



HAL
open science

Lutte contre l'antibiorésistance : cas d'école pour l'approche " Une seule santé "

Céline Jamet

► **To cite this version:**

Céline Jamet. Lutte contre l'antibiorésistance : cas d'école pour l'approche " Une seule santé ". 2023. hal-04283315

HAL Id: hal-04283315

<https://hal.science/hal-04283315v1>

Submitted on 13 Nov 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Public Domain



Lutte contre l'antibiorésistance : cas d'école pour l'approche « Une seule santé »

OCTOBRE 2023

La résistance des bactéries aux antibiotiques est une préoccupation mondiale, dont la dimension environnementale, tant en matière de surveillance que de recherche, doit être consolidée. L'environnement jouerait en effet un rôle majeur dans la propagation du phénomène. La lutte contre l'antibiorésistance nécessite donc une approche interdisciplinaire « Une seule santé », où les mesures pour la santé humaine et animale sont à associer à celles préservant les écosystèmes.

UN DÉFI DE SANTÉ PUBLIQUE, CONSÉQUENCE D'UN USAGE INADAPTÉ DES ANTIBIOTIQUES

L'antibiorésistance constitue un enjeu fort de santé publique au XXI^e siècle. Près de 1,3 million de décès sont ainsi attribuables à l'antibiorésistance dans le monde en 2019. En Europe les dernières estimations font état de 35 000 décès annuels. En France, on dénombrait en 2015 plus de 5 000 décès et 125 000 patients qui ont développé une infection liée à une bactérie résistante aux antibiotiques. Le coût financier des soins est estimé à plus de 1,5 milliard d'euros en Europe.

La résistance aux antibiotiques est un phénomène naturel, qui peut toucher tout type de bactérie, mais qui devient problématique quand il se répand massivement à des bactéries pathogènes responsables de maladies infectieuses humaines ou animales. L'accroissement de l'antibiorésistance est principalement dû à un usage excessif ou inadapté des antibiotiques. Ce constat est d'autant plus préoccupant que peu de nouvelles molécules actives sont proposées aujourd'hui, et que certains antibiotiques, dits de « dernier recours », deviennent les seuls, ou presque, permettant de traiter des infections graves en médecine humaine et vétérinaire. Leur efficacité doit donc être prioritairement préservée.

En France, la consommation d'antibiotiques fait l'objet d'une surveillance dans le cadre de plans nationaux de lutte contre l'antibiorésistance en santé humaine et animale depuis les années 2000. L'usage est ainsi soumis à restriction ou encadrement. C'est par exemple le cas de la colistine, un antibiotique de dernier recours autrefois très utilisé par les vétérinaires : l'objectif de réduction de 50 % de l'exposition des animaux a été fixé et atteint dans le cadre du plan Écoantibio 2 (2017-2022).

ENCADRÉ 1

Apparition et propagation de l'antibiorésistance dans l'environnement

Un antibiotique est un médicament capable de détruire ou d'arrêter la multiplication de bactéries. Les antibiotiques exercent une sélection au contact des bactéries, favorisant l'apparition de bactéries résistantes, qui développent naturellement au fil du temps des mécanismes de défense pour échapper à l'action de l'antibiotique.

Ce mécanisme d'antibiorésistance résulte de la modification de gènes de la bactérie ou de l'intégration de brins d'ADN porteurs de gènes de résistance provenant d'autres bactéries détruites. Les interactions entre humains, animaux et environnement favoriseraient l'émergence et la circulation des bactéries résistantes et gènes associés.



Source : SDES

C'est aussi le cas de catégories d'antibiotiques identifiées par l'Agence nationale de sécurité du médicament et les sociétés savantes comme particulièrement génératrices de résistances bactériennes en santé humaine, telles les fluoroquinolones (ofloxacine...) ou l'association amoxicilline-acide clavulanique. Si les plans nationaux ont permis une baisse continue de la consommation depuis 10 ans, celle-ci reste encore trop élevée par rapport aux autres pays européens, en particulier en médecine humaine de ville. En outre, des disparités selon les territoires sont observées.

UNE DISSÉMINATION DANS L'ENVIRONNEMENT DES RESISTANCES BACTÉRIENNES

Les principales voies de contamination de l'environnement par les antibiotiques, les bactéries résistantes et les gènes de résistance sont les déjections humaines et animales. Les humains et les animaux sains hébergent de nombreuses bactéries, notamment au sein de la flore intestinale, la plus abondante. Les antibiotiques utilisés lors d'une antibiothérapie se retrouvent au contact de cette dernière et peuvent favoriser l'apparition de bactéries résistantes, en particulier lorsque les prescriptions (dosage et durée) ne sont pas respectées. Ils sont ensuite excrétés par les déjections sous forme inchangée ou dégradée, avec des bactéries ayant acquis une résistance et des brins d'ADN porteurs de gènes de résistance (*encadré 1*). Ce cocktail rejoint les eaux usées domestiques où le contact étroit entre les bactéries favoriserait la persistance, voire le développement, de nouvelles bactéries résistantes. Ces eaux usées, avec des effluents des hôpitaux ou des établissements médicalisés et les eaux usées d'abattoirs prétraitées, sont collectées vers les stations de traitement des eaux usées (STEU) pour être traitées dans le cadre de l'assainissement collectif (80 à 85 % de la population est raccordée en France). L'ensemble des eaux usées traitées est finalement rejeté dans les cours d'eau et plans d'eau. Le rejet dans le milieu aquatique de bactéries antibiorésistantes est ainsi continu, malgré l'abattement important de la contamination microbiologique par les STEU.

À cette contamination localisée et continue, s'ajoute une contamination diffuse des milieux naturels, liée au ruissellement et à l'infiltration des eaux depuis les terres agricoles, dans les zones pâturées, ou du fait de mauvaises pratiques d'épandage des effluents d'élevage (fumiers, lisiers). L'épandage de boues non hygiénisées issues du traitement des eaux usées urbaines (en France sur 2 % de la surface agricole utile) y contribue également.

D'autres environnements spécifiques sont également favorables à la dissémination de l'antibiorésistance, tels que :

- La pisciculture, mode encore peu étudié, qui représente 0,2 % de la consommation nationale d'antibiotiques de l'ensemble des filières d'élevage. Elle a la spécificité d'être directement connectée au milieu aquatique : la dissémination des molécules antibiotiques utilisées, des bactéries résistantes et des gènes de résistance depuis les bassins y serait plus rapide.
- Les sédiments qui favoriseraient le piégeage de molécules et bactéries, constituant des niches écologiques favorables à l'émergence de souches pathogènes pour l'Homme.

La contamination via les eaux usées industrielles issues de sites de production d'antibiotiques concerne peu la France à ce jour, car l'immense majorité des antibiotiques consommés, en particulier génériques, sont produits en Chine et en Inde. Les projets de relocalisation d'usines sur

le territoire européen, voire national, impliqueront une nécessaire prise en compte du risque d'antibiorésistance dans la régulation des rejets de cette industrie dans l'environnement.

La dispersion dans l'environnement d'antibiotiques et de bactéries résistantes favoriserait aussi des contaminations croisées (ingestion d'aliments contaminés, contact direct), y compris d'espèces sauvages très éloignées des populations humaine ou d'élevage.

Les modifications générées par le changement climatique sur les régimes pluviométriques, le débit des cours d'eau, les événements extrêmes de ruissellement auront un impact, non évalué à ce jour, sur la diffusion et la contamination des milieux par les antibiotiques, les bactéries résistantes et gènes correspondants.

Dans un contexte de pénuries d'eau, la nécessité de développer de nouvelles pratiques, telles que la réutilisation des eaux usées traitées pour l'irrigation, devra également prendre en compte ce risque de dissémination de l'antibiorésistance.

Ainsi, l'antibiorésistance est une problématique intersectorielle connue qui nécessite une mobilisation interdisciplinaire d'autant plus forte aujourd'hui autour de la santé des écosystèmes, de la santé animale et de la santé humaine, selon la démarche « Une seule santé ».

DES ANTIBIOTIQUES DANS LES COURS D'EAU ET LES SOLS

La contamination des eaux de surface continentales et des eaux souterraines par certains antibiotiques fait l'objet d'une surveillance (*encadré 2*), même si la connaissance reste incomplète. Certains antibiotiques sont ainsi suivis, comme d'autres polluants de l'eau (pesticides...) en raison de leur abondance, de leur persistance et/ou de leur toxicité pour les écosystèmes, mais non spécifiquement pour leur capacité à favoriser l'émergence d'antibiorésistance.

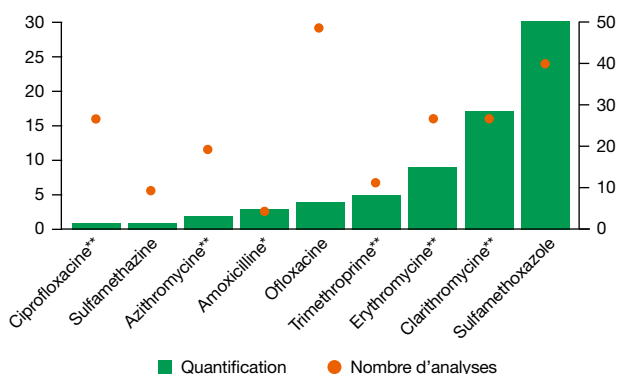
La persistance et le devenir des antibiotiques et de leurs métabolites dans l'environnement (eau, sols, sédiments) sont influencés par leur provenance (rejets de STEU, sources de produits résiduels organiques épandus), leurs caractéristiques physicochimiques et celles du milieu récepteur (périodicité des amendements en cas d'épandage, travail du sol, pluviométrie...).

Ainsi, les plus persistants sont les plus fréquemment retrouvés : les sulfamides (sulfaméthoxazole, sulfaméthazine...), les macrolides (azithromycine, érythromycine, clarithromycine...), les quinolones et les fluoroquinolones (ciprofloxacine, ofloxacine...). Inversement, les pénicillines (amoxicilline...), antibiotiques les plus consommés, ou les céphalosporines sont rarement quantifiés dans l'environnement car fortement dégradables. Pour autant, des bactéries résistantes à des antibiotiques moins persistants, peuvent être présentes, car ces résistances ont été acquises dans le tube digestif des hommes et animaux sous antibiothérapie.

Le sulfaméthoxazole, suivi partiellement depuis 2015 à titre expérimental, est l'antibiotique le plus souvent quantifié dans les cours d'eau en métropole (dans près de 30 % des analyses), suivi par la clarithromycine (16 % environ) et l'érythromycine (10 %) – (*graphique 1*). La quantification de cet antibiotique varie toutefois selon les territoires (*carte 1*). Ceci peut refléter des différences en matière de degré d'urbanisation, de performance du traitement des eaux usées, de pratiques agricoles d'épandage, ou de niveau de consommation d'antibiotiques. Compte tenu de sa présence importante en France, le sulfaméthoxazole a

Graphique 1 : quantification d'antibiotiques dans les eaux de surface (période 2016-2021)

Quantification en % (à gauche), analyses en milliers (à droite)



* Données non disponibles pour les DROM.

** Données non disponibles pour les DROM sauf La Réunion.

Note 1 : pour une substance donnée, le taux de quantification correspond au rapport entre le nombre d'analyses où elle est quantifiée et le nombre total d'analyses où elle est recherchée. Une substance est quantifiée lorsque sa concentration dépasse une valeur seuil au-delà de laquelle le laboratoire peut la mesurer avec une précision satisfaisante.

Note 2 : les antibiotiques figurant ici sont indiqués dans la liste de vigilance DCE et/ou dans le programme de surveillance de l'état des eaux en France (encadré 2). L'Anses recommande le suivi environnemental de six d'entre eux (ciprofloxacine, érythromycine, clarithromycine, l'azithromycine, sulfaméthoxazole, sulfaméthazine).

Champ : France entière (hors Mayotte).

Source : SiEau, banque Naiades

été récemment intégré à la liste nationale des polluants spécifiques de l'état écologique et sera désormais mesuré de manière systématique (arrêté du 26 avril 2022).

Les fluoroquinolones (ofloxacine et ciprofloxacine), selon des études scientifiques plus ciblées géographiquement, sont très quantifiées, et à des concentrations élevées, en particulier en sortie des STEU. Un suivi plus large dans les eaux superficielles de métropole semble cependant souligner une variabilité territoriale de quantification.

Dans les eaux souterraines, à l'exception du sulfaméthoxazole, et dans une moindre mesure, de la sulfaméthazine, les antibiotiques sont très rarement quantifiés. Une fois dans les nappes, ils peuvent cependant persister en raison d'une dégradation très lente.

Par rapport aux pays producteurs d'antibiotiques et ceux dont les systèmes d'assainissement sont moins performants, les concentrations d'antibiotiques en France, variables selon les compartiments étudiés, restent faibles (de quelques ng/l dans les eaux souterraines à quelques µg/g de matière sèche dans les boues de STEU).

L'ANTIBIORÉSISTANCE FAVORISÉE PAR CERTAINS POLLUANTS DANS L'ENVIRONNEMENT

Certaines substances polluant l'environnement, en particulier les substances actives des produits biocides destinés à détruire les micro-organismes (eau de Javel, gel hydroalcoolique, désinfectants ménagers...), mais aussi les éléments-traces métalliques (plomb, mercure, cadmium, zinc) favorisent l'émergence de résistances aux antibiotiques.

En effet, certains mécanismes de défense des bactéries pour survivre face à ces substances leur confèrent aussi une résistance aux antibiotiques. Le phénomène d'acquisition de cette résistance serait ainsi accéléré de plus de 300 fois quand les bactéries sont exposées à certaines substances actives biocides désinfectantes. Or, ces substances sont

produites en plus gros tonnages que les antibiotiques et se retrouvent davantage dans les eaux usées domestiques, puis dans les milieux naturels, que les antibiotiques eux-mêmes ou leurs résidus.

Ce lien entre désinfectants et antibiorésistance, connu des experts depuis une quinzaine d'années, récemment réaffirmé par l'Anses, souligne le rôle potentiel de l'environnement dans la propagation du phénomène. Il illustre la nécessité d'agir au-delà de la seule question de la consommation inappropriée d'antibiotiques, notamment en réduisant l'utilisation de produits biocides désinfectants.

ENCADRÉ 2

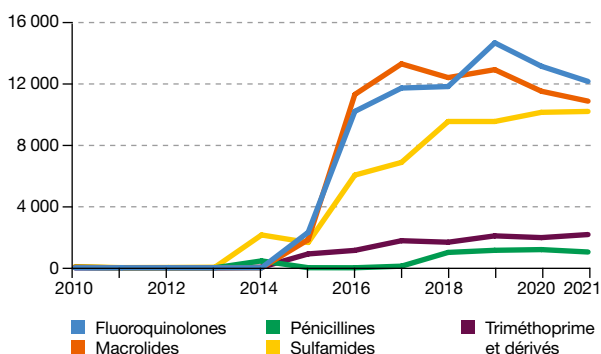
La surveillance réglementaire des antibiotiques dans les eaux

La surveillance européenne des eaux de surface continentales est encadrée par la directive-cadre sur l'eau 2000/60/CE. Une liste de vigilance, renouvelée tous les deux ans, regroupe des molécules dont les concentrations dans les eaux de surface sont à suivre dans toute l'Union européenne pour étudier leur éventuelle intégration à la liste des substances prioritaires à surveiller dans les États membres sur l'ensemble des masses d'eau de surface (état chimique). Certains antibiotiques de la classe des macrolides (érythromycine, clarithromycine et azithromycine) y ont été inscrits en 2015 : un de la classe des pénicillines (amoxicilline) et une fluoroquinolone (ciprofloxacine) en 2018, un sulfamide (sulfaméthoxazole) et le triméthoprime en 2020. Deux nouveaux y sont inscrits en 2022 (la clindamycine et l'ofloxacine) conformément au plan d'action européen pour combattre l'antibiorésistance.

En France, la réglementation impose la surveillance de polluants spécifiques de l'état écologique des eaux de surface et/ou souterraines, dont quelques antibiotiques comme l'ofloxacine, la ciprofloxacine, le sulfaméthoxazole, la sulfaméthazine, l'érythromycine. Le système d'information sur l'eau constitue notamment une banque de données publiques sur les milieux aquatiques, produite dans le cadre de cette surveillance réglementaire, et parfois de programmes de recherche (graphique 2).

Graphique 2 : nombre d'analyses dans les eaux superficielles pour quelques familles d'antibiotiques

En milliers



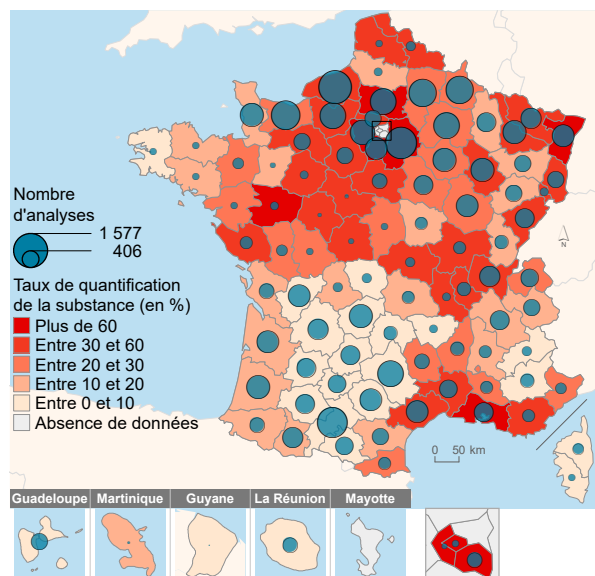
* Classés comme particulièrement générateurs de résistances.

Note : antibiotiques examinés par famille : Fluoroquinolones* : ciprofloxacine, ofloxacine ; Macrolides : azithromycine, érythromycine, clarithromycine ; Pénicillines : amoxicilline ; Sulfamides : sulfaméthoxazole, sulfaméthazine, sulfathiazole, sulfadiazine.

Champ : France entière (hors Mayotte).

Source : SiEau, banque Naiades

Carte 1 : répartition spatiale du sulfaméthoxazole en France



Note de lecture : la taille du cercle bleu renseigne sur la différence de niveau de recherche de la molécule dans les eaux de surface et l'intensité de l'aplatissement rouge sur le degré de quantification. Par exemple, dans les départements du sud-ouest, il y a davantage d'analyses recherchant la molécule (cercle de grande taille), mais elle est peu quantifiée (aplatissement clair) ; en région parisienne et départements voisins, elle est beaucoup recherchée et très quantifiée.
Source : SiEau, banque Naïades. Traitements : SDES, 2023

Une liste de biocides et de substances actives à base de métaux a ainsi été établie d'après les conclusions d'une étude de l'Anses et pourrait être intégrée dans le 3^e plan micropolluants, afin de limiter la présence de ces molécules dans les milieux aquatiques.

VERS UNE SURVEILLANCE ET UNE CONNAISSANCE RENFORCÉE DE L'ANTIBIORÉSISTANCE DANS L'ENVIRONNEMENT

Alors que le suivi de l'usage des antibiotiques en santé humaine et animale est bien établi en France et en Europe, la composante environnementale de l'antibiorésistance reste encore insuffisamment prise en compte. Selon les milieux, les territoires, les sources, il existe une grande disparité dans la surveillance qui limite fortement les comparaisons.

La contamination des sols et des milieux aquatiques par des bactéries résistantes et des gènes de résistance est ainsi très peu suivie. Les études relèvent de la recherche, la plupart concernent *Escherichia coli* et les entérocoques intestinaux, espèces bactériennes indicatrices de contamination fécale

ou de l'efficacité de traitement des effluents. Quelques études de recherche visent à évaluer l'impact des amendements des sols agricoles par les produits résiduels organiques sur la dissémination des bactéries résistantes et gènes de résistance. Mais ces résultats sont insuffisamment représentatifs du point de vue temporel et géographique pour avoir une vision large de la contamination des sols en France.

Par ailleurs, la contamination de la faune sauvage doit encore être documentée. Des travaux montrent que les animaux sauvages terrestres omnivores ou carnivores sont plus souvent contaminés que les herbivores. La fréquence du portage de bactéries résistantes par des oiseaux marins augmente avec la proximité de l'Homme.

Une expertise collective de l'Anses a fait en 2020 un premier état des lieux des contaminations des milieux en France. Elle préconise entre autres un suivi régulier, de long terme, des antibiotiques et résidus d'antibiotiques dans les eaux de surface et souterraines, dans les sols, les sédiments, les effluents des STEU et les produits résiduels organiques, suivi qui devrait être intégré dans le 3^e plan micropolluants en préparation.

Un groupe de travail regroupant des unités de recherche et des réseaux de surveillance de l'eau a par ailleurs été mis en place dans le cadre du métaréseau communautaire professionnel *PROMISE* créé en 2021. Il étudie la mise en place d'un dispositif de surveillance de routine harmonisé de l'antibiorésistance dans l'environnement. Récemment, le groupe a retenu des indicateurs de suivi, tels que des ratios entre le nombre de bactéries résistantes et bactéries totales, et le nombre de gènes de résistance et gènes bactériens totaux.

Le projet d'actualisation de la feuille de route interministérielle de 2016 pour la maîtrise de l'antibiorésistance prévoit de renforcer la mise en place d'une surveillance intersectorielle dans une approche « Une seule santé ».

Des travaux d'expertise et de recherche sont donc encore nécessaires pour enrichir les données environnementales, afin de mieux cerner l'importance de la contamination des milieux et des écosystèmes et comprendre les mécanismes d'émergence de l'antibiorésistance et de dissémination. Ainsi, la seconde édition du *Joint Action Antimicrobial Resistance and Healthcare-Associated Infections (JAMRAI)*, qui démarrera début 2024, prévoit de nombreux travaux sur une surveillance intégrée, avec un accent particulier sur la surveillance dans l'environnement.

POUR EN SAVOIR PLUS

- *Rapport d'expertise*, Anses, 2020
- *Prévention de la résistance aux antibiotiques : une démarche « Une seule santé »*, Santé publique France, 2022
- *Feuille de route interministérielle*, 2016

Céline JAMET, SDES

Dépôt légal : octobre 2023
ISSN : 2555-493X (en ligne)

Directeur de publication : Thomas Lesueur
Rédacteur en chef : Hugues Cahen
Coordinatrice éditoriale : Laurianne Courtier
Cartographie : Antea
Infographie : Bertrand Gaillet
Maquettage et réalisation : Agence Citizen Press

Commissariat général au développement durable

Service des données et études statistiques
Sous-direction de l'information environnementale
Tour Séquoia - 92055 La Défense cedex
Courriel : diffusion.cgdd@developpement-durable.gouv.fr

www.ecologie.gouv.fr



**MINISTÈRE
DE LA TRANSITION
ÉCOLOGIQUE
ET DE LA COHÉSION
DES TERRITOIRES**

*Liberté
Égalité
Fraternité*