

*Quatre staphylocoques dorés résistants à la méticilline enveloppés par un globule blanc humain  
Crédit : Institut national américain des allergies et des maladies infectieuses*

## Résistance aux antimicrobiens : examiner la dimension environnementale

### Qu'est-ce que la résistance aux antimicrobiens ?

Selon l'Organisation mondiale de la santé, nous pourrions bientôt entrer dans une ère postantibiotique, où des infections bactériennes simples, auparavant guérissables, seront à nouveau mortelles et le recours à des soins médicaux courants nécessitant des traitements antibiotiques préventifs, tels que la pose d'une prothèse articulaire ou la chimiothérapie, ne sera plus possible<sup>1</sup>. Le rapport O'Neill, commandé par le gouvernement britannique en 2014, estime que les infections résistantes aux antimicrobiens pourraient devenir la principale cause de décès dans le monde d'ici à 2050<sup>2</sup>.

Les antibiotiques sont utilisés aux quatre coins du monde pour soigner et prévenir les infections bactériennes chez les êtres humains, les animaux et même les plantes. Ils sont en outre largement utilisés pour stimuler la croissance des animaux afin d'accroître la production de

viande, bien que cette pratique soit interdite dans l'Union européenne depuis 2006<sup>3,4</sup>. Même si le lien entre l'utilisation abusive des antibiotiques à des fins médicales et agricoles et l'intensification de la résistance à ceux-ci est établi, le rôle du milieu naturel dans l'émergence et le développement de cette résistance a été relativement peu étudié.

La résistance aux antimicrobiens peut être intrinsèque ou acquise. Dans ce dernier cas, la résistance peut provenir de la mutation de l'ADN bactérien ou de l'acquisition de gènes de résistance au moyen d'un transfert de gènes horizontal, l'ADN passant d'une bactérie à une autre. Cette résistance acquise, qui entraîne l'échec des traitements anti-infectieux en milieu clinique et vétérinaire, est actuellement un sujet de préoccupation majeur.

De nombreux antibiotiques sont naturels, telle la pénicilline, présente à l'origine dans la moisissure du pain, mais beaucoup d'autres sont



synthétisés ou modifiés chimiquement à partir d'antibiotiques naturels pour en améliorer l'action et la stabilité<sup>5</sup>. Les antibiotiques sont une sous-catégorie d'antimicrobiens, des substances qui tuent les micro-organismes ou empêchent leur croissance. Ces deux termes sont souvent employés de manière interchangeable.

Il existe une concurrence entre micro-organismes, lesquels produisent des molécules antibiotiques pour freiner leur développement mutuel. Pour pouvoir survivre, les bactéries ont développé des mécanismes leur permettant de résister aux attaques de ces molécules antibiotiques. La recherche montre que l'antibiorésistance, ou résistance aux antibiotiques, y compris à certaines substances utilisées par la médecine moderne, existe depuis des millions d'années ; il semblerait donc que ce phénomène soit naturel, ancien et profondément ancré dans le génome commun des microbes<sup>6</sup>.

Sans intervention humaine, la sélection de la résistance existe déjà naturellement chez les populations microbiennes présentes dans le sol, dans l'eau et dans d'autres milieux. Toutefois, l'utilisation de centaines de milliers de tonnes d'antibiotiques par an, et le rejet dans l'environnement de résidus d'antibiotiques qui s'ensuit, changent radicalement l'ampleur des pressions de sélection responsables de l'augmentation des bactéries résistantes aux antibiotiques<sup>7</sup>. Une fois consommés, la plupart des antibiotiques sont excrétés sans avoir été métabolisés, en même temps que les bactéries résistantes. Ils sont alors rejetés dans les eaux usées ou même plus directement dans l'eau et le sol, et se mélangent aux bactéries environnementales. La présence d'autres polluants peut, directement ou indirectement, accentuer la pression de sélection favorisant l'antibiorésistance. La mesure dans laquelle l'environnement contribue à ce problème fait l'objet d'une étude approfondie, mais les réponses dépendent en partie du niveau de contamination de l'environnement et de la durée pendant laquelle les résidus antimicrobiens restent actifs.

Les bactéries présentes dans l'eau et le sol possèdent naturellement de très nombreux gènes de résistance. Des recherches ont révélé que des agents pathogènes initialement sensibles aux antibiotiques sont capables d'acquérir des gènes de résistance à partir de bactéries environnementales<sup>8-11</sup>. La base génétique de l'antibiorésistance chez les bactéries et la manière dont cette résistance se propage du milieu environnemental au milieu clinique suscitent à présent un vif intérêt<sup>11-13</sup>. L'exposition humaine aux bactéries environnementales et aux gènes de résistance aux antibiotiques passe par la consommation d'eau, de nourriture ou le contact direct avec l'environnement, ce qui pose la question de savoir dans quelle mesure la transmission des bactéries résistantes se produit dans le cadre de la chaîne alimentaire ou par contact direct avec l'environnement. Par exemple, des études ont révélé



#### **Qu'est-ce qu'un antimicrobien ?**

Toute substance d'origine naturelle, synthétique ou semi-synthétique capable de tuer des micro-organismes, tels que des bactéries, des virus, des protozoaires et des champignons, ou de ralentir leur croissance. Les substances antimicrobiennes sont utilisées sous forme de médicaments comme les antibiotiques, les antiviraux et les antifongiques, ou sous forme de produits chimiques comme les antiseptiques, les désinfectants et les stérilisants.

#### **Qu'est-ce qu'un antibiotique ?**

C'est une substance antimicrobienne qui, naturellement produite par des bactéries ou des champignons, est capable de tuer d'autres micro-organismes ou de ralentir leur croissance. De nombreux types d'antibiotiques sont utilisés comme médicaments pour prévenir et soigner des infections causées par des champignons et des bactéries pathogènes, ainsi que par certains parasites. La majorité des antibiotiques sont principalement utilisés contre les bactéries.

Les antibiotiques étant un type d'antimicrobiens, ces deux termes sont souvent employés de manière interchangeable.

#### **Qu'est-ce que la résistance aux antimicrobiens ?**

On parle de résistance aux antimicrobiens quand un micro-organisme devient capable de résister aux effets d'un agent antimicrobien et se multiplie en sa présence. Chaque année, dans le monde, près de 700 000 personnes meurent d'infections résistantes, les médicaments antimicrobiens disponibles ne parvenant plus à éliminer aussi efficacement les agents pathogènes qui en sont responsables.

#### **Qu'est-ce que la sélection de la résistance ?**

La sélection naturelle désigne le fait pour des organismes de s'adapter à leur milieu pour y survivre, s'y développer et s'y multiplier. Dans le cadre de la résistance aux antimicrobiens, elle se traduit par l'exercice d'une pression de sélection par les substances antimicrobiennes sur les microbes. Ainsi, ces derniers évoluent pour devenir résistants : les microbes qui résistent aux effets des antimicrobiens survivent et se reproduisent, tandis que ceux qui y sont sensibles sont éliminés ou croissent à une vitesse ralentie. L'usage excessif et l'abus d'antibiotiques augmentent la sélection de la résistance aux antibiotiques parmi les bactéries.

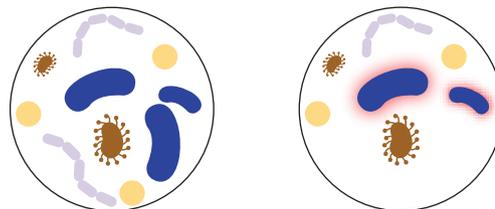
que, malgré d'importants investissements réalisés dans le traitement des eaux usées, on recense chaque année près de 6 millions de cas d'exposition à un type de bactérie *E. coli* résistant aux antibiotiques dans les eaux de baignade côtières du Royaume-Uni<sup>14</sup>. Il existe également des preuves de l'évolution de bactéries résistantes présentes chez des animaux destinés à la consommation transmises ensuite à l'être humain<sup>15</sup>.

## Antibiotiques, co-sélection et bactéries résistantes dans l'environnement

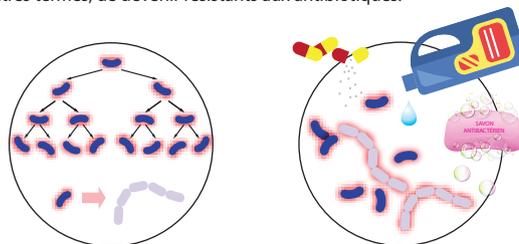
Le rejet en milieu naturel d'antibiotiques et d'autres composés antimicrobiens, tels que les désinfectants et les métaux lourds, est susceptible de déclencher la résistance des bactéries. Ces composés sont présents dans l'eau et dans le sol à différents degrés de concentration en fonction de la source et de leur comportement (vitesse de dégradation et adsorption)<sup>16,17</sup>. Les eaux usées municipales contiennent de nombreux contaminants : des médicaments et des produits de toilette issus des ménages, des déchets hospitaliers possédant de fortes concentrations d'antibiotiques et de désinfectants, ainsi que des composés, comme les métaux lourds, issus d'activités industrielles. Certains sites de production pharmaceutique rejettent de très grandes quantités d'antibiotiques directement dans l'environnement, entraînant des concentrations équivalentes ou supérieures aux niveaux utilisés pour soigner les infections chez les êtres humains<sup>18,19</sup>. Le niveau élevé de résistance observé près des lieux de déversement montre bien que le phénomène de sélection de la résistance aux antibiotiques se produit dans les environnements pollués<sup>20</sup>. Cependant, les concentrations d'antibiotiques observées dans la plupart des effluents, des eaux de surface et des sols pourraient être 1 000 fois inférieures aux niveaux des effluents provenant de milieux cliniques, ou aux effluents bruts des milieux industriels<sup>16</sup>. Or, ce sont les contaminations présentant de faibles niveaux de concentration qui sont particulièrement importantes : la concentration est trop faible pour tuer les bactéries exposées, mais suffisante pour favoriser une résistance<sup>21</sup>. Il convient donc de déterminer à quel seuil les antibiotiques n'ont plus d'effet sélectif sur les communautés microbiennes. Lorsque la concentration d'antibiotiques est faible, il est possible que l'acquisition de la résistance dépende davantage du transfert de gènes à partir d'une autre bactérie, appelé transfert de gènes horizontal. Par conséquent, il est peu probable qu'une étude consistant en l'examen d'une seule espèce bactérienne en milieu gélosé puisse véritablement nous renseigner sur le développement de la résistance dans les communautés microbiennes complexes présentes dans le milieu naturel.

Le niveau de concentration d'une rivière dépend des stations d'épuration des eaux usées en amont ainsi que de la manière dont la population que ces stations desservent utilise les antibiotiques. Les stations d'épuration sont généralement conçues pour débarrasser les eaux usées des polluants ordinaires, tels que les nutriments, la matière organique, les matières en suspension et, dans une certaine mesure, les agents pathogènes, mais pas les antibiotiques<sup>22</sup>. Par ailleurs, les déchets agricoles tels que le fumier peuvent également contenir des concentrations d'antibiotiques du même ordre de grandeur que celles utilisées pour soigner les infections. Après adsorption aux particules du sol, certains antibiotiques sont neutralisés, mais d'autres restent actifs et exercent

### Sélection naturelle et résistance aux antibiotiques



Dans l'univers microbien, il existe une concurrence entre les organismes, qui produisent des molécules antibiotiques pour freiner le développement d'autres organismes. Les organismes sensibles meurent. Cependant, on sait que les bactéries et les champignons ont développé des mécanismes de défense leur permettant de résister aux attaques des antibiotiques et de survivre ou, en d'autres termes, de devenir résistants aux antibiotiques.



Les gènes de résistance peuvent se transmettre à la génération suivante, et même d'une espèce de bactérie à une autre au moyen du transfert de gènes horizontal. L'utilisation excessive et abusive de médicaments antibiotiques ainsi qu'une exposition accrue aux substances antimicrobiennes dans l'environnement accroissent la sélection de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries.

### ▶ Vidéo : Les antibiotiques et l'environnement : la crise silencieuse



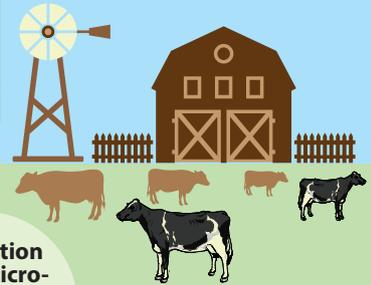
Lien de la vidéo (en anglais) : [www.youtube.com/watch?v=WSiRKEUxPs](https://www.youtube.com/watch?v=WSiRKEUxPs)

© McMaster University

# La résistance aux antimicrobiens et l'environnement

L'environnement joue un rôle central dans l'antibiorésistance. Les bactéries présentes dans le sol, les cours d'eau et l'eau de mer sont susceptibles de développer une antibiorésistance au contact de bactéries résistantes, d'antibiotiques ou d'agents désinfectants issus des activités humaines. C'est ainsi que les hommes et les animaux d'élevage risquent ensuite d'être exposés à des bactéries plus résistantes présentes dans les aliments, l'eau et l'air.

La **consommation humaine d'antibiotiques** a bondi de 36 % dans les années 2000.



Jusqu'à **75 % des antibiotiques** utilisés dans l'aquaculture pourraient finir dans le milieu environnant.

**70% des antibiotiques** sont consommés par des animaux.

Le fumier contamine les eaux pluviales, les nappes phréatiques et les réseaux de drainage avec des antibiotiques.

L'**utilisation d'antimicrobiens** dans les élevages augmentera de **67 % d'ici à 2030**.

Dans les élevages intensifs, surtout dans les pays développés, les antibiotiques sont de plus en plus utilisés pour stimuler la croissance des animaux.

Les antibiotiques peuvent être absorbés par les plantes et les cultures.



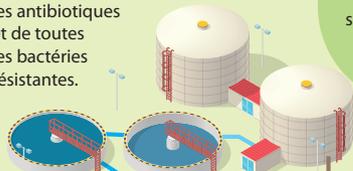
Les **principaux flux de déchets**, y compris les eaux usées, le fumier et le ruissellement des terres agricoles, contiennent des résidus d'antibiotiques et des bactéries antibiorésistantes.

Les stations d'épuration **ne peuvent pas débarrasser** les eaux usées de tous les antibiotiques et de toutes les bactéries résistantes.

Jusqu'à **80 % des antibiotiques consommés** sont excrétés dans les urines et les matières fécales.

**30 %** des antibiotiques sont consommés par les hommes.

Des **sources d'eau brute** et de l'**eau potable traitée** peuvent être contaminées par des bactéries antibiorésistantes.



Dans les effluents, les concentrations d'antimicrobiens sont souvent **trop faibles pour tuer** les bactéries qui s'y trouvent, mais suffisantes pour déclencher leur résistance aux antimicrobiens.

Un large éventail de **contaminants présents dans les eaux usées municipales et industrielles** favorise la résistance des bactéries aux antimicrobiens.

Plus de **50 % des déchets solides municipaux** finissent dans des décharges, parfois sauvages. Ces déchets peuvent comprendre des médicaments non utilisés ou périmés.

Les **bactéries multirésistantes** sont très fréquentes dans les eaux marines et les sédiments à proximité des zones d'aquaculture et des effluents industriels et municipaux.







## Réduire les rejets d'antimicrobiens dans l'environnement

Les politiques réglementaires actuelles ont tardé à prendre en considération le rejet d'antibiotiques et de bactéries antibiotorésistantes à sa juste mesure. La prise de conscience croissante du risque de dégradation des organismes aquatiques que laissent planer les résidus d'antibiotiques a poussé l'Union européenne à placer trois substances antibiotiques sur une liste de vigilance relative aux polluants aquatiques émergents en 2015<sup>35</sup>. Certains fabricants de médicaments ont également mis en place des initiatives volontaires visant à réduire la concentration d'antibiotiques dans les effluents<sup>25</sup>. En septembre 2016, plusieurs grandes sociétés pharmaceutiques ont signé une feuille de route visant à lutter contre la résistance aux antimicrobiens, présentée aux Nations Unies et axée sur la gestion environnementale de la production d'antibiotiques<sup>36</sup>.

Certains composés favorisant la co-sélection, comme le triclosan, utilisé dans de nombreux produits de consommation, ont été interdits ou limités dans plusieurs pays. L'Association des nations de l'Asie du Sud-Est a restreint la concentration maximale de triclosan autorisée dans les cosmétiques et les produits de toilette<sup>37</sup>. En 2016, aux États-Unis, la Food and Drug Administration (Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux) a interdit la commercialisation de produits antibactériens en vente libre contenant du triclosan et 18 autres composés, certaines données suggérant qu'une exposition à long terme à ces principes actifs peut entraîner des risques pour la santé, tels qu'une résistance bactérienne ou des effets hormonaux<sup>38</sup>.

Une plus grande réglementation des antibiotiques et des composés responsables de la co-sélection pourrait encourager l'élaboration de solutions d'atténuation et de réduction des risques financièrement abordables et alimenter le débat sur la responsabilité à l'égard des résidus d'antibiotiques et des bactéries résistantes qu'ils génèrent. Il est certain que les fabricants d'antibiotiques, les professionnels de santé qui les prescrivent, les agriculteurs et même les patients sont tous en partie responsables des effets nocifs des résidus d'antibiotiques rejetés dans l'environnement. Une évolution aussi significative de la manière dont nous luttons contre l'antibiorésistance, en particulier dans le cadre de l'approche « One Health » (« Un monde, une santé »), pourrait transformer les mesures incitatives visant à réduire l'utilisation d'antibiotiques et à améliorer les pratiques de gestion des déchets.

Il existe déjà de nombreuses stratégies d'atténuation qui visent à diminuer ou à éliminer les antibiotiques et les bactéries résistantes présents dans les flux de déchets rejetés dans la nature : le traitement secondaire et tertiaire des eaux usées ; la filtration sur membrane

## Co-sélection de résistance aux antibiotiques, aux métaux et aux biocides



## ▶ Vidéo : Pourquoi la FDA a-t-elle interdit le savon antibactérien ?



Lien de la vidéo (en anglais) : [www.youtube.com/watch?v=9dExiRwh-DQ](http://www.youtube.com/watch?v=9dExiRwh-DQ)  
Crédit photo : Galushko Sergey/Shutterstock.com

© SciShow

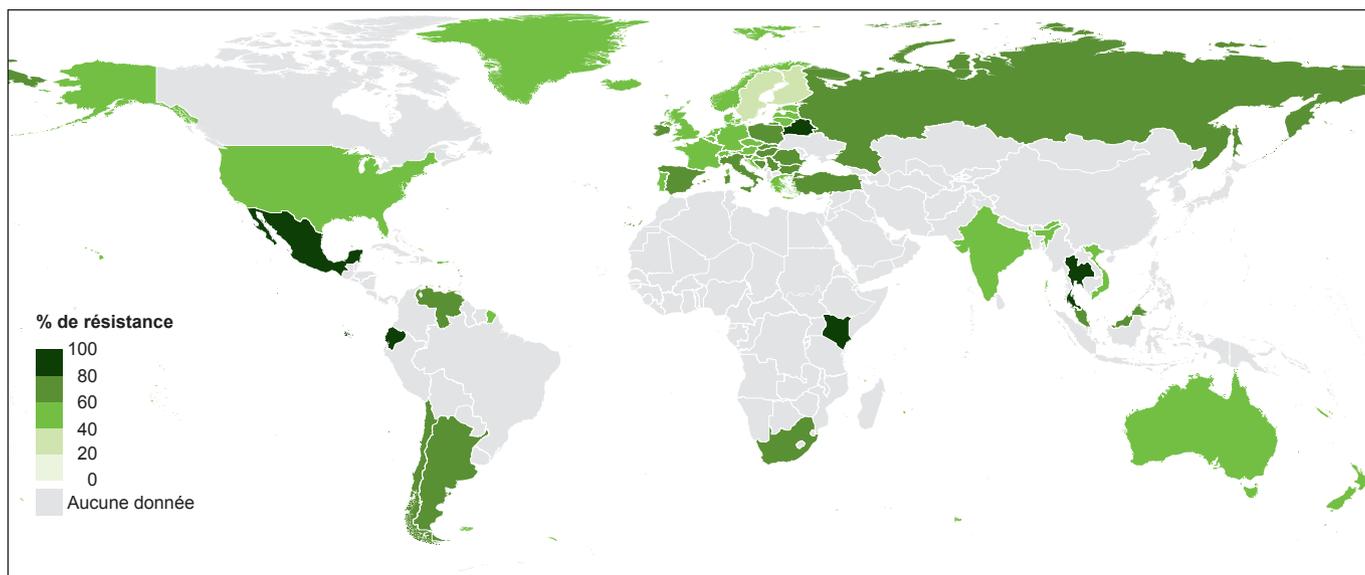
et l'ozonation, qui éliminent les antibiotiques et les bactéries ; ainsi que la désinfection aux UV et le traitement thermique, qui éliminent encore plus efficacement les bactéries viables. Toutes ces approches n'ont pas la même efficacité, et certaines d'entre elles peuvent avoir des conséquences imprévues, telles que la création de sous-produits toxiques. Il est également possible de traiter les déchets d'origine animale avant de les utiliser sur les terres agricoles et de recourir à des méthodes simples permettant de réduire la pollution de l'eau. Les obstacles à l'adoption de telles approches sont principalement financiers et sont liés à la capacité ou à la volonté des sociétés d'évoluer. Il est pourtant nécessaire et urgent de mieux appréhender les risques posés par la résistance aux antimicrobiens dans l'environnement et de mettre au point des technologies d'atténuation durables.

Certains ont affirmé que le problème était si complexe qu'il en devenait insondable, compte tenu de la probabilité des interactions entre un nombre inimaginable de bactéries possédant une capacité apparemment illimitée à transmettre leurs gènes, du mélange complexe de composés favorisant la sélection de la résistance, et de la diversité des mécanismes créant une résistance<sup>39</sup>. Ce serait probablement

faux si nous possédions assez de données, mais avons-nous le temps d'attendre d'en avoir réuni suffisamment pour prendre des décisions ?

Nous savons que partout où il y a de l'activité humaine, des niveaux accrus d'antibiotiques et d'antibiorésistance émergent dans l'environnement. Nous savons qu'en laboratoire, certains antibiotiques sélectionnent l'antibiorésistance, y compris à des concentrations semblables à celles que l'on trouve dans la nature. Nous savons également que des gènes de résistance importants sur le plan clinique, récemment apparus chez des agents pathogènes, provenaient de bactéries issues du milieu naturel. Il existe déjà des données montrant que la transmission est susceptible de se produire dans le cadre de la chaîne alimentaire et en cas d'exposition aux environnements pollués. On exige souvent que les décisions prises se fondent sur des preuves, mais dans le cas d'un problème aussi complexe que l'antibiorésistance, combien nous en faut-il ? Il est tellement difficile, voire impossible, de réunir suffisamment de données du type de celles issues d'essais cliniques que nous risquons de retarder considérablement la réglementation de l'utilisation des antibiotiques et la mise en œuvre de stratégies d'atténuation.

Pourcentage d'isolats *E. coli* invasifs résistants aux aminopénicillines



Avec l'aimable autorisation du Center for Disease Dynamics, Economics & Policy (CDDEP) Pour consulter plus de cartes sur l'antibiorésistance, rendez-vous sur la page <http://resistancemap.cddep.org/AntibioticResistance.php>



## Perspectives de recherche et activités visant à éclairer l'élaboration des politiques

De plus en plus d'agents pathogènes importants sur le plan clinique sont antibiorésistants, l'élevage s'intensifie en raison de la hausse de la demande et la croissance démographique ainsi que l'urbanisation rapide augmentent la pollution. Au vu de ces tendances, les processus qui favorisent l'accroissement de la résistance aux antibiotiques devraient se poursuivre pendant un certain temps encore, à moins de mettre en place une action concertée et coordonnée à l'échelle mondiale. Il faut espérer que ces tendances nous inciteront à mieux gérer le problème et à adopter des politiques qui tiennent compte du rôle essentiel joué par le milieu naturel.

Certaines mesures de précaution pourraient consister notamment à réduire globalement le déversement dans la nature d'antibiotiques et de composés favorisant la co-sélection de la résistance, en utilisant ces derniers de manière plus mesurée et plus judicieuse et en améliorant la gestion des eaux usées dans les lieux critiques que sont les hôpitaux, les sites de fabrication de médicaments, les stations d'épuration des eaux usées et les sources agricoles. D'autres précautions impliquent de cesser d'utiliser les antibiotiques pour favoriser la croissance des animaux d'élevage, de limiter l'utilisation de produits ménagers et de toilette contenant des substances antimicrobiennes, et d'encourager les innovations technologiques qui font en sorte que les antibiotiques nouvellement mis au point se décomposent rapidement après avoir agi.

Des politiques responsables doivent être étayées par des travaux de recherche fondamentale examinant d'une part la manière dont la contamination chimique du milieu naturel par les antimicrobiens et par les composés favorisant la co-sélection de la résistance contribue aux niveaux globaux de résistance aux antimicrobiens, et d'autre part l'évolution et la transmission de cette résistance. Par exemple, des études portant sur le devenir des résidus d'antibiotiques en contact avec le sol peuvent aider les organismes de réglementation à déterminer quels antibiotiques restent bioactifs (c'est-à-dire capables d'exercer une pression de sélection) et nécessitent donc une attention particulière<sup>23</sup>. De même, le fait d'en savoir plus sur la capacité des antimicrobiens à sélectionner la résistance en milieu aquatique peut nous aider à mettre au point des mesures de réglementation et des stratégies de gestion des eaux usées plus efficaces, fondées sur les effets de la sélection plutôt que sur la concentration des effluents. Il est essentiel de diffuser plus largement les découvertes pour sensibiliser davantage le public ainsi que les responsables politiques et communautaires à cette question.

### S'appuyer sur l'engagement citoyen pour surveiller la présence d'antimicrobiens dans l'environnement

Pour ralentir la résistance aux antimicrobiens, les scientifiques doivent comprendre comment, dans différents milieux, les bactéries entrent en contact avec les antimicrobiens et les composés favorisant la co-sélection de la résistance, et dans quelle mesure cette exposition favorise l'émergence et la propagation de la résistance. De nombreux obstacles, tels que le manque de temps, de ressources et de données, nous empêchent de répondre à ces questions fondamentales.

Il serait possible de recourir à la société civile pour compléter le travail des spécialistes scientifiques et techniques ; en outre, tenir compte de ses contributions permettrait de l'associer pleinement à la solution et de la sensibiliser à la question. Impliquer des parties prenantes issues de divers secteurs pourrait permettre de combler le déficit de données et d'apporter de nouveaux éclairages, ce qui pourrait aider les scientifiques à détecter les zones particulièrement exposées à la pollution aux antimicrobiens, à distinguer des tendances et à identifier des stratégies d'intervention.

Par exemple, des outils en ligne pourraient inciter les agriculteurs à saisir des données sur les types et quantités d'antibiotiques qu'ils utilisent, renseignant ainsi sur la manière dont les eaux usées contenant des résidus d'antibiotiques sont évacuées. Les utilisateurs intéressés pourraient entrer des données sur la façon dont ils se servent des antibiotiques, se défont des médicaments périmés ou recourent à des produits ménagers aux propriétés antimicrobiennes. Les collégiens et lycéens pourraient prélever des échantillons d'eau et de sol, voire des échantillons fécaux issus d'espèces animales de référence, pour les analyser dans le cadre de projets encadrés par des scientifiques<sup>40,41</sup>. Enfin, l'organisation de marathons de programmation, couramment appelés hackathons, dans le cadre de campagnes de lutte contre la résistance aux antimicrobiens donnerait l'occasion aux programmeurs de contribuer à la mise au point de nouveaux outils, tels que des applications mobiles, permettant l'identification chimique et l'analyse statistique des niveaux de concentration et des tendances temporelles.

En cas d'échec thérapeutique à cause de l'antibiorésistance, le réflexe est d'augmenter la dose d'antibiotiques. Par conséquent, ces médicaments sont trop utilisés et de nouveaux antibiotiques sont constamment demandés en remplacement de ceux qui sont devenus inefficaces. Quand les médecins et les vétérinaires se trouvent face à des patients qui pourraient bénéficier d'un traitement antibiotique, la question de la résistance aux antimicrobiens dans la nature n'est pas leur priorité. Pourtant, il est nécessaire d'empêcher les antibiotiques viables, les composés favorisant la co-sélection de la résistance et les bactéries résistantes d'être rejetés en milieu naturel, où ils sont susceptibles de participer à l'émergence de nouveaux gènes de résistance. En l'absence de prévention, nous courons le risque direct et sérieux d'être exposés à des réservoirs naturels d'agents pathogènes résistants aux antimicrobiens.

## Références bibliographiques

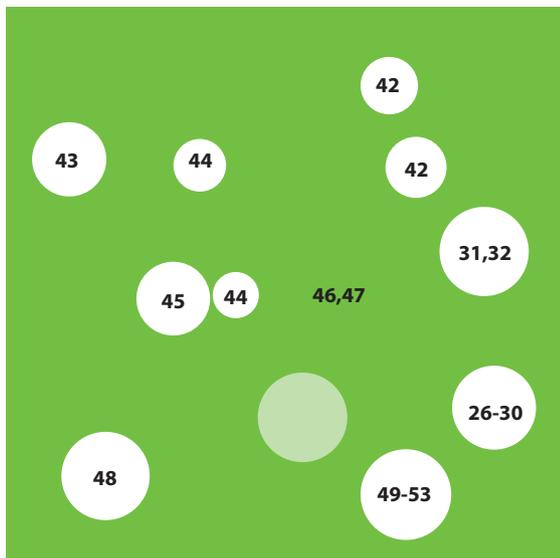
- Chan, M. (2011). World Health Day 2011: Combat drug resistance: no action today means no cure tomorrow. Statement by WHO Director-General, Dr Margaret Chan 6 April 2011. World Health Organization, Geneva. [http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2011/whd\\_20110407/en/](http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2011/whd_20110407/en/)
- O'Neill Commission (2014). *Review on Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations*. Review on Antimicrobial Resistance, London. <https://amr-review.org/Publications.html>
- Angelakis, E., Merhej, V. and Raoult D. (2013) Related actions of probiotics and antibiotics on gut microbiota and weight modification. *The Lancet Infectious Diseases*, 13(10), 889-99. [https://www.researchgate.net/publication/257134399\\_Related\\_actions\\_of\\_probiotics\\_and\\_antibiotics\\_on\\_gut\\_microbiota\\_and\\_weight\\_modification](https://www.researchgate.net/publication/257134399_Related_actions_of_probiotics_and_antibiotics_on_gut_microbiota_and_weight_modification)
- Cogliani, C., Goossens, H. and Greko, C. (2011). Restricting Antimicrobial Use in Food Animals: Lessons from Europe. *Microbe*, 6(6), 274–279. <https://louse.house.gov/sites/slaughter.house.gov/files/migrated/uploads/Cogliani%202011.pdf>
- O'Brien, J. and Wright, G.D. (2011). An ecological perspective of microbial secondary metabolism. *Current Opinion in Biotechnology*, 22(4), 552-558. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0958166911000620>
- Bhullar, K., Waglchner, N., Pawlowski, A., Koteva, K., Banks, E.D., Johnston, M.D., Barton, H.A. and Wright, G.D. (2012). Antibiotic Resistance is Prevalent in an Isolated Cave Microbiome. *PLoS ONE*, 7(4), e34953. <http://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0034953&type=printable>
- Gaze, W.H., Zhang, L., Abdoulsam, N.A., Hawkey, P.M., Calvo-Bado, L., Royle, J., Brown, H., Davis, S., Kay, P., Boxall, A.B.A. and Wellington, E.M.H. (2011). Impacts of anthropogenic activity on the ecology of class 1 integrons and integron-associated genes in the environment. *The International Society for Microbial Ecology*, 5, 1253-1261. <https://www.nature.com/ismej/journal/v5/n8/full/ismej201115a.html>
- Humeniuk, C., Arlet, G., Gautier, V., Grimont, P., Labia, R. and Philippon, A. (2002). Beta-lactamases of *Kluyvera ascorbata*, probable progenitors of some plasmid-encoded CTX-M types. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 46(9), 3045-3049. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC127423/pdf/0710.pdf>
- Nordmann, P., Lartigue, M.F. and Poirel, L. (2008). Beta-lactam induction of ISEcp1B-mediated mobilization of the naturally occurring bla(CTX-M) beta-lactamase gene of *Kluyvera ascorbata*. *FEMS Microbiology Letter*, 288, 247-249. <https://academic.oup.com/femsle/article-pdf/288/2/247/1415383/288-2-247.pdf>
- Poirel, L., Rodriguez-Martinez, J.M., Mammari, H., Liard, A. and Nordmann, P. (2005). Origin of plasmid-mediated quinolone resistance determinant QnrA. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49(8), 3523-3525. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1196254/pdf/0337-05.pdf>
- Wellington, E.M., Boxall, A.B., Cross, P., Feil, E.J., Gaze, W.H., Hawkey, P.M., Johnson-Rollings, A.S., Jones, D.L., Lee, N.M., Otten, W., Thomas, C.M. and Williams, A.P. (2013). The role of the natural environment in the emergence of antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *The Lancet Infectious Diseases*, 13(2), 155-165. [http://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099\(12\)70317-1.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099(12)70317-1.pdf)
- Ashbolt, N.J., Amezquita, A., Backhaus, T., Borriello, P., Brandt, K.K., Collignon, P., Coors, A., Finley, R., Gaze, W.H., Heberer, T., Lawrence, J.R., Larsson, D.G.J., McEwen, S.A., Ryan, J.J., Schönfeld, J., Silley, P., Snape, J.R., Van den Eede, C. and Topp, E. (2013). Human Health Risk Assessment (HHRA) for environmental development and transfer of antibiotic resistance. *Environmental Health Perspectives*, 121(9), 993-1001. <https://ehp.niehs.nih.gov/wp-content/uploads/121/9/ehp.1206316.pdf>
- Finley, R.L., Collignon, P., Larsson, D.G.J., McEwen, S.A., Li, X.Z., Gaze, W.H., Reid-Smith, R., Timinouni, M., Graham, D.W. and Topp, E. (2013). The scourge of antibiotic resistance: the important role of the environment. *Clinical Infectious Diseases*, 57(5), 704-710. <https://academic.oup.com/cid/article-pdf/57/5/704/885497/cit355.pdf>
- Leonard, A.F., Zhang, L., Balfour, A.J., Garside, R. and Gaze, W.H. (2015). Human recreational exposure to antibiotic resistant bacteria in coastal bathing waters. *Environment International*, 82, 92-100. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412015000409>
- Price, L.B., Stegger, M., Hasman, H., Aziz, M., Larsen, J., Andersen, P.S., Pearson, T., Waters, A.E., Foster, J.T., Schupp, J., Gillece, J., Driebe, E., Liu, C.M., Springer, B., Zdvoc, I., Battisti, A., Franco, A., Żmudzki, J., Schwarz, S., Butaye, P., Jouy, E., Pomba, C., Porrero, C., Ruimy, R., Smith, T.C., Robinson, A.D., Weese, J.S., Arriola, C.S., Yu, F., Laurent, F., Keim, P., Skov, R. and Aarestrup, F.M. (2012). *Staphylococcus aureus* CC398: Host adaptation and emergence of methicillin resistance in livestock. *mBio*, 3(1), e00305-e00311. <http://mbio.asm.org/content/3/1/e00305-11.full.pdf+html>
- Kummerer, K. (2009). Antibiotics in the aquatic environment – a review – part I. *Chemosphere*, 75(4), 417-434. [https://www.researchgate.net/publication/284296697\\_Antibiotics\\_in\\_the\\_aquatic\\_environment\\_-\\_A\\_review](https://www.researchgate.net/publication/284296697_Antibiotics_in_the_aquatic_environment_-_A_review)
- Kummerer, K. (2009). Antibiotics in the aquatic environment – a review – part II. *Chemosphere*, 75(4), 435-441. [https://www.researchgate.net/publication/23959090\\_Antibiotics\\_in\\_the\\_aquatic\\_environment\\_-\\_A\\_review\\_-\\_Part\\_II](https://www.researchgate.net/publication/23959090_Antibiotics_in_the_aquatic_environment_-_A_review_-_Part_II)
- Larsson, D.G.J. (2010). Release of active pharmaceutical ingredients from manufacturing sites – need for new management strategies. *Integrated Environmental Assessment and Management*, 6(1), 184-186. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ieam.20/epdf>
- Larsson, D.G.J. (2014). Pollution from drug manufacturing: review and perspectives. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 369, 20130571. <http://rspb.royalsocietypublishing.org/content/369/1656/20130571.full.pdf>
- Rutgersson C., Fick, J., Marathe, N., Kristiansson, E., Janzon, A., Angelin, M., Johansson, A., Shouche, Y., Flach, C.F. and Larsson, D.G. (2014).



- Fluoroquinolones and qnr genes in sediment, water, soil, and human fecal flora in an environment polluted by manufacturing discharges. *Environmental Science & Technology*, 48(14), 7825-7832.
21. Gullberg, E., Cao, S., Berg, O.G., Ilback, C., Sandegren, L., Hughes, D. and Andersson, D.I. (2011). Selection of resistant bacteria at very low antibiotic concentrations. *PLoS Pathogens*, 7(7), e1002158. <http://journals.plos.org/plospathogens/article/file?id=10.1371/journal.ppat.1002158&type=printable>
  22. Pruden, A., Larsson, D.G., Amezquita, A., Collignon, P., Brandt, K.K., Graham, D.W., Lazorchak, J.M., Suzuki, S., Silley, P., Snape, J.R., Topp, E., Zhang, T. and Zhu, Y.G. (2013). Management options for reducing the release of antibiotics and antibiotic resistance genes to the environment. *Environmental Health Perspectives*, 121(8), 878-885. <https://ehp.niehs.nih.gov/wp-content/uploads/121/8/ehp.1206446.pdf>
  23. Subbiah, M., Mitchell, S.M., Ullman, J.L. and Call, D.R. (2011).  $\beta$ -Lactams and Florfenicol Antibiotics Remain Bioactive in Soils while Ciprofloxacin, Neomycin, and Tetracycline Are Neutralized. *Applied and Environmental Microbiology*, 77(20), 7255-7260. <http://aem.asm.org/content/77/20/7255.full.pdf+html>
  24. Berendonk, T.U., Manaia, C.M., Merlin, C., Fatta-Kassinos, D., Cytryn, E., Walsh, F., Burgmann, H., Sorum, H., Norstrom, M., Pons, M., Kreuzinger, N., Huovinen, P., Stefani, S., Schwartz, T., Kisanad, V., Baquero, F. and Martinez, J.L. (2015). Tackling antibiotic resistance: the environmental framework. *Nature Reviews Microbiology*, 13, 310-317. <https://www.nature.com/nrmicro/journal/v13/n5/full/nrmicro3439.html>
  25. Boxall, A.B.A., Rudd, M.A., Brooks, B.W., Caldwell, D.J., Choi, K., Hickmann, S., Innes, E., Ostapyk, K., Staveley, J.P., Verslycke, T., Ankley, G.T., Beazley, K.F., Belanger, S.E., Berninger, J.P., Carriquiriborde, P., Coors, A., DeLeo, P.C., Dyer, S.D., Ericson, J.F., Gagné, F., Giesy, J.P., Gouin, T., Hallstrom, L., Karlsson, M.V., Larsson, D.G.J., Lazorchak, J.M., Mastrocco, F., McLoughlin, A., McMaster, M.E., Meyerhoff, R.D., Moore, R., Parrott, J.L., Snape, J.R., Murray-Smith, R., Servos, M.R., Sibley, P.K., Straub, J.O., Szabo, N.D., Topp, E., Tetreault, G.R., Trudeau, V.L. and Van Der Kraak, G. (2012). Pharmaceuticals and personal care products in the environment: what are the big questions? *Environmental Health Perspectives*, 120(9), 1221-1229. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3440110/pdf/ehp.1104477.pdf>
  26. Gullberg E, Albrecht, L.M., Karlsson, C., Sandegren, L. and Andersson, D.I. (2014). Selection of a multidrug resistance plasmid by sublethal levels of antibiotics and heavy metals. *mBio*, 5(5), e01918-14. <http://mbio.asm.org/content/5/5/e01918-14.full.pdf+html>
  27. Baker-Austin, C., Wright, M.S., Stepanauskas, R., McArthur, J.V. (2006). Co-selection of antibiotic and metal resistance. *Trends in Microbiology*, 14(4), 176-182. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16537105>
  28. Gaze, W.H., Zhang, L., Abdouslam, N.A., Hawkey, P.M., Calvo-Bado, L., Royle, J., Brown, H., Davis, S., Kay, P., Boxall, A.B.A. and Wellington, E.M. (2011). Impacts of anthropogenic activity on the ecology of class 1 integrons and integron-associated genes in the environment. *The ISME Journal*, 5(8), 1253-1261. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21368907>
  29. Wales, A.D. and Davies, R.H. (2015). Co-Selection of Resistance to Antibiotics, Biocides and Heavy Metals, and Its Relevance to Foodborne Pathogens. *Antibiotics*, 4(4), 567-604. <http://www.mdpi.com/2079-6382/4/4/567/pdf>
  30. Seiler, C. and Berendonk, T.U. (2012). Heavy metal driven co-selection of antibiotic resistance in soil and water bodies impacted by agriculture and aquaculture. *Frontiers in Microbiology*, 3(399). <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2012.00399/full>
  31. Stalder, T., Barraud, O., Casellas, M., Dagot, C. and Ploy, M.-C. (2012). Integron involvement in environmental spread of antibiotic resistance. *Frontiers in Microbiology*, 3(119). <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2012.00119/full>
  32. Tennstedt, T., Szczepanowski, R., Braun, S., Pühler, A. and Schlüter, A. (2003). Occurrence of integron-associated resistance gene cassettes located on antibiotic resistance plasmids isolated from a wastewater treatment plant. *FEMS Microbiology Ecology*, 45(3), 239-252. <https://academic.oup.com/femsec/article-pdf/45/3/239/18091371/45-3-239.pdf>
  33. Yang, Y., Li, B., Ju, F. and Zhang, T. (2013). Exploring variation of antibiotic resistance genes in activated sludge over a four-year period through a metagenomic approach. *Environmental Science & Technology*, 47(18), 10197-10205. <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/es4017365>
  34. Zhang, T. (2016). Antibiotics and resistance genes in wastewater treatment plants. *AMR Control*, 9 July 2016. <http://resistancecontrol.info/amr-in-food-water-and-the-environment/antibiotics-and-resistance-genes-in-wastewater-treatment-plants/>
  35. EU JRC (2016). *First Watch List for emerging water pollutants*. The Joint Research Centre of the European Union. <https://ec.europa.eu/jrc/en/news/first-watch-list-emerging-water-pollutants>
  36. IFPMA (2016). Leading Pharmaceutical Companies Present Industry Roadmap to Combat Antimicrobial Resistance. International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Association Press Release, 20 September 2016. <https://www.ifpma.org/resource-centre/leading-pharmaceutical-companies-present-industry-roadmap-to-combat-antimicrobial-resistance/>
  37. ASEAN (2016). Opinion on Triclosan in cosmetic products. The Association of Southeast Asian Nations [http://aseancosmetics.org/uploads/UserFiles/Opinion%20on%20Triclosan%20Feb\\_%202016.pdf](http://aseancosmetics.org/uploads/UserFiles/Opinion%20on%20Triclosan%20Feb_%202016.pdf)
  38. US-FDA. FDA issues final rule on safety and effectiveness of antibacterial soaps. United States Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm517478.htm>
  39. Smith, D.L., Dushoff, J. and Morris, J.G. (2005). Agricultural antibiotics and human health. *PLoS Medicine*, 2(8), e232. <http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.0020232>
  40. Macquarie University (2017). Citizen scientists tackling antibiotic resistance one possum poop at a time. *This Week*, 7 August 2017. Macquarie University, Sydney. <http://www.mq.edu.au/thisweek/2017/08/07/citizen-scientists-tackling-antibiotic-resistance-one-possum-poop-at-a-time>

41. NSF (2017). RAISE: Neighborhood Environments as Socio-Techno-bio Systems. National Science Foundation's Awards website. [https://www.nsf.gov/awardsearch/showAward?AWD\\_ID=1744724&HistoricalAwards=false](https://www.nsf.gov/awardsearch/showAward?AWD_ID=1744724&HistoricalAwards=false)

### Références bibliographiques des illustrations



42. Van Boeckel, T.P., Brower, C., Gilbert, M., Grenfell, B.T., Levin, S.A., Robinson, T.P., Teillant, A. and Laxminarayan, R. (2015). Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(18), 5649–5654. <http://www.pnas.org/content/112/18/5649.abstract>
43. Grigorakis, K. and Rigos, G. (2011). Aquaculture effects on environmental and public welfare – The case of Mediterranean mariculture. *Chemosphere*, 85(6), 899-919. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653511008344?via%3Dihub>
44. O'Neill Commission (2015). *Antimicrobials in agriculture and the environment: Reducing unnecessary use and waste*. The Review on Antimicrobial Resistance, London. <https://amr-review.org/Publications.html>
45. Gotthwal, R. and Shashidhar, T. (2014). Antibiotic Pollution in the Environment: A Review. *Clean n Soil, Air, Water*, 42, 1n11. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/clen.201300989/abstract>
46. Bergeron, S., Boopathy, R., Nathaniel, R., Corbin, A. and LaFleur, G. (2015). Presence of antibiotic resistant bacteria and antibiotic resistance genes in raw source water and treated drinking water. *International*

- Biodeterioration & Biodegradation*, 102, 370-374. [https://www.researchgate.net/publication/276075506\\_Presence\\_of\\_antibiotic\\_resistant\\_bacteria\\_and\\_antibiotic\\_resistance\\_genes\\_in\\_raw\\_source\\_water\\_and\\_treated\\_drinking\\_water](https://www.researchgate.net/publication/276075506_Presence_of_antibiotic_resistant_bacteria_and_antibiotic_resistance_genes_in_raw_source_water_and_treated_drinking_water)
47. Jia, S., Shi, P., Hu, Q., Li, B., Zhang, T. and Zhang, X.X. (2015). Bacterial community shift drives antibiotic resistance promotion during drinking water chlorination. *Environmental Science & Technology*, 49(20), 12271-12279. [https://www.researchgate.net/publication/282135668\\_Bacterial\\_Community\\_Shift\\_Drives\\_Antibiotic\\_Resistance\\_Promotion\\_during\\_Drinking\\_Water\\_Chlorination](https://www.researchgate.net/publication/282135668_Bacterial_Community_Shift_Drives_Antibiotic_Resistance_Promotion_during_Drinking_Water_Chlorination)
48. Hoonweg, D. and Bhada-Tata, P. (2012). *What a Waste : A Global Review of Solid Waste Management*. Urban development series; Knowledge papers no. 15. World Bank, Washington, DC. <https://openknowledge.worldbank.org/handle/10986/17388>
49. Berglund, B. (2015). Environmental dissemination of antibiotic resistance genes and correlation to anthropogenic contamination with antibiotics. *Infection Ecology & Epidemiology*, 5, 28564. <http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3402/iee.v5.28564?needAccess=true>
50. Guyomard-Rabenirina, S., Dartron, C., Falord, M., Sadikalay, S., Ducat, C., Richard, V., Breurec, S., Gros, O. and Talarmin, A. (2017). Resistance to antimicrobial drugs in different surface waters and wastewaters of Guadeloupe. *PLoS ONE*, 12(3), e0173155. <http://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0173155&type=printable>
51. Maloo, A., Borade, S., Dhawde, R., Gajbhiye, S.N. and Dastager, S.G. (2014). Occurrence and distribution of multiple antibiotic-resistant bacteria of Enterobacteriaceae family in waters of Veraval coast, India. *Environmental and Experimental Biology*, 12, 43-50. [http://drs.nio.org/drs/bitstream/handle/2264/4533/Environ\\_Exp\\_Biol\\_12\\_43.pdf?sequence=1](http://drs.nio.org/drs/bitstream/handle/2264/4533/Environ_Exp_Biol_12_43.pdf?sequence=1)
52. Shah, S.Q.A., Cabello, F.C., L'Abée-Lund, T.M., Tomova, A., Godfrey, H.P., Buschman, A.H. and Sorum, H. (2014). Antimicrobial resistance and antimicrobial resistance genes in marine bacteria from salmon aquaculture and non-aquaculture sites. *Environmental Microbiology*, 16(5), 1310-1320. [https://www.researchgate.net/publication/260681099\\_Antimicrobial\\_resistance\\_and\\_antimicrobial\\_resistance\\_genes\\_in\\_marine\\_bacteria\\_from\\_salmon\\_aquaculture\\_and\\_non-aquaculture\\_sites](https://www.researchgate.net/publication/260681099_Antimicrobial_resistance_and_antimicrobial_resistance_genes_in_marine_bacteria_from_salmon_aquaculture_and_non-aquaculture_sites)
53. Zhao, J.Y. and Dang, H. (2012). Coastal Seawater Bacteria Harbor a Large Reservoir of Plasmid-Mediated Quinolone Resistance Determinants in Jiaozhou Bay, China. *Microbial Ecology*, 64, 187-199. [https://www.researchgate.net/publication/221754196\\_Coastal\\_Seawater\\_Bacteria\\_Harbor\\_a\\_Large\\_Reservoir\\_of\\_Plasmid-Mediated\\_Quinolone\\_Resistance\\_Determinants\\_in\\_Jiaozhou\\_Bay\\_China](https://www.researchgate.net/publication/221754196_Coastal_Seawater_Bacteria_Harbor_a_Large_Reservoir_of_Plasmid-Mediated_Quinolone_Resistance_Determinants_in_Jiaozhou_Bay_China)

