articles répertoriés en octobre 2014 par recherche dans les principales bases bibliographiques, une sélection rigoureuse (protocole avec groupe témoin et analyse statistique des résultats, absence de biais ou conflit d'intérêt) a permis d'extraire seulement un petit nombre d'études (20).

Parmi elles, des analyses du sol (à proximité d'une usine de retraitement des eaux usées) ou de sédiments de rivière (en aval d'une agglomération et d'un élevage de porcs) ont permis de montrer un enrichissement significatif en gènes de résistance, bien qu'aucune de ces sources ne puisse être plus particulièrement incriminée.

Dans les sols, la concentration en gènes de résistance décroît avec la distance par rapport à la source alors que les sédiments en aval concentrent davantage ces gènes dans les cours d'eau. Des biais fréquents n'ont cependant pas permis d'exploiter de nombreuses publications : de futures études longitudinales, incluant la participation d'épidémiologistes, de spécialistes des milieux naturels et de statisticiens très en amont dans l'élaboration des protocoles permettraient de faire progresser utilement les connaissances. ■

Bibliographie

- Bin Chen et al. - Class 1 integrons, selected virulence genes, and antibiotic resistance in *Escherichia coli* isolates from the Minjiang River, Fujian Province, China. *Appl Environ Microbiol.*, 2011 Jan; 77(1): 148-155.
- Coleman B. L. et al. - Contamination of Canadian private drinking water sources with antimicrobial resistant *Escherichia coli*. *Water Research*, 2013, 47 (9), 3026-3036.
- Gaze W. H. et al. - Influence of Humans on evolution and mobilization of environmental antibiotic resistance. *Emerg Infect Dis.*, 2013 Jul;19(7). doi: 10.3201/eid1907.120871.
- Knapp C. W. et al. - Evidence of increasing antibiotic resistance gene abundances in archived soils since 1940. *Environ. Sci. Technol.*, 2010, 44 (2), 580-587.
- Larsson D. G. - Pollution from drug manufacturing: review and perspectives. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.*, 2014 Nov 19; 369(1656): 20130571.

* Arae : Antimicrobial resistance in animals and the environment.