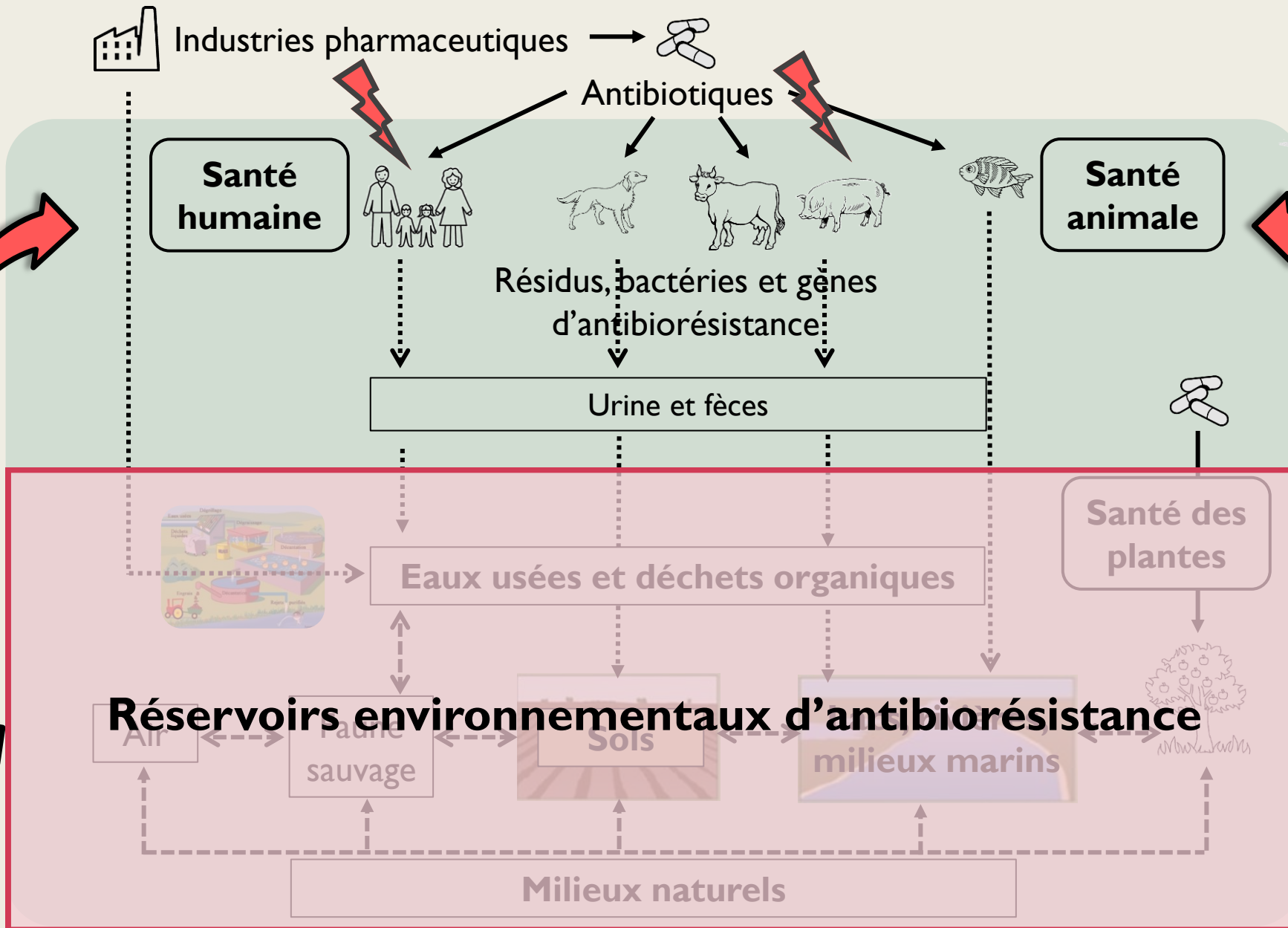


REVUE SYSTÉMATIQUE : SOLUTIONS EFFICACES POUR CONTRÔLER LA DISSÉMINATION DE L'ANTIBIORÉSISTANCE DANS L'ENVIRONNEMENT

A. Goulas, D. Makowski, A. Descamps, B. Livoreil, N. Grall, C. Laouénan, S. Nazaret, S. Néliou, M.-C. Ploy, C. Roose-Amsaleg, M. Vittecoq, P. Benoit, D. Patureau, F. Petit, C. Dagot, A. Andremont

Colloque interministériel Antibiorésistance - 14 novembre 2018

1) Problématique de l'antibiorésistance



2) Questions de la revue



a) Restriction de l'usage des antibiotiques
e.g. : traitements alternatifs, pratiques d'élevage



b) Traitements des eaux usées et déchets organiques
e.g. : STEP, compostage, séchage des boues



c) Gestion des milieux naturels
e.g. : périodicité des épandages, quid des rejets de STEP

Diminution de l'antibiorésistance dans l'environnement ?

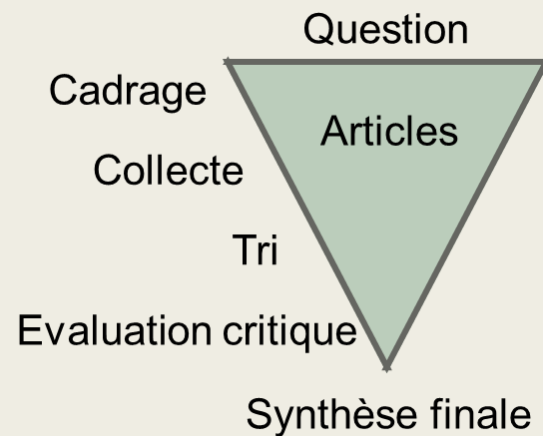
→ Bactéries antibiorésistantes, gènes d'antibiorésistance, éléments génétiques mobiles

→ Eaux usées et déchets organiques <-> Milieux naturels et agricoles <-> Faune sauvage

3) Méthode

- **Revue systématique** = méthode scientifique de compilation, d'évaluation et d'analyse de connaissances scientifiques et techniques pour répondre à une question donnée
- Articles scientifiques de multiples bases de données + littérature grise

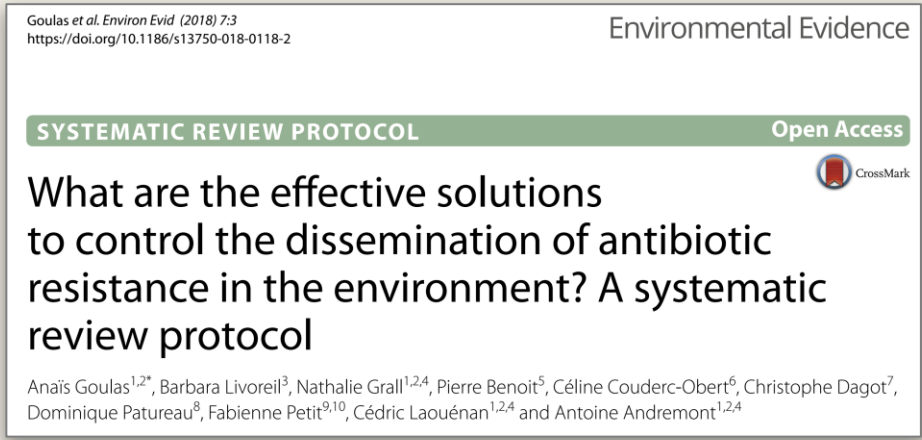
• Déroulement du travail :



- Participation des experts tout au long du processus
- Echanges avec l'ANSES pour le cadrage et l'articulation avec la saisine en cours
- Echanges avec le MTES (C. Couderc-Obert) pour le cadrage, la priorisation des questions, réunions de suivi avec les experts

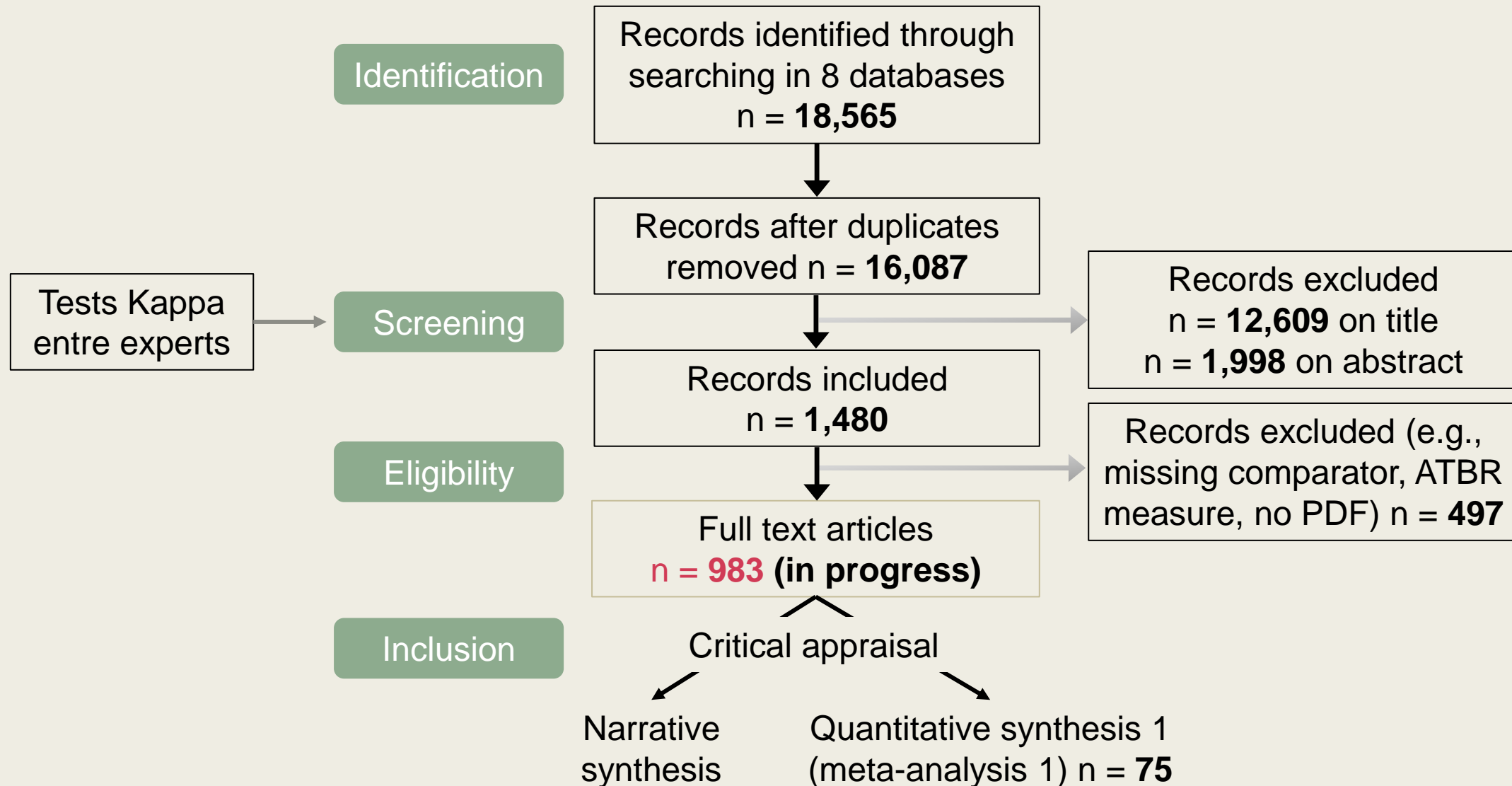
- Description de la méthode suivie pour la réalisation de la revue : → Publication du protocole

⇒ **Méthodologie rigoureuse et totalement transparente**



4.a) Résultats : Diagramme de flux

- A partir d'1 requête bibliographique :



4.b) Résultats : Cartographie systématique = paysage de la connaissance



a) Restriction de l'usage des antibiotiques

➔ 138 articles



b) Traitements des eaux usées et déchets organiques

➔ 487 articles



c) Gestion des milieux naturels

➔ 358 articles

Diminution de l'antibiorésistance dans l'environnement ?

4.b) Résultats : Cartographie systématique



a) Restriction de l'usage des antibiotiques

- RS existante sur lien entre restriction des usages et diminution de bactéries antibiorésistantes chez les animaux, base de recommandations de l'OMS (Tang et al., 2017)
- Sur les 138 articles, **49** articles répondent aux critères de sélection = intervention/comparaison au niveau de l'usage des antibiotiques et mesure dans l'environnement (déchets et/ou milieux naturels), dont :

➔ **30** articles avec mesure dans les déchets

↳ dont **9** articles prenant en compte l'effet usage + traitement



➔ **26** articles avec mesure dans le milieu naturel récepteur

↳ dont **7** articles prenant en compte l'effet usage + impact du rejet en milieu naturel



4.b) Résultats : Cartographie systématique = paysage de la connaissance



a) Restriction de l'usage des antibiotiques

➔ 138 articles



b) Traitements des eaux usées et déchets organiques

➔ 487 articles



c) Gestion des milieux naturels

➔ 358 articles


Diminution de l'antibiorésistance dans l'environnement ?

4.b) Résultats : Cartographie systématique



b) Traitements des eaux usées et déchets organiques

- Sur les 487 articles :

➔ **435** articles uniquement sur l'effet du traitement de déchets 

➔ **52** articles prenant en compte l'effet du traitement + impact du rejet en milieu naturel

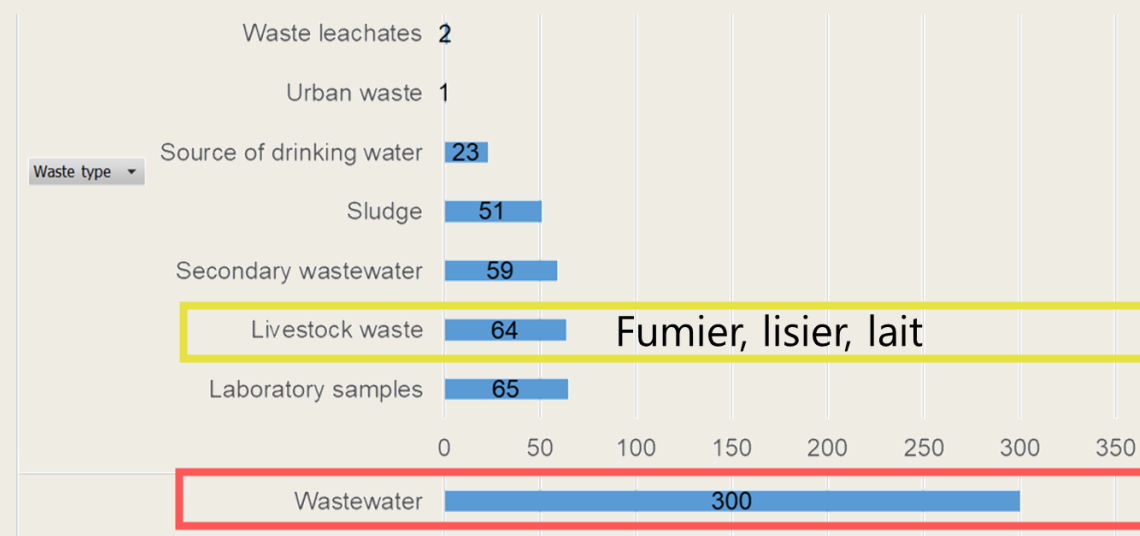


- Quels sont les déchets les plus étudiés?

➔ **les eaux usées**

➔ **les effluents d'élevage**

➔ **les boues de station d'épuration**

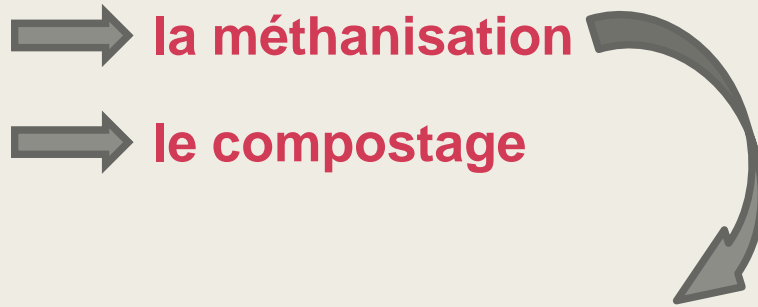


4.b) Résultats : Cartographie systématique

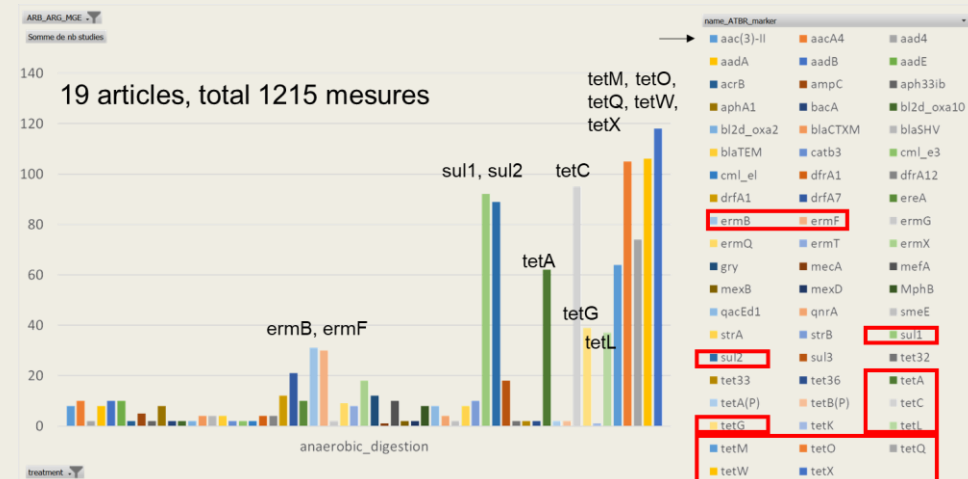
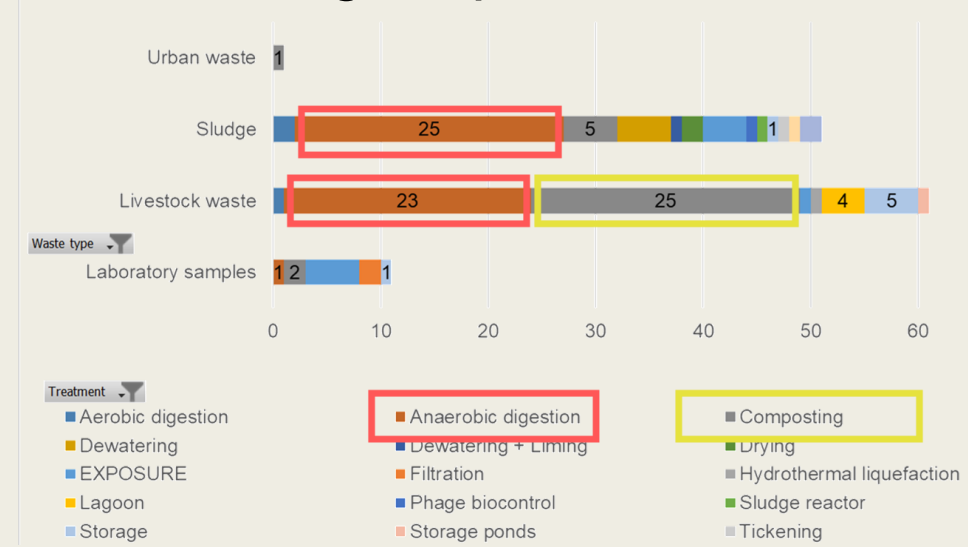
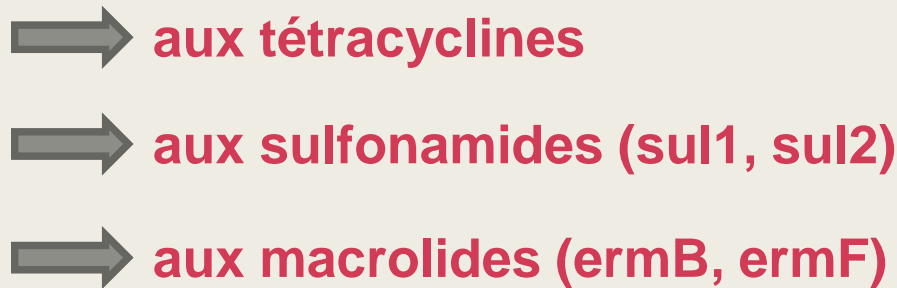


b) Traitements des eaux usées et déchets organiques

- Quels sont les traitements de déchets organiques les plus étudiés?



- Dans les études sur la méthanisation, quels sont les gènes d'antibiorésistance les plus mesurés?



4.b) Résultats : Cartographie systématique = paysage de la connaissance



a) Restriction de l'usage des antibiotiques

➔ 138 articles



b) Traitements des eaux usées et déchets organiques

➔ 487 articles



c) Gestion des milieux naturels

➔ 358 articles

Diminution de l'antibiorésistance dans l'environnement ?

4.b) Résultats : Cartographie systématique



c) Gestion des milieux naturels

- Parmi 294 études (en cours) :

➔ **153** études sur les milieux aquatiques (52%)

→ 67 études sur les impacts de diverses sources de pollution anthropogénique, dont 23 études sur l'impact des rejets de STEP

➔ **105** études sur les sols agricoles (36%)

→ 51 études sur les impacts des épandages

→ 9 études sur les impacts de la réutilisation des eaux traitées ou non pour l'irrigation

➔ **21** études sur la faune sauvage (7%)

→ impacts de diverses sources de pollution anthropogénique

4.b) Résultats : Cartographie systématique



c) Gestion des milieux naturels

⇒ **Quasi exclusivement des articles avec comparaison de l'antibiorésistance selon des scénarios et niveaux d'exposition à des sources de pollution**

- Revue systématique existante sur l'impact des sources de pollution ponctuelles sur l'antibiorésistance en milieu naturel (Bueno et al., 2018)
- Notre revue systématique :
 - Peu/aucun article ne propose de solution pour réduire l'antibiorésistance dans les milieux naturels in situ
 - Permet d'identifier les milieux à risque (en terme de réservoir d'antibiorésistance) où il faut mettre en place des mesures de gestion

4.c) Résultats : Méta-analyse



a) Restriction de l'usage des antibiotiques



b) Traitements des eaux usées et déchets organiques
⇒ Efficacité des traitements sur l'antibiorésistance?



c) Gestion des milieux naturels

Diminution de l'antibiorésistance dans l'environnement ?

4.c) Résultats : Méta-analyse sur les traitements de déchets organiques

- 1 méta-analyse publiée sur l'effet du traitement des eaux usées sur des bactéries antibiorésistantes (Harris et al., 2012)
- Sélection des articles sur les traitements des déchets organiques (boues, fumier)
→ n = 75 articles
- Effet des traitements sur les 3 types de marqueurs ARB, ARG, MGE

ATBR_determinant	ATB_family	ATBR_mechanism	ATBR_marker	ATBR_method	RA_before	RA_after	RA_unit	RA_data_source	AA_before	AA_after	AA_unit
ARG	beta-lactam	inactivation	blaTEM	qPCR	0,000218554	0,000241421	copies_16S	calculated	10683366,66	1205978,91	copies_g
ARG	beta-lactam	inactivation	blaTEM	qPCR	0,000718554	0,000218632	copies_16S	calculated	10683366,66	1470496,905	copies_g
ARG	beta-lactam	inactivation	blaTEM	qPCR	0,000718554	0,000109214	copies_16S	calculated	10683366,66	1092137,984	copies_g
ARG	beta-lactam	inactivation	blaTEM	qPCR	0,000718554	0,000197993	copies_16S	calculated	10683366,66	1470496,905	copies_g
ARG	beta-lactam	inactivation	blaTEM	qPCR	0,000718554	0,000294374	copies_16S	calculated	10683366,66	1092137,984	copies_g
ARG	beta-lactam	inactivation	blaTEM	qPCR	0,000718554	0,000241421	copies_16S	calculated	10683366,66	1092137,984	copies_g
ARG	beta-lactam	inactivation	blaTEM	qPCR	0,000718554	0,000358942	copies_16S	calculated	10683366,66	1470496,905	copies_g
ARG	beta-lactam	inactivation	blaTEM	qPCR	0,000718554	0,000589298	copies_16S	calculated	10683366,66	2186315,927	copies_g
ARG	beta-lactam	inactivation	blaTEM	qPCR	0,000718554	0,000218632	copies_16S	calculated	10683366,66	895680,4811	copies_g
ARG	beta-lactam	inactivation	blaTEM	qPCR	0,000718554	0,000162378	copies_16S	calculated	10683366,66	989043,313	copies_g
ARG	beta-lactam	inactivation	blaTEM	qPCR	0,000718554	0,000179303	copies_16S	calculated	10683366,66	1331686,245	copies_g
ARG	beta-lactam	inactivation	blaTEM	qPCR	0,001807769	0,000430295	copies_16S	calculated	5179474,679	2650797,934	copies_g
ARG	beta-lactam	inactivation	blaTEM	qPCR	0,001807769	0,000430295	copies_16S	calculated	5179474,679	1807768,677	copies_g
ARG	beta-lactam	inactivation	blaTEM	qPCR	0,001807769	0,000307831	copies_16S	calculated	5179474,679	1356649,104	copies_g
ARG	beta-lactam	inactivation	blaTEM	qPCR	0,001807769	0,000124024	copies_16S	calculated	5179474,679	473505,1156	copies_g
ARG	beta-lactam	inactivation	blaTEM	qPCR	0,001807769	0,000102421	copies_16S	calculated	5179474,679	200123,7818	copies_g
ARG	beta-lactam	inactivation	blaTEM	qPCR	0,001807769	0,00022022	copies_16S	calculated	5179474,679	372759,372	copies_g
ARG	beta-lactam	inactivation	blaTEM	qPCR	0,001807769	0,00026667	copies_16S	calculated	5179474,679	473505,1156	copies_g
ARG	beta-lactam	inactivation	blaTEM	qPCR	0,001807769	0,00022022	copies_16S	calculated	5179474,679	473505,1156	copies_g
ARG	beta-lactam	inactivation	blaTEM	qPCR	0,001807769	4,99691E-05	copies_16S	calculated	5179474,679	102421,1412	copies_g
ARG	beta-lactam	inactivation	blaTEM	qPCR	0,001807769	0,000293449	copies_16S	calculated	5179474,679	430294,9347	copies_g
ARG	beta-lactam	inactivation	blaTEM	qPCR	0,001807769	0,000165265	copies_16S	calculated	5179474,679	200123,7818	copies_g
ARG	beta-lactam	inactivation	blaTEM	qPCR	0,001807769	5,76818E-05	copies_16S	calculated	5179474,679	102421,1412	copies_g
ARG	beta-lactam	inactivation	blaTEM	qPCR	0,001807769	4,76346E-05	copies_16S	calculated	5179474,679	39337,3586	copies_g
ARG	beta-lactam	inactivation	blaTEM	qPCR	0,001807769	1,58489E-05	copies_16S	calculated	5179474,679	32485,40696	copies_g
ARG	tetracycline	efflux	tet(A/C)	qPCR	4,54091E-06	1,55904E-05	copies_16S	Fig3	625,7591168	1885,597969	copies_g
ARG	tetracycline	efflux	tet(A/C)	qPCR	4,54091E-06	6,1054E-06	copies_16S	Fig3	625,7591168	1246,833273	copies_g

Données extraites :

Composition des déchets

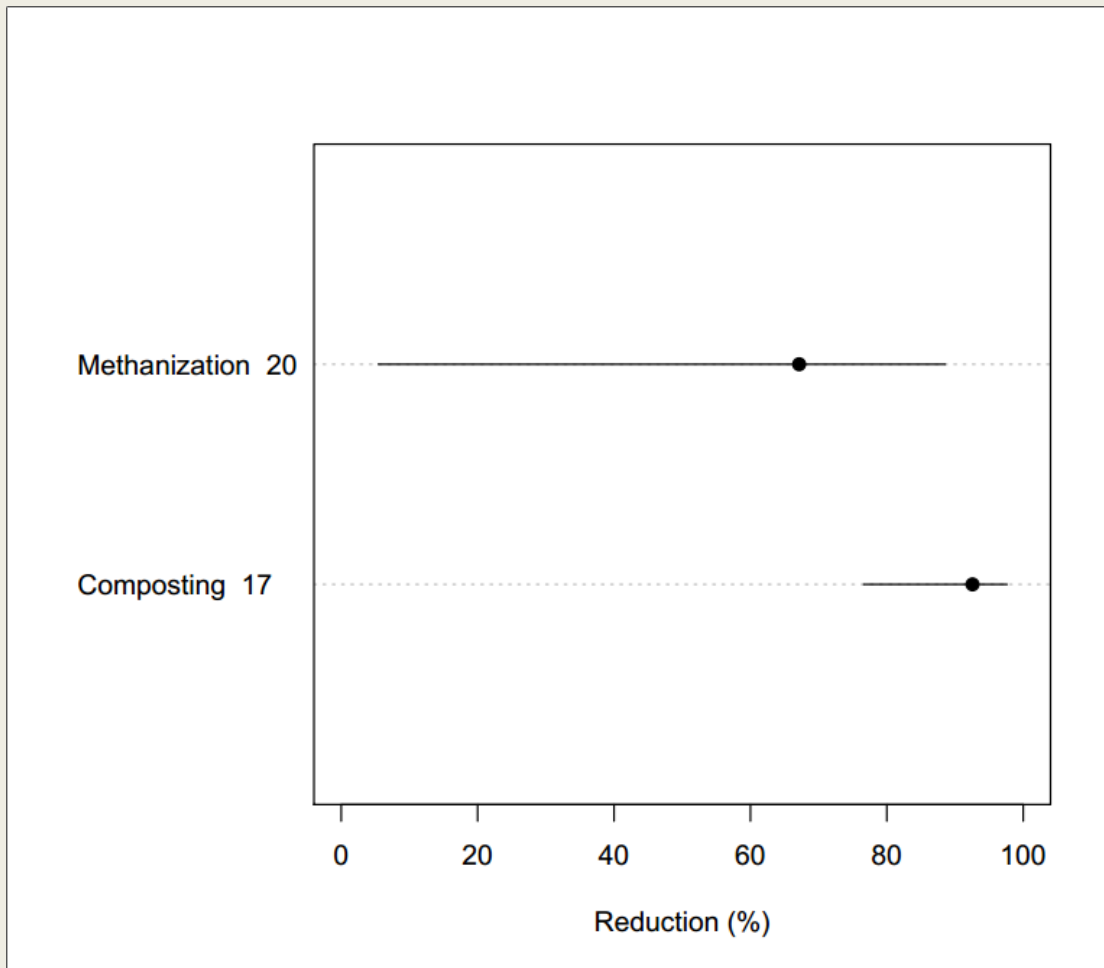
Traitement et conditions de traitement

Marqueur d'antibiorésistance et méthode de mesure

Abondance absolue, abondance relative et biomasse microbienne

4.c) Résultats : Méta-analyse sur les traitements de déchets organiques

1ers résultats : Effets du **compostage** et de la **méthanisation** sur l'abondance relative des **gènes d'antibiorésistance**



Collaboration avec D. Makowski

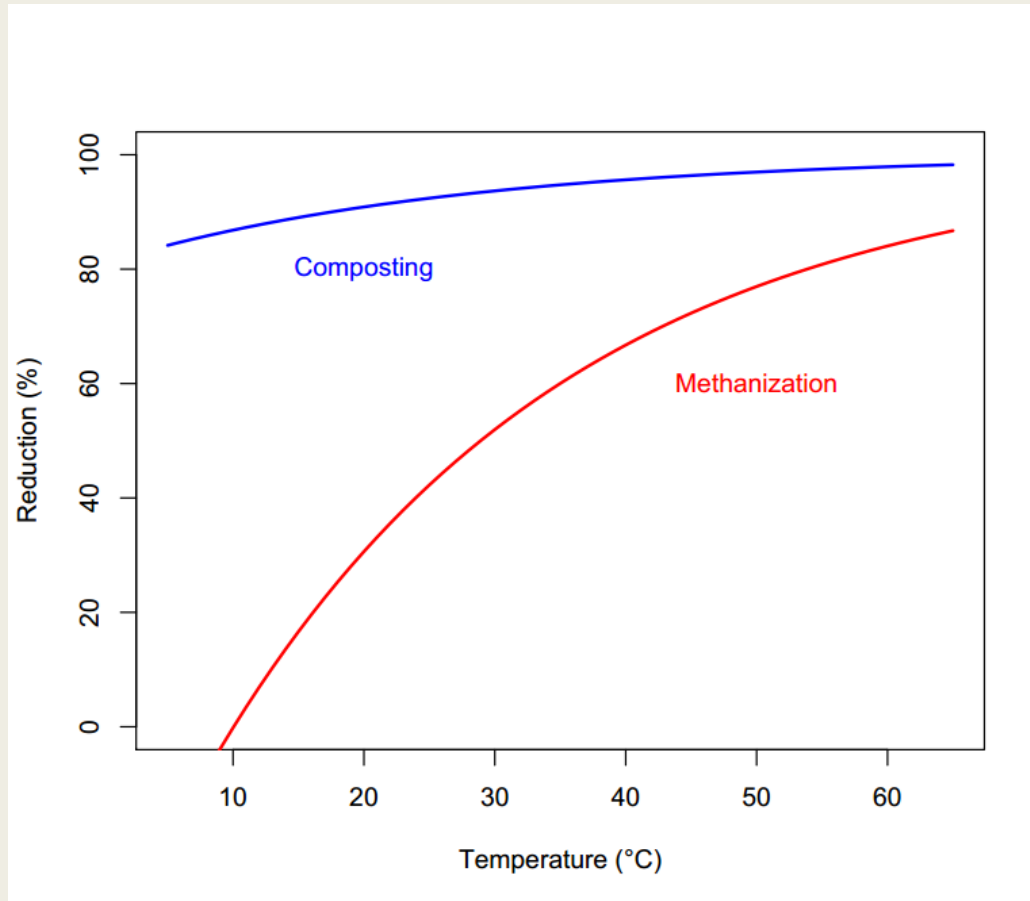
Modèle mixte (effets aléatoires article et traitement)
→ Estimation de la taille d'effet moyenne (ratio moyen et son intervalle de confiance)

Méthanisation : réduction significative de 67%
IC95% = [5% ; 89%], $p = 0.0464$

Compostage : réduction significative de 93%
IC95% = [77% ; 98%], $p < 0.001$

4.c) Résultats : Méta-analyse sur les traitements de déchets organiques

1ers résultats : Effets du **compostage** et de la **méthanisation** sur l'abondance relative des **gènes d'antibiorésistance**



Collaboration avec D. Makowski

Effet de la température :

L'augmentation de la température permet un plus grand abattement des gènes d'antibiorésistance

mais à la limite de la significativité



4.c) Résultats : Méta-analyse sur les traitements de déchets organiques

1ers résultats : effets du **compostage** et de la **méthanisation** sur l'abondance relative des **gènes d'antibiorésistance** et des éléments génétiques mobiles

→ **Méthanisation** des déchets d'origine agricole encouragée
vs. **compostage** qui donnerait de meilleurs résultats en termes de diminution des résidus d'antibiotiques (résultats de projets financés par le plan Ecoantibio)

→ La méta-analyse en cours ira dans ce sens également concernant l'abattement des gènes d'antibiorésistance, le compostage serait un traitement à privilégier

Analyses stat supplémentaires en cours :

Pondération des résultats

Effets de paramètres tels que l'origine du déchet, la durée de traitement...



5) Conclusions et perspectives

- **Revue systématique = outil d'aide à la décision** pour la formulation de recommandations par les décideurs pour les acteurs (ex : industriels de l'eau) et la recherche

→ Lacunes de connaissances :

- sur le lien entre restriction de l'usage des antibiotiques et évolution de l'antibiorésistance dans l'environnement
- sur l'efficacité de solutions de gestion en milieu naturel

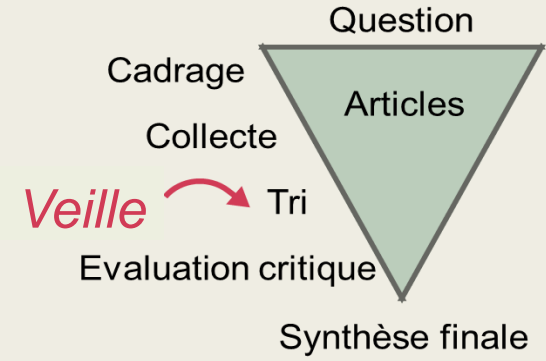
→ Connaissances :

- Sur l'efficacité des traitements des déchets organiques
- Sur les milieux les plus à risque en termes de réservoir d'antibiorésistance
- Sur la résilience des milieux impactés?

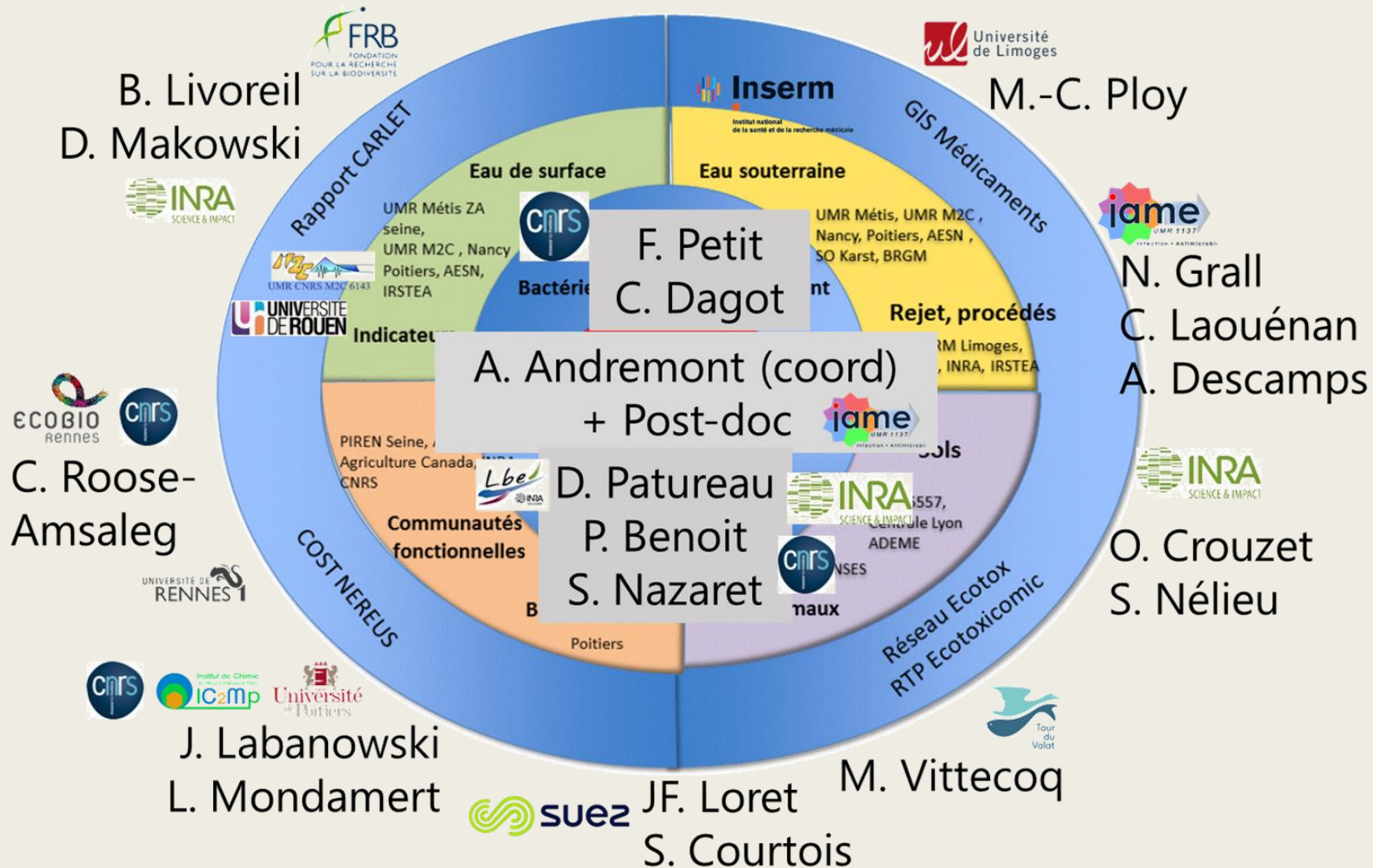
→ Evaluation critique : prendre en compte tous les biais (sélection, échantillonnage...) afin d'accorder un niveau de confiance dans les résultats des études et de pondérer les conclusions des synthèses narrative et quantitative

5) Conclusions et perspectives

- Veille scientifique dans le cadre d'une convention FRB/SUEZ (centre de R&D) : Traitement des articles publiés sur WOS pendant 1 an après la requête
- Synthèse finale prévue pour avril 2019, soumission dans le journal de la collaboration *Environmental Evidence* (open access)
 - Cartographie systématique pour les 3 questions
 - Evaluation critique des articles inclus pour pondérer les conclusions
 - Méta-analyse sur les effets de traitements tels que compostage et méthanisation



Merci de votre attention !



DGPR
CGDD/Service de la Recherche