Résumé pour décideurs

OCTOBRE 2019

FRB FONDATION POUR LA RECHERCHE SUR LA BIODIVERSITÉ

Instituts thématiques Inserm Institut national de la santé et de la recherche médicale

ANTIBIOTIQUES ILS SONT PRÉCIEUX, UTILISONS-LES MIEUX.

Action soutenue par :

Ministère de la Transition écologique et solidaire

SUEZ

Quelles solutions pour éviter la propagation de l'antibiorésistance dans l'environnement?

Contexte

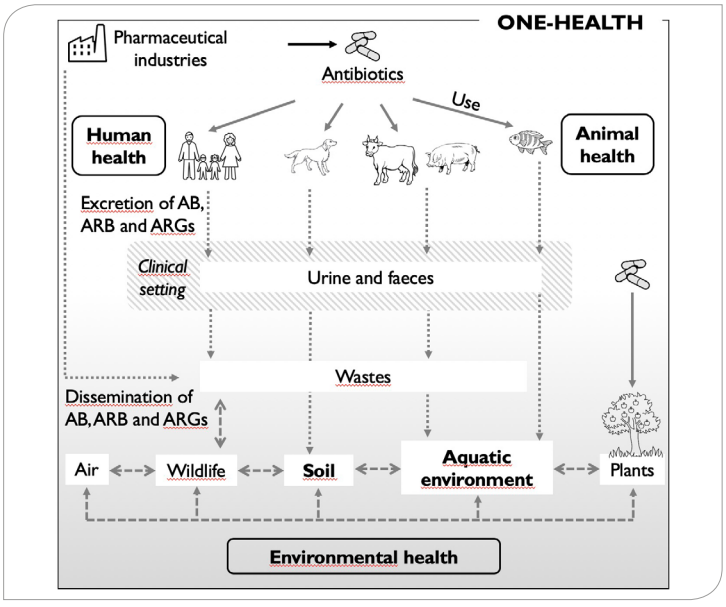
L'antibiorésistance est un problème majeur de santé publique. La diffusion de la résistance aux antibiotiques dans l'environnement pourrait aggraver ce problème majeur de santé publique. **Comment la prévenir et préserver les capacités de résilience de l'environnement ?**

La revue systématique de la littérature scientifique achevée en 2019 a permis d'**évaluer les connaissances actuelles sur les effets de différentes stratégies sur la réduction de l'antibiorésistance**, évaluée par la quantification et la qualification des bactéries résistantes aux antibiotiques, gènes de résistance aux antibiotiques ou éléments génétiques mobiles (revue complète en cours de publication).
Les trois stratégies étudiées sont :

la réduction de l'usage des antibiotiques

les traitements des eaux usées et des déchets organiques

la gestion des milieux naturels



Source : Goulas *et al.*, 2018

Voies de dissémination des résidus d'antibiotiques, bactéries résistantes aux antibiotiques (BRA) et gènes de résistance aux antibiotiques (GRA) dans l'environnement.

Résultats clés de la revue

À l'issue d'une **cartographie systématique** (1 316 études), des **lacunes de connaissance** ont été identifiés i) sur les relations entre la réduction de l'usage des antibiotiques et l'évolution de l'antibiorésistance dans l'environnement et ii) sur les mesures de gestion en milieu naturel.

À l'issue d'une **synthèse qualitative** (sur 118 études présentant un bon niveau de confiance parmi 324 études sur les stations d'épuration), il est admis une **réduction des bactéries résistantes et des gènes de résistance dans les eaux usées traitées par les stations d'épuration**, variable selon les procédés et les modes opératoires. Une méta-analyse sur ce sujet est nécessaire.

À l'issue d'une **synthèse quantitative** (méta-analyse : 89 études) comparant les traitements des résidus solides (boues, lisiers, fumier), il a été retenu que :

- **les effets du compostage et de la digestion anaérobie ne sont pas significatifs** sur les proportions de bactéries antibiorésistantes après / avant traitement (nombre limité d'études, hétérogénéité dans leurs résultats) ;
- **le compostage et le séchage sont des traitements efficaces pour réduire l'abondance relative des gènes et des éléments génétiques mobiles de 84 %** (IC 95 % = 65 % ; 93 %) **et 98 %** (IC 95 % = 80 % ; 100 %) **respectivement**, en comparaison à la digestion anaérobie qui aboutit à une réduction non significative de 51 % (IC 95 % = -2 % ; 77 %) ;
- **les traitements thermophiles** (T > 50 °C) (spontanés pour le compostage et induits pour la digestion anaérobie) **favorisent la réduction de l'abondance relative des gènes et des éléments génétiques mobiles**.

Recommandations

Pour les décideurs et les gestionnaires

Le compostage et la digestion anaérobie thermophile devraient être encouragés afin de diminuer l'abondance relative des gènes de résistance et des éléments génétiques mobiles dans les déchets organiques avant épandage sur les sols agricoles et retour dans l'environnement.

Pour la recherche

Concernant la stratégie de réduction de l'usage des antibiotiques :

- Évaluer l'antibiorésistance dans l'environnement après un arrêt/réduction de l'usage des antibiotiques (Résilience environnementale).

Concernant la stratégie de traitement des eaux usées et des déchets organiques :

- Mener des méta-analyses sur les études publiées relatives aux traitements des effluents pour discriminer leurs efficacités respectives et les différentes modalités de gestion.
- Conduire de nouvelles études sur l'augmentation de l'abondance de certains gènes de résistance au cours du traitement, et sur leurs rôles dans la dissémination de l'antibiorésistance.
- Mesurer davantage les bactéries résistantes pour le suivi de l'antibiorésistance.

Concernant la stratégie de gestion des milieux naturels :

- Déterminer quelles conditions sont favorables ou non à une résilience naturelle : influence de l'écoexposome (ensemble des polluants / facteurs physiques de perturbation liés aux activités humaines auxquels sont soumis les écosystèmes) sur la dynamique des BRA et des GRA.

Cartographie systématique

Nombre d'études

La majorité des études porte sur les traitements des eaux usées urbaines et des déchets organiques (781 études). Les 476 études portant sur les milieux naturels correspondent à des études d'impact des sources de contamination : rejets de station d'épuration dans une rivière, épandage de fumier sur un sol agricole. Il y a très peu d'études portant sur la restriction des antibiotiques (59 études).

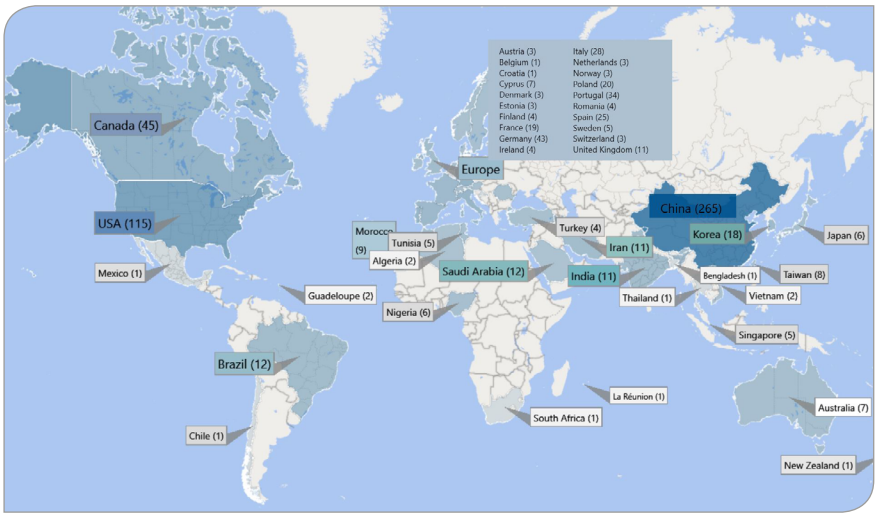
S1
n = 59

S2
n = 781

S3
n = 476

Localisation des études

La majorité des études relatives aux traitements des effluents liquides/solides a été conduite en Chine et concerne les eaux usées.



Source : Goulas *et al.*, in revision

Marqueurs de l'antibiorésistance

(données issues du jeu de données pour la méta-analyse, 98 articles)

Dans les déchets organiques, les gènes de résistance sont les plus utilisés en tant que marqueurs d'antibiorésistance (79 articles), puis les éléments génétiques mobiles (50 articles) et enfin les bactéries résistantes (23 articles).

Les gènes de résistance aux sulfonamides, aux tétracyclines et aux macrolides sont les plus mesurés. Les intégrons sont les éléments génétiques mobiles les plus mesurés.

Cf. tableau ci-après

Source : Goulas *et al.*, in revision

Les gènes recensés dans ce tableau sont ceux pour lesquels plus de 10 études étaient disponibles. Consulter le texte complet de la revue systématique pour un aperçu de tous les marqueurs mesurés dans l'environnement.

ARG	ANTIBIOTIC FAMILY TARGETED	MECHANISM OF RESISTANCE	*N* ARTICLES
*sul*1	Sulfonamide	Target replacement	48
*sul*2	Sulfonamide	Target replacement	42
*tet*X	Tetracycline	Antibiotic inactivation	41
*tet*W	Tetracycline	Target protection	40
*tet*M	Tetracycline	Target protection	36
*erm*B	Macrolide	Target alteration	35
*tet*O	Tetracycline	Target protection	29
*erm*F	Macrolide	Target alteration	27
*tet*G	Tetracycline	Antibiotic efflux	26
*tet*C	Tetracycline	Antibiotic efflux	25
*tet*Q	Tetracycline	Target protection	23
*tet*A	Tetracycline	Antibiotic efflux	21
*erm*X	Macrolide	Target alteration	14
*tet*B	Tetracycline	Antibiotic efflux	13
*tet*L	Tetracycline	Antibiotic efflux	13

Revue systématique

Protocole de la revue systématique

Recherche bibliographique menée en anglais dans huit bases de données : *Web of Science*, *PubMed*, *Scopus*, *JSTOR*, *DOAJ*, *Agricola*, *Ingenta Connect*, *Agris FAO*, en juillet 2017, puis une veille pour les nouvelles publications dans *Web of Science* jusqu'en juin 2018.

Des sous-ensembles d'études ont été évalués de façon critique pour tenir compte de la méthode d'échantillonnage, du design expérimental et de la susceptibilité aux biais.

Traitements des effluents liquides/solides

- **Quels sont les objets étudiés ?**
  Tout effluent contaminé par des bactéries résistantes, gènes de résistance et/ou éléments génétiques mobiles et soumis à un traitement : eaux usées, boues de station d'épuration, lisier, fumier.
- **Quels sont les traitements étudiés ?**
  Tout traitement en station d'épuration, compostage, séchage, digestion aérobie, digestion anaérobie, stockage en tas, pasteurisation.
- **Quel est le type de comparateur ?**
  La présence d'un comparateur avant/après traitement est obligatoire pour évaluer l'efficacité des procédés et de leur gestion.
- **Quelles sont les marqueurs ?**
  Bactéries résistantes aux antibiotiques, gènes de résistance aux antibiotiques, éléments génétiques mobiles, dans les effluents/déchets avant et après traitement.

Synthèse qualitative

Les études sur les stations d'épuration et évaluées de façon critique ont fait l'objet d'une synthèse qualitative (324 études).

Synthèse quantitative / méta-analyse

Les études sur les traitements de déchets organiques, évaluées de façon critique

et dans lesquelles une abondance relative était mesurée ont fait l'objet d'une synthèse quantitative (89 études).

L'importance de l'effet (efficacité du traitement pour réduire l'antibiorésistance) a été calculée par le ratio entre l'abondance relative des marqueurs après/avant traitement, puis exprimée en pourcentage pour représenter les résultats sur les figures. L'impact de la température maximale atteinte au cours du traitement a été pris en compte étant donné que des traitements thermophiles (> 50 °C) et mésophiles (> 35 °C) sont souvent comparés dans les études.

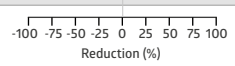
Résultats clés de la méta-analyse sur le traitement des déchets organiques

La méta-analyse a été menée sur l'abondance relative des marqueurs d'antibiorésistance (18 études pour les bactéries résistantes, exprimée en pourcentage de bactéries ; 71 études pour les gènes de résistance et éléments génétiques mobiles, exprimés en nombre de copies par copie de 16S rRNA). Des effets significatifs n'ont été obtenus que pour les gènes de résistance et des éléments génétiques mobiles.

Comprendre la figure ci-dessous

- Cette figure représente le pourcentage de réduction de l'abondance relative des gènes de résistance et des éléments génétiques mobiles après traitement des déchets organiques.
- La ligne zéro verticale représente l'absence d'effet.
- Chaque point représente le pourcentage de réduction moyen, et chaque ligne horizontale l'intervalle de confiance à 95 %.
- Un pourcentage de réduction positif correspond à une réduction de l'abondance relative, tandis qu'un pourcentage négatif à une augmentation de l'abondance relative (effet non souhaité).
- Chaque ligne correspond à un traitement, avec le nombre d'études correspondant, le pourcentage de réduction et l'intervalle de confiance à 95 %. Lorsque la valeur p est supérieure à 0,05, l'effet du traitement n'est pas significatif, l'intervalle de confiance croise la ligne zéro. Lorsque la valeur p est inférieure à 0,05, l'effet est significatif.

ORGANIC WASTE TREATMENT	*N* STUDIES (PROPORTION IN %)	AVERAGE % REDUCTION [95 % CI]	P-VALUE	GLOBAL EFFECT SIZE
Aeriobic digestion	3 (4.2 %)	58 % [-403 % ; 96 %]	0.497	
Aerobic lagoon storage	1 (1.4 %)	61 % [-666 % ; 98 %]	0.537	
Anaerobic digestion	28 (39.4 %)	51 % [-2 % ; 77 %]	0.068	
Anaerobic lagoon storage	2 (2.8 %)	48 % [-648 % ; 96 %]	0.637	
Composting	27 (38 %)	84 % [65 % ; 93 %]	< 0.001*	
Drying	5 (7 %)	98 % [80 % ; 100 %]	0.001*	
Pasteurization	1 (1.4 %)	-25 % [-749 % ; 82 %]	0.819	
Pile storage	4 (5.6 %)	52 % [-135 % ; 90 %]	0.369	



Interpréter la figure

Dans ce modèle comparant l'ensemble des traitements, le compostage et le séchage permettent de réduire significativement l'abondance relative des gènes de résistance et des éléments génétiques mobiles dans les déchets organiques, de l'ordre de 84 et 98 % respectivement. L'effet de la digestion anaérobie n'est pas significatif, avec une réduction de 51 %.

Limites de cette méta-analyse

- L'effet global du traitement pourrait être surestimé parce que, pour certaines mesures, les marqueurs n'étaient pas détectables avant le traitement mais apparaissent en cours de traitement. Ces mesures n'ont pas été prises en compte dans la méta-analyse parce qu'il n'était pas possible de calculer le ratio abondance après / avant traitement (division par zéro). Le nombre de mesures concernées était faible au regard du jeu de données total (126 / 2 495 mesures, soit 5 %).
- Certaines études ont été exclues en raison d'un manque d'accès aux jeux de données dans les articles.

Financements

La revue systématique a été commandée et financée par le **Ministère de la transition écologique et solidaire** (Commissariat général au développement durable, Direction générale de la prévention et des risques), avec l'appui de la **Fondation pour la recherche sur la biodiversité (FRB)** et un financement complémentaire de **Suez**.

Pour plus d'informations

Concernant la méthode

Goulas, A., Livoreil, B., Grall, N., Benoit, P., Couderc-Obert, C., Dagot, C., Patureau, D., Petit, F., Laouénan, C., Andremont, A., 2018. What are the effective solutions to control the dissemination of antibiotic resistance in the environment? A systematic review protocol. Environ. Evid. 7, 3.

Disponible sur le site de la *Collaboration for Environmental Evidence* (CEE) : https://doi.org/10.1186/s13750-018-0118-2

Concernant les résultats de cette revue

Goulas, A., Belhadi, D., Descamps, A., Andremont, A., Courtois, S., Dagot, C., Grall, N., Makowski, D., Nazaret, S., Nélieu, S., Patureau, D., Petit, F., Roose-Amsaleg, C., Vittecoq, M., Livoreil, B., Laouénan, C., What is the effectiveness of strategies to control the dissemination of antibiotic resistance in the environment? A systematic review with a meta-analysis.
Ce travail est soumis à la *Collaboration for Environmental Evidence* (CEE).

Pour aller plus loin

- Consultez le dossier Antibiorésistance disponible sur le site du Ministère de la Transition écologique et solidaire.
- Consultez la transcription synthétique de l'article « La pollution antibiotique des eaux de surface : occurrence et effets » (Danner *et al.*, 2019) disponible sur le site de la FRB.

Contacts

- Anaïs Goulas : anaisgoulas@gmail.com
- Cédric Laouénan : cedric.laouenan@inserm.fr

Pictogrammes, dans l'ordre d'apparition :
© pills by Ivan Ilijas from the Noun Project ; © wastewater treatment by Template from the Noun Project ; © hill by Flatart from the Noun Project