

MINISTÈRE DE L'ENVIRONNEMENT, DE L'ÉNERGIE ET DE LA MER, EN CHARGE DES RELATIONS INTERNATIONALES SUR LE CLIMAT



T

H

É

M

A

Essentiel

Antibiorésistance et environnement

FEVRIER 2017

Si la résistance des bactéries à des antibiotiques est un phénomène naturel qui a toujours existé, son impact sur la santé publique est aujourd'hui préoccupant. Le nombre de décès directement liés à l'antibiorésistance pourrait atteindre 10 millions par an dans le monde à l'horizon 2050. L'OMS affirme aujourd'hui que la résistance à des antibiotiques constitue l'une des plus graves menaces pesant sur la santé mondiale.

L'ANTIBIORESISTANCE, UN PHENOMENE MONDIAL QUI S'AMPLIFIE

La découverte des antibiotiques, de l'euphorie à l'inquiétude

Les antibiotiques sont des substances naturellement synthétisées par les micro-organismes pour assurer leur défense. Les premiers antimicrobiens employés sont le Trypan Röd (anti-parasitaire) et le Salvarsan (anti-syphilitique) découverts en 1903 et 1909 par Paul Ehrlich. Mais ce n'est qu'après la découverte de la pénicilline par Alexandre Fleming en 1928 qu'ils ont été extraits puis utilisés massivement en médecine humaine et vétérinaire. Dès cette époque, et très rapidement, le phénomène de résistance des bactéries cibles a été mis en évidence. Néanmoins, la découverte constante de nouvelles molécules a longtemps masqué l'importance de prévenir l'apparition de résistances bactériennes (cf. tableau 1).

Autrefois considérés comme des molécules « miraculeuses » qui permettraient à l'humanité d'éradiquer définitivement les pathologies infectieuses d'origine bactérienne, les antibiotiques ont été d'autant plus utilisés qu'ils ont de multiples propriétés. Ils sont efficaces comme désinfectants, ou conservateurs, mais aussi comme facteurs de croissance grâce à leur action sur la flore intestinale qui

Antibiotique	Année de mise sur le marché	Année de détection des premières résistances acquises (espèces concernées)
Pénicilline	1943	1940 (<i>Staphylococcus aureus</i>)
Streptomycine	1947	1946 (<i>Shigella spp</i>)
Tétracycline	1952	1953 (<i>Shigella dysenteriae</i>)
Méticilline	1960	1961 (<i>Staph. aureus</i>)
Acide nalidixique	1964	1966 (<i>Escherichia coli, Shigella spp</i>)
Gentamicine	1967	1969 (<i>Staph. aureus</i>)
Vancomycine	1972	1987 (entérocoques)
Céfotaxime	1981	1981 (<i>Enterobacter cloacae, Pseudomonas aeruginosa</i>)* 1983 (<i>Klebsiella pneumoniae</i>)**
Linézolide	2000	1999 (<i>Enterococcus faecium</i>)
Daptomycine	2003	1991 (<i>Staph. aureus</i>)

* Hyperproduction de céphalosporinase AmpC
** Béta-lactamase à spectre étendu

Tableau 1 : [Haut conseil de la Santé Publique, 2010], dates de mise sur le marché et d'apparitions des premières résistances pour les principales molécules antibiotiques

augmenterait la disponibilité des nutriments et de l'énergie pour l'animal.

Actuellement, les décès liés aux bactéries multi-résistantes se multiplient et très peu de nouvelles molécules antibiotiques sont attendues dans un avenir proche. Le phénomène ne pouvant plus être facilement contrôlé, la communauté scientifique évoque une ère post-antibiotiques.

Les chiffres sont inquiétants, particulièrement dans notre pays, un des plus gros consommateurs d'antibiotiques au monde : l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé estime que la sur-consommation d'antibiotiques en France entraîne une dépense injustifiée de plus de 71 millions d'euros (données 2014).

Une étude de l'InVS en 2015 rapporte ainsi 158 000 infections à bactéries résistantes tous les ans pour 12 500 décès en France.

Une mobilisation globale contre l'antibiorésistance

Alors que le phénomène de résistance bactérienne est devenu préoccupant dès le début des années quatre-vingt-dix, ce n'est qu'en 2003 que l'organisation mondiale de la santé (OMS) a officiellement alerté sur les impacts de cette utilisation massive en recommandant aux éleveurs de ne plus utiliser les

antibiotiques comme facteurs de croissance et de les utiliser prudemment en thérapeutique. Son action, coordonnée avec celle de l'organisation mondiale de la santé animale (OIE), se structure autour d'un message, le concept « Un seul monde, une seule santé » (One Health) et un plan mondial de lutte contre l'antibiorésistance lancé en mai 2015. Prenant la mesure du problème, le conseil de l'Union européenne a de son côté recommandé dès 2002 une utilisation prudente des antimicrobiens en médecine humaine et a interdit l'usage des antibiotiques comme facteurs de croissance en médecine animale dans l'Union européenne en 2006. La Commission a lancé en 2011 un « plan d'action pour combattre les menaces croissantes de la résistance aux antimicrobiens ». En France, les initiatives se multiplient depuis le début des années 2000. Ainsi, plusieurs plans pour contrôler la prescription des antibiotiques ont été mis en œuvre par les ministères en charge de la santé et de l'agriculture. En 2016, des travaux interministériels ont abouti à une feuille de route afin de maîtriser l'antibiorésistance.

L'un des axes de ces mobilisations est le renforcement des connaissances pour comprendre et lutter contre la diffusion de la résistance bactérienne dans l'environnement.

LA CONTAMINATION DES MILIEUX PAR LES ANTIBIOTIQUES, LEURS RÉSIDUS ET LES GÈNES DE RÉSISTANCE

La contamination du milieu aquatique

Les eaux sont largement contaminées par les antibiotiques, leurs résidus, les bactéries et gènes de résistance en provenance d'une source principale, les stations d'épurations urbaines. À titre d'exemple, l'agglomération parisienne rejette dans ses eaux usées entre 40 et 100 mg de bactéries par litre avec une proportion de 30 à 50 % de bactéries résistantes.

Le programme multidisciplinaire Seine Aval (zone atelier Seine, travaux de Fabienne Petit, 2012) a confirmé que la concentration en antibiotiques dans les eaux de rivière augmentait avec la pression anthropique, notamment en aval de maisons de retraites où les traitements sont fréquents (figure 1).

Par ailleurs, les recherches de molécules antibiotiques dans la Risle ont confirmé que la pénicilline, qui représente la quasi-totalité du volume prescrit en ville, a été moins détectée que d'autres antibiotiques (quinolones, céphalosporines, sulfonamides ou macrolides). Une faible dégradabilité semble être le facteur principal de la persistance des antibiotiques dans l'environnement.

Selon des résultats complémentaires obtenus par Christophe Dagot sur le site de Sipibel (Site pilote de Bellecombe), ces antibiotiques et résidus retrouvés dans les effluents hospitaliers ou urbains peuvent s'accumuler dans les biofilms ou les sédiments. Les concentrations sont encore inconnues, mais la proximité des bactéries dans ces milieux confinés et

Contamination en antibiotiques le long du continuum agricole

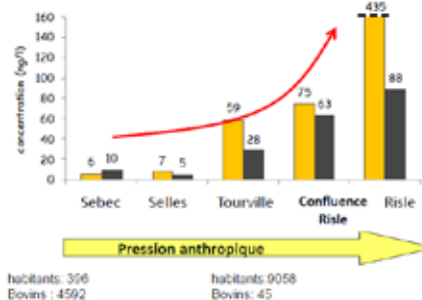


Figure 1 : [Fabienne Petit - colloque du 15 juin 2016]. Concentration cumulée de 34 molécules (au seuil de détection de 1 ng.L) recherchées dans 5 sites plus ou moins anthropisés.

la pression de sélection liée aux antibiotiques pourraient favoriser les échanges de gènes.

La concentration en bactéries résistantes s'est aussi révélée plus importante aux abords des points de rejets : 26% des *Escherichia coli* sont résistantes en amont, dans les vasières de la Risle, contre un taux beaucoup plus faible, voire nul en aval. En revanche, des gènes responsables de la résistance, les intégrons, ont été détectés jusque dans les vasières de l'estuaire, loin de leur source d'émission.

Christophe Dagot confirme que les effluents anthropiques sont sources d'intégrons (système de capture, de dissémination et d'expression des gènes chez les bactéries) porteurs de gènes de résistance et que parmi les activités humaines, c'est l'hôpital qui induit la pression de sélection la plus forte avec des bactéries dans les effluents ayant une probabilité élevée d'être multirésistantes (cf. figure 2).

Ces travaux démontrent également que les souches bactériennes multirésistantes disparaissent plus rapidement dans l'eau que les autres bactéries. Ces souches, sélectionnées dans le tube digestif des animaux ou de l'homme, ont en effet un désavantage évolutif et subissent un stress important en arrivant dans l'environnement. En revanche, elles peuvent constituer des biofilms (communautés multicellulaires sécrétant une matrice adhésive protectrice), et transférer ainsi leurs gènes à des bactéries environnementales. Cet événement qui concourt à la diffusion de la résistance dans le milieu est rare, mais probable.

Ces travaux font état d'un enrichissement progressif du résistome environnemental (ensemble des gènes de résistance dans les populations bactériennes) et de la prédominance de la contamination due au traitement des humains par rapport au traitement des animaux. Dans la littérature, d'autres publications établissent également une corrélation claire entre la consommation d'antibiotiques dans les hôpitaux et la présence de gènes de résistance dans l'environnement.

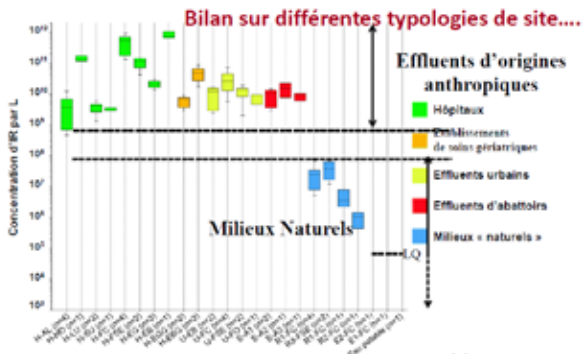


Figure 2 : [Christophe Dagot - colloque du 15 juin 2016]. Concentration en Intégrons porteurs de gènes résistants (IR) sur différents sites.

LA CONTAMINATION DES SOLS

L'environnement héberge une quantité et une diversité importantes de bactéries. Le sol est probablement le milieu le moins exploré : on estime qu'à peine 1% de cette diversité est connue. Un hectare de sol renferme ainsi plus d'une tonne et demie de bactéries. Il est probable que les eaux contaminées contribuent à enrichir ce milieu en antibiotiques ou en bactéries résistantes (cf. figure 3).

Les premiers résultats des travaux de Pascal Simonet (2014) démontrent qu'après épandage de fumiers, le fort développement de résistances aux antibiotiques est lié aux bactéries déjà soumises hors sol à des antibiotiques et non pas aux résidus d'antibiotiques eux-mêmes. Ces résultats restent à confirmer, car les données sur le sujet restent peu nombreuses et, en raison d'une extraction délicate, il est difficile de doser les antibiotiques et leurs résidus dans le sol.

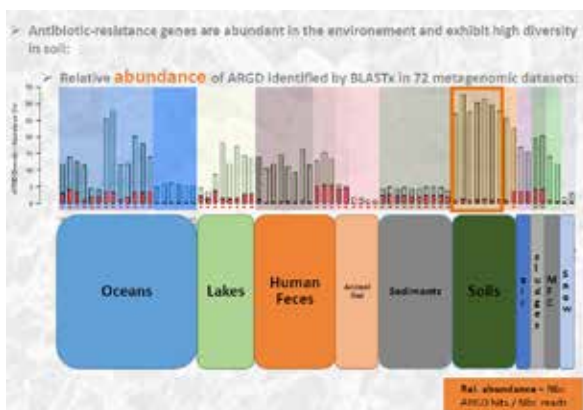


Figure 3 : [Rapport du Dr. Carlet]. Abondance relative des gènes de résistance dans l'environnement et réservoirs potentiels de nouvelles molécules antibiotiques. De gauche à droite : océans, lacs, fèces humaines, fèces animales, sédiments, sols, air, boues, matières fertilisantes, neige

Par ailleurs, un lien entre la résistance aux métaux lourds et la résistance aux antibiotiques des bactéries du sol est très fortement suspecté. On parle alors de résistance « associée » et ceci concernerait aussi les biocides et éventuellement les pesticides.

LA CONTAMINATION DE LA FAUNE SAUVAGE

De nombreuses publications montrent que la faune sauvage constitue un réservoir important de bactéries résistantes aux antibiotiques, de nombreux marqueurs d'antibiorésistance ont été identifiés dans certaines espèces.

L'hypothèse d'une transmission à l'homme n'est pas confirmée, mais il est difficile de l'écarter. Les bactéries naturellement résistantes sont très fréquemment présentes dans l'environnement, elles peuvent infecter directement des humains, ou servir de réservoirs pour des gènes de résistance. Elles contribuent ainsi à l'enrichissement du pool de gènes de résistance portés par les bactéries pathogènes pour l'homme. Selon le groupe Environnement qui a participé à la rédaction du rapport du Dr. Carlet (2015), la très grande majorité des entérobactéries multirésistantes actuellement isolées est le résultat d'un tel processus. Marion Vittecoq souligne dans sa revue bibliographique sur l'antibiorésistance dans la faune sauvage (2016) le lien fort entre activités humaines et présence de bactéries résistantes dans la faune sauvage. Cette dernière constitue donc un réservoir potentiel de dissémination de bactéries résistantes, vers les animaux domestiques et les humains.

LES SOLUTIONS POUR LUTTER CONTRE LA CONTAMINATION DE L'ENVIRONNEMENT

Des traitements tertiaires (oxydation avancée, filtration) pour la diminution des bactéries résistantes ou des résidus médicamenteux existent pour la dépollution des eaux, par exemple en sortie de station d'épuration. Dans les sols, éliminer la contamination est cependant plus difficile, même si certains mécanismes intrinsèques de dépollution, par sur-activité microbienne en présence du polluant, sont parfois constatés, comme l'a mis en évidence l'équipe d'E. Barriuso (2005) pour l'atrazine, un pesticide actuellement interdit.

Une seconde solution est l'inactivation de la molécule au moment de son rejet. Ce procédé existe pour certains anti-cancéreux, mais pas encore pour les antibiotiques.

Les boues urbaines, vecteurs d'une grande diversité de résidus médicamenteux, représentent cependant moins de 6% des apports organiques sur les sols agricoles et sont souvent traitées avant épandage, contrairement aux effluents

d'élevage majoritairement épandus bruts ou après simple stockage (D. Patureau).

L'Ademe (2007) a démontré que les antibiotiques sont très présents dans les effluents d'élevage et de manière concomitante dans les sols. Même s'il existe peu de données sur le devenir des antibiotiques au cours de la méthanisation et du compostage (notamment sur les mécanismes et la formation de résidus liés), ces deux traitements sont susceptibles d'atténuer la contamination. De récents résultats de recherche (2012) ont ainsi montré que le compostage présentait des résultats très variables dépendant des antibiotiques (réduction nulle pour la sulfaméthazine à totale pour d'autres molécules) et qu'il présentait souvent des performances plus élevées que la méthanisation. Le compostage est cependant plus efficace que le simple stockage en tas pour réduire les teneurs en bactéries résistantes présentes au départ dans les effluents, comme le montre l'exemple de la résistance à la tétracycline (figure 4).

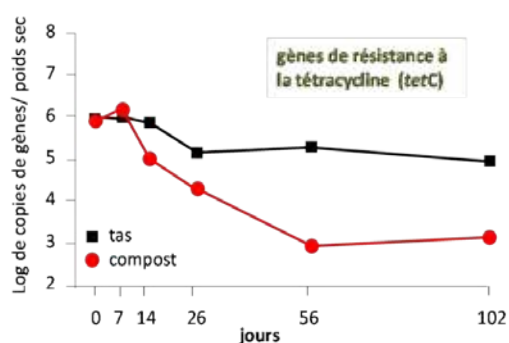


Figure 4 : [Anne-Marie Pourcher - colloque du 15 juin 2016]. Comparaison des abattements en gènes de résistance à la tétracycline pour un tas simple ou un compostage.

Même si ces procédés sont intéressants pour limiter la contamination des milieux, des incertitudes sur les mesures des concentrations subsistent cependant en raison de la formation de résidus liés et de la faible performance des techniques d'extraction.

La dernière solution, plus simple et sans doute moins coûteuse, pour lutter contre l'antibiorésistance, reste la diminution de l'usage. C'est l'objectif du plan de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire visant à préserver l'efficacité des antibiotiques (Ecoantibio). D'après les premières tendances communiquées par l'ANSES, une diminution de 20% de la consommation des antibiotiques a été réalisée sur les 4 premières années du plan (2012-2015). En santé humaine, les actions des plans successifs pour lutter contre l'antibiorésistance (2002, 2007 et 2011) ont permis la diminution de la consommation des antibiotiques dès 2002, mais elle tend à réaugmenter depuis 2010. La résistance augmente également, sauf sur certaines bactéries comme les pneumocoques. En 2016, l'antibiorésistance a été le premier sujet confié au Comité interministériel pour la santé et des travaux ont été pilotés par un délégué à l'antibiorésistance.

La réduction d'usage des antibiotiques pourrait également être appuyée par le développement de techniques alternatives comme la thérapie par les phages (des virus infectant les bactéries), la vaccination, l'amélioration de l'hygiène et de la conduite d'élevage.

CONCLUSION

La contamination des milieux par les antibiotiques, leurs résidus et les bactéries résistantes, contribue au développement de l'antibiorésistance et favorise la contamination de l'humain. Cependant, la connaissance de cette contamination et de l'efficacité des moyens de lutte est insuffisante. Conformément aux conclusions du rapport du Dr. Jean Carlet (juin 2015), le CGDD et la DGPR ont mobilisé la communauté scientifique autour de trois questions principales :

- Quelle est la contamination des différents compartiments par les antibiotiques, leurs résidus et les bactéries résistantes ?
- Quels sont les mécanismes de sélection et de transmission de l'antibiorésistance dans l'environnement ?
- Quelles sont les solutions efficaces pour lutter contre cette contamination de l'environnement ?

Les auteurs : Hélène Soubelet et Guillaume Morel (mission biodiversité et gestion durable des milieux, DRI)

Les contributeurs : Céline Couderc-Obert (DRI), Christophe Dagot (Inserm), Dominique Patureau (Inra), Fabienne Petit (CNRS), Marie-Cécile Ploy (Inserm), Anne-Marie Pourcher (Irstea), Pascal Simonet (Ecole Centrale de Lyon), Marion Vittecoq (Tour du Valat), J.M Azanowski (DGS), O. Debaere (DGAL).

Dépôt légal : février 2017

Impression : SG/SPSSI/ATL2 utilisant du papier issu de forêts durablement gérées.

commissariat général au développement durable

Direction de la recherche de l'innovation
Tour Séquoia
92055 La Défense cedex

www.developpement-durable.gouv.fr

