

Diffusion de la résistance aux antibiotiques dans l'eau

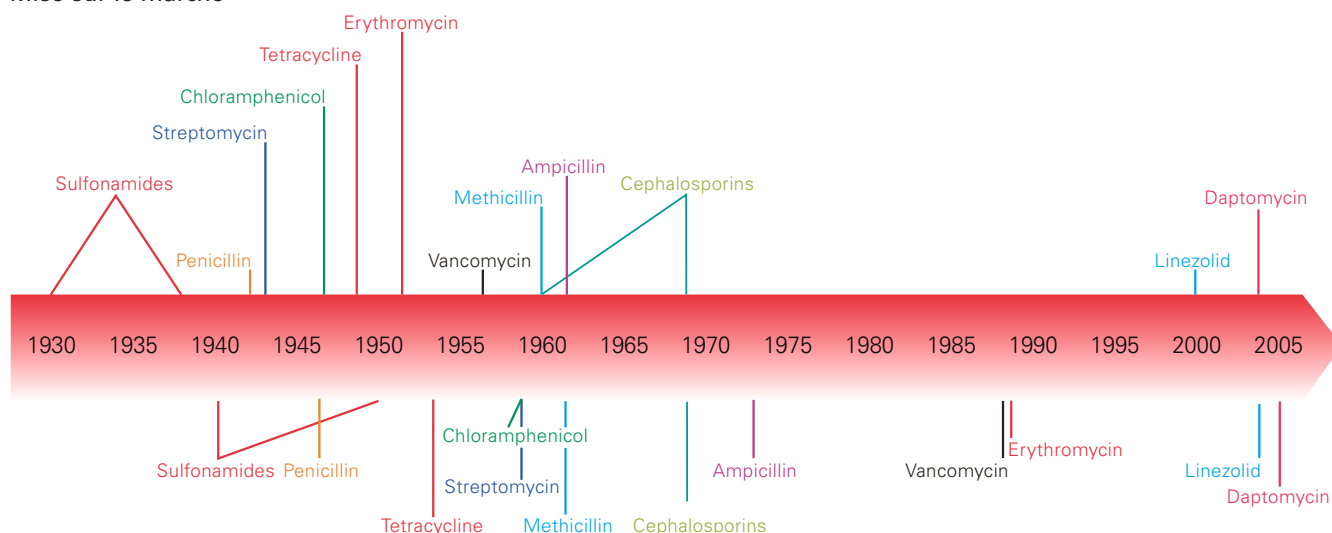
La propagation des facteurs de résistance aux antibiotiques dans l'environnement est une forme de pollution émergente de plus en plus préoccupante. Sans prétendre à l'exhaustivité, cette fiche rassemble un certain nombre d'informations sur le sujet en mettant l'accent sur les milieux aquatiques.

Qu'est-ce qu'un antibiotique?

Les antibiotiques sont des médicaments très importants aussi bien dans le domaine humain que vétérinaire où ils permettent de combattre les maladies infectieuses d'origine bactérienne. Leur histoire remonte au début du siècle dernier lorsque les sulfamides, les premières molécules (synthétiques) antibactériennes, firent leur apparition sur le marché. Beaucoup d'antibiotiques utilisés aujourd'hui sont cependant d'origine naturelle. L'exemple le plus connu est celui de la pénicilline qui est synthétisée par des moisissures du genre *Penicillium*. Au cours des siècles, l'arsenal d'antibiotiques s'est peu à peu enrichi de nouvelles classes de substances actives et de nouvelles variantes chimiques des produits connus: les tétracyclines, les quinolones, les β -lactames, les macrolides et les aminosides sont ainsi les

principales classes dont dispose la médecine actuelle pour lutter contre les bactéries pathogènes. Ces derniers temps, le rythme de développement de nouveaux antibiotiques s'est considérablement ralenti en raison du contexte économique. L'Allemagne emploie aujourd'hui entre 600 et 700 tonnes d'antibiotiques chaque année en médecine humaine et près de 1700 tonnes dans le domaine animal. En Suisse, près de 53 tonnes d'antibiotiques ont été vendues à des fins vétérinaires en 2013 [1], pour 35 tonnes dans le domaine médical. Alors que la consommation suisse par habitant est relativement faible par rapport à d'autres pays, elle est inégalement répartie sur le territoire: un Genevois en consomme ainsi presque trois fois plus qu'un habitant d'Appenzell [2].

Mise sur le marché



Signalement des premières résistances

Dates de mise sur le marché de divers antibiotiques (en haut) et de signalement des premières résistances correspondantes (en bas). Depuis les années 1970, très peu de nouveaux antibiotiques sont apparus. [D'après Clatworthy et al (2007); Nature Chemical Biology, Vol. 3, modifié]

Augmentation de la résistance aux antibiotiques

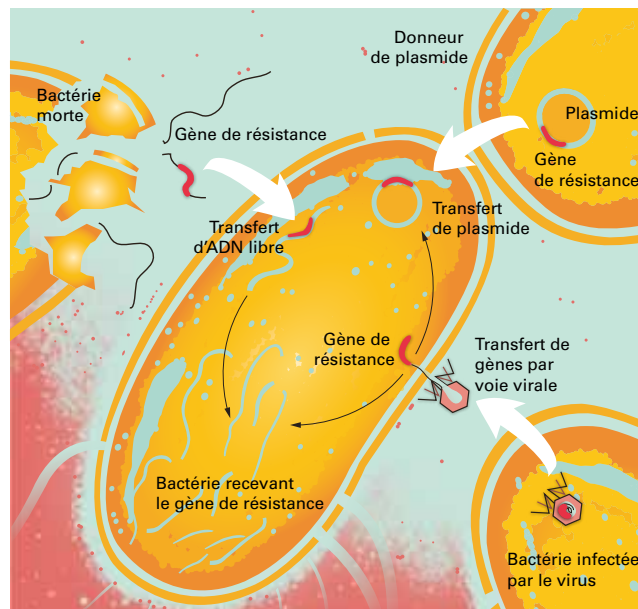
Face à l'usage croissant des antibiotiques, des résistances n'ont pas tardé à apparaître: certaines souches bactériennes ont acquis la capacité de survivre et de se développer en présence des substances actives. Les premières résistances apparaissent en général quelques années à peine après la mise sur le marché de nouveaux antibiotiques. Grâce à la multitude des substances disponibles, ce phénomène n'a pas, tout d'abord, été jugé préoccupant. Au cours du temps, cependant, de plus en plus de germes résistants sont apparus et les infections qui leur étaient dues se sont multipliées. De même, de plus en plus de bactéries pathogènes ont développé une résistance à plusieurs antibiotiques à la fois (multirésistance) et, aujourd'hui, certains germes sont résistants à quasiment tous les antibiotiques présents sur le marché [3]. Pour faire le point de la situation en Suisse, la Confédération a lancé un programme national de recherche, le PNR 49 sur «La résistances aux antibiotiques», qui s'est déroulé de 2001 à 2006. Ses conclusions ont indiqué que le problème de la l'antibiorésistance prenait une ampleur croissante et qu'il avait été largement sous-estimé en Suisse. Des mesures concrètes étaient alors demandées. Face à ce constat, la Confédération a formulé un projet de «Stratégie contre la résistance aux antibiotiques» qui a été présenté fin 2014. Ce plan prévoit une surveillance transversale de l'antibiorésistance et de l'utilisation d'antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire, dans l'agriculture et dans l'environnement [4]. La version définitive avalisée par le Conseil fédéral sera disponible avant fin 2015. En plus le Conseil fédéral a lancé un nouveau programme national de recherche «la résistance aux antimicrobiens: une approche one-health» en juin 2015.

Comment une bactérie devient-elle résistante?

La présence d'antibiotiques dans leur environnement exerce une forte pression de sélection sur les bactéries exposées. Celles auxquelles une adaptation génétique a conféré une meilleure capacité de survie en présence du toxique peuvent continuer de se multiplier et ainsi transmettre leur résistance à leurs descendants. Parallèlement, les bactéries ne disposant pas de cet avantage sont éliminées par l'antibiotique. De telles adaptations peuvent se produire de différentes façons:

- Les antibiotiques attaquent certaines structures cellulaires dans la bactérie. Si ces structures se modifient du fait de mutations spontanées, le médicament ne «trouve» plus sa cible.
- Les mécanismes de défense naturels de la cellule bactérienne peuvent se modifier de façon à la protéger des antibiotiques.
- Les bactéries peuvent intégrer des gènes de résistance provenant d'autres microorganismes. De l'ADN libre peut être capté dans l'environnement et intégré au génome. De petits bouts d'ADN circulaires (plasmides) peuvent être transmis activement d'une cellule à une autre. Les virus bactériens peuvent faire office de transporteurs de gènes (cf. graphique).

Les études scientifiques ont montré que beaucoup de mécanismes de résistance trouvaient leur origine dans des bactéries inoffensives dans lesquels ces gènes avaient initialement une toute autre fonction. Chez les microbes, certains antibiotiques sont d'autre part impliqués dans les mécanismes de défense naturels. Au cours de l'évolution, ceux qui les utilisent, et ceux qui en sont victimes, ont développé des mécanismes qui leur permettent de s'en prémunir. De ce fait, des gènes de résistance peuvent être découverts même dans des endroits préservés de toute influence humaine.



Mécanismes de transfert de gènes de résistance. [D'après «Horizontal gene transfer», Frolich (2006), Cours Microbiology, Community College of Rhode Island, modifié]

Des causes multiples

L'antibiorésistance peut être fortement favorisée par un usage inapproprié des antibiotiques comme par exemple l'interruption prématurée d'un traitement (assez fréquente en cas d'automédication) ou l'administration inutile de ces médicaments (en cas d'infection virale par exemple). D'autre part, le manque d'hygiène peut favoriser la propagation des germes devenus résistants, ce qui pose un problème croissant dans les régions faiblement équipées en infrastructures sanitaires.

Les antibiotiques utilisés dans le domaine vétérinaire sont similaires voire identiques à ceux employés pour les humains. Ils peuvent avoir un usage préventif dans l'élevage où ils peuvent même être employés sans raison médicale pour favoriser la croissance - une pratique aujourd'hui interdite en Suisse et dans l'UE. Etant donné que certaines bactéries peuvent être transmises de l'animal à l'homme, cette pratique a probablement contribué à la progression de l'antibiorésistance.

Diffusion dans l'environnement

La diversité génétique des bactéries naturellement présentes dans l'environnement fait d'elles un réservoir naturel de gènes de résistance. Par ailleurs, de grandes quantités de bactéries résistantes se déversent dans les eaux usées avec les déjections humaines. Dans le domaine agricole, la diffusion s'effectue par le pâturage du bétail et l'épandage du lisier et passe par le sol avant d'atteindre le milieu aquatique et éventuellement les eaux souterraines. Cette «émission» de bactéries antibiotiques et de gènes de résistance comporte des risques:

- Diffusion de l'antibiorésistance et propagation des germes pathogènes résistants
- Accumulation de gènes de résistance dans l'environnement rendant plus probable leur absorption par des germes problématiques
- Acquisition ou développement de nouveaux gènes de résistance par les souches bactériennes

L'assainissement urbain, l'élevage et les effluents de l'industrie pharmaceutique sont considérés comme les principaux pôles de diffusion de la résistance. Lors du traitement biologique des eaux usées dans les stations d'épuration, les

bactéries résistantes et les germes pathogènes se trouvent en contact étroit avec les bactéries des boues activées et d'autres microorganismes adaptés à la survie dans les milieux d'eau douce. Ainsi, même si l'épuration des eaux permet une bonne élimination des pathogènes, elle est également un lieu d'échange de gènes. C'est un véritable vivier pour la résistance aux antibiotiques. Etant donné que les eaux usées véhiculent également des antibiotiques et d'autres polluants, les stations d'épuration offrent des conditions qui favorisent la survie des organismes antibiorésistants. C'est également le cas des milieux naturels fortement pollués par les antibiotiques ou par d'autres substances produisant un effet de sélection.

Par rapport à d'autres pays, la Suisse semble relativement peu touchée par la résistance aux antibiotiques, que ce soit dans un milieu hospitalier ou dans l'environnement [5]. Pourtant, les émissions de facteurs de résistance dans l'environnement, c'est-à-dire de bactéries antibiorésistantes et de gènes de résistance, y sont tout à fait mesurables. Des chercheurs de l'Eawag ont cherché à savoir s'il existait un lien entre l'antibiorésistance mesurée dans 21 lacs et les activités anthropiques sur leur pourtour: ils ont observé une relation entre les rejets des stations d'épuration et le degré d'eutrophisation du milieu et la présence de gènes de résistance aux sulfamides [6]. Une autre étude s'est intéressée à l'antibiorésistance dans les eaux usées de la ville de Lausanne. Elle a indiqué que le passage en station d'épuration pouvait favoriser le développement des facteurs de multirésistance dans ces eaux résiduaires et révélé que les facteurs de résistance s'accumulaient dans l'eau et les sédiments du Léman à proximité du point de déversement des effluents d'épuration [7, 8]. Dans une étude menée par l'université de Zurich, 36 % des échantillons collectés dans les eaux suisses contenaient des bactéries multirésistantes [9]. In verschiedenen Schweizer Gewässern wurden hochgradig resistente Enterobakterien nachgewiesen, darunter auch Krankheitserreger [10]. L'influence des traitements de potabilisation des eaux sur la résistance aux antibiotiques a encore été peu étudiée. Au début des années 1980, une étude américaine faisait état de la présence de bactéries multirésistantes dans une eau « potable » ayant subi plusieurs étapes de décon-

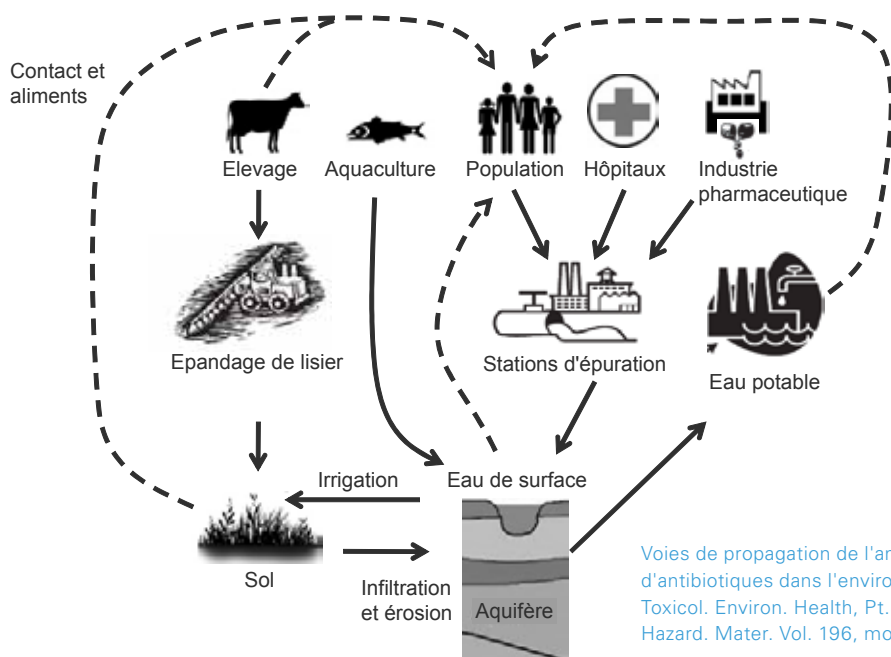
tamination [11]. En Suisse, aucun cas de contamination de l'eau potable par des bactéries pathogènes résistantes n'a été observé. Le nombre de bactéries résistantes inoffensives est fortement réduit par les traitements.

Dans les pays manquant d'infrastructures d'assainissement et de potabilisation des eaux et disposant de contrôles insuffisants au niveau de la production dans l'industrie pharmaceutique, la situation est déjà autrement plus problématique qu'en Suisse. Mais étant donné qu'une fois apparus, les germes pathogènes antibiorésistants peuvent se répandre rapidement à la faveur de la mondialisation, ces problèmes, apparemment lointains, nous concernent au plus haut point.

L'importance de lutter contre les émissions

La libération de bactéries résistantes dans l'environnement peut accroître le risque de propagation et d'apparition de l'antibiorésistance chez les germes pathogènes. Ce risque n'est pas encore chiffré mais certaines méthodes permettent de déterminer le degré de contamination d'un compartiment environnemental donné par des bactéries résistantes. Toutefois, aucun seuil n'a encore été fixé. Il s'avère en effet délicat d'évaluer le risque sanitaire puisque le danger dépend de l'hôte et du type de résistance: une résistance aux antibiotiques sera ainsi jugée beaucoup moins dangereuse chez des bactéries inoffensives que chez des pathogènes. De même, les pathogènes antibiorésistants capables de survivre et de se propager dans l'environnement sont plus inquiétants que ceux qui ne se transmettent que d'un être humain à un autre. C'est ce que montre le cas des entérobactéries [10].

En Suisse, l'apparition et la diffusion de la résistance aux antibiotiques est aujourd'hui davantage considérée comme un processus lancinant que comme un danger immédiat. Mais dans un cas comme dans l'autre, il semble judicieux de lui opposer autant d'obstacles que possible. Il importe donc d'intervenir non seulement en milieu hospitalier par l'amélioration des conditions d'hygiène et l'isolement des germes particulièrement problématiques mais aussi dans l'agriculture et l'environnement. Etant donné qu'en l'état actuel de nos connaissances, le principal vecteur de diffusion de l'antibiorésistance semble être le



Voies de propagation de l'antibiorésistance et des résidus d'antibiotiques dans l'environnement. [D'après Kim and Aga (2007), J. Toxicol. Environ. Health, Pt. B Crit. Rev. vol. 10, et Baran et al. (2011), J. Hazard. Mater. Vol. 196, modifiés]

milieu aquatique, une solution consisterait à améliorer l'épuration des eaux. En Suisse, un grand chantier de modernisation des stations d'épuration vient de démarrer, dans le but premier d'éliminer les micropolluants (voir www.micropoll.ch). L'ozonation et le traitement au charbon actif suivis d'une ultrafiltration réduisent le nombre de bactéries en plus d'abattre les composés traces organiques (dont les antibiotiques). L'identification des méthodes les plus efficaces pour éliminer les facteurs de résistance fait encore l'objet de recherches. Il a été démontré que même des traitements sophistiqués suivis d'une désinfection chimique pouvaient produire des effluents d'épuration encore anormalement chargés en gènes de résistance [12].

Les biocides contribuent aussi

Le problème de l'antibiorésistance ne réside pas uniquement dans sa diffusion mais également dans la sélection des bactéries résistantes qui ne serait pas seulement le fait des antibiotiques mais aussi des désinfectants, des métaux lourds et des produits biocides. Une nouvelle étude démontre que chez certaines bactéries, les herbicides ne provoquent pas la mort mais l'activation de pompes à efflux qui leur permettent d'expulser les toxiques. Or ce mécanisme peut également leur conférer une résistance aux antibiotiques [13]. Il serait donc pertinent d'éviter l'émission de tels composés dans l'environnement. Le

traitement séparé des effluents fortement contaminés comme ceux provenant des établissements hospitaliers pourrait être pertinent, notamment si la station d'épuration communale qui les accueille ensuite n'est pas équipée pour éliminer efficacement les microorganismes et les micropolluants.

Vérifier l'efficacité des barrières existantes

Les facteurs de résistance peuvent à nouveau entrer en contact avec les humains, les animaux et les denrées alimentaires par le biais de l'eau et du sol. Il est donc primordial de vérifier et éventuellement d'améliorer la qualité des barrières existantes dans la potabilisation des eaux et dans l'industrie agro-alimentaire. Il faut veiller à ce que l'eau potable, les denrées alimentaires et les milieux aquatiques utilisés pour les loisirs soient aussi peu que possible contaminés par des facteurs de résistance. En Suisse, les règles d'hygiène et les contrôles fréquents (notamment de l'eau de baignade) permettent quasiment d'exclure une exposition aiguë à des agents infectieux résistants aux antibiotiques dans l'environnement. Dans les pays en développement, il est en revanche urgent de contribuer à une amélioration des infrastructures sanitaires et d'assainissement - aussi bien par la coopération au développement que par la recherche.

Références: (bleu = liens internet)

- 1 ARCH-Vet; Rapport sur les ventes d'antibiotiques à usage vétérinaire et le monitoring des résistances aux antibiotiques chez les animaux de rente en Suisse; Synthèse 2013 [pdf, FSV0]
- 2 Filippini M. et al (2006): «Socioeconomic determinants of regional differences in outpatient antibiotic consumption: Evidence from Switzerland»; Health Policy 78. [pdf, Bern University]
- 3 Cantas L. et al (2013): A brief multi-disciplinary review on antimicrobial resistance in medicine and its linkage to the global environmental microbiota. Frontiers in Microbiology 4. doi: 10.3389/fmicb.2013.00096
- 4 Projet «Stratégie contre la résistance aux antibiotiques»; <http://www.bag.admin.ch/themen/medizin/14226/index.html?lang=fr>
- 5 Bürgmann H. (2014): Eintrag von Antibiotika und Antibiotikaresistenzen in Wassersysteme der Schweiz. Ein Überblick über die Lage in Bezug auf Antibiotikaresistenzen und ihre Ausbreitung in die Umwelt. Prävention und Gesundheitsförderung 9:185–190. doi: 10.1007/s11553-014-0444-3
- 6 Czekalski N. et al. (2015): Does human activity impact the natural antibiotic resistance background? Abundance of antibiotic resistance genes in 21 Swiss lakes. Environment International 81:45–55 doi: 10.1016/j.envint.2015.04.005
- 7 Czekalski N. et al. (2012): Increased levels of multiresistant bacteria and resistance genes after wastewater treatment and their dissemination into Lake Geneva, Switzerland. Frontiers in Microbiology 3. doi: 10.3389/fmicb.2012.00106
- 8 Czekalski N. et al. (2014): Wastewater as a point source of antibiotic-resistance genes in the sediment of a freshwater lake. ISME Journal 8:1381–1390. doi: 10.1038/ismej.2014.8
- 9 Resistente Bakterien erobern die Schweiz; UZH News 16.5.2013. www.uzh.ch/news/articles/2013/resistente-bakterien-erobern-die-schweiz.html
- 10 Zurfluh K. et al. (2013): Characteristics of extended-spectrum β -lactamase- and carbapenemase producing Enterobacteriaceae isolates from rivers and lakes in Switzerland. Applied and Environmental Microbiology 79:3021–3026. doi: 10.1128/AEM.00054-13
- 11 Armstrong J.L. et al. (1981): «Antibiotic-Resistant Bacteria in Drinking Water». Applied and Environmental Microbiology. [pdf, AEM]
- 12 LaPara T.M. et al. (2011): Tertiary-treated municipal wastewater is a significant point source of antibiotic resistance genes into Duluth-Superior Harbor. Environmental Science & Technology 45:9543–9549. doi: 10.1021/es202775r
- 13 Kurenbach B. et al. (2015): Sublethal exposure to commercial formulations of the herbicides dicamba, 2,4-dichlorophenoxyacetic acid, and glyphosate cause changes in antibiotic susceptibility in Escherichia coli and Salmonella enterica serovar Typhimurium. mBio 6 (2):e00009–15. doi: 10.1128/mBio.00009-15

Personne à contacter

Eawag, Dr. Helmut Buergmann, Département Eaux superficielles, Seestrasse 79, 6047 Kastanienbaum, Suisse, +41 58 765 2165, helmut.buergmann@eawag.ch

Ont contribué à cette fiche: Dr. Helmut Buergmann, Dr. Nadine Czekalski, Andri Bryner

Adresse

Eawag, Überlandstrasse 133, Postfach 611, CH-8600 Dübendorf, Suisse, +41 58 765 5511, info@eawag.ch, www.eawag.ch