



# Impact de l'environnement aquatique sur l'antibiorésistance

Fabienne Petit

CNRS UMR M2C, Normandie Université// UMR METIS UPMC Sorbonne Universités





## Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

**Intervenant :** Petit Fabienne

**Titre :** Impact de l'environnement aquatique sur l'Antibiorésistance

L'orateur ne souhaite pas répondre

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

OUI  NON

OUI  NON

OUI  NON

OUI  NON

# Les antibiotiques et les gènes de résistance aux antibiotiques dans l'environnement : une histoire ancienne

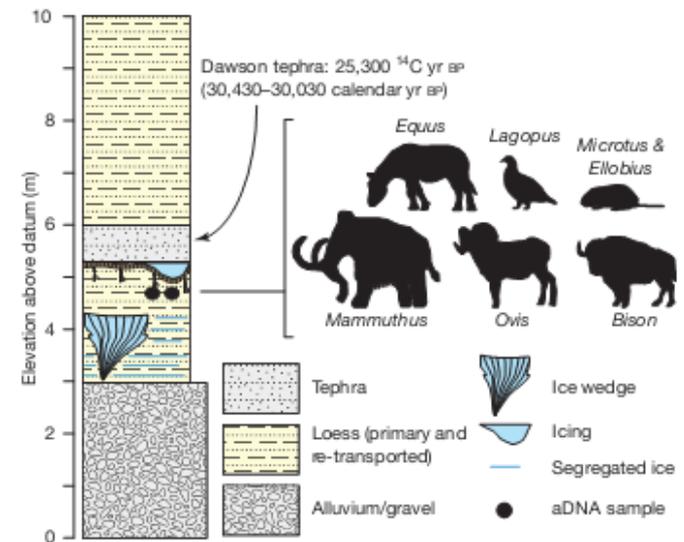
- Présence d'antibiotiques et des gènes de résistance dans l'environnement, bien avant leur usage en thérapie humaine et animale (D'Costa et al., 2011; Bhullard et al., 2012)
- .... à des concentrations *in situ*, pour lesquelles l'effet bactéricide ou bactériostatique, emblématique de ces molécules, n'est pas observé (Aminov, 2009 ; Allen, 2010).

## LETTER

doi:10.1038/nature10388

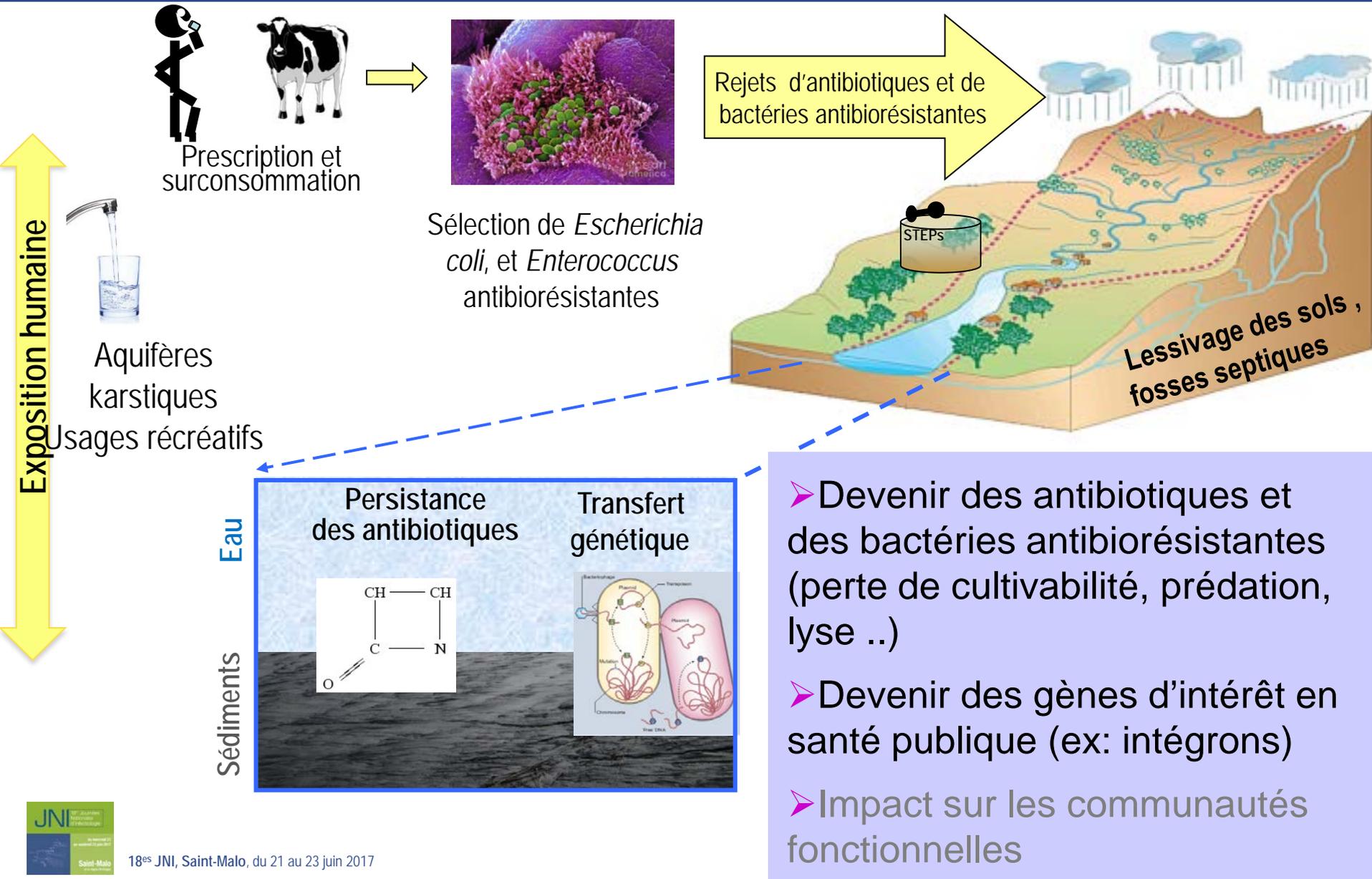
### Antibiotic resistance is ancient

Vanessa M. D'Costa<sup>1,2\*</sup>, Christine E. King<sup>3,4\*</sup>, Lindsay Kalan<sup>1,2</sup>, Mariya Morar<sup>1,2</sup>, Wilson W. L. Sung<sup>4</sup>, Carsten Schwarz<sup>3</sup>, Duane Froese<sup>5</sup>, Grant Zazula<sup>6</sup>, Fabrice Calmels<sup>5</sup>, Regis Debruyne<sup>7</sup>, G. Brian Golding<sup>4</sup>, Hendrik N. Poinar<sup>1,3,4</sup> & Gerard D. Wright<sup>1,2</sup>



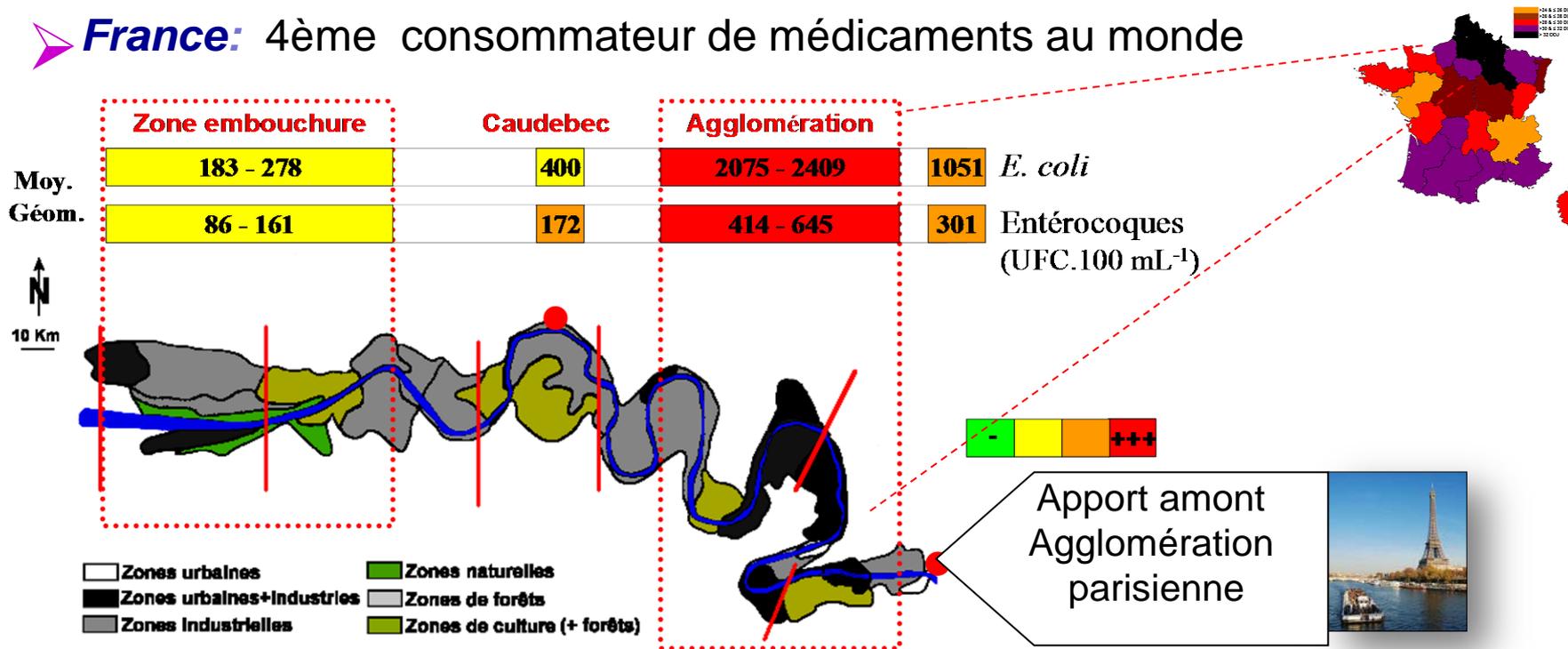
Gènes codant les voies de biosynthèse des antibiotiques ou les mécanismes de résistance aux antibiotiques dans des carottes glaciaires datant du Pleistocène (30 000 ans) . D'Costa et al., 2011

# L'antibiorésistance bactérienne : une problématique environnementale et de santé publique



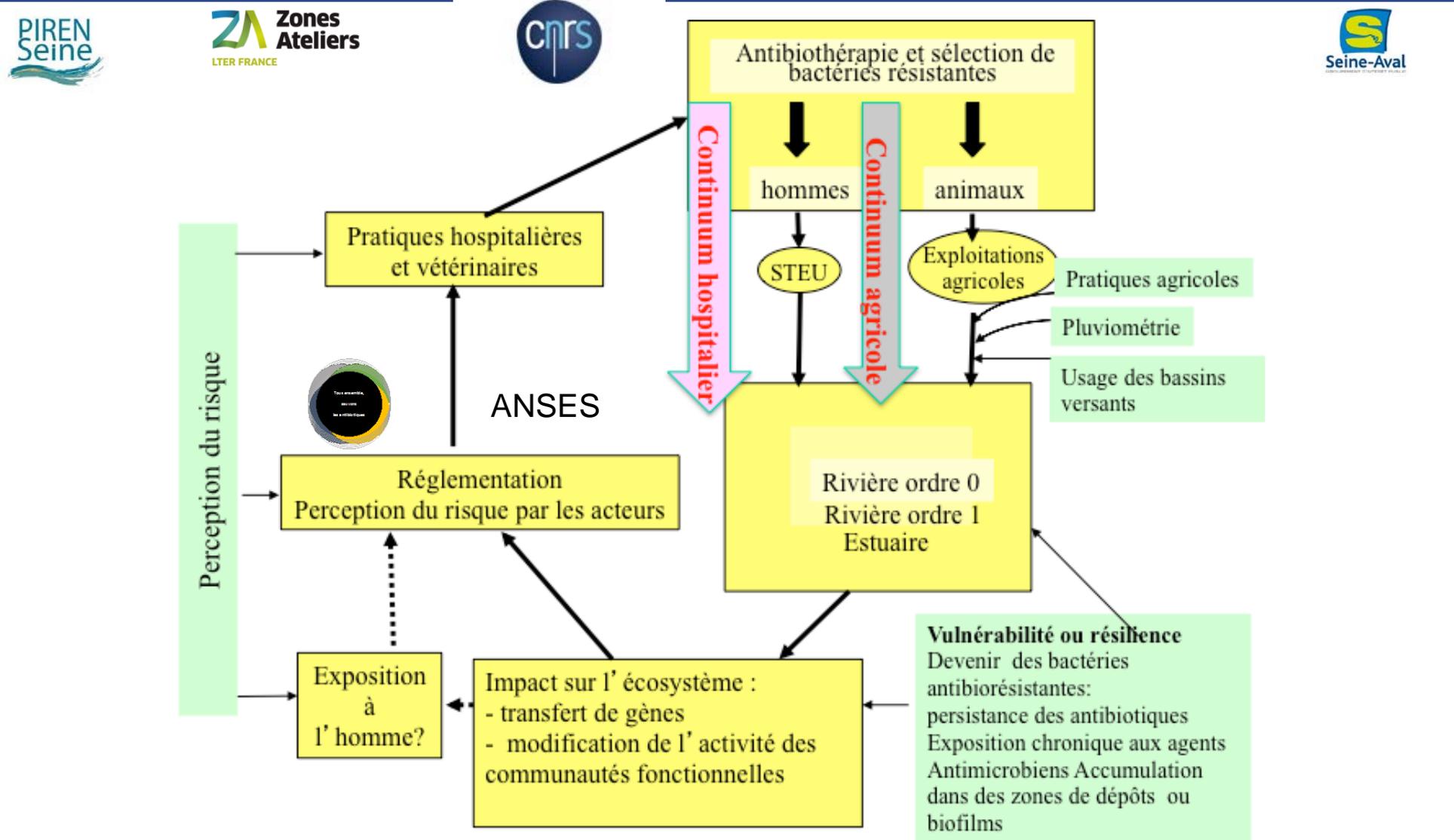
# Vulnérabilité de l'estuaire de Seine à la contamination par des antibiotiques et des bactéries antibiorésistantes

➤ **France:** 4ème consommateur de médicaments au monde



- *L'estuaire de Seine*, un des estuaires les plus anthropisés d'Europe (30% de la population française)
- Contamination de l'eau en antibiotiques: 40 ng.L<sup>-1</sup> à 100 ng.L<sup>-1</sup>
- Contamination permanente en souches d'*E. coli* antibiorésistantes :30 à 56 %, dont 11% contenant un intégron clinique de classe 1

# La démarche DPSIR : du constat scientifique à des propositions de mesures d'aide à la décision



Forces motrices, Pression, Etat, Impact, Réponses

# Prescriptions et contamination des effluents hospitaliers

## Maison de retraite



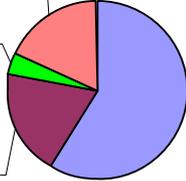
180 résidents  
10 ans en moyenne

Macrolides

Quinolone

fluoroquinolone

Cephalosporin



Penicillin

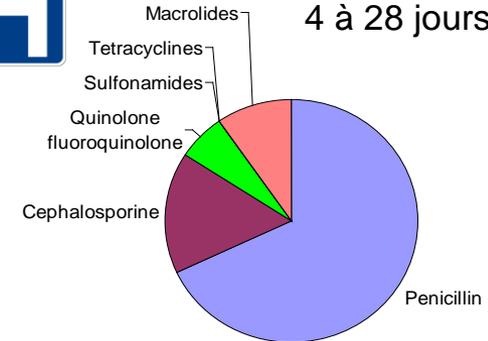


Centre médical



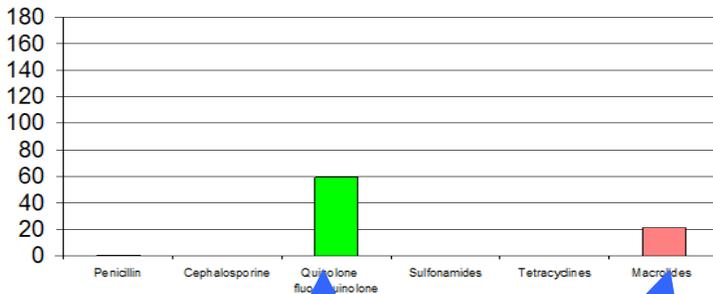
## Hôpital

87 patients  
4 à 28 jours



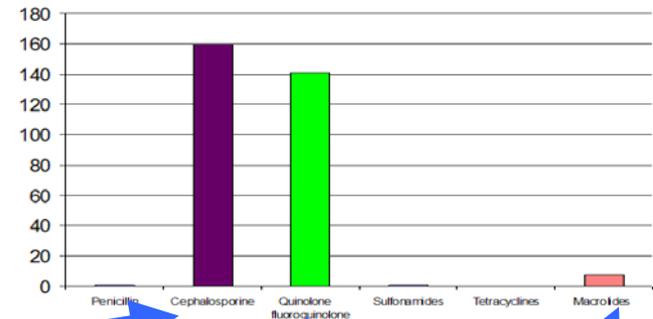
➤ Pénicilline majoritairement prescrite

Antibiotic concentration in effluent ( $\mu\text{g.L}^{-1}$ )



Quinolone

Macrolides



Céphalosporine

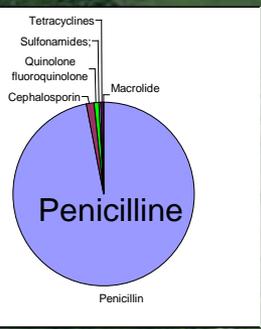
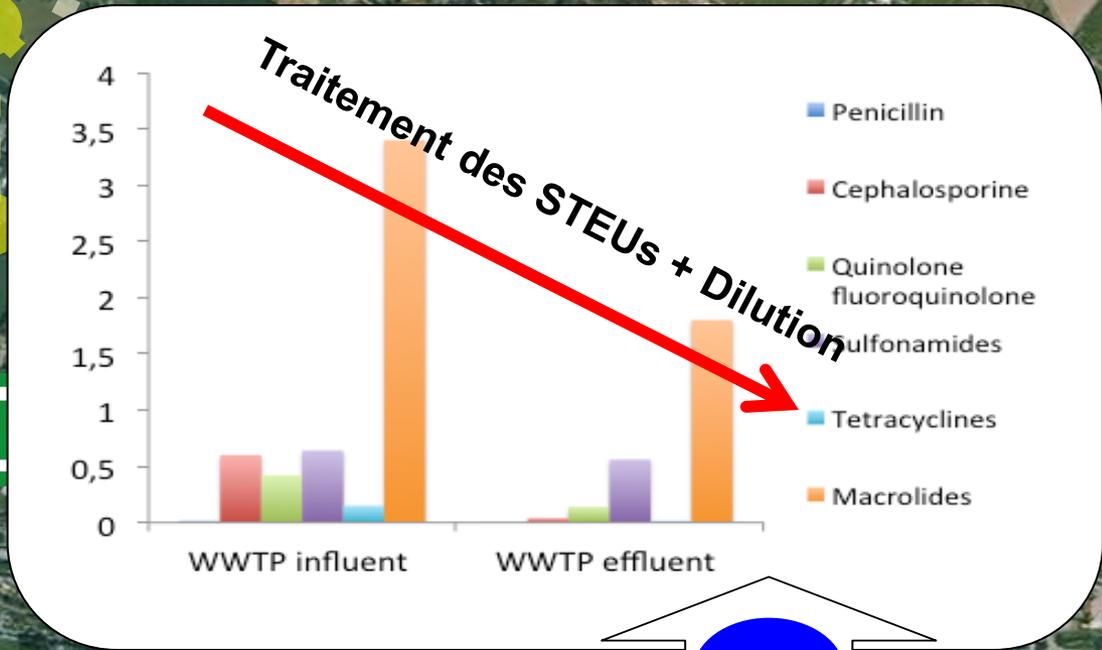
Quinolone

Macrolides

➤ Dans les effluents hospitaliers, les antibiotiques les plus persistants sont détectés : quinolones, céphalosporines, macrolides oberlé et al, 2012

# Vulnérabilité et résilience du milieu aquatique

## Continuum station d'épuration - rivière



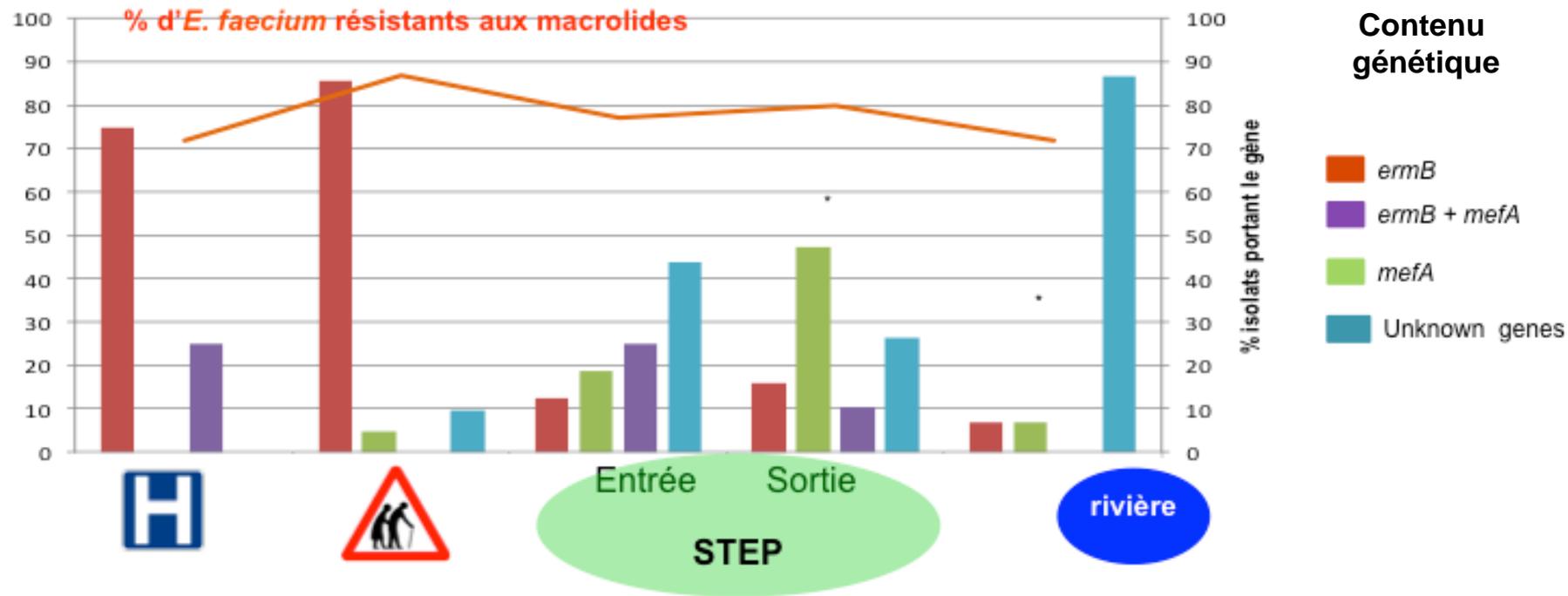
**river**

**Quinolones: 1 ng. L<sup>-1</sup>**  
**Sulfonamides: 5 ng. L<sup>-1</sup>**  
**Macrolides: 1 ng. L<sup>-1</sup>**

Novembre 2016, Paris

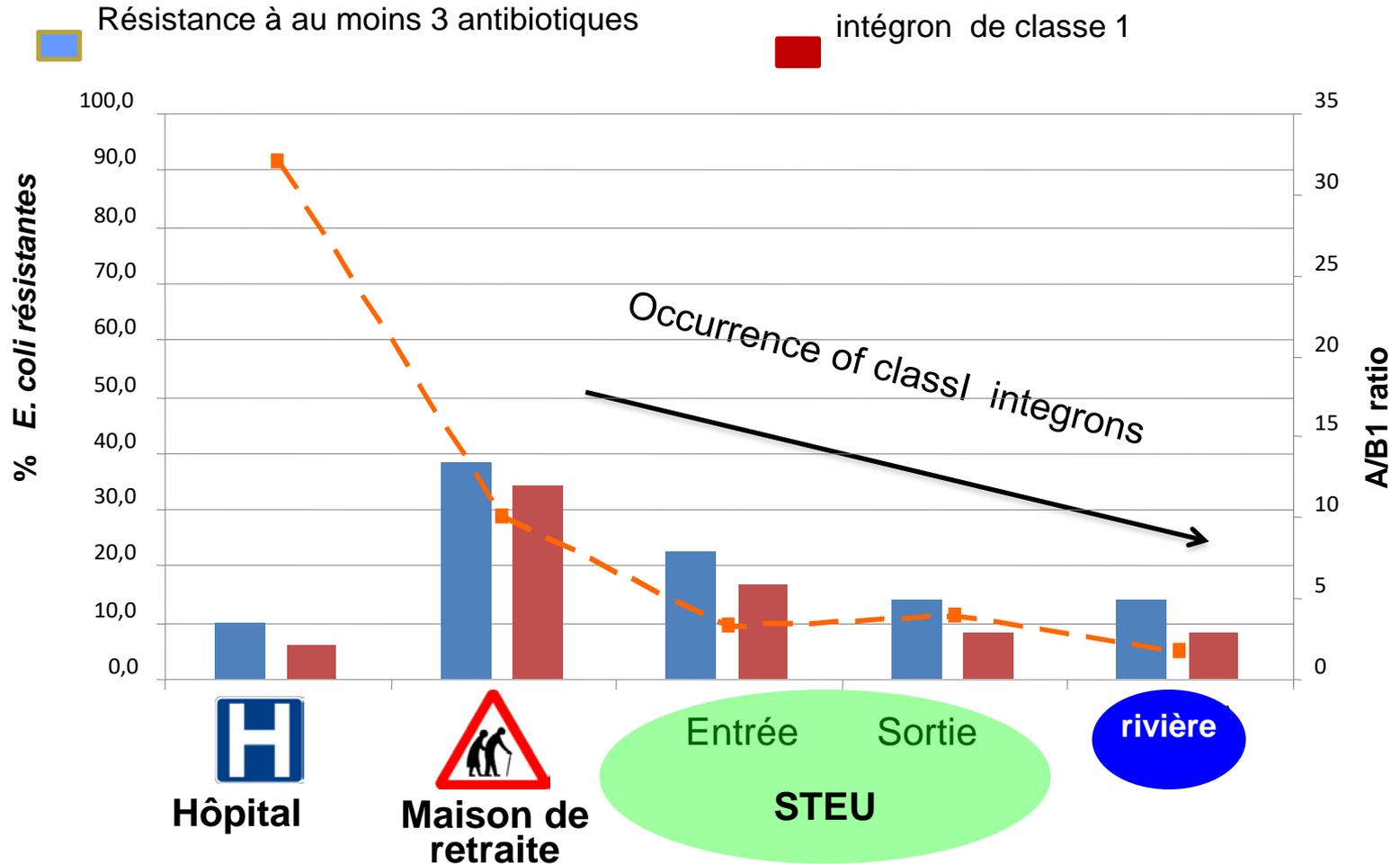
- Diminution des concentrations le long du continuum ( $\mu\text{g.L}^{-1}$  à  $\text{ng.L}^{-1}$ )
- Les antibiotiques les plus stables persistent dans l'environnement

# Devenir des *Enterococcus* résistants aux antibiotiques



- Proportion constante d'*Enterococcus faecium* résistants aux macrolides le long du continuum hospitalier
- Un pourcentage élevé d'*Enterococcus faecium* résistants aux macrolides contenant le gène *erm(B)* et du complexe clonal CC17, dans les effluents de l'hôpital
- Des gènes inconnus confèrent la résistance aux macrolides dans les isolats des effluents de STEP et de la rivière:

# Vulnérabilité et résilience du milieu aquatique continuum centre de soins -station d'épuration - rivière



➤ Diminution du nombre de souches d'*E. coli* antibiorésistantes avec un intégron de classe 1

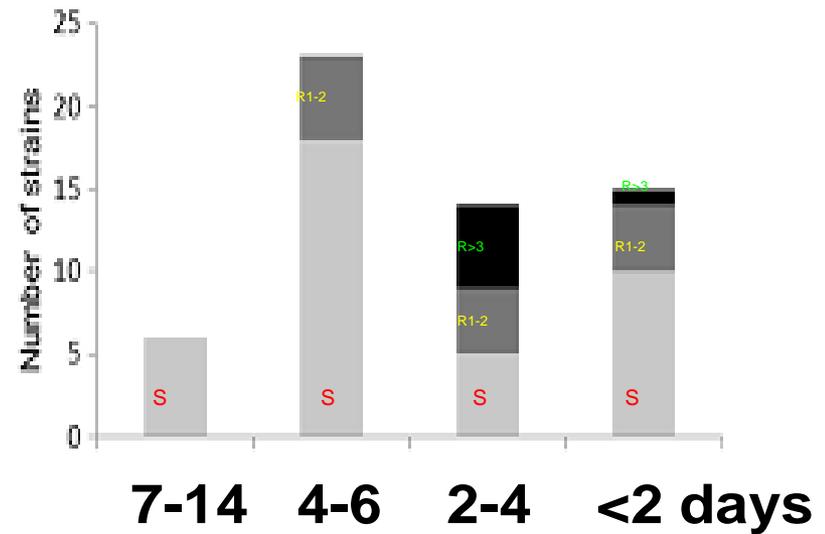
# Survie des souches d' *E. coli* antibiorésistantes dans l'eau



14 jours  
10° C

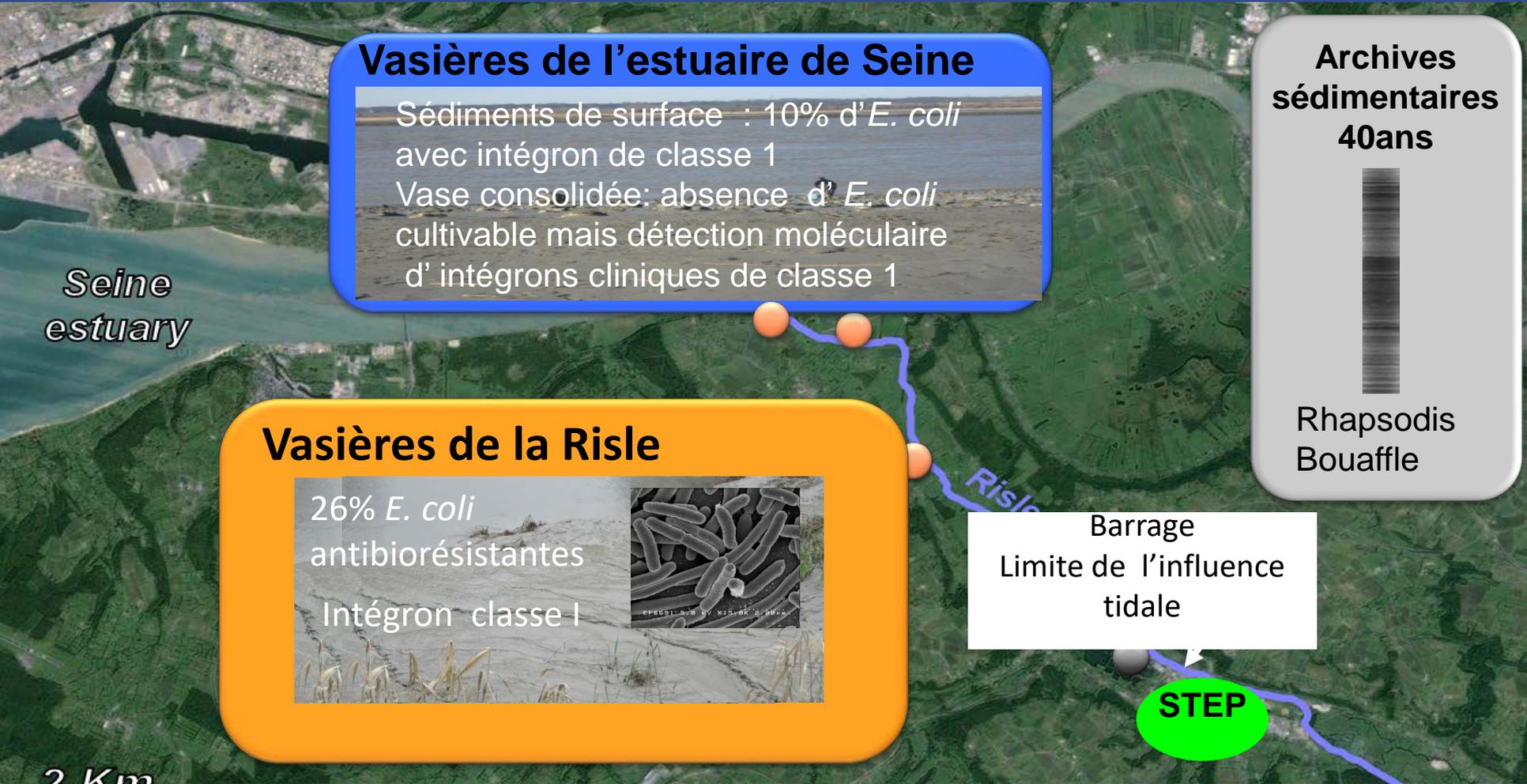
Microcosme eau (88 isolats d'eau)

**R 3** Resistant to at least 3 antibiotics  
**R 1-2** Resistant to 1 or 2 antibiotics  
**S** Susceptible to the 17 antibiotics tested



- La majorité des souches résistantes à au moins 3 antibiotiques perdent leur cultivabilité avant 4 jours.
- Le long du continuum hospitalier les souches multirésistantes disparaissent au profit de souches mieux adaptées à cet environnement

# Devenir spatio-temporel des gènes de résistance dans les sédiments (Projets en cours : DYNAPAT/ Piren Seine)



**Vasières de l'estuaire de Seine**

Sédiments de surface : 10% d'*E. coli* avec intégron de classe 1  
 Vase consolidée: absence d'*E. coli* cultivable mais détection moléculaire d'intégrons cliniques de classe 1

**Vasières de la Risle**

26% *E. coli* antibiorésistantes  
 Intégron classe I



**Archives sédimentaires 40ans**

Rhapsodis Bouaffle

Barrage  
 Limite de l'influence tidale

**STEP**

- Le résistome des vasières est enrichi par des apports en gènes de résistance
- Les quinolones et les sulfamides persistent plus de 30 ans



# Quel est le risque majeur pour la santé publique ?

- Transfert de gènes des microorganismes de l'environnement à des souches pathogènes:
  - la  $\beta$ -lactamase à spectre étendu (BLSE) de type CTX-M (gène de *Kluyvera*) Poirel et al, 2002
  - la résistance aux quinolones (gène *qnrA* de *Shewanella*), Poirel et al, 2005
- Transfert de gènes d'origine clinique à des bactéries de l'environnement, pathogènes opportunistes pour l'Homme (*Pseudomonas*)



René Magritte (1898-1967)  
- La clairvoyance- (1936, 54 x 65, Galerie Isy Brachot, Bruxelles)  
*Attention aux raccourcis médiatiques*

**Facteurs favorables** : la multi-exposition chronique à des concentrations sub-inhibitrices en antibiotiques et aux contaminants chimiques

**Risque difficile à évaluer**, car il s'agit d'évènements rares, à une échelle de temps difficile à déterminer: identifier les sites et périodes favorables

# Evaluer les conditions limites de la résilience des écosystèmes



**Approche globale** : associant les institutionnels, les prescripteurs médicaux et vétérinaires, les industries pharmaceutiques, les gestionnaires et les associations (démarche DPSIR) .

## **Des observatoires Environnement / Santé répartis sur le territoire:**

➤ Intégrés au sein des services nationaux d'observation (SNO) ou des Zones ateliers du CNRS, ou complémentaires à ceux existants (ex : sipibel):

- suivis spatio - temporels des marqueurs de l'antibiorésistance, en parallèle au suivi des paramètres abiotiques à l'échelle des bassins versants,
- modélisation, scénarii prospectifs à différentes échelles de temps et d'espace,
- sites ateliers pérennes, emblématiques des différents usages (vétérinaire, exploitations animales, hôpital, ville).



Merci de votre attention

