

Rencontres  
scientifiques  
de  
l'Anses



anses

agence nationale de sécurité sanitaire  
alimentation, environnement, travail



*Connaître, évaluer, protéger*

# Antibiorésistance en santé animale et dans l'environnement

Dossier du participant

# 02

novembre 2015

Auditorium Bpifrance  
Maisons-Alfort

## ÉDITORIAL

L'Anses organise cette année sa 6<sup>ème</sup> journée sur l'antibiorésistance dans les filières animales. Cette journée s'inscrit dans la continuité de l'engagement fort de l'Agence sur une problématique majeure, tant en santé animale qu'en santé publique.

Cette 6<sup>ème</sup> journée sur l'antibiorésistance est désormais ancrée dans le paysage de la recherche et de l'évaluation des risques dans ce domaine. Elle est l'occasion de faire le bilan annuel des travaux de l'Agence et de mesurer les évolutions d'une année sur l'autre. Notamment, comme chaque année, les résultats de nos dispositifs de surveillance des consommations d'antibiotiques et de l'antibiorésistance seront présentés.

Plusieurs résultats enregistrés cette année sont à nouveau encourageants, notamment concernant l'utilisation raisonnée des antibiotiques et les niveaux de résistance des bactéries d'origine animale. Des points d'amélioration persistent, mais la combinaison du travail de sensibilisation et d'alerte de l'Anses (notamment dans le cadre des conclusions de son auto-saisine publiée en juin 2014), de la structuration de plans de lutte déclinés par les professionnels et de la mise en oeuvre du plan Ecoantibio par le Ministère de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt, ont assurément contribué à ces résultats positifs.

Cette journée sur l'antibiorésistance est également l'occasion de porter des éclairages complémentaires et plus spécifiques, et la 6<sup>ème</sup> édition s'est proposée d'aborder la problématique majeure de l'impact environnemental de l'antibiorésistance. La pollution des différents écosystèmes par les antibiotiques et les bactéries résistantes est un enjeu considérable au plan mondial, qui unit les médecines humaine et animale face au même danger.

Cette dimension environnementale de l'antibiorésistance a été par ailleurs abondamment soulignée dans les conclusions de plusieurs groupes d'experts, et figure notamment au titre des propositions du groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques récemment piloté par M. le Professeur Jean Carlet sous l'impulsion du Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et du Droit des Femmes.

Ainsi, des premiers résultats sur l'antibiorésistance dans les eaux de rivières seront présentés. La question centrale des indicateurs de l'antibiorésistance dans l'environnement sera également abordée, en parallèle de l'analyse des paramètres influant sa dissémination dans ces écosystèmes complexes.

Préserver l'efficacité des antibiotiques pour le traitement des maladies de l'Homme et de l'animal est un défi majeur pour les années à venir, tant les espoirs sont faibles de voir apparaître de nouvelles familles d'antibiotiques dans un futur proche. Les approches multifactorielles, y compris de nature zootechnique, constituent des voies prometteuses pour la maîtrise des maladies animales, tout en limitant le recours aux antibiotiques.

Gageons que cette 6<sup>ème</sup> journée de l'Anses consacrée au sujet sera l'occasion d'échanges fructueux entre les différents acteurs de ce domaine majeur de santé humaine et animale, dans le but de préserver l'efficacité de ce bien commun que sont les antibiotiques.

**Marc MORTUREUX**  
Directeur général de l'Anses

## OUVERTURE

### **Marc MORTUREUX**

Directeur général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail - Anses

Marc MORTUREUX a exercé des responsabilités aussi bien dans le secteur public que dans le privé : Peugeot, Technip géoproduction, Compagnie générale de géophysique, Airparif. Il a dirigé le Laboratoire national de métrologie et d'essais (LNE). Il a fait partie de l'équipe dirigeante de l'Institut Pasteur de 2006 à 2008, avant de diriger le cabinet du secrétaire d'État chargé de l'industrie et de la consommation. Il dirige l'Anses depuis 2010.

### **Jean-Yves MADEC**

Coordinateur du pôle antibiorésistance de l'Anses

Jean-Yves MADEC est directeur de recherches, Chef de l'unité Antibiorésistance et virulence bactériennes à l'Anses - site de Lyon et Chef du pôle Antibiorésistance de l'Anses. Membre du Conseil scientifique de l'ONERBA, Président du groupe vétérinaire du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie et membre de plusieurs groupes d'expertise, il est fortement impliqué dans la surveillance de la résistance aux antibiotiques chez l'animal et conduit des activités de recherche sur les mécanismes moléculaires de la résistance et de la virulence bactériennes.

## Modérateurs

### **Gilles SALVAT**

Directeur de la santé animale et du bien-être des animaux - Anses

Gilles SALVAT est vétérinaire et docteur en microbiologie. Après une carrière de chercheur dans le domaine de la sécurité sanitaire des aliments au sein du laboratoire de l'Anses de Ploufragan/Plouzané, il exerce les fonctions de directeur de ce laboratoire et de directeur de la santé animale et du bien-être des animaux de l'Anses. A ce titre, il se préoccupe depuis plusieurs années des problématiques de recherche et d'évaluation des risques qui concernent le bon usage des antibiotiques en santé animale, la résistance aux antibiotiques des bactéries d'origine animale et les alternatives possibles à l'utilisation de ces molécules en élevage.

### **Jean-Pierre ORAND**

Directeur de l'Agence nationale du médicament vétérinaire - Anses

Jean-Pierre ORAND est le directeur de l'Agence nationale du médicament vétérinaire depuis juillet 2010. Jean-Pierre ORAND est diplômé de l'école nationale vétérinaire de Lyon. Il a auparavant travaillé au sein des services vétérinaires français puis à la Direction générale de l'alimentation au sein du ministère en charge de l'agriculture dans les secteurs de l'hygiène alimentaire, des médicaments vétérinaires, de l'alimentation animale et des affaires internationales pendant 10 ans. Il a négocié plusieurs accords de coopération et mis en place des jumelages avec des pays tiers et a été le délégué officiel de la France auprès de l'OMC pour l'accord sanitaire et phytosanitaire.

# BILAN 2014 DES VENTES D'ANTIBIOTIQUES EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE

## Gérard MOULIN

Agence nationale du médicament vétérinaire - Anses

Gérard MOULIN est directeur de recherches, adjoint au directeur de l'Anses / ANMV, en charge en particulier des questions relatives à l'antibiorésistance. Responsable du suivi national des ventes d'antibiotiques en médecine vétérinaire. Participation aux comités et groupes de travail nationaux, européens et internationaux traitant d'antibiorésistance. Président du Comité des médicaments vétérinaires de 2002 à 2010. Président de l'AMEG (Antimicrobial Expert Group) et du JIACRA (Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis EU expert Group).

## Résumé

L'Agence a mis en place, depuis 1999, un suivi annuel des ventes d'antibiotiques vétérinaires basé sur une déclaration annuelle des ventes d'antibiotiques par les laboratoires qui les commercialisent et couvre 100 % des médicaments autorisés<sup>1</sup>. Les laboratoires fournissent également une estimation de la répartition par espèces de destination.

## Volumes de ventes

En 2014, le volume total des ventes d'antibiotiques s'élève à 781,5 tonnes. Le tonnage vendu en 2014 a diminué de 23,0 % sur les 5 dernières années et de 40,4 % depuis 1999. Toutefois, après une diminution constante depuis 2007, l'année 2014 correspond à une année particulière avec une augmentation de 11,8 % du tonnage d'antibiotiques vendus.

## Comment interpréter les résultats pour l'année 2014 ?

L'augmentation observée des ventes serait à mettre en relation avec la parution de la loi n°2014-1170 du 13 octobre 2014 d'avenir pour l'agriculture qui instaure plusieurs mesures telles que la fin des remises, rabais et ristournes à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2015. Cette augmentation semblerait liée à un stockage de médicaments contenant des antibiotiques par les acteurs de la distribution et/ou de la délivrance du médicament vétérinaire durant l'année 2014.

L'importance du stockage serait estimée à environ 3 à 4 mois. L'évolution des chiffres d'affaires des médicaments vétérinaires<sup>2</sup> sur le début de l'année 2015 conforte cette analyse.

L'indicateur d'exposition des animaux aux antibiotiques (ALEA) est calculé en tenant compte des différences d'activité et de posologie entre les antibiotiques et en prenant en compte l'évolution de la population animale. Il est basé sur l'hypothèse que la totalité des antibiotiques vendus est administrée aux animaux.

Si on calcule cet indicateur sur l'année 2014 à partir des ventes observées en 2014, on observe une augmentation de 13,1 % par rapport à l'année 2013.

<sup>1</sup>[http://www.legifrance.gouv.fr/affichLoiPubliee.do;jsessionid=5691BBA0E2987B8FCBB6195E53853F64.tpdjo07v\\_2?type=general&idDocument=JORFDOLE000028196878](http://www.legifrance.gouv.fr/affichLoiPubliee.do;jsessionid=5691BBA0E2987B8FCBB6195E53853F64.tpdjo07v_2?type=general&idDocument=JORFDOLE000028196878).

<sup>2</sup>Chiffres AIEMV (Association interprofessionnelle d'étude du médicament vétérinaire).

Dans l'hypothèse d'un stockage de médicaments, les indicateurs d'exposition utilisés ne représentent pas, cette année, l'exposition réelle des animaux aux antibiotiques.

C'est pourquoi le suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2014 n'étudiera pas les indicateurs d'exposition par famille d'antibiotiques et par espèce. Le rapport de l'année prochaine prendra en compte les ventes des deux années 2014 et 2015 afin de lisser l'éventuel phénomène de stockage observé.

### **Les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations et les fluoroquinolones**

Si l'ALEA a augmenté pour l'ensemble des familles d'antibiotiques on observe cependant une baisse notable de l'ALEA des Céphalosporines de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations et des Fluoroquinolones.

Les Céphalosporines de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations et les Fluoroquinolones sont considérées comme particulièrement importantes en médecine humaine car elles constituent une des seules alternatives pour le traitement de certaines maladies infectieuses chez l'homme.

Après une hausse puis une stabilisation entre 2010 et 2012, on observe depuis une diminution de l'ALEA pour les Céphalosporines de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations de 12,0 % entre 2013 et 2014. Elle est de 11,7 % chez les bovins, de 36,8 % chez les porcins et de 3,2 % chez les carnivores domestiques.

Dans la filière porcine on peut noter une diminution de 78,2% depuis la mise en place de l'initiative de restreindre volontairement l'utilisation des Céphalosporines de dernières générations.

L'exposition aux Fluoroquinolones a diminué de 4,1 % sur les 5 dernières années. Entre 2013 et 2014, toutes espèces animales confondues, l'ALEA des Fluoroquinolones est en baisse de 3,5 %. Sur ces 2 dernières années, l'ALEA a augmenté chez les volailles (+ 21,5 %), diminué chez les bovins (- 7,9 %), chez les porcins (- 3,0 %), et chez les carnivores domestiques (-1,3 %).

## **BILAN 2014 DU RÉSEAU RÉSPATH : ÉVOLUTION DE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES DES BACTÉRIES PATHOGÈNES DES ANIMAUX**

### **Jean-Yves MADEC**

Laboratoire de Lyon - Anses

Jean-Yves MADEC est directeur de recherches, Chef de l'unité Antibiorésistance et virulence bactériennes à l'Anses - site de Lyon et Chef du pôle Antibiorésistance de l'Anses. Membre du Conseil scientifique de l'ONERBA, Président du groupe vétérinaire du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie et membre de plusieurs groupes d'expertise, il est fortement impliqué dans la surveillance de la résistance aux antibiotiques chez l'animal et conduit des activités de recherche sur les mécanismes moléculaires de la résistance et de la virulence bactériennes.

## Résumé

Le réseau RESAPATH, créé en 1982, collecte les données d'antibiogrammes de bactéries animales provenant de quatre-vingt seize départements français. Elles sont issues d'animaux malades traités par les vétérinaires en clientèle. Sous la gouvernance de l'Anses, le RESAPATH est co-animé par les laboratoires de Lyon et de Ploufragan-Plouzané, et de nombreux dispositifs (dont l'organisation d'essais inter-laboratoires annuels) fiabilisent la qualité des données recueillies.

Le RESAPATH est membre de l'Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (ONERBA), qui fédère seize réseaux de surveillance de l'antibiorésistance chez l'Homme, en ville et à l'hôpital. Cette intégration assure une vision conjointe des données humaines et animales, particulièrement importante dans un contexte où les efforts pour la réduction des taux de résistance doivent nécessairement être couplés.

De plus, la surveillance phénotypique du RESAPATH est très étroitement associée à une surveillance moléculaire, qui permet d'évaluer la portée des enjeux de santé publique lorsque des mécanismes de résistance ou des clones bactériens identiques sont retrouvés chez l'Homme et l'animal (BLSE, SARM, ...). Le RESAPATH est également pilote de la mesure n°11 du Plan EcoAntibio et constitue un point de référence national pour le suivi de l'antibiorésistance animale en lien avec les démarches de maîtrise des usages d'antibiotiques en médecine vétérinaire.

Le périmètre du RESAPATH augmente encore en 2014 (progression ininterrompue depuis 2005). En 2014, il compte 69 laboratoires adhérents (67 en 2013) et a collecté 36 989 antibiogrammes (33 428 en 2013). La répartition des antibiogrammes par espèce animale est la suivante : bovins (27,7 %), volaille (22,2 %) et chiens (18,9 %). Les équidés restent en 4<sup>ème</sup> position (8,9 %), suivis des porcs (7,6 %) et des chats (5,2 %).

S'agissant de la résistance aux céphalosporines à large spectre (C<sub>3</sub>G/C<sub>4</sub>G), les taux les plus élevés se situent entre 5 % et 10 % et concernent les veaux, les chiens/chats et les équidés. Une décroissance importante est observée chez les poules/poulets, porcs et dindes, contrairement aux veaux.

S'agissant de la résistance aux fluoroquinolones, les taux de résistance sont plus élevés que ceux aux C<sub>3</sub>G/C<sub>4</sub>G, mais une tendance à la baisse (bovins, chiens) ou à la stabilisation (autres espèces) est observée. S'agissant des autres antibiotiques, des tendances à la baisse sont observées depuis 2006 pour la plupart des antibiotiques dans toutes les filières.

Les analyses moléculaires montrent que la problématique des transferts animal/Homme diffère selon la bactérie. Des clones humains de *S. aureus* résistants à la méticilline (SARM) sont retrouvés chez le chien tandis que ce sont principalement des plasmides (dont ceux conférant une résistance aux C<sub>3</sub>G/C<sub>4</sub>G) qui peuvent l'être pour les entérobactéries. Par ailleurs, le SARM est très rarement isolé de prélèvements infectieux animaux en France.

# SURVEILLANCE EUROPÉENNE DE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES DANS LE CADRE DE LA DIRECTIVE ZONOSE : ÉVOLUTIONS, MISE EN PLACE ET RÉSULTATS

## Agnès PERRIN-GUYOMARD

Laboratoire de Fougères - Anses

Agnès PERRIN a intégré le laboratoire de l'Anses Fougères en 1998 pour étudier l'impact des antibiotiques sur la diversité et les fonctions du microbiote intestinal. Elle a par ailleurs pris en charge les activités de surveillance de l'antibiorésistance chez les bactéries indicatrices *Escherichia coli* et *Enterococcus* isolées chez l'animal sain à l'abattoir ou dans les aliments. Depuis 2015, elle est responsable du LNR résistance antimicrobienne.

## Sophie GRANIER

Laboratoire de sécurité des aliments - Anses

Sophie GRANIER a rejoint l'Anses en 2005 pour participer au programme national de surveillance de l'antibiorésistance des bactéries isolées en santé animale et dans les aliments. Elle est en charge de la surveillance de l'antibiorésistance des salmonelles. Elle assure la suppléance du responsable du LNR résistance antimicrobienne. Représentante de la France pour les questions d'antibiorésistance au sein du réseau scientifique zoonoses de l'Efsa, elle prend en charge la transmission annuelle des données françaises d'antibiorésistance.

## Résumé

La surveillance de l'antibiorésistance chez les bactéries commensales et zoonotiques est réglementée au sein de l'Union européenne par la directive 2003/99/CE. La décision 2013/652 complète ce dispositif et harmonise les systèmes de surveillance entre chaque état membre. La surveillance est organisée alternativement tous les deux ans chez les volailles (poulets de chair, poules pondeuse et dindes) et chez les animaux de boucherie (bovins et porcins). La résistance aux antimicrobiens est évaluée par la mesure des concentrations minimales inhibitrices (CMI) sur un nombre de souches défini. Les espèces bactériennes à surveiller sont *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* spp. et *E. coli*. Chaque État membre doit transmettre annuellement l'ensemble de ses données de surveillance à l'Efsa. Depuis janvier 2015, la détection des *E. coli* résistantes aux céphalosporines de 3ème génération (C3G), par production de BLSE, AmpC plasmidique ou carbapénémase est rendue obligatoire dans les prélèvements de caeca à l'abattoir et dans les viandes à la distribution. Les résultats des États membres sont publiés par l'Efsa en janvier de l'année N+2.

Concernant la France, les faits marquants à retenir de cette campagne 2014 dans la filière volailles sont : i) aucune variation significative des pourcentages de résistances chez *C. jejuni* ; ii) une confirmation de la diminution observée depuis 2011 du pourcentage de résistance aux C3G chez *E. coli* isolés de poulets de chair, sans que cette diminution ne soit significative ; iii) une augmentation significative en revanche de la résistance aux fluoroquinolones depuis 2012 chez les *E. coli* isolés de ces mêmes poulets de chair ; iv) aucune résistance acquise chez une majorité des salmonelles issues des filières avicoles (salmonelles de type sauvage), observation particulièrement vraie pour les poulets de chairs et leur viandes.

En 2016, un réseau de laboratoires agréés par la DGAI et animé par le LNR résistance antimicrobienne de l'Anses sera constitué en santé animale et en hygiène alimentaire afin de diffuser la méthode spécifique de recherche des *E. coli* BLSE/pAmpC/carbapénèmase dans les caeca et dans les viandes.

A ce jour, la surveillance active de l'antibiorésistance en France n'a mis en évidence aucun danger de santé publique majeur, tels que les *E. coli* producteurs de carbapénèmases ou les *Salmonella* Kentucky CIP-R dans ses filières de production nationale.

## ANTIBIORÉSISTANCE EN EAUX DE RIVIÈRE : PREMIERS RÉSULTATS DANS LE NORD-OUEST DE LA FRANCE

### **Sandrine BARON**

Laboratoire de Ploufragan-Plouzané - Anses

Docteur en écologie microbienne, elle a coordonné à l'Afsset puis à l'Anses le programme national de recherche Environnement Santé Travail et le Bulletin de veille scientifique Environnement Santé Travail. Elle a rejoint l'unité Mycoplasmologie-Bactériologie du Laboratoire Anses de Ploufragan en juin 2011 pour travailler comme chercheur sur la thématique de l'antibiorésistance.

### **Résumé**

*Sandrine Baron, Eric Jouy, Emeline Larvor, Odile Balan, Isabelle Kempf*

*Anses, Laboratoire de Ploufragan/Plouzané - Unité Mycoplasmologie - Bactériologie, 22440 Ploufragan, France*

Le milieu aquatique (rivières, lacs, mers...) constitue un lieu privilégié de contacts et d'échanges génétiques entre des bactéries de même espèce ou appartenant à des espèces voire des genres différents, originaires de différents écosystèmes (homme, animal, environnement). Il favorise ainsi la dissémination des gènes de résistance aux antibiotiques. Cependant, le suivi des bactéries résistantes dans les différents milieux aquatiques n'est inclus dans aucune surveillance réglementaire en France, les données sont donc très parcellaires et aucune méthode d'analyse n'est standardisée.

L'objectif de notre étude était (i) de proposer une sélection pertinente d'indicateurs de la dissémination de la résistance aux antimicrobiens, et (ii) de disposer de premières informations sur la présence de bactéries résistantes dans des eaux de rivière.

En 2014, 14 rivières du Nord-Ouest de la France ont été échantillonnées à deux reprises (hiver et été). Pour chaque prélèvement d'eau, la mise en culture sur milieux supplémentés ou non a permis la recherche et la quantification des *Aeromonas* totaux et ceux résistants à la tétracycline (*Aeromonas*<sup>R-TET</sup>) ou au mélange triméthoprimé-sulfamide (*Aeromonas*<sup>R-SXT</sup>), des *Enterococcus* totaux et ceux résistants à la tétracycline (*Enterococcus*<sup>R-TET</sup>) ou à l'érythromycine (*Enterococcus*<sup>R-ERY</sup>). Les proportions de bactéries résistantes ont ensuite été calculées pour chaque couple bactérie-antibiotique. Les *Escherichia coli* résistants aux céphalosporines de troisième génération, par production de bêta-lactamases à spectre étendu (*Ec*<sup>BLSE</sup>), ont été recherchés uniquement pendant la campagne estivale.

Sur l'ensemble des 28 prélèvements, la proportion moyenne d'*Aeromonas*<sup>R-TET</sup> était de 10,2 %. Des *Aeromonas*<sup>R-TET</sup> ont été détectés dans toutes les rivières en hiver et dans 13 des 14 rivières en été. Les *Aeromonas*<sup>R-SXT</sup> représentaient, en moyenne, 1,8 % de la population totale des *Aeromonas* avec des proportions plus élevées en hiver qu'en été (3,2 % vs 0,6 % ;  $p = 0,04$ ). Dans l'une des 14 rivières, il n'a pas été détecté d'*Aeromonas*<sup>R-SXT</sup> ni en hiver ni en été. Des *Enterococcus* résistants à l'érythromycine ou à la tétracycline ont été détectés dans les 14 rivières. La proportion d'*Enterococcus*<sup>R-ERY</sup> était supérieure en hiver (19,3 %) comparé à l'été (5,2 % ;  $p = 0,04$ ). Pour l'ensemble des prélèvements, le taux d'*Enterococcus*<sup>R-ERY</sup> représentait 12,3 %. La proportion des *Enterococcus*<sup>R-TET</sup> était en moyenne de 15,3 %, et aucune différence saisonnière n'a été mise en évidence.

Dans les prélèvements d'eaux collectés durant l'été 2014, des *Ec*<sup>BLSE</sup> ont été détectés dans huit des 14 rivières (densité  $\geq 10$  UFC par litre). Les analyses en cours sur les 25 isolats montrent qu'ils possèdent tous un gène codant pour la production de bêta-lactamase à spectre étendu de type bla<sub>CTX-M</sub>.

Cette étude nous a permis de valider les indicateurs présélectionnés : *Aeromonas*<sup>R-TET</sup>, *Aeromonas*<sup>R-SXT</sup>, *Enterococcus*<sup>R-TET</sup>, *Enterococcus*<sup>R-ERY</sup>. Ils sont en effet suffisamment fréquents (détection dans quasiment toutes les rivières) et à des taux (entre 2 et 15 %) permettant de mettre en évidence d'éventuelles variations au cours du temps.

La présence d'*Ec*<sup>BLSE</sup> dans de nombreuses rivières indique une dissémination importante de cette résistance dont il sera également possible de mesurer l'évolution.

Les différences saisonnières des proportions d'isolats résistants ainsi que les facteurs liés à la présence d'*E. coli* producteurs de BLSE sont à investiguer : origine endogène ou exogène au « système » rivière. Une meilleure compréhension du rôle des rivières dans la dissémination de l'antibiorésistance nécessite : (i) la réalisation de mesures à des fréquences plus élevées et sur un plus grand nombre de sites, (ii) l'identification de sites ou événements tels que rejets de station d'épuration, épandages d'effluents d'élevages...

Ces investigations devraient permettre d'identifier des sources de contamination du milieu aquatique par des bactéries et gènes de résistance ou par des antibiotiques susceptibles de sélectionner *in situ* des bactéries résistantes.

# MARQUEURS MOLÉCULAIRES DE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES DANS L'ENVIRONNEMENT

**Marie-Cécile PLOY**

UMR Inserm 1092, Faculté de médecine - Université de Limoges

Marie-Cécile PLOY, docteur en pharmacie, est professeur en microbiologie à l'université de Limoges. Elle dirige le département de microbiologie de l'hôpital de Limoges ainsi qu'une unité de l'Inserm. Sa recherche est ciblée sur les intégrons de résistance aux antibiotiques, éléments génétiques impliqués dans la dissémination de la résistance. Ses sujets de recherche sont i) le rôle de la réponse de détresse dans la résistance aux antibiotiques et ii) l'utilisation des intégrons comme biomarqueurs de la résistance dans les paramètres cliniques et environnementaux.

## Résumé

La résistance des bactéries aux antibiotiques et leurs modes de dissémination sont des problématiques majeures interpellant les gestionnaires du risque sanitaire, du corps médical, les scientifiques spécialistes du transfert de gènes, ainsi que les exploitants de centres d'activités de soins, de stations d'épuration et les gestionnaires de l'environnement. En parallèle de l'émergence clinique de bactéries multirésistantes (BMR), une augmentation globale de l'antibiorésistance dans l'environnement a été observée, Bien que les causes et les facteurs restent encore mal connus, cette augmentation est principalement attribuée à la pollution anthropique. L'implication de certains écosystèmes anthropiques (hôpitaux, stations d'épuration (STEP), fermes d'élevage,...) dans cette dissémination de la résistance a été démontrée à travers plusieurs travaux qui ont caractérisé à la fois ces écosystèmes comme des réservoirs de BMR, de gènes de résistance et d'éléments génétiques mobiles, mais aussi comme des plateformes d'échanges génétiques entre espèces bactériennes.

Des données récentes suggèrent que des gènes de résistance, prévalents chez les bactéries cliniques, peuvent être présents chez des espèces environnementales montrant que le résistome environnemental et les résistances chez les pathogènes ne sont pas indépendants. L'émission des rejets anthropiques dans l'environnement participerait donc à la dissémination de l'antibiorésistance. La difficulté réside actuellement dans la définition d'un indicateur de cette dissémination. Les intégrons sont des éléments génétiques impliqués dans la résistance des bactéries à Gram négatif aux antibiotiques. Ils sont très répandus chez l'homme, l'animal et dans l'environnement. Ils véhiculent sous forme de cassettes des gènes de résistance à quasiment toutes les familles d'antibiotiques. Le lien épidémiologique fort qui existe entre présence d'intégrons et multi-résistance aux antibiotiques suggère que les intégrons pourraient être un marqueur pertinent de dissémination de la résistance aux antibiotiques. Les intégrons sont ubiquitaires dans l'environnement. Ce caractère universel en fait des structures idéales dans les échanges entre le résistome de l'environnement et le microbiome de l'Homme et de l'animal.

Nous avons montré, par une approche métagénomique dans une série de matrices d'origines anthropiques et géographiques diverses, que l'utilisation de ce bio-marqueur intégrons permettait d'évaluer quantitativement et qualitativement le rôle de la pollution anthropique dans la dissémination des résistances aux antibiotiques.

# ÉVALUATION DYNAMIQUE ET/OU SPATIALE DE LA DISSÉMINATION DE LA RÉSISTANCE

## Christophe DAGOT

Ecole nationale supérieure des ingénieurs de Limoges (ENSIL) - Université de Limoges

Christophe DAGOT est professeur à l'Université de Limoges, à l'Ecole nationale supérieure d'ingénieurs de Limoges depuis 1994. Il est actuellement directeur adjoint de cet institut et chef du département Eau et Environnement. Il est en charge des cours sur le traitement des eaux usées et d'ingénierie chimique. Il est chercheur dans le laboratoire du Groupement de Recherche Eau, Sol, Environnement, (GRESE) de l'Université de Limoges en charge des collaborations internationales et de l'Axe B du laboratoire : Interactions entre les biomasses épuratoires et les micropolluants anthropiques ou naturels et leurs conséquences environnementales. Il a supervisé environ 20 doctorats (PhD), 18 masters et 5 Post-Doctorats travaillant sur la réduction des boues biologiques par prétraitements physiques ou oxydatifs, l'interaction entre les métaux et la matière organique (biologique) dans les procédés, le devenir des antibiotiques dans les procédés et l'environnement et la problématique des bactéries antibiorésistantes, et, en général, le traitement industriel et urbain de l'eau par des procédés biologiques ou avancés.

## Résumé

A cette fin, différents écosystèmes anthropisés ont été suivis en termes de contenus en intégrons de classe 1, 2 et 3, analysés en terme de quantité totale d'intégrons et de ratio intégrons/ARN 16S (dite abondance relative) et mis en regard de l'activité impactant (activité hospitalière, rejet de centres de soins / rejet urbain, bassin versant, unité de traitement et d'assainissement des eaux, filière de production bovine,...). Les objectifs sont alors triples : valider la méthode de suivi dans l'environnement d'une « antibiorésistance globale », caractériser les différentes typologies de rejets en termes d'intégrons ou de cassettes, apporter des informations sur la dissémination de l'ABR dans l'environnement et au travers des procédés de traitement. Ainsi, les conclusions de ces différentes études montrent que :

- la quantification des intégrons telle qu'effectuée apporte des informations sur l'occurrence de bactéries antibiorésistances,
- les hôpitaux sont des lieux spécifiques (hot-spot) de rejet de bactéries résistantes au travers de leurs rejets d'activités avec un marquage spécifique en termes de cassettes de résistance,
- les corrélations entre contenu des rejets en antibiotiques et le contenu en germes de résistance n'est pas évident, tendant à montrer que les transferts de germes ne sont pas majoritaires dans les effluents,
- les traitements biologiques des stations d'épuration permettent un « abattement » du nombre d'intégrons à une valeur de rejet identique à celle d'un effluent urbain, la dilution ayant certainement un impact car les procédés actuels de traitement des effluents, ou les traitements avancés type membranaire, ne sont pas spécifiques des bactéries résistantes, avec des abattements classiques des opérations unitaires mises en place, mais

- il semble y avoir une possibilité d'enrichissement des boues biologiques épuratrices alimentée par un effluent hospitalier,
- la recherche d'intégrons dans les biofilms épilithiques tout au long d'un cours d'eau, de la source au rejet, ne démontre pas formellement une accumulation de germes résistants, bien que les rejets des stations d'épuration semblent parfois impactants.

## CONCLUSION ET PERSPECTIVES

### **Marc MORTUREUX**

Directeur général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail - Anses

Marc MORTUREUX a exercé des responsabilités aussi bien dans le secteur public que dans le privé : Peugeot, Technip géoproduction, Compagnie générale de géophysique, Airparif. Il a dirigé le Laboratoire national de métrologie et d'essais (LNE). Il a fait partie de l'équipe dirigeante de l'Institut Pasteur de 2006 à 2008, avant de diriger le cabinet du secrétaire d'État chargé de l'industrie et de la consommation. Il dirige l'Anses depuis 2010.