

# ANTIBIORÉSISTANCE : AU-DELÀ DE LA COMPRÉHENSION THÉORIQUE, LE BESOIN DE CONNAISSANCES PRATIQUES

---

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Volume 18, numéro 1, Janvier-Février 2019

**Si nous savons que l'introduction d'antibiotiques dans l'environnement a favorisé l'émergence de bactéries résistantes, d'importantes connaissances restent à acquérir pour comprendre ce qui se joue au sein de différents compartiments environnementaux afin d'améliorer la stratégie de lutte contre l'antibiorésistance. Deux articles éclairent ce sujet : le premier expose la nécessité et les difficultés du recueil de données, le second est centré sur les stations d'épuration des eaux usées, une niche écologique qui recèle des informations du plus haut intérêt sur la résistance aux antimicrobiens.**

Face à un facteur hostile de l'environnement, biotique (comme un autre micro-organisme) ou abiotique (conditions de température, humidité, lumière, pH, etc.), une espèce bactérienne doit s'adapter pour survivre. Une même niche écologique peut ainsi abriter des bactéries produisant des substances bactériostatiques ou bactéricides pour d'autres espèces (antibiotiques naturels), des bactéries dépourvues de la cible d'action d'un antibiotique (naturellement résistantes), et des bactéries présentant une cible accessible (naturellement sensibles), ayant ou pas développé un mécanisme de résistance. La pression exercée par l'introduction de nos médicaments antibiotiques dans l'environnement a accéléré la conversion de populations bactériennes initialement sensibles en populations résistantes, sinon multirésistantes, qui ne posent pas seulement des problèmes d'impasse thérapeutique devant des cas d'infections graves à mortelles. La perte de l'efficacité des antibiotiques menace largement les avancées de la médecine, du contrôle de maladies comme la

tuberculose aux pratiques nécessitant de prévenir ou juguler rapidement toute infection (actes chirurgicaux, chimiothérapie anticancéreuse, traitement immunosuppresseur, etc.).

Devant les évaluations du coût social et économique de l'inaction (incluant les impacts dans les secteurs de la santé, de l'alimentation, du commerce et l'anéantissement possible des efforts réalisés pour combattre la pauvreté dans le monde), les nations et les organisations internationales se mobilisent. L'objectif est d'agir sur la part évitable du problème, en limitant l'apparition de nouvelles résistances et la diffusion d'infections à souches multirésistantes. Leur surveillance, la gestion raisonnée des antibiotiques et la recherche d'alternatives thérapeutiques sont au cœur des programmes. Mais pour les auteurs du premier article, la capacité opérationnelle des plans d'action est limitée par une prise en compte insuffisante de la dimension environnementale du phénomène d'antibiorésistance.

## APERÇU DU MANQUE DE CONNAISSANCES À COMBLER

*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* et un groupe d'entérobactéries des genres *Klebsiella*, *Escherichia*, *Serratia* et *Proteus* figurent en tête de liste des pathogènes pour lesquels il est urgent de développer de nouvelles armes thérapeutiques selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la résistance aux bêta-lactamines de souches responsables d'infections nosocomiales s'étendant aux carbapénèmes, classe d'antibiotiques de dernier recours. Les souches sauvages de ces bactéries, naturellement sensibles aux bêta-lactamines, sont abondantes dans les écosystèmes aquatiques et terrestres. *Streptomyces cattleya*, un actinomycète non pathogène pour l'homme qui produit un carbapénème naturel (la thiénamycine) est également très répandu

dans l'environnement. Que se passe-t-il dans un milieu où co-existent des bactéries sensibles et productrices ? Et si l'on rajoute au contexte une source anthropique de carbapénèmes comme des effluents hospitaliers ? D'où viennent les gènes de résistance à cette classe d'antibiotiques récemment identifiés dans des entérobactéries provenant d'un élevage de porcs aux États-Unis, sachant qu'elle n'est pas administrée aux animaux ?

Disposer des clés de compréhension permettrait d'agir de manière ciblée sur les déterminants environnementaux de l'émergence et de la transmission de la résistance aux antimicrobiens.

## MOYENS À DÉVELOPPER

L'espace à explorer est potentiellement très étendu, incluant des écosystèmes aquatiques et terrestres naturels, modifiés et fabriqués par l'homme, ce qui suppose d'accroître sensiblement la capacité de collecte, mais aussi de traitement (transport et analyse) des échantillons. La mise à disposition opérationnelle des résultats doit être organisée. Pour constituer et enrichir assez rapidement la base de données, des approches traditionnelles pourraient être combinées à des approches innovantes, comme les programmes de sciences participatives mettant des citoyens à contribution pour l'échantillonnage et la transmission d'informations. En parallèle, l'étude du comportement et du devenir des antibiotiques dans l'environnement doit progresser en suivant les méthodes de modélisation développées pour d'autres substances.

Lors de l'atelier de travail « *Mapping the lifecycle of antibiotics in southeast Asia* » qui s'est tenu à l'université de Singapour les 14 et 15 septembre 2016, une cinquantaine de participants de disciplines variées ont discuté de la façon dont des pays à faibles niveaux de ressources et d'infrastructures pouvaient unir leurs forces pour évaluer la situation et dynamiser le combat contre l'antibiorésistance dans leur région. Des sites écologiquement vulnérables sur lesquels concentrer les efforts ont été identifiés, en particulier le long du Gange et dans le delta du Mékong. Cette initiative d'une communauté scientifique internationale se présente comme un premier pas encourageant vers l'intégration de la dimension environnementale aux stratégies de lutte contre l'antibiorésistance.

## STATIONS D'ÉPURATION : DÉBUT DU DÉCRYPTAGE DE LA « BOÎTE NOIRE »

Titre « *Antibiotic resistance in wastewater treatment plants: tackling the black box* », le second article rapporte un autre premier pas, sur la voie de la connaissance des déterminants de la dynamique de l'antibiorésistance au sein des stations d'épuration des eaux usées (STEP).

Ces installations représentent des niches écologiques particulièrement instructives au regard des mécanismes gouvernant l'acquisition et le transfert de la résistance aux antimicrobiens. Les eaux qu'elles reçoivent véhiculent un microbiote varié, d'origine environnementale, humaine et animale. Les conditions qui y règnent (richesse en composés organiques et minéraux, particules adsorbantes, stabilité

de la température et du pH, présence de résidus médicamenteux, de contaminants métalliques, etc.) peuvent être très favorables pour certaines populations bactériennes et induire une forte pression de sélection sur d'autres. La caractérisation du résistome des STEP (rassemblant bactéries résistantes et supports génétiques mobiles de résistance) est au cœur d'un projet de recherche soutenu par l'Union européenne (*Antibiotics and mobile resistance elements in wastewater reuse applications: risks and innovative solutions* [ANSWER]), qui vise à trouver les meilleures solutions techniques pour réduire le risque lié à la réutilisation des eaux traitées, en agriculture notamment.

Chaque STEP constituant un système unique, le projet s'oriente vers diverses procédures applicables. Mais des recommandations d'ordre général peuvent déjà être formu-

lées pour explorer le résistome et les facteurs bio-physico-chimiques qui influencent son abondance et son profil aux différentes étapes du traitement de l'eau.

### COMMENTAIRES

Le rapprochement de ces deux articles fournit l'opportunité de réfléchir à l'impact de la présence de résidus d'antimicrobiens ou de bactéries résistantes aux antibiotiques dans l'environnement sur le risque d'infection échappant au traitement médical.

La résistance des maladies infectieuses aux antibiotiques progresse dans le monde. La propagation du phénomène est liée à l'augmentation de la fréquence des contacts entre individus : c'est la conséquence de l'augmentation de la densité du peuplement humain et du cheptel d'élevage, mais aussi de l'accélération globale de la mobilité des personnes, des animaux de rente et des denrées alimentaires (qui fait partie intégrante de la mondialisation de l'activité économique). Cette propagation est considérée comme évitable, comme le sont au niveau global le chaos climatique prévu dans l'avenir, ou au niveau local les pollutions actuelles de l'environnement, ponctuelles ou diffuses.

L'environnement hydro-tellurique local peut aussi jouer un rôle dans l'émergence et la dissémination de ce phénomène sanitaire. En effet, une revue de la littérature scientifique sur ce sujet [1] a montré que l'origine de nombreux gènes d'antibiorésistance d'intérêt clinique peut être retrouvée chez des bactéries autochtones de l'environnement général. Par conséquent, ce sujet relève aussi de la santé environnementale : il doit pouvoir être soumis à la démarche d'analyse du risque, et le risque doit pouvoir être contrôlé par des mesures de gestion de l'environnement, en partie au moins. Ce qui rejoint l'objectif opérationnel premier de la santé environnementale : défendre et promouvoir un environnement physique général favorable à la santé, véritable bien commun à garantir aux générations futures.

Mais le risque pour la santé humaine et animale associé à la présence dans l'environnement de résidus d'antibiotiques et de bactéries résistantes est difficile à évaluer. En effet, l'environnement ne fonctionne pas seulement comme véhicule de transfert de polluants et comme source d'exposition. Les polluants étant ici des molécules antibiotiques (leur cycle de vie est présenté dans l'article de Petrillo *et al.*) ou des bactéries pathogènes résistantes aux antibiotiques. L'environnement

fonctionne aussi comme réacteur biologique capable d'amplifier le danger (c'est le noyau dur de l'article de Manaia *et al.* sur les stations d'épuration des eaux usées ; lire aussi un autre article du même auteur [2]). Cela est dû à la possibilité d'un transfert horizontal de gènes d'antibiorésistance (acquise ailleurs) entre bactéries pathogènes allochtones, ou d'un transfert de gènes depuis ces bactéries allochtones vers des bactéries autochtones pathogènes opportunistes. Il faut aussi considérer le transfert possible de gènes d'antibiorésistance naturelle depuis des bactéries environnementales non pathogènes autochtones vers des bactéries pathogènes ou commensales circulantes sensibles. La réalisation du risque nécessitant à la fois la possibilité réelle d'un transfert horizontal de gènes *in situ* et la possibilité d'être infecté par les bactéries pathogènes résistantes originaires de compartiments environnementaux.

La gestion du risque consistera à minimiser la contamination environnementale par les résidus d'antibiotiques et les gènes d'antibiorésistance bactériens. L'approche *One Health* sera la plus efficace. L'une des priorités est de proposer des mesures de réduction des quantités d'antibiotiques utilisées en promouvant un usage prudent des antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire et leur interdiction en alimentation du bétail comme promoteur de croissance, comme c'est déjà fait dans l'Union européenne. Ces mesures visent à baisser l'induction de résistances dans la flore bactérienne humaine ou animale, commensale ou pathogène. Mais elles réduisent aussi la quantité de résidus d'antibiotiques médicamenteux rentrant dans l'environnement, ce qui constitue un objectif en soi (illustré par la figure 1 de l'article de Petrillo *et al.*).

Une deuxième priorité est de réduire encore les rejets d'antimicrobiens dans l'environnement par l'établissement de barrières efficaces (l'article de Manaia *et al.* y est rattaché).

Mais il demeure nécessaire d'augmenter le niveau de preuve scientifique de l'impact de la présence de résidus d'antibiotiques et de gènes d'antibiorésistance dans l'environnement sur les écosystèmes et la santé animale et humaine, avant de pouvoir intégrer cette

## 4. FONDLEMENTS SCIENTIFIQUES

thématique dans les politiques publiques locales de santé environnementale. Une évaluation holistique des contributions de la pollution de l'environnement par des médicaments antibiotiques, des résidus d'antibiotiques et des bactéries ayant acquis des gènes de résistance portés sur des éléments génétiques mobiles, est attendue. De même que la description du rôle de réservoir de résistance, à la fois source et puits de résidus d'antibiotiques et de gènes de résistance, qui est joué par différents compartiments de l'environnement.

À la faveur de cette thématique de santé environnementale, une discipline scientifique est née : l'antibiorésistance environnementale. Elle évolue rapidement et de nouvelles perspectives et découvertes sont publiées à un rythme presque hebdomadaire. Elle est portée par des programmes de financements internationaux ou européens importants. Citons le programme conjoint du Royaume-Uni avec l'OMS et l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE), qui a financé récemment les projets de recherche intitulés « *Is AMR in the environment driven by dissemination of antibiotics or antibiotic resistance genes?* » et « *Evaluating the threat of antimicrobial resistance in agricultural manures and slurry* ». Citons aussi le programme européen *Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance* (JPIAMR), qui a financé par exemple les projets PREPARE (« *Predicting the persistence of resistance across environments* ») et STARCS (« *Selection and transmission of antimicrobial resistance in complex systems* »), ainsi que trois projets concernant l'antibiorésistance dans les eaux usées. Le JPIAMR finance aussi des groupes de travail pour coordonner et maximiser les efforts de recherche existants et futurs. L'un d'eux nommé « *Bridging the gap*

## Mécanisme d'action - Épigénétique et environnement

*between exposure to AMR into the environment and impact to human health* » publiera la « boîte à outils » des approches existantes et des meilleures pratiques de protocoles d'étude, et identifiera les lacunes de connaissance à combler pour permettre une étude d'impact. Il préconise le développement d'indicateurs quantitatifs du niveau d'antibiotique nécessaire pour le développement de la résistance bactérienne [3] *in vitro* au niveau d'une espèce bactérienne (*minimal selective concentration assay* [4]), ou *in situ* dans l'environnement au niveau des communautés microbiennes (*predicted no effect concentration* [5]). Selon ces auteurs, dans l'environnement, les concentrations capables de sélectionner des bactéries antibiorésistantes ou de promouvoir un transfert de gènes horizontal peuvent être très basses, bien en-dessous des concentrations inhibitrices médicales. Leur connaissance pourrait asseoir une réglementation des rejets d'antibiotiques dans l'environnement.

Jean Lesne

1. Wright GD. The antibiotic resistome : the nexus of chemical and genetic diversity. *Nature Reviews Microbiology* 2007 ; 5 : 175-86.
2. Manaia CM. Assessing the risk of antibiotic resistance transmission from the environment to humans: non-direct proportionality between abundance and risk. *Trends Microbiol* 2017 ; 25 : 173-81.
3. Sommer MOA, Munck C, Toft-Kehler RV, Andersson DI. Prediction of antibiotic resistance: time for a new preclinical paradigm. *Nat Rev Microbiol* 2017 ; 15 : 689-96.
4. Gullberg E, Cao S, Berg OG, et al. Selection of resistant bacteria at very low antibiotic concentrations. *PLoS Pathog* 2011 ; 7 : e1002158.
5. Bengtsson-Palme J, Larsson DGJ. Concentrations of antibiotics predicted to select for resistant bacteria: proposed limits for environmental regulation. *Environ Int* 2016 ; 86 : 140-9.

### Publications analysées :

Petrillo JE<sup>1</sup>, Ogunseitan OA. Emerging issues in the environmental context of antibiotic-resistance. *Environ Int* 2018 ; 116 : 39-42.

doi : 10.1016/j.envint.2018.03.049

Manaia CM<sup>2</sup>, Rocha J, Scaccia N, et al. Antibiotic resistance in wastewater treatment plants: tackling the black box. *Environ Int* 2018 ; 115 : 312-324.

doi : 10.1016/j.envint.2018.03.044

<sup>1</sup> Office of International Health and Biodefense, Bureau of Oceans and International Environmental and Scientific Affairs, U.S. Department of State, Washington, États-Unis.

<sup>2</sup> Universidade Católica Portuguesa, CBQF - Centro de Biotecnologia e Química Fina - Laboratório Associado, Escola Superior de Biotecnologia, Porto, Portugal.