

## L'antibiorésistance dans les environnements aquatiques : une problématique d'écologie microbienne et de santé publique

FABIENNE PETIT<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Normandie Université-  
Rouen  
CNRS UMR M2C  
Bâtiment Blondel  
UFR des Sciences  
76130 Mont Saint Aignan  
France  
<fabienne.petit@univ-  
rouen.fr>

<sup>2</sup> Sorbonne Université  
UPMC  
CNRS UMR METIS  
Université Pierre et Marie  
Curie  
4, place Jussieu  
75252 Paris Cedex 05  
France

Tirés à part :  
F. Petit

Article reçu le 19 juin 2017,  
accepté le 17 octobre 2017

**Résumé.** Les gènes impliqués dans les voies de biosynthèse, codant les antibiotiques et les mécanismes de résistance aux antibiotiques, ont été détectés dans l'ADN extrait des sédiments du permafrost datant de 30 000 ans, ou dans le microbiome d'une grotte où l'homme n'avait jamais pénétré. Les antibiotiques appartiennent à une classe de petites molécules actives (parvome) sécrétées par les micro-organismes de l'environnement. Pour autant, depuis 1950, l'usage intensif des antibiotiques en médecines humaines et animales s'est accompagné d'une augmentation sans précédent de la résistance bactérienne en milieu hospitalier et en élevage clinique, et d'une contamination diffuse de l'environnement, notamment du milieu aquatique, par des antibiotiques et par des bactéries antibiorésistantes (ATBr). Les résultats des recherches menées dans un estuaire anthropisé (Seine, France) sont présentés à titre d'exemple. Le projet multidisciplinaire FLASH (devenir des antibiotiques, flux de gènes et de bactéries antibiorésistantes dans les hydrosystèmes de surface) s'est intéressé à la relation entre la prescription d'antibiotiques, l'occurrence de bactéries fécales antibiorésistantes (*Escherichia coli* et *Enterococcus* spp.) dans l'eau de surface et la présence de molécules antibiotiques dans cette eau, à l'échelle d'un continuum rural et hospitalier dont les eaux se rejettent dans un affluent de la Seine. Au-delà du constat de cette contamination et de son déterminisme, le rôle des eaux de surface dans l'augmentation en retour de l'antibiorésistance en milieu clinique ou en médecine vétérinaire reste encore difficile à appréhender. Les dangers correspondant à ce risque sont : le transfert à des souches pathogènes pour l'homme circulant dans l'environnement de nouveaux gènes de résistance aux antibiotiques, présents dans le génome des communautés microbiennes de l'environnement, ou le transfert de gènes d'origine médicale humaine ou animale, à des bactéries de l'environnement, pathogènes opportunistes pour l'homme. Dans ce contexte, un des défis majeurs des scientifiques sera d'évaluer la vulnérabilité ou la résilience microbiologique du milieu aquatique à la contamination par des ATBr et les gènes correspondants. Des études multidisciplinaires, s'adossant sur des observatoires environnementaux, devront être menées dans le cadre de la démarche DPSIR (*Driving forces, Pressure, State, Impact, Response*/force motrices, pression, état, impact, réponse), afin d'élaborer des scénarii et de proposer des outils d'aide à la décision pour la mise en œuvre d'une politique publique.

**Mots clés :** agents antibactérien ; eau ; estuaire ; résistance aux antibiotiques.

### Abstract

#### **Spread of antibiotic resistance in water: a public health and environmental issue**

*Genes encoding antibiotic resistance have been found in DNA present in 30,000-year-old permafrost sediment and in areas without human activity. Antibiotics belong to a class of small bioactive molecules secreted by environmental microorganisms. Since 1950,*

Pour citer cet article : Petit F. L'antibiorésistance dans les environnements aquatiques : une problématique d'écologie microbienne et de santé publique. *Environ Risque Sante* 2018 ; 17(S1) : 40-46. doi : 10.1684/ers.2017.1098

doi: 10.1684/ers.2017.1098

*intensive use of antibiotics in human and veterinary medicine has been accompanied by an unprecedented increase in bacterial resistance in clinical settings, and a contamination of the environment, mainly surface water, by antibiotics and by antibiotic-resistant (ATBr) bacteria. To further illustrate this problem, we study here the fate of both antibiotic and antibiotic-resistant fecal bacteria in the Seine estuary in France, highly impacted by humans. Thus, ATBr Escherichia coli and ATBr Enterococcus spp. were investigated along a medical center-wastewater treatment plant-river continuum and along a rural hydrological continuum, in relation to antibiotic prescription and contamination of surface water. To date, notwithstanding the spread of ATBr bacteria in aquatic environments, it remains difficult to estimate their risk to human health. Environmental contamination by ATBr bacteria could be linked to the transfer of clinical integrons and antibiotic resistance genes to (i) environmental strains that are opportunistic pathogens in humans, or (ii) environmental organisms that may secondarily transfer such genes to strains that are pathogenic in humans. One of the major scientific challenges of the decades to come will be the evaluation of the vulnerability and resilience of the aquatic environment to contamination by ATBr bacteria and their genes. For this purpose, collaborative research should be conducted, supported by environmental observatories and in accordance with the DPSIR (Driving forces-Pressure-State-Impact-Response) concept.*

## Les antibiotiques et l'antibiorésistance des bactéries : une problématique d'écologie microbienne

Les antibiotiques et les gènes de résistance correspondants sont présents dans l'environnement depuis plus de 500 millions d'années (Cambrien) [1]. Des gènes codant des voies de biosynthèse des antibiotiques, ou des mécanismes de résistance aux antibiotiques, ont été détectés dans l'ADN extrait de carottes glaciaires datant du Pléistocène (30 000 ans), certaines séquences étant homologues à celles qui confèrent aujourd'hui la résistance aux bêta-lactamines [1]. Des résultats analogues ont été obtenus dans le microbiome d'une grotte (Lechugilla, Nouveau-Mexique) où l'homme n'avait jamais pénétré [2] ; les gènes codant la synthèse des antibiotiques et ceux codant des mécanismes de résistance étant souvent groupés au sein d'une même région du chromosome. Aujourd'hui, l'analyse des sols par des approches de métagénomique montre que ces environnements, où se développent des micro-organismes producteurs d'antibiotiques, sont des réservoirs importants de gènes de résistance aux antibiotiques [3, 4].

Les antibiotiques appartiennent à une classe de molécules bioactives (parvome) sécrétées par les micro-organismes de l'environnement, à des concentrations *in situ* pour lesquelles l'effet bactéricide ou bactériostatique emblématique de ces molécules n'est pas observé [5, 6]. La production de ces molécules par les bactéries

permettrait la communication entre cellules (*quorum sensing*) et la régulation de la transcription de nombreux gènes. Les antibiotiques ont aussi une action mutagène qui repose sur une activation de la réponse SOS, une augmentation de la fréquence des transferts horizontaux de gènes et de la transposition, pouvant induire l'apparition de phénotypes hyper-mutateurs [7]. Cette action mutagène faciliterait l'adaptation des communautés bactériennes dans des environnements hostiles (stress chimiques, physiques, oligotrophie, compétition). La production d'antibiotiques et l'acquisition des gènes de résistance correspondants contribueraient à la compétition entre espèces au sein d'une même niche écologique (exclusion compétitive), la production d'antibiotiques par des espèces bactériennes (elles-mêmes résistantes à cet antibiotique) empêchant la croissance d'espèces non résistantes. La capacité à produire des antibiotiques ou à interagir avec ces molécules (*via* des gènes de résistance) serait donc un paramètre de contrôle de la dynamique des communautés microbiennes dans l'environnement, qu'il convient de replacer dans un contexte évolutif [8].

## L'antibiorésistance bactérienne : un enjeu majeur de santé publique qui doit être appréhendé de façon globale

La découverte en 1928 des antibiotiques par Fleming a révolutionné le traitement des maladies infectieuses et

ouvert l'ère des antibiotiques en médecine humaine et animale. Depuis 1950, l'usage intensif des antibiotiques en médecines humaines et animales comme promoteur de croissance dans l'élevage s'est accompagné d'une augmentation sans précédent de la résistance bactérienne en milieu clinique, et une contamination croissante de l'environnement (eaux, sols et sédiments) par des antibiotiques et des bactéries antibiorésistantes (ATBr). En 2001, l'antibiorésistance bactérienne a été reconnue comme un problème majeur de santé publique par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et l'Organisation des Nations unies (ONU)<sup>1</sup>. Alors que les antibiotiques ne sont plus utilisés comme promoteurs de croissance dans les filières d'élevage (réglementation européenne 2006), l'OMS et l'ONU alertent à nouveau la communauté internationale en 2014 puis en 2016. Sous l'impulsion de la *Food and Agriculture Organization of the United Nations* (FAO) et de la *World Organisation for Animal Health* (OIE), des plans d'action sont déclinés à l'échelle nationale pour la réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire (plans Écoantibio 2012-2017). En parallèle, en 2015, un groupe de travail, « Tous ensemble sauvons les antibiotiques », créé par le ministère de la Santé, établit un bilan alarmant en France : 158 000 infections, dont 12 500 décès, 71 à 441 millions d'euros de coût induit par la surconsommation en antibiotiques [9]. À l'issue de ces travaux, le rôle de l'environnement (sol, eau, animaux sauvages) est évoqué dans l'émergence et la dissémination de la résistance des bactéries aux antibiotiques [10, 11].

La résistance bactérienne aux antibiotiques, jusqu'alors problématique de santé publique anthropocentrée, est désormais considérée comme un phénomène qui doit être appréhendé de façon globale [12, 13]. Les antibiotiques, les microorganismes et les gènes de résistance (résistome) circulent au sein des quatre écosystèmes majeurs : les humains, les animaux, le sol et l'eau (*figure 1*) [11, 14]. À ce concept, s'ajoute la notion d'environnements favorables aux transferts horizontaux de gènes, comme le microbiote intestinal de l'homme ou de l'animal sous antibiothérapie (curative ou prophylactique), les stations de traitement des eaux usées (STEU), et, plus récemment, les sédiments et les biofilms [15].

Dans l'environnement aquatique, les zones d'accumulation des sédiments ou les biofilms constituent des zones de dépôts et/ou de piégeage des bactéries fécales antibiorésistantes qui perdent majoritairement leur cultivabilité, et où se concentrent des contaminants chimiques et organiques [16, 17]. Aujourd'hui, peu de connaissances sont acquises sur la dynamique du résistome de ces environnements. Un tel enrichissement du milieu en gènes de résistance aux antibiotiques s'accompagne-t-il d'un transfert de ces gènes aux

bactéries autochtones ? Quel est l'impact sur les communautés bactériennes d'une exposition chronique à une contamination par des antibiotiques, antiseptiques, métaux traces, à laquelle s'ajoute un apport continu en gènes de résistance, dont les intégrons cliniques<sup>2</sup> ? Les intégrons cliniques, supports génétiques impliqués dans la multirésistance aux antibiotiques [18, 19] sont considérés aujourd'hui comme des contaminants xénogénétiques<sup>3</sup> [5] et sont proposés comme des bio-indicateurs du risque de dissémination de l'antibiorésistance dans l'environnement [20].

## Dissémination des antibiotiques et des ATBr dans l'environnement aquatique : synthèse des acquis en estuaire de Seine

Zones d'interface entre le domaine marin et le domaine continental, les estuaires sont des environnements soumis à d'importants rejets anthropiques liés à l'industrialisation, l'agriculture et la démographie de leurs bassins versants. L'estuaire de Seine est l'exutoire d'un bassin versant où vivent près de 18 millions d'habitants, majoritairement en zone urbaine, et où se concentrent 40 % de l'industrie nationale et 25 % de l'agriculture française. Depuis plus de 20 ans, la qualité chimique et microbiologique de l'eau de la Seine et de son estuaire sont étudiées dans le cadre de deux projets multidisciplinaires (programme PIREN-Seine ; GIP Seine-Aval)<sup>4</sup> au sein de la zone atelier Seine (Centre national de la recherche scientifique [CNRS]). L'eau de l'estuaire présente une contamination élevée en bactéries d'origine fécale, qui s'explique par les apports amont de l'agglomération parisienne en période de hauts débits, et par les apports intra-estuariens en période de bas débits [21]. On observe une contamination permanente de l'eau par des antibiotiques qui s'accompagne d'une contamination par des souches d'*E. coli* antibiorésistantes dont 11 % portent des intégrons cliniques [22, 23].

Afin de mieux comprendre le déterminisme de cette contamination, le projet multidisciplinaire FLASH<sup>5</sup> a pour objectif d'étudier plus finement la relation entre la prescription d'antibiotiques (usage vétérinaire et humain) et l'occurrence d'ATBr et de molécules antibiotiques dans

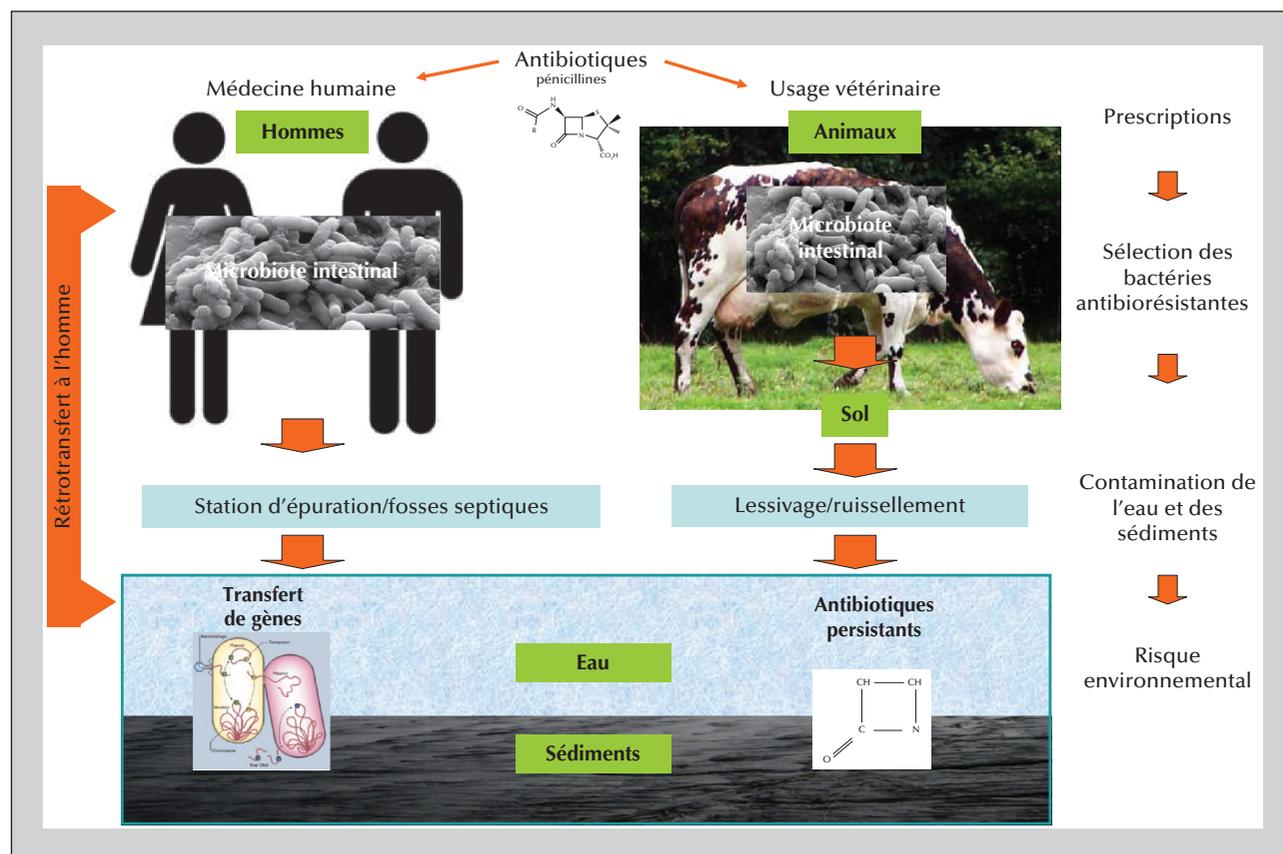
<sup>1</sup> *Millenium Ecosystem Assessment*, <http://milleniumassessment.org>

<sup>2</sup> Intégrons cliniques : éléments génétiques, portant souvent plusieurs gènes de résistance aux antibiotiques, et impliqués dans la dissémination de la résistance aux antibiotiques.

<sup>3</sup> Xénogénétique : gène étranger à l'environnement.

<sup>4</sup> <https://www.piren-seine.fr> ; <http://www.seine-aval.fr>.

<sup>5</sup> Devenir des antibiotiques, flux de gènes et de bactéries antibiorésistantes dans les hydrosystèmes de surface : [http://www.seine-aval.fr/projet/flash/oct\\_20\\_12\\_red\\_pro.pdf](http://www.seine-aval.fr/projet/flash/oct_20_12_red_pro.pdf).



**Figure 1.** Circulation des microorganismes antibiotorésistants et des antibiotiques au sein des quatre écosystèmes majeurs : les hommes et les animaux sous antibiothérapie, le sol et l'eau [28]. Les antibiotiques, prescrits en médecines humaines et vétérinaires, et les bactéries fécales antibiotorésistantes sont rejetés dans l'environnement *via* les urines et les fèces. Les effluents traités de stations de traitement des eaux usées (STEU) et les ruissellements ou lessivages des sols sont la principale voie de contamination des eaux et des sédiments. En milieu estuarien ou dans les rivières, les bactéries antibiotorésistantes et les molécules médicamenteuses les plus stables se déposent sur les vasières. Les sédiments deviennent alors un environnement où : (1) des concentrations subinhibitrices en molécules d'antibiotiques (ou leurs métabolites) peuvent être atteintes ; (2) un transfert potentiel des gènes de résistance à des espèces autochtones, suivi d'un rétrotransfert à des souches pathogènes pour l'homme, est possible, même si la probabilité est faible.

**Figure 1.** Spread of antibiotic-resistant microorganisms and antibiotics within the four major ecosystems: humans and animals receiving antibiotic treatment, soil, and water [28]. Antibiotics prescribed in human and veterinary medicine and fecal antibiotic-resistant bacteria are released into the environment via urine and feces. Effluent from wastewater treatment plants, run-off, and soil leaching are the main contamination routes for water and sediments. In an estuary environment or in rivers, antibiotic-resistant bacteria and the more persistent antibiotics are deposited on mudflats. The sediments then become an environment where (1) antibiotic molecules (or their metabolites) can reach subinhibiting concentrations; and (2) the transfer of genes encoding antibiotic resistance to environmental bacteria and subsequent retrotransfer to pathogenic strains is possible, although unlikely.

l'eau à l'échelle d'un continuum hydrologique rural et d'un continuum hospitalier dont les eaux se rejettent dans un affluent de la Seine (la Risle). Les résultats montrent que l'occurrence de souches d'*E. coli* et d'*Enterococcus* antibiotorésistantes dans l'eau résulte de la pression de sélection exercée lors des traitements médicamenteux chez l'homme et des pratiques d'élevage. Toutefois, il n'existe pas de relation simple entre les phénotypes de résistance des souches d'*E. coli* et d'*Enterococcus* isolées dans les eaux, la contamination en antibiotiques du milieu

et les prescriptions. Des rejets hospitaliers jusqu'à la Risle, la contamination diminue alors que le long du continuum agricole, l'évolution quantitative et qualitative de la contamination reflète, de l'amont vers l'aval, le gradient d'anthropisation croissant exercée par les élevages bovins et la densité humaine [24, 25]. Le long du continuum hospitalier, la contamination en antibiotiques résulte à la fois de la prescription médicale (type de molécule et période épidémique), de la persistance dans les eaux des antibiotiques et/ou de leurs métabolites [24]. Alors que les

pénicillines sont majoritairement prescrites en médecine humaine sur la zone étudiée, les antibiotiques les plus fréquemment détectés sont les molécules les plus persistantes (fluoroquinolones, sulfamides, macrolides), mais leurs concentrations sont *a priori* trop faibles (de l'ordre du ng/L) pour sélectionner *in situ* des bactéries résistantes à ces antibiotiques [24]. En parallèle, le nombre de souches hospitalières porteuses de supports génétiques impliqués dans l'antibiorésistance décroît le long du continuum hôpital – STEU – rivières, au profit de souches mieux adaptées à l'environnement [25]. La proportion de souches d'*E. coli* portant des intégrons de classe 1 est maximale dans les rejets du centre de soins et décroît tout au long du continuum ( $p$ -value < 0,001) [26]. Au sein de la population d'entérocoques, appartenant majoritairement à l'espèce *Enterococcus faecium*, la proportion de souches résistantes à l'ampicilline et à la ciproflaxine est maximale dans les effluents du centre de soins. Elle diminue dans les effluents traités de la STEU (19 et 17 %) pour atteindre 4 et 5 % dans la rivière (la Risle) [26]. La proportion de souches résistantes à l'érythromycine est supérieure à 70 % tout au long du continuum, mais seules les souches hospitalières présentent un haut niveau de résistance. Au sein de la population *E. faecium*, la prévalence du gène *erm(B)* est de 75 % dans les rejets hospitaliers et de seulement 6,7 % dans l'eau de la rivière (la Risle). Des mécanismes de résistance aux macrolides, différents de la méthylase ErmB ou de la pompe à efflux MefA, sont majoritairement retrouvés dans les souches isolées des eaux de STEU ou de rivières. De même, l'occurrence du complexe « CC17 », séquence d'ADN marqueur des souches épidémiques hospitalières, est maximale chez les isolats d'*E. faecium* provenant des effluents hospitaliers, puis diminue le long du continuum. On observe donc une disparition préférentielle des souches d'*E. coli* ou d'*E. faecium* d'origine clinique au profit d'une sous-population probablement mieux adaptée à l'environnement aquatique [27].

Une fois rejetés dans le milieu estuarien, le devenir des contaminants microbiologiques et chimiques (métaux traces, contaminants organiques, molécules médicamenteuses) est fortement influencé par la dynamique particulière [16]. Les bactéries fécales et les contaminants chimiques associés aux matières en suspension de la colonne d'eau se déposent sur les vasières, zone d'accumulation des sédiments. Dans ces sédiments, il a été montré que des antibiotiques persistent plus de 30 années, à des concentrations pouvant atteindre  $32 \mu\text{g.kg}^{-1}$  pour les quinolones,  $15 \mu\text{g.kg}^{-1}$  pour les sulfamides et  $20 \mu\text{g.kg}^{-1}$  pour l'acide nalidixique [17]. Les bactéries fécales *E. coli*, qui se déposent sur les vasières, perdent rapidement leur cultivabilité, alors qu'elles restent détectables par des approches de biologie moléculaire [16]. Des séquences d'intégrons d'origine clinique ont pu être amplifiées dans les sédiments de surface, y compris en absence de bactéries fécales cultivables.

## Dissémination de l'antibiorésistance dans l'environnement : un risque pour la santé humaine difficile à appréhender

À l'image des études menées en estuaire de Seine depuis une quinzaine d'années, une bibliographie conséquente démontre la vulnérabilité des environnements aquatiques à la contamination par des antibiotiques, des bactéries résistantes ou des gènes de résistance aux antibiotiques, dont des intégrons cliniques. L'ensemble de ces travaux s'inscrit dans le concept d'une seule santé (*One Health*) où la santé de l'homme et de l'animal dépend de la santé des écosystèmes. Pour autant, le rôle de l'environnement (sol, eau, animaux sauvages) dans l'augmentation de l'antibiorésistance en milieu clinique et vétérinaire, qui conduirait à des échecs thérapeutiques, reste encore difficile à appréhender [28]. Les dangers correspondant à ce risque sont :

- le transfert à des souches pathogènes pour l'homme circulant dans l'environnement de nouveaux gènes de résistance aux antibiotiques, présents dans le génome des communautés microbiennes de ce même environnement ;
- ou le transfert de gènes d'origine clinique à des bactéries de l'environnement, pathogènes opportunistes pour l'homme (ex. : *Pseudomonas* spp., *Aeromonas* spp.).

À ce jour, le transfert de gènes de résistance de souches de l'environnement à des souches cliniques est un danger avéré qui a été démontré dans deux cas :

- la bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) de type CTX-M qui est issue d'un transfert génétique de la bactérie de l'environnement *Kluyvera* [14] ;
- la résistance aux quinolones qui résulte d'un transfert du gène *qnrA* de la bactérie de l'environnement *Shewanella* [14].

La probabilité d'un tel retour à l'homme d'une résistance environnementale (rétro-transfert) reste encore à évaluer, car il s'agit d'évènements rares, à une échelle de temps difficile à déterminer.

Dans le contexte du changement global (augmentation de la démographie et changement climatique), un des défis scientifiques sera d'évaluer la vulnérabilité/résilience de l'environnement à la contamination par des ATBr. Ces études doivent désormais pouvoir s'adosser sur des observatoires environnementaux (à l'exemple des zones ateliers ou des services nationaux d'observation du CNRS) pour bénéficier du suivi à long terme des paramètres abiotiques. Il sera alors possible de modéliser et/ou de quantifier les flux des bactéries résistantes aux antibiotiques en fonction des prescriptions/consommations d'antibiotiques à l'échelle des bassins versants (recensement des sources et des usages), en identifiant les sources et les zones où ces bactéries peuvent se

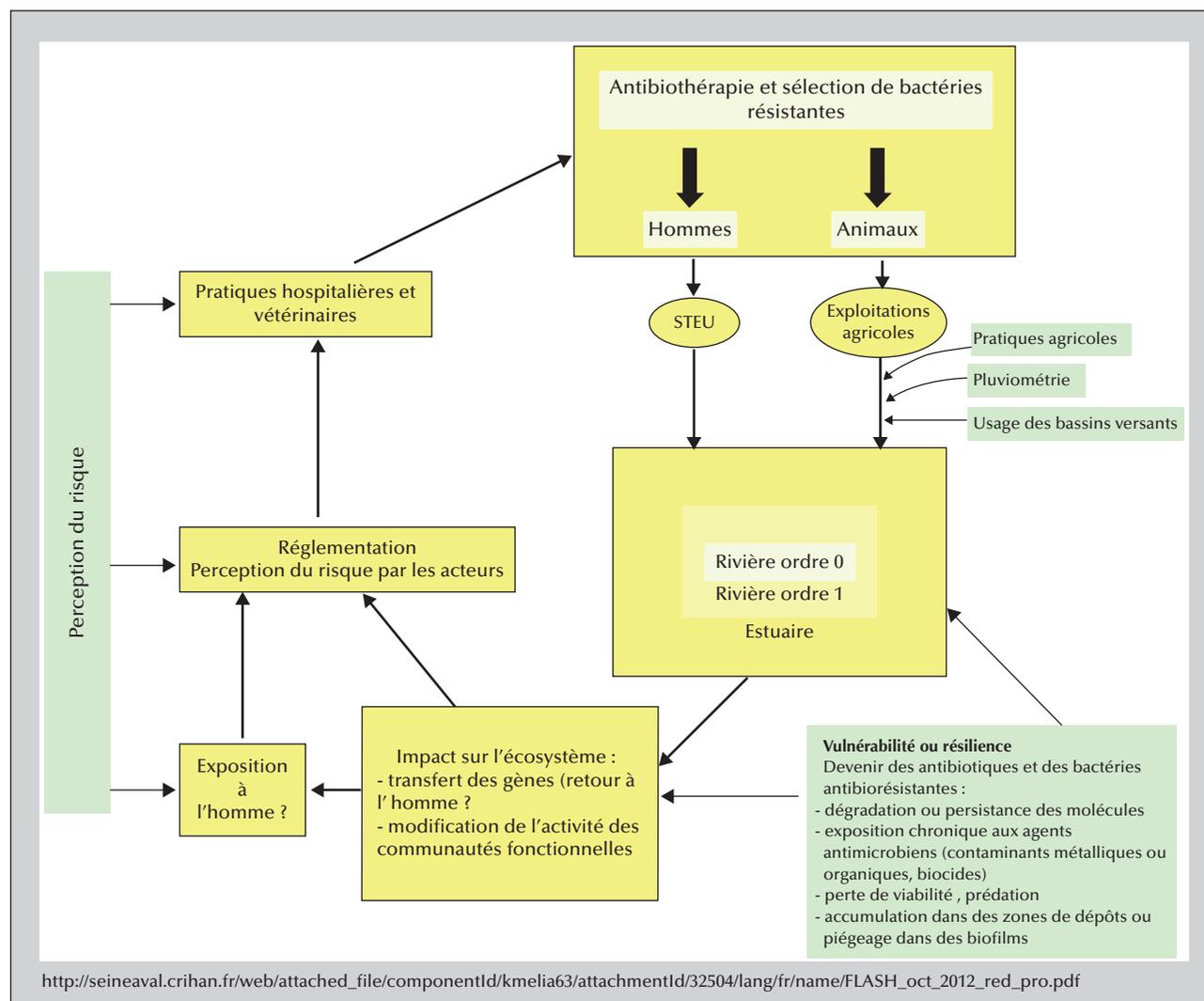


Figure 2. L'approche DPSIR (force motrices, pression, état, impact, réponse), appliquée au projet FLASH.

Figure 2. The FLASH project uses the driver-pressure-state-impact-response (DPSIR) approach.

maintenir ou disparaître, tout en distinguant la dynamique des bactéries cultivables de celle des supports génétiques. L'objectif sera alors d'évaluer la résilience (*i.e.* la capacité à épurer) des écosystèmes les plus vulnérables et de déterminer les valeurs limites (flux d'antibiotiques et/ou d'ATBr et/ou d'intégrons cliniques) à partir desquelles cette épuration ne sera plus efficace. Ces études devront être menées dans le cadre de la démarche DPSIR (*Driving forces, Pressure, State, Impact, Response*/force motrices, pression, état, impact, réponse, *figure 2*) afin d'élaborer des scénarii et de proposer des outils d'aide à la décision pour la mise en œuvre d'une politique publique. Cette démarche, préconisée par l'Agence européenne pour l'environnement (AEE), est un cadre conceptuel, qui repose sur une démarche intégrative

associant les gestionnaires, les prescripteurs et les scientifiques, pour l'évaluation du danger de dissémination de l'antibiorésistance, à partir d'un suivi spatiotemporel d'indicateurs (antibiotiques, et/ou bactéries résistantes aux antibiotiques et/ou intégrons cliniques). ■

## Remerciements et autres mentions

Ces travaux ont été réalisés dans le cadre du projet multidisciplinaire FLASH (GIP Seine-Aval/ EC2CO CNRS) : UMR CNRS M2C, T. Berthe, K. Oberlé ; Inserm U722, E. Denamur, O. Clermont ; EA 5645 CNR Entérocoques, R. Leclercq, V. Cattoir, UMR CNRS EPOC, H. Budsinski, M.-J. Capdeville, UMR Sisyphe, A. Laverman, C. Amsaleg ; EA CETAPS, D. Fémenias, B. Evrard UMR IDEES M. Bussi ;

EA CARE, M. Chevé) programme Seine-Aval/PIREN-Seine/EC2CO CNRS. Ils ont bénéficié du soutien de la FR CNRS SCALE et de la participation active des médecins hospitaliers, des pharmaciens et de la ville de Pont-Audemer pour la collecte des données sur

la consommation en antibiotiques, l'accès et l'équipement des sites de prélèvement le long du continuum hospitalier.

**Liens d'intérêts :** l'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt.

## Références

- D'Costa VM, King CE, Kalan L, et al. Antibiotic resistance is ancient. *Nature* 2011 ; 477 : 457-61.
- Bhullar K, Waglehner N, Pawlowski A, et al. Antibiotic resistance is prevalent in an isolated cave microbiome. *PLoS One* 2012 ; 7 : e34953.
- Forsberg KJ, Reyes A, Wang B, Selleck EM, Sommer MOA, Dantas G. The shared antibiotic resistome of soil bacteria and human pathogens. *Science* 2012 ; 337 : 1107-11.
- Nesme J, Simonet P. The soil resistome: a critical review on antibiotic resistance origins, ecology and dissemination potential in telluric bacteria. *Environ Microbiol* 2015 ; 17 : 913-30.
- Gillings MR. Evolutionary consequences of antibiotic use for the resistome, mobilome and microbial pangenome. *Front Microbiol* 2013 ; 4 : 4.
- Allen HK, Donato J, Wang HH, Cloud-Hansen KA, Davies J, Handelsman J. Call of the wild: antibiotic resistance genes in natural environments. *Nat Rev Microbiol* 2010 ; 8 : 251-9.
- Kohanski MA, DePristo MA, Collins JJ. Sublethal antibiotic treatment leads to multidrug resistance via radical-induced mutagenesis. *Mol Cell* 2010 ; 37 : 311-20.
- Cordero OX, Wildschutte H, Kirkup B, et al. Ecological populations of bacteria act as socially cohesive units of antibiotic production and resistance. *Science* 2012 ; 337 : 1228-31.
- Carlet J, LeCoz P. *Tous ensemble sauvons les antibiotiques*. 2016. [http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport\\_antibiotiques.pdf](http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_antibiotiques.pdf).
- Berendonk TU, Manaia CM, Merlin C, et al. Tackling antibiotic resistance: the environmental framework. *Nat Rev Microbiol* 2015 ; 13 : 310-7.
- Wellington EM, Boxall AB, Cross P, et al. The role of the natural environment in the emergence of antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *Lancet Inf Dis* 2013 ; 13 : 155-65.
- Martinez JL. The role of natural environments in the evolution of resistance traits in pathogenic bacteria. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 2009 ; 276 : 2521-30.
- Pruden A. Balancing water sustainability and public health goals in the face of growing concerns about antibiotic resistance. *Environ Sci Technol* 2014 ; 48 : 5-14.
- Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev* 2010 ; 74 : 417-33.
- Baquero F, Martínez JL, Cantón R. Antibiotics and antibiotic resistance in water environments. *Cur Opin Biotechnol* 2009 ; 19 : 260-5.
- Berthe T, Touron A, Leloup J, Deloffre J, Petit F. Faecal indicator bacteria and sedimentary processes in estuarine mudflats (Seine, France). *Mar Poll Bull* 2008 ; 57 : 59-67.
- Tamtam F, Le Bot B, Dinh T, et al. A 50-year record of quinolone and sulphamide antimicrobial agents in Seine River sediments. *J Soils Sed* 2011 ; 11 : 852-9.
- Borruso L, Harms K, Johnsen PJ, Nielsen KM, Brusetti L. Distribution of class 1 integrons in a highly impacted catchment. *Sci Tot Environ* 2016 ; 566-567 : 1588-94.
- Gillings MR, Gaze WH, Pruden A, Smalla K, Tiedje JM, Zhu YG. Using the class 1 integron-integrase gene as a proxy for anthropogenic pollution. *ISME Journal* 2015 ; 9 : 1269-79.
- Stalder T, Barraud O, Casellas M, Dagot C, Ploy MC. Integron involvement in environmental spread of antibiotic resistance. *Front Microbiol* 2012 ; 3 : 119.
- Servais P, Garcia-Armisen T, George I, Billen G. Fecal bacteria in the rivers of the Seine drainage network (France): sources, fate and modelling. *Sci Total Environ* 2007 ; 375 : 152-67.
- Tamtam F, Mercier F, Le Bot B, et al. Occurrence and fate of antibiotics in the Seine River in various hydrological conditions. *Sci Total Environ* 2008 ; 393 : 84-95.
- Laroche E, Pawlak B, Berthe T, Skurnik D, Petit F. Occurrence of antibiotic resistance and class 1, 2 and 3 integrons in *Escherichia coli* isolated from a densely populated estuary (Seine, France). *FEMS Microbiol Ecol* 2009 ; 68 : 118-30.
- Oberlé K, Capdeville MJ, Berthe T, Budzinski H, Petit F. Evidence for a complex relationship between antibiotics and antibiotic-resistant *Escherichia coli*: from medical center patients to a receiving environment. *Environ Sci Technol* 2012 ; 46 : 1859-68.
- Berthe T, Ratajczak M, Clermont O, Denamur E, Petit F. Evidence for coexistence of distinct *Escherichia coli* populations in various aquatic environments and their survival in estuary eater. *Appl Environ Microbiol* 2013 ; 79 : 4684-93.
- Leclercq R, Oberlé K, Galopin S, Cattoir V, Budzinski H, Petit F. Changes in enterococcal populations and related antibiotic resistance along a medical center-wastewater treatment plant-river continuum. *Appl Environ Microbiol* 2013 ; 79 : 2428-34.
- Singer AC, Shaw H, Rhodes V, Hart A. Review of antimicrobial resistance in the environment and its relevance to environmental regulators. *Front Microbiol* 2016 ; 7 : 1728.
- Petit F, Denamur E, Clermont O, et al. Fate of antibiotic and antibiotic-resistant fecal bacteria in water and sediments from the contamination source to the estuary: impact and/or resilience? In : *Marine productivity: perturbation and resilience of socio-ecosystem*. Springer Verlag, 2014.