

Pollution des eaux par les antibiotiques et les bactéries résistantes : causes, conséquences et risques

Pr Didier Hocquet – Université de Franche-Comté, CHU de Besançon

CPIAS BFC - Journée de prévention des infections en ES & EMS – Dole 21 sept. 2023



Master 2 MAGE
Microbiologie
Antibiorésistance
Génomique
Epidémiologie

Impact de l'antibiorésistance pour l'homme

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

Antimicrobial Resistance Collaborators*

Lancet 2022; 399: 629–55

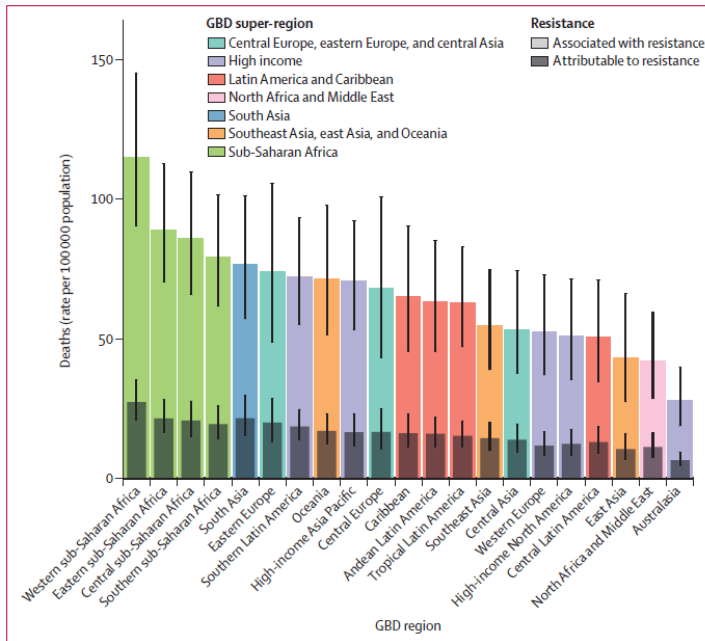


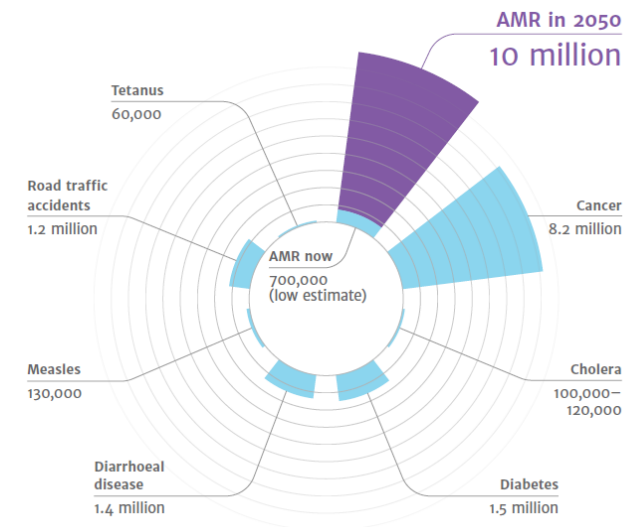
Figure 2: All-age rate of deaths attributable to and associated with bacterial antimicrobial resistance by GBD region, 2019
Estimates were aggregated across drugs, accounting for the co-occurrence of resistance to multiple drugs. Error bars show 95% uncertainty intervals. GBD=Global Burden of Diseases,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

Décès, monde, 2019

- 4,95 millions associés à la résistance bactérienne
- 1,27 millions attribuables à la résistance bactérienne

Grande disparité géographique

Prévisions 2050 (O'Neill, 2016)



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

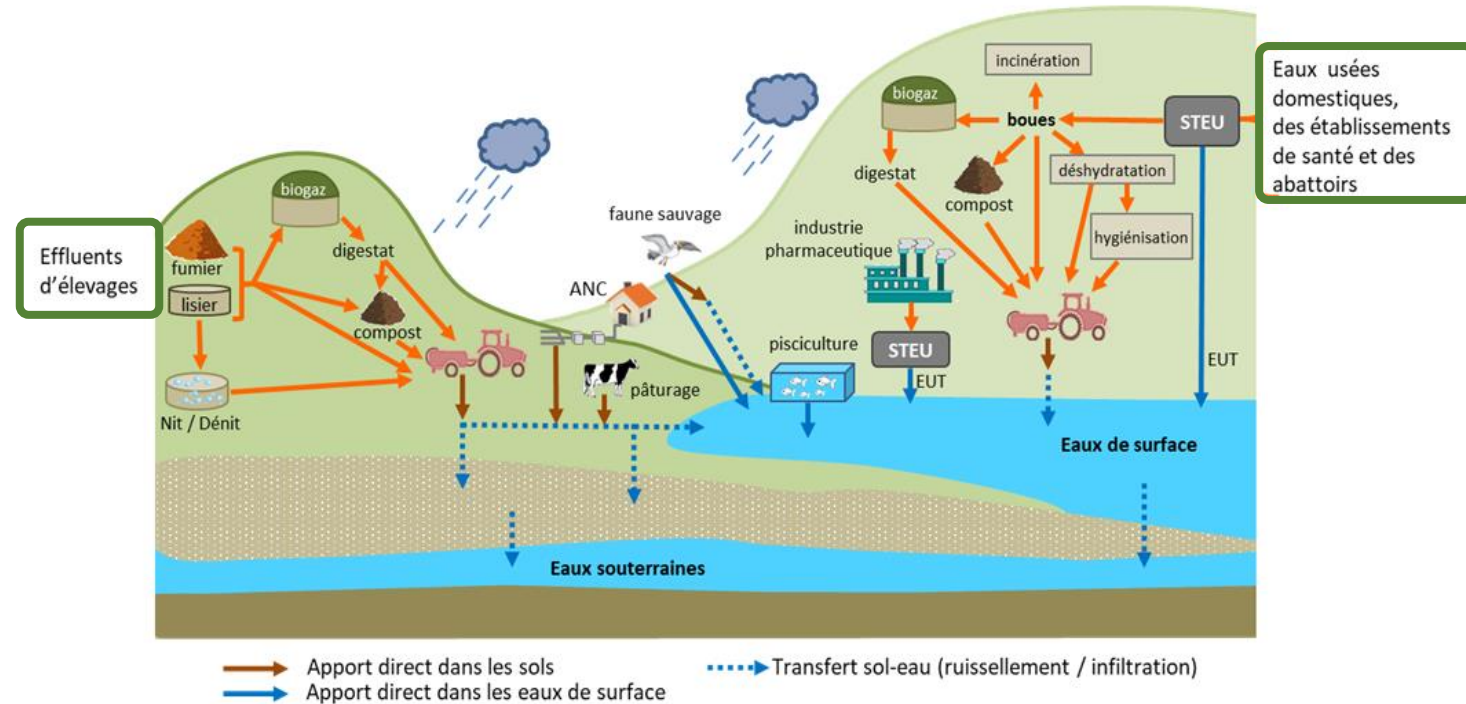
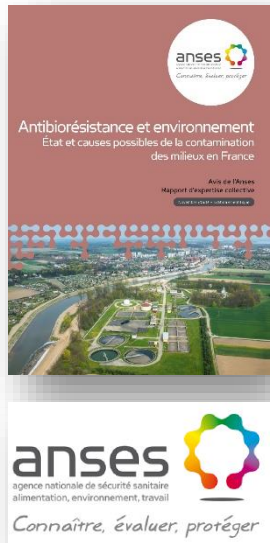
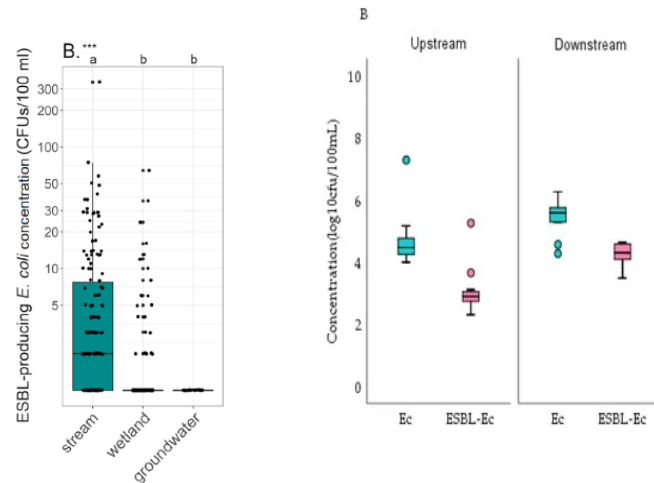


Figure 3. Principales voies de contamination des sols et des eaux par les antibiotiques, les bactéries résistantes aux antibiotiques et les gènes de résistance aux antibiotiques.

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

En France : quelles concentrations dans l'environnement?

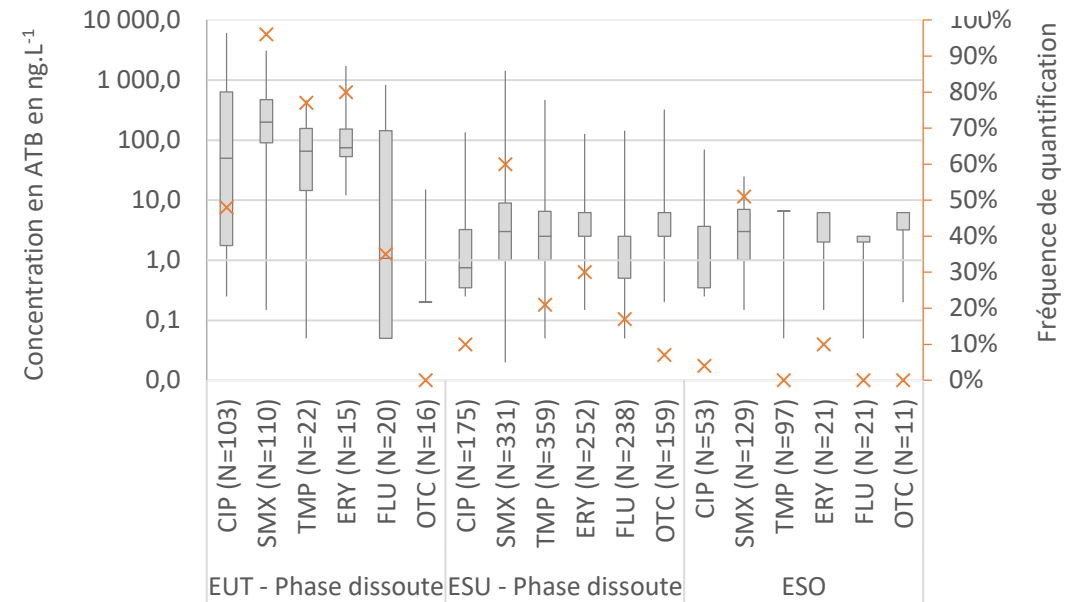
Escherichia coli BLSE



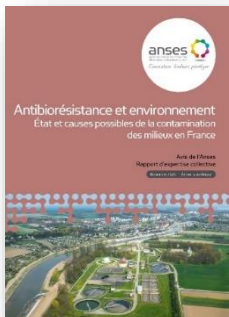
France
Henriot *et al.*
STOTEN 2022

Ghana
Banu *et al.*
Trop Med Infect Dis 2021

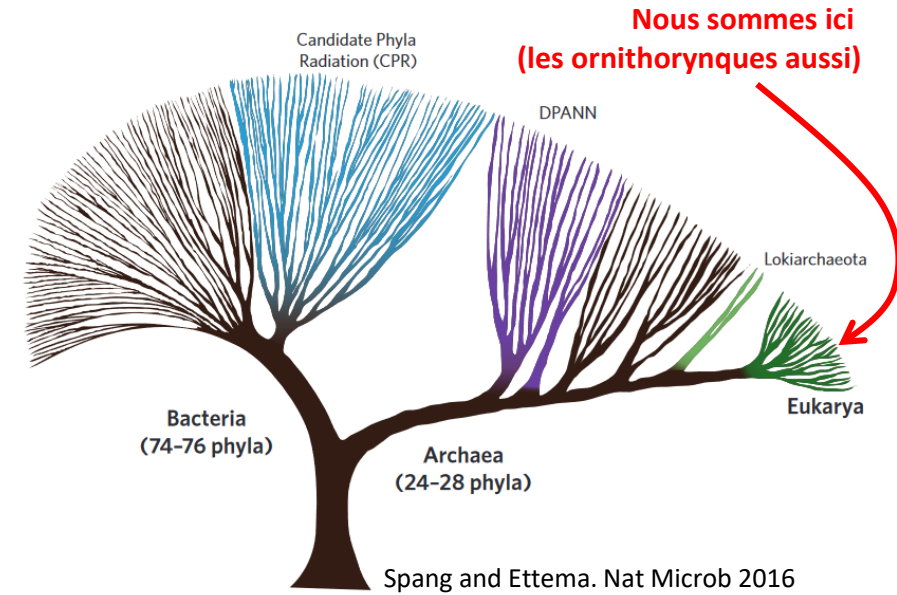
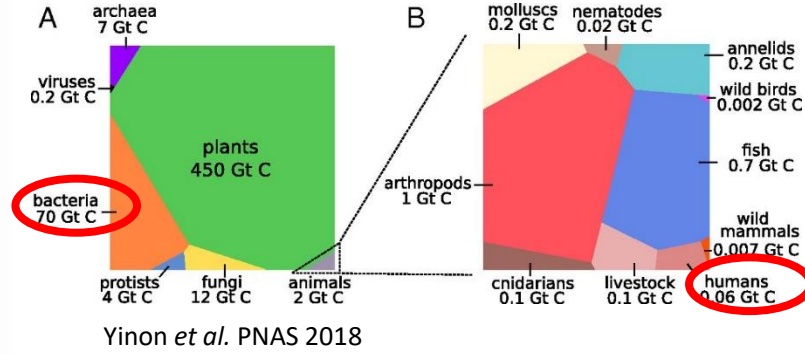
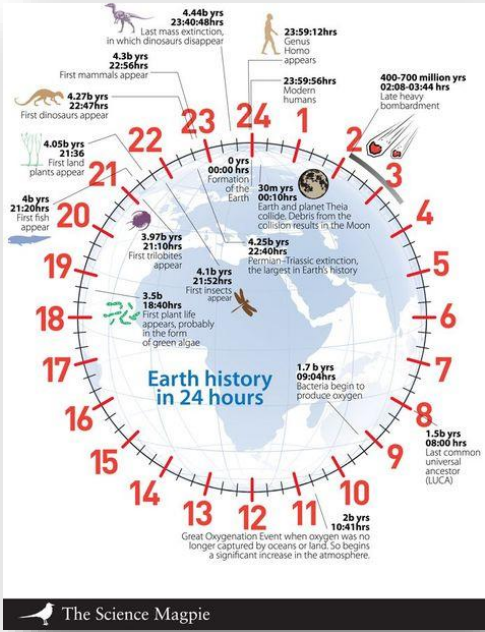
Antibiotiques



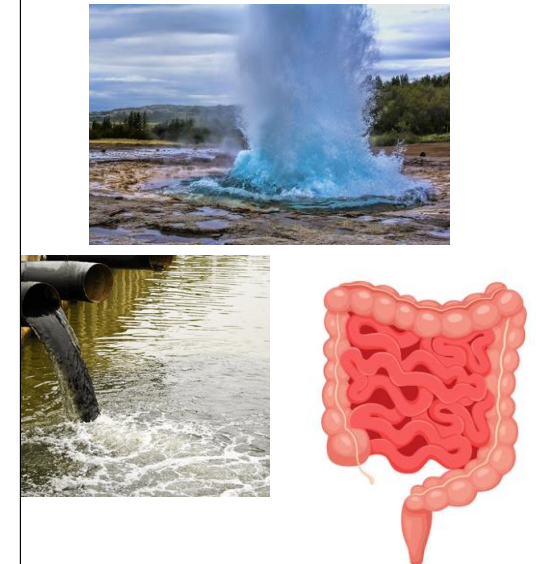
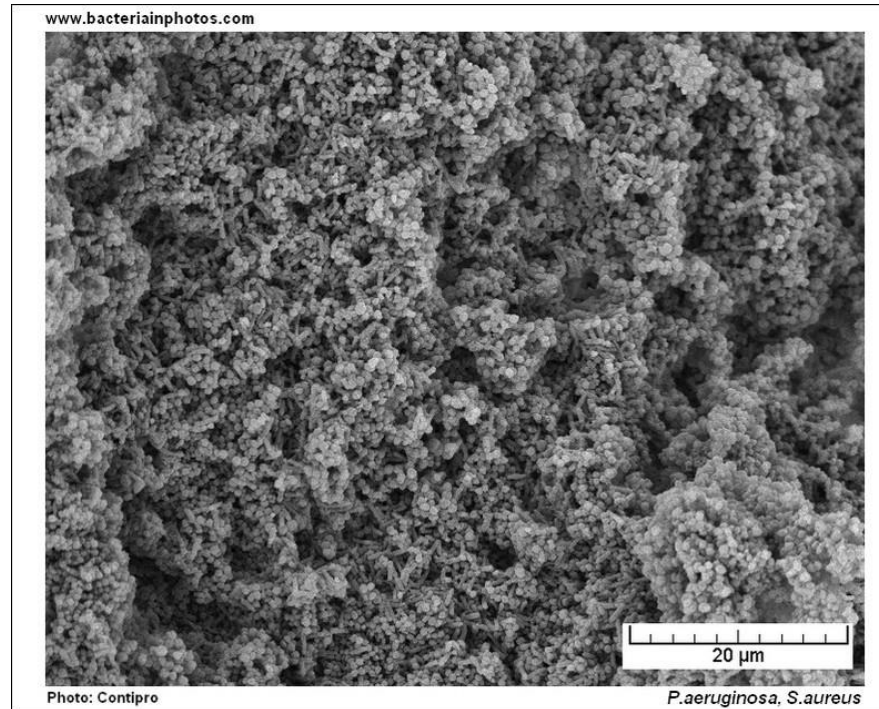
...et alors ?



Les bactéries



- Très anciennes (3 milliards d'années)
- Temps de génération court (qqx 20 min)
- Très diverses (~ 1 million d'espèces)
- Très nombreuses (1000 x les humains)
- Partout sur terre
- En communauté

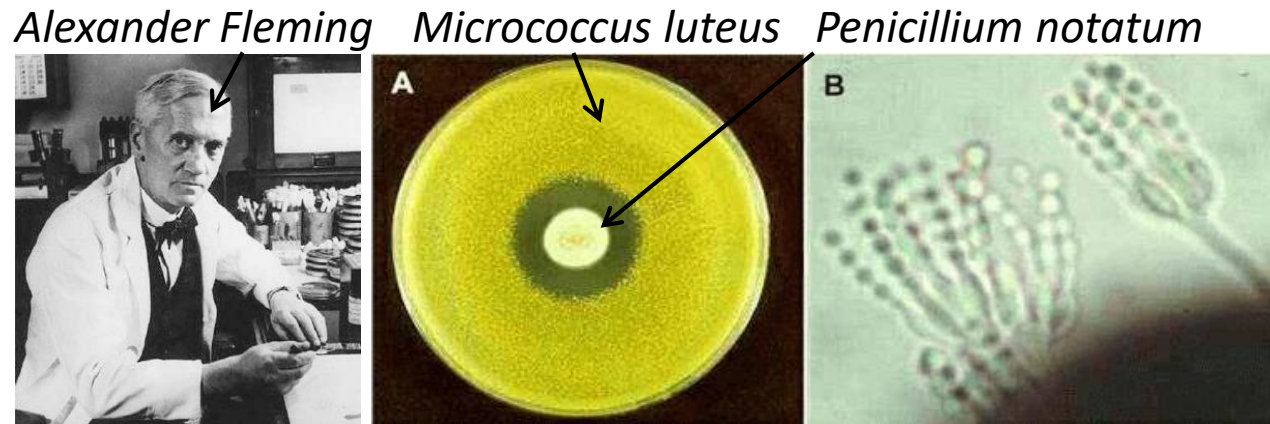


Les antibiotiques

Substances qui empêchent la croissance des bactéries ou qui les tuent

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

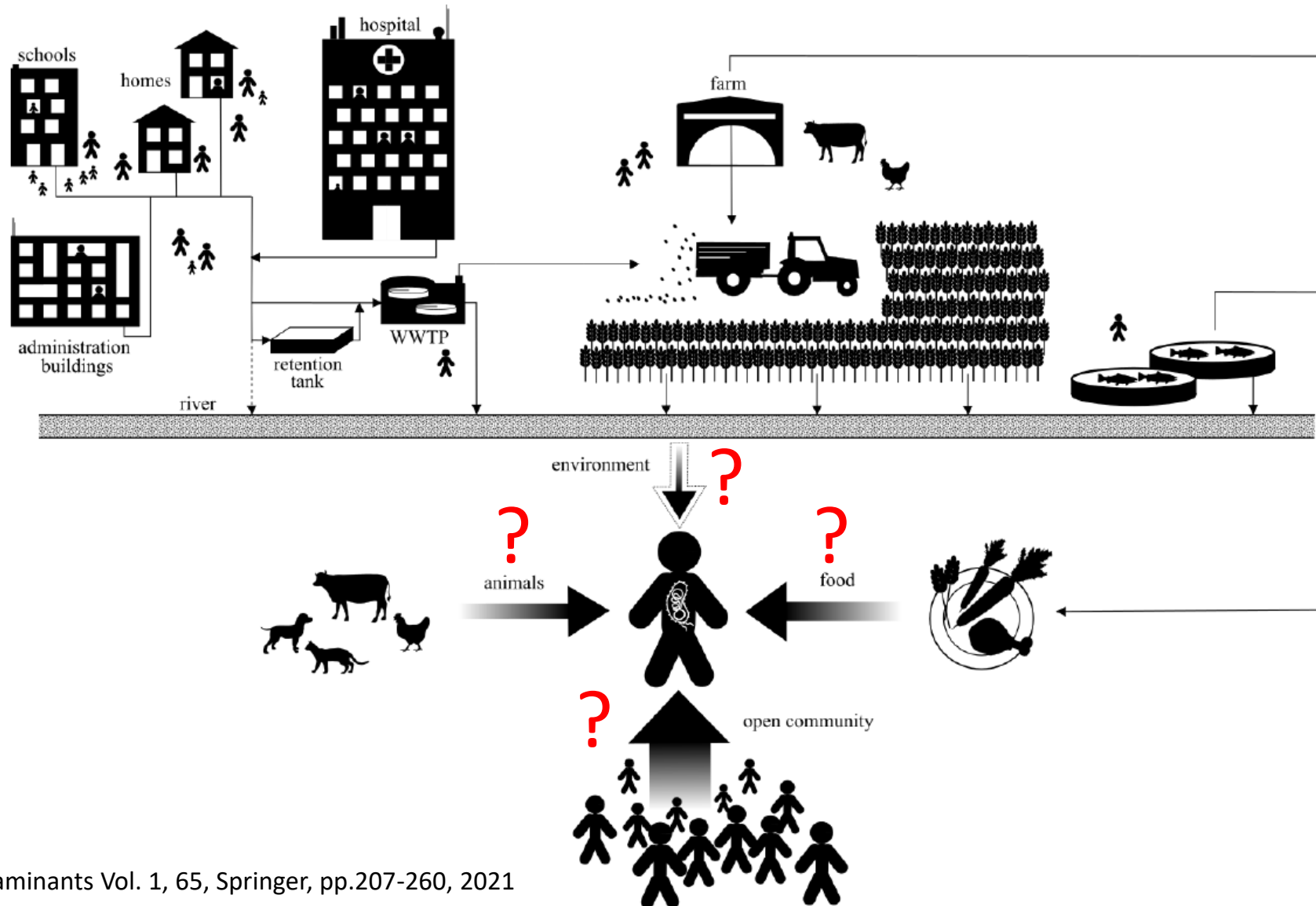
Mais la cohabitation est possible



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

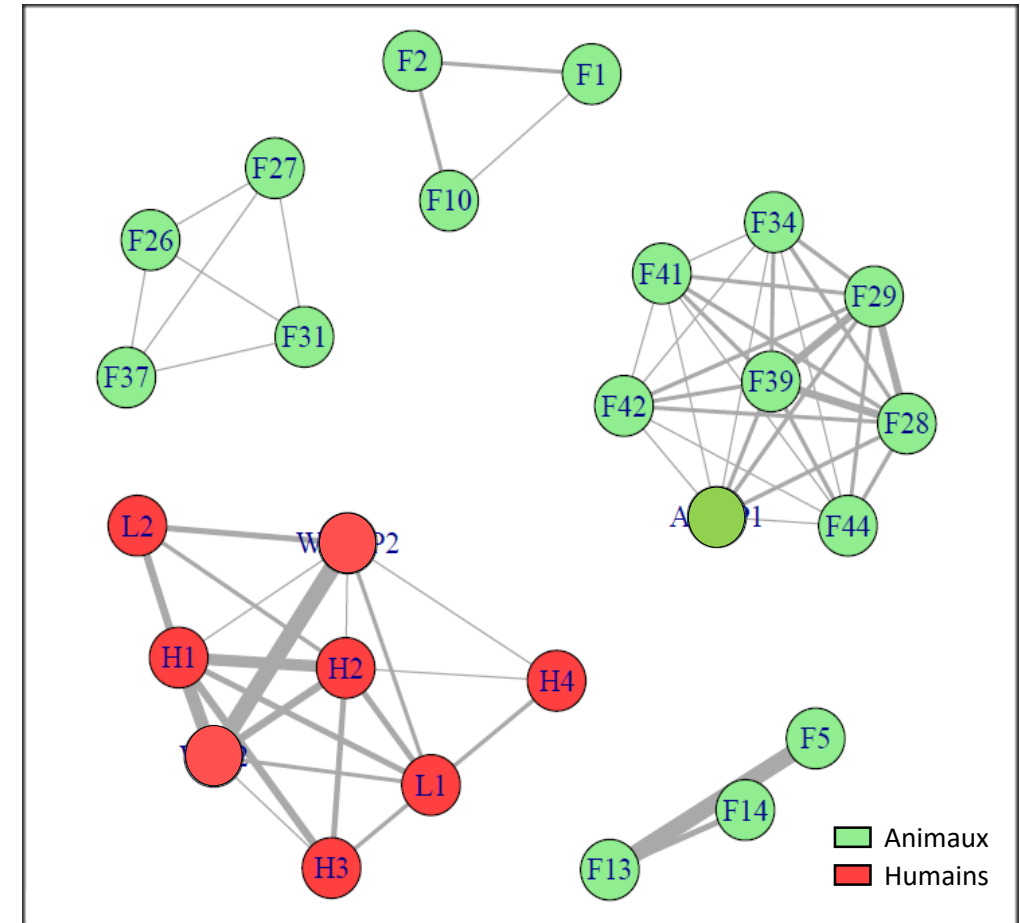
Les bactéries de l'environnement sont **une source (inépuisable ?) de mécanismes de résistance**

D'où viennent les bactéries pathogènes résistantes qui nous contaminent ?



Contamination par les animaux d'élevage ?

- *E. coli* BLSE, Ile de la Réunion 2015-2018
- Sphère humaine (hospitalier et communautaire)
- Sphère animale (fermes)
- Pas de transfert de souches résistantes entre homme et animaux d'élevage

Miltgen *et al.* J. Antimicrob. Chemother. 2022

Contamination par la nourriture ?

0-11 % fruits/légumes

Jusqu'à 100 % de la viande

(Volaille > Porcs > Poissons > Ruminants)

contaminé par Entérobactéries BLSE

'...la nourriture n'est pas une source majeure de contamination de l'homme par les pathogènes résistants aux antibiotiques...' (UK, France, Kenya)



Day et al. Lancet Infect Dis 2019;19:1325 (UK)

Martak et al. Clin Microb Infect 2022;28:447.e7 (EU)

Montero et al. Front Microb 2021;12:709418 (Equateur)

Cohen Stuart et al. Int J Food Microbiol 2012;154:212 (Pays Bas)

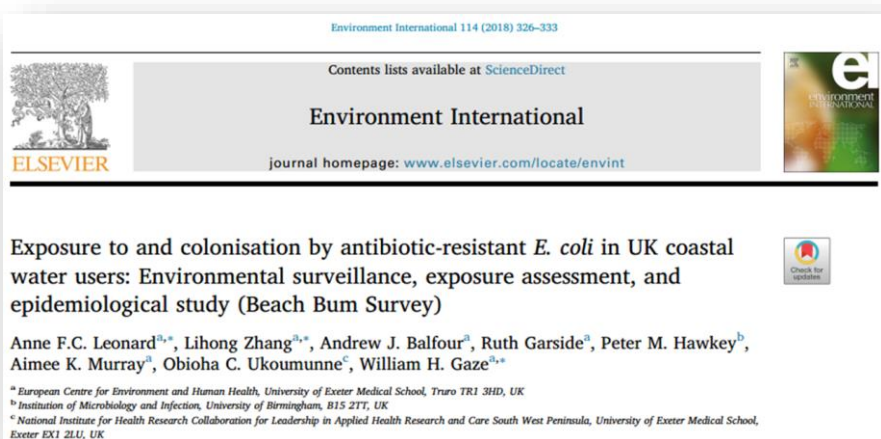
Sornsene et al. Foodborne Pathog Dis 2022;19:232 (Thaïlande)

Moon et al. Food Contr 2022;132:108559 (USA)

Muloi et al. Nat Microbiol 2022 Apr;7(4):581 (Kenya)

Contamination par l'environnement ?

- 97 sites in Angleterre et Pays de Galle
- Avril – Oct. 2015
- Echantillons humains et environnementaux
- 143 surfers, 130 contrôles
- Questionnaire + échantillons fécaux
- Méthode : culture *E. coli* 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)	p 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

Contamination par l'environnement ?

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



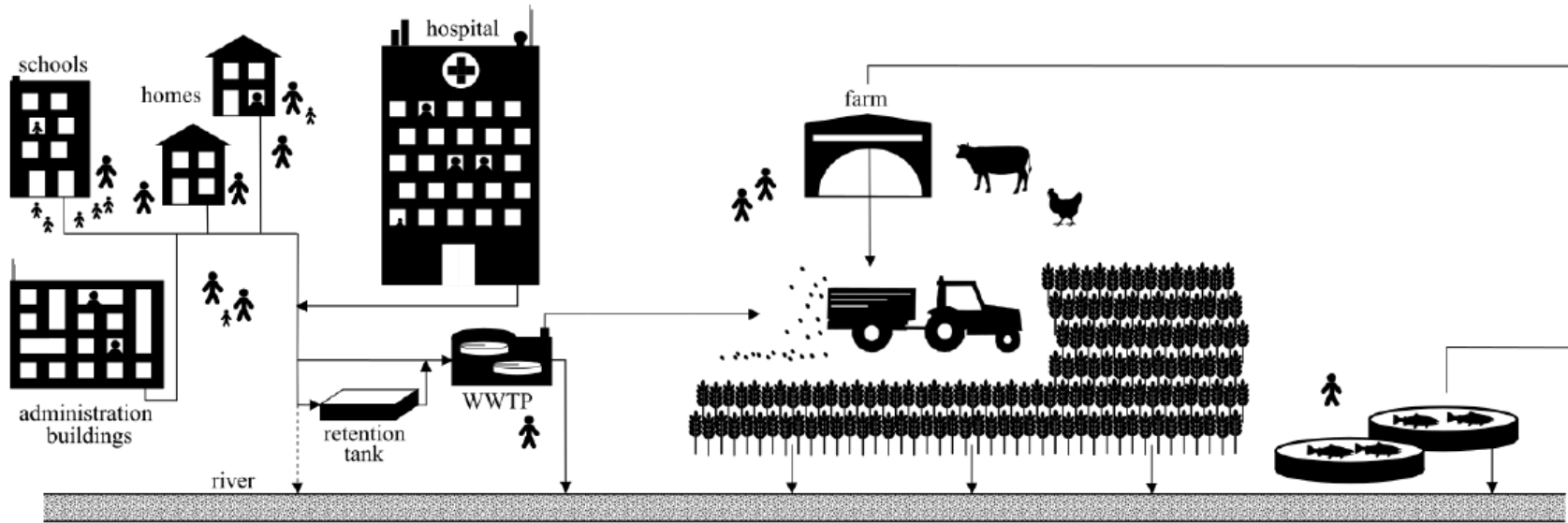
- Données Pays-Bas publiées 2007-2011
- Modélisation avec 5808 isolats *E. coli* C3G-R

	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	2.6% (0.2-8.7)	1.9%	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

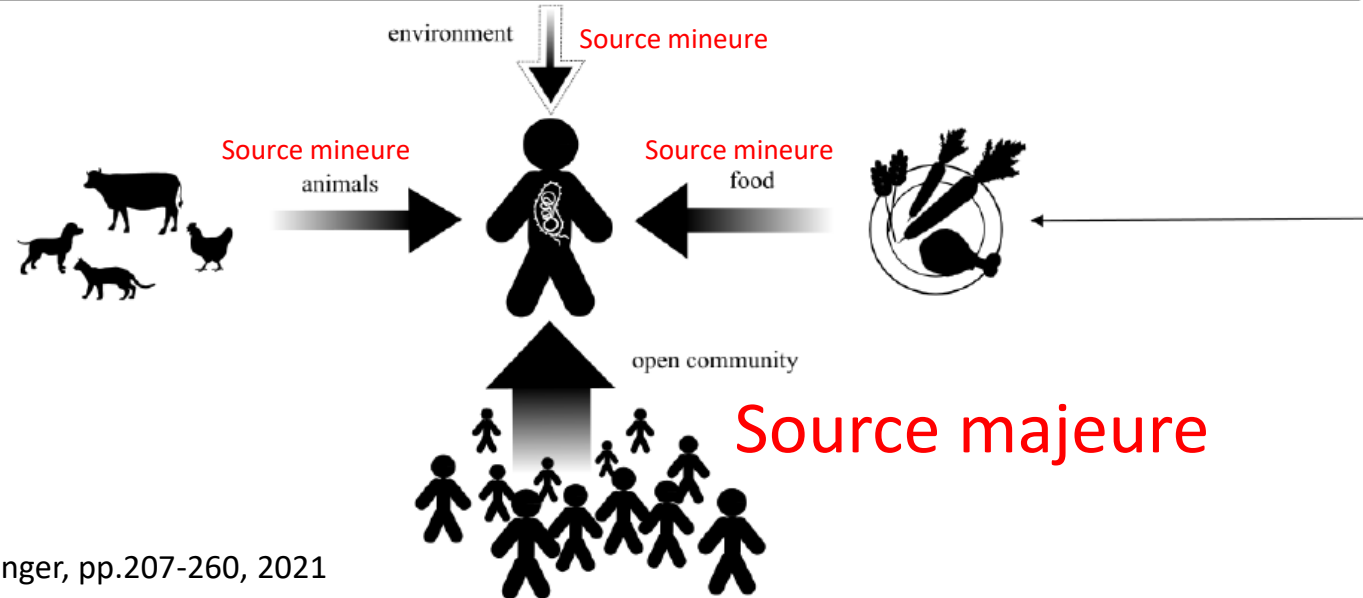
D'où viennent les bactéries pathogènes résistantes qui nous contaminent ?



Jean-Paul Sartre (1905-1980)



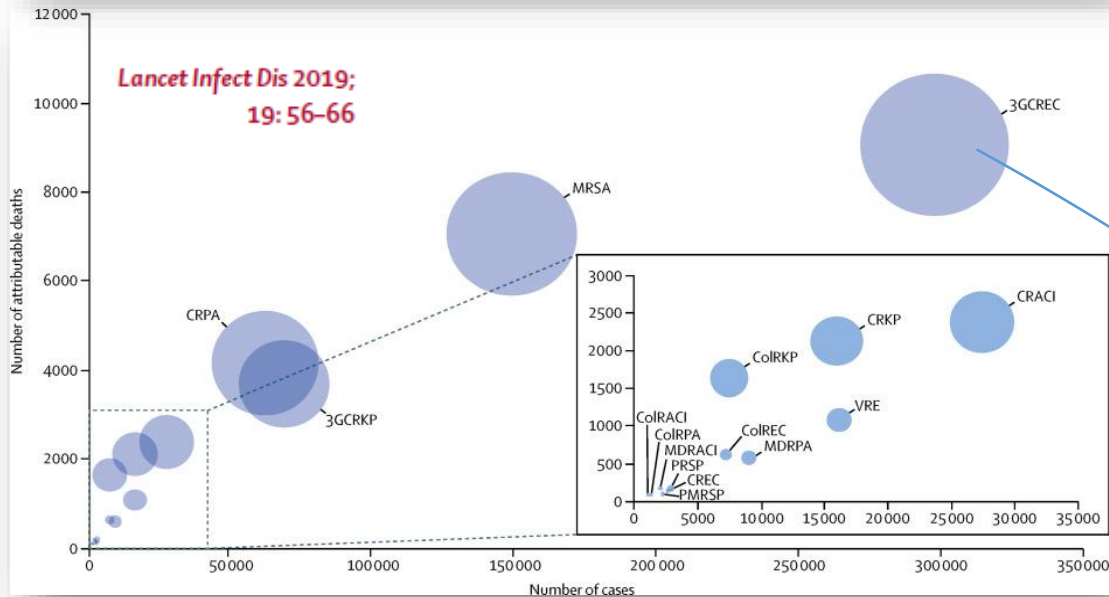
« L'enfer, c'est les autres »



Contribution de l'environnement ?

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

→ L'environnement est un réservoir de gènes de résistance

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

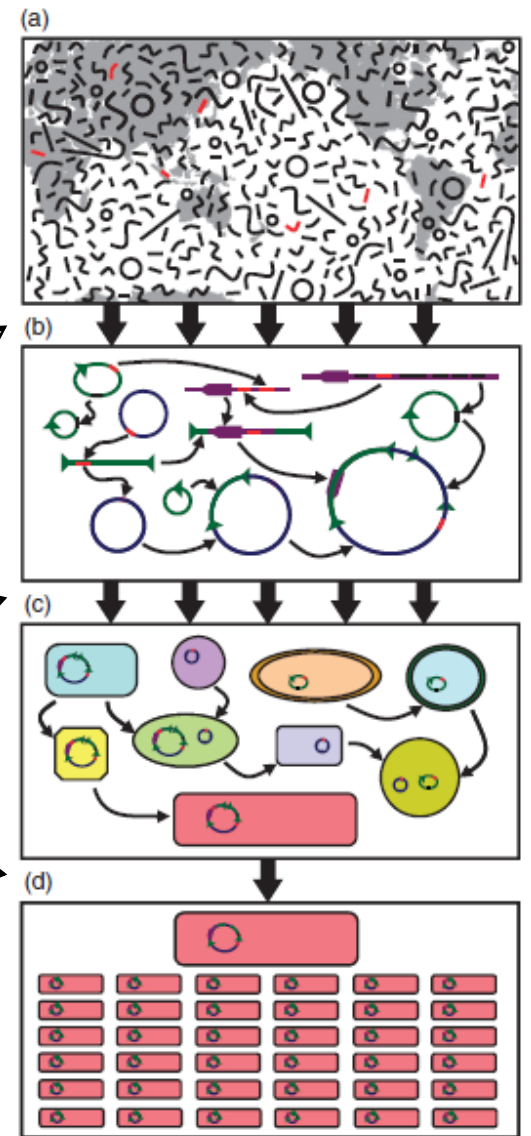


Fig. 1. Recruitment of resistance genes and mobilizing elements into pathogens. (a) Diagrammatic representation of the global distribution of mobile genes, mobilizable genes and mobilizing genetic elements as found in the preantibiotic era. (b) Pre- and postantibiotic era random rearrangements bring 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.

Quelle concentration d'ATB sélectionne la résistance ?

Comprendre le coût biologique de la résistance

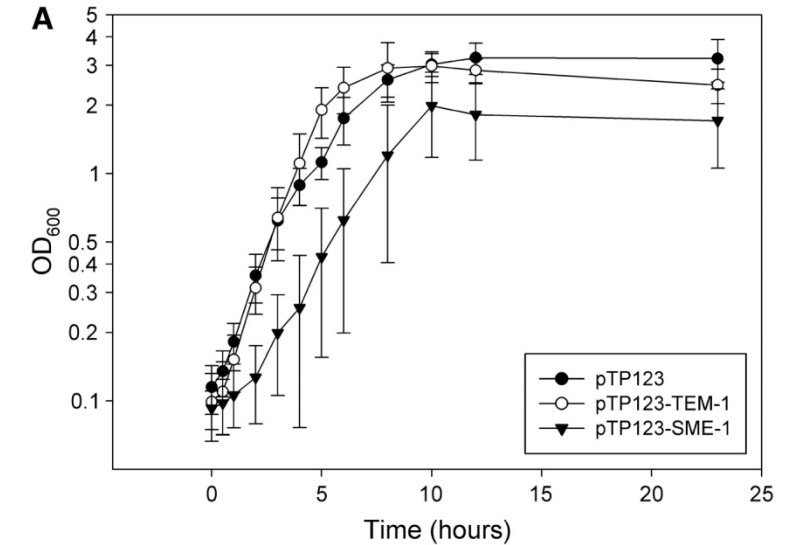


Bactérie sensible



C'est toujours Usain Bolt

Bactérie résistante



A Fitness Cost Associated With the Antibiotic Resistance Enzyme SME-1 β -Lactamase

David C. Marciano, Omid Y. Karkouti and Timothy Palzkill¹

Department of Molecular Virology and Microbiology, Baylor College of Medicine, Houston, Texas 77030

Manuscript received December 8, 2006

Accepted for publication May 23, 2007

Coût biologique de la résistance

Les concentrations environnementales atb peuvent compenser le coût biologique de la résistance ?

- Concentration minimale sélective

- Concentration limite qui freine la souche sensible et **compense** le coût biologique de la résistance
- Pour la ciprofloxacine : 1 000-15 000 ng.L⁻¹ (CMI ~ 10 000 ng.L⁻¹)

- Ciprofloxacine (France)

- Rivières
- Eaux usées traitées
- Eaux usées brutes hospitalières

médiane

26 ng.L⁻¹

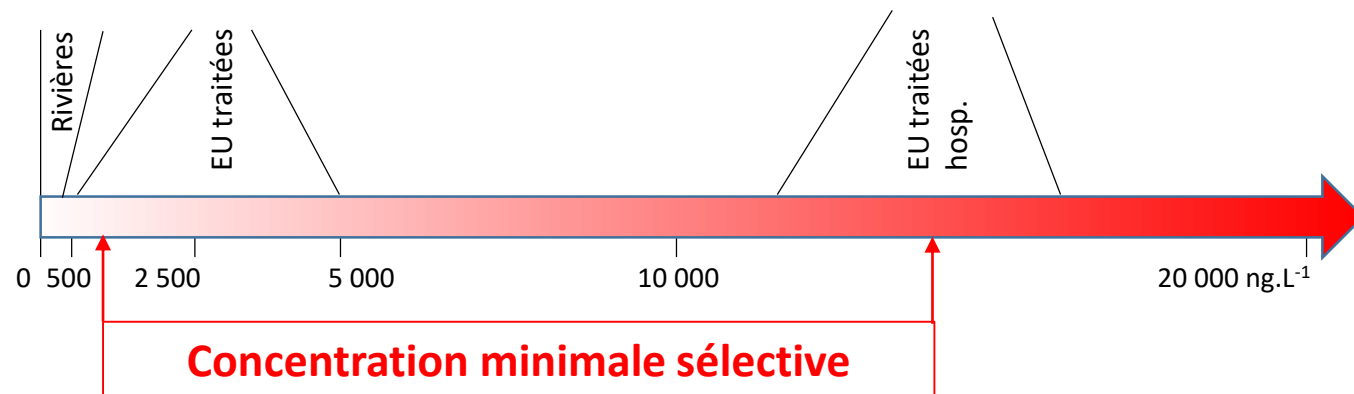
484 ng.L⁻¹

16 850 ng.L⁻¹

max

274 ng.L⁻¹

5 400 ng.L⁻¹



Research

Environmental Health Perspectives

The 'SElection End points in Communities of bacTeria' (SELECT) Method: A Novel Experimental Assay to Facilitate Risk Assessment of Selection for Antimicrobial Resistance in the Environment

Aimee K. Murray,^{1,2} Isobel C. Stanton,^{1,2} Jessica Wright,^{1,2} Lihong Zhang,^{1,2} Jason Snape,³ and William H. Gaze^{1,2}

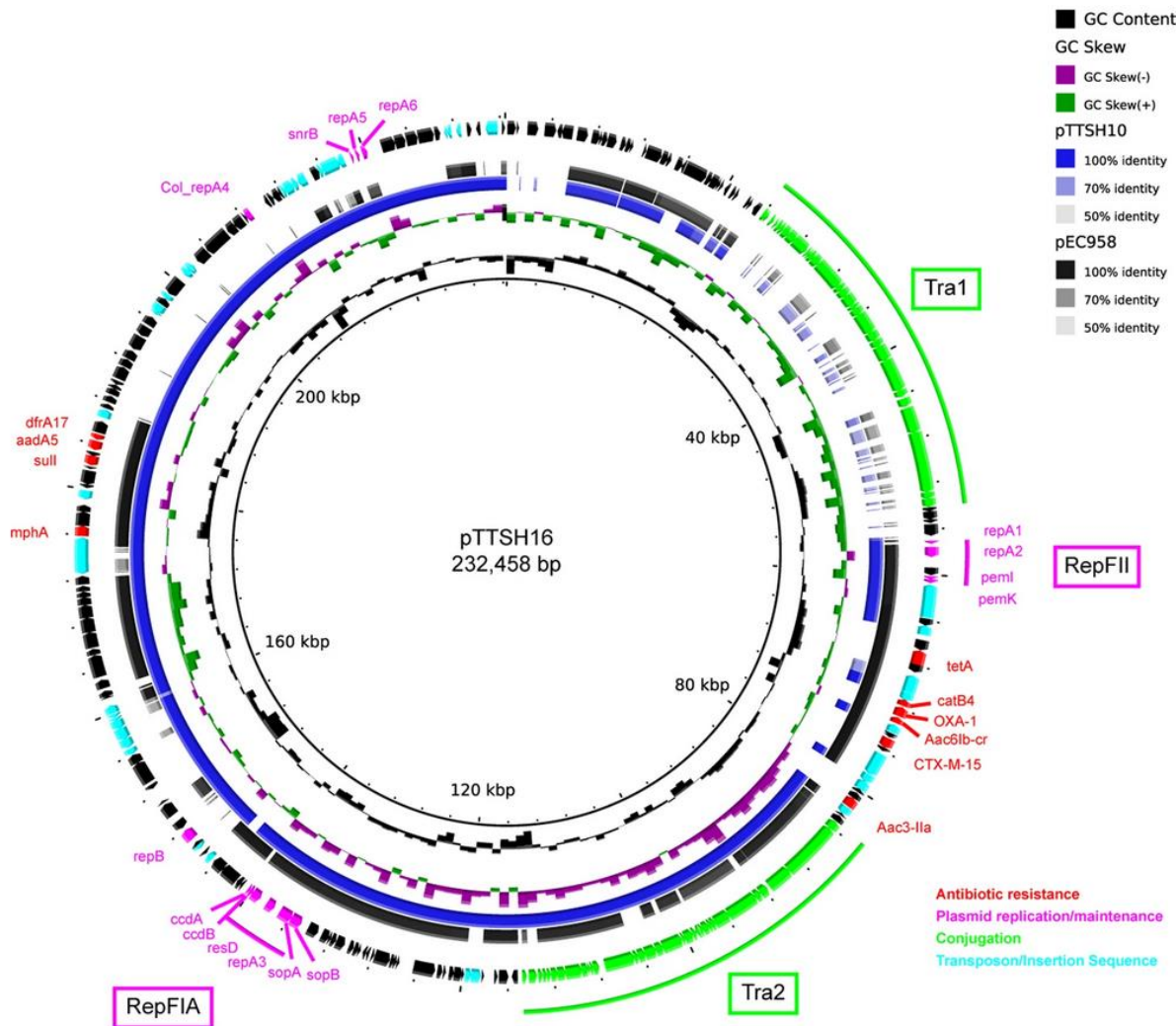
¹European Centre for Environment and Human Health, University of Exeter Medical School, Cornwall, UK

²Environment and Sustainability Institute, University of Exeter Medical School, Cornwall, UK

³AstraZeneca Global Environment, Macclesfield, UK

Quels antibiotiques sélectionnent ?

Ex. de la multirésistance d'*E. coli* ST131



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

D'autres pathogène sont...

R aux biocides (ammonium IV)

R aux métaux lourds

Effet cocktail

En France : Quels antibiotiques sont à risque de sélectionner la résistance dans l'environnement?

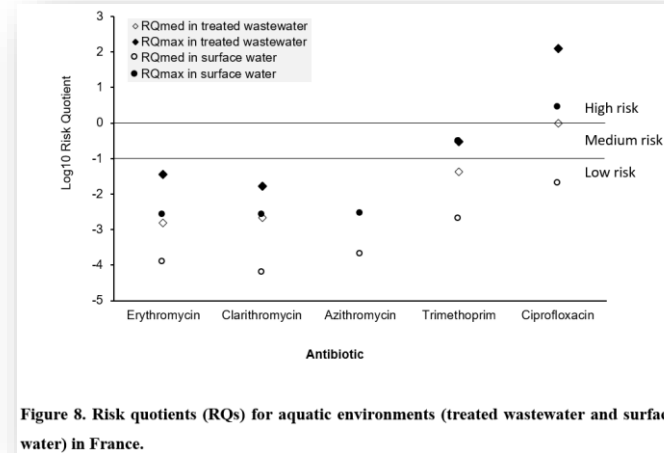
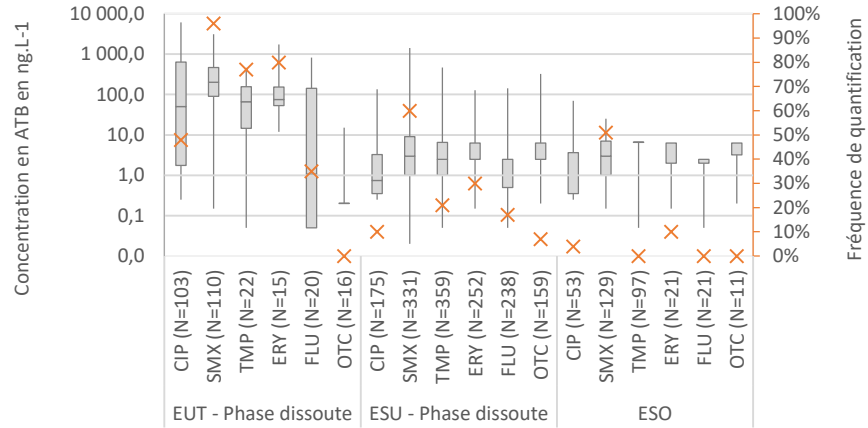
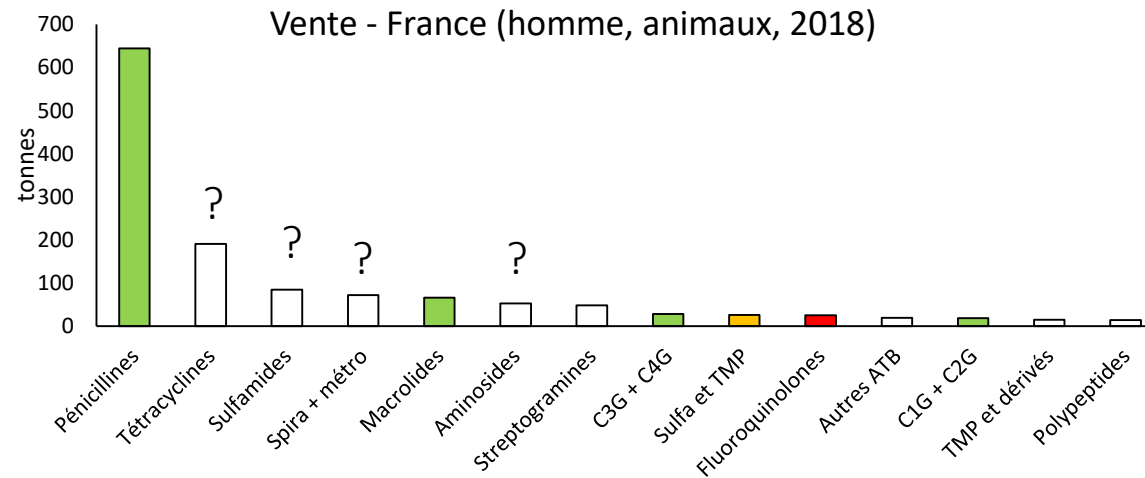


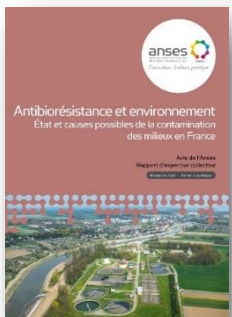
Figure 8. Risk quotients (RQs) for aquatic environments (treated wastewater and surface water) in France.

Quotients de risque (max ou median) = concentrations mesurées dans l'eau (max ou médiane) divisées par la PNEC-R (~ CMS)

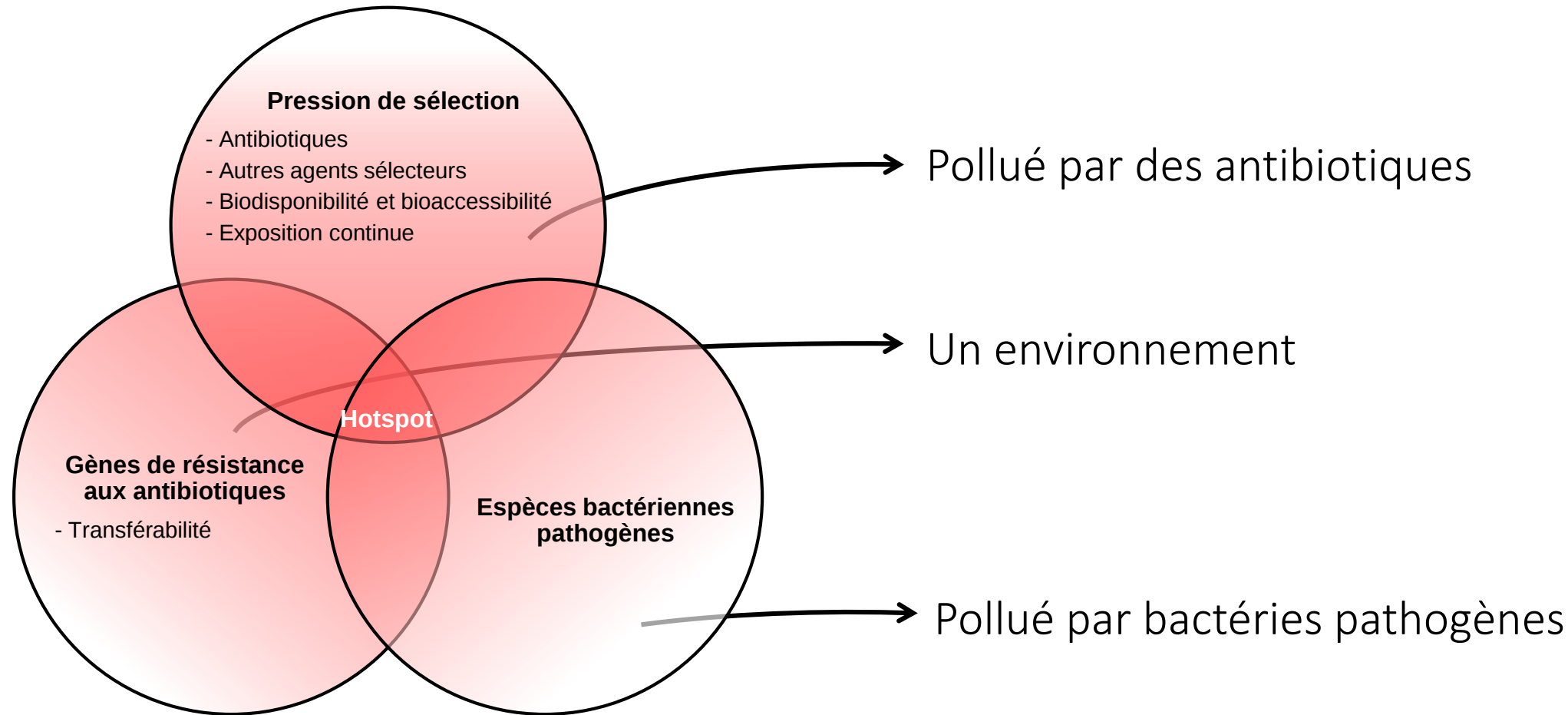
Haenni *et al.* Environ Int 2022



Risque de sélection très variable selon les familles antibiotiques



Quelles conditions environnementales favorisent l'émergence de pathogènes résistants ?



Deux hotspots



Défécation

Programme de

Ligne

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+



PLOS GLOBAL PUBLIC HEALTH

Global trends in antimicrobial use in animals in 2020 and 2030



RESEARCH ARTICLE

Global trends in antimicrobial use in food-producing animals: 2020 to 2030

Ranya Mulchandani¹, Yu Wang¹, Marius Gilbert^{2,3}, Thomas P. Van Boeckel^{1,4*}

¹ Health Geography and Policy Group, ETH Zürich, Zurich, Switzerland, ² Spatial Epidemiology Lab, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium, ³ Fonds National de la Recherche Scientifique, Brussels, Belgium, ⁴ Center for Diseases Dynamics, Economics, and Policy, New Delhi, India

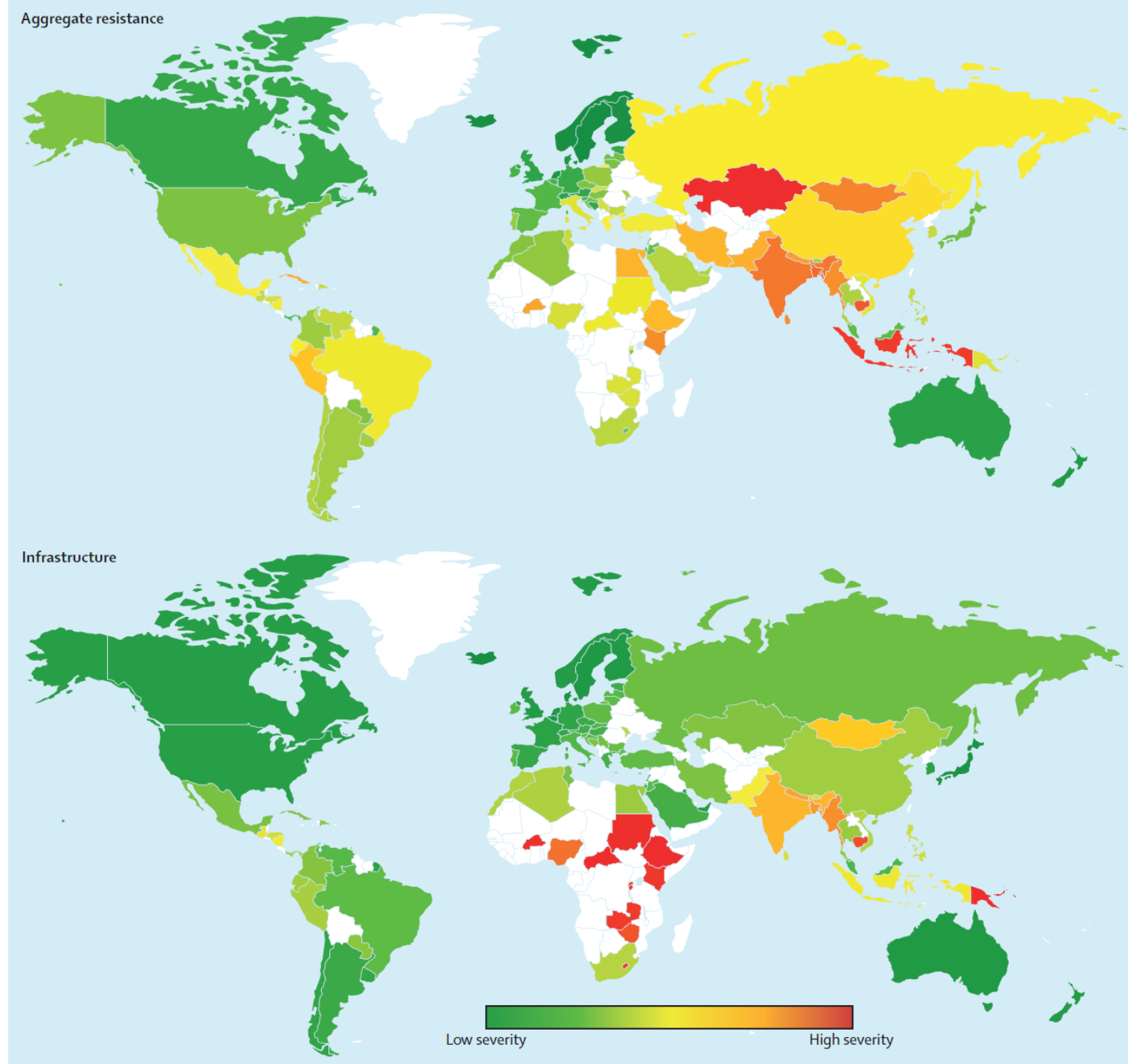
2017

100,000 t en 2020
→ + 8.0% (107,000 t) en 2030
2/3 de la consommation en Asie

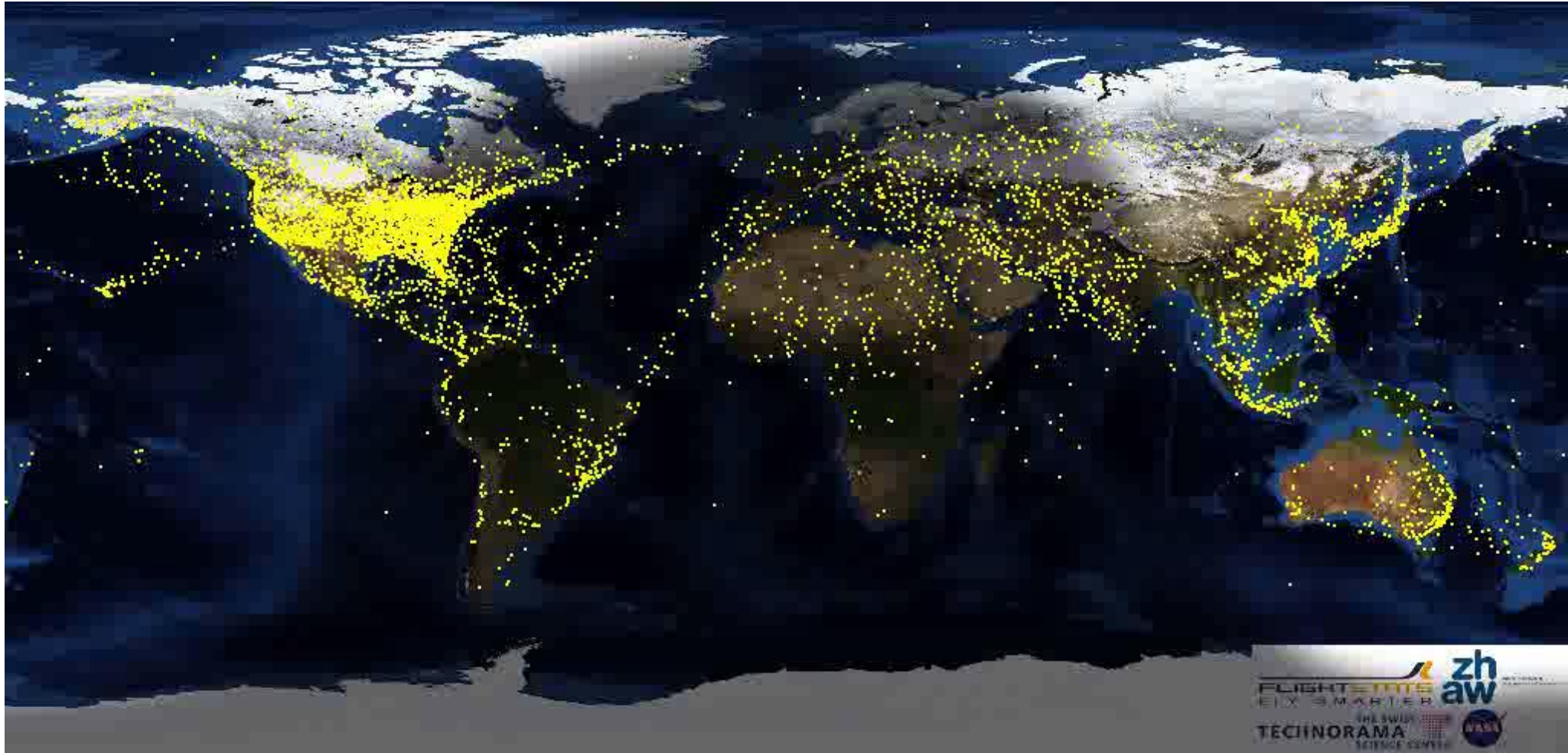
Chine, effluent industriel : 1065 mg/l oxytétracycline ; Inde, effluent industriel : 31 mg/l de ciprofloxacine !!!

La résistance aux antibiotiques est répartie inégalement

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

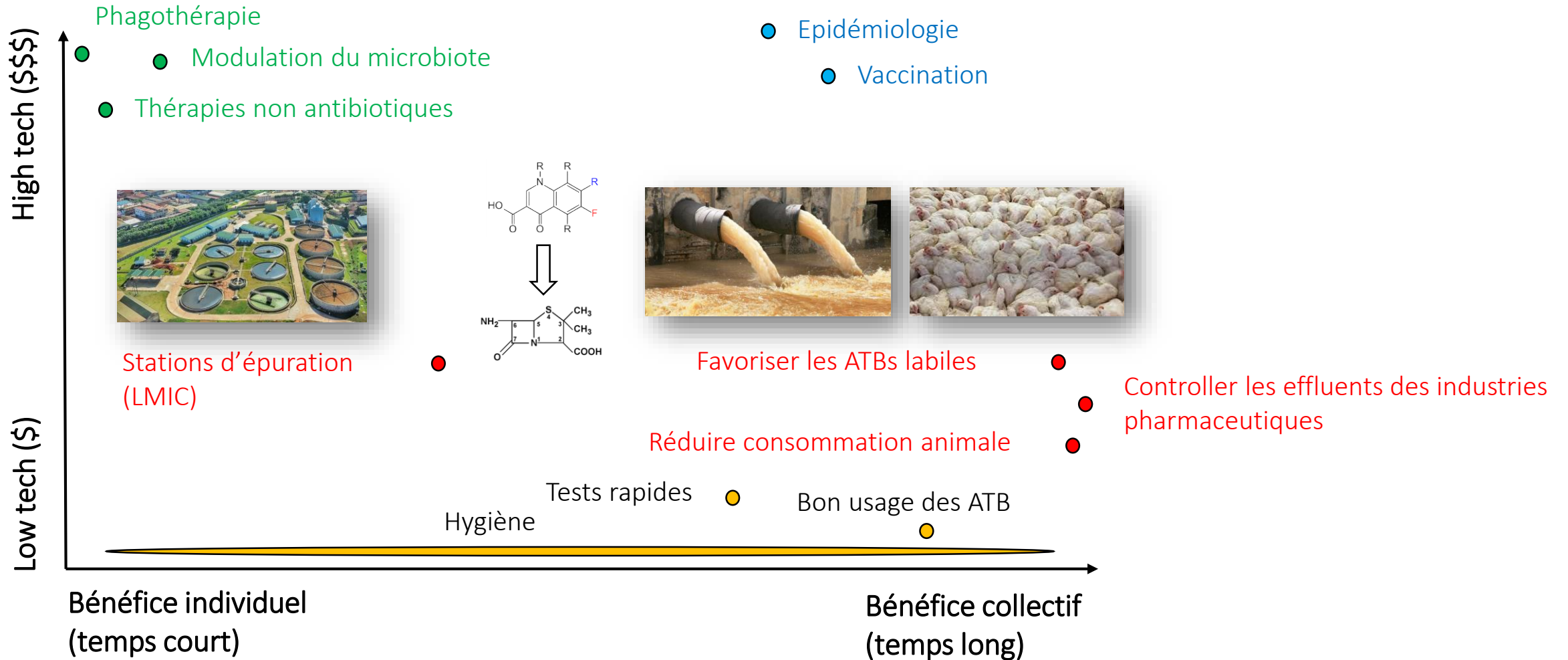


Diffusion mondiale des bactéries résistantes



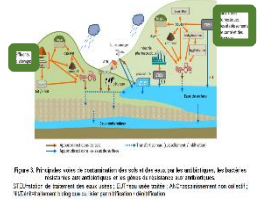
40 millions de vols par an (~ 3-4 milliards de passagers)

Les approches One Health dans la lutte contre l'antibiorésistance chez l'homme

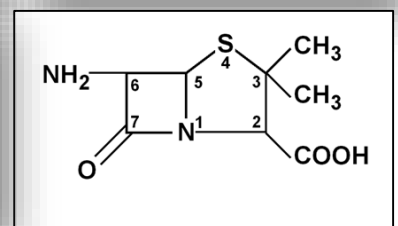
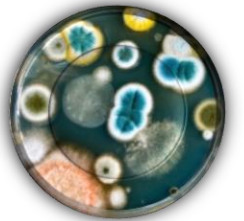


Idées principales

- **Causes** : Principales **sources** de contamination de l'environnement par la R
 - **Effluents** des stations d'épuration
 - **Epandage** de déchets organiques
 - (Industrie pharmaceutique – Pays producteurs)



- **Conséquences et Risques**
 - Pas/peu de risque direct pour l'homme
 - Emergence de nouveaux pathogènes R dans des **hotspots**
 - Diffusion de la R, très variable mais **mondialisée**
- **Comment limiter le risque ?**
 - Stations d'épuration
 - Contrôle des effluents pharmaceutiques
 - Bon usage antibiotique (choix des molécules, limiter la consommation)





Master 2 MAGE

Microbiologie

Antibiorésistance

Génomique

Epidémiologie

Merci de votre attention

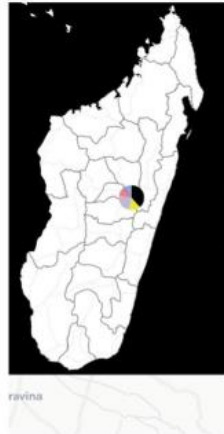


Et dans une zone rurale africaine ?

A

Reservoirs	Number of positive ESBL-Ec	Prevalence
Water (n=103)	18	17,48%
Horse (n=10)	2	20,00%
Cat (n=73)	16	21,92%
Cattle (n=88)	21	23,86%
Human (n=350)	106	30,29%
Chicken (n=411)	142	34,55%
Dog (n=95)	47	49,47%
Duck (n=85)	50	58,82%
Goose (n=51)	32	62,75%
Turkey (n=14)	10	71,43%
Pig (n=88)	66	75,00%
Total (n=1368) / Average	510	37,28%

B



One Health Genomic Surveillance Reveals Multiple Cross-Reservoirs Transmission Events of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia Coli* in a Rural Area of Madagascar

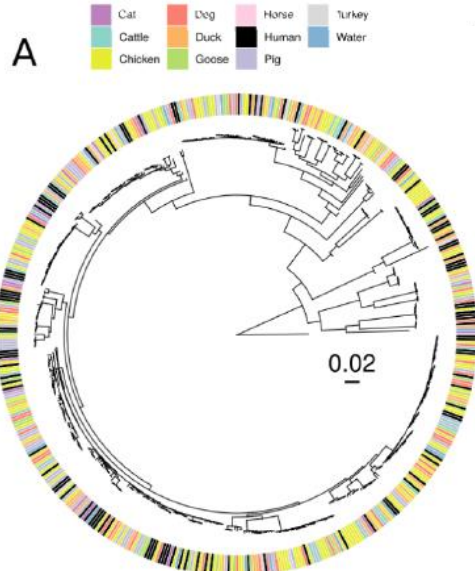
28 Pages • Posted: 7 Apr 2022

Noellie Gay

University of Paris-Saclay - Institut Pasteur

Preprints with THE LANCET

Powered by SSRN



- Zone rurale Madagascar
- 1 454 échantillons (humains, eau, animaux domestiques, d'élevage)
- WGS → 104 clusters de transmission inter-réservoirs
- Présence régulière de transfert de *E. coli* BLSE parmi les réservoirs dans les zones rurales de Madagascar

Et si on inventait un nouvel antibiotique ? Les gènes de résistance évoluent...

GRA d'origine environnementale

Gène de résistance 2.0

Gène de résistance 3.0

