

# Résistance aux antibiotiques et impact sur l'environnement

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

11<sup>e</sup> journée de Prévention du Risque Infectieux en Établissement Médico-Social  
CPIAS Pays de la Loire - Angers 20 février 2024



**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

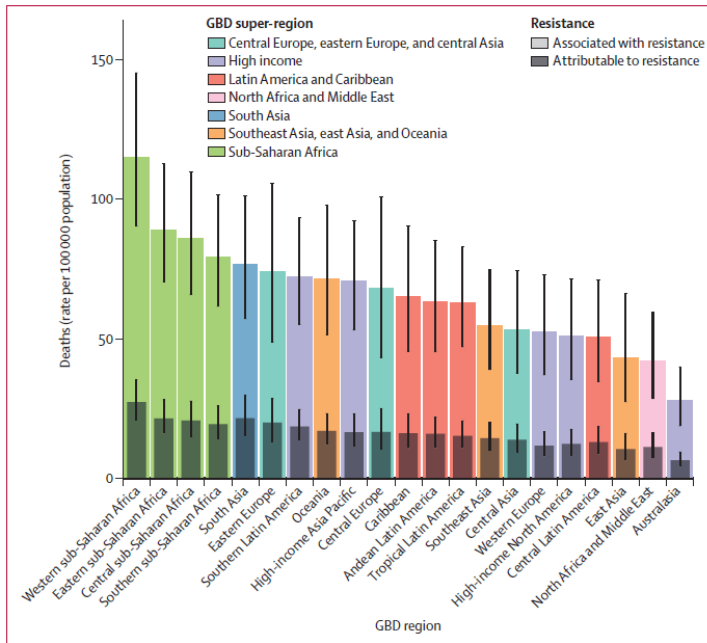


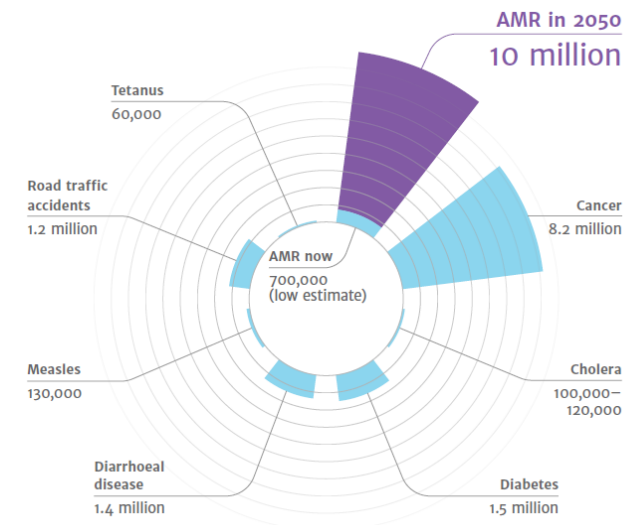
Figure 2: All-age rate of deaths attributable to and associated with bacterial antimicrobial resistance by GBD region, 2019  
Estimates were aggregated across drugs, accounting for the co-occurrence of resistance to multiple drugs. Error bars show 95% uncertainty intervals. GBD=Global Burden of Diseases,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

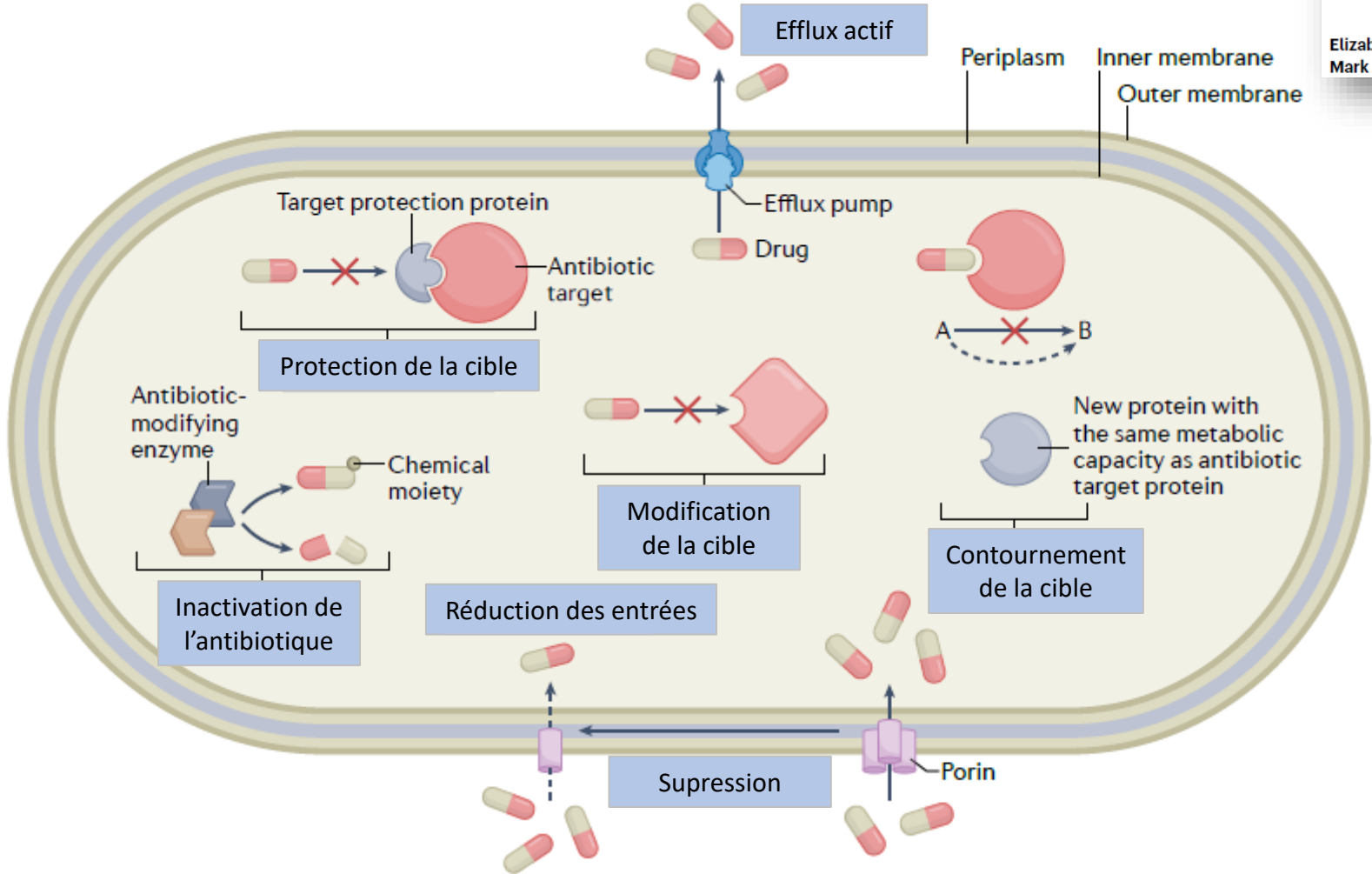
Prévisions 2050 (O'Neill, 2016)



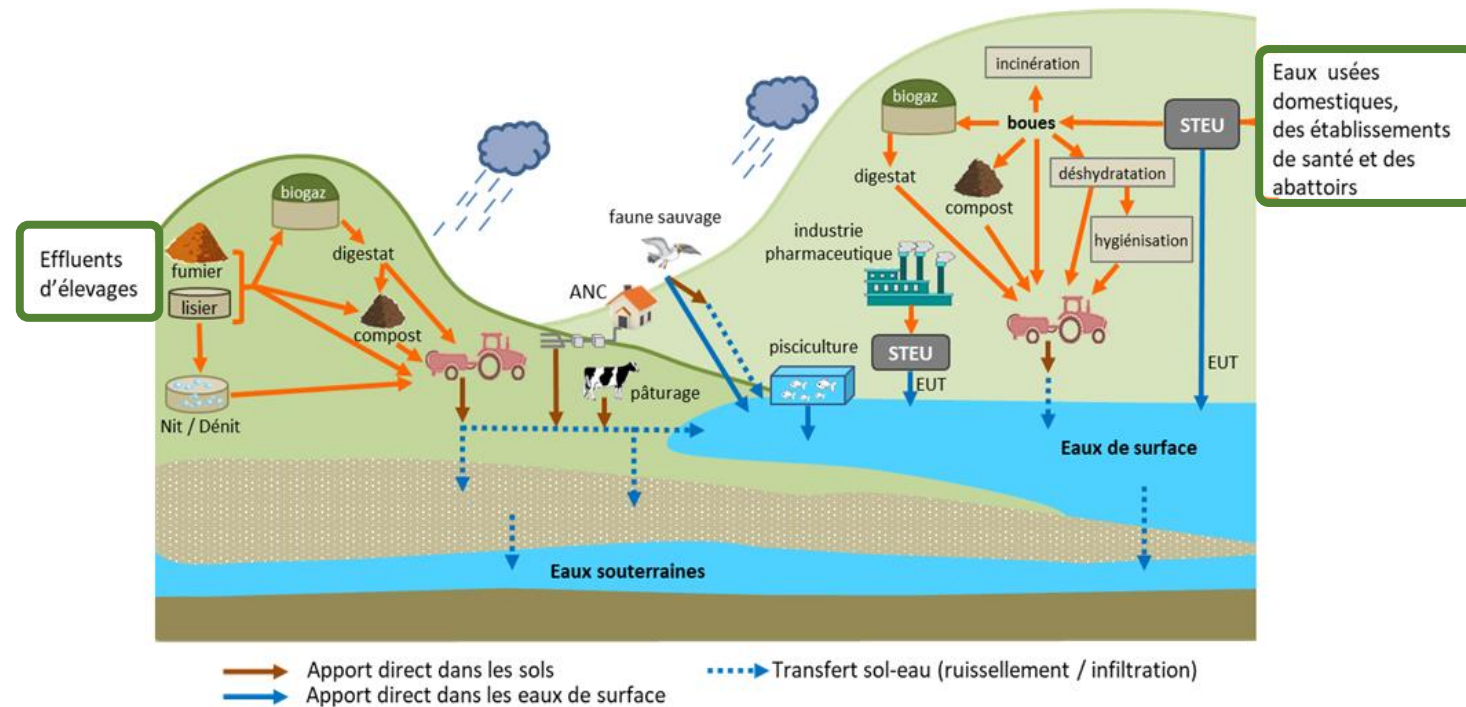
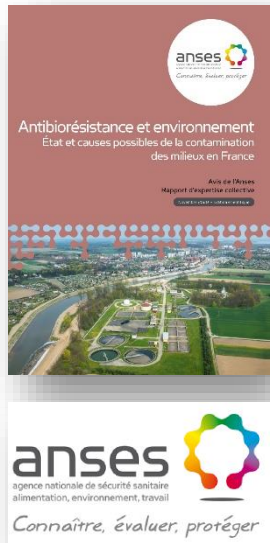
# Comment les bactéries résistent aux antibiotiques ?

## Molecular mechanisms of antibiotic resistance revisited

Elizabeth M. Darby<sup>1</sup>, Eleftheria Trampari<sup>2</sup>, Pauline Siasat<sup>1</sup>, Maria Solsona Gaya<sup>2</sup>, Ilyas Alav<sup>1</sup>, Mark A. Webber<sup>2,3</sup> & Jessica M. A. Blair<sup>1</sup>



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

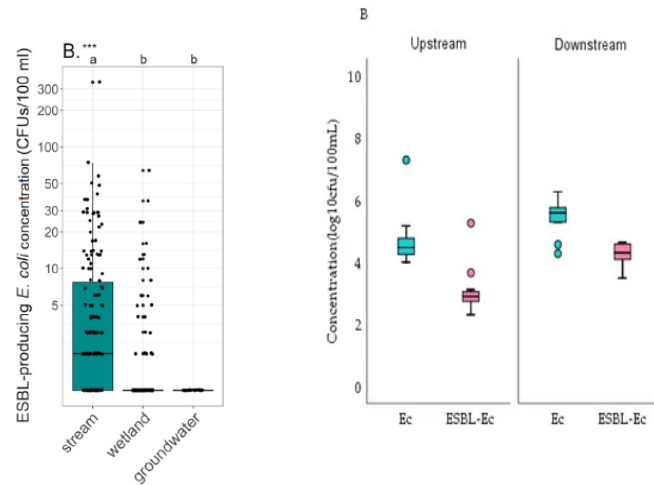


**Figure 3. Principales voies de contamination des sols et des eaux par les antibiotiques, les bactéries résistantes aux antibiotiques et les gènes de résistance aux antibiotiques.**

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?

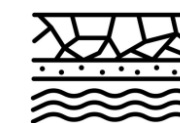
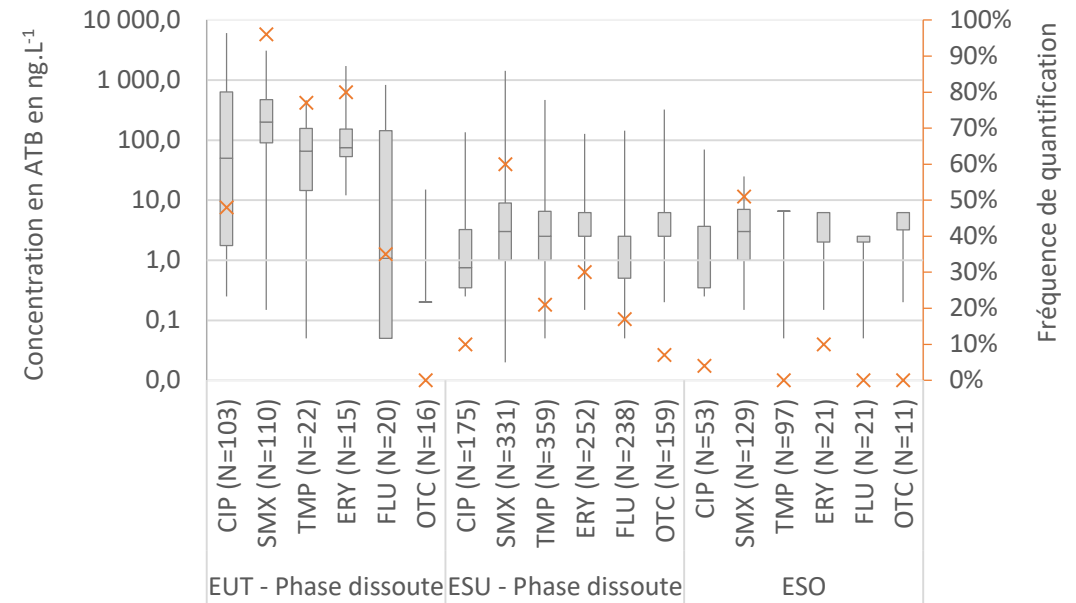
*Escherichia coli* BLSE



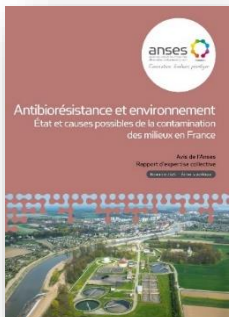
France  
Henriot *et al.*  
STOTEN 2022

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

Antibiotiques

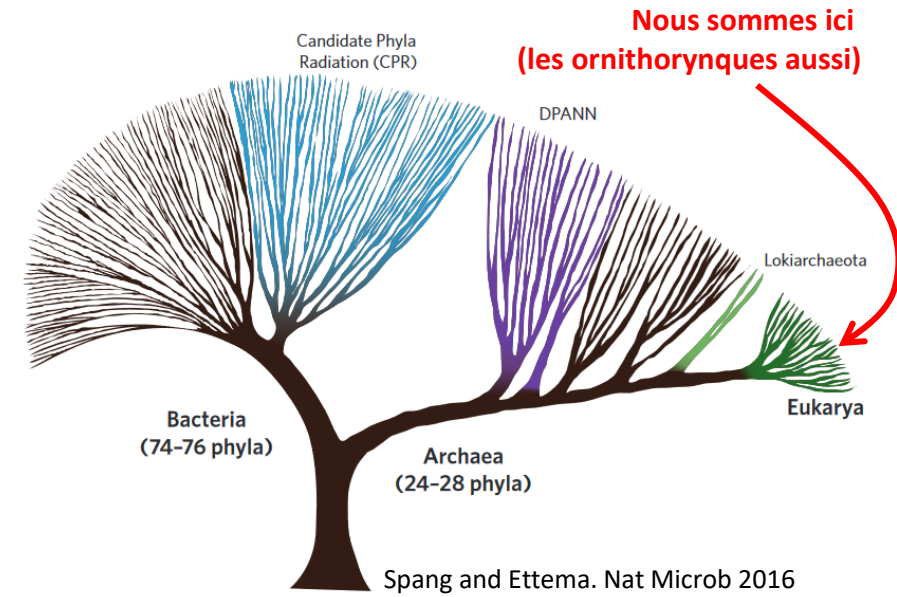
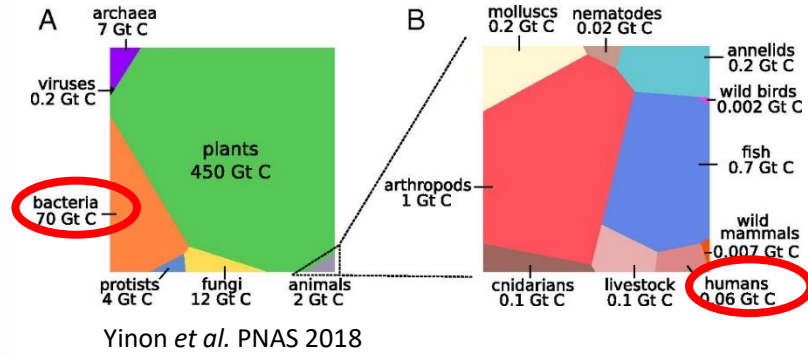
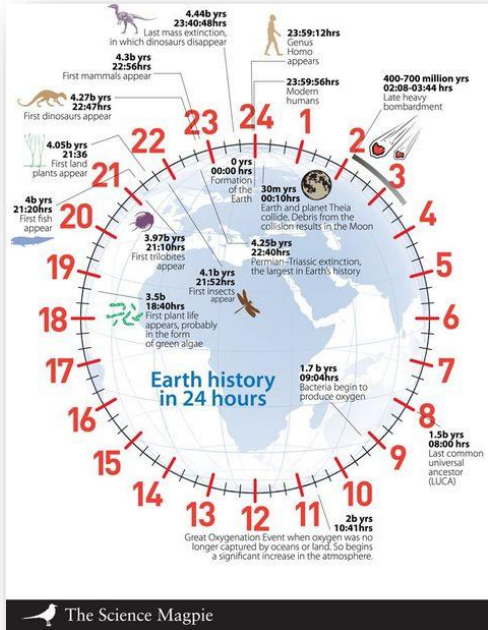


...et alors ?

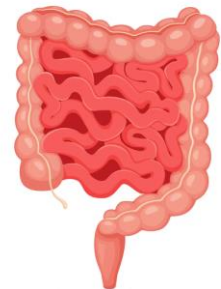
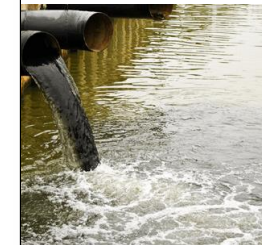
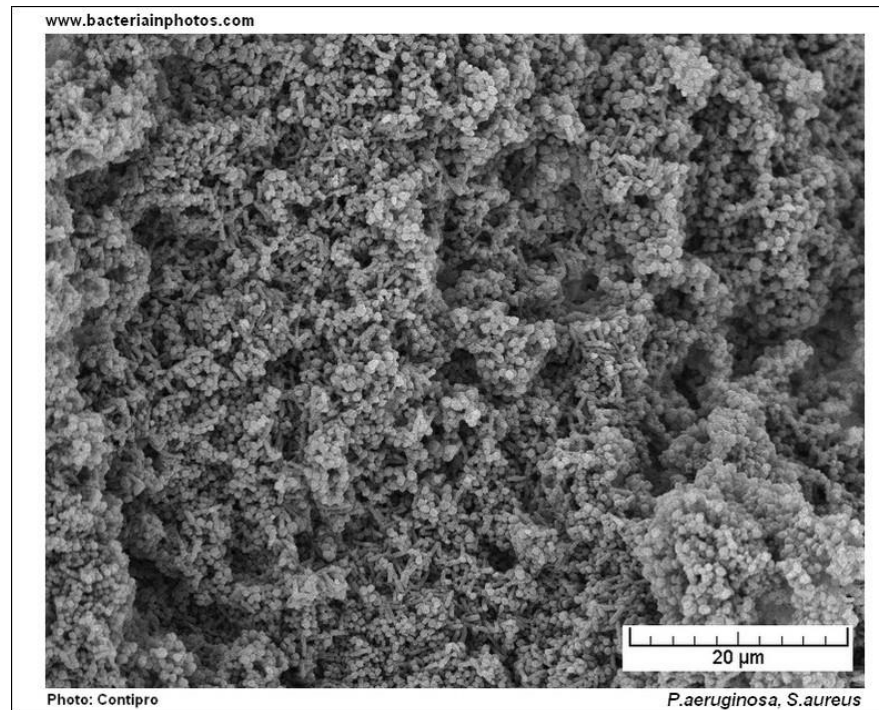




# Les bactéries



- 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

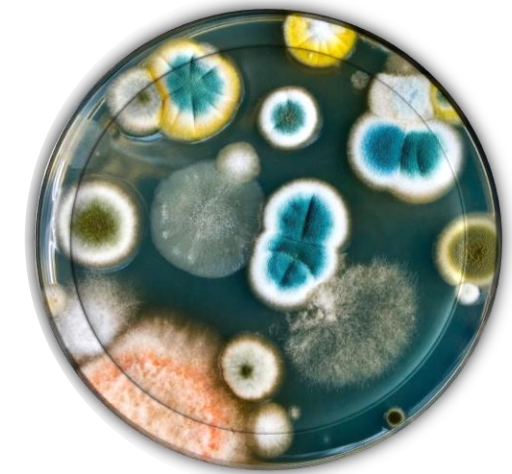
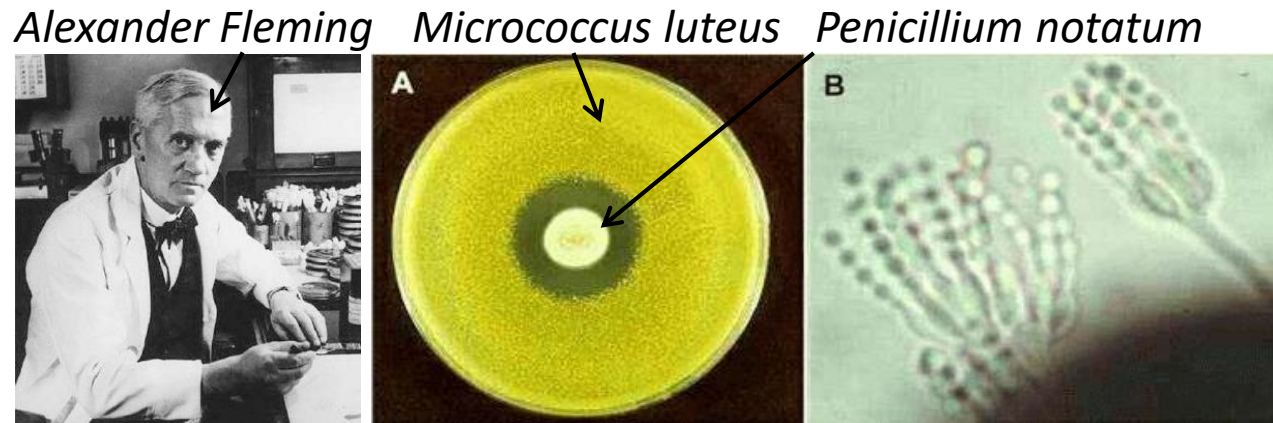


# Les antibiotiques

Substances qui empêchent la croissance des bactéries ou qui les tuent

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

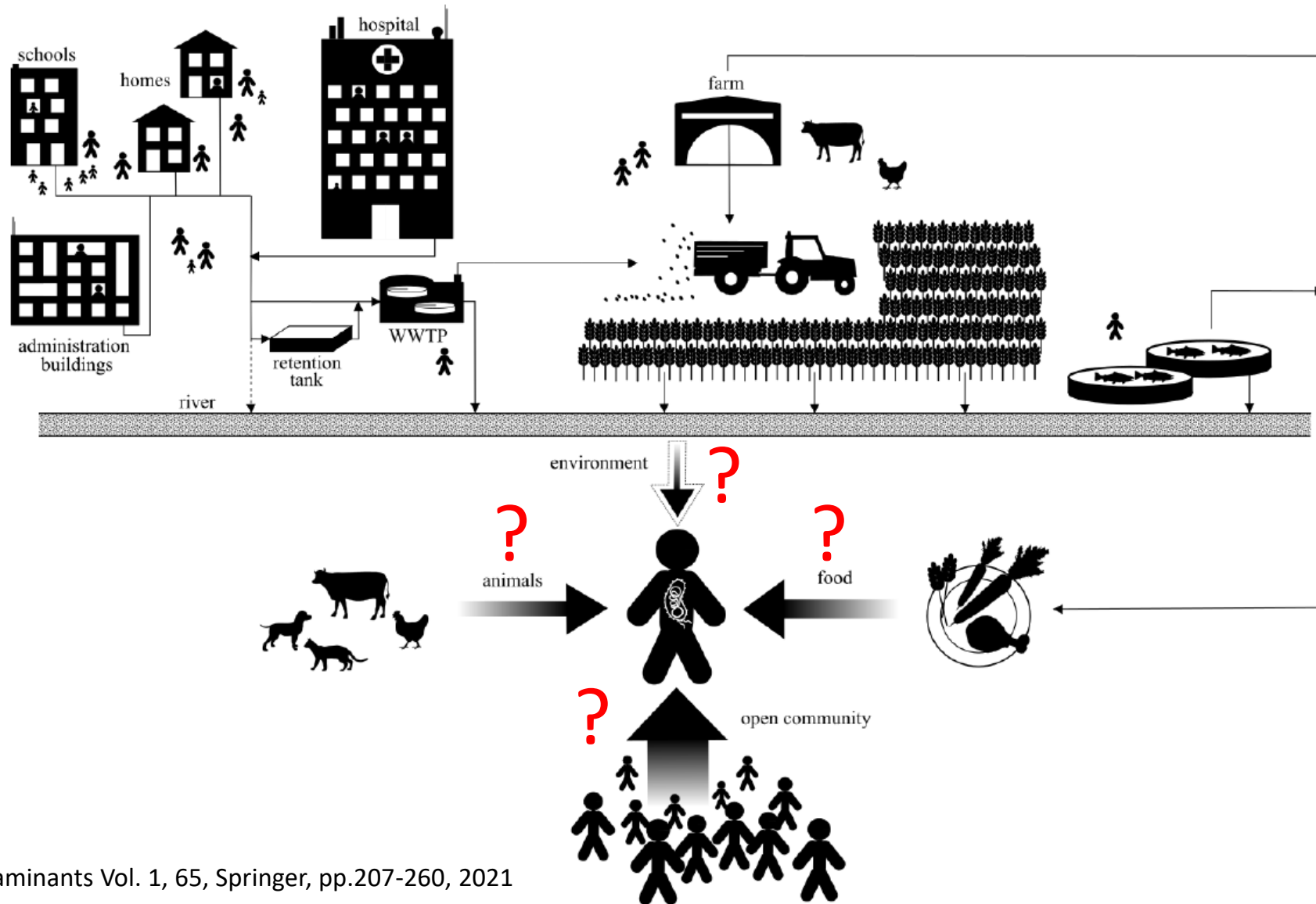
Mais la cohabitation est possible



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**

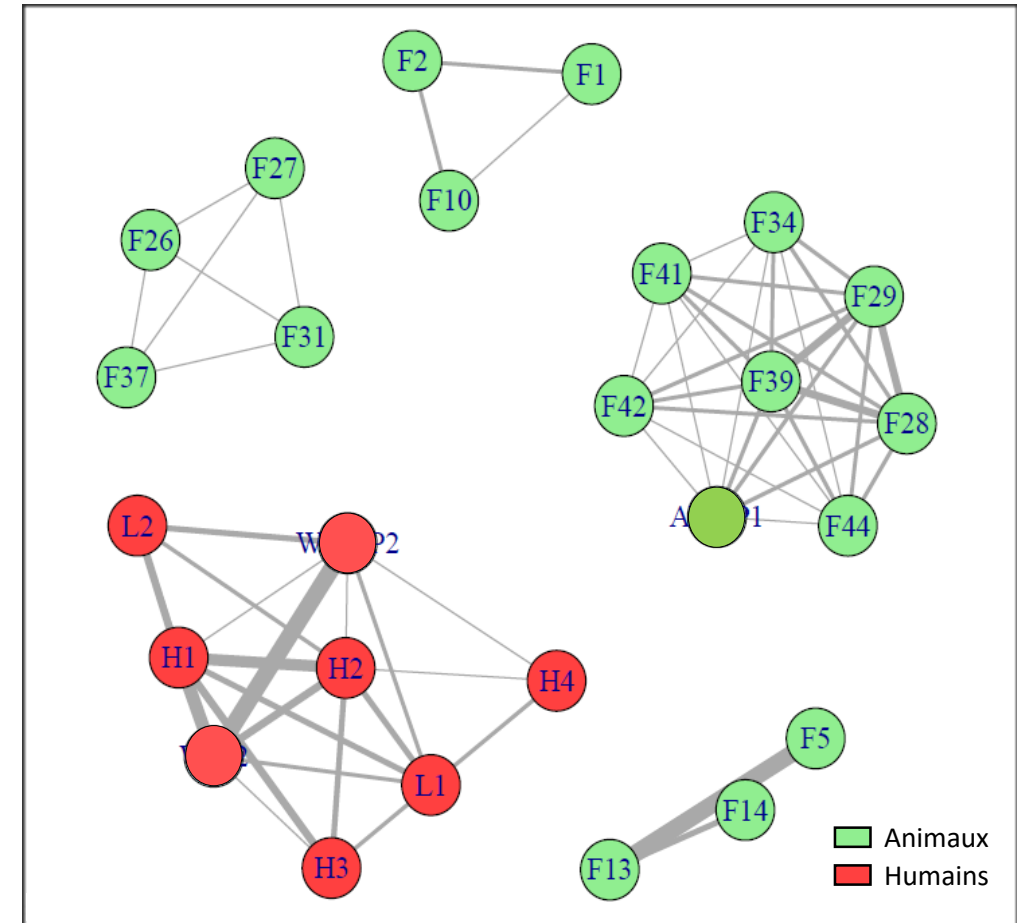
# D'où viennent les bactéries pathogènes résistantes qui nous contaminent ?





# 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 ?

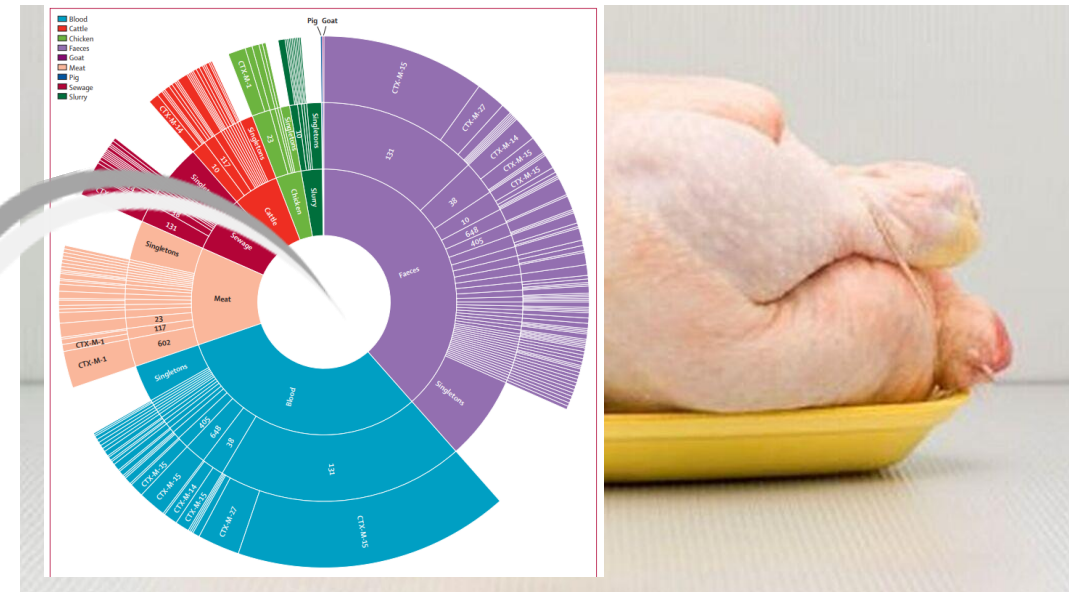
0-11 % fruits/légumes

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)

Sornsenee 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 ?

The Lancet Planetary Health 2019

## Attributable sources of community-acquired carriage of *Escherichia coli* containing $\beta$ -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, Dick J Mevius\*, Dick J J Heederik\*, on behalf of the ESBL Attribution Consortium



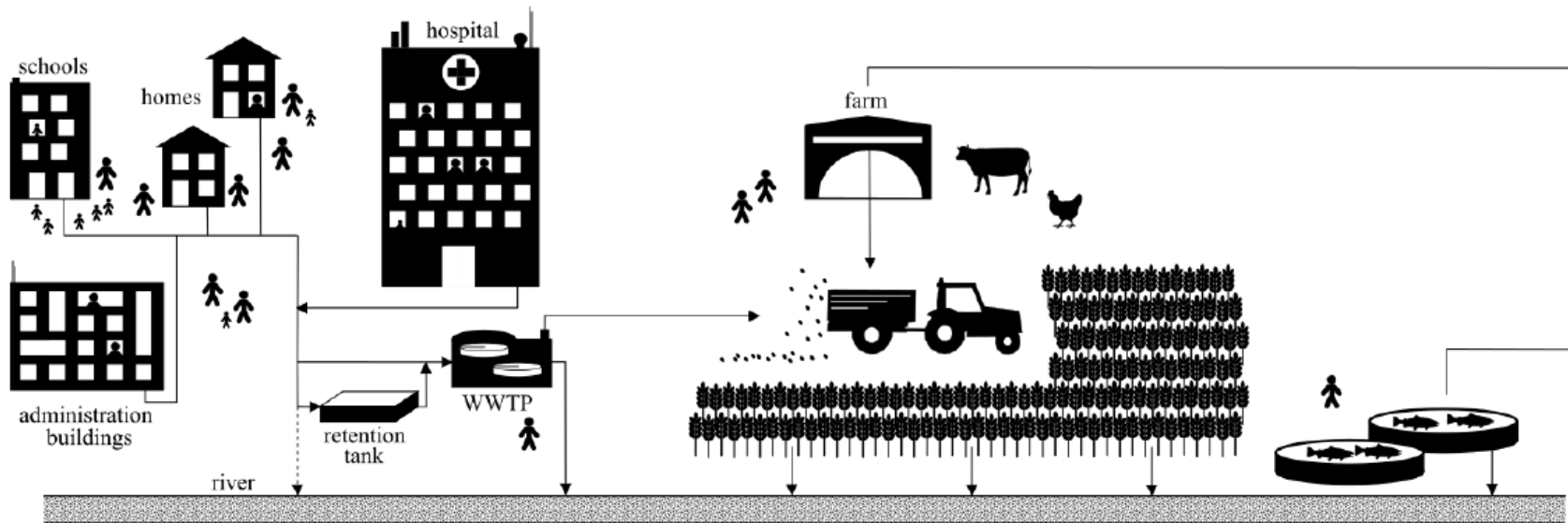
- Données Pays-Bas publiées 2007-2011
- Modélisation avec 5808 isolats *E. coli* C3G-R

	Mean (95% CrI)	Median	SD
<b>Human sources</b>			
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
<b>Food consumption and preparation</b>			
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
<b>Animals</b>			
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
<b>Environment</b>			
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

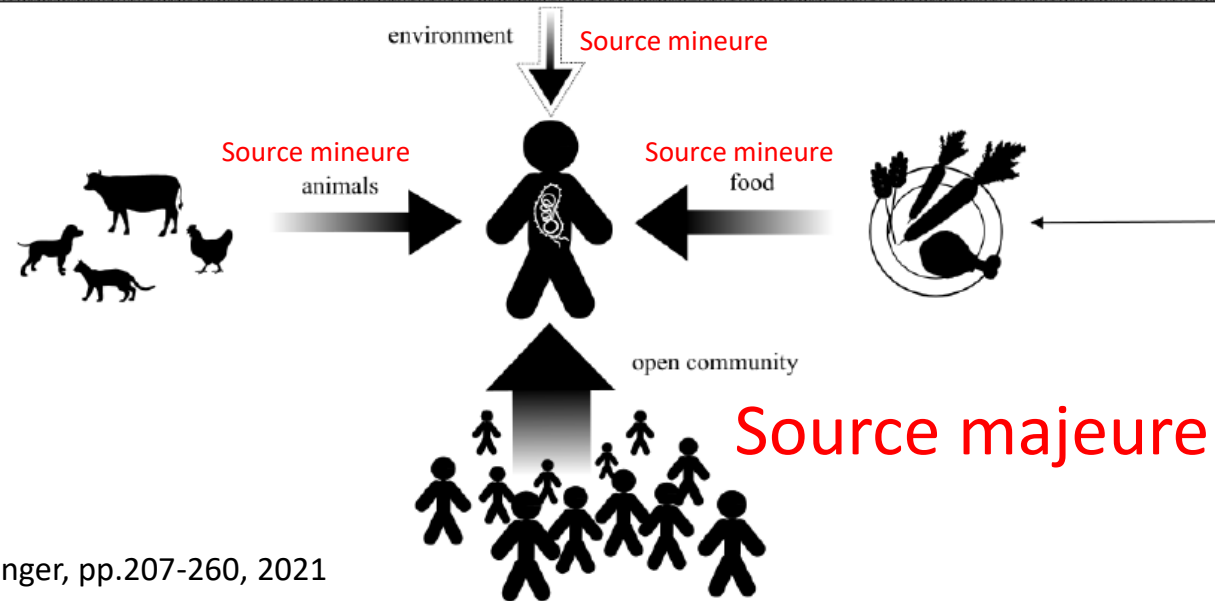
# D'où viennent les bactéries pathogènes résistantes qui nous contaminent ?



Jean-Paul Sartre (1905-1980)



'L'enfer, c'est les autres'

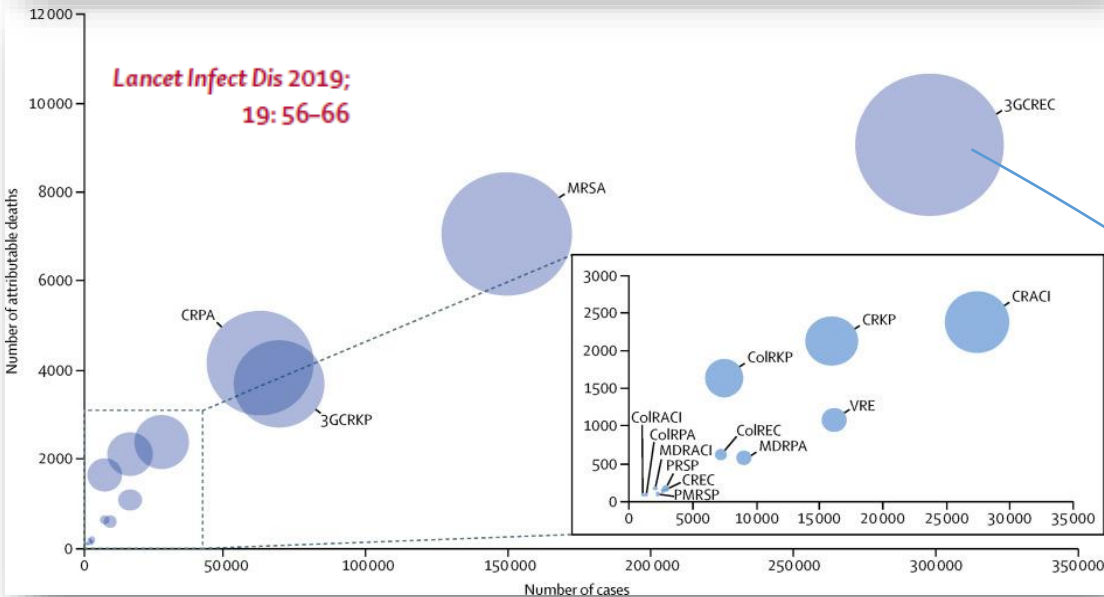




# Contribution de l'environnement ?

## 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*<sub>CTX-M-15</sub>
- 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 ?

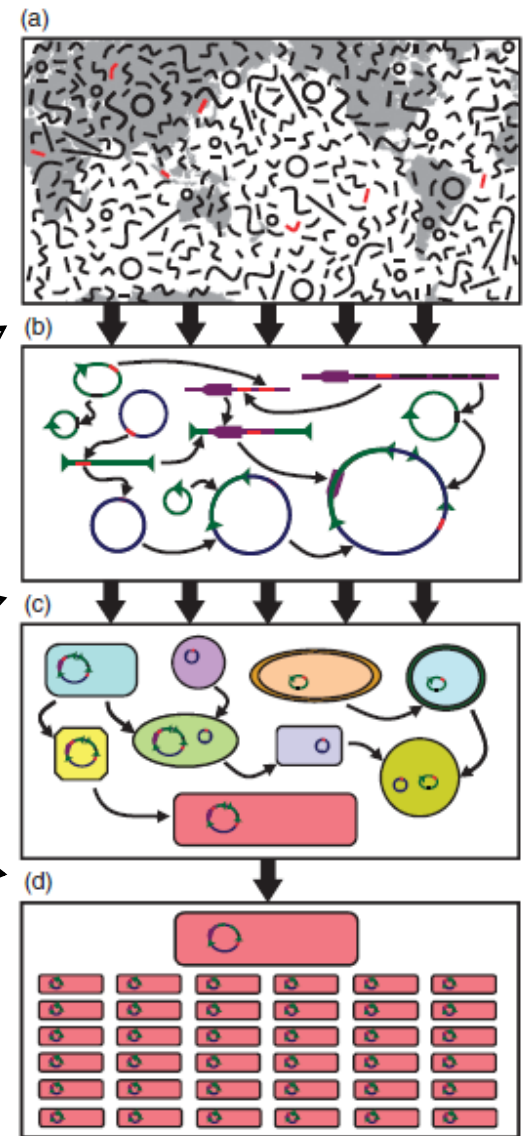
Transfert sur élément génétique mobile (sélection par atb)

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

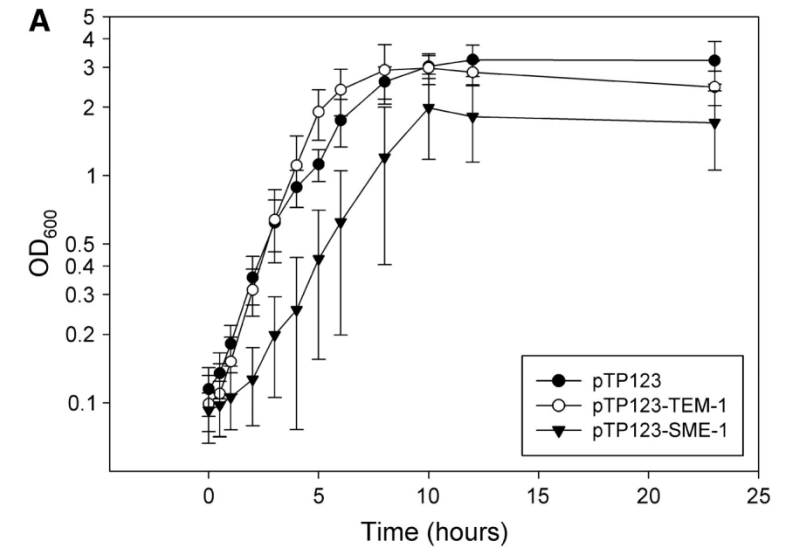


Bactérie sensible



C'est toujours Usain Bolt

Bactérie résistante



A Fitness Cost Associated With the Antibiotic Resistance Enzyme SME-1  $\beta$ -Lactamase

David C. Marciano, Omid Y. Karkouti and Timothy Palzkill'  
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<sup>-1</sup> (CMI ~ 10 000 ng.L<sup>-1</sup>)

- Ciprofloxacine (France)

- Rivières
- Eaux usées traitées
- Eaux usées brutes hospitalières

médiane

max

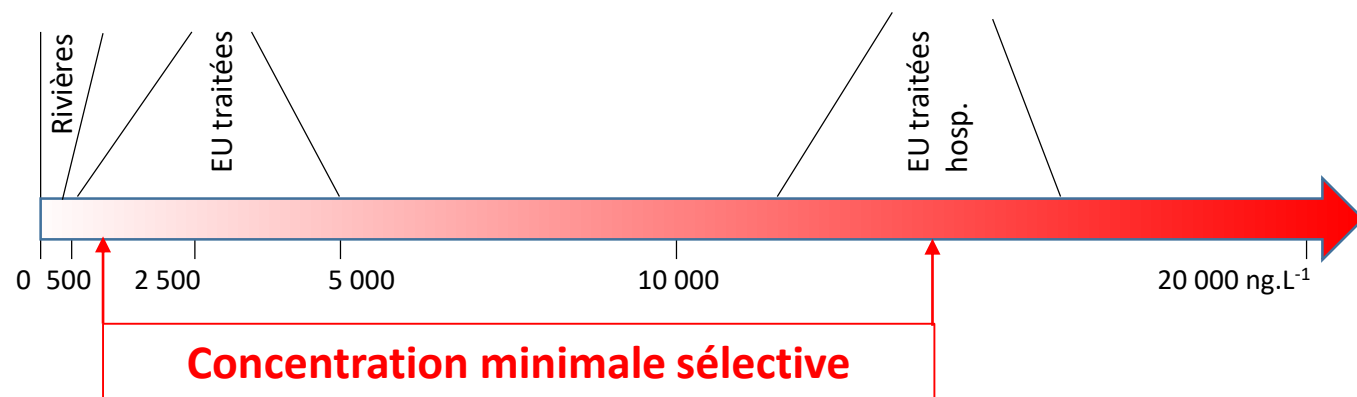
26 ng.L<sup>-1</sup>

274 ng.L<sup>-1</sup>

484 ng.L<sup>-1</sup>

5 400 ng.L<sup>-1</sup>

16 850 ng.L<sup>-1</sup>



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,<sup>1,2</sup> Isobel C. Stanton,<sup>1,2</sup> Jessica Wright,<sup>1,2</sup> Lihong Zhang,<sup>1,2</sup> Jason Snape,<sup>3</sup> and William H. Gaze<sup>1,2</sup>*

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

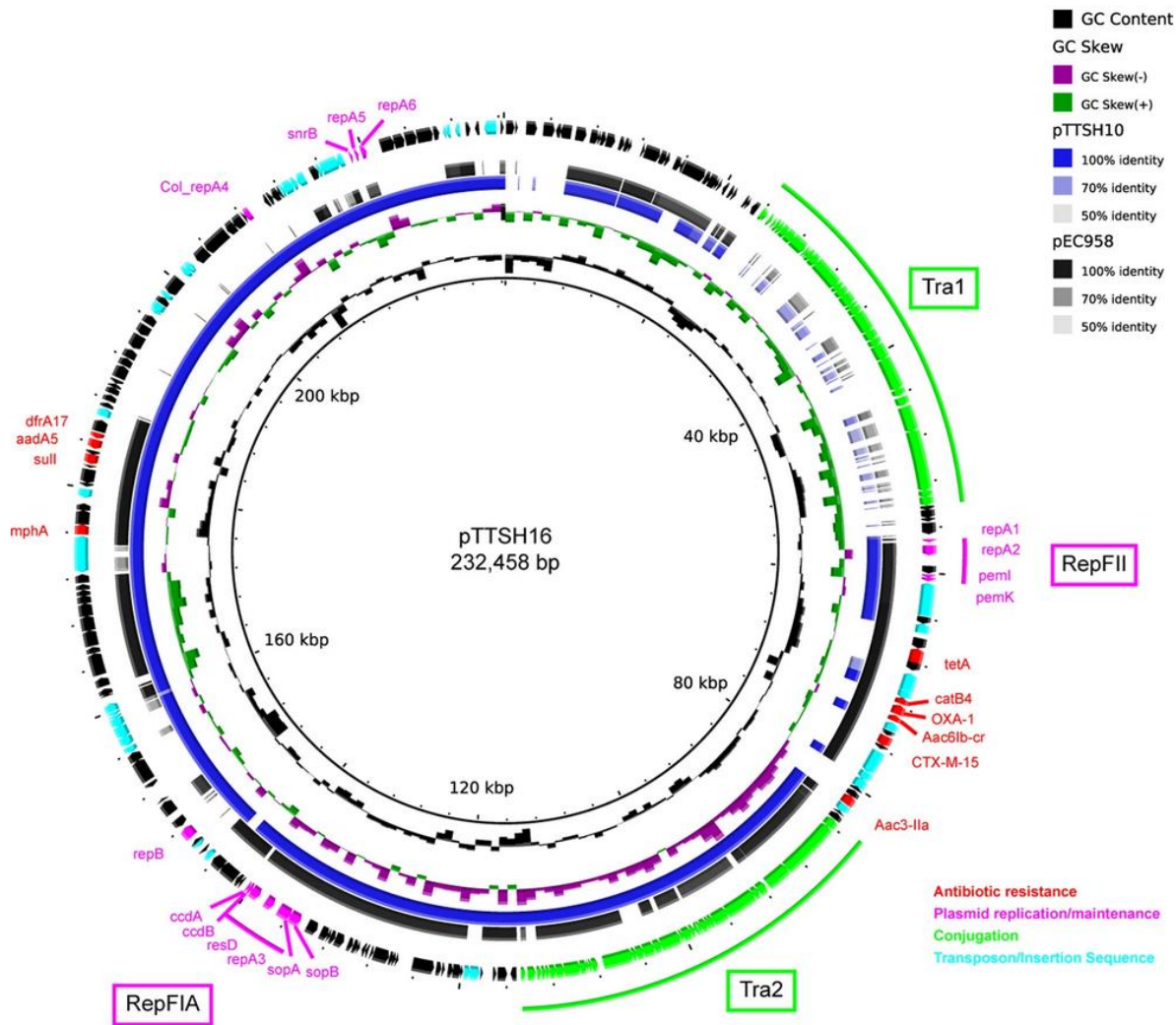
<sup>2</sup>Environment and Sustainability Institute, University of Exeter Medical School, Cornwall, UK

<sup>3</sup>AstraZeneca 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?

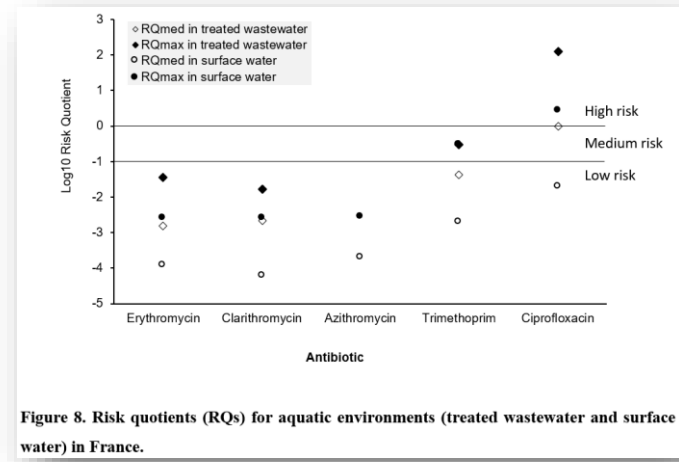
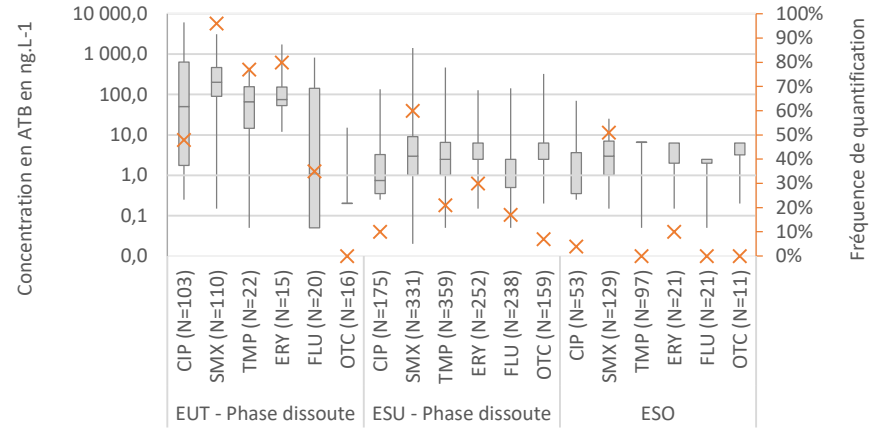
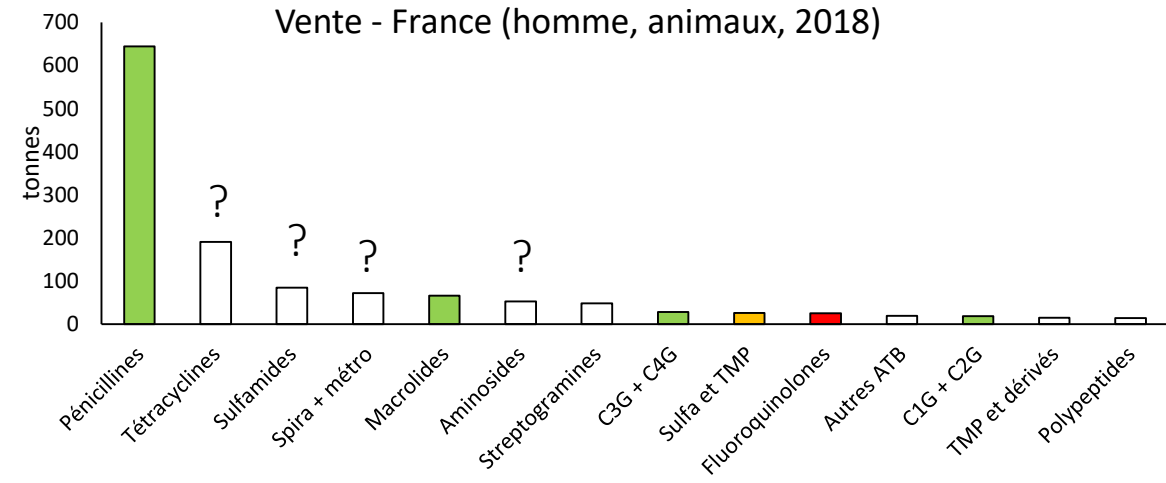


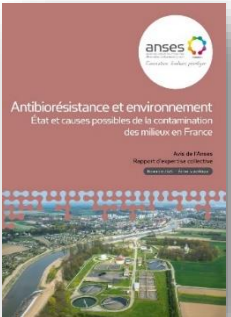
Figure 8. Risk quotients (RQs) for aquatic environments (treated wastewater and surface water) in France.

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

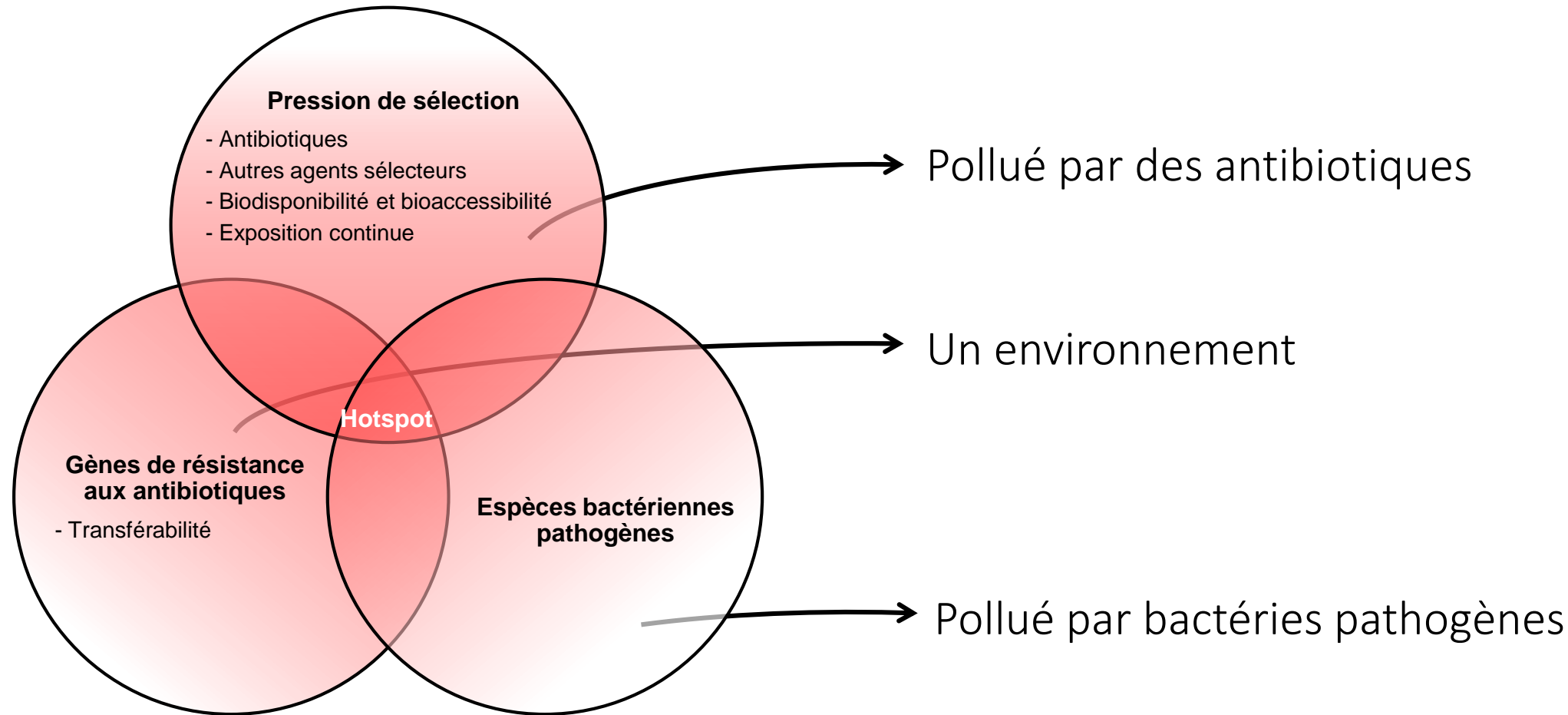
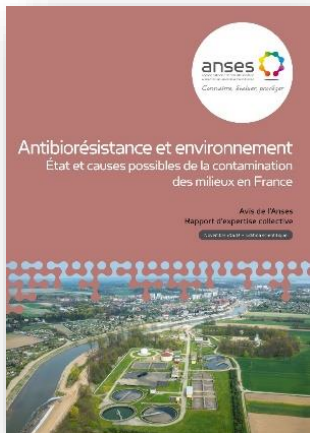
Haenni *et al.* Environ Int 2022



Risque de sélection très variable selon les familles antibiotiques



# Quelles conditions environnementales favorisent l'émergence de pathogènes résistants ?





# Deux hotspots

**EU market players with links to polluting pharma companies in India and China.**

French drug giant Sanofi has links to dirty production sites in Czech subsidiary Zentiva, which sources the antibiotic Ciprofloxacin from **Medial Pharmaceuticals** - an Indian pharma company that has been implicated in unlawful manufacturing discharges.

Polluting Chinese companies have links to the EU and U.S. markets, either directly or through predatory export to India. Italy's Fresenius Kabi India/IndoGen reports the antibiotics Ampicillin and Benzylpenicillin from **CPC Chemicals**, a Chinese pharma company subject to a U.S. import ban.

**Polluting or non-GMP-compliant Chinese companies with EU/US market links**

**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 Mulchandani<sup>1</sup>, Yu Wang<sup>1</sup>, Marius Gilbert<sup>2,3</sup>, Thomas P. Van Boeckel<sup>1,4\*</sup>

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

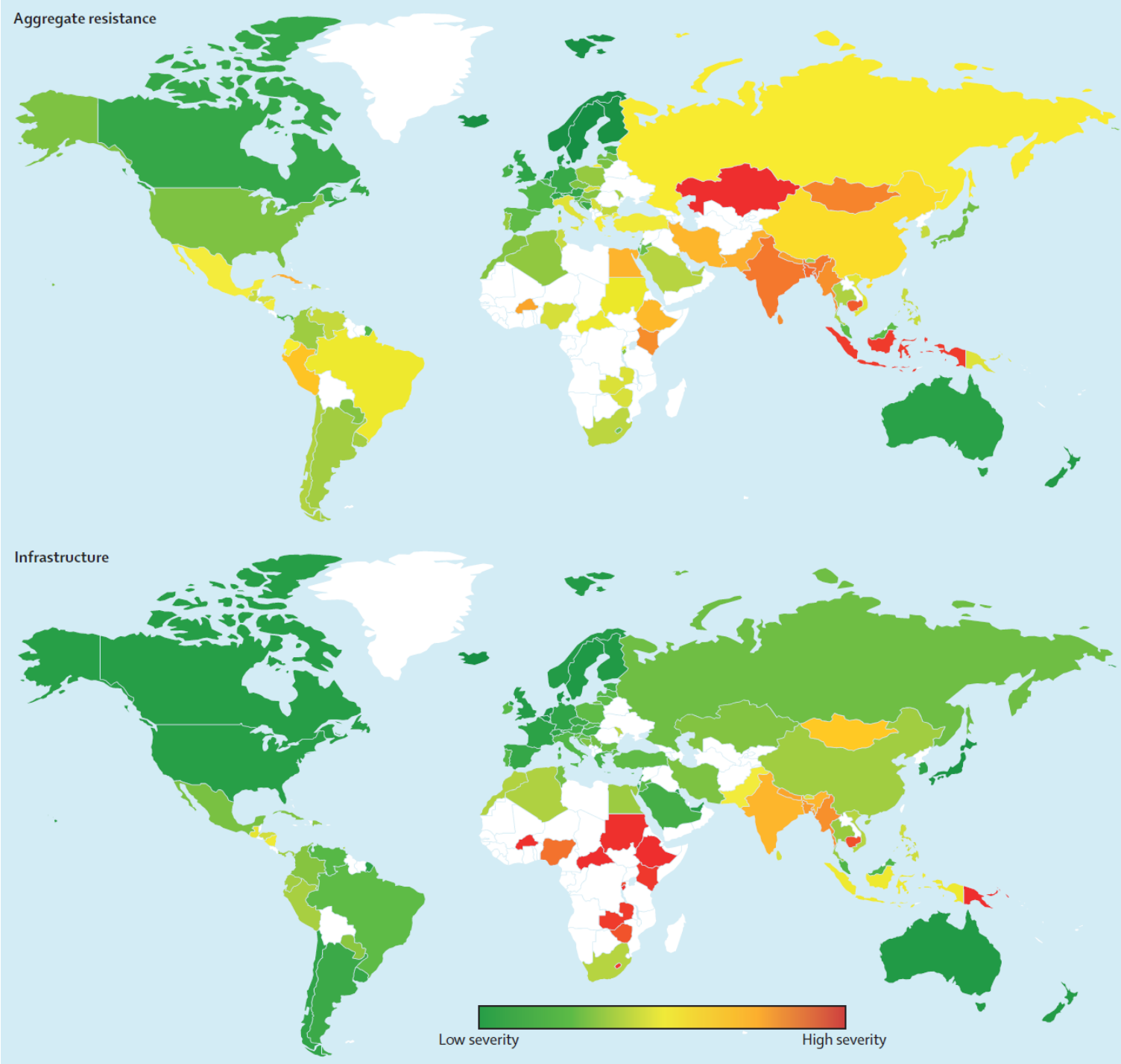
100,000 t en 2020  
 → + 8.0% (107,000 t) en 2030  
 2/3 de la consommation en Asie

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

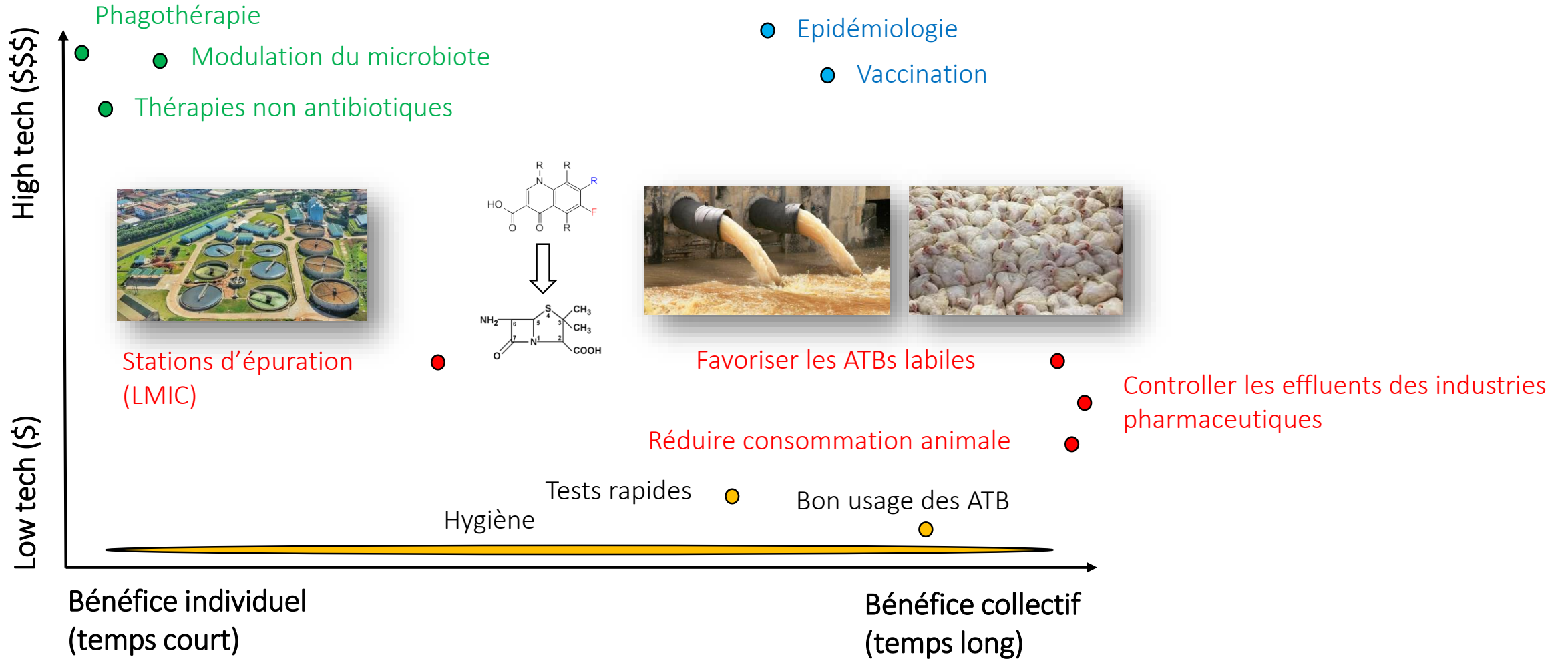


# La résistance aux antibiotiques est répartie inégalement

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



# 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)

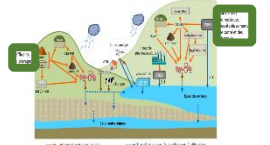
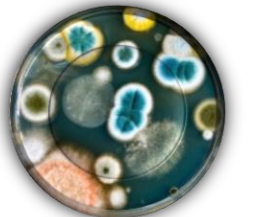


Figure 3. Principales sources de contamination des sols et des eaux par les antibiotiques, les bactéries résistantes aux antibiotiques et les plâtres résistants aux antibiotiques. (1) Médicaments de l'homme et des animaux. (2) Médicaments de l'homme et des animaux. (3) Médicaments de l'homme et des animaux. (4) Médicaments de l'homme et des animaux.

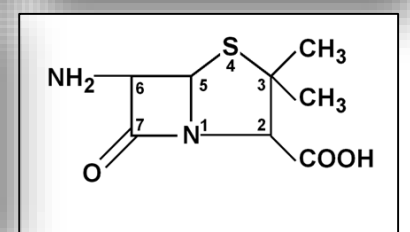
- **Conséquences et Risques**

- 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/biocides (molécules, consommation)





**Master 2 MAGE**

*Microbiologie*

*Antibiorésistance*

*Génomique*

*Epidémiologie*

Merci de votre attention

