

COMPTES RENDUS DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES

1768-3238 (electronic)

Biologies



Volume 346, Special Issue S1, 2023

Special issue / Numéro thématique

One health: sharing microbes and antibiotic resistance / *Une seule santé : les microbes et l'antibiorésistance en partage*

Guest editor / Rédacteur en chef invité

Pascale Cossart

Académie des sciences — Paris



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences



Comptes Rendus

Biologies

Objective of the journal

Comptes Rendus Biologies is a peer-reviewed electronic journal of international standing, covering all areas of the life sciences. It publishes mainly thematic issues, but also original research articles, preliminary announcements, review articles, historical perspectives, pedagogical texts or conference proceedings, without length limit, in English or in French. *Comptes Rendus Biologies* is published according to a virtuous policy of diamond open access, free for authors (no publication fees) as well as for readers (immediate and permanent open access).

Editorial director: Antoine Triller

Editors-in-Chief: Jean-François Bach, Alain Chédotal, Pascale Cossart, Bernard Dujon, Jean-Dominique Lebreton, Antoine Triller.

Editorial board: Geneviève Almouzni, Thomas Bourgeron, Antoine Danchin, Michel Delseny, Daniel Ricquier, Jean Weissenbach.

Scientific board: Patrick Charnay, Rosa Cossart, Henri Décamps, Jean-René Duhamel, Jean-Marc Egly, Sonia Garel, Tatiana Giraud, Thomas Lecuit, Daniel Louvard, Isabelle Mansuy, Pierre Paoletti, Mathias Pessiglione, Jean-Philippe Pin, Frédéric Saudou, André Sentenac, Angela Sirgu, Hugues de Thé, Jean-Claude Weill, Eric Westhof.

Scientific secretary: Eric Postaire and Isabelle Vallet

About the journal

All journal's information, including the text of published articles, which is fully open access, is available from the journal website at <https://comptes-rendus.academie-sciences.fr/biologies/>.

Author enquiries

For enquiries relating to the submission of articles, please visit this journal's homepage at <https://comptes-rendus.academie-sciences.fr/biologies/>.

Contact

Académie des sciences
23, quai de Conti, 75006 Paris, France
Tel: (+33) (0)1 44 41 43 72
CR-Biologies@academie-sciences.fr



The articles in this journal are published under the license
Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY 4.0)
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.en>



Contents / Sommaire

André Jestin, Agnès Artiges, Christine Hache	
Avant-propos : Une seule santé, les microbes et l'antibiorésistance en partage	1-3
Vincent Jarlier	
L'antibiorésistance : un bon exemple du concept «une seule santé»	5-8
Jean-Yves Madec	
Développement de résistances chez les animaux alors que l'antibiotique ne leur a pas été administré	9-12
Sylvain Meyer, Lucie Laval, Mélanie Pimenta, Yolanda González-Flores, Margaux Gaschet, Elodie Couvé-Deacon, Olivier Barraud, Christophe Dagot, Marie-Cécile Ploy	
Tracking des transferts des bactéries porteuses de résistances entre animal, homme et environnement	13-15
Yves Buisson	
Une bactérie multirésistante avant l'ère des antibiotiques : l'agent de la mélioïdose ..	17-21
Charlotte Arnal, Faten Belhadj-Kaabi, Valérie Ingrand	
La filière d'assainissement, quel rôle dans la lutte contre l'antibiorésistance ?	23-33
Nathalie Boulanger	
Anthropisation et maladies à tique : l'exemple de la borréliose de Lyme	35-41



Une seule santé : les microbes et l'antibiorésistance en partage

Avant-propos : Une seule santé, les microbes et l'antibiorésistance en partage

André Jestin ^{*,a}, Agnès Artiges ^{*,b} et Christine Hache ^c

^a Président de l'Académie vétérinaire de France, Vice-président de la FEAM, Europe

^b Secrétaire perpétuelle honoraire de l'Académie nationale de Pharmacie, France

^c Secrétaire perpétuelle adjointe 2022 de l'Académie nationale de Pharmacie, France

Courriels : andre.jestin1@orange.fr (A. Jestin), afartigés@gmail.com (A. Artiges),
hache.christine@orange.fr (C. Hache)

Publication en ligne : 31 août 2023, *Publication du numéro* : 29 mars 2024

Le colloque hepta-académique du 15 Juin 2022 a porté sur le thème « Une seule santé, les microbes et l'antibiorésistance en partage ».

Ces dix dernières années, le Groupe de veille scientifique interacadémique, mis en place en 2012 s'est, au fil des années, enrichi et compte aujourd'hui sept Académies nationales.

Pour rappel, en 2012 quatre Académies — d'agriculture, médecine, pharmacie et vétérinaire —, tout en soutenant les plans d'action mis en place au niveau national et international pour lutter contre l'antibiorésistance, ont jugé indispensable de se mobiliser pour engager une réflexion commune et aborder ensemble, sous forme d'un colloque public, le thème de « La résistance aux antibiotiques : une impasse thérapeutique ? Implications nationales et internationales »¹.

Leur objectif était de souligner qu'une approche coordonnée et globale s'imposait pour, à la fois :

- inciter les professionnels de santé, les différents acteurs impliqués dans le cycle de la vie

des antibiotiques, les chercheurs et les pouvoirs publics à prendre la mesure des enjeux en vue d'éviter à terme tout risque inéluctable ;

- et sensibiliser les patients, les éleveurs et les agriculteurs à un meilleur usage de cette classe de médicaments.

À cette époque, les quatre Académies décidaient de mettre en place une veille inter-académique permanente de la résistance aux antibiotiques avec pour mission de :

- confronter les informations par une démarche coordonnée (médecine, pharmacie, vétérinaire, agriculture) pour la mise en place de mesures intégrées, solidaires et effectives ;
- aviser périodiquement les autorités nationales et européennes des risques décelés, avec pour but d'entraîner l'adhésion collective et individuelle ;
- diffuser régulièrement à l'adresse du public, des professionnels de santé et des divers acteurs, les recommandations et les conseils d'actualité qui s'imposent en privilégiant lisibilité et efficacité ;
- et enfin contribuer à l'évaluation des résultats des plans mis en œuvre.

* Auteurs correspondants.

¹https://www.acadpharm.org/dos_public/Recommandations_sEance_ATBR_VF_2012_11_30.pdf

L'Académie nationale de chirurgie dentaire a rejoint le groupe de veille pour l'organisation d'un colloque en 2016 sur le thème « Antibiotiques, antibiorésistance et environnement : des raisons d'espérer ! » puis un autre en 2018, sur le thème « Antibiorésistance et société ». Dans un communiqué, publié en juin 2016, les Académies ont reconnu que des progrès avaient déjà été accomplis, mais que le problème devait désormais être envisagé dans une approche globale et concertée, écosystémique et solidaire, seule à même d'apporter des solutions durables et qu'il convenait d'encourager des formations multidisciplinaires de microbiologistes cliniques et environnementaux.

En 2019, l'intégration de toutes les institutions académiques concernées par l'antibiorésistance est réalisée avec l'arrivée de l'Académie des sciences et de l'Académie nationale de chirurgie. De plus, avec l'organisation en 2021 d'un colloque hepta-académique sur le thème « Antibiotiques : pitié pour nos microbiotes ! », le groupe de veille inter-académique démontre une réelle capacité d'écoute de l'ensemble des scientifiques et professionnels concernés.

Cette démarche hepta-académique fait écho aux initiatives concomitantes de rapprochement et d'intégration dans les plans de recherche, de référence, et de surveillance épidémiologique. Ces rapprochements et intégrations se sont faits au niveau des ministères travaillant tous sur la problématique de l'antibiorésistance ainsi que des grands organismes de recherche comme l'INSERM, le CNRS ou encore l'INRAE, l'Institut Pasteur, l'Anses et de nombreux autres instituts et universités. Toutes ces initiatives ont eu pour objectif principal d'acquérir des données scientifiques, y compris épidémiologiques, destinées à prévenir la diffusion des gènes de résistance et celle des bactéries résistantes et réduire ainsi les risques pour l'homme, l'animal et l'environnement.

L'antibiorésistance est un défi mondial dans lequel la démarche « Une seule santé » trouve un champ d'application incontournable : c'est un exemple de défi sanitaire où ce concept ouvre un terrain d'application dans une approche intégrative et pluridisciplinaire associant la société toute entière.

Le concept « Une seule santé » devient pour la lutte contre l'antibiorésistance un mot d'ordre ! Ainsi, ce qui aura marqué les inflexions d'actions de ces dernières années, c'est la prise en compte réelle de l'en-

vironnement dans la démarche « Un monde, une seule santé », allant au-delà de la prise en compte de l'interface Homme-Animal, et incluant l'environnement et ses nombreuses conséquences sur une santé globale.

Ainsi, les compartiments eau, sol, océan deviennent objets majeurs d'investigation.

Par exemple, dans le cadre de recherches portant sur l'épidémiologie de l'antibiorésistance, le compartiment hydrique est aujourd'hui étudié et les stations d'épuration ont été identifiées comme jouant un rôle dans la diffusion des gènes de résistance et la diffusion de bactéries résistantes.

De la même façon, le sol s'avère être un compartiment où les gènes de résistance persistent. L'étude des bactéries telluriques comme l'agent de la mélioi-dose met en évidence le portage par ces bactéries de gènes de multirésistance, soulignant la complexité des équilibres dans le sol. L'antibiotique n'était-il pas un facteur d'équilibre entre populations microbiennes dans le sol ? Aujourd'hui, ce pool de gènes de résistance des sols s'appelle le « résistome » des sols.

La consommation d'antibiotiques a tendance à diminuer en France, suite aux changements dans les pratiques vétérinaires et hospitalières et de médecines de ville, et en conséquence, l'antibiorésistance a tendance à régresser. Ce sont des signaux encourageants, illustrant les effets d'une démarche concertée, ceci est vérifié au niveau national, et au niveau des états membres de l'Union Européenne. Malheureusement ce n'est pas le cas dans toutes les autres grandes régions du monde, notamment en Asie.

Une analyse fine des données épidémiologiques relativise aujourd'hui l'intensité du passage de l'animal à l'homme et réciproquement de l'homme à l'animal, l'un des thèmes débattus lors de cette conférence.

Si nous devons poursuivre l'effort de lutte contre l'antibiorésistance au niveau national par de nouveaux plans, ce qui pourrait être la version 3 du plan Ecoantibio par exemple, il faut insister sur le fait que la lutte contre ces dangers sanitaires est maintenant inscrite dans les agendas des organismes internationaux. L'alliance tripartite — Organisation mondiale de la santé (OMS), Organisation mondiale de la santé animale (OMSA), Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) — s'est renforcée par l'arrivée du Programme des Nations-unies

pour l'Environnement (PNUE). Il s'agit donc d'une gouvernance au plus haut niveau, intégrant là aussi les instances internationales majeures. Cette quadripartite OMS/OMSA/FAO/PNUE s'est félicitée de la nouvelle définition opérationnelle du principe « Une seule santé » formulée par leur groupe consultatif, le groupe d'experts de haut niveau OHHLEP (One Health High Level Expert Panel), dont les membres représentent un large éventail de disciplines dans les domaines scientifiques et politiques du monde. Les quatre organisations travaillent ensemble dans le but de transversaliser ce principe ; l'objectif est d'être mieux préparé à prévenir les menaces pour la santé mondiale, à les détecter et à y répondre, et de promouvoir le développement durable. Vingt-six experts, cinq européens dont un français, Serge Morand, veilleront entre autres à la prise en compte de l'environnement, particulièrement la faune sauvage et la biodiversité.

Il est à souligner que l'Union Européenne a mis en place un programme cadre 2021–2027, appelé Horizon Europe dont l'originalité est la mise en place de grands consortia, nommés Partenariats européens, destinés à financer la recherche, notamment sur l'antibiorésistance.

De leur côté, les Académies de santé se sont regroupées, en créant il y a 30 ans à l'initiative entre autres de notre confrère le professeur Charles Pilet, une fédération, la FEAM (Fédération européenne des Académies de médecine), qui compte à ce jour vingt-trois Académies de santé, à savoir médecine, pharmacie et vétérinaire. Le Pr Charles Pilet n'a cessé d'insister sur le rôle que les vétérinaires ont joué dans la promotion de la démarche « One Health ». La FEAM aura connu une phase d'accélération par son intégration dans le mécanisme SAPEA (Science Advice for Policy by European Academies) qui est le mécanisme de formulation des recommandations scientifiques (SAM : Scientific Advice Mechanism) directement auprès de la présidente de la Commission Européenne, Madame von der Leyen.

En conclusion, si l'antibiorésistance restera encore longtemps une préoccupation pour les pouvoirs publics et la société toute entière, les dispositifs et les initiatives pour y remédier sont bien en place, y compris inter-académique, permettant d'œuvrer de façon concertée à la protection de la santé globale désormais portée par le concept « Une seule santé ». Le colloque organisé en 2022 a fait l'objet de plusieurs communications dans ce sens et nous remercions les intervenants qui ont aussi rédigé les textes qui font l'objet de ce numéro thématique.



Une seule santé : les microbes et l'antibiorésistance en partage

L'antibiorésistance : un bon exemple du concept «une seule santé »

Vincent Jarlier ^{©, a, b}

^a Membre correspondant de l'Académie Nationale de Médecine, France

^b Professeur émérite de Bactériologie-Hygiène, Faculté de Médecine Sorbonne Université, France

Courriel : jarliervincent@gmail.com

Résumé. La résistance aux antibiotiques est la conséquence délétère directe de deux causes synergiques liées à l'activité humaine : l'utilisation massive d'antibiotiques en santé humaine et animale, qui entraîne la sélection des bactéries les plus résistantes, et la dissémination des bactéries résistantes ainsi sélectionnées, directement par transmission au sein des populations humaines et animales («transmission croisée »), et indirectement via l'environnement. Le concept «une seule santé » permet une approche intégrée des différentes composantes de la question, en permettant de relier les écosystèmes humains, animaux et environnementaux et leurs dynamiques.

Mots-clés. Antibiotiques, Une seule santé, Bactéries résistantes aux antibiotiques.

Note. Cet article a fait l'objet d'une communication faite lors du colloque hepta-académique du 15 juin 2022 intitulé « Une seule santé : les microbes et l'antibiorésistance en partage ».

Publication en ligne : 23 janvier 2024, Publication du numéro : 18 mars 2024

Le concept « one health » (« une seule santé »), dont les prémices ont été introduits par le médecin anatomopathologiste Rudolf Virchow (1821–1902) s'est nourri du constat que les maladies infectieuses à risque épidémique étaient liées à des relations entre les populations humaines et animales et l'environnement. De telles relations, déjà connues pour des infections bactériennes (salmonelloses, tuberculose, morve, etc.) sont devenues aussi évidentes pour des infections virales émergentes (grippe aviaire, infections à coronavirus, etc.). Le concept « une seule santé » débouche sur une approche intégrée, systémique, donc pluridisciplinaire, des enjeux sanitaires.

La résistance bactérienne aux antibiotiques, phénomène identifié dès le début de l'utilisation des antibiotiques en médecine humaine et animale, n'est certes pas une maladie, mais elle a des conséquences délétères directes sur les maladies infectieuses bac-

tériennes en compliquant le traitement. Lorsque le nombre d'antibiotiques encore actifs est très réduit (multirésistance, c'est à dire résistance associée à plusieurs antibiotiques) le risque est l'impasse thérapeutique [1, 2], risque d'autant plus réel que le nombre de nouveaux antibiotiques n'a cessé de diminuer depuis les années 1980.

On a d'abord rapidement constaté que certaines espèces bactériennes étaient intrinsèquement résistantes à certains antibiotiques (résistance naturelle). A titre d'exemples, le bacille de la tuberculose et le colibacille, espèce bactérienne responsable de la très grande majorité des infections urinaires, sont naturellement résistants à la pénicilline. On a ensuite constaté l'apparition progressive de résistances chez des bactéries initialement sensibles aux antibiotiques (résistance acquise). Ce phénomène, qui a suivi de près (quelques mois à années) la mise sur le marché d'un antibiotique a été malheureusement

observé pour toutes les familles d'antibiotiques et aucune molécule au sein des différentes familles n'a jusqu'ici échappé à cette évolution [3, 4].

La résistance acquise résulte de la propriété qu'ont les bactéries, comme tout être vivant, de modifier leur matériel génétique et de s'adapter. Deux grands types de modifications du matériel génétique sont en cause dans la résistance acquise des bactéries aux antibiotiques : erreur de recopiage (mutations) du génome lors de la reproduction bactérienne et acquisition de matériel génétique « étranger » par transfert de gènes de résistance entre bactéries, véhiculés par des supports variés (plasmides, transposons, etc.).

Que l'acquisition de la résistance aux antibiotiques résulte de mutations ou de transferts de gènes entre bactéries, elle confère aux bactéries un avantage lorsqu'elles sont exposées aux antibiotiques auxquels elles sont devenues résistantes. Ces bactéries survivent alors que les bactéries sensibles sont éliminées. On parle alors « d'avantage sélectif » de la résistance et de « pression de sélection » par les antibiotiques. La sélection de bactéries résistantes par les antibiotiques est un exemple typique de sélection darwinienne. Les deux types d'événements génétiques mis en jeu dans la résistance acquise peuvent se combiner et s'accumuler dans une même cellule bactérienne en raison de cycles successifs de sélection sous pression antibiotique puis de transmission et dissémination des bactéries résistantes ainsi sélectionnées vers de nouveaux hôtes (cf. ci-après). Chaque nouvel hôte peut en effet recevoir à son tour des antibiotiques et ainsi voir ses microbiotes soumis à leur tour aux pressions antibiotiques. Le résultat de ces cycles répétés est l'évolution progressive vers la résistance à plusieurs antibiotiques de familles différentes (par exemple bêta-lactamines, aminosides, quinolones, etc.), ce que l'on appelle « multirésistance ». La multirésistance bactérienne pose de difficiles problèmes thérapeutiques en pratique médicale courante.

Les deux causes majeures de la résistance aux antibiotiques sont la pression de sélection exercée par l'usage des antibiotiques et la transmission et la dissémination des bactéries résistantes sélectionnées [5]. L'utilisation massive d'antibiotiques en santé humaine et animale entraîne la sélection des bactéries résistantes puis multirésistantes [6]. Il faut cependant préciser que s'il y a une corrélation entre

les volumes d'antibiotiques utilisés en médecine humaine et vétérinaire et la résistance, de nombreux exemples montrent qu'à un même niveau d'utilisation des antibiotiques les taux de résistance peuvent être bien différents d'un pays à l'autre ou d'un hôpital à l'autre et, inversement, qu'à des taux de résistance identiques les niveaux d'utilisation des antibiotiques peuvent être bien différents d'un pays à l'autre ou d'un hôpital à l'autre. D'autres facteurs participent donc au phénomène de résistance.

La transmission et la dissémination des bactéries résistantes sélectionnées peut se faire directement (« transmission croisée ») d'individu à individu (de microbiote à microbiote) au sein des populations humaines et animales, parfois dans certaines circonstances entre humains et animaux, ou indirectement par l'environnement, en particulier via les émonctoires humains et animaux qui sont évacués vers les eaux usées puis en aval des stations d'épuration : vers les cours d'eau et arrosage en agriculture (résidus liquides) et épandage (résidus solides). La dissémination des bactéries résistantes et de leurs gènes de résistance dans l'environnement permet leur retour vers les microbiotes, en particulier intestinaux, humains et animaux via l'alimentation et la consommation d'eau, par exemple lors de voyages dans les pays où la résistance est élevée [7].

L'importance clef de la dissémination dans le succès épidémiologique des bactéries résistantes est particulièrement évidente dans le cas des espèces bactériennes dont les niches écologiques sont les microbiotes de l'homme et de l'animal (bactéries commensales), espèces majeures des infections humaines (ex. *Staphylococcus aureus*, entérobactéries telles que les colibacilles et les klebsielles, pneumocoques, etc.) font l'objet de transmission fréquente entre humains (pour certaines d'entre elles entre animaux, éventuellement entre humains et animaux), puis de dissémination dans l'environnement. C'est au sein de ces espèces qu'ont été surtout identifiées des souches multirésistantes aux antibiotiques qui résultent d'événements génétiques multiples survenus durant des cycles successifs de transmission et de pression de sélection. Ces d'événements sont incroyablement complexes : (a) excision de gènes de résistance du chromosome de microorganismes qui en sont porteurs à l'état naturel (« progéniteurs », par exemple *Staphylococcus sciuri* pour le gène codant la résistance à la méticilline chez *S. aureus* (SARM));

(b) intégration de ces gènes dans des éléments génétiques mobiles (intégrons, transposons, plasmides) permettant le transfert entre bactéries; (c) mutations touchant des gènes chromosomiques impliqués dans l'activité d'autres antibiotiques (ex. quinolones) ce qui ajoute des caractères de résistance supplémentaires; et éventuellement (d) mutations additionnelles dites « compensatoires », c'est à dire nécessaires pour stabiliser l'ensemble des modifications ci-dessus.

Ces événements génétiques sont si complexes qu'il est exclu de les reproduire *de novo* chez chaque individu soumis à un traitement antibiotique. Les bactéries multirésistantes ainsi générées disséminent dans les établissements de soins et les collectivités mais aussi dans la population générale. C'est ainsi que se sont produites successivement les épidémies mondiales de SARM (depuis les années 1970), d'entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre élargi de type CTX-M (depuis les années 1990) puis productrices de carbapénémases (depuis les années 2000) et enfin dernièrement résistantes à la colistine par MCR-2. La dissémination mondiale de ces bactéries multirésistantes est en grande partie « souterraine », de microbiote à microbiote, en raison de leur caractère commensal. Cette dissémination silencieuse peut à tout moment devenir apparente lorsque surviennent des infections cliniques en cas de facteurs de risque (immunodépression, manœuvres invasives, etc.). On peut mettre en évidence les chaînons des transmissions et disséminations dans ces épidémies souterraines par la recherche systématique de bactéries multirésistantes dans les microbiotes des humains et des animaux et dans l'environnement. D'innombrables publications ont montré la présence de bactéries résistantes aux antibiotiques d'origine humaine et animale, ou de leurs gènes de résistance, dans de nombreux secteurs de l'environnement : eaux usées en aval des hôpitaux, des agglomérations humaines et des élevages; stations d'épuration, voire eau du « réseau potable » dans certains pays; rivières, lacs et océans; animaux sauvages (mammifères, oiseaux, poissons, etc.) vivant dans les, ou proches des, milieux anthropisés.

Par contraste, dans le cas des espèces bactériennes « strictement pathogènes », la transmission entre individus malades/contagieux et individus sains entraîne des chaînes épidémiques bien visibles

d'infections comme par exemple de tuberculose à souches multirésistantes.

La sauvegarde de l'activité des antibiotiques est à l'évidence un sujet de développement durable. Ce sujet s'intègre bien dans l'approche « one health » en raison de ses composantes humaine, animale et environnementale, et des liens entre ces composantes. L'approche « one health » permet une vue synthétique des composantes de l'antibiorésistance. Cependant, il faut garder à l'esprit que les actions pour sauvegarder l'efficacité des antibiotiques sont très largement spécifiques et « catégorielles », diffèrent beaucoup en pratique selon les composantes de l'antibiorésistance et doivent largement être mises en œuvre localement. En clair, une vue globale, euristique, de l'antibiorésistance ne doit pas obérer ni retarder la mise en place immédiate d'actions focalisées mêmes si elles paraissent fragmentaires.

Les actions destinées à lutter contre l'antibiorésistance et sauvegarder l'efficacité des antibiotiques telles qu'énumérées dans les programmes nationaux [8] et internationaux [9, 10] sont pour l'essentiel concordantes, même si les plans diffèrent par leur périmètre (santé humaine, santé animale, environnement, etc.). Certaines actions sont plus rarement évoquées, telle que le contrôle des épidémies et le traitement des effluents. Les actions peuvent être regroupées en deux grandes catégories : (a) actions visant à diminuer la pression de sélection sur les bactéries résistantes en limitant les volumes d'antibiotiques utilisés et (b) actions visant à contrôler la transmission et la dissémination des bactéries résistantes ou des gènes codant la résistance [11–13].

En conclusion, la menace d'une ère post-antibiotique doit être intégrée à la liste d'autres grandes menaces écologiques qui s'inscrivent dans le registre du développement durable que sont le réchauffement de la planète, la pollution des eaux et la réduction de la biodiversité. L'approche « one health » permet d'intégrer les différentes causes qui favorisent de manière synergique la résistance aux antibiotiques dans les populations humaines et animales et dans l'environnement.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs ne travaillent pas, ne conseillent pas, ne possèdent pas de parts, ne reçoivent pas de fonds d'une organisation qui pourrait tirer profit de cet article, et n'ont déclaré aucune autre affiliation que leurs organismes de recherche.

Références

- [1] M. Colomb-Cotinat, J. Lacoste, C. Brun-Buisson, V. Jarlier, B. Coignard, S. Vaux, « Estimating the morbidity and mortality associated with infections due to multidrug-resistant bacteria (MDRB), France, 2012 », *Antimicrob. Resist. Infect. Control* **5** (2016), article no. 56.
- [2] *Morbidité et mortalité des infections à bactéries multi-résistantes aux antibiotiques en France en 2012*, rapport scientifique, Institut de veille sanitaire, 2015. En ligne sur <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2015/Morbidite-et-mortalite-des-infections-a-bacteries-multi-resistantes-aux-antibiotiques-en-France-en-2012> (consulté le 12 décembre 2023).
- [3] « High-level Meeting on Antimicrobial Resistance », *United Nations* (2016). En ligne sur <https://www.un.org/pgal/71/event-latest/high-level-meeting-on-antimicrobial-resistance/> (consulté le 15 décembre 2023).
- [4] Organisation Mondiale de la Santé (OMS), « Aide-mémoire sur la résistance aux antibiotiques » (2018). En ligne sur <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/antibiotic-resistance/fr/> (consulté le 15 décembre 2023).
- [5] *Guide sur la maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques*, Conseil supérieur d'hygiène publique de France, Comité technique national des infections nosocomiales, ministère de l'Emploi et de la Solidarité, 1999.
- [6] *L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015*, rapport scientifique, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de santé (ANSM), 2017. En ligne sur https://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/system/files/2017-08/ANSM-rapport-antibio_2016_bd2.pdf (consulté le 7 novembre 2023).
- [7] P.-L. Woerther, A. Andremont, A. Kantele, « Travel-acquired ESBL-producing *Enterobacteriaceae* : impact of colonization at individual and community level », *J. Travel Med.* **24** (2017), n° suppl_1, p. S29-S34.
- [8] J. Carlet, P. Lecoq, *Tous ensemble, sauvons les antibiotiques*, rapport scientifique, ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes, 2015. En ligne sur https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_antibiotiques.pdf (consulté le 7 novembre 2023).
- [9] « Plan d'action mondial pour combattre la Résistance aux Antimicrobiens », Organisation Mondiale de la Santé (2016). En ligne sur <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/249548/9789242509762-fre.pdf;jsessionid=0621CEC5A57AD135A25613B2C17B2F35?sequence=1> (consulté le 7 novembre 2023).
- [10] *A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR)*, Commission Européenne, 2017. En ligne sur https://health.ec.europa.eu/system/files/2020-01/amr_2017_action-plan_0.pdf (consulté le 7 novembre 2023).
- [11] M. J. Schwaber, B. Lev, A. Israeli, E. Solter, G. Smollan, B. Rubinovitch, I. Shalit, Y. Carmeli, Israel Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Working Group, « Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Israeli hospitals via a nationally implemented intervention », *Clin Infect Dis.* **52** (2011), n° 7, p. 848-855.
- [12] *Prévention de la transmission croisée des Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRé)*, rapport scientifique, Haut Conseil de la santé publique, 2013. En ligne sur <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=372> (consulté le 7 novembre 2023).
- [13] S. Fournier, L. Desenfant, C. Monteil, M. Nion-Huang, C. Richard, V. Jarlier, AP-HP Outbreaks Control Group, « Efficiency of different control measures for preventing carbapenemase-producing enterobacteria and glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* outbreaks : a 6-year prospective study in a French multihospital institution, January 2010 to December 2015 », *Euro Surveill.* **23** (2018), n° 8, article no. 17-00078.



Une seule santé : les microbes et l'antibiorésistance en partage

Développement de résistances chez les animaux alors que l'antibiotique ne leur a pas été administré

Jean-Yves Madec^{®, a}

^a Unité Antibiorésistance et virulence bactériennes, Anses, Lyon, France

Courriel : jean-yves.madec@anses.fr

Résumé. La lutte contre l'antibiorésistance dans le secteur animal au cours des dix dernières années en France (plans Ecoantibio) a largement porté sur la réduction de l'usage vétérinaire des antibiotiques. Pour autant, l'antibiorésistance chez un animal ne résulte pas nécessairement d'une antibiothérapie, et ce sont alors des événements de transmission de bactéries résistantes, ou de plasmides de résistance, qui en sont responsables. Plusieurs exemples illustrent l'importance de cette transmission de l'antibiorésistance dans le monde animal, qui sont détaillés dans cette communication. A l'instar de la médecine humaine, on constate cette transmission nosocomiale dans les établissements de soins vétérinaires. Elle est également identifiable dans les élevages. Elle explique également la présence d'antibiorésistance à la surface des aliments, qui par définition ne sont pas traités par antibiothérapie. Au niveau international, on constate que des pays très vertueux dans l'usage des antibiotiques vétérinaires peuvent afficher des niveaux élevés d'antibiorésistance par importation d'animaux porteurs. Enfin, la présence d'antibiorésistance dans la faune sauvage s'explique par contamination et non par un traitement antibiotique. Toutes ces situations montrent qu'en parallèle d'une attention sur la prescription des antibiotiques, un volet tout aussi important de la lutte contre l'antibiorésistance est de maîtriser les circuits de transmissions de bactéries résistantes.

Mots-clés. Antibiorésistance, Transmission, Animaux, Clones, Plasmides.

Note. Cet article a fait l'objet d'une communication faite lors du colloque hepta-académique du 15 juin 2022 intitulé « Une seule santé : les microbes et l'antibiorésistance en partage ».

Publication en ligne : 31 août 2023, Publication du numéro : 29 mars 2024

Les politiques publiques de lutte contre l'antibiorésistance dans le secteur animal au cours des dix dernières années en France (plans Ecoantibio) ont porté leur principal angle d'action sur la meilleure maîtrise de l'usage vétérinaire des antibiotiques [1]. Des résultats très importants ont été obtenus, dont une réduction d'environ 50 % de l'exposition des animaux aux antibiotiques (tous antibiotiques confondus), et d'environ 90 % si l'on ne considère que les antibiotiques dits « d'importance critique » (AIC) pour l'Homme (céphalosporines de 3^e et 4^e générations et fluoroquinolones) (Figure 1). Cet objectif de maîtrise de l'usage vétérinaire des antibiotiques s'est appuyé sur des dispositions incitatives mais également

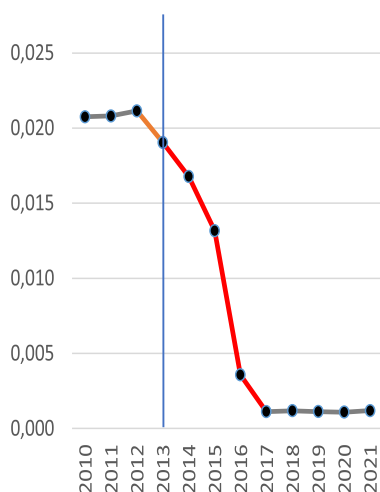
réglementaires, contraignant les vétérinaires à la réalisation d'un antibiogramme avant toute prescription d'un AIC et leur interdisant strictement l'emploi d'une longue liste d'autres antibiotiques utilisés en médecine humaine, tels que la vancomycine, le linézolide ou les carbapénèmes.

Pour autant, plusieurs situations de terrain montrent que la résistance à un antibiotique chez un animal ne résulte pas nécessairement de son exposition au dit antibiotique. Des phénomènes de co-sélection peuvent d'une part être observés, qui relèvent en fait de l'administration d'un autre antibiotique. Dans le cadre de la surveillance de l'antibiorésistance chez les animaux malades en France,

Céphalosporines de dernières générations

Exposition des animaux (toutes espèces confondues)

Depuis 2013 : - 93.8 %



Fluoroquinolones

Exposition des animaux (toutes espèces confondues)

Depuis 2013 : - 87.7 %

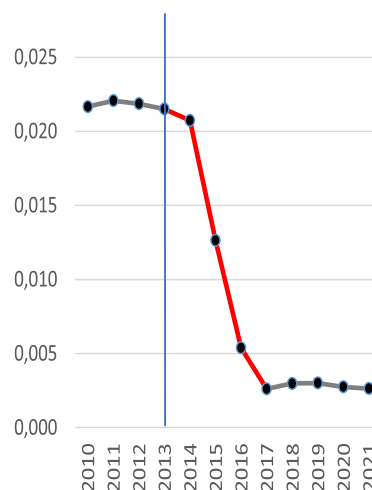


FIGURE 1. Evolution de l'exposition des animaux (toutes espèces confondues) aux antibiotiques d'importance critique pour l'Homme au cours des plans Ecoantibio.

le réseau Résapath [2] analyse les niveaux de multi-résistance des souches bactériennes isolées lors d'infections (Figure 2). Si l'on analyse ces données en détail, il apparaît par exemple que certaines bactéries, notamment les *Escherichia coli* producteurs de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE), sont souvent résistants à plusieurs classes différentes d'antibiotiques. Une telle bactérie pourra persister chez un animal suite à l'usage d'un seul de ces antibiotiques, tout en étant résistante aux autres, même en l'absence de sélection directe par ceux-ci.

Mais lorsque les animaux n'ont reçu aucune antibiothérapie, ce sont des événements de transmission de bactéries résistantes, ou de plasmides de résistance, qui sont à mettre en cause dans l'émergence de l'antibiorésistance. Plusieurs exemples peuvent illustrer l'importance de cette transmission de l'antibiorésistance dans le monde animal.

Récemment, une étude conduite par notre équipe [3] au sein d'un centre de soins pour animaux sauvages blessés (424 animaux analysés) a montré que près de 25 % d'entre eux étaient porteurs de bactéries multi-résistantes à la sortie de leur hospitalisation. Dans ce centre, l'usage des antibiotiques était

pourtant très réduit, et ne pouvait à lui seul expliquer cette prévalence élevée. Par ailleurs, les analyses moléculaires réalisées à partir des bactéries isolées des animaux ont conduit à l'identification d'un nombre très limité de clones bactériens. Les mêmes clones étaient partagés par de multiples individus, démontrant l'existence d'une transmission bactérienne entre oiseaux au sein du centre. Les analyses des structures génétiques mobiles porteuses des gènes de résistances ont montré également que le même plasmide de multi-résistance était identifiable chez des oiseaux différents, là encore indiquant une transmission inter-individuelle de l'antibiorésistance, et en l'absence d'administration de l'antibiotique. Une telle situation résulte bien davantage de défauts de maîtrise de la transmission bactérienne plutôt que d'une antibiothérapie excessive. Des pratiques telles que la maintenance d'animaux compatibles dans les mêmes cages, ou l'absence de désinfection efficace des cages elles-mêmes, ou encore la transmission manuportée de bactéries résistantes par un personnel surchargé travaillant dans des locaux exigus, suffisent à favoriser une telle transmission.

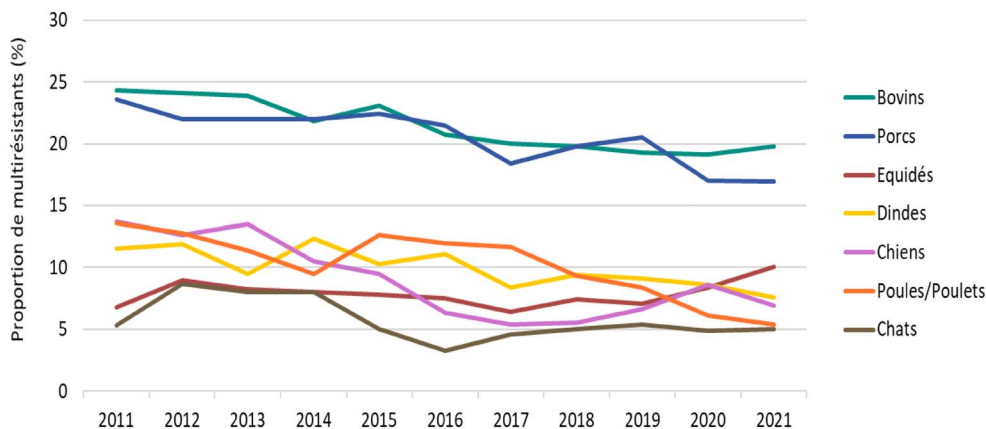


FIGURE 2. Evolution entre 2011 et 2021 des proportions de souches de *E. coli* multi-résistantes aux antibiotiques (données du Résapath).

En clinique vétérinaire canine, de telles similitudes entre bactéries multirésistantes pourtant isolées de chiens et/ou de chats différents, sont également observées. Elles signent toutes des événements de transmissions bactériennes entre animaux non nécessairement exposés aux antibiotiques. On peut citer des épidémies intra-hospitalières de souches de *Staphylococcus pseudintermedius* résistants à la méticilline [4] ou de *E. coli* et de *Klebsiella pneumoniae* résistants aux céphalosporines de 3^e et 4^e générations et aux fluoroquinolones [5, 6]. La transmission de plasmides de résistance peut également s'opérer entre animaux domestiques en dehors de contexte de soins, par exemple entre chiens dans des parcs publics, par l'intermédiaire de leurs déjections [7].

Chez les animaux de production également, cette transmission de l'antibiorésistance entre animaux non exposés aux antibiotiques peut être mise en évidence. C'est le cas par exemple entre fermes bovines laitières, à la faveur des nombreuses interactions entre agriculteurs (prêts de matériel agricole, échanges d'animaux, etc.), en lien avec un faible niveau de biosécurité. Cette transmission de l'antibiorésistance survient également en aval des élevages, après le stade de l'abattage des animaux. En effet, c'est l'hypothèse principale permettant d'expliquer que la surface de la viande de poulets au détail ait été contaminée dans plus de 90 % des cas par des bactéries multirésistantes à une époque où la prévalence de ces mêmes bactéries en élevage était résiduelle (2 %). Le facteur d'amplification constaté entre l'abattage et la vente de détail, dans un segment

de la chaîne alimentaire où l'usage d'antibiotiques post-mortem n'existe évidemment pas, ne peut être lié qu'à des événements de transmission (dans l'environnement de l'abattoir, entre carcasses de volailles au moment de la découpe, transmission par les manipulateurs, etc.) [8].

Au niveau international, la transmission de l'antibiorésistance joue également un rôle parfois déterminant. C'est ainsi que des pays très vertueux dans l'usage des antibiotiques vétérinaires (la Suède, par exemple), ont néanmoins mesuré des taux de prévalence majeurs (jusqu'à 40 % de résistances aux céphalosporines de 3^e et 4^e générations dans les filières avicoles (poulets de chair et poules pondeuses)). C'est l'importation de poussins, exposés à l'antibiotique (le ceftiofur), et donc porteurs des bactéries multirésistantes dans leur pays d'origine (Royaume-Uni), qui a conduit ensuite à la diffusion de cette antibiorésistance au sein des filières suédoises [9, 10].

Rappelons enfin que des bactéries multirésistantes sont régulièrement retrouvées chez des oiseaux sauvages [11], par définition non exposés à des traitements antibiotiques, et dont la présence est très probablement liée à une contamination par voie alimentaire sur les lieux de nourrissage. A ce titre, une étude française a clairement montré des différences de colonisation par des bactéries multirésistantes entre deux espèces de goélands, l'une inféodée à son île sans contact avec le continent, l'autre effectuant de nombreux allers-retours entre l'île et le continent [12].

Tous ces éléments montrent qu'en parallèle d'une attention sur la prescription des antibiotiques, un volet tout aussi important de la lutte contre l'antibiorésistance est de maîtriser les circuits de transmissions de bactéries résistantes. En France, des efforts sur la biosécurité en élevage ont été inclus dans les plans Ecoantibio, mais à l'évidence des marges de progrès subsistent, et qui pourraient être renforcées dans un plan Ecoantibio 3. Il conviendrait de mieux identifier et documenter les situations de transmission de l'antibiorésistance au sein des différents secteurs animaux et de la chaîne alimentaire, et de renforcer les mesures de prévention et de contrôle de la transmission de l'antibiorésistance dans ces mêmes secteurs.

Conflit d'intérêt

L'auteur n'a aucun conflit d'intérêt à déclarer.

Références

- [1] Plan Ecoantibio 1, 2012, <http://agriculture.gouv.fr/le-plan-ecoantibio-1-2012-2016>.
- [2] Rapport Resapath, Anses, 2020, <http://www.resapath.anses.fr>.
- [3] M. Haenni, V. Métayer, R. Jarry, A. Drapeau, M. P. Puech, J. Y. Madec, N. Keck, « Wide spread of blaCTX-M-9/mcr-9 IncHI2/ST1 plasmids and CTX-M-9-producing *Escherichia coli* and *Enterobacter cloacae* in rescued wild animals », *Front. Microbiol.* **11** (2020), article no. 601317.
- [4] M. Haenni, P. Châtre, N. Keck, A. Franco, A. Battisti, J. Y. Madec, « Hospital-associated meticillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in a French veterinary hospital », *J. Glob. Antimicrob. Resist.* **1** (2013), n° 4, p. 225-227.
- [5] M. Haenni, H. J. Boulouis, A. C. Lagrée, A. Drapeau, F. Va, M. Billet, P. Châtre, J. Y. Madec, « Enterobacterales high-risk clones and plasmids spreading blaESBL/AmpC and blaOXA-48 genes within and between hospitalized dogs and their environment », *J. Antimicrob. Chemother.* **77** (2022), n° 10, p. 2754-2762.
- [6] M. Haenni, C. Ponsin, V. Métayer, C. Médaille, J. Y. Madec, « Veterinary hospital-acquired infections in pets with a ciprofloxacin-resistant CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* ST15 clone », *J. Antimicrob. Chemother.* **67** (2012), n° 3, p. 770-771.
- [7] M. Haenni, V. Métayer, A. Lupo, A. Drapeau, J. Y. Madec, « Spread of the blaOXA-48/IncI plasmid within and between dogs in City Parks, France », *Microbiol. Spectr.* **10** (2022), n° 3, article no. e0040322.
- [8] T. Casella, M. C. L. Nogueira, E. Saras, M. Haenni, J. Y. Madec, « High prevalence of ESBLs in retail chicken meat despite reduced use of antimicrobials in chicken production, France », *Int. J. Food Microbiol.* **257** (2017), p. 271-275.
- [9] O. Nilsson, S. Börjesson, A. Landén, B. Bengtsson, « Vertical transmission of *Escherichia coli* carrying plasmid-mediated AmpC (pAmpC) through the broiler production pyramid », *J. Antimicrob. Chemother.* **69** (2014), n° 6, p. 1497-1500.
- [10] M. Egervärn, S. Börjesson, S. Byfors, M. Finn, C. Kaipe, S. Englund, M. Lindblad, « *Escherichia coli* with extended-spectrum beta-lactamases or transferable AmpC beta-lactamases and *Salmonella* on meat imported into Sweden », *Int. J. Food Microbiol.* **3** (2014), n° 171, p. 8-14.
- [11] J. Fischer, S. Schmogger, S. Jahn, R. Helmuth, B. Guerra, « NDM-1 carbapenemase-producing *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Corvallis isolated from a wild bird in Germany », *J. Antimicrob. Chemother.* **68** (2013), n° 12, p. 2954-2956.
- [12] M. Vittecoq, C. Laurens, L. Brazier, P. Durand, E. Elguero, A. Arnal, F. Thomas, S. Aberkane, N. Renaud, F. Prugnolle, J. Solassol, H. Jean-Pierre, S. Godreuil, F. Renaud, « VIM-1 carbapenemase-producing *Escherichia coli* in gulls from southern France », *Ecol. Evol.* **7** (2017), n° 4, p. 1224-1232.



Une seule santé : les microbes et l'antibiorésistance en partage

Tracking des transferts des bactéries porteuses de résistances entre animal, homme et environnement

Sylvain Meyer^{®,*}, Lucie Laval[®], Mélanie Pimenta^a, Yolanda González-Flores^a,
Margaux Gaschet^a, Elodie Couvé-Deacon[®], Olivier Barraud[®], Christophe Dagot[®]
et Marie-Cécile Ploy^{®,*,a}

^a Univ. Limoges, Inserm, CHU Limoges, RESINFIT, U 1092, F-87000 Limoges, France

Courriels : sylvain.meyer@unilim.fr (S. Meyer), lucie.laval@unilim.fr (L. Laval),
melanie.pimenta@unilim.fr (M. Pimenta), yolanda.gonzalez-flores@unilim.fr
(Y. González-Flores), margaux.gaschet@unilim.fr (M. Gaschet),
elodie.couve-deacon@unilim.fr (E. Couvé-Deacon), olivier.barraud@unilim.fr
(O. Barraud), christophe.dagot@unilim.fr (C. Dagot), marie-cecile.ploy@unilim.fr
(M.-C. Ploy)

Résumé. La lutte contre la résistance aux antibiotiques doit intégrer le concept « Une seule santé » pour être efficace. Ceci consiste à avoir une approche holistique embrassant les différents écosystèmes, homme, animal et environnement. Des transferts de gènes de résistance peuvent exister entre ces trois domaines et différents stress liés à l'exposome peuvent influencer ces transferts. Différentes techniques de biologie moléculaire ciblées ou pan-génomiques peuvent être mises en œuvre pour mieux caractériser les circulations de clones bactériens mais aussi pour identifier les échanges de gènes et d'éléments génétiques mobiles entre écosystèmes.

Mots-clés. Bactéries résistantes aux antibiotiques, Antibiorésistance, Transfert de gènes, Adaptation génétique, Exposome.

Note. Cet article a fait l'objet d'une communication faite lors du colloque hepta-académique du 15 juin 2022 intitulé « Une seule santé : les microbes et l'antibiorésistance en partage ».

Publication en ligne : 31 août 2023, *Publication du numéro* : 29 mars 2024

Il est acquis que les bactéries ne connaissent pas de frontières et peuvent être échangées ou échanger leurs gènes entre différents écosystèmes, humain, animal et environnement. Néanmoins ces transferts, même s'ils existent, ne sont pas si fréquents. En effet, la majorité des disséminations de résistance via transfert de gènes se font en intra-système, mais des transferts inter-systèmes peuvent survenir entre l'animal et l'homme via la chaîne alimentaire ou des

contacts entre l'homme et les animaux sauvages (oiseaux, petits mammifères vivant en ville ou à la périphérie des villes), ou via les rejets dans l'environnement liés aux activités anthropiques dans le domaine animal (fermes) ou humain (effluents d'hôpitaux, urbains, ou industriels) [1]. De plus, les transferts de gènes se font plus facilement entre bactéries phylogénétiquement proches.

L'environnement est le réceptacle de bactéries résistantes et de gènes de résistance provenant essentiellement des bactéries du tube digestif de l'homme et l'animal, mais il constitue aussi un réservoir de gènes de résistance pouvant devenir problématiques dans le futur [2]. Par exemple, l'ancêtre des gènes

* Auteur correspondant.

codant une bêta-lactamase à spectre élargi (BLSE) de type CTX-M provient d'une bactérie environnementale, *Kluyvera ascorbata*, non pathogène pour l'homme et l'animal [3]. Au cours de l'évolution, ce gène de *Kluyvera* a été transféré via des éléments génétiques mobiles divers à *Escherichia coli*, bactérie du tube digestif et potentiellement pathogène chez l'humain et chez l'animal, puis s'est ensuite propagé très largement au niveau mondial.

Différents stress peuvent favoriser ces transferts de gènes, dont le stress antibiotique, des modifications importantes de température, des déséquilibres écosystémiques, etc. Ces stress déclenchent chez la bactérie différents mécanismes d'adaptation génétique conduisant à des mutations chromosomiques liées à la réparation de dommages à l'ADN, mais aussi à l'augmentation de l'expression de gènes facilitant ces transferts. Le réchauffement climatique et ses conséquences (précipitations accrues avec lessivage des sols, mouvements de population, etc.) vont favoriser l'expression de gènes de résistance et d'éléments génétiques transférables entre bactéries.

Ce phénomène de transfert est d'autant plus important qu'il existe une grande diversité d'éléments génétiques mobiles (plasmides, transposons, cassettes d'intégrons, ICEs (éléments conjugatifs intégratifs, IS (séquences d'insertion), etc.) et que le nombre de bactéries présentes dans l'environnement (sols, stations d'épuration) ou dans le tube digestif de l'homme et de l'animal est très élevé (des milliards de bactéries par gramme de sol, de boues de stations d'épuration ou de fèces) [4]. La très grande majorité de ces bactéries est d'ailleurs non cultivable avec les milieux de culture usuellement utilisés, ce qui rend difficile l'identification de ces transferts par culture microbienne.

Afin d'identifier ces transferts pour mieux comprendre les mécanismes et les conditions les favorisant, différents outils ont été mis au point au fil du temps et de l'avancée des technologies, pour rechercher les gènes de résistance ou les éléments génétiques mobiles qui les portent. Les méthodes de séquençage haut débit ont depuis quelques années permis des analyses globales des génomes, approches dites métagénomiques, permettant une analyse du microbiome (composition en bactéries) et du résistome (composition en gènes de résistance et en éléments génétiques mobiles). Bien qu'elles puissent être appliquées à des matrices complexes, types fèces

ou matrices environnementales, leur sensibilité parfois réduite sur de telles matrices ne permet pas une analyse exhaustive de la richesse et diversité de gènes ou d'éléments génétiques mobiles. Il est donc utile de combiner plusieurs méthodes d'analyse. Ainsi, il est possible d'utiliser des techniques complémentaires plus sensibles mais avec un périmètre moins large que la métagénomique, telles que par exemple des méthodes de PCR à haut débit, de droplet digital PCR, ou de PCR ciblée associée au séquençage haut débit, comme pour la recherche de cassettes d'intégrons [5]. L'utilisation des différentes techniques dépend de la question posée. Par ailleurs, plus récemment, des méthodes utilisant la métagénomique ont été développées afin de relier les gènes de résistance ou éléments génétiques détectés à la bactérie qui héberge ces éléments, telles que l'Epic-PCR (emulsion, paired isolation, and concatenation PCR) [6] ou les techniques de Hi-C (high-throughput chromosome conformation capture) [7].

Ces différentes techniques ont pu être utilisées pour explorer les transferts de gènes en intra- ou inter-écosystèmes dans différentes études, dont voici quelques exemples.

Une étude sur la circulation de *Escherichia coli* BLSE à l'île de La Réunion a montré, grâce à l'utilisation du séquençage haut débit, que les niches écologiques étaient spécifiques à l'homme, à l'animal (veaux, vaches, moutons, lapins, volailles, chèvres) [8]. Par ailleurs, les *Escherichia coli* BLSE retrouvés dans l'environnement étaient identiques à celles de l'homme ou de l'animal. De plus, l'étude a montré que les gènes de résistance *bla*_{CTX-M} n'étaient pas les mêmes chez l'homme et l'animal, avec une prédominance de *bla*_{CTX-M-1} chez l'animal et *bla*_{CTX-M-15} chez l'homme. Il a aussi été montré une plus grande diversité de l'environnement génétique de *bla*_{CTX-M-15}, avec des acquisitions multiples dans des environnements génétiques différents.

Lors d'une épidémie de colonisations ou d'infections à entérobactérie productrices de carbapénémase OXA-48 dans une unité de chirurgie de notre CHU, à Limoges, nous avons montré par séquençage des différentes souches appartenant à différentes espèces isolées chez les patients, mais aussi dans l'environnement hospitalier (notamment au niveau des siphons de lavabo), que l'épidémie était liée à un même plasmide porteur du gène *bla*_{OXA-48} retrouvé aussi dans l'environnement [9].

Les outils de tracking ont aussi été utilisés de manière globale dans l'environnement pour évaluer la diversité du résistome et du microbiome environnemental en fonction de l'origine des échantillons (urbain, hôpitaux, rivières, ...). Une étude longitudinale réalisée sur 4 ans par notre équipe a permis de montrer avec des techniques de PCR haut débit et séquençage ciblé du microbiome que les effluents avaient une signature génétique spécifique selon l'origine de l'effluent, et qu'elle était stable dans le temps [10]. De plus, nous avons montré que cette signature était corrélée à l'eco-exposome qui comprend différents micro-polluants (métaux lourds, produits pharmaceutiques, biocides) [11].

En résumé, les conditions favorables à des transferts de gènes efficaces comprennent la pression de sélection antibiotique ou autres polluants (exposome), la niche écologique et la phylogénie bactérienne. Les approches moléculaires constituent des outils importants pour la surveillance de l'antibiorésistance. Il sera intéressant à l'avenir de les intégrer dans une surveillance « Une seule santé » (*One Health*) de l'antibiorésistance, afin de mieux caractériser les circulations de clones bactériens mais aussi pour identifier les échanges de gènes et d'éléments génétiques mobiles entre écosystèmes [12,13]. Il serait idéal de trouver des marqueurs de suivi des transferts génétiques qui soient simples, communs à tous les écosystèmes, homme, animal et environnement, et applicables par tous les pays.

Conflit d'intérêt

Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêt à déclarer.

Références

[1] F. Baquero, T. M. Coque, J.-L. Martínez, S. Aracil-Gisbert, V. E. Lanza, « Gene transmission in the one health microbiosphere

and the channels of antimicrobial resistance », *Front. Microbiol.* **10** (2019), article no. 2892.

- [2] M. Haenni *et al.*, « Environmental contamination in a high-income country (France) by antibiotics, antibiotic-resistant bacteria, and antibiotic resistance genes: Status and possible causes », *Environ. Int.* **159** (2022), article no. 107047.
- [3] R. Cantón, J. M. González-Alba, J. C. Galán, « CTX-M enzymes: origin and diffusion », *Front. Microbiol.* **3** (2012), article no. 110.
- [4] Y. Hu *et al.*, « The bacterial mobile resistome transfer network connecting the animal and human microbiomes », *Appl. Environ. Microbiol.* **82** (2016), n° 22, p. 6672-6681.
- [5] L. Laval, « Les intégrons comme marqueur de pollution anthropique dans l'environnement », 2022, Thèse de doctorat, Université de Limoges.
- [6] S. J. Spencer *et al.*, « Massively parallel sequencing of single cells by epicPCR links functional genes with phylogenetic markers », *ISME J.* **10** (2016), n° 2, p. 427-436.
- [7] M. Marbouty, A. Cournac, J.-F. Flot, H. Marie-Nelly, J. Mozziconacci, R. Koszul, « Metagenomic chromosome conformation capture (meta3C) unveils the diversity of chromosome organization in microorganisms », *eLife* **3** (2014), article no. e03318.
- [8] G. Miltgen *et al.*, « One health compartmental analysis of ESBL-producing *Escherichia Coli* on Reunion Island reveals partitioning between humans and livestock », *J. Antimicrob. Chemother.* **77** (2022), p. 1254-1262.
- [9] E. Couve-Deacon, « Apport de la biologie moléculaire dans la connaissance des IAS », in *40ème journée régionale d'hygiène hospitalière, Bordeaux*, 2018.
- [10] E. Buelow *et al.*, « Hospital discharges in urban sanitation systems: Long-term monitoring of wastewater resistome and microbiota in relationship to their eco-exposome », *Water Res. X* **7** (2020), article no. 100045.
- [11] E. Buelow, M.-C. Ploy, C. Dagot, « Role of pollution on the selection of antibiotic resistance and bacterial pathogens in the environment », *Curr. Opin. Microbiol.* **64** (2021), p. 117-124.
- [12] D. G. J. Larsson *et al.*, « Critical knowledge gaps and research needs related to the environmental dimensions of antibiotic resistance », *Environ. Int.* **117** (2018), p. 132-138.
- [13] M. Pimenta, Y. Lacotte, M.-C. Ploy, « Antibiorésistance et « Une seule santé » en pratique. Le point de vue du bactériologiste », *Bull. Acad. Vét. Fr.* **174** (2021), p. 258-260.



Une seule santé : les microbes et l'antibiorésistance en partage

Une bactérie multirésistante avant l'ère des antibiotiques : l'agent de la mélioïdose

Yves Buisson ^a

^a Académie nationale de médecine, 16 Rue Bonaparte, 75006 Paris, France
Courriel: yvesbuisson@hotmail.com

Résumé. La mélioïdose est une maladie infectieuse, tropicale et émergente, due à une bactérie de l'environnement hydrotellurique, *Burkholderia pseudomallei*, qui est considérée comme arme biologique potentielle en raison de ses exceptionnelles capacités de résistance et de virulence. Son extension mondiale, en dehors des foyers endémiques originels d'Asie du Sud-Est et d'Australie, est favorisée par le réchauffement climatique et par la pandémie de diabète de type 2 qui en est le principal facteur prédisposant.

Chez l'Homme, la mélioïdose est une infection opportuniste, consécutive à une contamination professionnelle (riziculteurs, militaires) ou accidentelle, par inhalation ou par inoculation. *B. pseudomallei* est une bactérie intracellulaire facultative qui peut déjouer les défenses immunitaires de l'hôte, induire une infection invasive, aiguë, subaiguë ou chronique, ou rester latente pendant des années. L'infection aiguë est polymorphe, bactériémique dans plus de 50 % des cas, fréquemment compliquée de choc, et révélée par des abcès viscéraux le plus souvent pulmonaires. Elle est mortelle dans 20 à 50 % des cas, le pronostic dépendant du délai avant la mise en place d'une antibiothérapie efficace, utilisant la ceftazidime ou les carbapénèmes, donc de la rapidité du diagnostic bactériologique.

B. pseudomallei est une bactérie saprophyte, résidente de la rhizosphère où elle a développé et accumulé des capacités pour supporter les stress environnementaux et la compétition avec les organismes vivant dans cet écosystème. Ces mécanismes d'adaptation sont aussi les facteurs de virulence qui font toute la gravité de la mélioïdose, en particulier les pompes d'efflux qui sont le support principal de sa multirésistance aux antibiotiques.

Mots-clés. Mélioïdose, *Burkholderia pseudomallei*, Rhizosphère, Multirésistance aux antibiotiques, Pompes d'efflux.

Note. Cet article a fait l'objet d'une communication faite lors du colloque hepta-académique du 15 juin 2022 intitulé « Une seule santé : les microbes et l'antibiorésistance en partage ».

Publication en ligne : 31 août 2023, Publication du numéro : 29 mars 2024

1. Introduction

La mélioïdose est une maladie infectieuse tropicale présente sur tous les continents entre le 20^e parallèle nord et le 20^e parallèle sud. Elle est endémique dans ses foyers originels d'Asie du Sud-Est et d'Australie. Les taux d'incidence les plus élevés sont relevés à Khon Kaen, dans le nord-est de la Thaïlande, et à Darwin, dans le nord de l'Australie, où elle est une cause majeure de septicémie communautaire.

Bien qu'elle soit décrite depuis plus d'un siècle, la mélioïdose est considérée comme une maladie émergente en raison de son expansion dans des zones tropicales encore non endémiques comme l'Afrique, l'Amérique centrale, l'Amérique du Sud et les Caraïbes. Selon une estimation récente, l'incidence mondiale de la mélioïdose avoisinerait 165 000 cas par an, dont 89 000 décès, soit un fardeau comparable à celui de la rougeole et supérieur à ceux de la

leptospirose et de la dengue [1]. Malgré les cas rapportés chez des expatriés, des voyageurs et dans les corps expéditionnaires militaires en Extrême-Orient, la mélioïdose est longtemps restée une maladie méconnue et négligée jusqu'au début des années 2000, quand une meilleure connaissance de son agent causal l'a fait considérer comme une arme potentielle du bioterrorisme [2].

2. *Burkholderia pseudomallei* : une bactérie singulière

L'agent de la mélioïdose est une bactérie, isolée et identifiée en 1911 à Rangoon (Birmanie) à partir d'abcès prélevés sur un cadavre d'opiomane par Alfred Whitmore qui lui a donné son premier nom, le bacille de Whitmore. C'est un bacille à Gram négatif, mobile, aérobique, non sporulé, saprophyte de l'environnement hydrotellurique. Il a changé d'appellation plusieurs fois avant de recevoir le nom définitif de *Burkholderia pseudomallei* en raison de sa grande proximité avec l'agent de la morve, *Burkholderia mallei*. Les études phylogénétiques ont montré que *B. mallei*, parasite obligatoire infectant les équidés, était un clone dérivé d'une souche ancestrale de *B. pseudomallei* ayant perdu les gènes nécessaires pour survivre dans l'environnement. Le génome de *B. pseudomallei*, constitué de 7,25 mégapaires de base (Mb), est l'un des plus grands connus dans le monde bactérien. Il est composé de deux chromosomes de 4,07 Mb et 3,17 Mb respectivement. Le plus grand chromosome code des protéines essentielles à la croissance et à la survie ainsi que des déterminants de virulence (toxines, protéases, adhésines, pompes d'efflux, capsule polysaccharidique et systèmes de sécrétion spécialisés). Le plus petit chromosome code des fonctions accessoires impliquées dans l'adaptation de la bactérie aux différentes niches environnementales. C'est un génome évolutif dont les régions variables (14 %) contiennent des îlots génomiques provenant de l'acide désoxyribonucléique (ADN) d'autres espèces bactériennes [3].

B. pseudomallei est une bactérie de la rhizosphère qui a besoin de chaleur et d'eau. Elle vit dans les sols humides et argileux et dans les eaux stagnantes, à des températures comprises entre 24 et 32 °C et à un pH compris entre 5,0 et 6,0, conditions idéalement réunies dans les rizières du Sud-Est asiatique. Elle s'adapte facilement à des situations

environnementales hostiles telles que les variations de température et de pH, la salinité, le manque de nutriments, la présence de désinfectants ou d'antiseptiques. Capable de survivre jusqu'à 16 ans en eau distillée en utilisant des réserves d'énergie accumulées sous forme de polyhydroxybutyrate [4], elle peut se maintenir dans différentes niches naturelles, s'agréger dans un biofilm protecteur ou parasiter des organismes vivants (amibes libres, plantes, champignons et animaux). Elle est intrinsèquement résistante à de multiples classes d'antibiotiques (pénicillines, céphalosporines de 2^e et 3^e générations, aminoglycosides, macrolides, rifampicine et polymyxines) et peut présenter des résistances acquises.

3. Mélioïdose : une infection méconnue, mais redoutable

L'infection humaine se fait le plus souvent par inoculation transcutanée, au niveau de plaies ou d'abrasions superficielles en contact avec l'eau ou la terre humide, ou par inhalation d'aérosols contaminés. Elle fait suite à une exposition, soit professionnelle, favorisée par la marche pieds nus chez les riziculteurs, soit accidentelle, par inhalation lors de quasi-noyades, comme chez les victimes du tsunami de 2004. La voie digestive par ingestion d'eau contaminée a été décrite, mais elle est peu fréquente chez l'homme. La mélioïdose est une infection opportuniste, survenant le plus souvent sur terrains prédisposés (âge > 45 ans, diabète, bronchopneumopathie chronique, néphropathie, cancer, alcoolisme...). Le diabète de type 2 est le facteur le plus important ; présent dans près de 50 % des cas, il multiplie par 3 le risque de contracter la mélioïdose [5].

B. pseudomallei possède d'exceptionnelles propriétés de virulence, certaines étant liées à son aptitude à survivre dans l'environnement, déterminées par un véritable arsenal comprenant des éléments de la paroi bactérienne (lipopolysaccharide, polysaccharide capsulaire, pompes d'efflux), des systèmes de sécrétions spécialisés (SST3 et SST6) et divers produits de sécrétion : enzymes, exotoxines, lactones acyl-d'homosérine assurant la communication intercellulaire (quorum sensing). Chez l'Homme, c'est une bactérie intracellulaire facultative qui peut déjouer les défenses immunitaires de l'hôte, induire une infection invasive, aiguë, subaiguë ou chronique, ou rester latente pendant des années. Suivant la porte



FIGURE 1. Parotidite fistulisée chez un enfant. Cliché du service des maladies infectieuses, Hôpital Mahosot, Vientiane, Laos.



FIGURE 2. Pneumonie aiguë. Cliché du service des maladies infectieuses, Hôpital Mahosot, Vientiane, Laos.

d'entrée, l'inoculum infectieux et le terrain du patient, la période d'incubation peut durer moins de 24 heures ou dépasser 20 ans. L'expression aiguë de la maladie résulte d'une réaction inflammatoire excessive, consécutive à une défaillance des mécanismes de régulation. Chez la plupart des individus en bonne santé, l'immunité innée s'oppose efficacement à la diffusion de l'infection. Dans certains cas, *B. pseudomallei* peut contourner ou dévier ces mécanismes, persister chez l'hôte et maintenir une infection chronique, l'immunité adaptative se révélant alors incapable de l'éliminer [6].

La mélioïdose est une infection protéiforme qui peut toucher tous les tissus ou organes et égarer durablement le diagnostic (Figure 1). La forme aiguë, bactériémique dans plus de 50 % des cas et souvent compliquée de choc, se caractérise par sa haute gravité : elle peut se révéler par des abcès viscéraux, le plus souvent pulmonaires (Figure 2). Les taux de létalité s'échelonnent de 7 % dans les formes non bactériémiques à 20 % dans les formes bactériémiques et de 4 % en l'absence de choc septique à 50 % en présence de choc septique [7]. La gravité de l'évolution est fonction de l'âge, des comorbidités, du délai de mise en route du traitement et du choix approprié de l'antibiothérapie de première intention.

4. Nécessité d'un diagnostic précoce pour une antibiothérapie efficace

Souvent qualifiée de « grande imitatrice », la mélioïdose peut réaliser une grande diversité de tableaux cliniques, aucun n'étant spécifique. Le diagnostic s'égaré facilement suivant les organes atteints. La fréquence des manifestations pulmonaires initiales l'oriente vers une pneumonie bactérienne communautaire ou vers la tuberculose, induisant la mise en œuvre de traitements inadaptés.

C'est pourquoi la précocité du diagnostic est l'un des principaux facteurs de pronostic. En l'absence de signes biologiques d'orientation, seule la bactériologie peut fournir un diagnostic de certitude, mais elle nécessite des délais de 3 à 5 jours (Figure 3). L'antibiogramme est indispensable pour réévaluer le traitement de première intention. La sérologie peut être contributive, sauf chez les patients qui vivent en région d'endémie. Il existe des tests rapides d'orientation diagnostique (inhibition de l'hémagglutination, ELISA, immunofluorescence indirecte, agglutination de particules de latex, immunochromatographie, PCR) mais peu sont commercialisés.



FIGURE 3. Colonies de *Burkholderia pseudomallei* en culture. Cliché du docteur Vanaporn Wuthiekanun, Mahidol-Oxford Tropical Medicine Research Unit, Bangkok, Thaïlande.

Le traitement antibiotique doit être bactéricide aux niveaux extra- et intracellulaires et prolongé 4 à 6 mois. Il comporte deux phases : une phase d'attaque d'au moins 15 jours par voie intraveineuse pour éviter la mort par sepsis, puis une phase d'éradication de 12 à 20 semaines par voie orale pour prévenir les rechutes.

La ceftazidime reste l'antibiotique de premier choix en traitement d'attaque. Les carbapénèmes (imipénème/cilastatine, méropénème), plus rapidement bactéricides *in vitro* et ayant un effet post-antibiotique plus prolongé, sont réservés au traitement des formes sévères avec choc septique. L'amoxicilline-acide clavulanique est un antibiotique de seconde ligne, pouvant être préféré chez les enfants, les femmes enceintes et les patients intolérants au traitement de première intention. Le cotrimoxazole est réservé au traitement d'entretien en raison de son faible pouvoir bactéricide mais de sa bonne diffusion tissulaire. L'efficacité de ces rares molécules utilisables pour le traitement de la mélioiïdose peut toutefois être compromise par l'émergence de résistances acquises médiées par des gènes chromosomiques, cette situation encore peu fréquente étant favorisée par l'utilisation accrue d'antibiotiques dans les régions endémiques [8].

5. Des mécanismes d'adaptation qui sont aussi des facteurs de virulence

B. pseudomallei n'est pas seulement une curiosité exotique, c'est aussi une énigme pour les bactériologistes : comment une bactérie saprophyte, adaptée à l'environnement hydrotellurique intertropical plusieurs millénaires avant son anthropisation, a-t-elle pu développer des capacités de virulence lui permettant aussi bien de contourner les défenses immunitaires de l'hôte infecté que de résister à l'action des principaux antibiotiques utilisés en thérapeutique ?

Les différents mécanismes permettant aux bactéries de résister aux antibiotiques existent chez *B. pseudomallei* : l'imperméabilité (aminosides, polymyxine B), l'inactivation enzymatique (β -lactamines), la modification de la cible (β -lactamines, fluoroquinolones) et l'efflux actif (aminosides, fluoroquinolones, macrolides, tétracyclines, cotrimoxazole). Les pompes d'efflux sont des systèmes de transport transmembranaire qui permettant de rejeter hors de la cellule les substrats toxiques pour la bactérie comme les métabolites, les métaux lourds, les polluants, les biocides, ainsi que de nombreux antibiotiques. Au niveau de la rhizosphère, elles servent à rejeter les composés toxiques d'origine végétale, comme les flavonoïdes, qui protègent la plante des attaques microbiennes. Il a également été montré que ces pompes étaient impliquées dans les phénomènes de colonisation, de virulence et de quorum sensing [9]. Chez *B. pseudomallei*, c'est le principal mécanisme de multirésistance aux antibiotiques ; la bactérie possède 3 types de transporteurs de la famille RND (*Resistance-Nodulation-cell-Division*) : AmrAB-OprA, BpeAB-OprB et BpeEF-OprC. Au total, ce sont 10 pompes d'efflux, 7 codées par le grand chromosome et 3 par le petit chromosome, qui déterminent des résistances intrinsèques lorsque le niveau basal d'expression est faible, mais aussi des résistances acquises lorsque des mutations dans les gènes régulateurs ou promoteurs induisent leur surexpression [10].

Contrairement à d'autres espèces du genre *Burkholderia*, soit incapables de survivre dans le milieu extérieur comme *B. mallei*, soit non pathogènes comme *B. thailandensis*, *B. pseudomallei* a accumulé au sein de la rhizosphère différentes propriétés qui lui ont permis d'échapper à la destruction par les composés toxiques végétaux, à la prédation par les

protozoaires, les nématodes et les insectes, tout en surmontant la concurrence des autres bactéries telluriques pour les nutriments [11]. C'est ainsi que *B. pseudomallei* peut inhiber la croissance et la motilité de *B. thailandensis*, dont il est génétiquement très proche, ces deux espèces saprophytes du sol n'étant presque jamais isolées ensemble [12].

En développant ces capacités pour conquérir une niche écologique, *B. pseudomallei* a constitué un arsenal de facteurs de virulence redoutable chez les hôtes mammifères et a pu s'équiper, bien avant la découverte des antibiotiques, de plusieurs mécanismes d'antibiorésistance, en particulier les pompes d'efflux, plaçant la mélioiïdose parmi les infections communautaires les plus difficiles à traiter.

Conflit d'intérêt

L'auteur n'a aucun conflit d'intérêt à déclarer.

Références

- [1] D. Limmathurotsakul, N. Golding, D. A. Dance *et al.*, « Predicted global distribution of *Burkholderia pseudomallei* and burden of melioidosis », *Nat. Microbiol.* **1** (2016), n° 1, article no. 15008.
- [2] G. J. Moran, D. A. Talan, F. M. Abrahamian, « Biological terrorism », *Infect. Dis. Clin. North Am.* **22** (2008), n° 1, p. 145-187.
- [3] M. T. Holden, R. W. Titball, S. J. Peacock *et al.*, « Genomic plasticity of the causative agent of melioidosis, *Burkholderia pseudomallei* », *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **101** (2004), n° 39, p. 14240-14245.
- [4] A. Pumpuang, N. Chantratita, C. Wikraiphath, « Survival of *Burkholderia pseudomallei* in distilled water for 16 years », *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **105** (2011), p. 598-600.
- [5] S. Chowdhury, L. Barai, S. R. Afroz *et al.*, « The epidemiology of melioidosis and its association with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis », *Pathogens* **11** (2022), article no. 149.
- [6] W. J. Wiersinga, H. S. Virk, A. G. Torres *et al.*, « Melioidosis », *Nat. Rev. Dis. Primers* **4** (2018), article no. 17107.
- [7] B. J. Currie, L. Ward, A. C. Cheng, « The epidemiology and clinical spectrum of melioidosis: 540 cases from the 20-year Darwin prospective study », *PLoS Negl. Trop. Dis.* **4** (2010), article no. e900.
- [8] H. P. Schweizer, « Mechanisms of antibiotic resistance in *Burkholderia pseudomallei*: implications for treatment of melioidosis », *Future Microbiol.* **7** (2012), n° 12, p. 1389-1399.
- [9] M. Alcalde-Rico, S. Hernando-Amado, P. Blanco, J. L. Martínez, « Multidrug efflux pumps at the crossroad between antibiotic resistance and bacterial virulence », *Front. Microbiol.* **7** (2016), article no. 1483.
- [10] L. Fernandez, R. E. Hancock, « Adaptive and mutational resistance: role of porins and efflux pumps in drug resistance », *Clin. Microbiol. Rev.* **25** (2012), n° 4, p. 661-681.
- [11] C. T. French, P. L. Bulterys, C. L. Woodward *et al.*, « Virulence from the rhizosphere: ecology and evolution of *Burkholderia pseudomallei*-complex species », *Curr. Opin. Microbiol.* **54** (2020), p. 18-32.
- [12] W. Ngamdee, S. Tandhavanant, C. Wikraiphath *et al.*, « Competition between *Burkholderia pseudomallei* and *B. thailandensis* », *BMC Microbiol.* **15** (2015), article no. 56.



Une seule santé : les microbes et l'antibiorésistance en partage

La filière d'assainissement, quel rôle dans la lutte contre l'antibiorésistance ?

Charlotte Arnal^{®,* ,a}, Faten Belhadj-Kaabi^{® ,a} et Valérie Ingrand^{® ,a}

^a Veolia, Direction du Soutien aux Métiers et Performances, Département des Expertises Scientifiques et Technologiques, Chemin de la Digue, 78600 Maisons-Laffitte, France

Courriels : charlotte.arnal@veolia.com (C. Arnal), faten.belhadj-kaabi@veolia.com (F. Belhadj-Kaabi), valerie.ingrand@veolia.com (V. Ingrand)

Résumé. Du fait de l'utilisation massive des antibiotiques, l'antibiorésistance (ABR) ne cesse de se répandre, mettant en danger le contrôle des maladies dans le monde et la qualité de l'environnement. Les sources d'émissions de bactéries ou de gènes de résistance aux antimicrobiens sont liées aux activités humaines : rejets urbains, hospitaliers, industriels, élevages. Le rôle que jouent les systèmes d'assainissement — réseau, filières de traitement des eaux usées (STEU) et traitement des boues — dans la problématique de l'ABR n'a pas encore été clairement établi par la communauté scientifique. Les données disponibles à ce jour montrent que les STEU éliminent une partie des bactéries, gènes et antibiotiques, bien que ce ne soit pas leur vocation première. Elles jouent ainsi un rôle de filtre important pour limiter la dissémination dans l'environnement. Mais à l'inverse, certains auteurs mettent en garde contre leur implication potentielle dans la sélection de nouveaux germes résistants, compte tenu des conditions propices aux échanges de matériel génétique entre souches microbiennes de natures diverses et exposées à des agents sélectifs. Aujourd'hui, les connaissances sur les mécanismes impliqués dans la sélection de l'ABR et le devenir des bactéries et gènes de résistance au sein des systèmes d'assainissement restent limitées. Des travaux de recherche sont nécessaires pour mieux caractériser leur contribution et évaluer les performances des procédés de traitement des eaux usées, recyclées, pluviales et des boues.

Mots-clés. Antibiorésistance, Eaux usées, Boue de station d'épuration, Traitement d'assainissement, Épandage, Dissémination.

Note. Cet article a fait l'objet d'une communication faite lors du colloque hepta-académique du 15 juin 2022 intitulé « Une seule santé : les microbes et l'antibiorésistance en partage ».

Publication en ligne : 31 août 2023, Publication du numéro : 29 mars 2024

1. Introduction

L'antibiorésistance (ABR) désigne la capacité des microorganismes à résister aux effets des agents antimicrobiens (antibiotiques, désinfectants, biocides, etc.). Ce phénomène s'est accéléré depuis 15 ans du

fait de l'usage intensif des antibiotiques (ATB) en médecine humaine et animale. Ce qui s'est accompagné d'une augmentation de la résistance clinique et d'une contamination diffuse de l'environnement par des antibiotiques et des bactéries résistantes aux antibiotiques (BRA), mettant en danger le contrôle des maladies infectieuses et la qualité de l'environnement [1]. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'ABR est l'une des plus graves menaces pesant sur la santé mondiale du XXI^e siècle. Les esti-

* Auteur correspondant.

mations actuelles rapportent que l'ABR cause 700 000 décès chaque année dans le monde. Ce chiffre pourrait atteindre 10 millions en 2050, en l'absence de mesures fortes [2].

Cette problématique pluridisciplinaire est liée à l'activité humaine et doit être appréhendée de façon holistique [3]. Il est donc important d'apprécier la contribution de chaque activité (santé humaine et animale, production agricole et élevage, assainissement, etc.), afin de déterminer les « hotspots » et de définir les mesures adaptées pour limiter le risque global. La gestion des eaux usées et des boues associées pourraient jouer un rôle important dans la sélection et la propagation de la résistance microbienne [4]. En effet, les communautés microbiologiques trouvées dans des environnements contaminés par un ou plusieurs ATB et autres agents sélectifs ont la capacité d'enrichir leur patrimoine génétique en gènes de résistances (GRA) et sont souvent considérées comme des réservoirs d'ABR. Le risque associé à la présence de l'ABR dans les eaux est encore difficile à évaluer du fait (i) du nombre limité d'études ; (ii) du manque de connaissance et de compréhension des mécanismes favorisant l'ABR, en particulier en assainissement ; (iii) de l'absence de méthodes standardisées et de seuils d'interprétation des risques sanitaires et environnementaux.

Jusqu'à récemment, l'apport en GRA et BRA dans les compartiments environnementaux (eaux, biofilms, boues, sols, sédiments) et leur dynamique d'évolution spatio-temporelle étaient peu étudiés, laissant de nombreuses questions en suspens. Des GRA présents dans des communautés microbiennes des eaux usées et des boues peuvent-ils être transférés à l'homme ? L'enrichissement du milieu aquatique en GRA peut-il s'accompagner d'un transfert vers d'autres bactéries pathogènes ou environnementales ? Quel est l'impact sur les bactéries présentes en station d'épuration, d'une exposition continue à des produits pharmaceutiques, biocides, et des GRA ?

Cet article aborde les connaissances actuelles sur le rôle de la filière d'assainissement dans la lutte contre l'antibiorésistance. Il revient sur les sources d'émissions des bactéries et des gènes de résistance. Il rappelle le rôle d'une station d'épuration et ses obligations réglementaires générales en matière d'assainissement et fait le point sur les conditions propices à la propagation de l'antibiorésistance. En-

fin, il aborde le devenir des indicateurs de l'antibiorésistance et les produits pharmaceutiques pendant le traitement des eaux usées.

2. Sources d'émissions de l'antibiorésistance

Il est admis que l'utilisation des ATB en médecine humaine et vétérinaire est le facteur initial de l'apparition de la résistance chez les bactéries du microbiote intestinal. Entre 30 et 90 % des antibiotiques ingérés sont excrétés sous forme active dans les fèces et les urines. Ainsi l'UNEP distingue cinq grandes sources de l'ABR [5]. D'une part, les effluents urbains liés à la consommation d'ATB (à domicile ou dans les centres de soins). D'autre part, les effluents industriels (industrie pharmaceutique). Et enfin, les rejets directs vers l'environnement, tels que les rejets humains en cas d'infrastructures d'assainissement limitées, les effluents d'élevages (lisiers, fumiers) et les produits phytosanitaires utilisés en agriculture.

Les stations d'épuration urbaines (STEU) se trouvent à l'intersection des flux de pollution majeurs en ATB que sont les effluents hospitaliers, urbains, industriels (Figure 1). Ces effluents sont considérés comme des réservoirs de BRA et GRA du fait de la présence simultanée d'un mélange d'agents antimicrobiens et de bactéries d'origine humaine, animale et environnementale dont certaines sont pathogènes et déjà résistantes. Ils présentent également des conditions favorables à leur survie (environnement riche en nutriments et matière organique). Par ailleurs, plusieurs études montrent que l'abondance de BRA et GRA est supérieure au niveau des points de rejets de STEU et présents dans les sédiments situés à proximité [6]. C'est pourquoi, ces rejets sont désignés comme des vecteurs majoritaires de transfert de résidus pharmaceutiques, BRA et GRA vers le milieu aquatique [4, 7].

3. Stations d'épuration et antibiorésistance

3.1. Importance des stations d'épuration et obligations

L'assainissement a pour fonction de collecter, transporter et traiter les eaux usées et pluviales avant de rejeter l'eau épurée dans le milieu naturel. Les procédés d'assainissement conventionnels comportent un traitement primaire (procédés physico-chimiques)

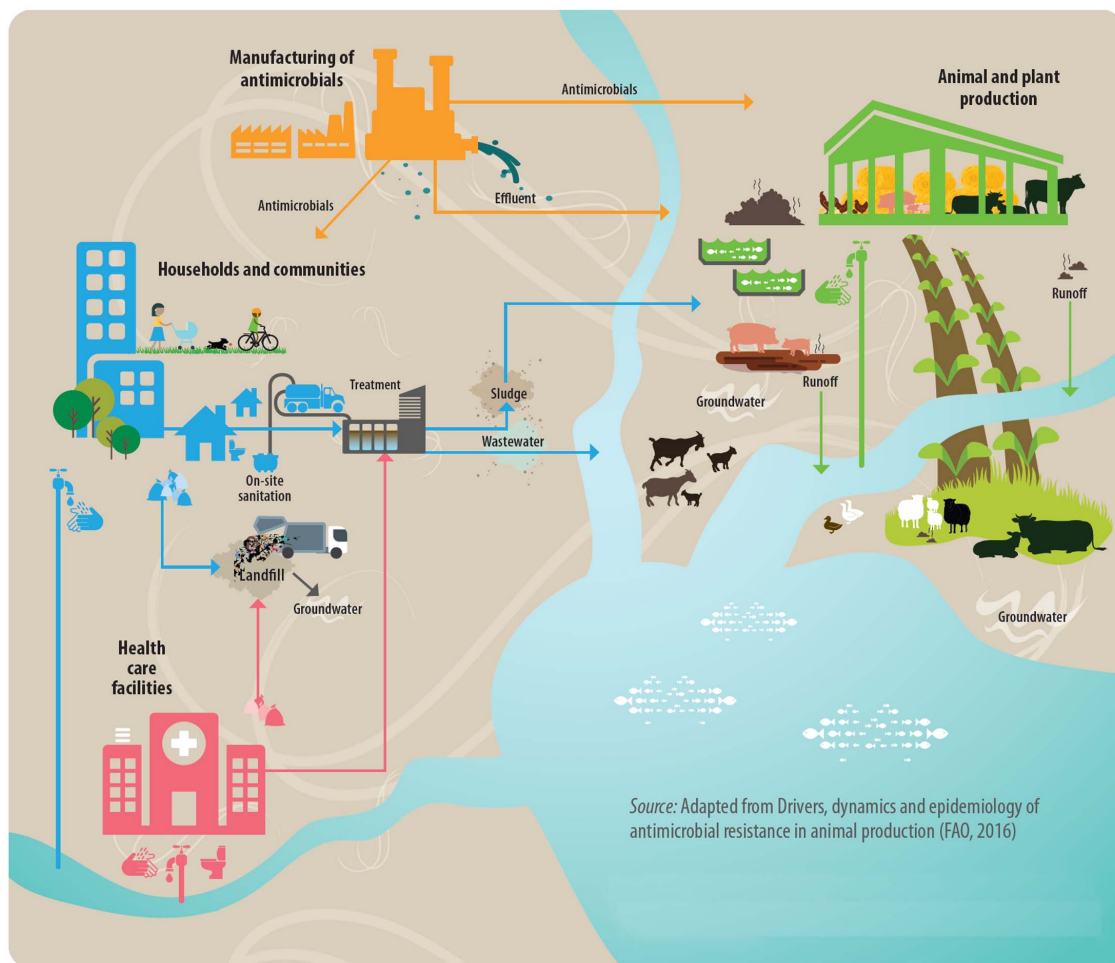


FIGURE 1. Principales sources de contamination par les ATB, les BRA et les GRA. D’après “Water, sanitation, hygiene and wastewater treatment influences on antimicrobial resistance” [8, p. 4], © World Health Organization (WHO), Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) and World Organisation for Animal Health (OIE), tous droits réservés. Les stations d’épuration représentent un organe de traitement et de transfert vers le milieu aquatique.

visant à éliminer par décantation une forte proportion des matières en suspension et un traitement secondaire, souvent biologique, afin d’éliminer les matières polluantes solubles (carbone, phosphore et azote). Les boues d’épuration obtenues par clarification sont incinérées ou épandues. Le choix des filières de traitement dépend des conditions locales notamment du type d’eaux usées brutes, de la capacité de la STEU, de la qualité du milieu récepteur et des activités sensibles en aval. Si l’eau usée est rejetée dans une zone sensible, des traitements

d’affinage et/ou une désinfection peuvent être requis conformément aux exigences des autorités sanitaires. Ces stations sont conçues pour éliminer la pollution organique (Carbone, Azote, Phosphore) afin de préserver l’environnement (Directive 91/271/CEE).

Plus de 56 % des eaux usées domestiques et industrielles, dans le monde, sont rejetées dans l’environnement avec peu ou pas de traitement [9]. Une étude à l’échelle internationale montre que les systèmes d’assainissement et le processus d’épuration jouent un rôle important dans l’atténuation de l’ABR. Ainsi,

les niveaux d'ABR mesurés sont supérieurs dans les pays de faible niveau socio-économique ayant un faible accès à l'eau et à l'assainissement [10]. Le manque d'infrastructures d'assainissement constitue donc le principal facteur de développement de l'ABR [11].

Une autre étude européenne confirme qu'une consommation d'ATB supérieure favorise l'ABR et se concrétise par des concentrations et une diversité de GRA plus importante [12]. La taille de la STEU, la présence d'hôpitaux avec une abondance en GRA deux à dix fois supérieures, sont également des facteurs d'influence [13]. Ceci souligne l'importance de la performance de la filière d'assainissement dans la dissémination de l'antibiorésistance.

D'un point de vue réglementaire, en France, le fonctionnement d'une STEU est vérifié par des critères physico-chimiques représentatifs de la charge organique polluante globale et du rendement épuratoire (MES, DBO₅, DCO, Azote et Phosphore en zone sensible). Dans certains cas, des critères microbiologiques peuvent être exigés sur les eaux usées traitées (par exemple : rejet en zone à usage sensible, seuils d'*E. coli* et d'Entérocoques fixés via arrêté préfectoral) ou dans les boues traitées (par exemple : valorisation agricole et compostage ; arrêté du 8 janvier 1998 et NFU 44-095).

A ce jour, il n'existe aucune réglementation spécifique sur l'antibiorésistance en Europe et même dans le monde. Cependant, ces paramètres pourraient faire l'objet d'une surveillance plus accrue dans le futur. La directive européenne de traitement des eaux résiduaires, en cours de révision, mentionne la possibilité de vérifier l'efficacité des traitements vis-à-vis de composés pharmaceutiques et de mettre en place une surveillance de l'ABR dans les eaux usées (proposition d'octobre 2022 de révision de la directive 91/271/CEE).

3.2. Stations d'épuration « hotspots » de l'antibiorésistance ?

Les mécanismes de propagation de l'ABR en STEU sont encore mal compris. Des échanges de matériel génétique existent entre souches bactériennes, notamment à partir d'éléments génétiques mobiles (plasmides, intégrons, phages, etc.). Ces échanges permettent un brassage génétique rapide et efficace surtout dans des écosystèmes complexes contenant

déjà un patrimoine génétique riche en GRA, comme c'est le cas dans l'environnement. Ce transfert génétique horizontal représenterait un moyen d'acquisition de nouvelles formes de résistance par les bactéries (y compris pathogènes) et serait amplifié sous l'influence d'une pression de sélection exercée par des agents sélectifs (par exemple : ATB, biocides, éléments traces métalliques, etc.). Ainsi, plusieurs études montrent que la sélection de BRA et l'apparition de nouveaux GRA peut se produire à de très faibles concentrations en ATB (inférieures à la concentration minimale inhibitrice) telles que celles retrouvées en assainissement et certaines eaux de surface polluées. Les environnements favorisant le maintien, la propagation et le transfert de gènes sont qualifiés de « hotspots » (Figure 2), il s'agit principalement, selon la littérature, des eaux usées ou en cours de traitement, du système de digestion anaérobie des boues, du ruissellement agricole et des biofilms du réseaux des eaux usées recyclées [14].

Il est encore difficile de hiérarchiser leurs importances relatives et d'identifier les facteurs favorables à la dissémination de l'ABR. De plus, en l'absence de niveau de contamination de référence dans les matrices environnementales et de seuils réglementaires, les risques sanitaires et environnementaux associés à la présence des indicateurs de l'ABR sont difficiles à évaluer pour les différentes activités en lien avec l'assainissement.

Les experts de l'Anses ont défini les trois conditions favorables au transfert génétique horizontal dans un écosystème environnemental donné [15]. Tout d'abord, la présence de résidus ATB et d'autres micropolluants actifs en quantité suffisante pour exercer une pression de sélection continue sur les communautés bactériennes. Deuxièmement, la structure de la communauté microbiologique en elle-même, sa diversité, les taux de croissance et densités cellulaires et les interactions entre souches. Enfin, la présence de GRA multiples portés par des éléments génétiquement mobiles facilement transférables.

D'un point de vue opérationnel, il faut également prendre en compte les caractéristiques de fonctionnement de la STEU et son procédé de traitement, comme facteur complémentaire. En effet, le niveau d'oxygénation, l'alternance des séquences de traitement, la température, le temps de séjour hy-

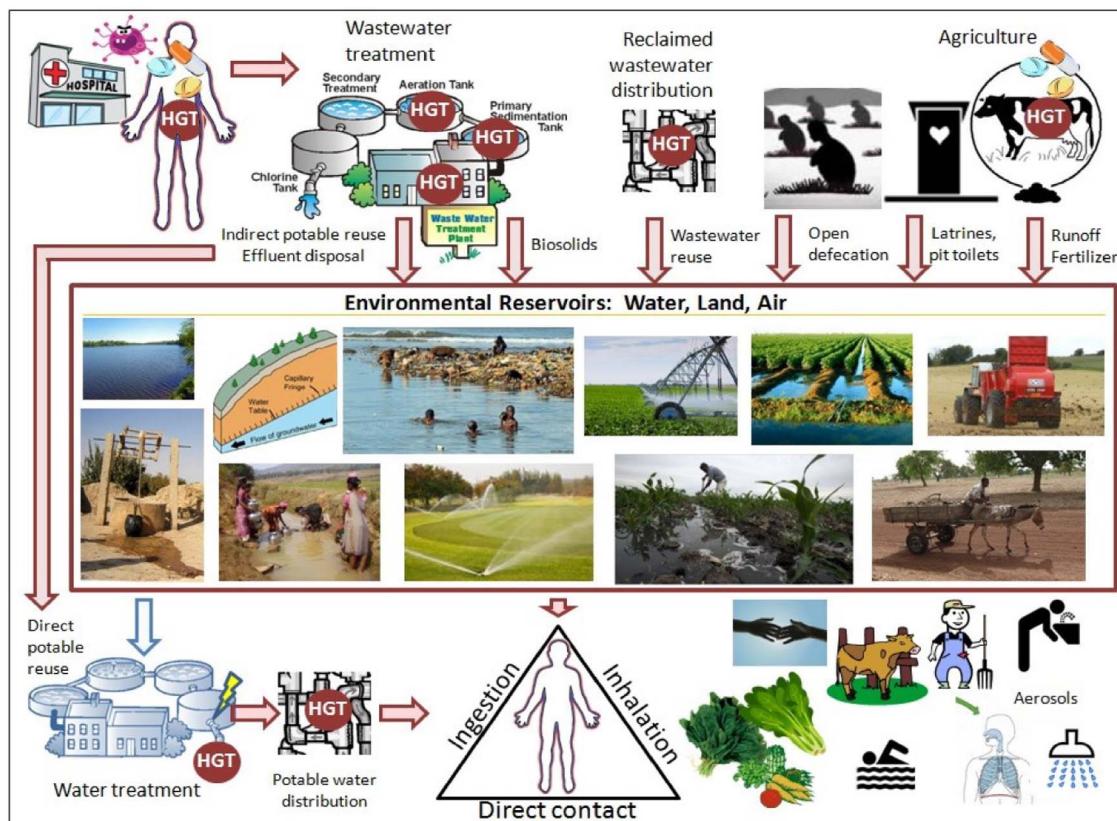


FIGURE 2. Cartographie des hotspots de l'ABR dans le cycle de l'eau, d'après la figure "Environmental pathways of AMR showing sanitation as critical control points (red arrows) for dissemination of ARBs and ARGs" [14, p. 8]. CC-BY-SA 3.0.

draulique, l'âge des boues peuvent avoir un impact sur la survie, la croissance des bactéries et le temps de contact avec les agents sélectifs et donc sur l'ABR [16]. La contribution d'une STEU à l'ABR est donc fortement dépendante de ses caractéristiques de fonctionnement, de la technologie de traitement employée mais aussi des conditions de rejets (taux de dilution en rivière).

4. Surveillance de l'antibiorésistance et assainissement

Afin de surveiller l'évolution de l'ABR dans l'environnement, quatre scénarios peuvent être envisagés : (i) l'évaluation de la qualité des produits finis (eaux usées traitées, recyclées, boues), (ii) l'épidémiosurveillance dans les eaux usées brutes, (iii) l'évaluation de la performance globale de la filière

d'assainissement avec détermination des GRA/BRA qui échappent au traitement, (iv) l'évaluation de la dynamique d'évolution de l'ABR d'un traitement unitaire spécifique ou d'une combinaison. Les approches analytiques peuvent varier selon le scénario appliqué.

4.1. Mesure des indicateurs de l'antibiorésistance

Il n'existe pas de méthode normalisée pour la recherche de BRA et GRA dans des échantillons environnementaux, contrairement aux échantillons cliniques. D'une part, parce qu'il n'y a pas d'obligation réglementaire, et d'autre part, parce qu'il est difficile de sélectionner les bactéries et gènes les plus représentatifs à cibler. Compte tenu de la complexité de ce type d'échantillons, cela implique également l'emploi d'une méthodologie d'échantillonnage adaptée

(prélèvements moyennés sur 24 h) et d'une préparation spécifique pour limiter les interférences et optimiser la sensibilité de détection.

Trois catégories de méthodes analytiques matures sont disponibles en recherche pour le suivi des BRA et GRA dans les matrices environnementales [17, 18]. Elles apportent des renseignements complémentaires sur la présence et les niveaux de prévalence des différentes composantes de l'ABR, ce qui est nécessaire pour avoir une vision globale sur cette problématique complexe. Ces méthodes sont :

- (1) Des méthodes de culture basées sur la capacité des bactéries à se développer sur un milieu de culture sélectif en présence d'ATB. Elles permettent de détecter et quantifier les types de bactéries viables et les formes de résistances associées. Ce sont les méthodes de référence pour évaluer un risque sanitaire. Cependant, la sélection d'une bactérie et d'un type de résistance de référence qui soient représentatifs du risque d'infection *via* l'environnement est particulièrement délicate compte tenu du manque de cultivabilité des souches environnementales, des états « viables non cultivables » et de la présence de flore interférente. Plusieurs cibles bactériennes prometteuses sont discutées au sein de groupes d'experts [15, 18, 19]. Les plus couramment citées sont des bactéries à Gram négatif telles que des Entérobactéries, Coliformes et *Escherichia coli* car déjà suivies en tant qu'indicatrices de contamination fécale et d'efficacité de traitement. La recherche d'Entérobactéries ou de *E. coli* à bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE) est recommandé par l'OMS pour faire le lien avec la santé animale et humaine [20, 21]. Les entérocoques fécaux constituent un indicateur complémentaire intéressant et représentatif des bactéries à Gram positif et d'autres catégories d'antibiotiques (Vancomycine). Des genres bactériens tels que *Pseudomonas* et *Aeromonas* sont aussi évoqués en tant qu'indicateurs d'une dissémination de gènes vers les eaux de surface du fait de leur abondance en assainissement, de leur survie supérieure en eaux douces et du portage potentiel de GRA [15, 18].
- (2) Des méthodes de qPCR (de l'anglais : *polymerase chain reaction*) basées sur l'identification et la quantification de gènes à l'origine de la résistance ont été appliquées avec succès sur des matrices environnementales [22]. La sélection des gènes à cibler reste un challenge pour aboutir à une liste suffisamment informative à un coût raisonnable. La liste peut inclure une combinaison de 3 à 10 gènes dont certains (i) fréquents en assainissement, (ii) abondants et représentatifs des milieux pollués par des résidus pharmaceutiques et co-facteurs (par exemple : *int11*, *sul1*, *tetA*, etc.), (iii) connus pour être portés par des bactéries pathogènes et agissant comme facteur de virulence (par exemple : *vanA*, *bla_{CTX}*; *qnrS*, etc.), (iv) possédant des éléments génétiques mobiles facilement échangeables entre bactéries ou associés à de la multirésistance (par exemple : *int11*, plasmides, etc.). Les combinaisons de gènes varient de manière importante entre les études selon leur localisation géographique, la nature des eaux usées, le type de STEU (municipales, hospitalières, industrielles, etc.) et l'objectif de surveillance. Des systèmes de détection par PCR quantitative à haut débit (HT-qPCR) ou grâce à la méthode Digitale Droplet PCR (ddPCR) ont été appliqués récemment sur des eaux usées urbaines, hospitalières et des boues [23, 24]. Le fait de suivre plusieurs marqueurs génétiques simultanément par échantillon (jusqu'à 384 cibles pour la HT-qPCR) permet de réaliser une cartographie large des gènes présents, et de sélectionner les plus pertinents à suivre en fonction de l'objectif de la surveillance.
- (3) Des méthodes de séquençage haut débit, comme la métagénomique basée sur l'identification génétique des populations bactériennes et notamment celles porteuses de gènes de résistance. C'est l'approche la plus adaptée pour détecter des gènes ou des bactéries émergentes inconnues [17].

4.2. Harmonisation de la mesure des indicateurs de l'ABR

Plusieurs initiatives récentes ont été mises en place pour harmoniser et faciliter la comparaison et l'interprétation des résultats et leur mise à disposition :

- L'Anses recommande l'emploi d'une sélection (batterie) d'indicateurs incontournables à intégrer dans des études sur l'ABR dans l'environnement (antibiotiques, bactéries fécales résistantes et gènes de résistance) [15] ;
- Plusieurs experts ont établi des listes de BRA et GRA à suivre prioritairement en assainissement [25] et les modalités d'expression des résultats à intégrer dans de futures études [18,22,26] ;
- Des initiatives de validation, d'intercalibration et d'harmonisation des protocoles sont en cours au sein de réseaux de laboratoires spécialisés en métrologie (Norman, LNE) et de projets de recherche nationaux, européens et internationaux (Promise, Water JPI AMR, Water Research Foundation) ;
- Des infrastructures de stockage des données de surveillance et des procédures de traitement des données bioinformatiques générées par séquençage haut débit sont en cours de développement (projet ABRomics) facilitant ainsi l'accès à des données de surveillance à grande échelle et multisectorielles.

Les progrès analytiques effectués depuis 10 ans permettent d'aboutir à des exemples de batteries d'indicateurs déployables et des premières recommandations d'interprétation des résultats. Il reste à les éprouver et à les simplifier pour les rendre plus opérationnelles. Leur déploiement à plus large échelle permettra de fournir des valeurs de référence en BRA et GRA dans les différentes matrices environnementales et des seuils de contaminations acceptables éventuels.

4.3. Suivi des molécules pharmaceutiques responsables des effets sur les bactéries

Le suivi des molécules pharmaceutiques s'effectue par chromatographie en phase liquide couplée à la

spectrométrie de masse à partir d'extraits adaptés selon la matrice environnementale. Elle permet de détecter et quantifier simultanément, et de manière ciblée, un large nombre d'ATB (près de 40 composés). Les composés apolaires et volatiles peuvent être recherchés en complément par la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse. Le panel d'ATB étudiés est très variable selon les études, et il subsiste des molécules encore peu ou pas étudiées à ce jour (soit par difficulté technique, soit par absence de standards analytiques). Une liste minimale de 6 ATB dont une fluoroquinolone (ciprofloxacine), trois macrolides (érythromycine, clarithromycine et l'azithromycine) et deux sulfamides (sulfaméthoxazole et sulfaméthazine) est recommandée par l'Anses [15].

5. Performances des traitements d'assainissement vis-à-vis de l'ABR

Pour agir sur l'antibiorésistance, il convient d'agir à trois niveaux : les antibiotiques, les bactéries résistantes et les gènes de résistance.

5.1. Élimination des ATB des eaux usées

Les STEU recueillent une grande variété de principes actifs pharmaceutiques à usage humain (et leurs métabolites). Leur traitement requiert des étapes spécifiques appelées traitements tertiaires avancés. Ils ciblent les molécules organiques polaires et très solubles dans l'eau. Les principales solutions technologiques sont : les procédés basés sur l'utilisation du charbon actif (Actiflo® Carb chez Veolia), ceux utilisant l'ozonation et ceux par filtration membranaire (nanofiltration). Ces traitements permettent selon la littérature d'atteindre des abattements supérieurs à 80 % [27].

L'efficacité de traitement des produits pharmaceutiques par les STEU conventionnelles est très variable selon les produits pharmaceutiques entrant dans le système, leurs propriétés physico-chimiques et le procédé de traitement. Le taux de traitement des ATB est de l'ordre de 50 % [28]. Le Tableau 1 synthétise des données d'occurrence pour trois antibiotiques dans des STEU sans traitement tertiaire.

Les STEU peuvent donc rejeter des substances pharmaceutiques actives dans l'environnement.

TABEAU 1. Données d'occurrence des ATB dans les rejets de STEU et dans les eaux de surface [29]

Composé	Niveau de concentration (ng/L)						PNEC (ng/L)
	Amérique du nord		Europe		Asie & Australie ¹		
	Rejet STEU	Eau de surface	Rejet STEU	Eau de surface	Rejet STEU	Eau de surface	
Triméthoprim	<0,5–7 900	2–212	99–1 264	0–78,3	58–321	4–150	1 000
Ciprofloxacine	110–1 100	-	40– 3 553	-	42–720 ²	ND– 1 300 ³	20
Sulfaméthoxazole	5–2 800	7–212	91–794	<0,5–4	3,8–1 400	1,7–2 000	20 000

Notes : PNEC : *predicted no effect concentration* ; en **gras** les concentrations mesurées dans les eaux de surface supérieures au PNEC ; ND : Non Détecté ; Ligne pointillée (-) : donnée non reportée.

¹ Les concentrations pour l'Australie sont basées sur une seule étude de Queensland [30].

² Absence de données pour le ciprofloxacine en Australie.

³ La concentration reportée dans une étude australienne est inférieure à la limite de détection de 1 300 ng/L [31].

Elles sont ainsi considérées comme un vecteur de transfert d'antibiotiques dans les milieux aquatiques. Dans le cadre du projet Global Monitoring of Pharmaceuticals Project, des chercheurs ont mesuré les concentrations de 61 substances pharmaceutiques actives dans 258 rivières de 104 pays [7]. La fréquence de détection du triméthoprim et sulfaméthoxazole était de 40 %. Le triméthoprim a été détecté dans toutes les régions du monde sauf en Antarctique. Le plus grand dépassement a été observé pour un ATB, le métronidazole, au Bangladesh, à proximité d'un rejet direct d'une usine pharmaceutique dans l'environnement. Sa concentration était plus de 300 fois supérieure au PNEC (plus forte concentration de la substance sans risque pour l'environnement).

5.2. Élimination des BRA et GRA des eaux usées

Même si les STEU ne sont pas conçues pour éliminer la pollution liée à l'ABR, le traitement biologique des eaux usées réduit de 1,5 à 2 log la teneur en bactéries fécales résistantes, mais sans les éliminer totalement [15, 22, 32–34].

Quant aux GRA, les taux d'élimination sont très hétérogènes selon le gène ciblé, les procédés appliqués et la méthode de surveillance. Le procédé de boues activées élimine entre 2 et 4,5 log des GRA aux tétracyclines, entre 1,5 et 3 log des GRA aux sulfamides, et entre 1 à 3 log des GRA aux bêta-lactamases [34, 35]. De plus, plusieurs études montrent que certains GRA peuvent être enrichis ou même apparaître pendant le traitement biologique

et être ainsi disséminés dans le milieu aquatique [4]. Les teneurs en GRA restent difficiles à interpréter en l'absence de seuil réglementaire. Les traitements biologiques ont donc tendance à réduire les teneurs en GRA, mais leur réduction reste limitée sans traitement spécifique.

Les traitements spécifiques décrits dans la littérature sont : la désinfection (chloration, UV), l'oxydation avancée (ozone, peroxyde d'hydrogène) et la filtration membranaire (bioréacteur à membrane). Ainsi, la chloration apporte une réduction complémentaire d'environ 0,5 à 1,5 log des coliformes fécaux résistants cultivables [34]. L'élimination des GRA reste toutefois limitée (inférieure à 1,5 log) aux doses habituelles de chloration et très variables selon la qualité d'eau et le type de GRA. Quant aux UV, ils agissent à la fois sur les BRA et les GRA mais avec des efficacités très variables. Les performances rapportées dans les revues varient entre 2 et 4 log pour les coliformes fécaux cultivables résistants et entre 0,5 et 4 log pour les GRA [33, 36]. De plus, une incertitude demeure sur la possibilité de re-croissance et le risque potentiel lié au rejet d'ADN libre après désinfection.

Les traitements d'oxydation avancée, tels que l'ozonation, ou le peroxyde d'hydrogène sont prometteurs car les radicaux libres réagissent rapidement avec les ATB, les cellules et le matériel génétique. Leur efficacité est comprise entre 1,25 et 6 log selon la dose, le type de GRA, la qualité de l'eau (taux de matière organique et d'ammonium). Enfin, les technologies de séparation physique par

filtration membranaire sont décrites comme étant particulièrement efficaces pour les BRA et GRA. Les réductions de GRA peuvent atteindre 7 log. En l'état des connaissances actuelles, il est difficile de statuer sur la contribution réelle des STEU. L'absence de comparaison de différents procédés existants à partir d'une même eau brute empêche de conclure sur les performances relatives des différents procédés et d'en déduire les facteurs opérationnels permettant de limiter la propagation de l'ABR. Des travaux de R&D complémentaires sont donc nécessaires pour acquérir des données de prévalence entrée/sortie pour différents procédés et conditions opératoires représentatives (par exemple : temps de rétention hydraulique, taux d'aération, âge des boues, etc.). Il est par ailleurs préférable de suivre une batterie de plusieurs GRA pour observer l'effet de réduction de l'abondance gène par gène mais aussi pour évaluer la proportion de GRA éliminés et enrichis. Ce travail d'investigation permettra aux industriels de l'eau et aux régulateurs de classer le risque de dissémination de l'ABR par rapport aux autres et de décider de la nécessité d'optimiser les filières de traitement des eaux.

5.3. *Traitement des boues d'épuration*

En Europe, 60 % des boues d'épuration sont recyclées, dont la moitié est compostée avec des déchets verts [37]. Par définition, elles concentrent les bactéries et certains ATB et sont donc considérées comme les principaux apports en ABR des sols, avec les lisiers/fumiers [14]. Des BRA et GRA peuvent y être présents avec des quantités attendues supérieures à celles des eaux usées traitées [16]. Certains auteurs montrent que l'épandage de boues ou l'irrigation avec des eaux usées traitées peuvent entraîner une augmentation de la diversité et de l'abondance des GRA dans les sols, les organismes terrestres et les plantations agricoles [38–40]. Les BRA diminuent rapidement après épandage mais ce phénomène est peu documenté [15]. Les GRA sont plus stables et pourraient persister de quelques jours à plusieurs mois selon leur nature, le type de sols et les pratiques d'épandages/irrigation [40, 41]. Une méta-analyse et une étude de l'ADEME montrent que les dynamiques d'évolution des communautés microbiologiques des sols et l'ABR dépendent des procédés subis par les boues et que certains seraient plus performants pour

réduire la teneur en BRA et GRA. Ainsi, le compostage et la digestion anaérobie thermophile permettraient d'atteindre des taux de réduction moyens de 85 % et 51 % respectivement [32]. Ces deux procédés agissent sur une majorité de GRA, un couplage entre les deux étant encore plus performant [24]. Par ailleurs, le sol jouerait un rôle d'atténuation des GRA agissant de manière complémentaire pour des procédés d'efficacité moindre [24].

Ainsi, le fait de promouvoir la limitation de l'utilisation des ATB et de favoriser les ATB biodégradables et moins persistants constituent une première ligne de défense. Si les études préliminaires montrent que certains traitements éliminent significativement l'ABR, il convient de poursuivre les études sur ce sujet pour confirmer et comprendre l'influence des paramètres opérationnels.

6. Conclusions et perspectives

En conclusion, les STEU agissent comme un réservoir d'ATB, GRA et BRA en raison des activités humaines situées en amont et peuvent jouer un rôle dans la dissémination de l'ABR dans l'environnement. La première ligne de défense contre l'ABR consiste à promouvoir la limitation de l'utilisation des ATB à la source. Même s'ils ne sont pas conçus pour éliminer la pollution liée à l'ABR, les traitements conventionnels des eaux usées réduisent les teneurs en BRA, GRA et ATB. Une meilleure élimination peut être obtenue avec des technologies plus spécifiques (adsorption charbon pour les ATB, désinfection par chloration ou UV pour les BRA, oxydation avancée et filtration membranaire pour les BRA et ATB). D'autres travaux en recherche et développement sont nécessaires pour mieux comprendre le devenir et le transfert de l'ABR dans les écosystèmes des STEU et pour aider à freiner sa propagation. Ainsi pour continuer à progresser sur le sujet de l'ABR en assainissement, il est possible d'agir à 4 niveaux :

- Réduire autant que se peut, à la source, le flux de produits pharmaceutiques, de biocides et désinfectants, afin de limiter la charge entrante sur les STEU et ce surtout pour les principaux contributeurs ;
- Améliorer les connaissances sur le devenir des marqueurs ABR en assainissement et

dans le milieu naturel, afin d'évaluer la résilience du milieu et identifier des solutions. Participer à des travaux d'harmonisation sur les méthodologies de surveillance de l'ABR dans les matrices environnementales pour les rendre opérationnelles et anticiper une future réglementation ;

- Mieux caractériser la contribution de l'assainissement (traitement des eaux usées, épandage des boues, réutilisation des eaux usées traitées) dans la sélection et la dispersion de l'ABR. Mieux connaître les points critiques et l'impact *via* des campagnes d'analyses sur des installations représentatives afin de décider si un post-traitement est nécessaire ;
- Évaluer les performances de différents procédés (et combinaisons) de traitement des eaux usées, pluviales et des boues pour réduire la contamination de l'ABR. Déterminer les facteurs opératoires propices à l'atténuation de l'ABR, optimiser les solutions de traitement en vue de limiter la présence d'ATB, BRA et GRA dans les rejets et les promouvoir.

Conflit d'intérêt

Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêt à déclarer.

Références

- [1] IACG, « Pas le temps d'attendre : assurer l'avenir contre les infections résistantes aux médicaments - Rapport au secrétaire général des Nations unies », 2019, UN Interagency coordination group on antimicrobial resistance. <https://www.woah.org/app/uploads/2021/03/iacg-final-report-fr.pdf>.
- [2] J. O'Neill, « Review on Antibiotic Resistance. Tackling Drug-Resistant Infections Globally : Final Report and Recommendations », 2016, London : Wellcome Trust. <https://apo.org.au/node/63983>.
- [3] Commission Européenne, « Plan d'action européen fondé sur le principe « Une seule santé » pour combattre la résistance aux antimicrobiens », 2017, Brussels, 24. https://health.ec.europa.eu/system/files/2020-01/amr_2017_action-plan_0.pdf.
- [4] L. Rizzo, C. Manaia, C. Merlin, T. Schwartz, C. Dagot, M. C. Ploy *et al.*, « Urban wastewater treatment plants as hotspots for antibiotic resistant bacteria and genes spread into the environment : a review », *Sci. Total Environ.* **447** (2013), p. 345-360.
- [5] United Nations Environment Programme, « Environmental dimensions of antimicrobial resistance : summary for policymakers », 2022, https://wedocs.unep.org/bitstream/handle/20.500.11822/38373/antimicrobial_R.pdf.
- [6] L. Proia, D. Von Schiller, A. Sánchez-Melsió, S. Sabater, C. M. Borrego, S. Rodríguez-Mozaz, J. L. Balcázar, « Occurrence and persistence of antibiotic resistance genes in river biofilms after wastewater inputs in small rivers », *Environ. Pollut.* **210** (2016), p. 121-128.
- [7] J. L. Wilkinson *et al.*, « Pharmaceutical pollution of the world's rivers », *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **119** (2022), p. 1-12.
- [8] World Health Organization (WHO), Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) and World Organisation for Animal Health (OIE), « Technical brief on water, sanitation, hygiene and wastewater management to prevent infections and reduce the spread of antimicrobial resistance », 2020, Geneva : Publications of the World Health Organization. <https://www.fao.org/3/ca9120en/ca9120en.pdf>.
- [9] UN-Habitat and World Health Organization (WHO), « Progress on Wastewater Treatment : Global Status and Acceleration Needs for SDG Indicator 6.3.1. », 2021, Geneva : United Nations Human Settlements Programme and World Health Organization. <https://www.unwater.org/publications/progress-wastewater-treatment-2021-update>.
- [10] R. S. Hendriksen, P. Munk, P. Njage, B. Van Bunnik, L. McNally *et al.*, « Global monitoring of antimicrobial resistance based on metagenomics analyses of urban sewage », *Nat. Commun.* **10** (2019), article no. 1124.
- [11] P. Collignon, J. J. Beggs, T. R. Walsh, S. Gandra, R. Laxminarayan, « Anthropological and socioeconomic factors contributing to global antimicrobial resistance : a univariate and multivariate analysis », *Lancet Planet Health* **2** (2018), p. e398-e405.
- [12] K. M. M. Pärnänen, C. Narciso-da Rocha, D. Kneis *et al.*, « Antibiotic resistance in European wastewater treatment plants mirrors the pattern of clinical antibiotic resistance prevalence », *Sci. Adv.* **5** (2019), n° 3, article no. eaau9124.
- [13] N. Hassoun-Kheir, Y. Stabholz, J. U. Kreft, R. de la Cruz, J. L. Romalde, J. Nesme *et al.*, « Comparison of antibiotic-resistant bacteria and antibiotic resistance genes abundance in hospital and community wastewater : a systematic review », *Sci. Total Environ.* **743** (2020), article no. 140804.
- [14] N. Ashbolt *et al.*, « Antimicrobial resistance : fecal sanitation strategies for combating a global public health threat », in *Water and Sanitation for the 21st Century : Health and Microbiological Aspects of Excreta and Wastewater Management (Global Water Pathogen Project)* (J. B. Rose, B. Jiménez-Cisneros, éd.), Part 3 : Specific Excreted Pathogens : Environmental and Epidemiology Aspects - Section 2 : Bacteria), (A. Pruden, N. Ashbolt and J. Miller (eds.) Michigan State University, E. Lansing, MI, UNESCO.
- [15] « État et causes possibles de la contamination des milieux en France par les antibiotiques, les bactéries résistantes aux antibiotiques et les supports génétiques de la résistance aux antibiotiques », 2020, Avis de l'Anses, rapport d'expertise collective. Saisine no 2016-SA-0252, <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX2016SA0252Ra.pdf>.
- [16] C. Uluseker, K. M. Kaster, K. Thorsen, D. Basiry, S. Shobana, M. Jain, G. Kumar, R. Kommedal, I. Pala-Ozkok, « A review on occurrence and spread of antibiotic resistance in wastewaters and in wastewater treatment plants : mechanisms and perspectives », *Front. Microbiol.* **12** (2021), article no. 717809.
- [17] A. Pruden, P. J. Vikesland, B. C. Davis, A. M. de Roda Husman,

- « Seizing the moment : now is the time for integrated global surveillance of antimicrobial resistance in wastewater environments », *Curr. Opin. Microbiol.* **64** (2021), p. 91-99.
- [18] K. Liguori, I. Keenum, J. Calarco, B. C. Davis, E. M. Milligan, V. J. Harwood, A. Pruden, « Antimicrobial resistance monitoring of water environments : a call for standardized methods and quality control », *Environ. Sci. Technol.* **56** (2022), n° 13, p. 9149-9160.
- [19] World Health Organization, « Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics », 2017, Organisation mondiale de la santé. (<http://remed.org/wp-content/uploads/2017/03/global-priority-list-of-antibiotic-resistant-bacteria-2017.pdf>).
- [20] World Health Organization (WHO), « Integrated global surveillance on ESBL-producing *E. coli* using a “One Health” approach : implementation and opportunities », 2021, WHO, March 16. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240021402>.
- [21] M. Anjum, H. Schmitt, S. Börjesson, T. U. Berendonk, « The potential of using *E. coli* as an indicator for the surveillance of antimicrobial resistance (AMR) in the environment », *Curr. Opin. Microbiol.* **64** (2021), p. 152-158.
- [22] I. Keenum, K. Liguori, J. Calarco, B. C. Davis, E. M. Milligan, V. J. Harwood, A. Pruden, « A framework for standardized qPCR-targets and protocols for quantifying antibiotic resistance in surface water, recycled water and wastewater », *Crit. Rev. Environ. Sci. Technol.* **52** (2022), p. 4395-4419.
- [23] J. Majlander, V. J. Anttila, W. Nurmi, A. Seppälä, J. Tiedje, W. Muziasari, « Routine wastewater-based monitoring of antibiotic resistance in two Finnish hospitals : focus on carbapenem resistance genes and genes associated with bacteria causing hospital-acquired infections », *J. Hosp. Infect.* **117** (2021), p. 157-164.
- [24] À. Ezzarii, L. Sauvadet, J. Gnaneswaran, S. Sire *et al.*, *Optimisation de la filière de traitement des boues pour limiter la dissémination de l'antibiorésistance*, Ademe, 2021, <https://librairie.ademe.fr/dechets-economie-circulaire/4504-optimisation-de-la-filiere-de-traitement-des-boues-pour-limiter-la-dissemination-de-l-antibioresistance.html>.
- [25] A. Abramova, T. U. Berendonk, J. Bengtsson-Palme, « Meta-analysis reveals the global picture of antibiotic resistance gene prevalence across environments », 2022, bioRxiv, <https://doi.org/10.1101/2022.01.29.478248>.
- [26] N. Hassoun-Kheir, Y. Stabholz, J. U. Kreft, R. de la Cruz, A. Dechesne, B. F. Smets *et al.*, « EMBRACE WATERS statement : recommendations for reporting of studies on antimicrobial resistance in wastewater and related aquatic environments », *One Health* **13** (2021), article no. 100339.
- [27] M. Sagaseta de Ilurdoz, J. Jaime Sathwani, J. Vaswani Reboso, « Antibiotic removal processes from water & wastewater for the protection of the aquatic environment - a review », *J. Water Process Eng.* **45** (2022), article no. 102474.
- [28] T. Deblonde, C. Cossu-Leguille, P. Hartemann, « Emerging pollutants in wastewater : a review of the literature », *Int. J. Hyg. Environ.* **214** (2011), p. 442-448.
- [29] OECD, *Pharmaceutical Residues in Freshwater : Hazards and Policy Responses*, OECD Studies on Water, OECD Publishing, Paris, 2019.
- [30] A. Watkinson, E. Murbyd, D. Kolpine, S. Costanzof, « The occurrence of antibiotics in an urban watershed : from wastewater to drinking water », *Sci. Total Environ.* **407** (2009), p. 2711-2723.
- [31] A. Pal, K. Y. H. Gin, A. Y. C. Lin, M. Reinhard, « Impacts of emerging organic contaminants on freshwater resources : review of recent occurrences, sources, fate and effects », *Sci. Total Environ.* **408** (2010), n° 24, p. 6062-6069.
- [32] A. Goulas *et al.*, « How effective are strategies to control the dissemination of antibiotic resistance in the environment? A systematic review », *Environ. Evid.* **9** (2020), article no. 4.
- [33] M. Hazra, L. M. Durso, « Performance efficiency of conventional treatment plants and constructed wetlands towards reduction of antibiotic resistance », *Antibiotics* **11** (2022), article no. 114.
- [34] C. X. Hiller, U. Hübner, S. Fajnorova, T. Schwartz, J. E. Drewes, « Antibiotic microbial resistance (AMR) removal efficiencies by conventional and advanced wastewater treatment processes : a review », *Sci. Total Environ.* **685** (2019), p. 596-608.
- [35] T. Zhu, Z. Su, W. Lai, Y. Zhang, Y. Liu, « Insights into the fate and removal of antibiotics and antibiotic resistance genes using biological wastewater treatment technology », *Sci. Total Environ.* **776** (2021), article no. 145906.
- [36] J. Wang, L. Chu, L. Wojnárovits, E. Takács, « Occurrence and fate of antibiotics, antibiotic resistant genes (ARGs) and antibiotic resistant bacteria (ARB) in municipal wastewater treatment plant : an overview », *Sci. Total Environ.* **744** (2020), article no. 140997.
- [37] Syndicat des professionnels du recyclage par valorisation agronomique, SYPREA, « La valorisation des boues d'épuration », 2021, https://www.fnade.org/ressources/_pdf/2/3517-La-valorisation-des-boues-d-epurati.pdf.
- [38] I. D. Kampouris, S. Agrawal, L. Orschler, D. Cacace, S. Kunze, T. U. Berendonk, U. Klümper, « Antibiotic resistance gene load and irrigation intensity determine the impact of wastewater irrigation on antimicrobial resistance in the soil microbiome », *Water Res.* **193** (2021), article no. 116818.
- [39] Y. J. Zhang, H. W. Hu, Q.-L. Chen, B. K. Singh, H. Y. Chen, D. J. Zheng, « Transfer of antibiotic resistance from manure-amended soils to vegetable microbiomes », *Environ. Int.* **130** (2019), article no. 104912.
- [40] T. Lima, S. Domingues, G. J. Da Silva, « Manure as a potential hotspot for antibiotic resistance dissemination by horizontal gene transfer events », *Vet. Sci.* **7** (2020), article no. 110.
- [41] G. Macedo, L. Hernandez-Leal, P. van der Maas, D. Heederik, D. Mevius, H. Schmitt, « The impact of manure and soil texture on antimicrobial resistance gene levels in farmlands and adjacent ditches », *Sci. Total Environ.* **737** (2020), article no. 139563.



Une seule santé : les microbes et l'antibiorésistance en partage

Anthropisation et maladies à tique : l'exemple de la borréliose de Lyme

Nathalie Boulanger ^a

^a UR7290 : virulence bactérienne précoce : groupe Borrelia, Université de Strasbourg,
Et Centre National Référence Lyme, CHRU Strasbourg, France
Courriel: nboulanger@unistra.fr

Résumé. Les tiques et maladies à tiques sont en expansion à travers le monde. Les raisons sont multifactorielles mais toutes associées aux pratiques humaines, notamment les modifications climatiques et les changements socio-économiques et écosystémiques. Dans l'hémisphère nord, la borréliose de Lyme et son vecteur, la tique appartenant au complexe *Ixodes ricinus* sont particulièrement étudiés. Les modifications de sylviculture et l'expansion de certains ongulés sauvages depuis la seconde guerre mondiale pourraient expliquer la présence de plus en plus importante de la tique dans notre environnement. Cette tique étant susceptible de transmettre d'autres microorganismes potentiellement pathogènes pour l'homme, une approche multidisciplinaire intégrée afin d'identifier les pratiques humaines qui favorisent son expansion est essentielle afin de contrôler la (ré)-émergence de maladies infectieuses. D'autres tiques bénéficient du même contexte anthropisé pour augmenter leur nombre dans l'environnement.

Mots-clés. Tique, *Ixodes*, Anthropisation, Sylviculture, Faune sauvage, Approche multidisciplinaire.

Note. Cet article a fait l'objet d'une communication faite lors du colloque hepta-académique du 15 juin 2022 intitulé « Une seule santé : les microbes et l'antibiorésistance en partage ».

Publication en ligne : 31 août 2023, Publication du numéro : 29 mars 2024

Les tiques et maladies à tique sont en expansion à travers le monde [1]. Les raisons sont multiples mais les modifications socio-économiques, les changements climatiques et les altérations des écosystèmes et de la faune sauvage sont identifiés comme des facteurs majeurs responsables de leur expansion [2–4]. Dans l'hémisphère sud, les maladies à tique affectent surtout les animaux domestiques, avec les tiques invasives *Rhipicephalus microplus* et *Amblyomma variegatum*, vectrices de parasitoses vétérinaires potentiellement mortelles, babésioses et theilérioses. Dans l'hémisphère nord, les maladies à tique sont pour la plupart des zoonoses qui touchent l'homme de façon accidentelle mais qui impactent la santé publique comme la borréliose de Lyme, la maladie à

transmission vectorielle la plus importante des zones tempérées de l'hémisphère nord.

En Europe, on dénombre environ 40 espèces de tiques avec le genre *Ixodes*, le plus représenté en termes d'espèces. Plus globalement, le complexe de tiques *Ixodes ricinus* est constitué d'*I. pacificus* et *I. scapularis* sur le continent nord-américain, *I. ricinus* en Europe et *I. persulcatus* en Eurasie. Cette tique strictement hématophage évolue en plusieurs stades après les œufs : la larve, la nymphe et les adultes mâles et femelles (Figure 1). La nymphe est la plus incriminée dans les piqûres à l'homme du fait de sa petite taille et de sa répartition homogène dans l'environnement. Le cycle de vie de cette tique est d'environ 2 à 3 ans voire jusqu'à 6 ans selon la

disponibilité des hôtes. C'est une tique principalement retrouvée dans les forêts de feuillus ou les forêts mixtes, qui vit dans l'humus où elle trouve une hygrométrie d'au moins 80 %. Le couvert végétal est important puisqu'elle monte et descend sur la végétation pour chasser à l'affût un hôte vertébré qui passe à proximité. Elle observe une diapause hivernale en climat continental et devient active dès que la température atteint environ 7 °C, ce qui explique son premier grand pic d'activité de mars à juin puis un deuxième pic nettement moins important que le premier en automne. Cependant, en climat océanique elle est souvent active toute l'année [5]. *Ixodes ricinus* est télotrope, c'est-à-dire qu'elle se nourrit sur des hôtes très variés : mammifères, oiseaux et reptiles. Chaque stade montre cependant une certaine spécificité : les larves plutôt sur les rongeurs, les nymphes présentent une grande plasticité d'hôtes et les adultes se retrouvent principalement sur des ongulés et des méso-mammifères tels que des hérissons, des renards, des lièvres et des chiens [5].

Cette plasticité d'hôtes explique probablement son implication dans différentes zoonoses et sa capacité à transmettre un large panel d'agents infectieux : des bactéries dont *Borrelia* de Lyme, *Borrelia miyamotoi* des fièvres récurrentes, *Anaplasma phagocytophilum*, *Neorhlichia mikurensis* ; des virus dont le virus de l'encéphalite à tique et des parasites dont *Babesia divergens* et *Babesia microti*.

La borréliose de Lyme est une infection bactérienne dont les bactéries spirochètes appartiennent au complexe *Borrelia burgdorferi* sensu lato (s.l.). Environ 21 espèces ont été identifiées avec trois espèces particulièrement pathogènes pour l'homme. *B. afzelii* est principalement retrouvée en Eurasie avec un réservoir principalement constitué de rongeurs, *B. garinii* est également trouvée en Eurasie avec un réservoir formé par des oiseaux et *B. burgdorferi* sensu stricto (s.s.) est surtout présent sur le continent nord-américain et également en Europe [6]. Le taux d'infection des tiques varie selon les zones géographiques avec jusqu'à 50 % des tiques infectées sur la côte est des Etats-Unis et entre 20 à 30 % en Eurasie. La borréliose de Lyme est de description relativement récente avec la découverte de l'association entre arthrite chez des jeunes patients et piqûre de tique dans le comté de Lyme sur la côte est des Etats-Unis en 1976 [7]. L'identification des

bactéries chez les tiques a été faite quelques années plus tard en 1982 par Burgdorfer [8]. La complexité de son diagnostic clinique chez l'homme repose sur le fait qu'après l'inflammation cutanée, l'érythème migrant, présente chez la plupart des patients et qui peut passer inaperçue (Figure 2), les bactéries peuvent disséminer vers différents organes cibles : les articulations, le système nerveux, le cœur ou la peau à distance du point de piqûre [9]. Le diagnostic biologique est indirect, basé sur la détection des anticorps par ELISA suivi d'un Western blot en cas de doute ou de positivité. Le diagnostic direct est aussi possible par la culture, mais elle est longue car les *Borreliae* sont des spirochètes qui se divisent lentement et nécessitent un milieu spécifique, le BSK, et un microscope à fond noir pour leur détection. La PCR existe également et bien que spécifique, sa sensibilité n'est que de 60 à 70 % et elle est réservée à des laboratoires spécialisés [10,11].

1. La borréliose de Lyme est-elle en expansion dans notre environnement ?

Les données du *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) d'Atlanta aux Etats-Unis (Surveillance Data | Lyme Disease | CDC) et de différents pays européens montrent une expansion des cas. Parmi les maladies à tique qui circulent en Europe et plus globalement en France, c'est sans conteste la borréliose de Lyme qui est la plus importante en terme d'incidence. Le réseau sentinelle de médecins volontaires qui déclarent annuellement les cas de borréliose de Lyme compte environ 50 à 60 000 cas par an (Borréliose de Lyme : données épidémiologiques 2020 (santepubliquefrance.fr)). Le nombre est en augmentation ces dernières années probablement pour des raisons multifactorielles : plus grande connaissance de la maladie par les médecins, plus grande sensibilisation du public aux tiques et modifications environnementales. La plupart des cas sont diagnostiqués au stade de l'érythème migrant, peu de cas évoluent vers des phases disséminées grâce à un diagnostic précoce et une absence d'antibiorésistance pour cette bactérie [11].

1.1. Rôle des écosystèmes forestiers

Les modifications de sylviculture depuis la seconde guerre mondiale ont probablement impacté les populations de tiques. En effet, après la guerre, les



FIGURE 1. Tiques *Ixodes ricinus*, mâle et femelle à l'affût sur la végétation.



FIGURE 2. Piqûre de nymphe *Ixodes ricinus* et érythème migrant.

arbres mitraillés ont été fragilisés ; les attaques de scolytes, petits coléoptères s'attaquant surtout aux résineux, ont pris des proportions très importantes. En 1947 une grande sécheresse, a amplifié le phénomène. La découverte de l'insecticide organo-chloré, le DDT (Dichloro-diphényltrichloroéthane) en 1939 à Bâle en Suisse a été massivement utilisé contre des ectoparasites végétaux et animaux, notamment sur les scolytes dans certaines forêts. On trouve certaines publications des Eaux et Forêts, ancien Office National des Forêts (ONF), décrivant l'abattage, l'écorçage et le poudrage avec des insecticides [12]. En 1962, la publication par Rachel Carson de son livre *Silent spring* sur les effets du DDT sur la faune et la flore conduit à la sensibilisation des politiques, des scientifiques et du grand public à l'effet des pesticides sur la santé et l'environnement. Ce qui conduira à l'interdiction du DDT dans la plupart des

pays en 1970 et en France en 1971. Les organochlorés seront ensuite remplacés par les organophosphorés puis les pyréthrinoides. Le 14 octobre 2019, l'ONF préconise l'arrêt de l'utilisation de tous les produits phytosanitaires : herbicides, fongicides et insecticides dans les forêts publiques (Zéro phyto en forêt publique (onf.fr)). Les pratiques dans les coupes forestières ont également évolué afin de faciliter la régénération en forêt. Les coupes « à blanc » et l'éco-buage ont été remplacés par des coupes sélectives des arbres et une végétalisation de la forêt pour promouvoir la biodiversité. Il est fort probable que la tique *Ixodes* ait bénéficié de l'arrêt progressif de ces traitements chimiques en forêt et de cette végétalisation pour se réinstaller progressivement dans l'environnement. Actuellement, nous devons rester vigilants avec les projets de végétalisation des villes et notamment les ceintures vertes autour des grandes

agglomérations urbaines afin de palier la perte de biodiversité. Ils sont susceptibles d'amener à proximité des habitats, une faune sauvage représentée notamment par les chevreuils, hôtes privilégiés des tiques [13–15]. Un autre impact des changements environnementaux est bien connu pour favoriser les populations de tiques, c'est la fragmentation des paysages [16, 17]. En effet, le remembrement, la disparition des haies et l'extension des parcelles agricoles en vue d'une agriculture extensive conduisent les parcelles forestières à être des îlots où les animaux sauvages se regroupent dans certaines régions. Chevreuils, sangliers, rongeurs et oiseaux se retrouvent en contact étroit avec les tiques, ce qui facilite la circulation des pathogènes associés aux tiques.

1.2. Rôle de la faune sauvage

La tique *I. ricinus* étant strictement hématophage et se nourrissant sur plus de 300 espèces animales, toute modification dans la faune sauvage est susceptible également d'impacter les populations de tiques. Aux stades larvaire et nymphale, la tique se nourrit principalement sur les petits mammifères et les oiseaux ; les femelles prenant jusqu'à cent fois leur poids de sang, elles ont besoin de grands mammifères pour se nourrir. Les cervidés constituent en cela un hôte idéal. Leur rôle majeur dans le maintien des populations de tiques est d'ailleurs bien documenté depuis plusieurs années en Europe et aux Etats-Unis [18–21]. En plus de leur rôle dans le maintien des populations de tiques, les cervidés et d'autres espèces animales peuvent également jouer le rôle de réservoir pour certains agents infectieux. Cela est très bien décrit pour *B. burgdorferi* s.l. : *B. afzelii* a plutôt un réservoir rongeurs, *B. garinii* et *B. valaisiana* un réservoir oiseaux, *B. lusitaniae* un réservoir chez les lézards et *B. burgdorferi* s.s. évolue chez différentes espèces. Pour les autres pathogènes retrouvés chez le complexe *I. ricinus*, les rongeurs, notamment *Apodemus* spp. et *Myodes* spp., constituent un réservoir important pour *B. miyamotoi*, *A. phagocytophilum* et *Neoehrlichia mikurensis* [22]. Pour l'anaplasmose, différents écotypes ont été décrits circulant dans différents réservoirs dont les chevreuils [23].

Depuis les années 70, l'Office National de la Chasse et de la faune sauvage (ONCFS), rebaptisée récemment l'Office française de la biodiversité, réalise un suivi des populations de grands ongulés. Ils

sont en large expansion (Figure 3), en partie dû aux pratiques de chasse. Dans certaines régions, l'agraineage (nourrissage artificiel le plus souvent avec du maïs) est toujours pratiqué.

Cela conduit à des reproductions accélérées des animaux. D'autre part, la disparition de certains prédateurs comme le loup et le lynx empêche une certaine régulation. S'ajoutent à cela les modifications climatiques avec de grandes variations des glandaies et des frênaies qui impactent également les ongulés et les populations de rongeurs [30].

2. Quelle place des maladies à tique en France ?

I. ricinus pouvant transmettre différents microorganismes potentiellement pathogènes, son expansion est susceptible de poser un certain nombre de problèmes en santé publique avec l'émergence de nouveaux pathogènes. Alors que la borréliose de Lyme se développe sans contexte clinique particulier, d'autres bactéries comme *B. miyamotoi*, *A. phagocytophilum* [24] et *N. mikurensis* [31] sont décrites chez des patients souvent immunodéprimés [32], de même pour le parasite *B. divergens* ou *B. microti* [33]. D'autre part, l'encéphalite à tique très présente en Europe de l'Est s'étend de plus en plus en Europe de l'Ouest et en France [25], associée aux oiseaux migrateurs, et elle est devenue à déclaration obligatoire en France depuis 2021 afin de mieux mesurer son évolution sur le territoire français (Inscription de l'encéphalite à tiques sur la liste des maladies à déclaration obligatoire (hcsf.fr)). D'autres tiques profitent de ces modifications écosystémiques en Europe et augmentent leur aire de répartition géographique avec des risques vectoriels non négligeables (Tableau 1), citons *Dermacentor reticulatus*, vecteur de *Rickettsia slovaca* et *Rickettsia raoulti* [28, 34], *Rhipicephalus sanguineus*, vecteur de la fièvre boutonneuse méditerranéenne [27, 35] et *Hyalomma marginatum*, vecteur de la fièvre hémorragique Crimée-Congo [29].

3. Conclusions et recommandations

Les modifications climatiques et les changements environnementaux associés aux pratiques humaines qui touchent les écosystèmes forestiers et la faune sauvage impactent directement les tiques et les maladies à tique depuis plusieurs décennies. Elles ont

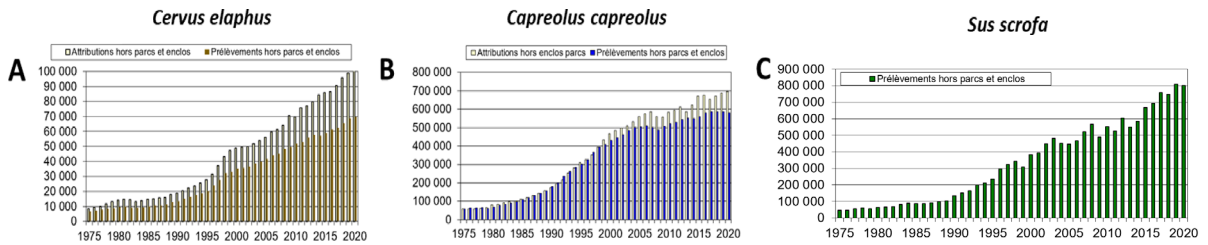


FIGURE 3. Evolution des populations de grands ongulés sauvages. Source : Réseau Ongulés sauvages OFB-FNC-FDC.

TABLEAU 1. Principales tiques et maladies à tique présentes en France

Agents pathogènes / Tique	Nombre de cas humains	% infection chez les tiques	Délai de transmission	Références
<i>Borrelia burgdorferi</i> sensu lato (<i>Ixodes ricinus</i>)	50 000	2–20 %	12–24 h	CNR <i>Borrelia</i>
<i>Borrelia miyamotoi</i> (<i>Ixodes ricinus</i>)	1	1–2 %	ND	CNR <i>Borrelia</i>
<i>Anaplasma phagocytophilum</i> (<i>Ixodes ricinus</i>)	0–10	1–2 %	12–24 h	CNR <i>Borrelia</i> Hansmann <i>et al.</i> [24]
TBE virus (<i>Ixodes ricinus</i>)	29 (2016)	0–1,6 %	Immédiate	Velay <i>et al.</i> [25] Perez <i>et al.</i> [26]
<i>Rickettsia conorii</i> (<i>Rhipicephalus sanguineus</i>)	18*	16 %**	10 h	*CNR <i>Rickettsia</i> , 2018 ** Aubry <i>et al.</i> [27]
<i>Rickettsia slovaca</i> <i>R. raoulti</i> (<i>Dermacentor</i> spp.)	9*	50 %**	10 h ou Immédiate Levin <i>et al.</i> [28]	*CNR <i>Rickettsia</i> , 2018 ** Aubry <i>et al.</i> [27]
Fièvre Hémorragique Crimée-Congo (<i>Hyalomma marginatum</i>)	0	0 %	Immédiate	Bernard <i>et al.</i> [29]

CNR : Centre National de Référence.

conduit à une augmentation des cas de borréliose de Lyme et à l'émergence de nouveaux pathogènes associés aux tiques. Un état des lieux avec les différents acteurs concernés est nécessaire afin d'élaborer des stratégies de contrôle des tiques qui soient efficaces dans le contexte « EcoHealth » [36]. Ces zoonoses nécessitent de reconsidérer les pratiques de chasse et de sylviculture ainsi qu'une gestion appropriée des écosystèmes urbains et périurbains où ces tiques sont de plus en plus retrouvées. Seule une approche intégrée entre les scientifiques, les acteurs de terrain et les politiques pourra permettre un contrôle efficace de ces acariens et des maladies qu'ils véhiculent.

Conflit d'intérêt

L'auteur n'a aucun conflit d'intérêt à déclarer.

Remerciements

NB remercie l'ANR, le CNRS et le CNR Borrelia (Santé Publique France) pour leur soutien financier.

Références

- [1] S. Wikel, « Ticks and tick-borne infections : complex ecology, agents, and host interactions », *Vet. Sci.* **5** (2018), article no. 60.

- [2] B. J. McMahon, S. Morand, J. S. Gray, « Ecosystem change and zoonoses in the Anthropocene », *Zoonoses Public Health* **65** (2018), p. 755-765.
- [3] J. M. Medlock, K. M. Hansford, A. Bormane, M. Derdakova, A. Estrada-Peña, J.-C. George *et al.*, « Driving forces for changes in geographical distribution of *Ixodes ricinus* ticks in Europe », *Parasites Vectors* **6** (2013), article no. 1.
- [4] M. Pfäffle, N. Littwin, S. V. Muders, T. N. Petney, « The ecology of tick-borne diseases », *Int. J. Parasitol.* **43** (2013), p. 1059-1077.
- [5] J. Gray, O. Kahl, « Tick ecology and the eco-epidemiology of *Borrelia burgdorferi sensu lato* », in *Lyme Borreliosis* (K. P. Hunfeld, J. Gray, éd.), Springer, Switzerland, 2022, p. 31-45.
- [6] G. Stanek, G. Wormser, J. Gray, F. Strle, « Lyme borreliosis », *Lancet* **379** (2012), p. 461-473.
- [7] A. Steere, S. Malawista, D. Snyderman, R. Shope, W. Andiman, M. Ross *et al.*, « Lyme arthritis : an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three connecticut communities », *Arthritis Rheumatol.* **20** (1977), p. 7-17.
- [8] W. Burgdorfer, « Lyme borreliosis : ten years after discovery of the etiologic agent, *Borrelia burgdorferi* », *Infection* **19** (1991), p. 257-262.
- [9] A. Steere, F. Strle, G. Wormser, L. Hu, J. Branda, J. Hovius *et al.*, « Lyme borreliosis », *Nat. Rev. Dis. Primers* **2** (2016), p. 1-13.
- [10] G. P. Wormser, R. J. Dattwyler, E. D. Shapiro, J. J. Halperin, A. C. Steere, M. S. Klempner *et al.*, « The clinical assessment, treatment, and prevention of lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis : clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America », *Clin. Infect. Dis.* **43** (2006), p. 1089-1134.
- [11] B. Jaulhac, A. Saunier, E. Caumes, K. Bouillier, J. F. Gehanno, C. Rabaud *et al.*, « Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French scientific societies (II). Biological diagnosis, treatment, persistent symptoms after documented or suspected Lyme borreliosis », *Med. Mal. Infect.* **49** (2019), n° 5, p. 335-346.
- [12] R. Joly, « Note sur les bostryches », *Rev. For. Française* **6** (1949), p. 253-258.
- [13] H. Kilpatrick, A. LaBonte, K. Stafford, « The relationship between deer density, tick abundance, and human cases of Lyme disease in a residential community », *J. Med. Entomol.* **51** (2014), p. 777-784.
- [14] R. Ostfeld, C. Canham, K. Oggenfuss, R. Winchcombe, F. Keasing, « Climate, deer, rodents, and acorns as determinants of variation in lyme-disease risk », *PLoS Biol.* **4** (2006), article no. e145.
- [15] N. P. Piedmonte, S. B. Shaw, M. A. Prusinski, M. K. Fierke, « Landscape features associated with blacklegged tick (Acari : Ixodidae) density and tick-borne pathogen prevalence at multiple spatial scales in Central New York State », *J. Med. Entomol.* **55** (2018), p. 1496-1508.
- [16] M. A. Diuk-Wasser, M. C. VanAcker, M. P. Fernandez, « Impact of land use changes and habitat fragmentation on the eco-epidemiology of tick-borne diseases », *J. Med. Entomol.* **58** (2021), n° 4, p. 1546-1564, PMID : 33095859.
- [17] J. S. Brownstein, D. K. Skelly, T. R. Holford, D. Fish, « Forest fragmentation predicts local scale heterogeneity of Lyme disease risk », *Oecologia* **146** (2005), p. 469-475.
- [18] B. Pichon, L. Mousson, C. Figureau, F. Rodhain, C. Perez-Eid, « Density of deer in relation to the prevalence of *Borrelia burgdorferi s.l.* in *Ixodes ricinus* nymphs in Rambouillet forest, France », *Exp. Appl. Acarol.* **23** (1999), p. 267-275.
- [19] A. Rizzoli, H. C. Hauffe, V. Tagliapietra, M. Neteler, R. Rosà, « Forest structure and roe deer abundance predict tick-borne encephalitis risk in Italy », *PLoS One* **4** (2009), article no. e4336.
- [20] K. Takumi, H. Sprong, T. R. Hofmeester, « Impact of vertebrate communities on *Ixodes ricinus*-borne disease risk in forest areas », *Parasites Vectors* **12** (2019), article no. 434.
- [21] T. Levi, A. M. Kilpatrick, M. Mangel, C. C. Wilmers, « Deer, predators, and the emergence of Lyme disease », *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **109** (2012), n° 27, p. 10942-10947, PMID : 33095859.
- [22] P. Boyer, A. Grillon, B. Jaulhac, A. Velay, F. Schramm, E. Talagrand-Reboul, « Other ixodes-borne diseases », in *Lyme Borreliosis* (K. P. Hunfeld, J. Gray, éd.), Springer, Switzerland, 2022, p. 195-234.
- [23] S. Jahfari, E. C. Coipan, M. Fonville, A. D. van Leeuwen, P. Hengeveld, D. Heylen *et al.*, « Circulation of four *Anaplasma phagocytophilum* ecotypes in Europe », *Parasites Vectors* **7** (2014), article no. 365.
- [24] Y. Hansmann, B. Jaulhac, P. Kieffer, M. Martinot, E. Wurtz, R. Dukic *et al.*, « Value of PCR, serology, and blood smears for human granulocytic Anaplasmosis diagnosis, France », *Emerg. Infect. Dis.* **25** (2019), p. 996-998.
- [25] A. Velay, M. Solis, W. Kack-Kack, P. Gantner, M. Maquart, M. Martinot *et al.*, « A new hot spot for tick-borne encephalitis (TBE) : A marked increase of TBE cases in France in 2016 », *Ticks Tick Borne Dis.* **9** (2018), n° 1, p. 120-125.
- [26] C. Perez-Eid, C. Hannoun, F. Rodhain, « The Alsatian tick-borne encephalitis focus : presence of the virus among ticks and small mammals », *Eur. J. Epidemiol.* **8** (1992), n° 2, p. 178-186, PMID : 1644133.
- [27] C. Aubry, C. Socolovschi, D. Raoult, P. Parola, « Bacterial agents in 248 ticks removed from people from 2002 to 2013 », *Ticks Tick Borne Dis.* **7** (2016), p. 475-481.
- [28] M. L. Levin, S. L. Ford, K. Hartzler, L. Krapiunaya, H. Stanley, A. N. Snellgrove *et al.*, « Minimal duration of tick attachment sufficient for transmission of infectious *Rickettsia rickettsii* (Rickettsiales : Rickettsiaceae) by its primary vector *Dermacentor variabilis* (Acari : Ixodidae) : duration of Rickettsial Reactivation in the vector revisite », *J. Med. Entomol.* **57** (2020), p. 585-594.
- [29] C. Bernard, P. Holzmüller, M. T. Bah, M. Bastien, B. Combes, F. Jori *et al.*, « Systematic review on Crimean-Congo hemorrhagic fever enzootic cycle and factors favoring virus transmission : special focus on France, an apparently free-disease area in Europe », *Front. Vet. Sci.* **9** (2022), article no. 932304.
- [30] C. Bregnard, O. Rais, M. J. Voordouw, « Climate and tree seed production predict the abundance of the European Lyme disease vector over a 15-year period », *Parasites Vectors* **13** (2020), article no. 408.
- [31] P. H. Boyer, L. Baldinger, B. Degeilh, X. Wirth, C. M. Kamdem, Y. Hansmann *et al.*, « The emerging tick-borne pathogen *Neorhlichia mikurensis* : first French case series and vector epidemiology », *Emerg. Microbes Infect.* **10** (2021), p. 1731-1738.
- [32] H. Sprong, T. Azagi, D. Hoornstra, A. Nijhof, S. Knorr, M. Baarsma *et al.*, « Control of Lyme borreliosis and other

- Ixodes ricinus-borne diseases », *Parasites Vectors* **11** (2018), article no. 145.
- [33] A. Hildebrandt, K. P. Hunfeld, M. Baier, A. Krumbholz, S. Sachse, T. Lorenzen *et al.*, « First confirmed autochthonous case of human Babesia microti infection in Europe », *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **26** (2007), p. 595-601.
- [34] G. Földvári, P. Široký, S. Szekeres, G. Majoros, H. Sprong, « Dermacentor reticulatus : A vector on the rise », *Parasites Vectors* **9** (2016), article no. 314.
- [35] N. Boulanger, P. Boyer, E. Talagrand-Reboul, Y. Hansmann, « Ticks and tick-borne diseases », *Med. Mal. Infect.* **49** (2019), n° 2, p. 87-97.
- [36] D. Destoumieux-Garzón, P. Mavingui, G. Boetsch, J. Boissier, F. Darriet, P. Duboz *et al.*, « The one health concept : 10 years old and a long road ahead », *Front. Vet. Sci.* **5** (2018), article no. 14.

Comptes Rendus

Biologies

Objet de la revue

Les *Comptes Rendus Biologies* sont une revue électronique évaluée par les pairs de niveau international, qui couvre l'ensemble des domaines des sciences de la vie. Ils publient principalement des numéros thématiques, mais également des articles originaux de recherche, des annonces préliminaires, des articles de revue, des mises en perspective historiques, des textes à visée pédagogique ou encore des actes de colloque, sans limite de longueur, en anglais ou en français. Les *Comptes Rendus Biologies* sont diffusés selon une politique vertueuse de libre accès diamant, gratuit pour les auteurs (pas de frais de publications) comme pour les lecteurs (libre accès immédiat et pérenne).

Directeur de la publication : Antoine Triller

Rédacteurs en chef : Jean-François Bach, Alain Chédotal, Pascale Cossart, Bernard Dujon, Jean-Dominique Lebreton, Antoine Triller.

Comité éditorial : Geneviève Almouzni, Thomas Bourgeron, Antoine Danchin, Michel Delseny, Daniel Ricquier, Jean Weissenbach.

Comité scientifique : Patrick Charnay, Rosa Cossart, Henri Décamps, Jean-René Duhamel, Jean-Marc Egly, Sonia Garel, Tatiana Giraud, Thomas Lecuit, Daniel Louvard, Isabelle Mansuy, Pierre Paoletti, Mathias Pessiglione, Jean-Philippe Pin, Frédéric Saudou, André Sentenac, Angela Sirgu, Hugues de Thé, Jean-Claude Weill, Eric Westhof.

Secrétaire scientifique : Eric Postaire et Isabelle Vallet

À propos de la revue

Toutes les informations concernant la revue, y compris le texte des articles publiés qui est en accès libre intégral, figurent sur le site <https://comptes-rendus.academie-sciences.fr/biologies/>.

Informations à l'attention des auteurs

Pour toute question relative à la soumission des articles, les auteurs peuvent consulter le site <https://comptes-rendus.academie-sciences.fr/biologies/>.

Contact

Académie des sciences
23, quai de Conti, 75006 Paris, France
Tél. : (+33) (0)1 44 41 43 72
CR-Biologies@academie-sciences.fr



Les articles de cette revue sont mis à disposition sous la licence
Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY 4.0)
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.fr>

COMPTES RENDUS DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES

Biologies

Volume 346, n° S1, 2023

Special issue / Numéro thématique

One health: sharing microbes and antibiotic resistance / *Une seule santé : les microbes et l'antibiorésistance en partage*

Guest editor / Rédacteur en chef invité

Pascale Cossart (Professeur de l'Institut Pasteur, France – Secrétaire perpétuel honoraire de l'Académie des sciences)

Cover illustration / Illustration de couverture

Antibiotiques. Crédit photographique : Rūdolfs Klintsons, libre de droit

André Jestin, Agnès Artiges, Christine Hache

Avant-propos : Une seule santé, les microbes et l'antibiorésistance en partage 1-3

Vincent Jarlier

L'antibiorésistance : un bon exemple du concept «une seule santé » 5-8

Jean-Yves Madec

Développement de résistances chez les animaux alors que l'antibiotique ne leur a pas été administré 9-12

Sylvain Meyer, Lucie Laval, Mélanie Pimenta, Yolanda González-Flores, Margaux Gaschet, Elodie Couvé-Deacon, Olivier Barraud, Christophe Dagot, Marie-Cécile Ploy

Tracking des transferts des bactéries porteuses de résistances entre animal, homme et environnement 13-15

Yves Buisson

Une bactérie multirésistante avant l'ère des antibiotiques : l'agent de la mélioïdose 17-21

Charlotte Arnal, Faten Belhadj-Kaabi, Valérie Ingrand

La filière d'assainissement, quel rôle dans la lutte contre l'antibiorésistance ? 23-33

Nathalie Boulanger

Anthropisation et maladies à tique : l'exemple de la borréliose de Lyme 35-41

