



8e CONFÉRENCE EAU & SANTÉ

14 & 15 novembre 2023 - Villeurbanne

graie
PÔLE
EAU & TERRITOIRES

Avec le soutien de



En partenariat avec



Antibiorésistance Etat et causes possibles de la contamination des milieux en France

Rapport de l'Anses 2020 et perspectives

Didier Hocquet
Université de Franche-Comté
CHU de Besançon
Co-animateur du groupe Promise AMR-Env

Avec le soutien de

En partenariat avec

Impact de la résistance aux antibiotiques (RA) pour l'homme

Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis

Antimicrobial Resistance Collaborators*

Lancet 2022; 399: 629-55

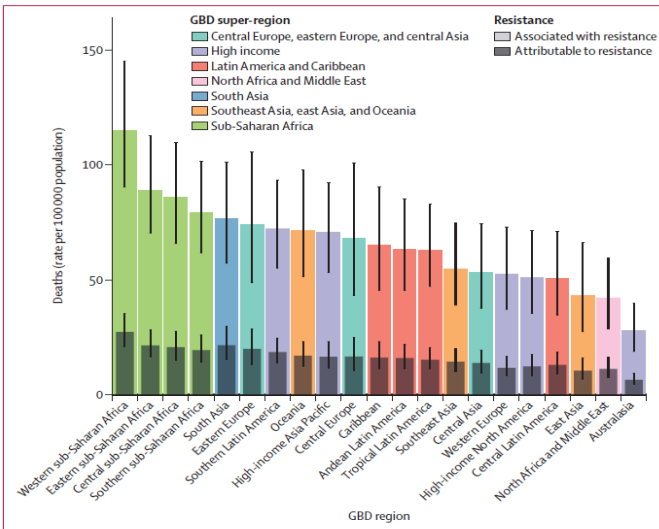


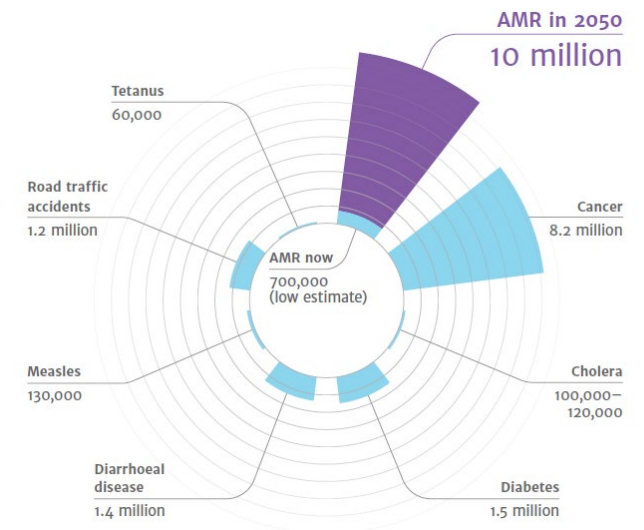
Figure 2: All-age rate of deaths attributable to and associated with bacterial antimicrobial resistance by GBD region, 2019
Estimates were aggregated across drugs, accounting for the co-occurrence of resistance to multiple drugs. Error bars show 95% uncertainty intervals. GBD=Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study.

Décès, monde, 2019

- 4,95 millions associés à la RA
- 1,27 millions attribuables à la RA

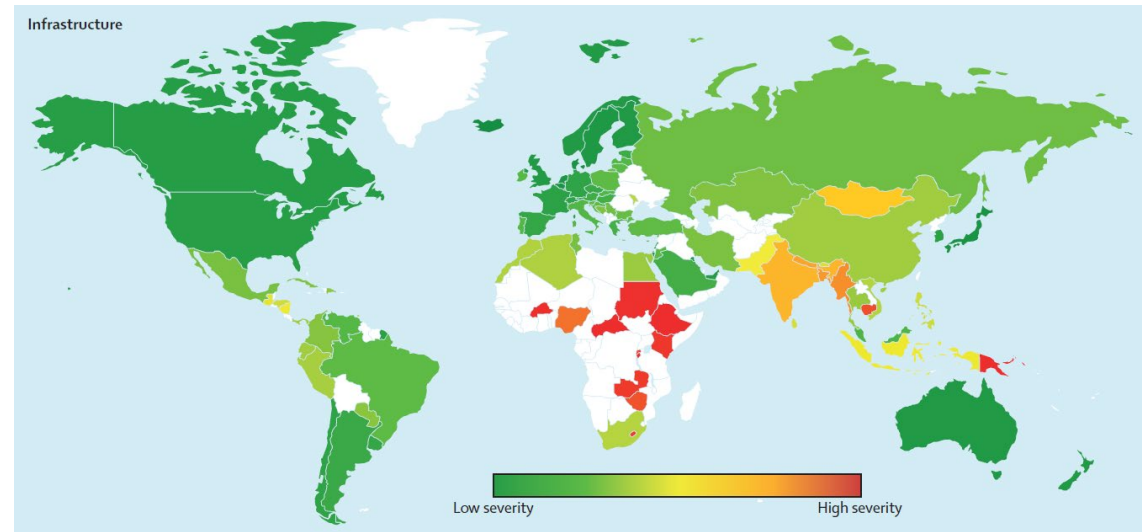
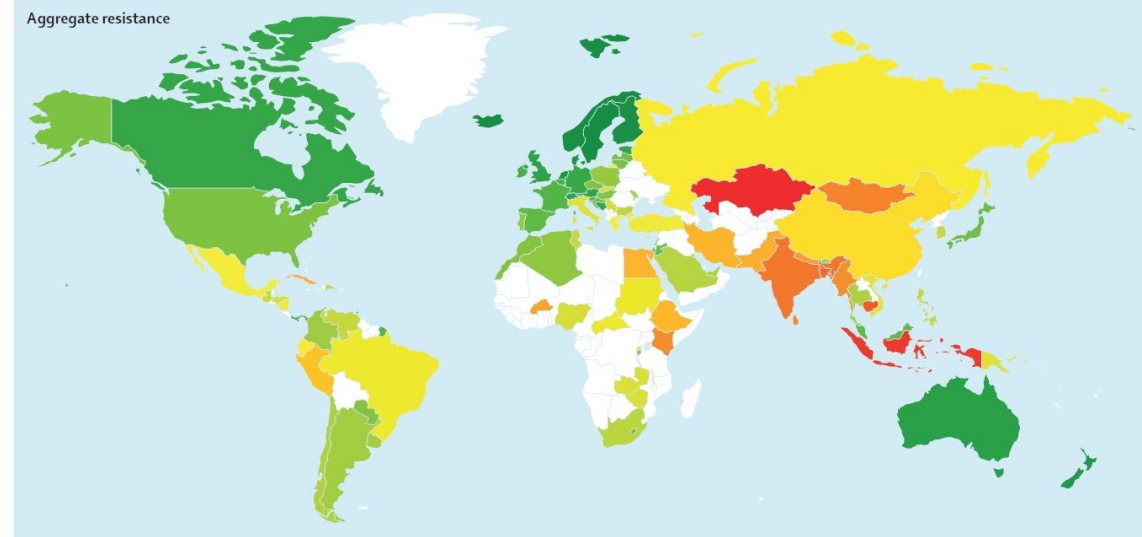
Grande disparité géographique

Prévisions 2050 (O'Neill, 2016)



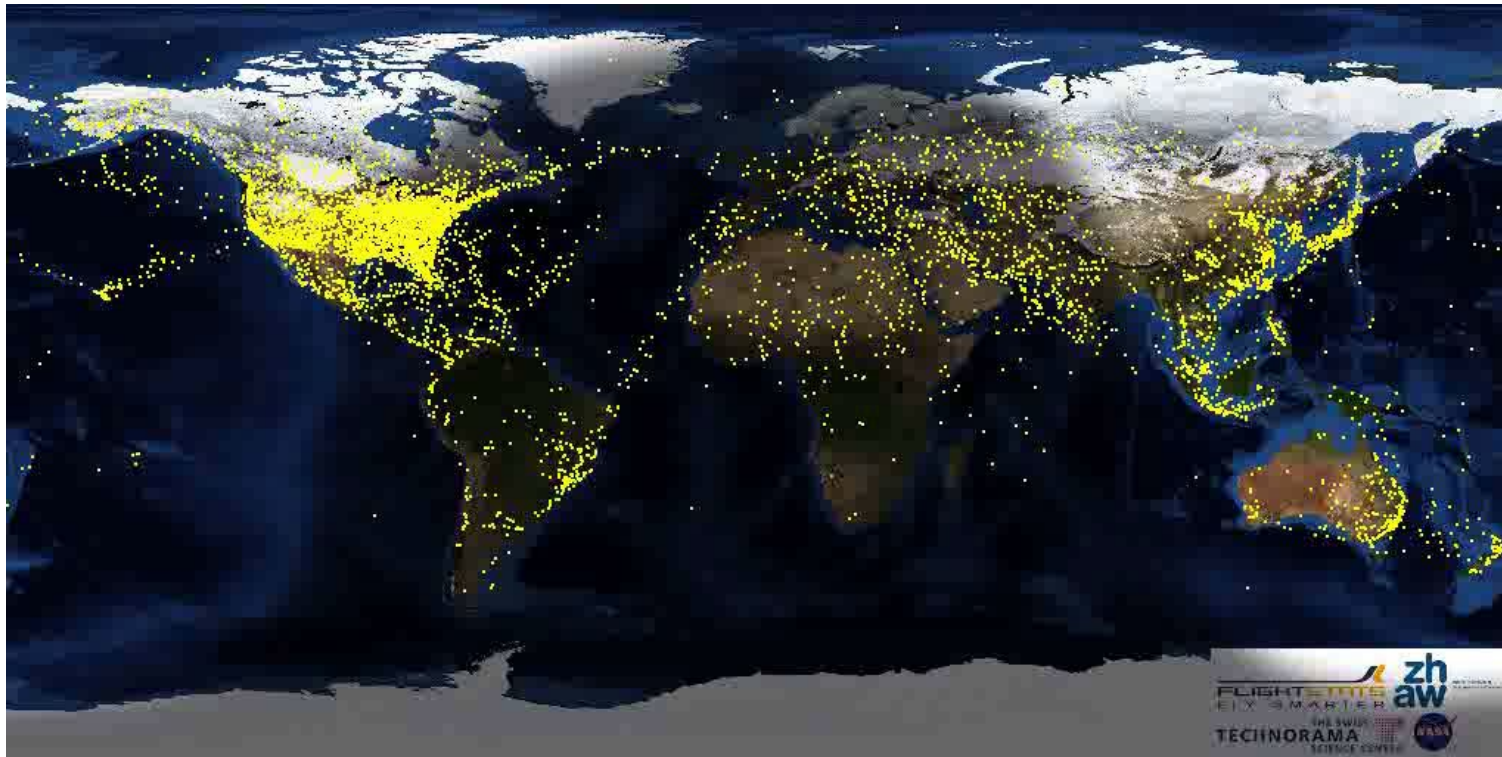
La RA est répartie inégalement

Corrélée négativement avec infrastructure du pays
(Urbanisation, accès à l'eau, aux toilettes, à l'électricité, à internet)



Diffusion mondiale des bactéries résistantes

(One Health, c'est aussi One World)



40 millions de vols par an (~ 3-4 milliards de passagers)

Circuit de pollution de l'environnement par les antibiotiques et bactéries résistantes

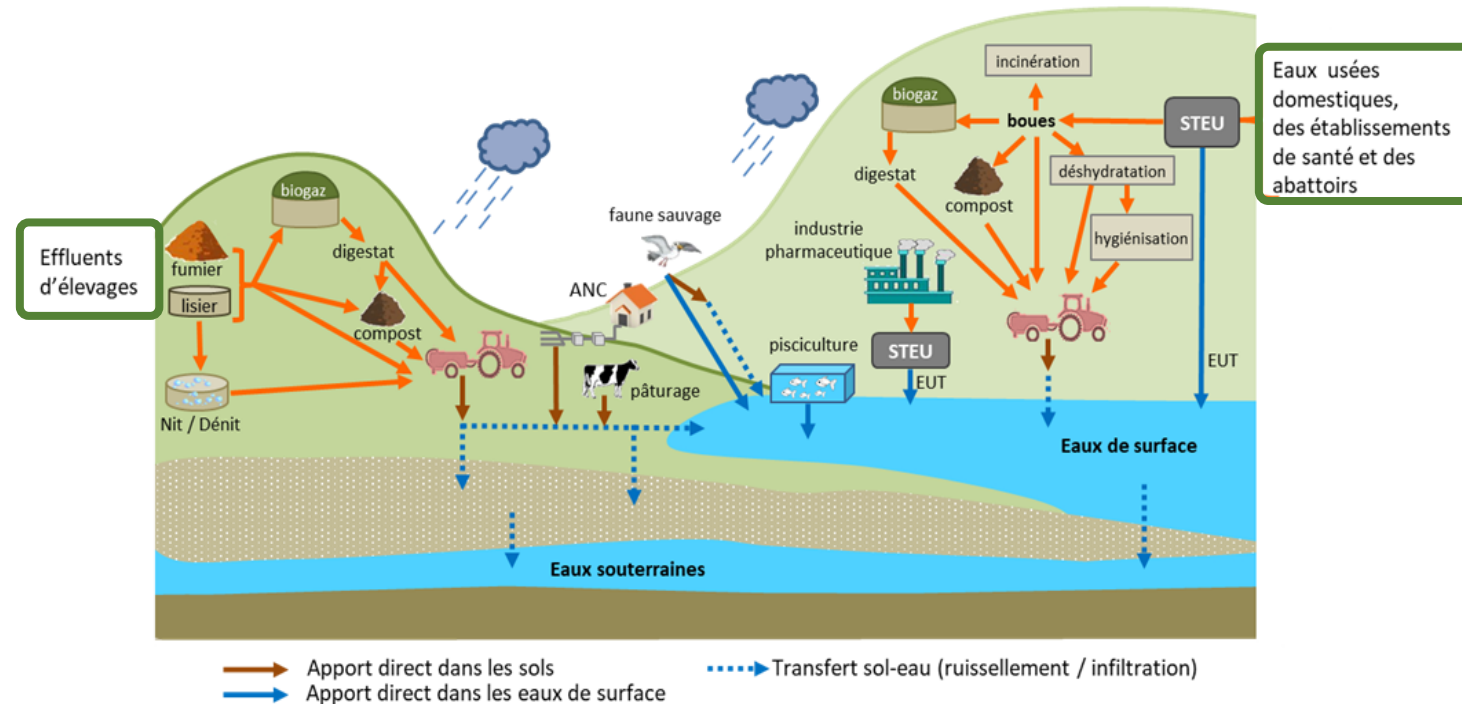
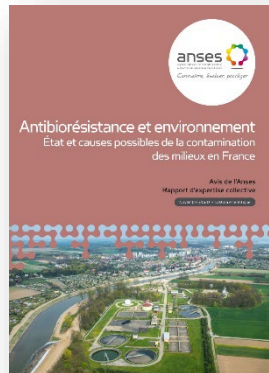
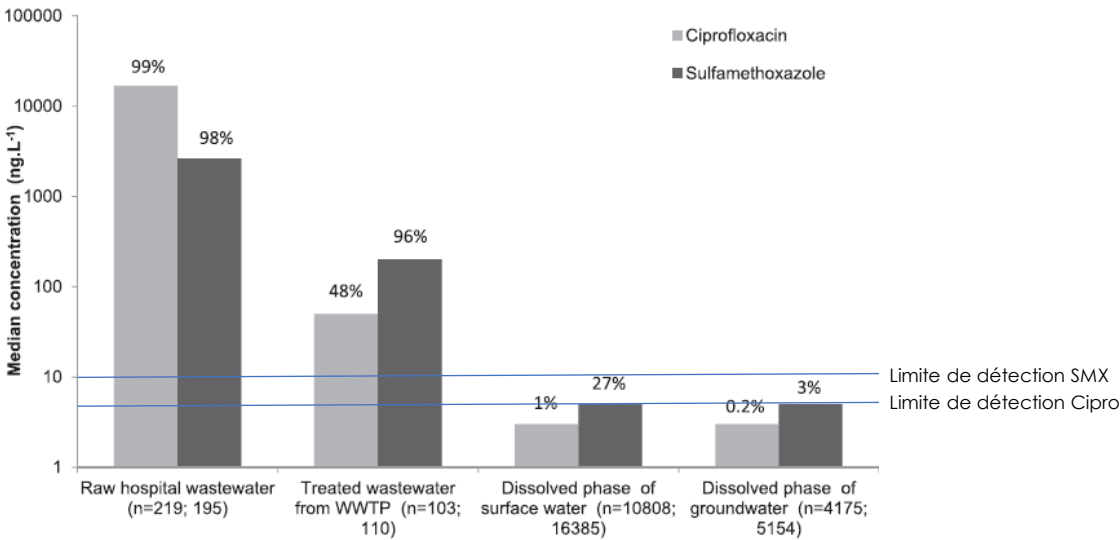
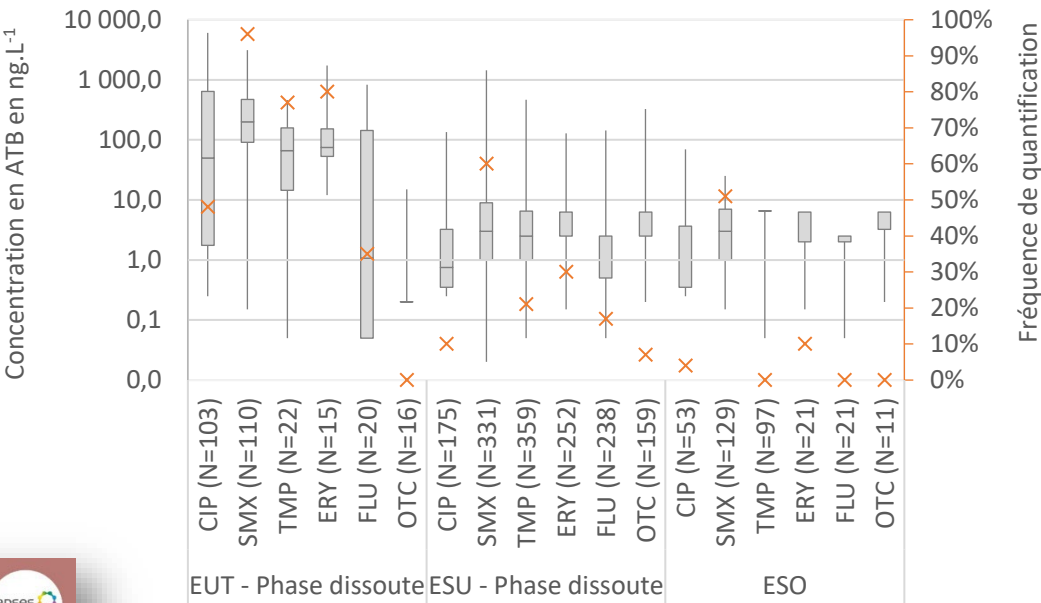


Figure 3. Principales voies de contamination des sols et des eaux par les antibiotiques, les bactéries résistantes aux antibiotiques et les gènes de résistance aux antibiotiques.

STEU=station de traitement des eaux usées ; EUT=eau usée traitée ; ANC=assainissement non collectif ; Nit/Dénit=traitement biologique du lisier par nitrification / dénitrification.

Les antibiotiques contaminent l'environnement aquatique

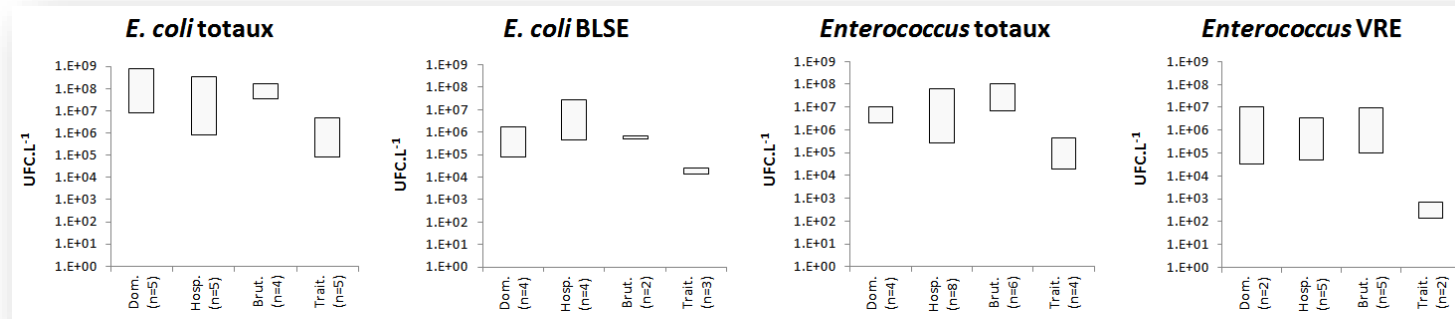


Concentrations médianes de ciprofloxacin et de sulfaméthoxazole et **proportion d'échantillons dépassant la limite de détection** le long du continuum de contamination (Haenni et al. Environ Int 2022)



Les bactéries et gènes de résistance contaminent l'environnement aquatique

- Rejets de STEU dans les eaux de surface
 - GRA plus concentrés dans eaux usées hospitalières que domestiques
 - Les STEU abattent GRA et BRA de 1,5-2,5 Log₁₀

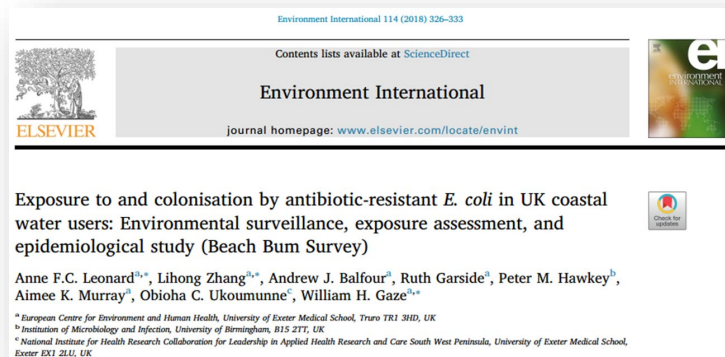


- Épandage de PRO (boues de STEU et PRO d'élevage)
 - BRA et GRA dans les PRO traités → Persistance très variable (espèce, gènes, traitement)
- Traitements des eaux usées et PRO
 - Abattent (sans supprimer) bactéries sensibles ou BRA dans les mêmes proportions

L'environnement aquatique est-il une source de contamination pour l'homme ?

1 – Exposition extrême

- 97 sites in Angleterre et Pays de Galle, 2015
- Echantillons humains et environnementaux
- 143 surfers, 130 contrôles non surfers
- Echantillons fécaux → Culture sur gélose sélective
- Présence of *E. coli* 3GC-R et *bla*_{CTX-M}



The number (%) of surfers and controls colonised by antibiotic-resistant *E. coli*.

	Surfers (N = 143)	Controls (N = 130)	Risk ratio (95% CI)	<i>p</i> value
Carriage of cefotaxime-resistant <i>E. coli</i>	13 (9.1%)	4 (3.1%)	2.95 (1.05 to 8.32)	0.040
Carriage of <i>bla</i> _{CTX-M} -bearing <i>E. coli</i>	9 (6.3%)	2 (1.5%)	4.09 (1.02 to 16.4)	0.046

L'exposition (importante) à un milieu pollué augmente le risque de contamination

2 – Exposition normale

The Lancet Planetary Health 2019

Attributable sources of community-acquired carriage of *Escherichia coli* containing β -lactam antibiotic resistance genes: a population-based modelling study

Lapo Mughini-Gras, Alejandro Dorado-García, Engeline van Duijkeren, Gerrita van den Bunt, Cindy M Dierikx, Marc J M Bonten, Martin C J Bootsma, Heike Schmitt, Tine Hald, Eric G Evers, Aline de Koeijer, Wilfrid van Pelt, Eelco Franz, Dik J Mevius*, Dick J J Heederik*, on behalf of the ESBL Attribution Consortium



- Données Pays-Bas publiées 2007-2011
- Modélisation avec 5808 isolats *E. coli* C3G-R

	Mean (95% CrI)	Median	SD
Human sources			
Human-to-human transmission in the open community	60.1% (40.0–73.5)	61.3%	8.7
Secondary transmission from high-risk groups	6.9% (4.1–9.2)	6.9%	1.3
Returning travellers	3.9% (2.3–5.5)	3.9%	0.8
Clinical patients	2.0% (1.2–2.6)	2.0%	0.4
Poultry and pig farmers	1.0% (0.5–1.6)	1.0%	0.3
Food consumption and preparation			
Seafood	6.6% (0.3–21.6)	5.1%	5.8
Chicken meat	4.5% (0.2–13.1)	3.7%	3.5
Bovine meat	3.6% (0.1–12.5)	2.7%	3.3
Turkey meat	1.8% (0.6–1)	1.3%	1.6
Raw vegetables	1.1% (0.3–9)	0.8%	1.1
Pork	0.9% (0.3–3)	0.6%	0.9
Sheep or goat meat	0.4% (0.1–6)	0.3%	0.4
Animals			
Contact with companion animals	7.9% (1.4–19.9)	7.0%	4.9
Dogs	5.1% (0.2–16.3)	3.9%	4.4
Cats	2.4% (0.1–8.0)	1.9%	2.2
Horses	0.5% (0.1–7)	0.3%	0.5
Non-occupational contact with farm animals	3.6% (0.6–9.9)	3.0%	2.5
Chickens	2.8% (0.1–9.0)	2.1%	2.4
Cattle	0.4% (0.1–4)	0.3%	0.4
Sheep or goats	0.3% (0.1–1)	0.2%	0.3
Pigs	0.1% (0.0–5)	0.1%	0.1
Environment			
Swimming in surface freshwater	2.3% (0.1–8.4)	1.6%	2.3
Contact with wild birds	0.3% (0.1–1)	0.2%	0.3

74,9%
interhumain ou
foyer

Table: Estimated attributions of each considered source of intestinal carriage of ESBL or pAmpC gene-carrying *Escherichia coli* detected in the open community in the Netherlands, 2005–17

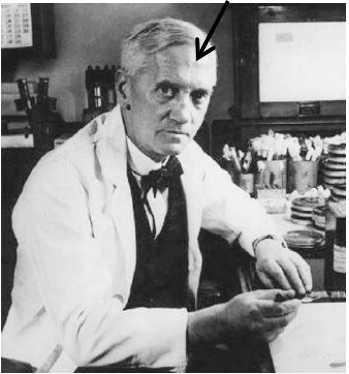
Mais alors, quel rôle de l'env. dans la résistance ?

Substances qui empêchent la croissance des bactéries ou qui les tuent

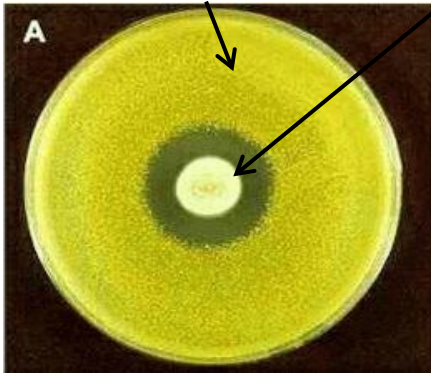
Les antibiotiques majeurs sont d'**origine naturelle**

Mais la cohabitation est possible

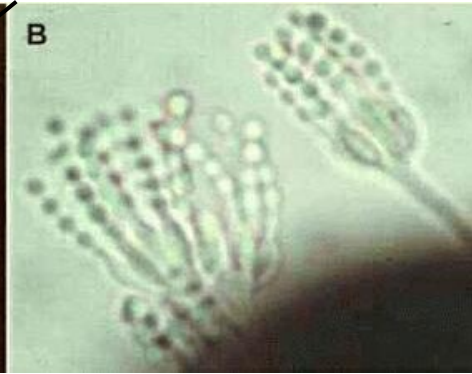
Alexander Fleming



Micrococcus luteus



Penicillium notatum



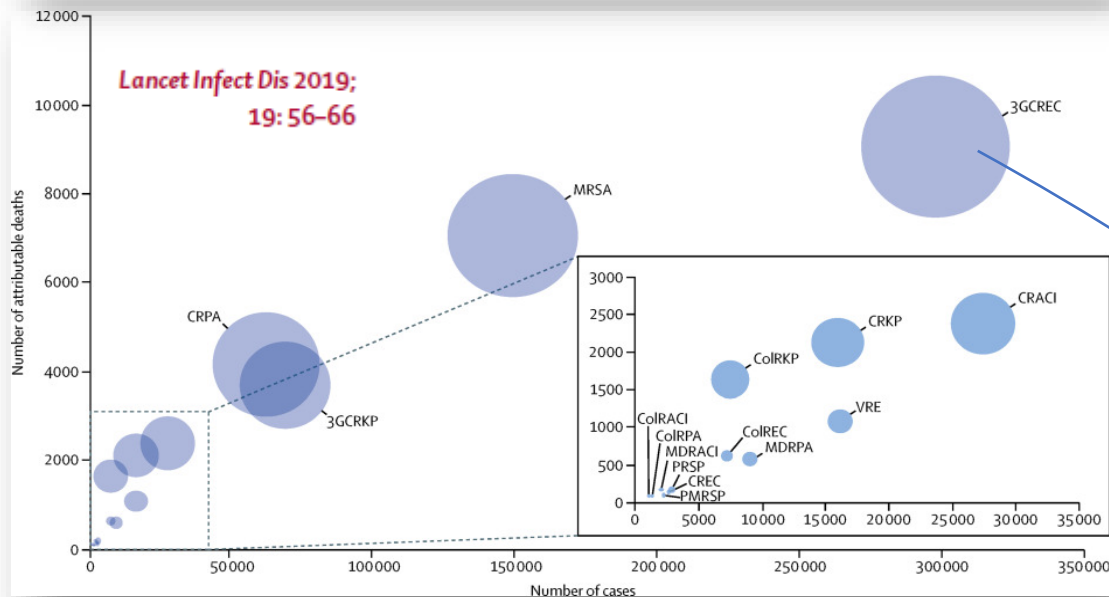
Les mécanismes de **résistance** aux antibiotiques sont **aussi anciens que les antibiotiques**

Les bactéries de l'environnement sont **une source (inépuisable ?)** de mécanismes de résistance

L'env. comme source de gène de RA

Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis

Alessandro Cassini, Liselotte Diaz Högberg, Diamantis Plachouras, Annalisa Quattrocchi, Ana Hoxha, Gunnar Skov Simonsen, Mélanie Colomb-Cotinat, Mirjam E Kretzschmar, Brecht Devleesschauwer, Michele Cecchini, Driss Ait Ouakrim, Tiago Cravo Oliveira, Marc J Struelens, Carl Suetens, Dominique L Monnet, and the Burden of AMR Collaborative Group*



- Origine de CTX-M-15 ?
- *Kluyvera cryocrescens* *kluC* → *bla*_{CTX-M-15}
- Espèce retrouvée chez humains, environnement (eau, sols, eaux usées, aliments)

Escherichia coli
ST131 H30Rx
CTX-M-15

→ Environnement = réservoir de gènes de RA



Comment un gène de résistance naturelle peut se retrouver sur des bactéries pathogènes épidémiques ?

Transfert sur élément génétique mobile (**sélection par atb**)

Transfert entre espèces, dont pathogènes (**sélection par atb**)

Expansion du pathogène R chez l'homme (**sélection par atb**)

Ensemencement d'une communauté humaine (HIV, COVID-19, NDM-1...)

...puis les contacts interhumains font le reste

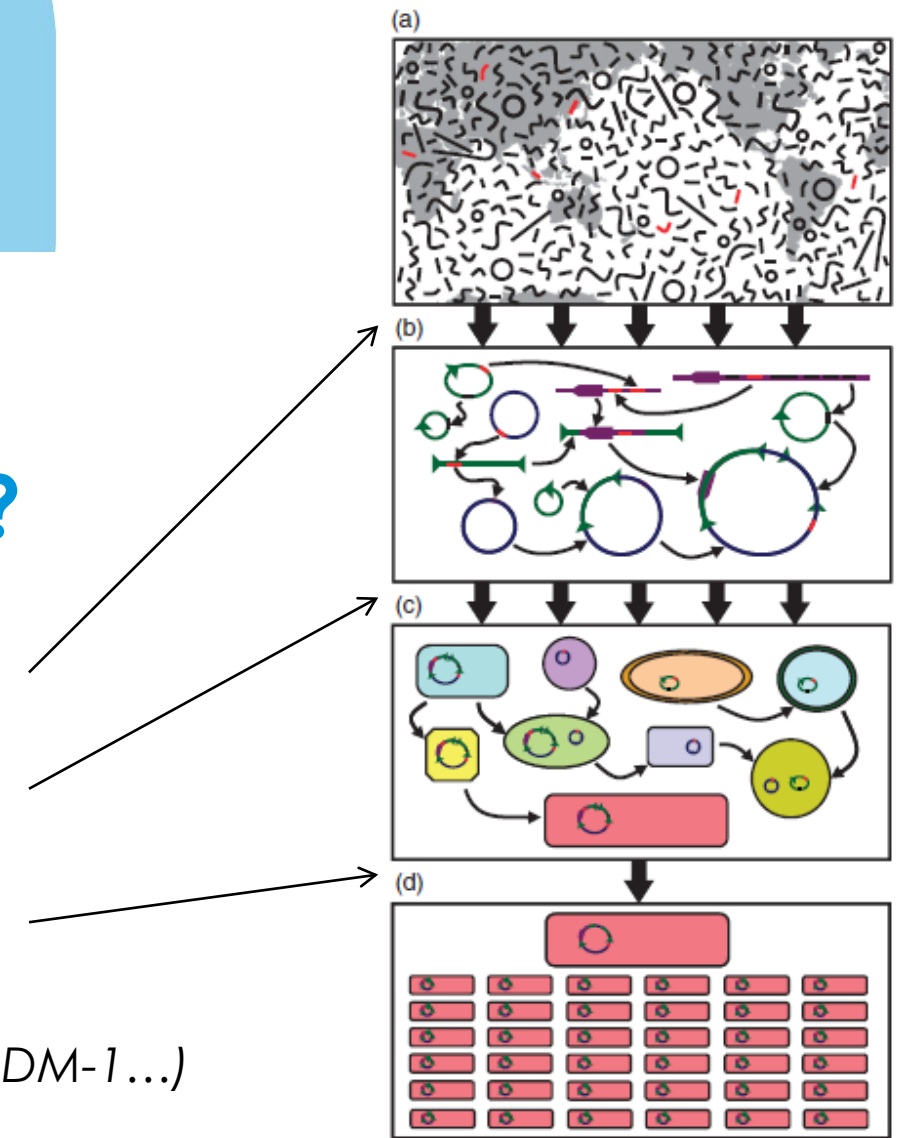
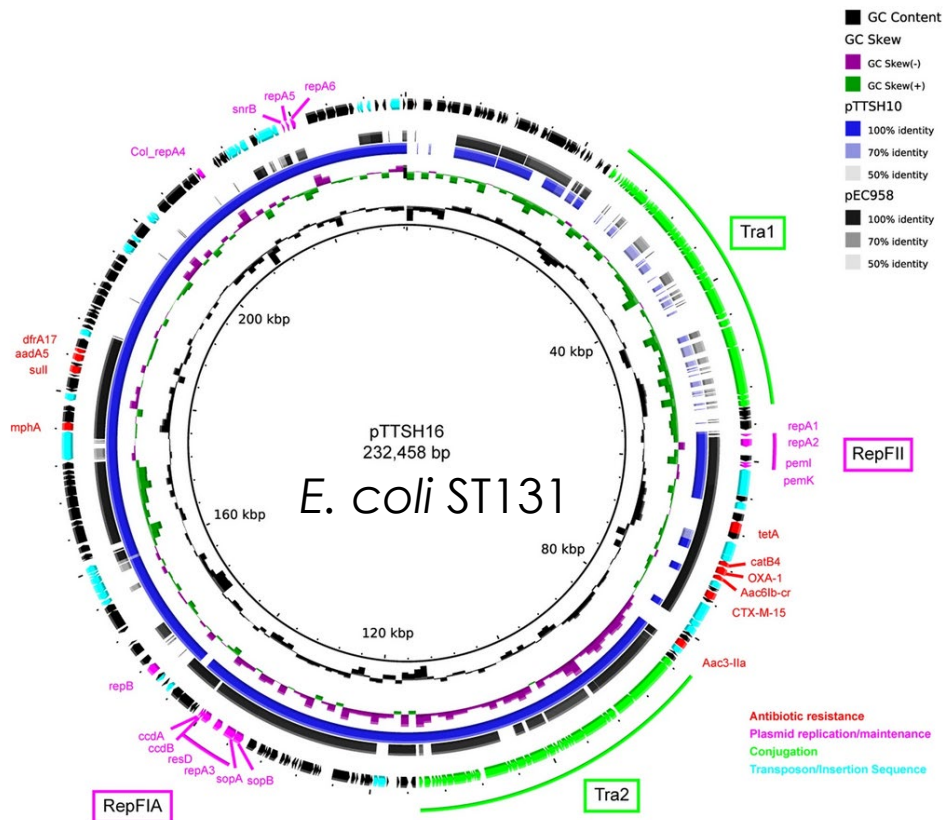


Fig. 1. Recruitment of resistance genes and mobilizing elements into pathogens. (a) Diagrammatic representation of the global distribution of mobile genes, mobilizable genes and mobilizing genetic elements as found in the preantibiotic era. (b) Pre- and postantibiotic era random rearrangements bring together mobilizing agents and genes encoding adaptive genes in niche environments. (c) Mobilizing genes move through microbial communities including human pathogens (in pink). (d) With strong selection as occurred in pathogens in the antibiotic era, selected organisms underwent clonal and global expansion.

Quels substances sélectionnent les bactéries résistantes?



β -lactamimes : OXA-1, CTX-M-15

Aminosides : AAC(6')Ib-cr, AAC(3)II

Fluoroquinolones : AAC(6')Ib-cr

Tetracyclines : TetA

Chloramphénicol : CatA

Macrolides : MphA

Sulfamides : Sul1, DfrA17

+ R chromosomique aux fluoroquinolones

Effet cocktail

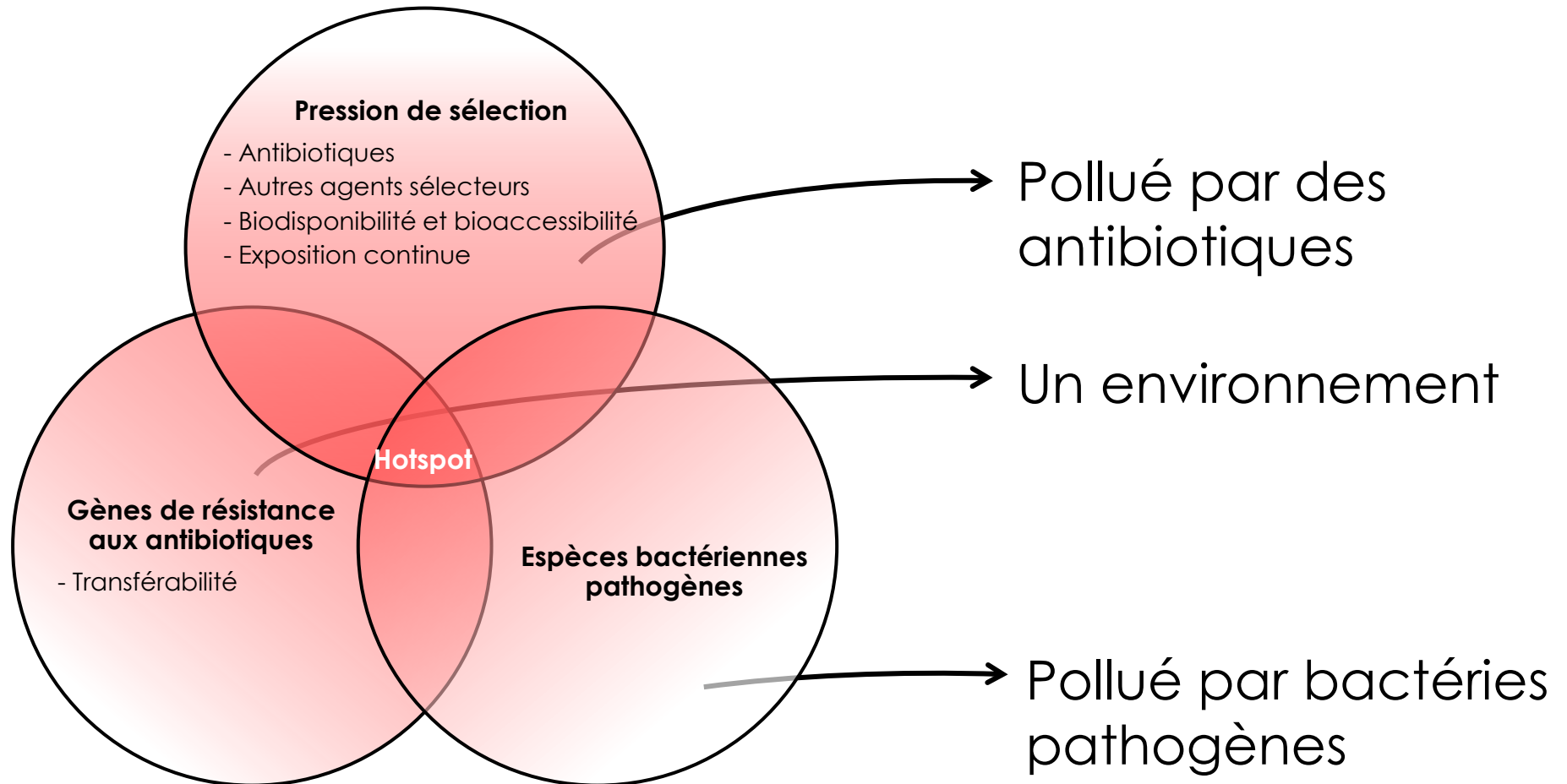
D'autres pathogène sont...

R aux biocides (ammonium IV)

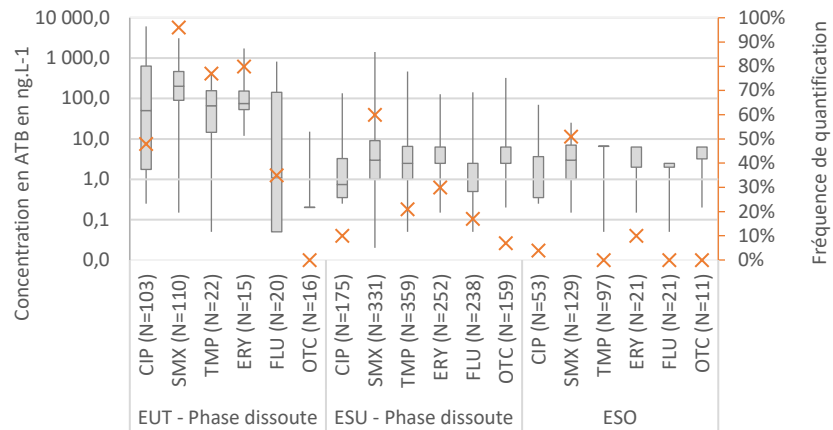
R aux métaux lourds

Des molécules non antibiotiques (édulcorants, antidépresseurs, anticancéreux...) favorisent les BRA

Quelles conditions environnementales favorisent l'émergence de pathogènes résistants ?



Mesure du risque et identification des antibiotiques à risque de sélectionner la RA dans l'environnement



Mesure des conc. minimales sélectives
Comparaison à conc. dans l'eau
= Quotients de risque

Haenni *et al.* Environ Int 2022

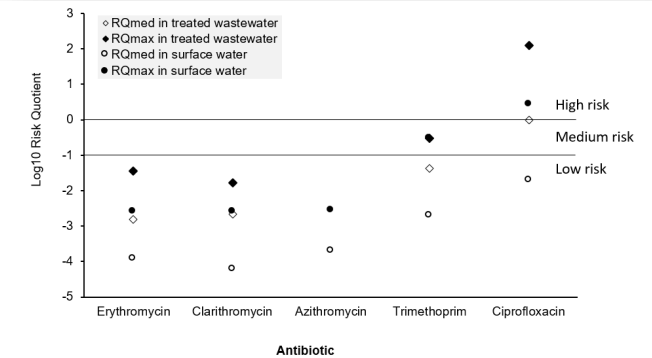
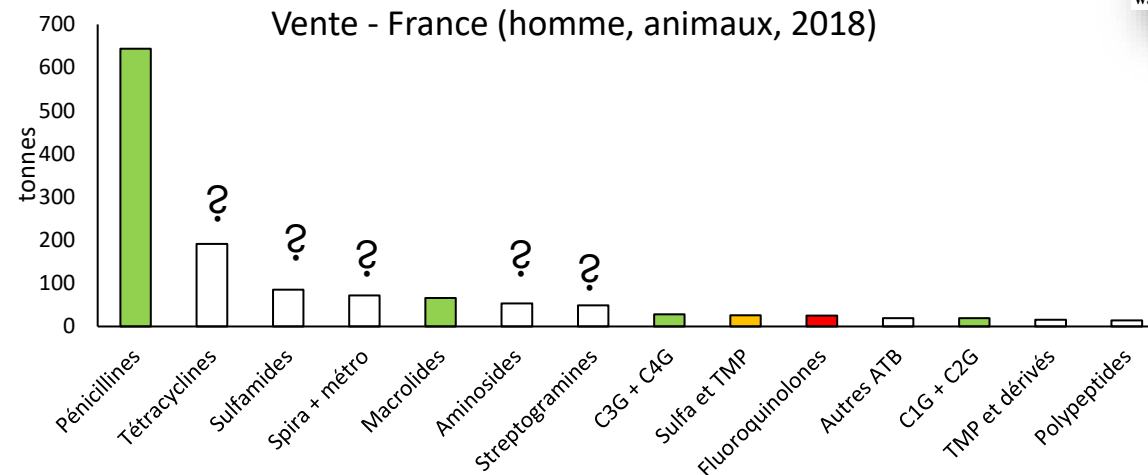
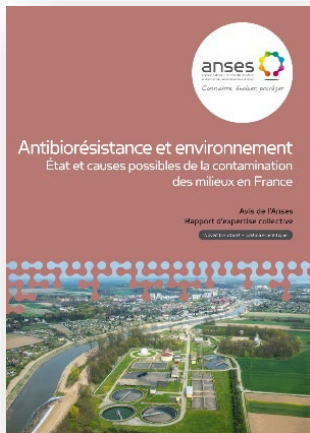
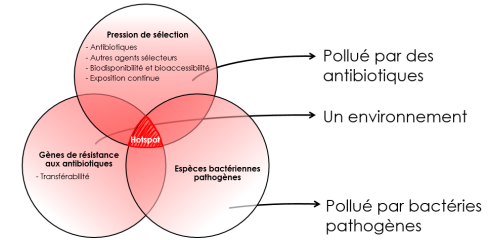
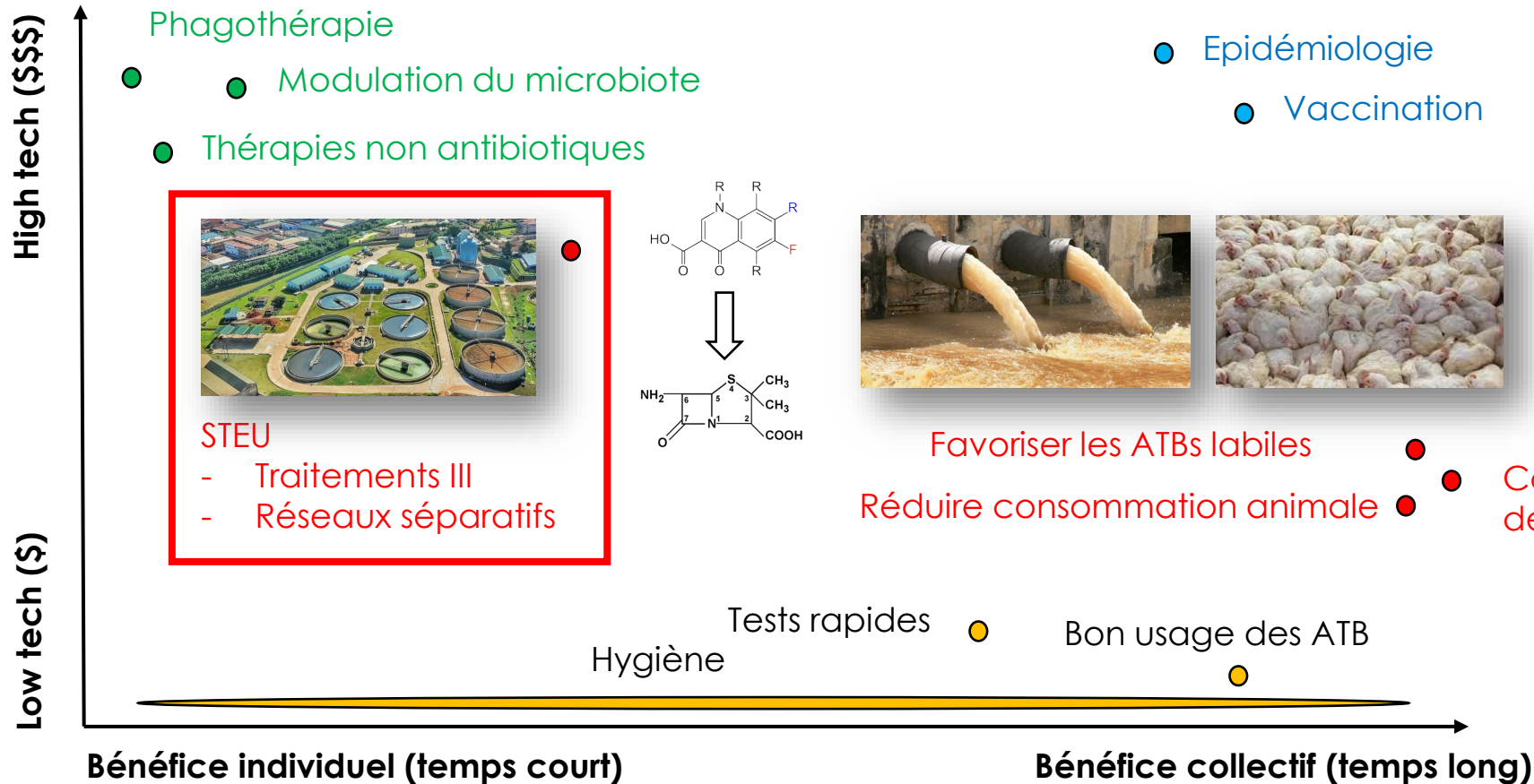


Figure 8. Risk quotients (RQs) for aquatic environments (treated wastewater and surface water) in France.



Risque de sélection très variable selon les familles antibiotiques

Maîtriser la pollution env. pour lutter contre la RA → limiter les hotspots



Merci de votre attention

