

Eco-soins en hygiène

Biocides, désinfectants, détergents

Quel impact sur l'antibiorésistance ?

AMR induced by disinfectants, adaptation of practices

Dr Philippe Carencio
Médecin hygiéniste
CHU Nice – Cpias PACA





Déclaration de liens d'intérêt avec les industriels de santé
en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

L'orateur ne
souhaite
pas répondre

- **Intervenant** : Carenco Philippe
- **Titre** : Biocides désinfectants, quel impact sur l'antibiorésistance

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

OUI NON

OUI NON

OUI NON

OUI NON

Les intrants dans l'effluent hospitalier désinfectants pour moitié

Effluents hospitaliers

- Rejets de type **domestique** (cuisine, excreta)
- Rejets type **industriel** (blanchisserie, chaufferie, climatisation ateliers, garage)
- Rejets spécifiques aux **activités hospitalières** (soins, analyses, recherche)

pour 1000 lits/an

- 5 à 10 m³ de détergents
- 2 à 4 m³ de désinfectants
- 7 à 10 m³ de savons doux et antiseptique
- 13 tonnes de lessive
- 4 tonnes de détergents pour lave-vaisselle

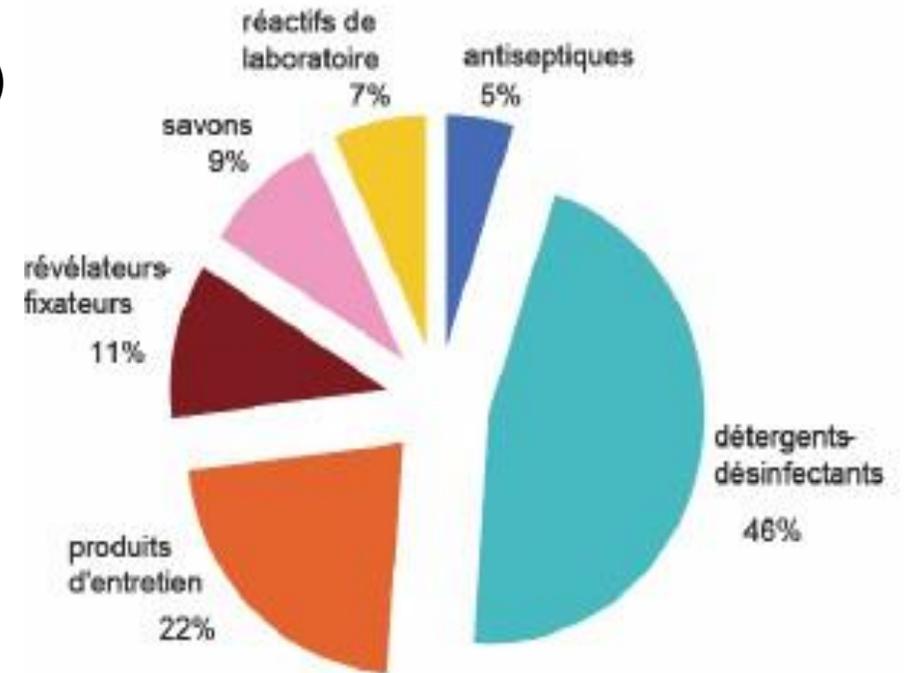


Figure 2 : Représentation des achats en volume de produits utilisés par les services de soins et les laboratoires au Centre Hospitalier du Havre en 1996 [Mansotte, 2000]

Vous avez dit « biodégradable » ?

La plupart des biocides ne sont pas biodégradables du fait de leur toxicité biologique

Les détergents admis sur le marché doivent être dégradables au minimum à 60% en 28 jours et en présence d'oxygène (STEP)

- (CE 2007) Art. R211-63 : Les dispositions applicables aux détergents figurent au règlement (CE) n° 648/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004

La biodégradabilité s'exprime le plus souvent par la fraction de produit retrouvé dans l'effluent LIQUIDE de la station d'épuration et omet la fraction sédimentée dans les boues

Accumulation environnementale

Composés synthétiques Bioaccumulables dans les eaux usées des STEP

Fraction non épurée par le système d'épuration pour 27 substances d'intérêt.

Détergents et désinfectants d'intérêt particulier



Epandage de boues de STEP sur sol agricole

Production annuelle
Détergents et tensioactifs :
Monde = 11 millions de tonnes
Europe = 2,45 millions de tonnes
Antibiotiques :
Monde : 15 000 tonnes

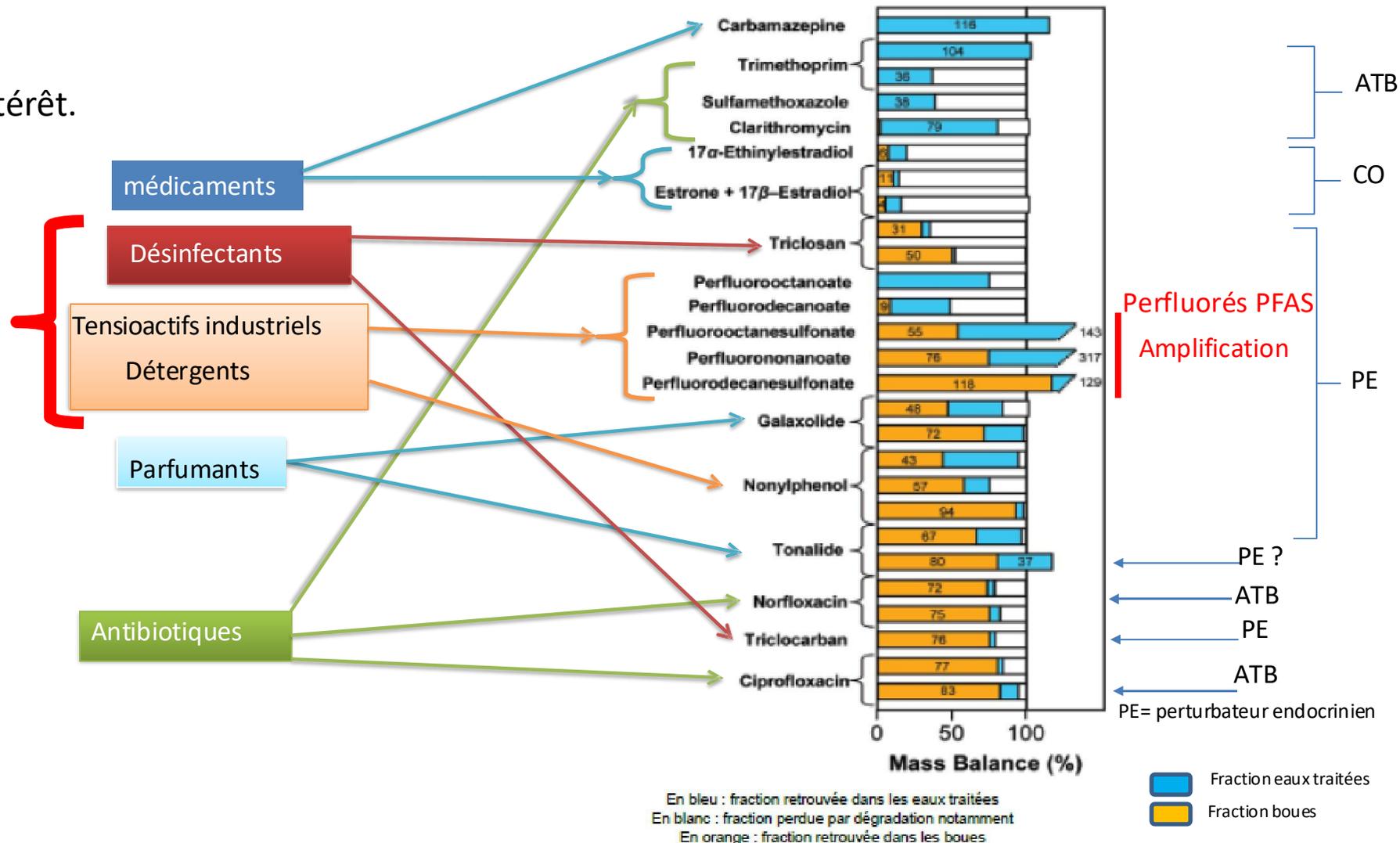


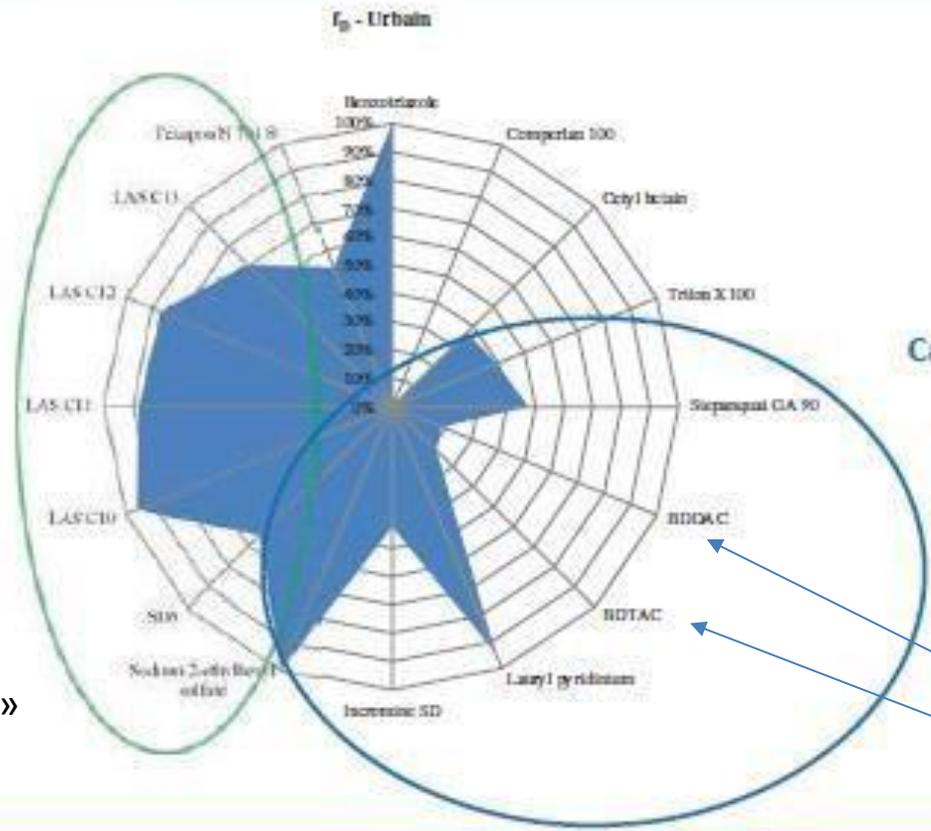
Figure 3 - 1. Compilation des bilans massiques pour des composés organiques des eaux usées publiés dans des revues à comité de lecture (d'après Heidler et Halden, 2008).

ATB=antibiotiques. CO=contraceptifs oraux. PE=perturbateurs endocriniens.

Partition dissous/particulaire



Anioniques
Produits plutôt « domestiques »



Cationiques

Dans les boues des stations d'épuration:
Accumulation des produits de nettoyage utilisés à l'hôpital (majoritairement cationiques) et pas dans la fraction liquide rejetée.

- **Anionique** : Sodium 2-ethylhexyl sulfate; Sodium dodecyl sulfate (SDS); LAS C₁₀₋₁₃; Texapon N 701 S
 - **Cationique** : Didecylmethyl ammonium chloride (BDDAC); Diethylmethylbenzyl ammonium chloride (BDTAC); Stepanquat GA 90; Incromine SD; Lauryl pyridinium chloride
 - **Zwitterionique** : Cetyl Betaïne
 - **Non-ionique** : Comperlan 100; Triton X-100
 - **Agent dispersif** : Benzotriazole
- ← Les dD les plus utilisés à l'hôpital

Diffusion des résistances bactériennes dans l'environnement via les effluents

Hôpitaux

11 Sites sur 6 pays européens

Diversité :

-lits : 34 à 1076

-vol.

effluents:8.5 à

814 m3/jour

-Conso ATB :18 à 282 g/lit/an

Effluents : Caractéristiques

générales assez proches

d'un effluent

domestique.

Domest :1EqH=135g

DCO/j Hôpital : 0.6 fois

moins à 6.8 fois plus.

Azote et Phosphore

total : idem

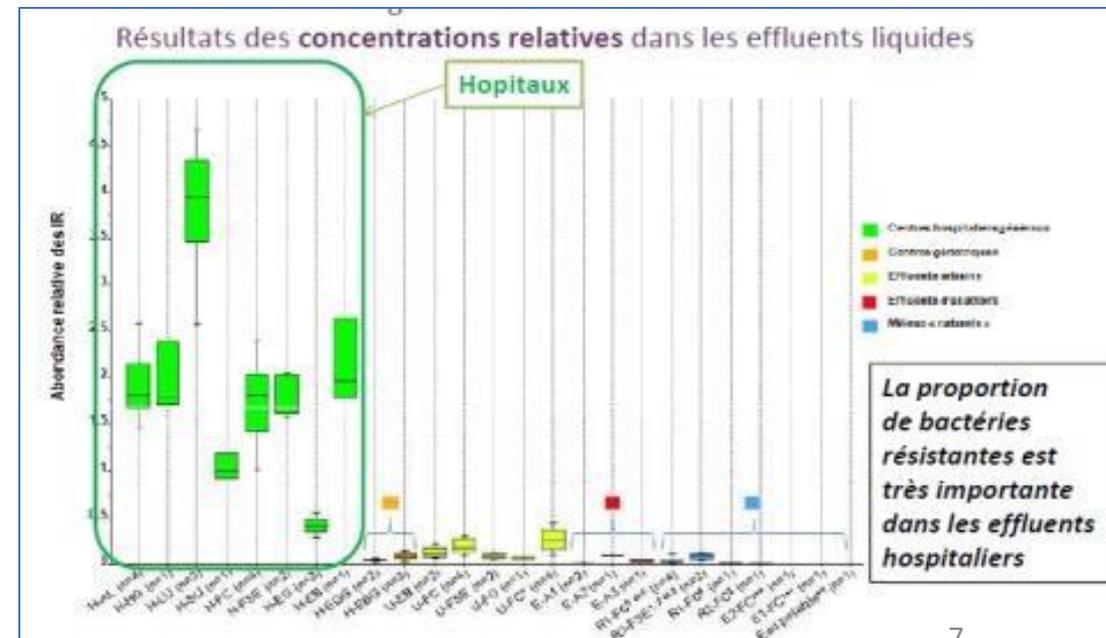
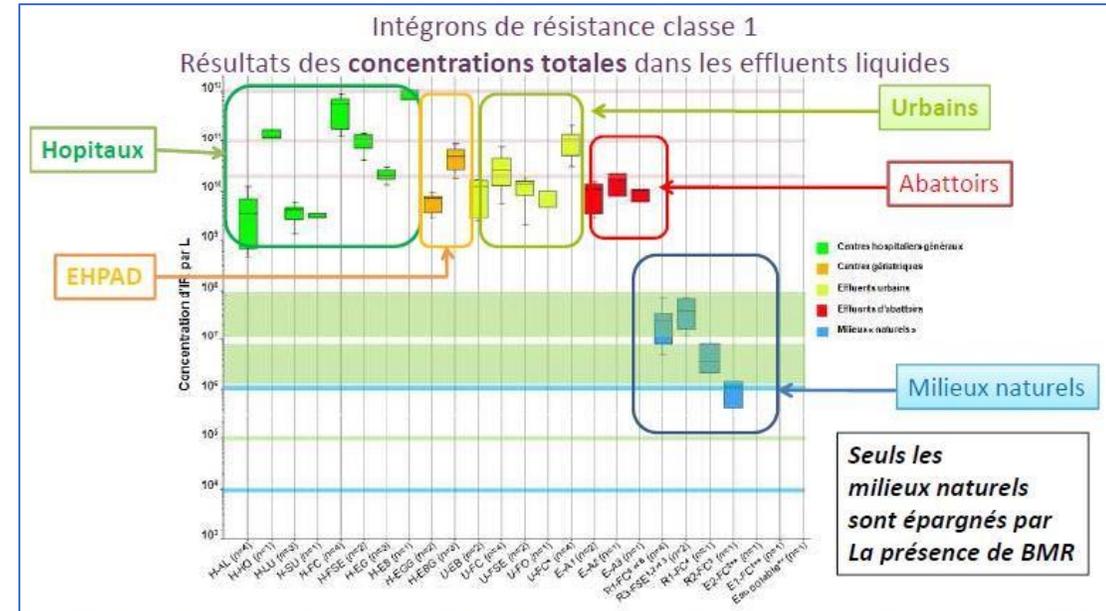


Figure 10 : Localisation des sites de prélèvements et des différents types de prélèvements associés : : effluents hospitaliers, : effluents d'abattoirs, : les milieux naturels, : les effluents urbains, : les STEP, : pilotes de traitement des effluents hospitaliers, : le lisier et le fumier. <http://maps.google>.

Inclus dans l'étude

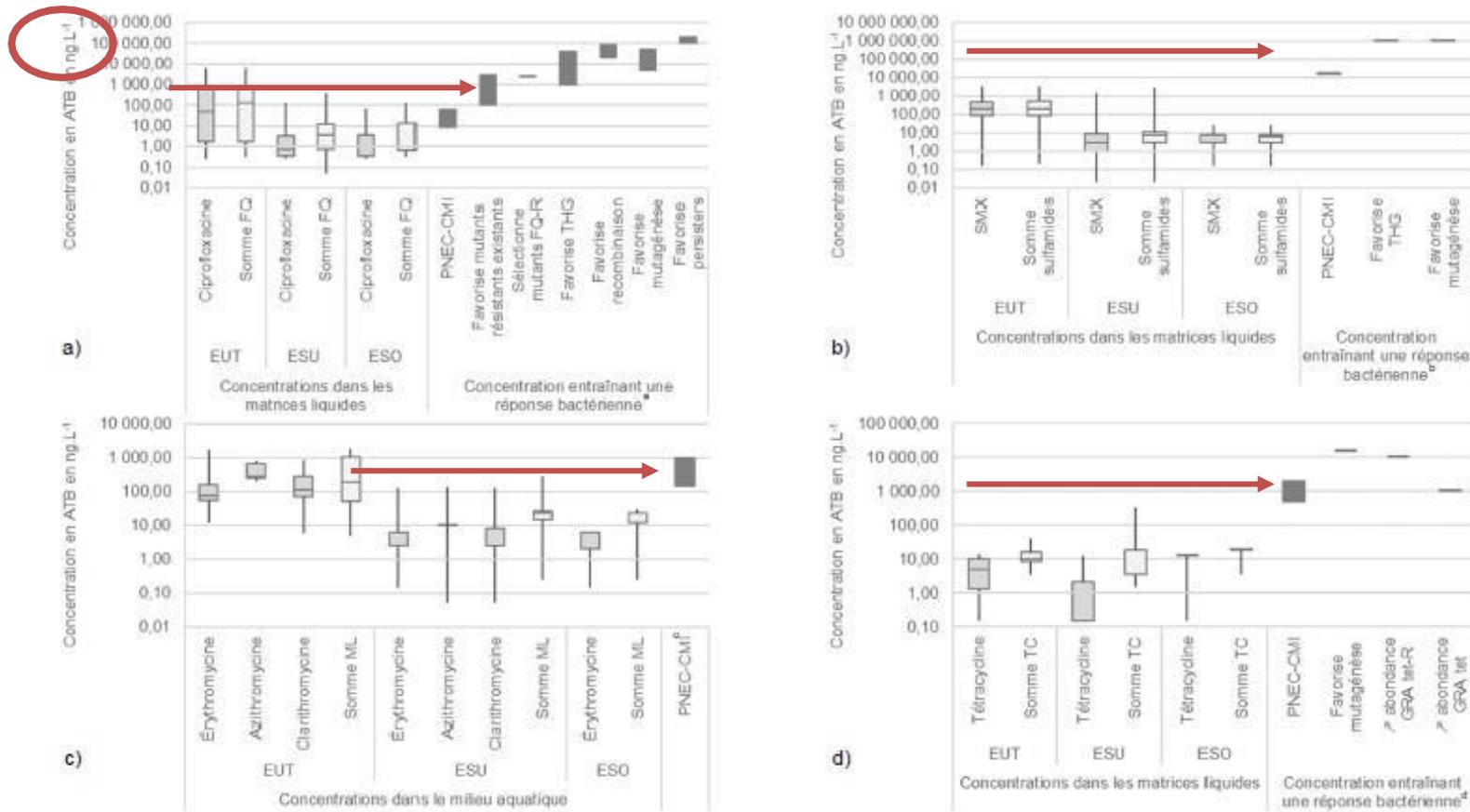
- 3 abattoirs et leur STEP
- 1 ferme expérimentale
- 2 STEP municipales
- 3 rivières et 2 étangs

Les effluents anthropiques sont chargés en gènes d'antibiorésistance, particulièrement ceux des hôpitaux



Les concentrations d'ATB dans les matrices liquides sont rarement significatives (mais nombre d'entre eux sont adsorbées sur les MES en STEP)

Unité : le ng/l

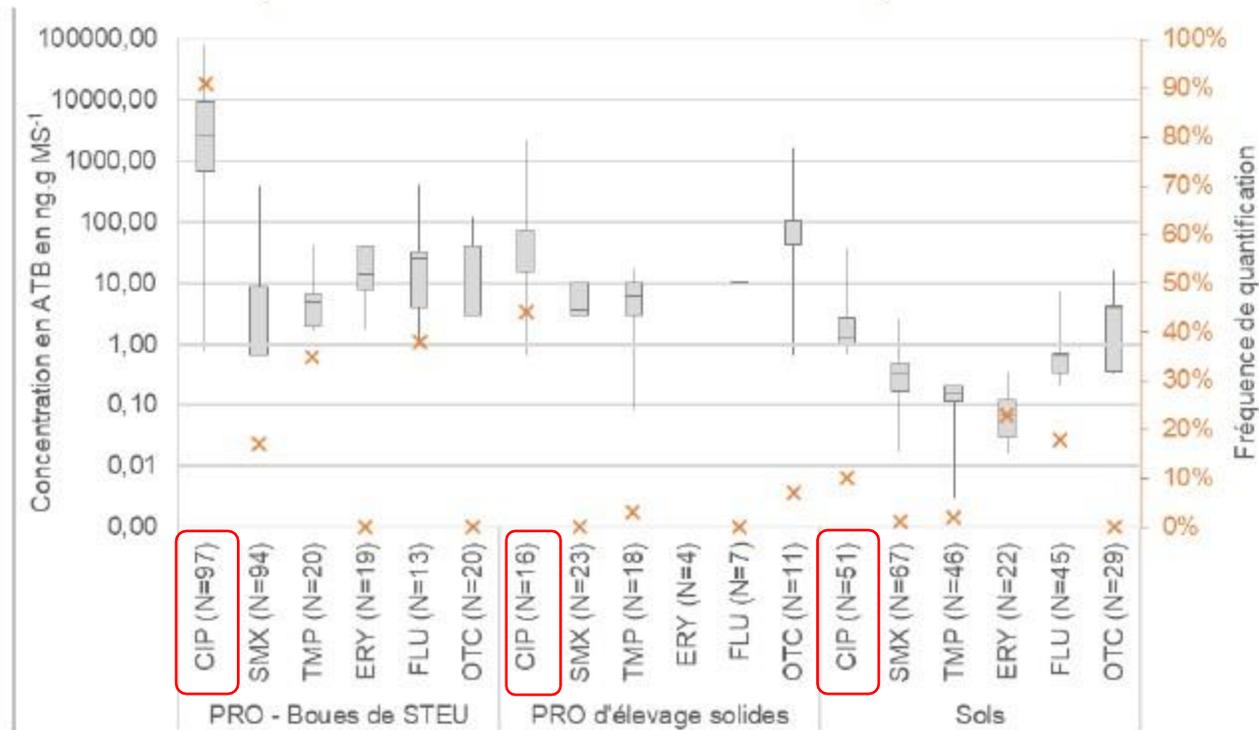


Dans l'eau
- Sulfamides
- Macrolides

Figure 38. Concentrations en ATB dans la phase dissoute de différentes matrices environnementales liquides (en gris clair) et entraînant une réponse bactérienne (en gris foncé) pour les fluoroquinolones (a), les sulfamides (b), les macrolides (c) et les tétracyclines (d).

FQ=fluoroquinolones ; SMX=sulfaméthoxazole ; ML=macrolides ; TC=tétracyclines ; EUT=eaux usées traitées de STEU ; ESU=eau de surface ; ESO=eau souterraine. ^a (Beaber, Hochhut et Waldor 2003 ; Huschek *et al.* 2004 ; Lopez *et al.* 2007 ; Dörr, Lewis et Vulić 2009 ; Guerin *et al.* 2009 ; Baharoglu et Mazel 2011 ; Gullberg *et al.* 2011 ; Bengtsson-Palme et Larsson 2016) ; ^b (Thi *et al.* 2011 ; Bengtsson-Palme et Larsson 2016 ; Jutkina *et al.* 2018) ; ^c (Huschek *et al.* 2004 ; Bengtsson-Palme et Larsson 2016) ; ^d (Baharoglu et Mazel 2011 ; Bengtsson-Palme et Larsson 2016 ; Lundström *et al.* 2016).

Les concentrations d'ATB dans les boues résiduaire et les sols



Dans les boues de STEP

- Quinolones
- Cyclines
- Ammoniums quaternaires

Figure 4. Concentrations de six antibiotiques de classes pharmacologiques différentes mesurées dans les boues de stations de traitement des eaux usées, les produits résiduaire organiques d'élevage solides et les sols en France.

Les ATB sélectionnés sont ceux pour lesquels le plus grand nombre de données est disponible dans leur classe pharmacologique, pour l'ensemble des matrices considérées. Les données ont été produites dans le cadre de programmes de recherche et sont représentées sous forme de boîtes à moustaches (min, P25, médiane, P75 et max) pour les concentrations et de croix pour les fréquences de quantification. Les résultats inférieurs à la limite analytique ont été substitués⁵.

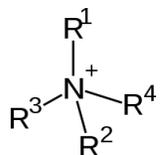
CIP=ciprofloxacine, fluoroquinolone ; SMX=sulfaméthoxazole, sulfamide ; TMP=triméthoprim ; ERY=érythromycine, macrolide ; FLU=fluméquine, quinolone ; OTC=oxytétracycline, tétracycline ; EUT=eaux usées traitées ; ESU=eau de surface ; ESO=eau souterraine ; N=nombre d'échantillons ; MS=matières sèches.



Les rapports de dosages entre ATB et désinfectants sont de deux à trois ordres de grandeur

ATB, Unité : ng/l

QAC, Unité : µg/l



QAC : Ammoniums quaternaires

Les trois CAQ les plus fréquemment détectés dans les environnements naturels sont les composés de diméthyle dialkyle ammonium (DADMAC) (ayant des longueurs de chaîne alkyle de C8 à C18), de triméthyle alkyle ammonium (ATMAC) (C12-C18) et d'alkyle diméthyl benzyle ammonium (ADBAC) (C12-C18)

Matrice environnementale	Concentrations	
	QAC ^a	Triclosan ^b
Eaux de surface	1 - 19 µg.L ⁻¹	1,4 - 40 000 ng.L ⁻¹
Eaux usées de STEU		
Brutes	330 - 4 920 µg.L ⁻¹	20 - 86 161 ng.L ⁻¹
Traitées	0,6 - 24 µg.L ⁻¹	23 - 5 370 ng.L ⁻¹
Sédiments de		
Rivière, lacs	5 - 3 100 ng.g MS ⁻¹	<100 - 53 000 ng.g MS ⁻¹
Mer	0 - 46 ng.g MS ⁻¹	0,02 - 35 ng.g MS ⁻¹
Boues d'épuration	250 - 1850 ng.g MS ⁻¹	580 - 15 600 ng.g MS ⁻¹
Sols ^c	0 - 1500 ng.g MS ⁻¹	0 - 1,8 ng.g MS ⁻¹

^a Données issues de la revue de Mulder *et al.* (2018); ^b du rapport SCENHIR (SCENHIR 2010); ^c Chen *et al.* (2011).

Tableau X. Synthèse, réalisée à partir des données produites par des équipes de recherche, des concentrations individuelles dans les eaux usées traitées urbaines pour les 15 antibiotiques quantifiés le plus grand nombre de fois dans les sources de contamination d'origine humaine en France. Le détail pour tous les antibiotiques est donné dans l'annexe 5.

ATB	Eaux usées traitées urbaines ^a en ng.L ⁻¹				
	N	% quantif	Méd	Moy	C _{Max}
Ciprofloxacine	103	48 %	50	417	6 080
Norfloxacine	17	94 %	60	143	700
Ofloxacine	26	92 %	100	215	960
Vancomycine	67	10 %	4	12	62
Azithromycine	6	100 %	277	434	800
Clarithromycine	12	100 %	113	225	840
Érythromycine	15	80 %	75	215	1 724
Roxithromycine	18	72 %	61	228	1 100
Spiramycine	6	100 %	68	100	200
Fluméquine	20	35 %	1	95	830
Sulfaméthoxazole	110	96 %	200	360	3 110
Sulfapyridine	7	100 %	60	119	396
Doxycycline	16	38 %	3	7	17
Tétracycline	15	73 %	5	6	14
Triméthoprime	22	77 %	66	117	460

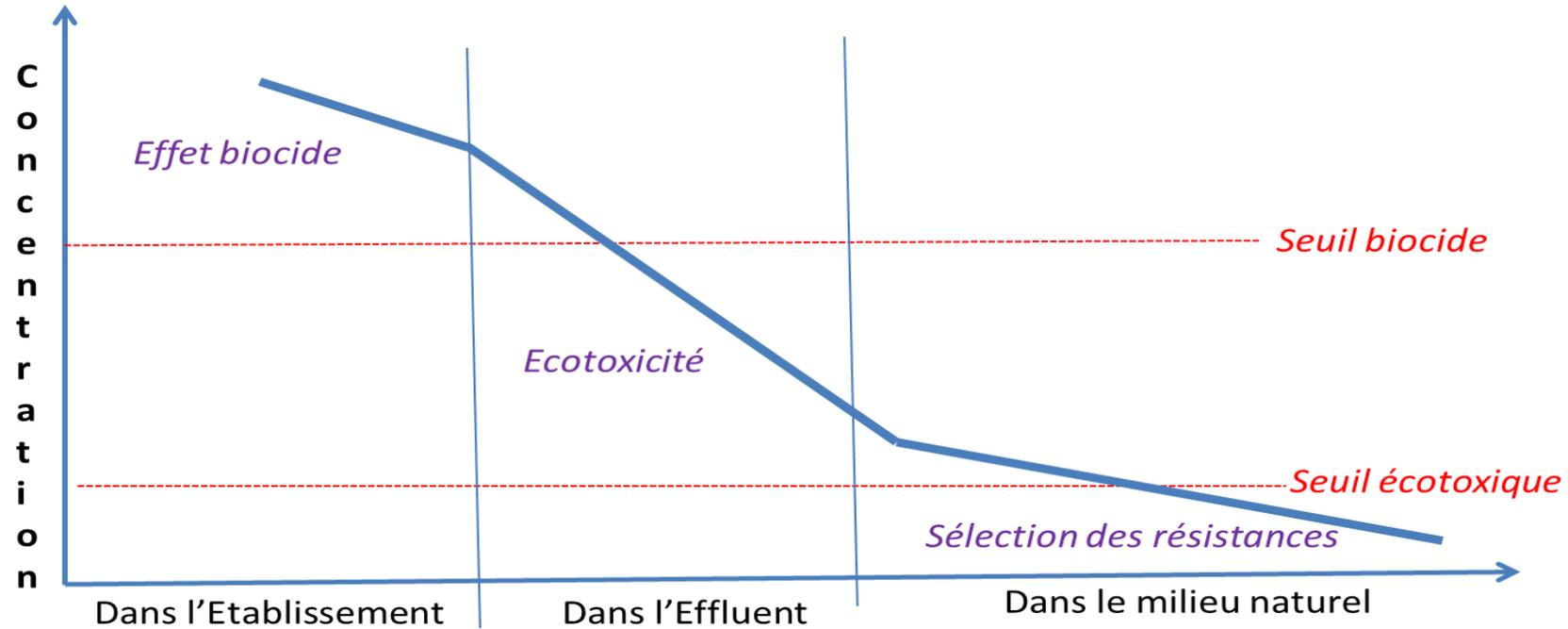
N=nombre d'échantillons ; % quantif=fréquence de quantification ; Méd=médiane ; Moy=moyenne ; C_{Max}=concentration maximale ; MS=matières sèches - (Tamtam 2008 ; Coetsier *et al.* 2009 ; Mullot 2009 ; Capdeville 2011 ; Loos *et al.* 2012 ; Oberlé 2012 ; Oberlé *et al.* 2012 ; Pasquini *et al.* 2013 ; Petit *et al.* 2014 ; Chiffre *et al.* 2016 ; Perrodin *et al.* 2016 ; SIPIBEL 2019). Les analyses ont été réalisées sur les échantillons filtrés.

Triclosan : Organochloré, PE, CMR ?

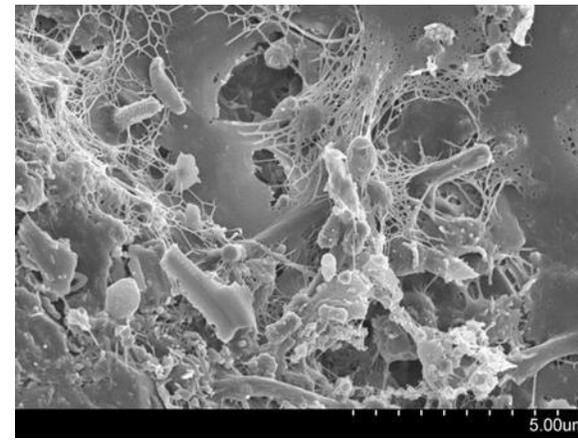


L'acquisition des résistances ne se produit pas sur le site d'emploi

SCHEMA DES EFFETS DES BIOCIDES SELON LEUR CONCENTRATION DANS LE RESEAU



Rôle des biofilms dans et du quorum sensing dans les échanges de matériel génétique mobile



Les conditions d'apparition des résistances aux désinfectants

Exposition à des concentrations subléthales

- Pas dans les sites et les conditions d'usage hospitalier

Durée longue de contact bactérie-biocide

- Absence de rinçage
- Faible biodégradabilité des biocides

Organisations bactériennes complexes

- Biofilms
- Station épuration
- Eaux stagnantes
- Rôle des pseudomonacées

ARGs in wastewater



Agricultural wastewater

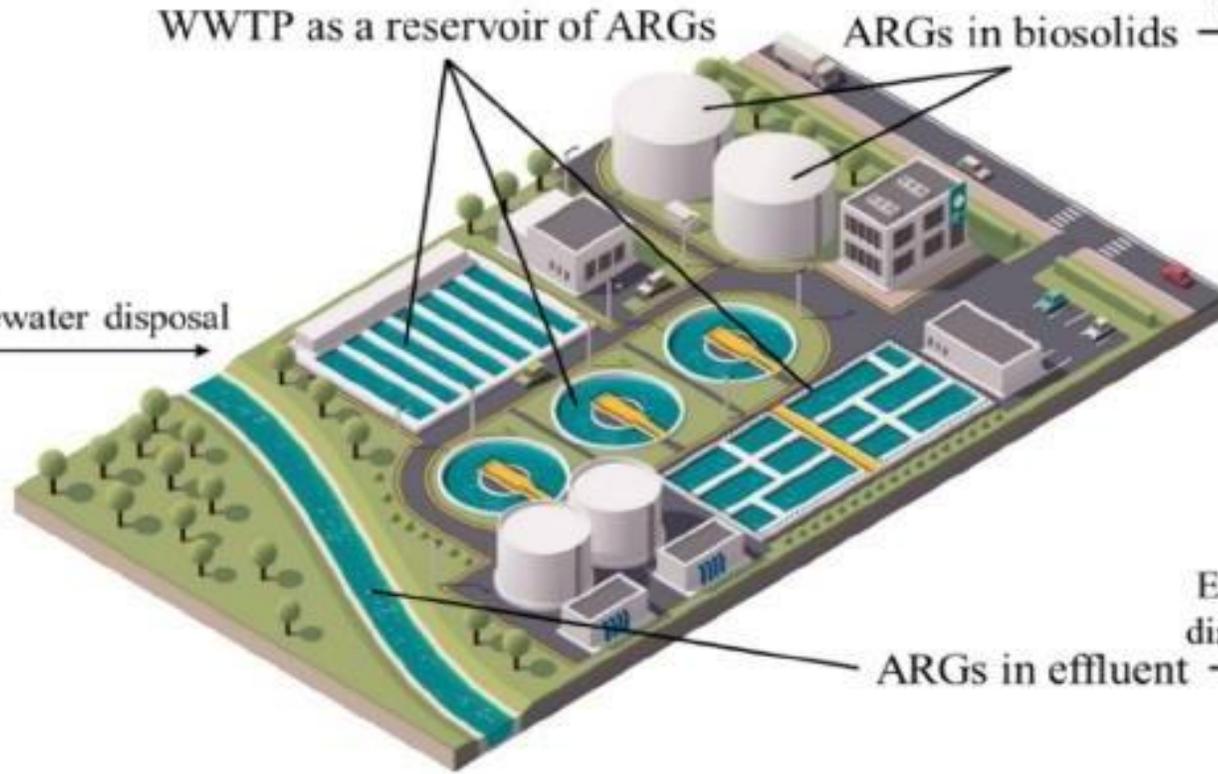


Municipal wastewater



Hospital wastewater

Wastewater disposal



ARGs come in contact with human

Biosolids reuse



Exposure in agriculture



Consumption of contaminated food

Effluent discharge



Exposure in natural environment

ARGs in food

Fig. 3. Impact routes of antibiotic resistance genes (ARGs) on humans.

Urban wastewater: Council adopts new rules for more efficient treatment



Pour les agglomérations de 100 000 équivalents habitants (e.h.) et plus, les États membres devront s'assurer, d'ici le 1er janvier 2025, que la résistance antimicrobienne soit surveillée au moins deux fois par an aux entrées et sorties des eaux usées urbaines.

Protocolle expérimental de quantification de marqueurs par qPCR

Validation inter-laboratoire de la méthode

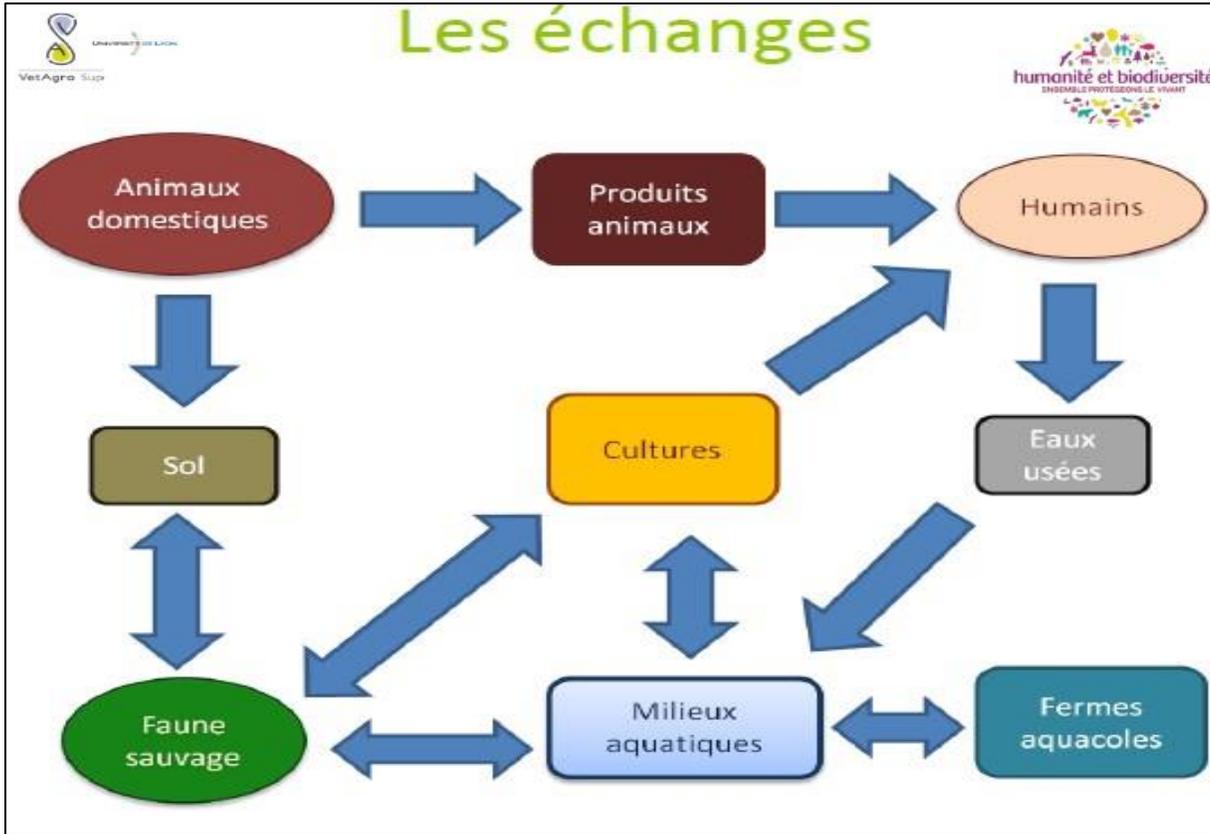


Int1
ARN 16S
aacA4
aadB
aadA



Int1
ARN 16S
aadA
blaCTX M1
vanA
ermB

Voies de dissémination des résistances bactériennes dans l'environnement



Réservoir animal : la faune sauvage

E. coli BLSE

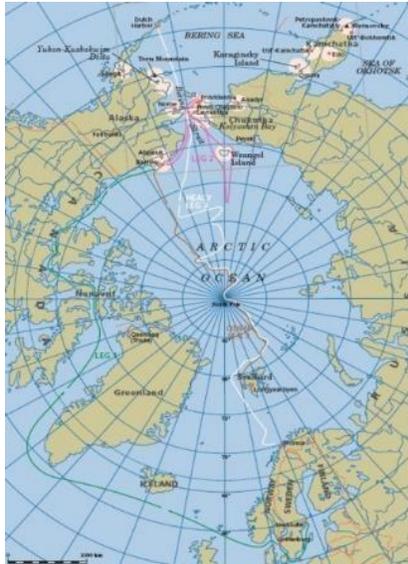
S. enterica typhimurium penta-résistante

MRSA

K. Pneumoniae BLSE...

Dans l'arctique

Marion Vittecoq & François Renaud

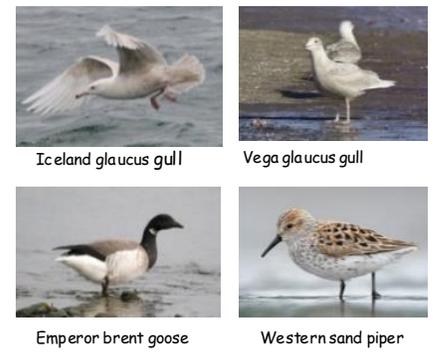


Les espèces sauvages deviennent porteuses et vectrices : **Diffusion One health**

Dissemination of MDR into the artic : Beringia expedition 2005

8/97 (8.2%) birds with resistant GNB

Sjolund M et al. EID 2008



Gènes de résistance aux antibiotiques présents sur tous les glaciers du monde, sauf en Antarctique

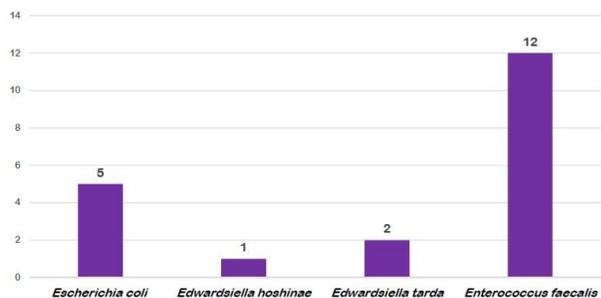
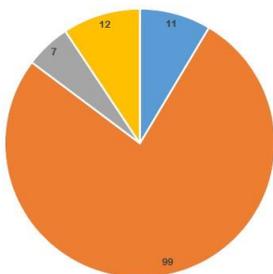
Ni chez les espèces animales, loin des bases scientifiques



Expédition « Antibiorésistance en Antarctique » janv 2023



Résultats : microbiologie conventionnelle



- Majorité de prélèvements positifs en culture
 - Faible proportion d'espèces d'intérêt (Entérobactéries, Entérocoques)
 - Principales espèces d'entérobactéries : *Escherichia coli*, *Edwardsiella* spp.
- Absence de phénotypes BLSE / EPC / VRE**

T. Segawa et al.

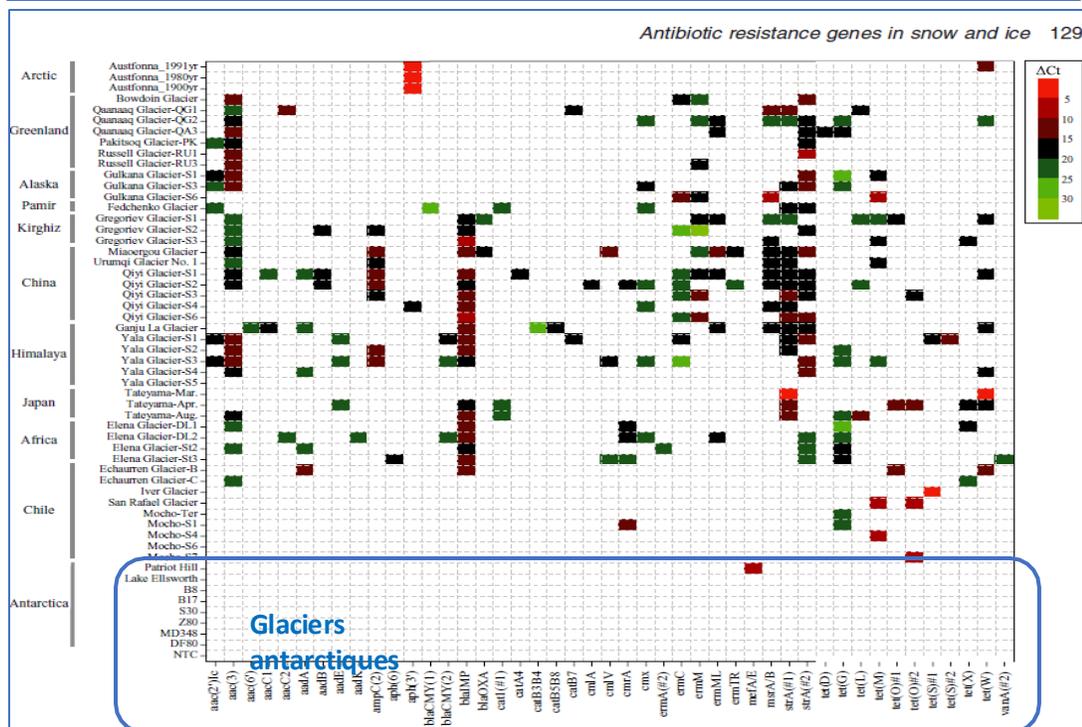
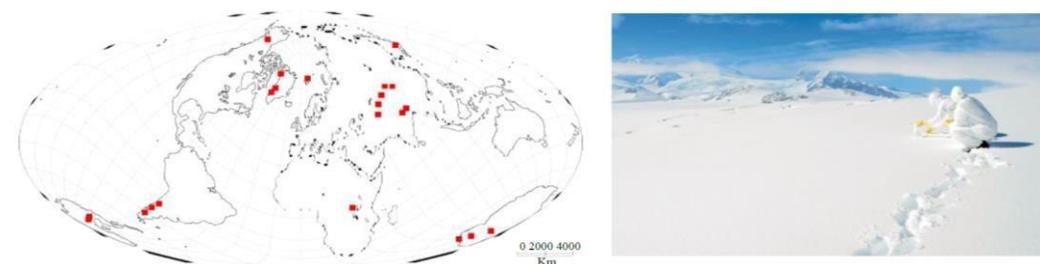


Fig. 2. Antibiotic gene expression in snow and ice samples. Dynamic array analysis of the expression of antibiotic resistance genes. A representative heat map of delta Ct values of signals is shown. Red and green indicate high and low expression respectively. White indicates no detectable signal. Specific target amplification (STA) was used to analyse gene expression using a BioMark 48 x 48 Dynamic Array (Fluidigm, USA) according to the manufacturer's instructions.

Lien désinfectants - antibiorésistance

Il existe des **preuves convaincantes que des mécanismes communs** qui confèrent la résistance à la fois aux biocides et aux antibiotiques sont présents chez les bactéries et que **ces bactéries peuvent acquérir des résistances** grâce à l'intégration d'éléments génétiques mobiles. Ces éléments portent des gènes indépendants qui confèrent des résistances spécifiques **aux biocides et aux antibiotiques**



2020

Les éléments trace métalliques et les biocides peuvent **co-sélectionner** une résistance aux antibiotiques par **résistance croisée** ou **co-résistance**

L'ANSES désigne ces ETM et biocides comme des « cosélecteurs » de gènes de résistance aux ATB

2009



Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks

SCENIHR

Assessment of the Antibiotic Resistance Effects of Biocides

Janvier 2009

Scientific Committees

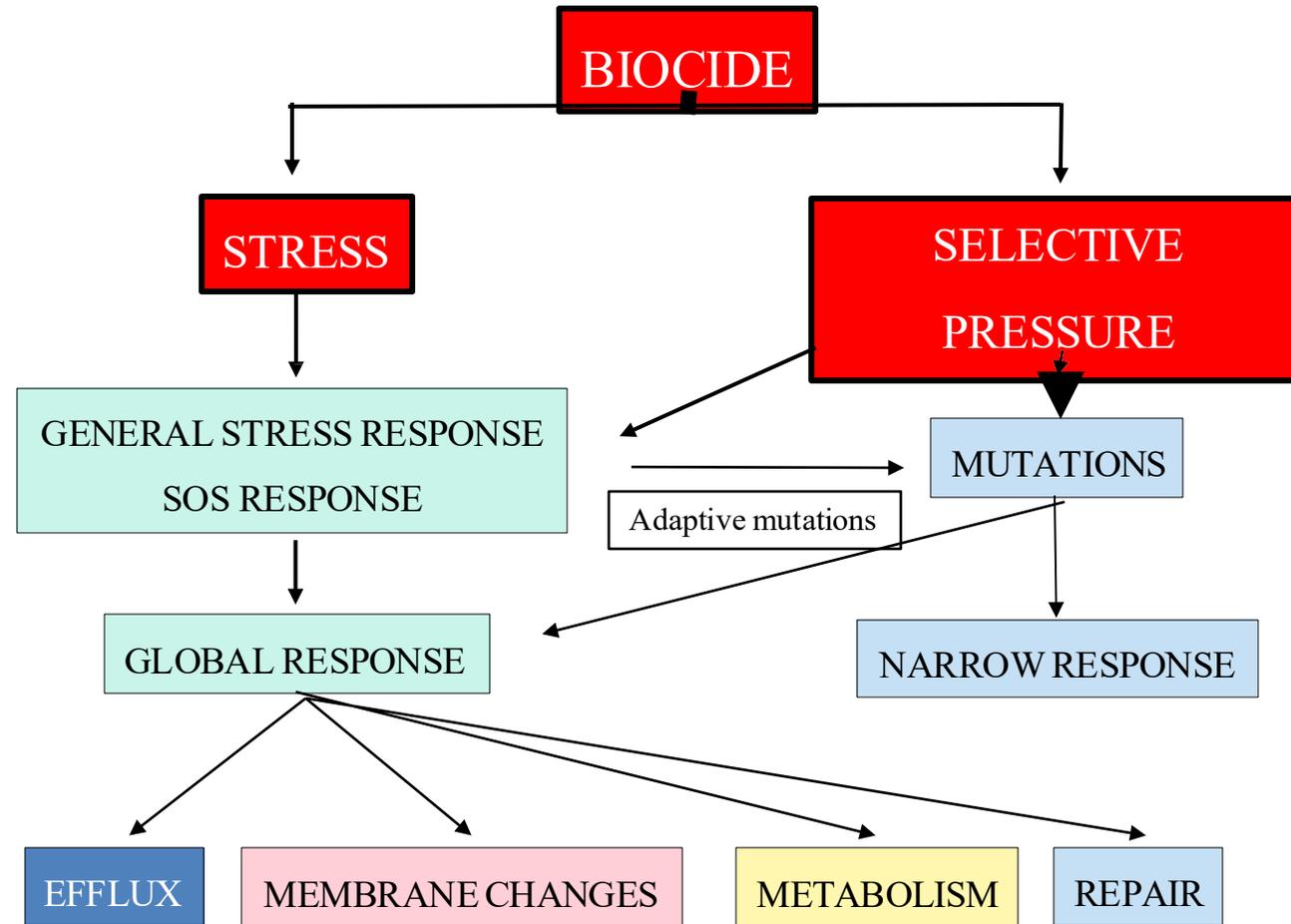
— on consumer products
— on emerging and newly identified health risks
— on health and environmental risks

Evaluation de l'effet des biocides sur les résistances bactériennes, SCENHIR, 2009

Résistances croisées désinfectants-antibiotiques

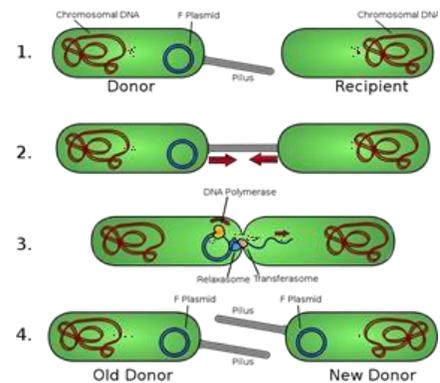
GENETIC BASIS FOR RESISTANCE & CROSS-RESISTANCE

Les bactéries déploient des stratégies de défense communes contre les agressions

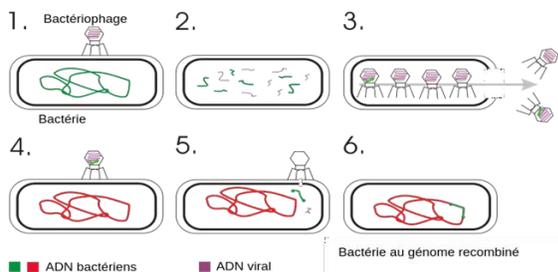


NB: La réponse au stress « biocide » augmente fortement la vitesse d'adaptation (>300 fois)

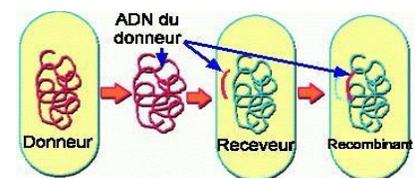
Conjugaison



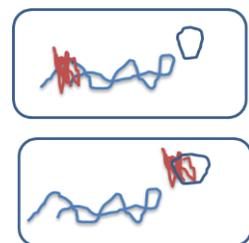
Transduction



Transformation



Translocation

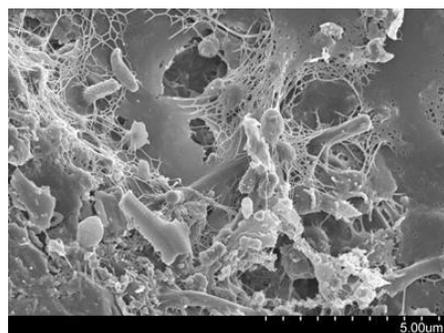


Le transfert horizontal de gènes de résistance

Entre bactéries provenant des différents microbiotes :
humain, animal, environnemental

dans l'environnement hospitalier, dans le milieu naturel

notamment dans les stations d'épuration, un des
carrefours principaux d'échange de matériel génétique
entre les bactéries



Au sein des communautés bactériennes complexes
organisées en biofilm

Siège des communications entre bactéries via des signaux
moléculaires permettant l'expression collective de gènes
régulée par la taille de la population (Quorum sensing).

Horizontal gene transfer

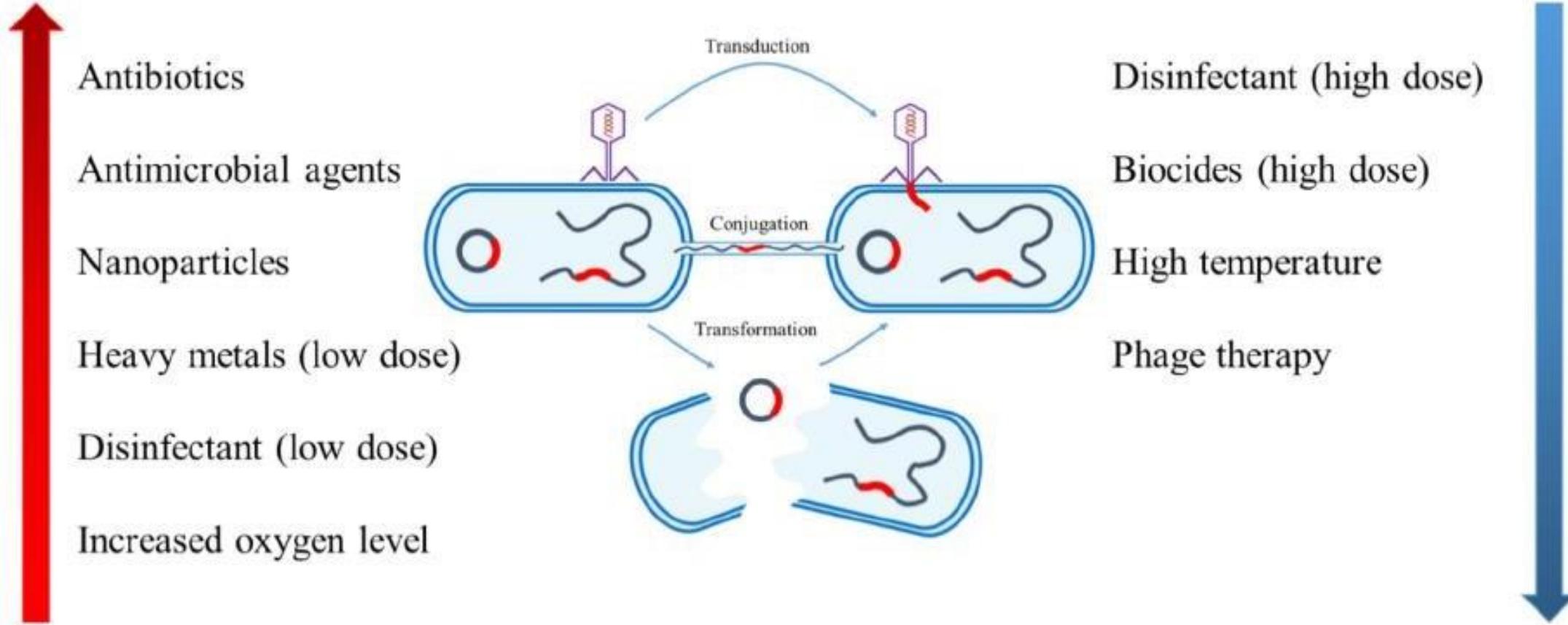


Fig. 5. Conditions that promote/reduce antibiotic resistance genes transfer in wastewater treatment.

La résistance au mercure, fossile réactivé

Famille du Tn 21

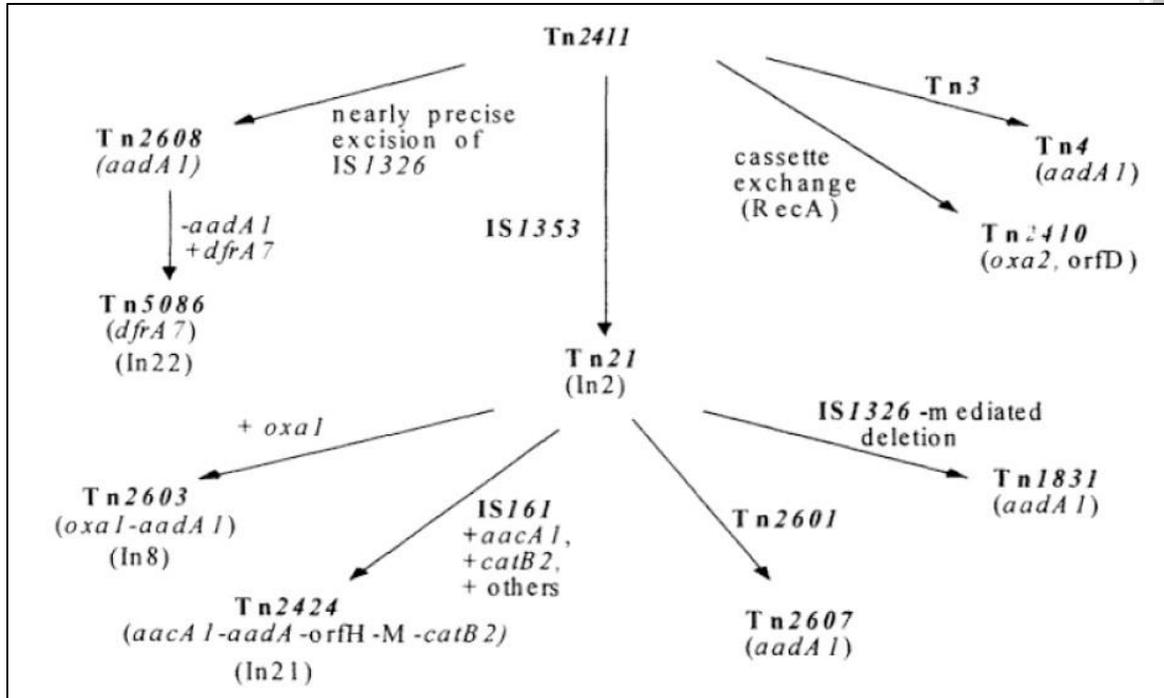


Figure 6. Evolution of the Tn21 transposon family.

A. The progenitor Tn2411 is proposed to have been created by insertion of an integron (InX) into an unknown mercury resistance transposon (TnX).

B. The relationships of all of the transposons in this group can then be explained by subsequent events including integration, excision or exchange of gene cassettes, insertion of transposons or insertion sequences, insertion-sequence mediated deletions or insertion sequence excision e.g. In2 and Tn21 are derived from InX and Tn2411 by acquisition of IS1353.

Transposons

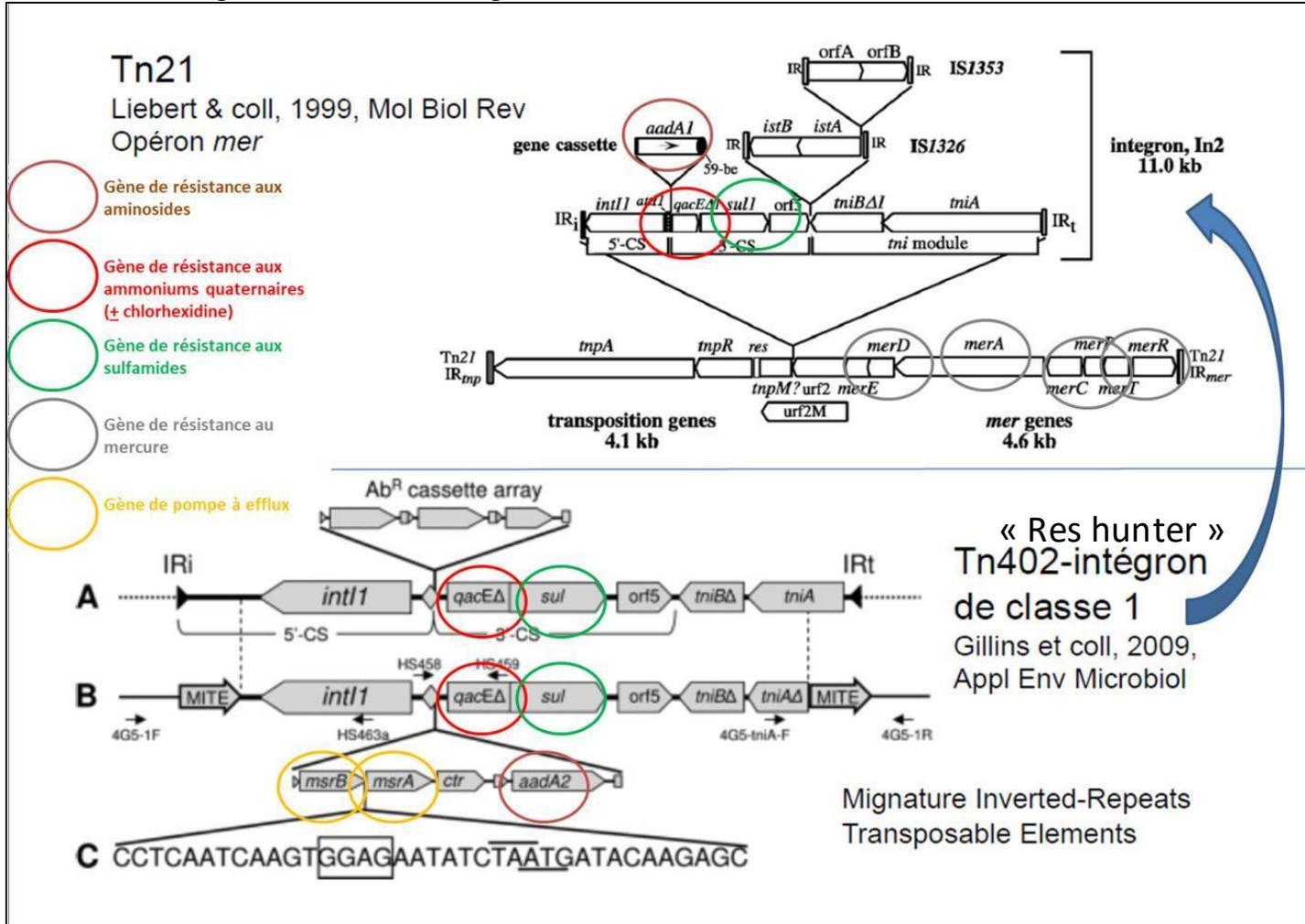
- Très anciens transposons codant pour la résistance au **mercure** (oxydé) : apparus avec l'oxygène dans l'atmosphère, -2,4 Ga
- Relai plus récent par antiseptiques contenant du mercure
- Evolution de ces transposons par captures successives de gènes de résistance sous pression sélective des antibiotiques
- Meilleur exemple : famille Tn21

Bases génétiques de l'acquisition des résistances croisées

Résistome global = 20 000 gènes (Liu & Pop, 2009, Nucleic Acid Res)

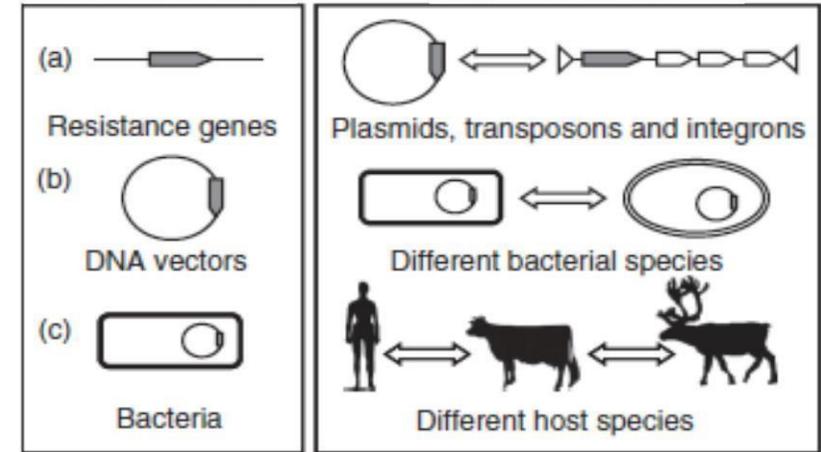
Unicité du monde microbien homme/animal/environnement

Mécanisme d'intégrations successives de gènes de résistances (P. Sansonetti, cours au Collège de France, 2015)



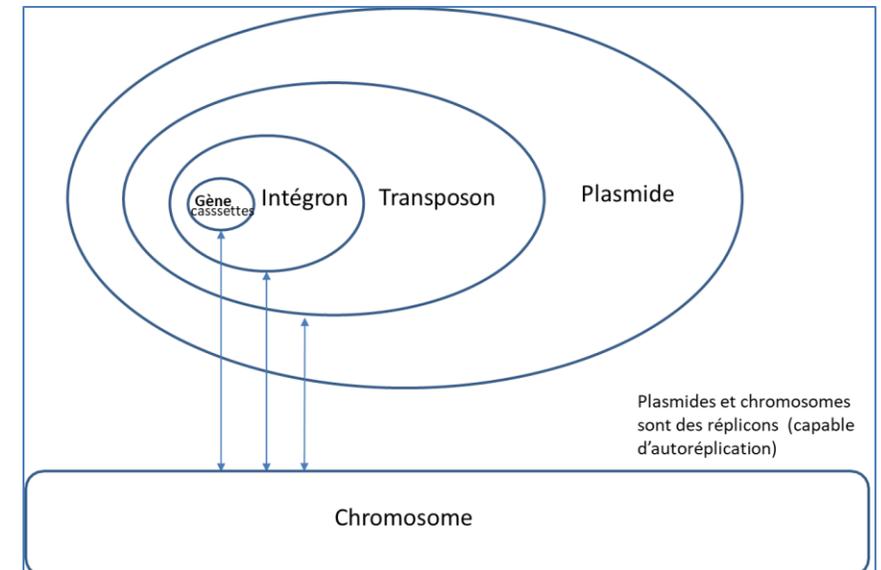
Unités de transfert

Vecteurs & receveurs

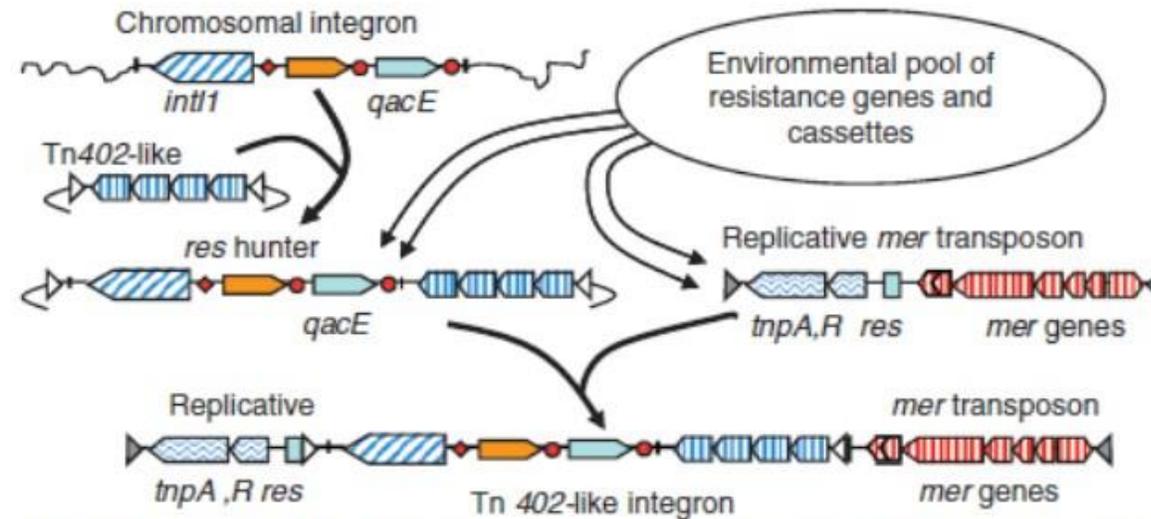


Différentes perspectives du mouvement et de la mobilisation de gènes assurant la résistance aux antibiotiques (Stokes et coll, 201, FEMS Microbial Rev)

Variété des **structures génétiques mobiles**



Modèle de construction séquentielle d'éléments génétiques "ultramobiles" au sein des bactéries à Gram - "contemporaines"



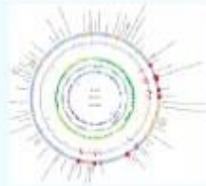
Les désinfectants ont sélectionné des gènes de résistance aux ammoniums quaternaires dans des intégrons de classe 1 avant les antibiotiques.

Cette structure s'est liée à Tn402 (Tn délété) et est devenue mobile. L'usage des antibiotiques y a amené le recrutement de gènes d'antibiorésistance.

En parallèle, la contamination de l'environnement microbien (naturelle et thérapeutique) par le mercure a permis le recrutement indépendant de gènes d'antibiorésistance en association avec la résistance au mercure. Les capacités de "res-hunting" (préférence d'insertion dans gène de la résolvasse (*res*) du transposon cible) de Tn402 ont permis de fusionner les système en un élément complexe.

Analysis of the Resistome of a Multidrug-Resistant NDM-1-Producing *Escherichia coli* Strain by High-Throughput Genome Sequencing^v

Laurent Poirel, Rémy A. Bonnin, and Patrice Nordmann*

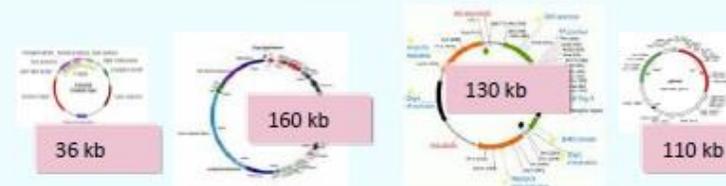


Chromosome

OmpC deficiency Multiresistance
OmpF deficiency Multiresistance

AmpC β -lactam R
cephalosporinase

GyrA, ParC Fluoroquinolone R

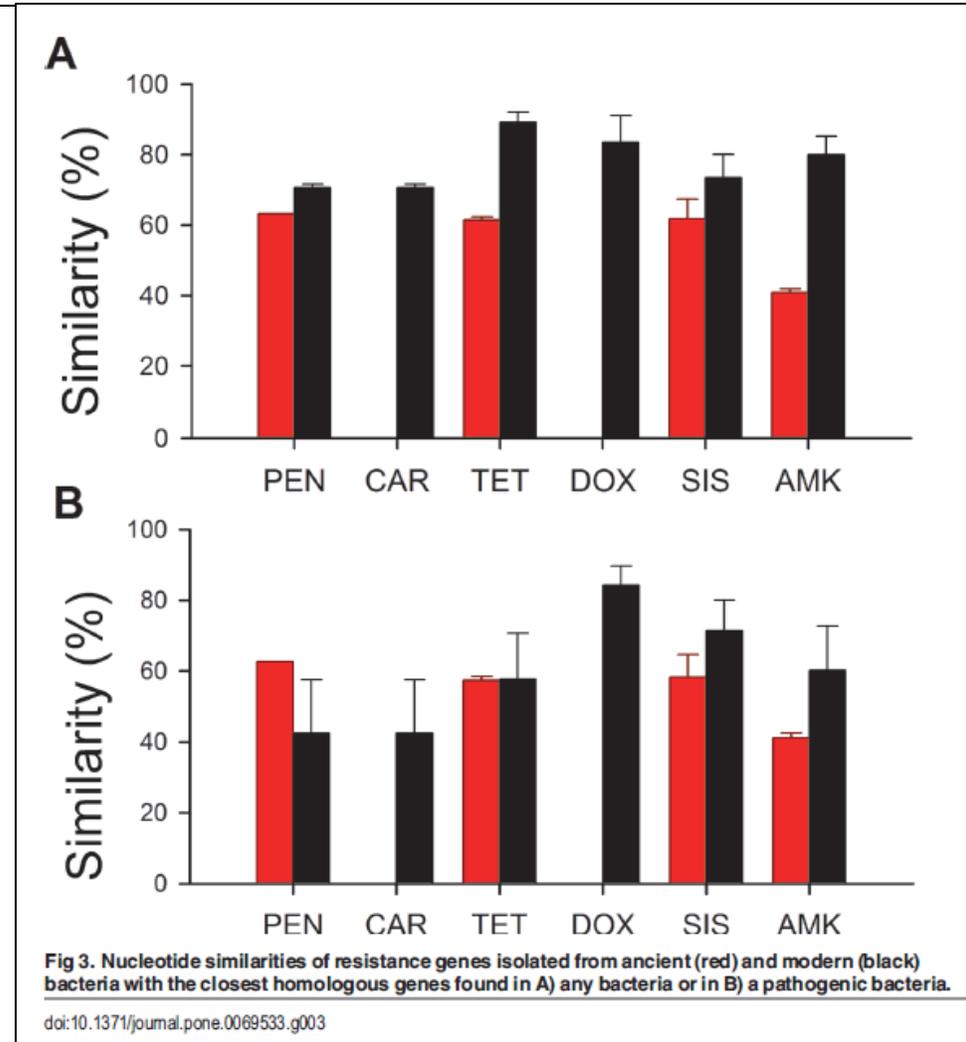
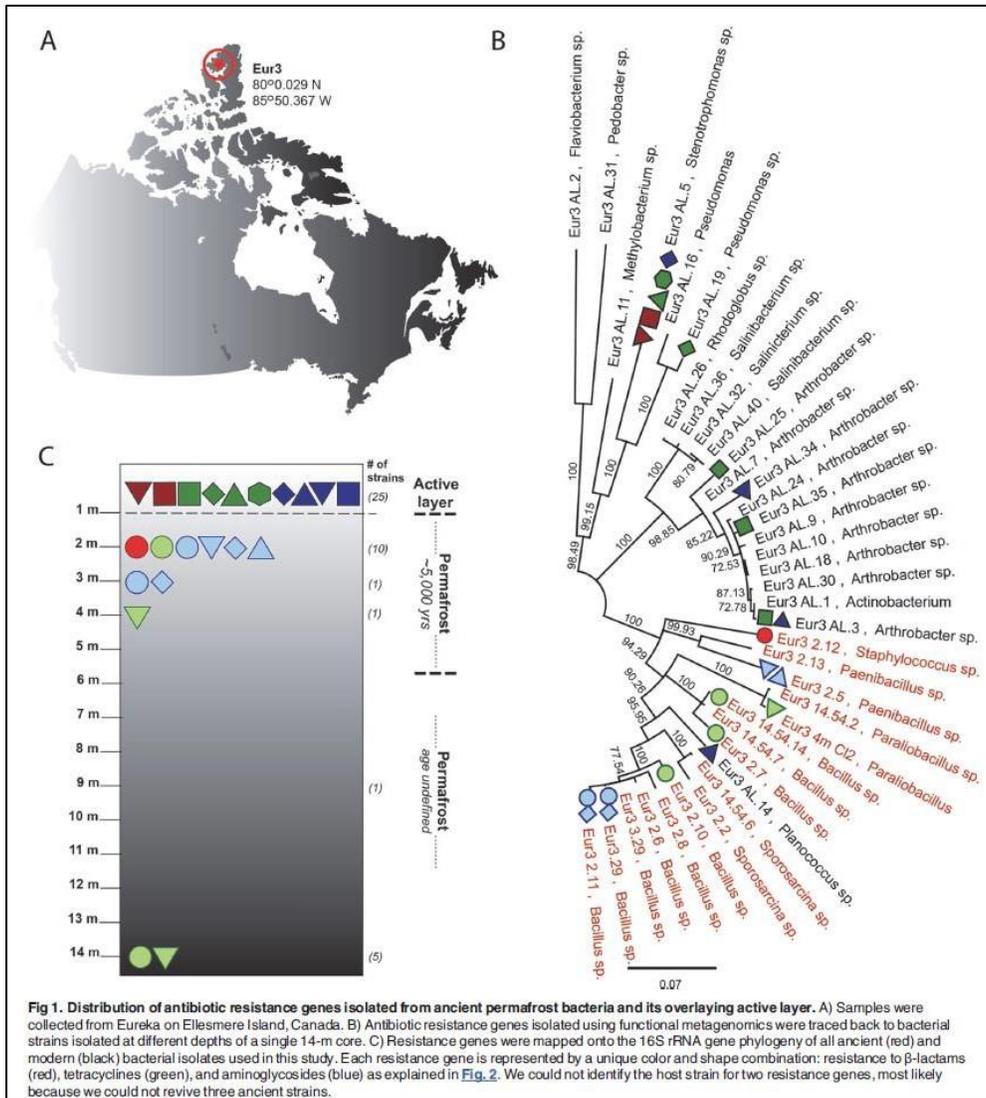


Plasmids

NDM-1, CTX-M-15 Broad-spectrum β -lactam R
TEM-1, OXA-1, OXA-9, OXA-10, Narrow-spectrum β -lactam R
ArmA, RmtB, AAC6' Broad-spectrum aminoglycoside R
AphA, AAC3'
Acetylase Chloramphenicol R
Ribosylase Rifampin R
QepA Quinolone R
ErmB, mel, mphB Macrolide R
BleMBL Bleomycin R
SulI Sulfamide R
Dhfr1, Dhfr 12 Trimethoprim R
QacE Quaternary ammonium R
merATPADE Heavy metals R

L'antibiorésistance ne date pas de l'invention des antibiotiques

Des bactéries vieilles de 5000 ans résistantes à nos antibiotiques de première génération



Perron GG, Whyte L, Turnbaugh PJ, Goordial J, Hanage WP, Dantas G, et al. (2015)

Functional Characterization of Bacteria Isolated from Ancient Arctic Soil Exposes Diverse Resistance Mechanisms to Modern Antibiotics. PLoS ONE 10(3): e0069533. doi:10.1371/journal.pone.0069533

Les intégrons de classe 1 sont une espèce invasive née dans une bactérie unique au début du XXème siècle

Sous pression du mercure industriel ?

Sansonetti, 2015

Gillings, 2017. Origines, expansion et diffusion des intégrons cliniques de classe 1

Diversité d'intégrons codant pour des enzymes de résistance, Gram -

Intégrons de classe 1

- Résistance aux β -lactamines**
 β -lactamases classes A, C, D
 β -lactamases classe B
- Résistance aux aminosides**
6' - acétyltransférases
3 - acétyltransférases
2'' - adénylyltransférases
3'' - adénylyltransférases
- Résistance au chloramphénicol**
acétyltransférases
mécanisme non enzymatique
- Résistance au triméthoprime**
dihydrofolate réductases
classes A et B
- Résistance à la rifampicine**
ADP-ribosyl transférases
- Résistance à l'érythromycine**
érythromycine estérase
- Résistance aux ammoniums quaternaires**

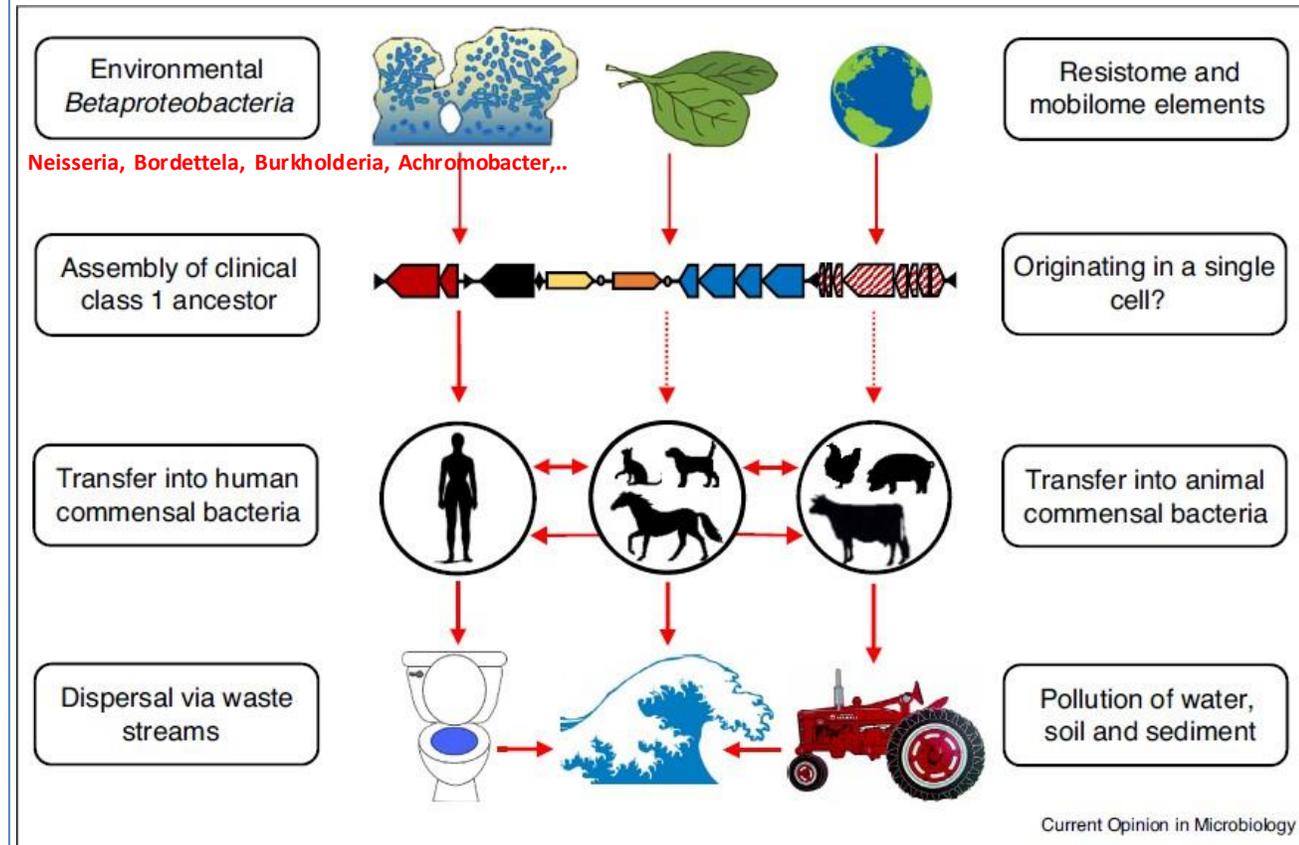
Intégrons de classe 2

- Résistance aux aminosides**
3'' - adénylyltransférases
- Résistance à la streptomycine**
acétyltransférases
- Résistance au triméthoprime**
dihydrofolate réductases
classes A et B

Intégrons de classe 3

- Résistance aux β -lactamines**
 β -lactamases classe B
- Résistance aux aminosides**
6' - acétyltransférases

Rôle des antiseptiques, en particulier des ammonium quaternaires, comme pression sélective ?



Current Opinion in Microbiology

L'ancêtre de l'intégron clinique de classe 1 a été assemblé à partir de divers éléments du résistome et du mobilome, provenant probablement de biofilms de bactéries associées aux plantes et de sols. La structure ancestrale s'est frayé un chemin vers les bactéries commensales via la nourriture ou l'eau. La colonisation initiale la plus probable s'est produite dans le microbiote intestinal humain, même si une voie animale ne peut être exclue. Les propriétés de l'élément nouvellement assemblé lui ont permis de se déplacer entre des emplacements sur différents plasmides et transposons, de se transférer entre diverses bactéries commensales et pathogènes et de se déplacer librement entre les hôtes animaux et humains. La pression de sélection continue, motivée par l'utilisation d'antibiotiques et d'antimicrobiens, a fixé des concentrations élevées de l'intégron dans le microbiote intestinal des humains et des animaux domestiques. Cela entraîne une dispersion généralisée des intégrons de classe clinique 1 via les eaux usées, les eaux usées et le fumier, de telle sorte qu'ils sont désormais devenus un polluant important des environnements naturels.

Activation des pompes à efflux

Pompes à efflux actives à la fois sur QAC et autres antibactériens

TABLE 2. EFFLUX PUMPS THAT HAVE BEEN SHOWN TO MEDIATE EXPORT OF BOTH QUATERNARY AMMONIUM COMPOUNDS AND OTHER ANTIMICROBIAL AGENTS

Name	Species	Antimicrobial agents exported	References
Plasmid-encoded efflux pumps:			
QacA	<i>Sta. aureus</i> and other staphylococci	BC, cetrимide, chlorhexidine	103, 109
OqxAB	<i>E. coli</i>	BC, triclosan, chloramphenicol, quinolones, trimethoprim, quinoxalines	42
Chromosomally encoded efflux pumps:			
MdrL	<i>L. monocytogenes</i>	QACs, macrolides, cefotaxime	115
MdeA	<i>Sta. aureus</i>	BC, fusidic acid, mupirocin, virginiamycin, novobiocin	51
MepA	<i>Sta. aureus</i>	BC, chlorhexidine, pentamidin, fluoroquinolones	52, 58
NorA	<i>Sta. aureus</i>	Cetrimide, BC, fluoroquinolones	59
AcrAB-TolC	<i>E. coli</i>	QACs, triclosan, chlorhexidine, ampicillin, chloramphenicol, nalidixic acid, tetracycline, rifampicin	74, 102
AcrAB-TolC	<i>Sa. enterica</i> serovar Typhimurium	Cetrimide, triclosan, chloramphenicol, quinolones	106
SdeAB	<i>Se. marcescens</i>	Cetylpyridin chloride, quinolones, chloramphenicol	85
SdeXY	<i>Se. marcescens</i>	BC, erythromycin, tetracycline, norfloxacin	23
MexCD-OprJ	<i>P. aeruginosa</i>	BC, chlorhexidine, quinolones, macrolides, tetracyclines, lincomycin, chloramphenicol, novobiocin, meropenem, most penicillins, most cepheems	85, 86, 95
PmpM	<i>P. aeruginosa</i>	BC, fluoroquinolones	43

BC, benzalkonium chloride; QACs, quaternary ammonium compounds.

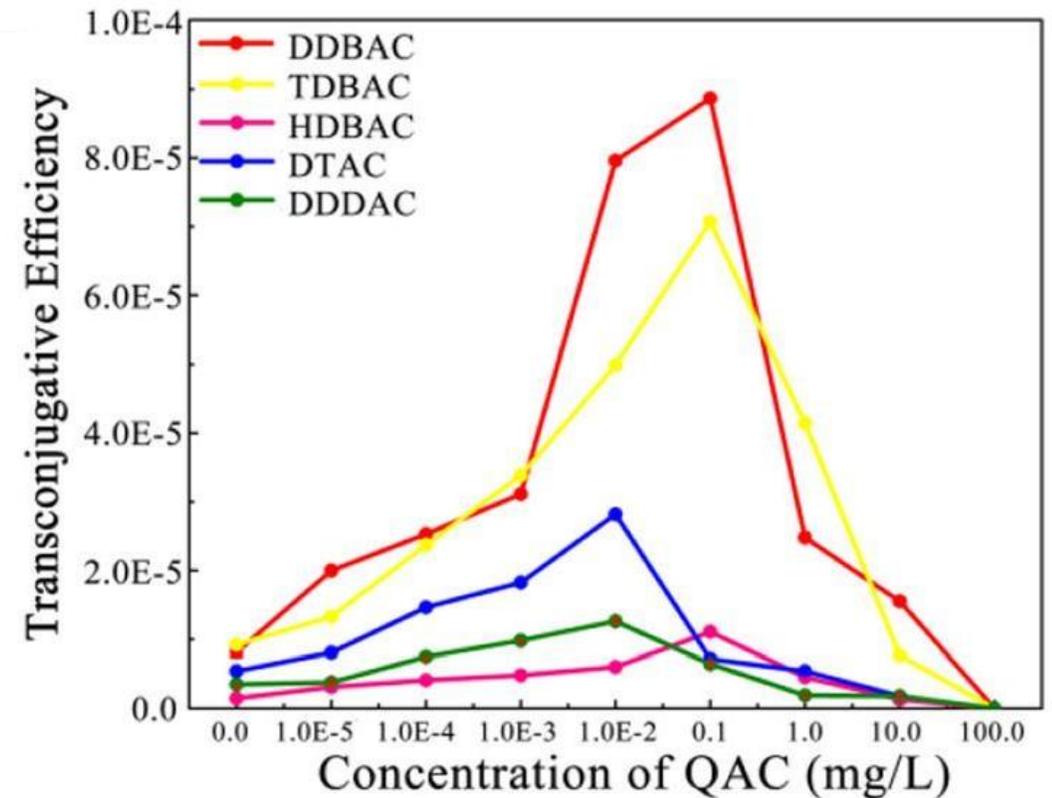
Les CAQ augmentent l'efficacité transconjugative des bactéries (accélération des échanges de plasmides porteurs de gènes de résistance)

La réponse au stress « biocide » augmente fortement la vitesse d'adaptation (x 300) (JY Maillard, 2017)

changes of transconjugative efficiency in bacteria under five QACs selection pressures

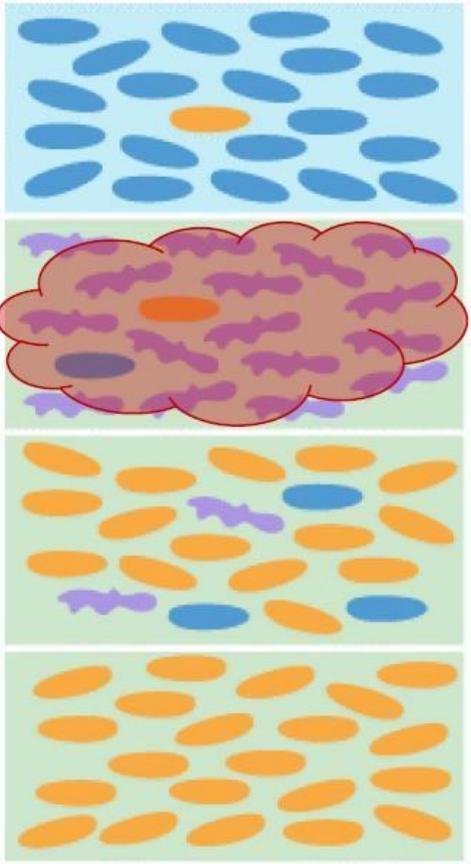
dodecyl trimethyl ammonium chloride,
didodecyl dimethyl ammonium chloride,
dodecyl dimethylbenzyl ammonium chloride,
dimethyl benzyltetradecyl ammonium chloride,
hexadecyl dimethylbenzyl ammonium chloride

DTAC
DDDAC
DDBAC
TDBAC
HDBAC

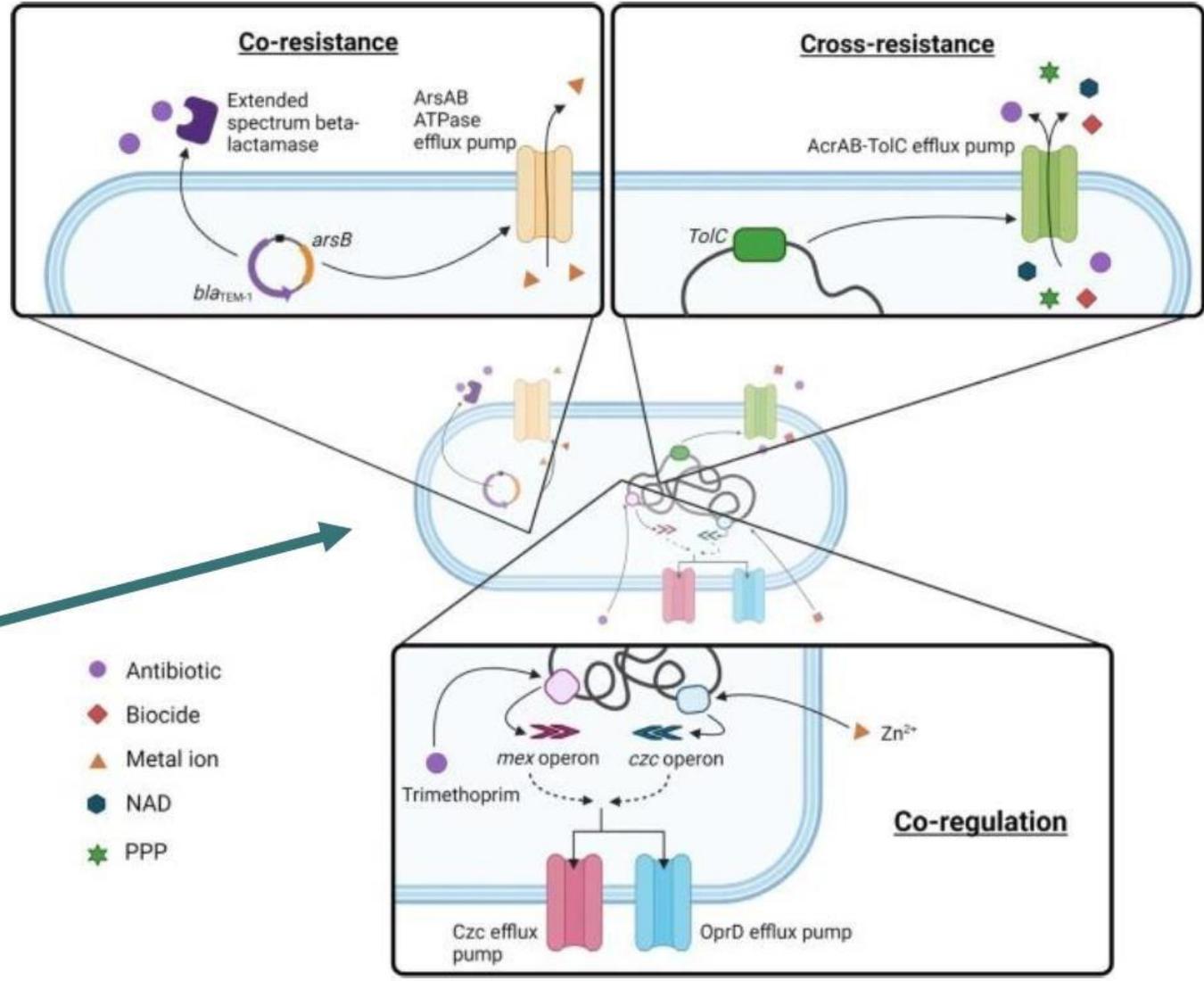


Mécanismes de co-sélection de résistance

Biocide

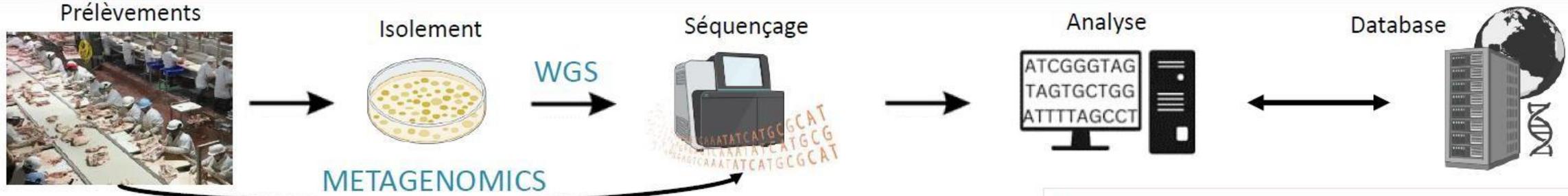


- Normal bacterium
- Resistant bacterium
- Dead bacterium



- Antibiotic
- Biocide
- Metal ion
- NAD
- PPP

Indicateurs de la co-sélection sur le terrain



Science of the Total Environment 944 (2024) 173888

Contents lists available at ScienceDirect

Science of the Total Environment

journal homepage: www.elsevier.com/locate/scitotenv

Association analysis of antibiotic and disinfectant resistome in human and foodborne *E. coli* in Beijing, China

Lu Yang^{a,b,1}, Xuan Wu^{b,d,1}, Guoquan Wu^{b,c,1}, Yige Wu^{b,c}, Hui Li^{b,d,*}, Bing Shao^{a,b,c,*}

Environment International 158 (2022) 106899

Contents lists available at ScienceDirect

Environment International

journal homepage: www.elsevier.com/locate/envint

Metagenomic evidence for co-occurrence of antibiotic, biocide and metal resistance genes in pigs

Xuanji Li^a, Christopher Rensing^b, Gisle Vestergaard^c, Manimozhiyan Arumugam^d, Joseph Nesme^a, Shashank Gupta^a, Asker Daniel Brejnrod^{c,*}, Søren Johannes Sørensen^{a,*}

Co-occurrence/
Co-localisation
de gènes de
résistance aux
biocides et
antibiotiques

nature communications

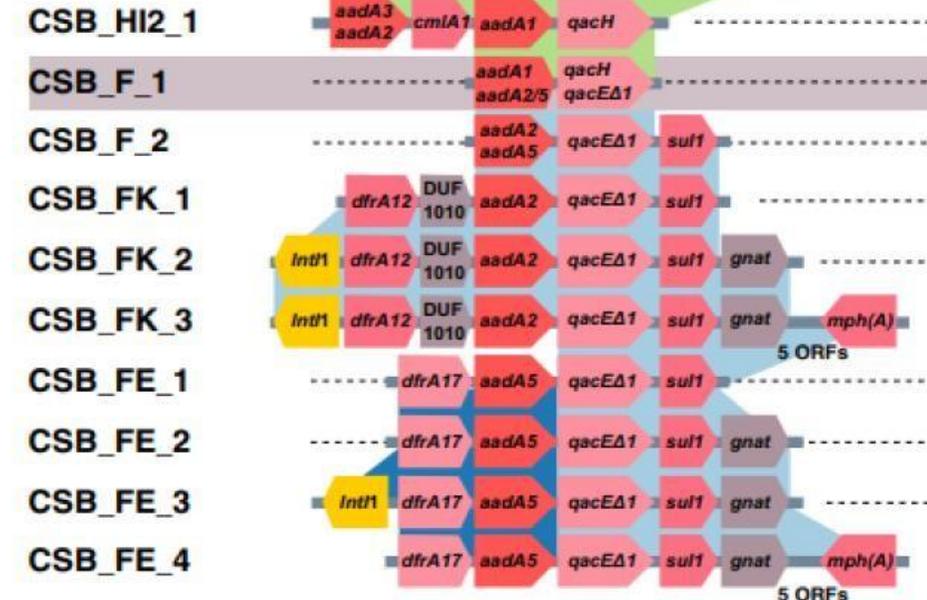
Article

<https://doi.org/10.1038/s41467-024-48352-8>

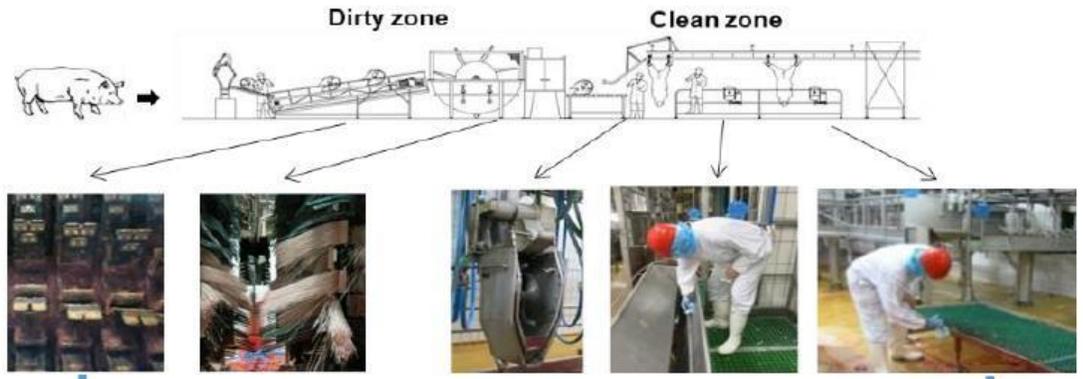
The evolution of antibiotic resistance islands occurs within the framework of plasmid lineages

Received: 17 April 2023

Yiqing Wang¹ & Tal Dagan¹



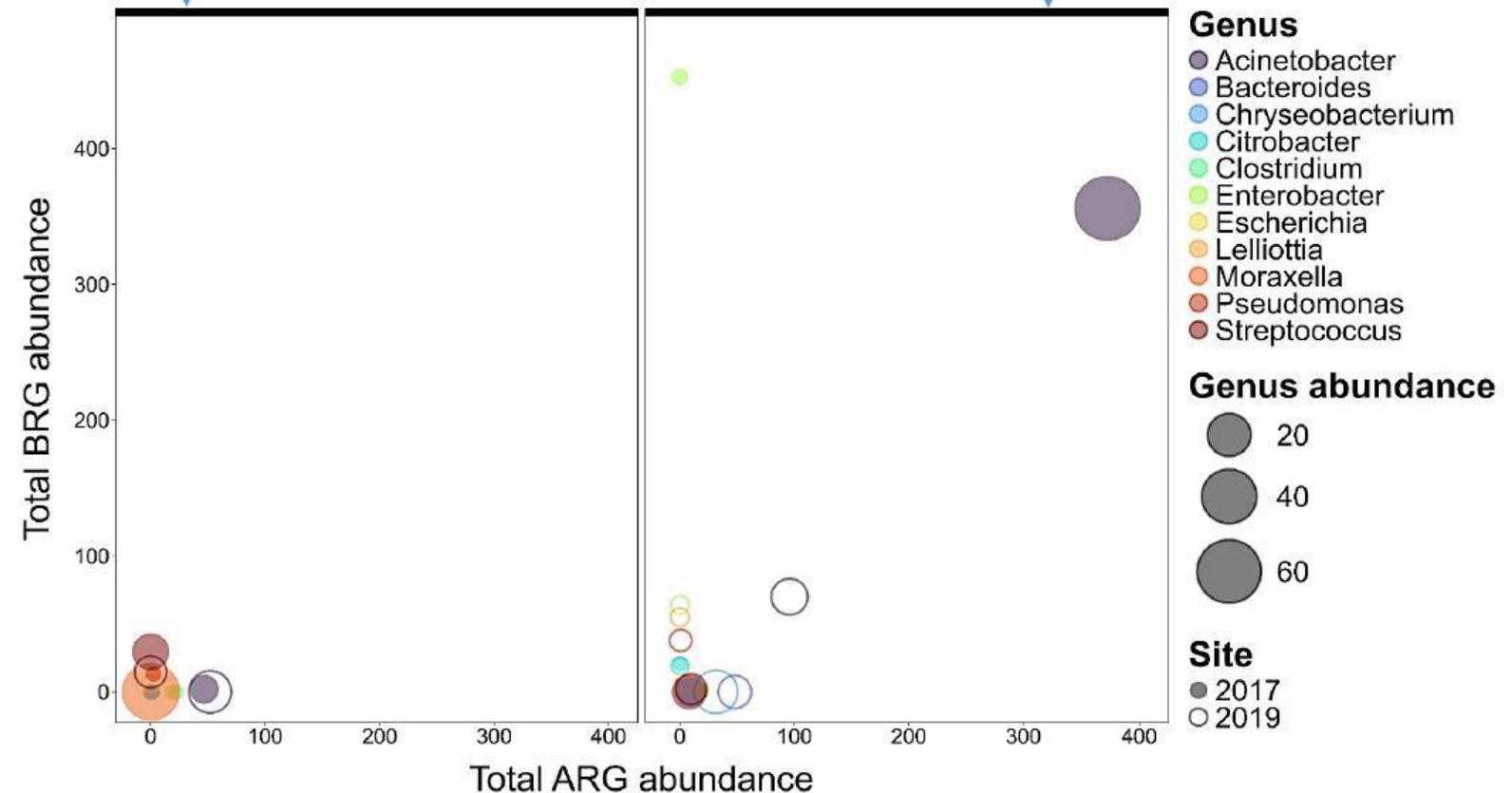
Un exemple d'étude en abattoir porcin



Campagnes de prélèvements en 2017 et en 2019

↓
METAGENOMICS

La désinfection favorise les BHR



Enrichissement de populations bactériennes avec une plus grande abondance de gènes de résistance en fin de chaîne (BRG et ARG)
→ *Acinetobacter*

MICROBIOLOGY

REVIEW

Charron et al., *Microbiology* 2023;169:001340
DOI 10.1099/mic.0.001340

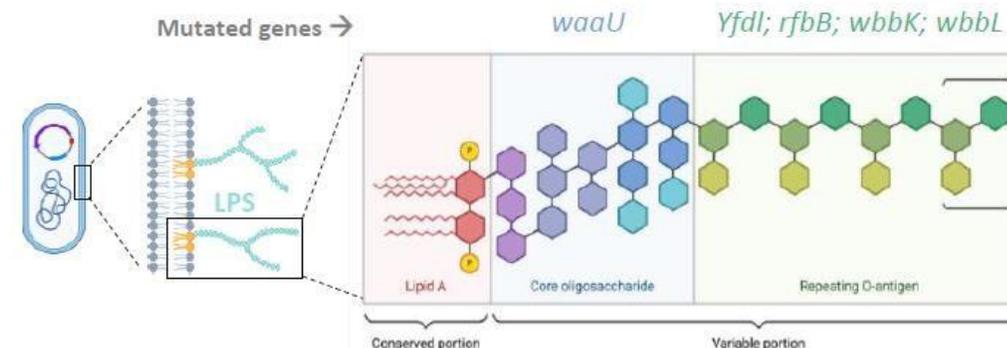


Biofilms as protective cocoons against biocides: from bacterial adaptation to One Health issues

Raphaël Charron^{1,2*}, Marine Boulanger¹, Romain Briandet² and Arnaud Bridier^{1,*}

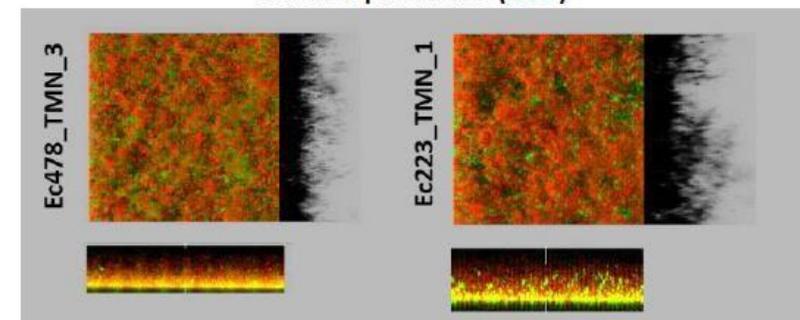


anr[®] agence nationale de la recherche
2022-2025



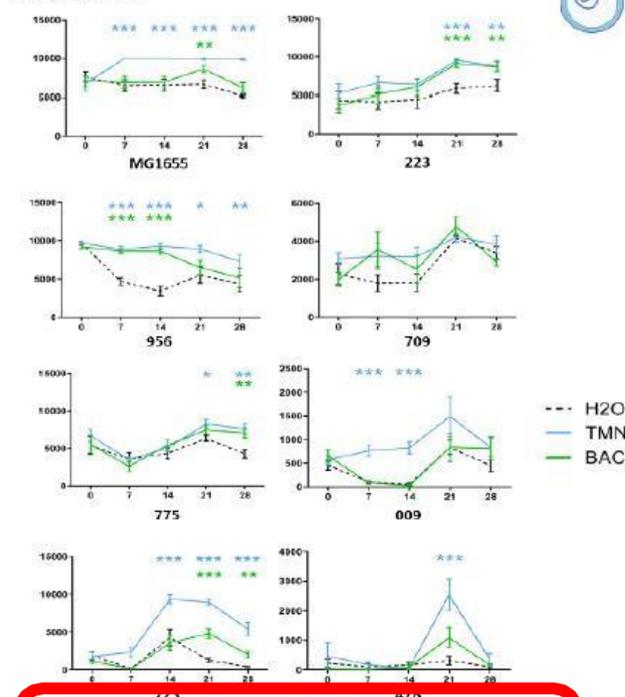
Les variants Rif^R émergeant en présence de TMN sont associés à des modulations récurrentes dans le LPS (antigène O) impactant la charge et la perméabilité membranaire

Co-culture des variants Rif^R (mCherry) et des souches parentale (GFP)



Une compétitivité accrue de certains variants Rif^R en biofilms: → recolonisation/dissémination +++

Quantité de variants résistants (UFC/ml)



Emergence de variants Rif^R favorisée en présence de triamine (TMN) et de chlorure de benzalkonium (BAC)

5 SA biocides

8 souches *E. coli*

Expo quotidienne /28 j

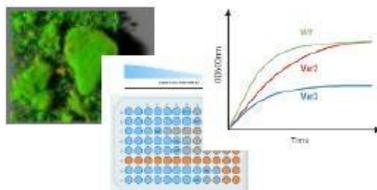


~200 variants résistants

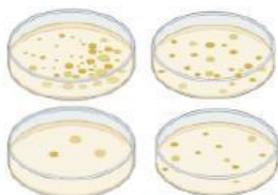
Analyse génomique

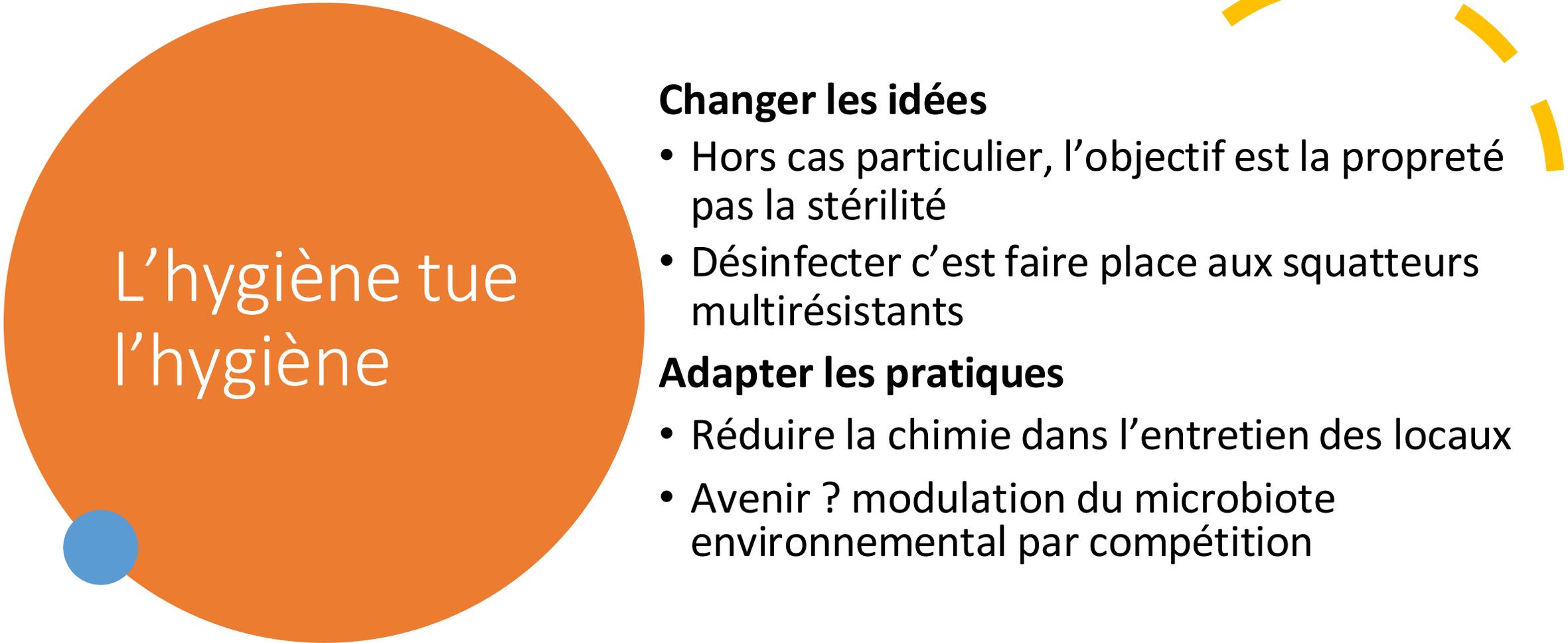


Analyse phénotypique



Géloses+ATBs





L'hygiène tue
l'hygiène

Changer les idées

- Hors cas particulier, l'objectif est la propreté pas la stérilité
- Désinfecter c'est faire place aux squatteurs multirésistants

Adapter les pratiques

- Réduire la chimie dans l'entretien des locaux
- Avenir ? modulation du microbiote environnemental par compétition



Avantages des détergents probiotiques (produits par des bactéries)

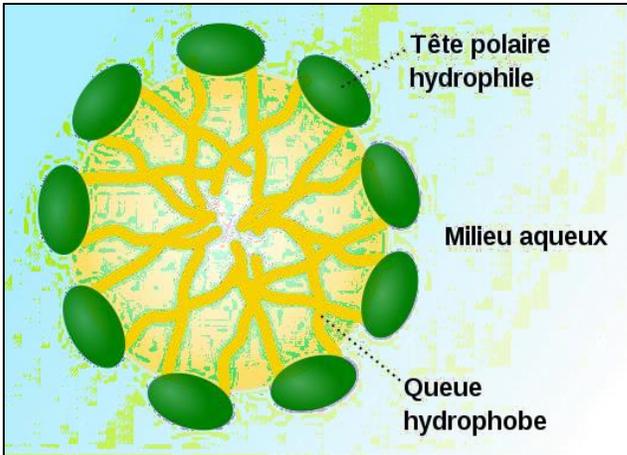
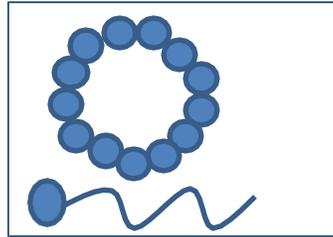
Biosourcé : issu de composants biologiques végétaux (ex : huile de palme) ou bactériens

Probiotique : issu de culture bactérienne et contenant des MO actifs

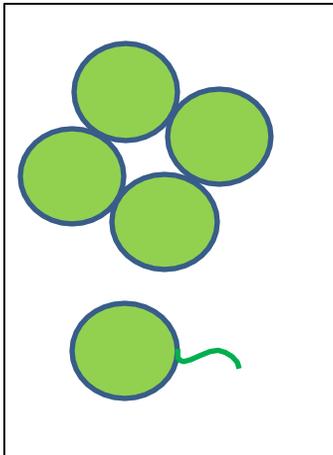
Les détergents biosourcés sont entièrement biodégradés
certains comportent des bactéries non pathogènes et compétitives avec les gram-

Les **micelles** enferment et emportent la saleté
Elle se forment dans l'eau à partir d'une concentration appelée Concentration Micellaire Critique

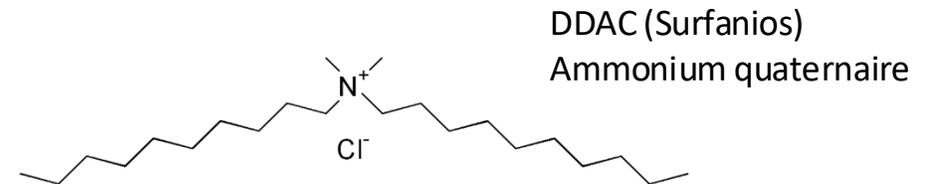
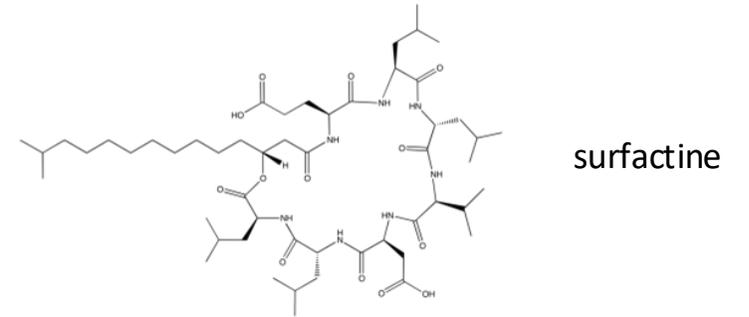
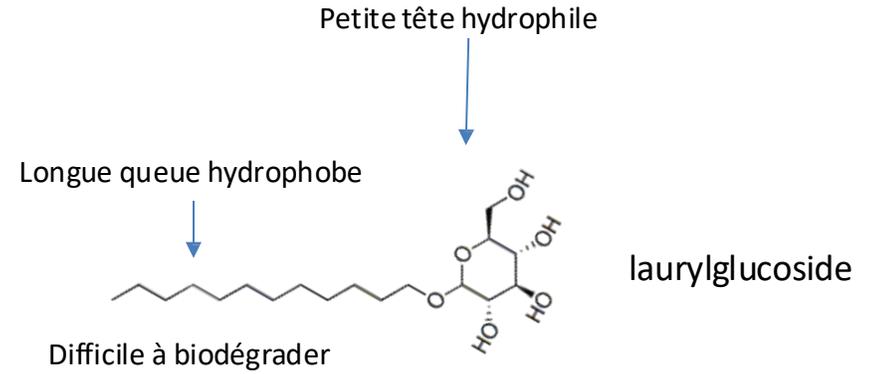
Les détergents issus de la **chimie du pétrole** forment des micelles nécessitant de nombreuses molécules car leur pôle hydrophile est petit



Les détergents **biosourcés** forment des micelles nécessitant moins de molécules car leur pôle hydrophile est grand : ils forment leurs micelles à concentration plus faible, et de plus leur biodégradabilité est meilleure du fait de leur origine biologique



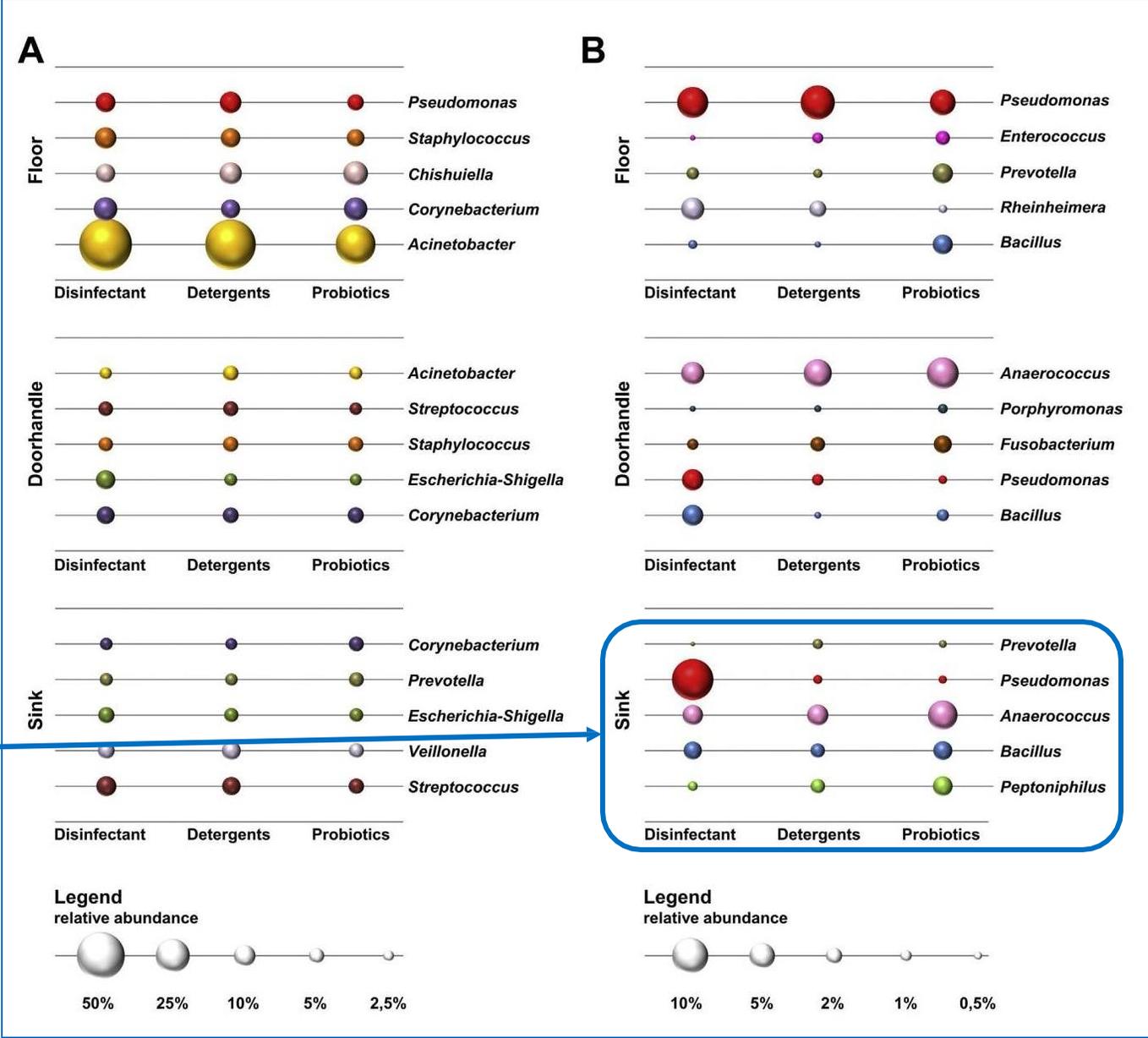
L'effet biocide dépend de la capacité d'interaction avec Les phospholipides membranaires



Comparaison de trois méthodes de nettoyage : désinfection, déterSION, probiotiques

Probiotiques : Forte réduction de la proportion de pseudomonas dans les siphons

Nota : au sein des biofilms les Pseudomonacées sont des plaques tournantes des échanges de matériel génétique mobile



Siphons de lavabo/auge

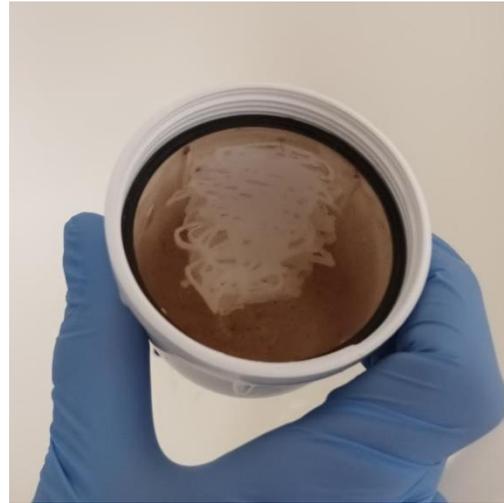
photos prise le 7/12/2022 (après 8 Semaines d'essai) + pour rappel: Siphons neufs - remplacés, le 12/10/2022 au début du test à J0.



CH01

NB: Biofilm épais rosé/brun
Forte odeur d'égout

USC du CH de Hyères
Secteur resté en Biocides:
Produit: Anios Premium



CH10



CH 237

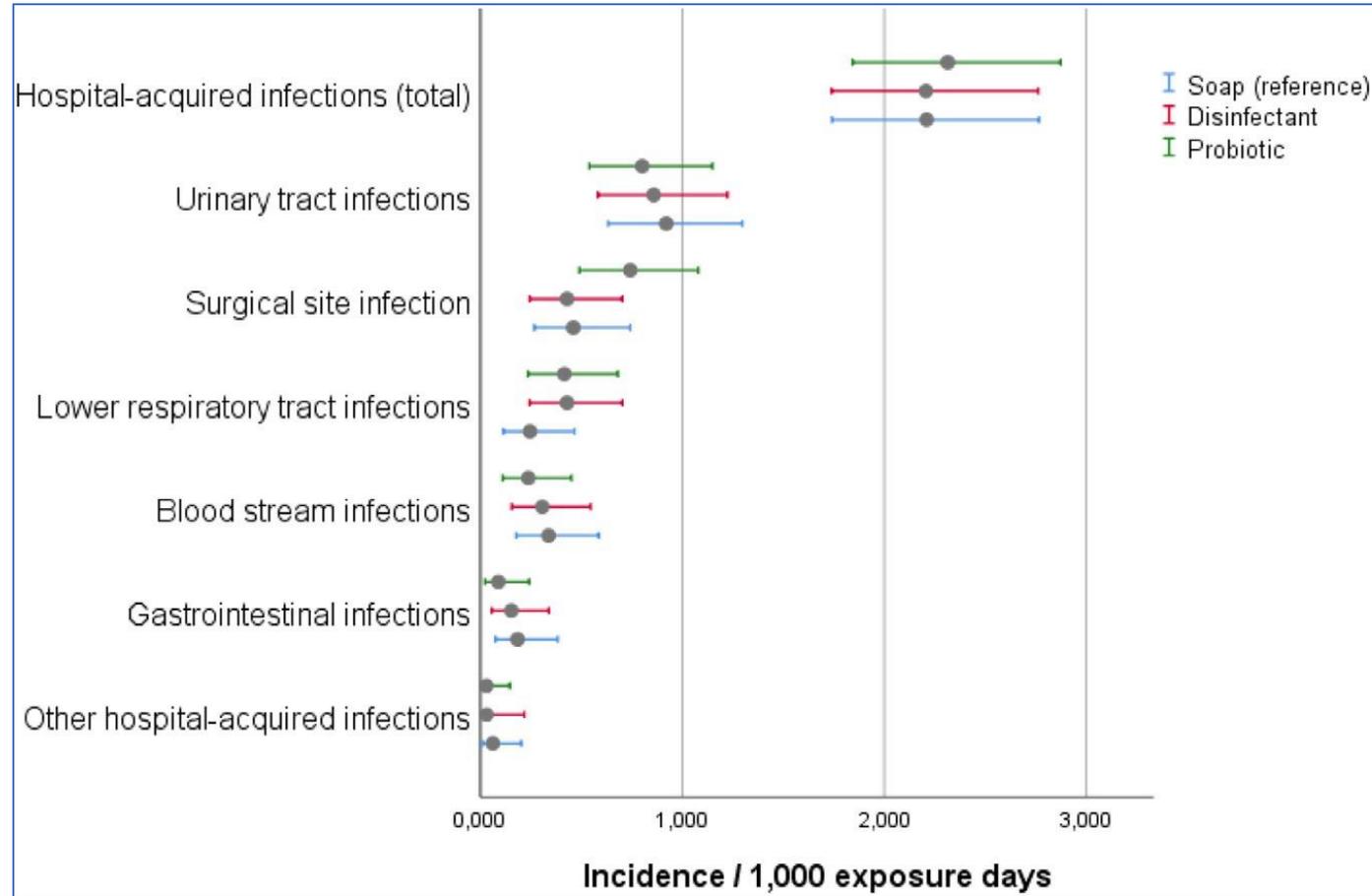
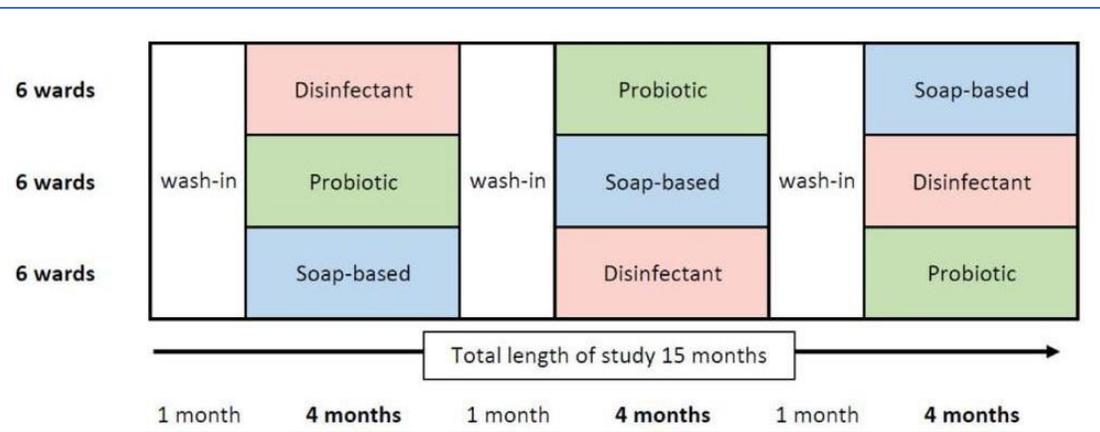
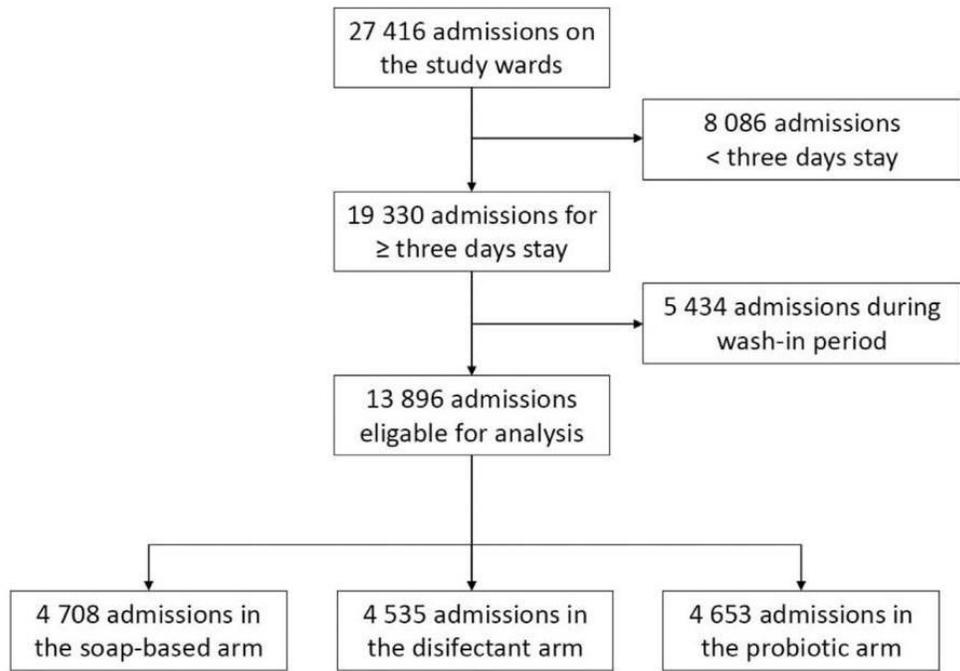
NB: Biofilm translucide/grisâtre
Absence de mauvaises odeurs

CSG2 du CH de Hyères
Secteur en détergent probiotique:
Produit: Probioway(HTS Bio)



CH235

IAS : Equivalence entre méthodes détergent / désinfection / probiotiques



Conclusion



Les désinfectants les plus utilisés favorisent la co-sélection, la diffusion et la transmission de la résistance aux antibiotiques

L'environnement, faune comprise, anthropisé ou non, héberge un résistome riche et évolutif

Des études sont nécessaires pour identifier les voies de transmission entre les divers réservoirs, en particulier humain

La consommation de biocides par tous secteurs d'activité est incomparablement plus importante que celle des anti-infectieux à usage thérapeutique. Les médecins ne sont pas seuls responsables.

Il est nécessaire d'explorer les pistes pour changer les pratiques à l'hôpital



La plus haute fonction
de l'écologie est la
compréhension des
conséquences

Frank Herbert, Dune, 1965