

Désinfectants

**Impacts sur la santé-environnement, l'antibiorésistance et la biodiversité
Alternatives et pistes de recherche**

Dr Philippe Carencio

Médecin hygiéniste

Praticien Hospitalier Honoraire CHU de Nice et Cpias PACA

Expert ANAP, AFNOR, CEN

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

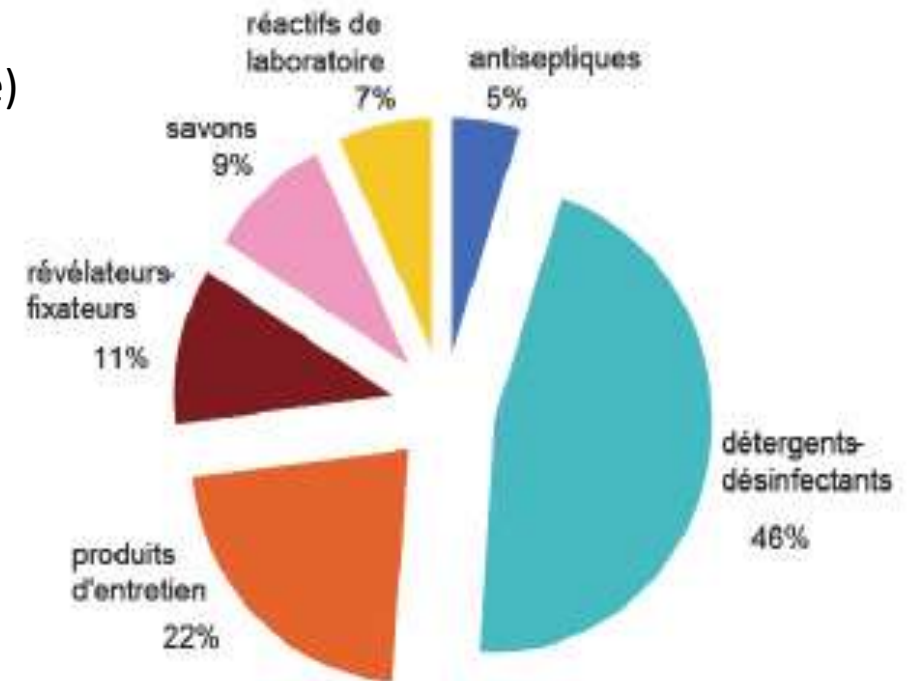


Figure 2 : Représentation des achats en volume de produits utilisés par les services de soins et les laboratoires au Centre Hospitalier du Havre en 1996 [Mansotte, 2000]

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

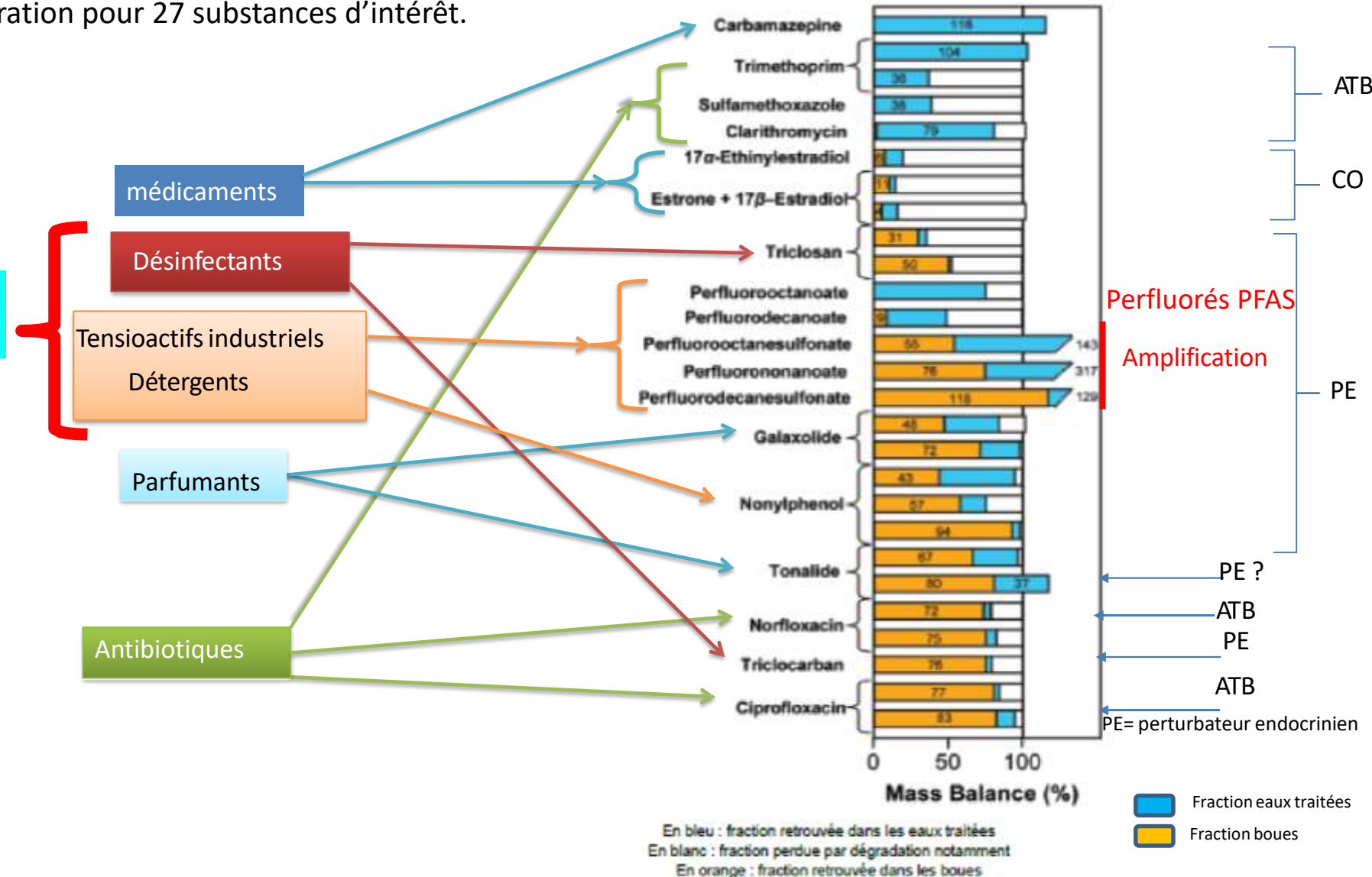
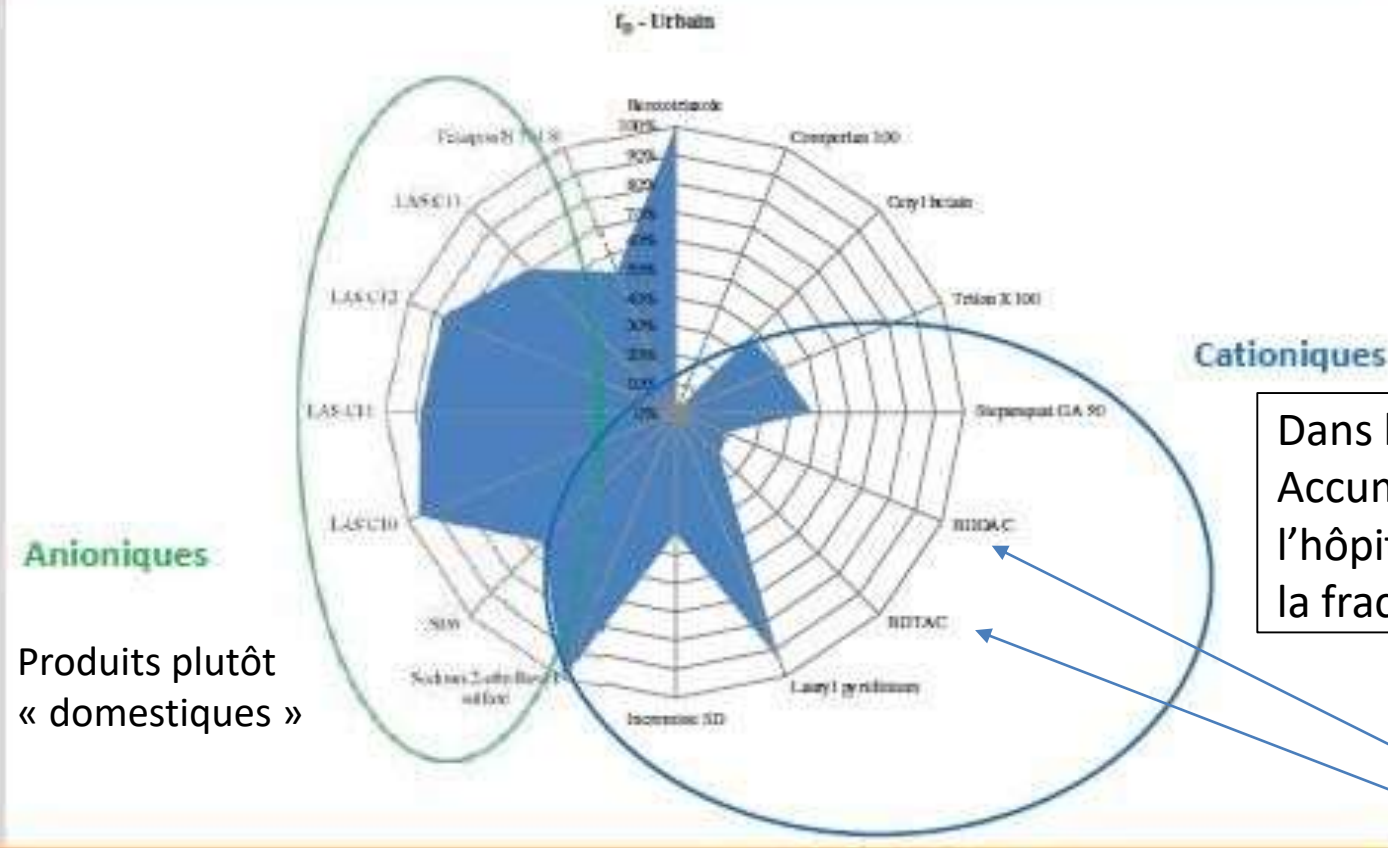


Figure 3 - 1. Compilation des bilans massiques pour des composés organiques des eaux usées publiés dans des revues à comité de lecture (d'après Heidler et Halden, 2008).

ATB=antibiotiques. CO=contraceptifs oraux. PE=perturbateurs endocriniens. D'après rapport ANSM-ANSES 2013

Attention à la notion d'épuration par les STEP

Partition dissous/particulaire



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.

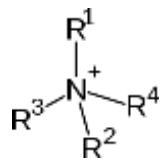
- **Anionique** : Sodium 2-ethylhexyl sulfate; Sodium dodecyl sulfate (SDS); LAS C₁₀₋₁₃; Texapon N 701 S
- **Cationique** : Didecylmethyl ammonium chloride (BDDAC); Diethylmethylbenzyl ammonium chloride (BDTAC); Stepanquat GA 90; Incromine SD; Lauryl pyridinium chloride
- **Zwitterionique** : Cetyl Bétaïne
- **Non-ionique** : Comperlan 100; Triton X-100
- **Agent dispersif** : Benzotriazole

Les dD les plus utilisés à l'hôpital

Dosages dans les milieux hydriques environnementaux et les sols

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

ATB, Unité utilisée : le ng/l
QAC, Unité utilisée : le 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.

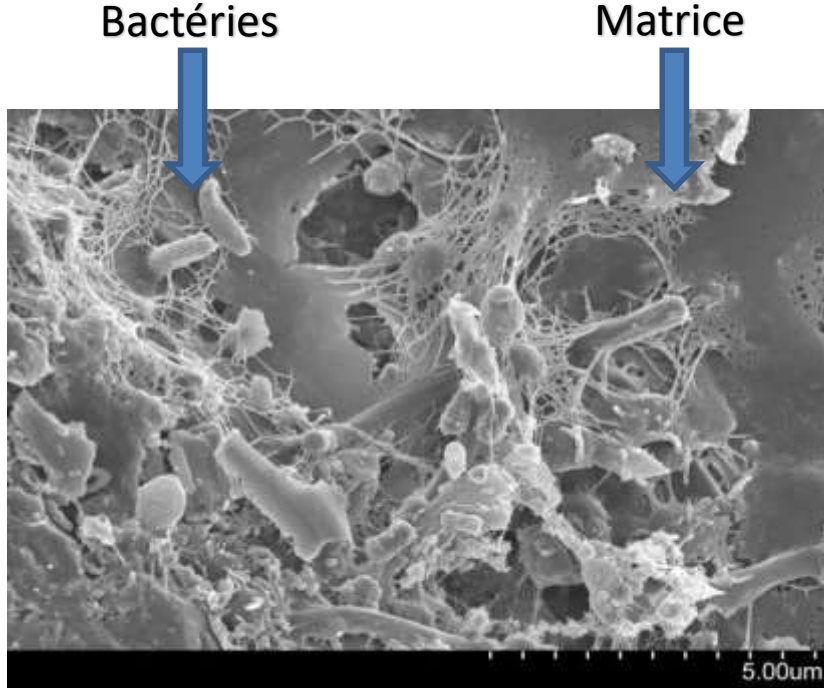
ATB	Eaux usées traitées urbaines ^a				
	N	% quantif	Méd	Moy	C _{Max}
Ciprofloxacine	103	48 %	50	417	6 080
Norfloxacine	17	94 %	60	143	700
Ofloxacine	26	92 %	100	215	960
Vancomycine	67	10 %	4	12	62
Azithromycine	6	100 %	277	434	800
Clarithromycine	12	100 %	113	225	840
Érythromycine	15	80 %	75	215	1 724
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 ?



Composition de la matrice du biofilm + chimiofilm



Le biofilm est imperméable aux :

- Antibiotiques
- Antiseptiques
- Désinfectants

- Biofilm : Communautés bactériennes en relations complexes (coopération, antagonismes) partageant des ressources et des matériels génétiques
- Matrice : Substance produite par les bactéries ou par l'hôte si tissu vivant, constituée de **Polysaccharides**, lipides, protéines, ADN, ARN, éléments minéraux. *La chitine des insectes et la cellulose des végétaux, leur « squelette », sont aussi des polysaccharides*
- **EAU ++**: assure les besoins en métabolisme réduit (eau disponible piégée, apportée par l'entretien)
- Excrétas bactériens, déchets métaboliques, bactéries mortes,
- **produits de nettoyage (matières grasses)**, poussière agrégée, terre, déchets alimentaires ...constituant un chimiofilm* associé
- Tous éléments pouvant servir de signaux intercellulaires pour activer les gènes du Quorum Sensing (plasmidiques ou chromosomiques)

Rôles de protection du biofilm

Durées de survies très prolongées

Table 1: Persistence of clinically relevant bacteria on dry inanimate surfaces.

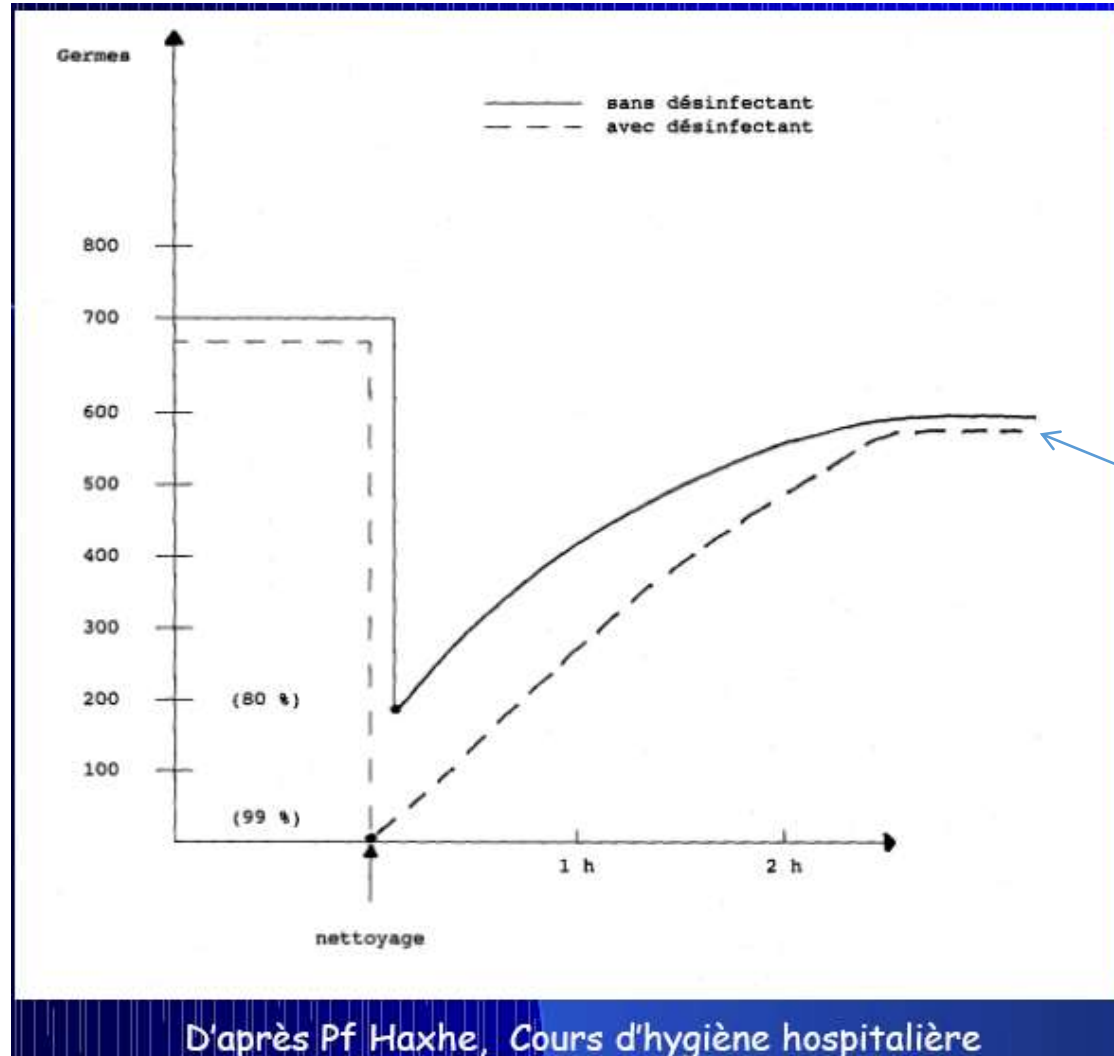
Type of bacterium	Duration of persistence (range)
Acinetobacter spp.	3 days to 5 months
Bordetella pertussis	3 – 5 days
Campylobacter jejuni	up to 6 days
Clostridium difficile (spores)	5 months
Chlamydia pneumoniae, C. trachomatis	≤ 30 hours
Chlamydia psittaci	15 days
Corynebacterium diphtheriae	7 days – 6 months
Corynebacterium pseudotuberculosis	1–8 days
Escherichia coli	1.5 hours – 16 months
Enterococcus spp. including VRE and VSE	5 days – 4 months
Haemophilus influenzae	12 days
Helicobacter pylori	≤ 90 minutes
Klebsiella spp.	2 hours to > 30 months
Listeria spp.	1 day – months
Mycobacterium bovis	> 2 months
Mycobacterium tuberculosis	1 day – 4 months
Neisseria gonorrhoeae	1 – 3 days
Proteus vulgaris	1 – 2 days
Pseudomonas aeruginosa	6 hours – 16 months; on dry floor: 5 weeks
Salmonella typhi	6 hours – 4 weeks
Salmonella typhimurium	10 days – 4.2 years
Salmonella spp.	1 day
Serratia marcescens	3 days – 2 months; on dry floor: 5 weeks
Shigella spp.	2 days – 5 months
Staphylococcus aureus, including MRSA	7 days – 7 months
Streptococcus pneumoniae	1 – 20 days
Streptococcus pyogenes	3 days – 6.5 months
Vibrio cholerae	1 – 7 days

How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review

Nos BHRé préférées

Le biofilm explique ces variations dans les études de durée de survie des bactéries sur les surfaces

Les désinfectants n'ont pas d'utilité durable dans la désinfection des surfaces



Courbes de recolonisation bactérienne d'un sol après entretien :

— sans désinfectant

---- avec désinfectant

Niveau de colonisation identique après 2h30

→ La désinfection est une opération au **résultat momentané** qui consiste à **tuer ou éliminer** les microorganismes présents (AFNOR)

Risques d'exposition professionnelle aux biocides



Asthme professionnel

Dermatite de contact

Conjonctivite, rhinite

Les produits biocides entrant dans la composition des **désinfectants** sont des molécules très réactives, irritantes et potentiellement sensibilisantes :

les ammoniums quaternaires

le glutaraldéhyde

le formaldéhyde

la chlorhexidine

les amines aliphatiques

la chloramine-T

sont des causes reconnues d'asthme professionnel.

Peuvent être également responsables d'allergie respiratoire l'oxyde d'éthylène et les enzymes protéolytiques.

Source : INRS, <http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=TR%2026> sept2015



INRS



Eczémas de contact allergiques

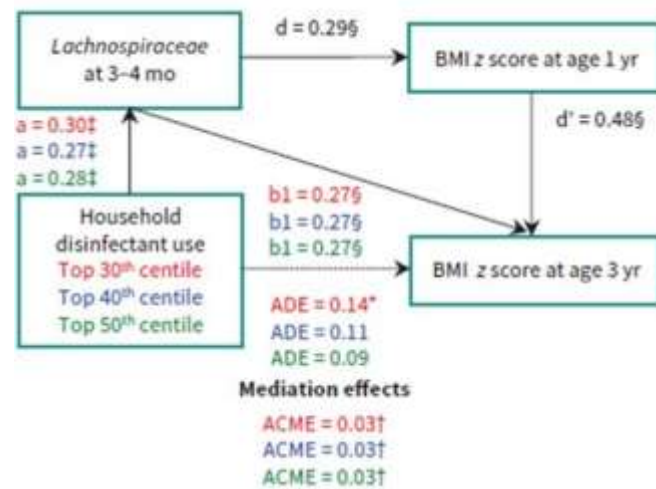


Obésité infantile et produits désinfectants

1^{er} exemple de perturbation endocrinienne indirecte par modulation du microbiote ?

- Canada, 2018
- 757 enfants suivis de la naissance à 3 ans
- Sélectionnés selon l'usage ou non de désinfectants dans les produits de ménage
- Bilan à 3-4 mois : mensurations (IMC), prélèvement microbiote intestinal
- Bilan à 1 an et trois ans : mensurations (IMC)

Le microbiote intestinal est différent



Postnatal exposure to household disinfectants, infant gut microbiota and subsequent risk of overweight in children

Mon H. Tun MBBS MSc, Hein M. Tun DVM PhD, Justin J. Mahoney MSc, Theodore B. Konya MSc, David S. Guttman PhD, and al

CMAJ 2018 September 17;190:E1097-107. doi: 10.1503/cmaj.170809

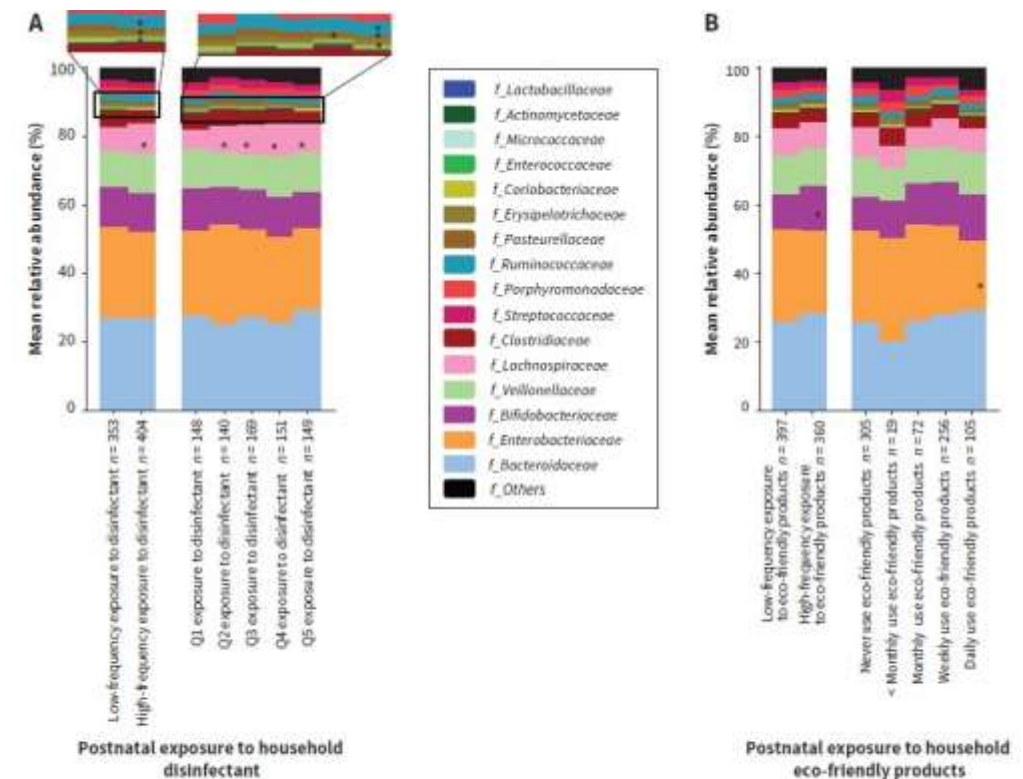


Figure 2: Composition of key gut microbiota at the family level, by exposure to A) household disinfectant and B) eco-friendly products in all infants (n = 757). The stacked bar charts show mean relative abundance of gut microbiota populations at the family level in infant feces at 3 months of age. A) Left to right, binary category of exposure to disinfectant (\geq median score) and disinfectant exposure in quintiles. B) Left to right, binary category of exposure to eco-friendly products (\geq median score) and questionnaire category of use of eco-friendly products. Asterisks show p values < 0.05 from median relative abundance comparisons from Appendices 1g-1h (median relative abundance with interquartile range comparisons can be found in Appendices 1g-1h).

Effets des biocides sur la santé des plus vulnérables : PE

Direct : certains ammoniums quaternaires, triclosan... Indirect : Obésité infantile - microbiote - désinfectants

Ménage avec produits désinfectants



Modification du microbiote intestinal



Bébé en surpoids



Table 1: Distribution of status of exposure to disinfectant and eco-friendly products at 3–4 months, according to study covariates*

Characteristic	No. of infants with higher exposure to disinfectant, <i>n</i> (%)† <i>n</i> = 404 (53.4)	<i>p</i> value‡	No. of infants with higher exposure to eco-friendly products, <i>n</i> (%)† <i>n</i> = 361 (47.7)	<i>p</i> value‡
Overweight or obesity at 3 yr (<i>n</i> = 675)				
No (<i>n</i> = 609)	311 (51.5)	0.1	301 (49.4)	0.0001
Yes (<i>n</i> = 66)	42 (63.6)		17 (25.8)	

Exposés aux désinfectants ?	OUI	NON
% d'enfants en surpoids	10,4%	4,7%

Antibacterial cleaning products have the capacity to change the environmental microbiome and alter risk for child overweight.

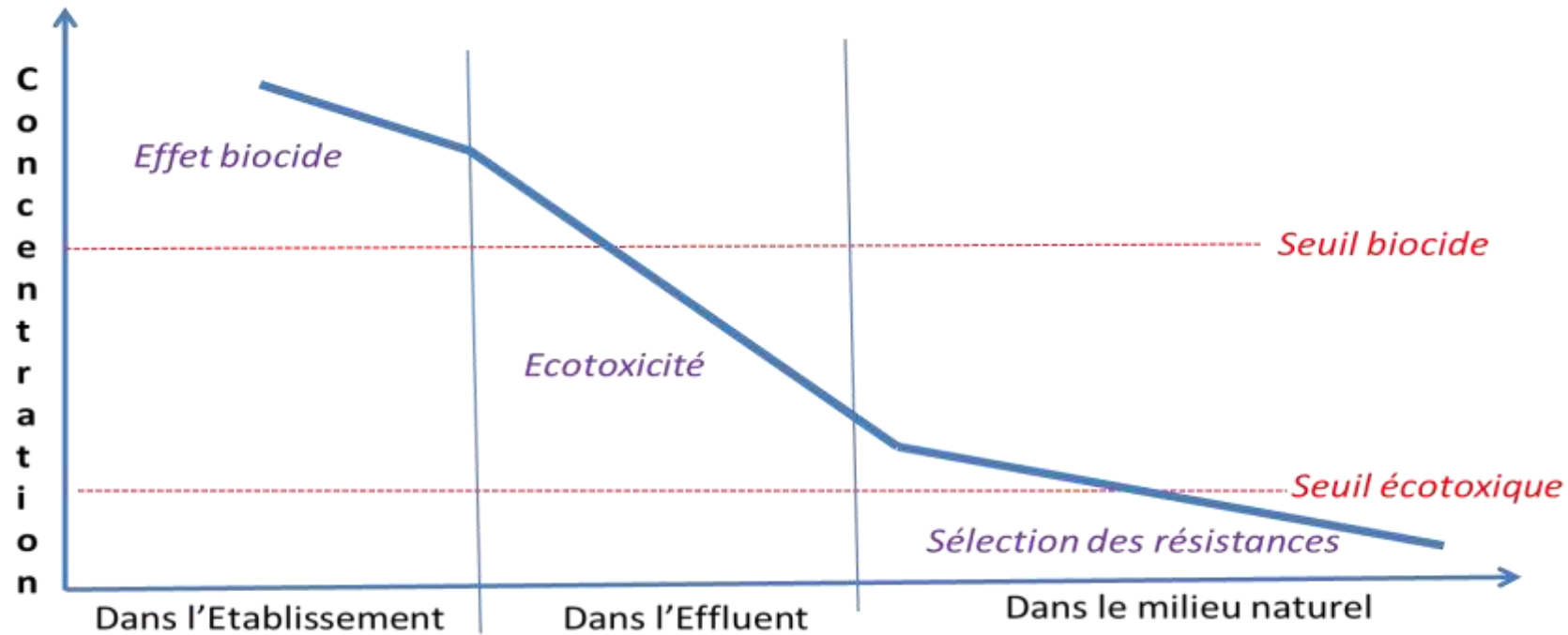
Postnatal exposure to household disinfectants, infant gut microbiota and subsequent risk of overweight in children

Mon H. Tun MBBS MSc, Hein M. Tun DVM PhD, Justin J. Mahoney MSc, Theodore B. Konya MSc, David S. Guttman PhD, and al

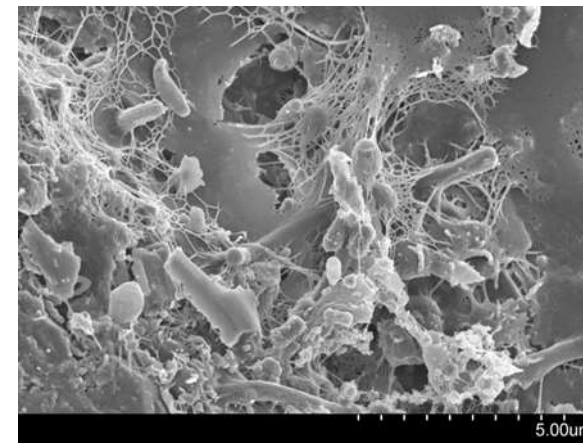
CMAJ 2018 September 17;190:E1097-107. doi: 10.1503/cmaj.170809

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**



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** grace 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

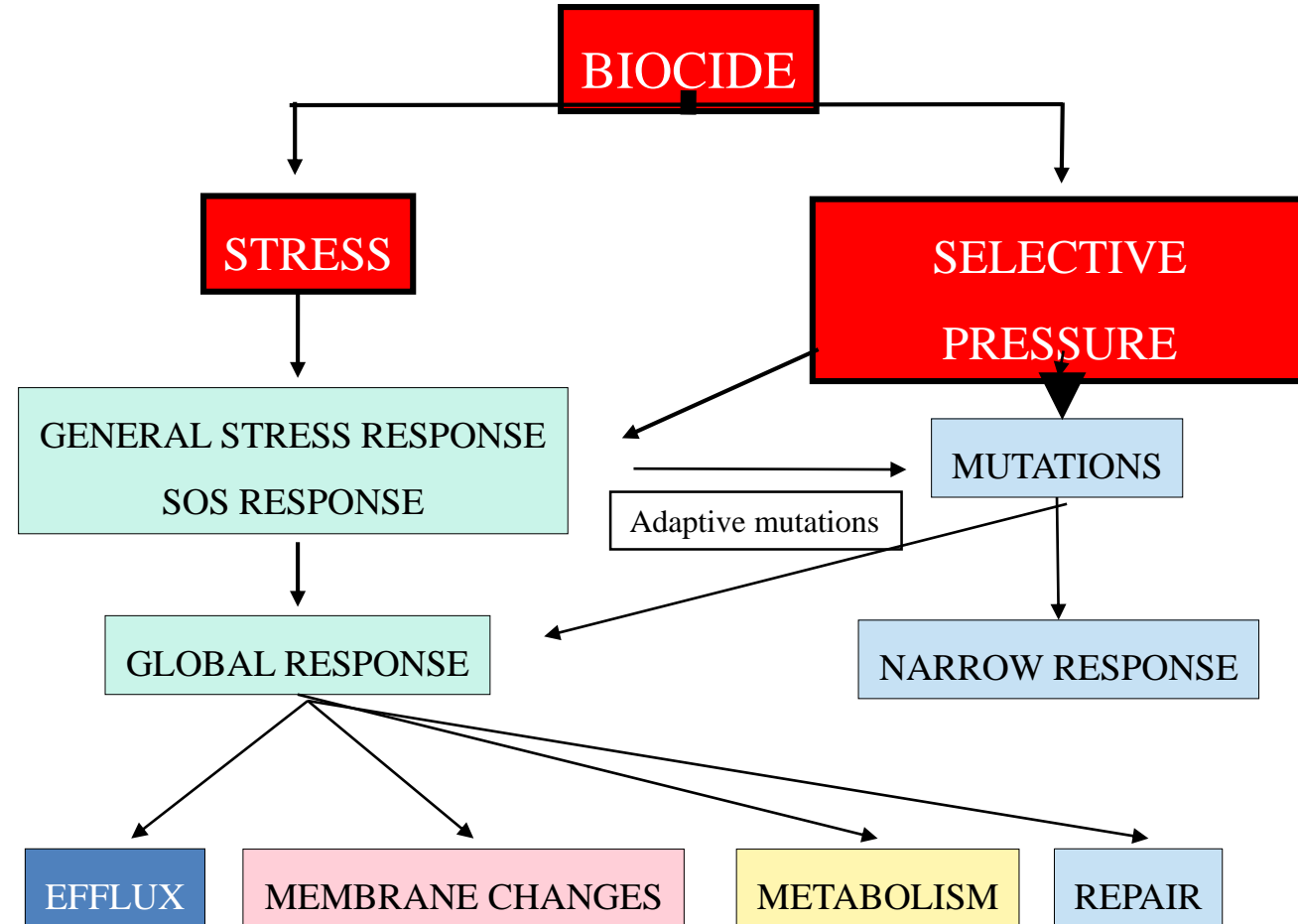
L'ANSES désigne ces ETM et biocides comme des « cosélecteurs » de gènes de résistance aux ATB

2009



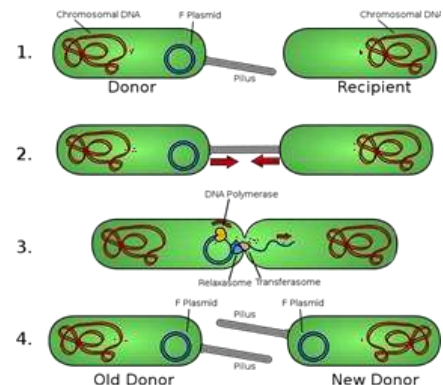
Evaluation de l'effet des biocides sur les résistances bactériennes, SCENIHR, 2009

Les bactéries déploient des stratégies de défense communes contre les agressions

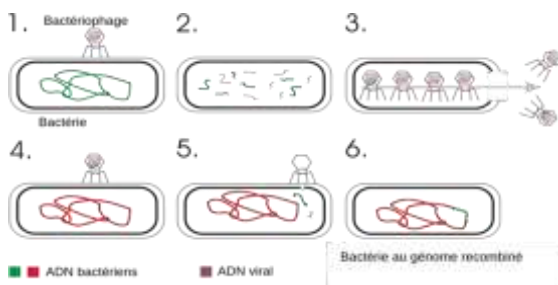


NB: La réponse au stress « biocide » augmente fortement la vitesse d'adaptation (>300 fois)

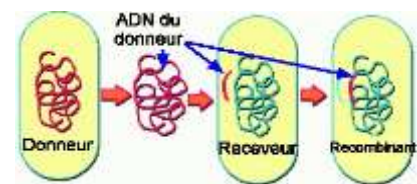
Conjugaison



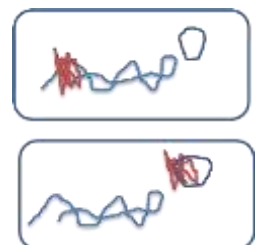
Transduction



Transformation



Translocation

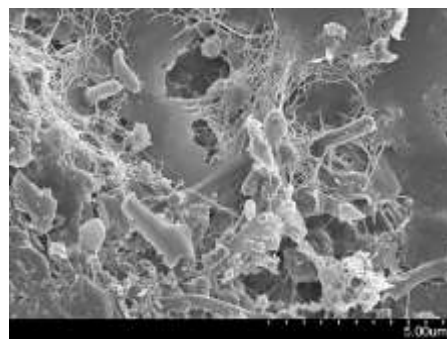


Le transfert horizontal de gènes de résistance

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 communauté 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).

Facteurs influençant le transfert horizontal de gènes de résistance

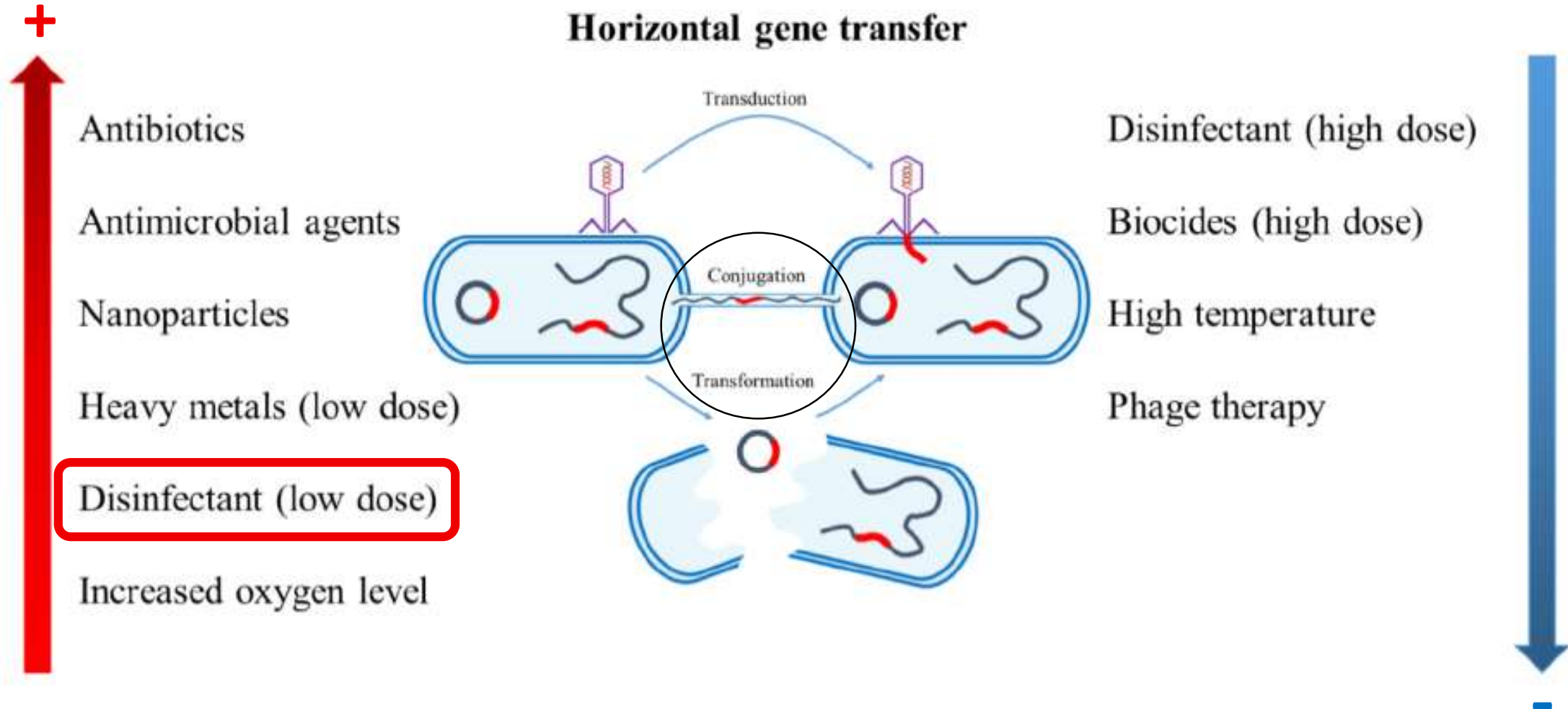


Fig. 5. Conditions that promote/reduce antibiotic resistance genes transfer in wastewater treatment.

Le rôle du mercure

La résistance fossile au mercure réactivée

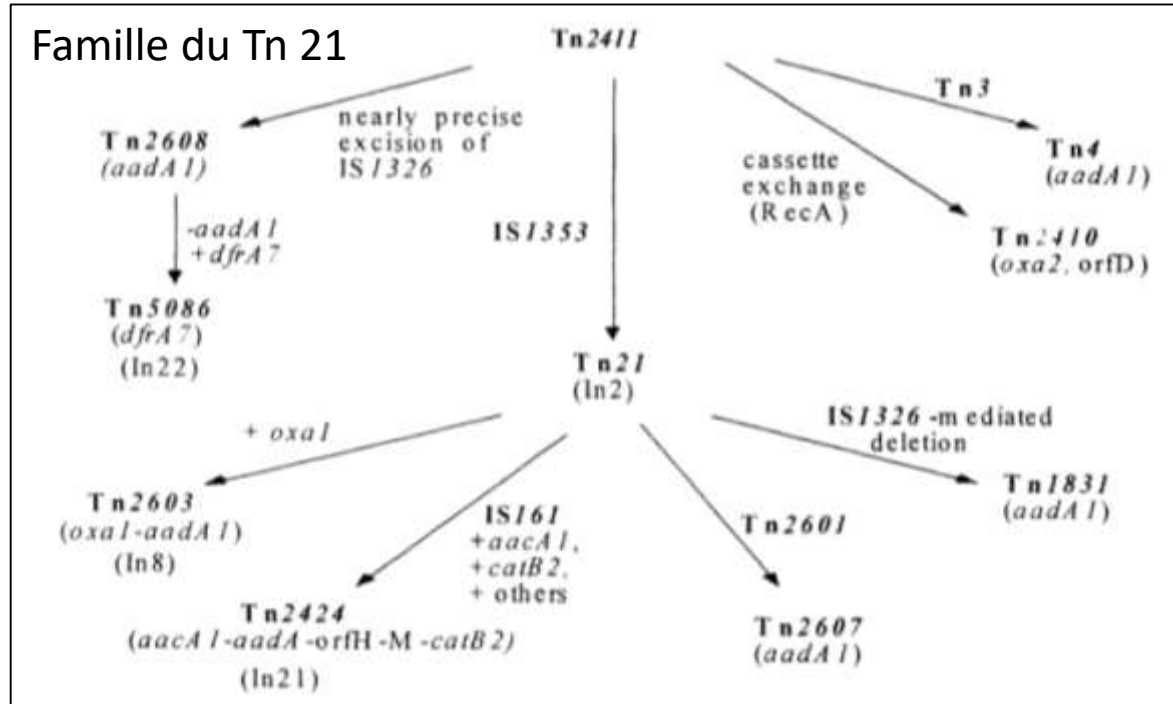


Figure 6. Evolution of the Tn21 transposon family.

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

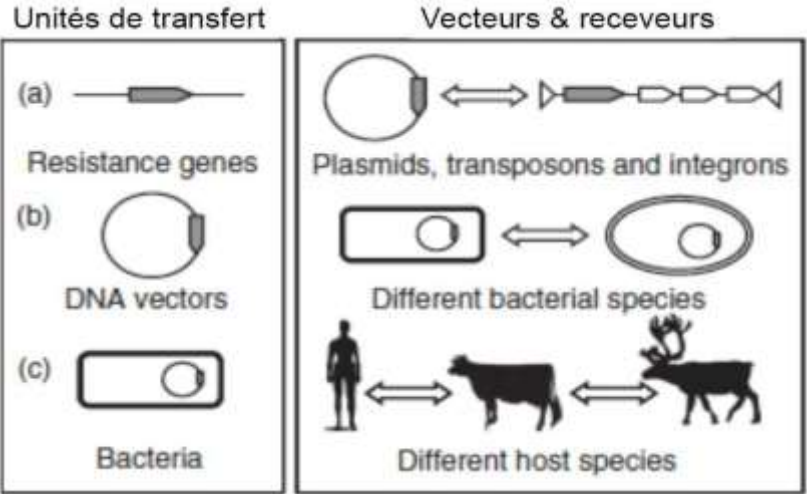
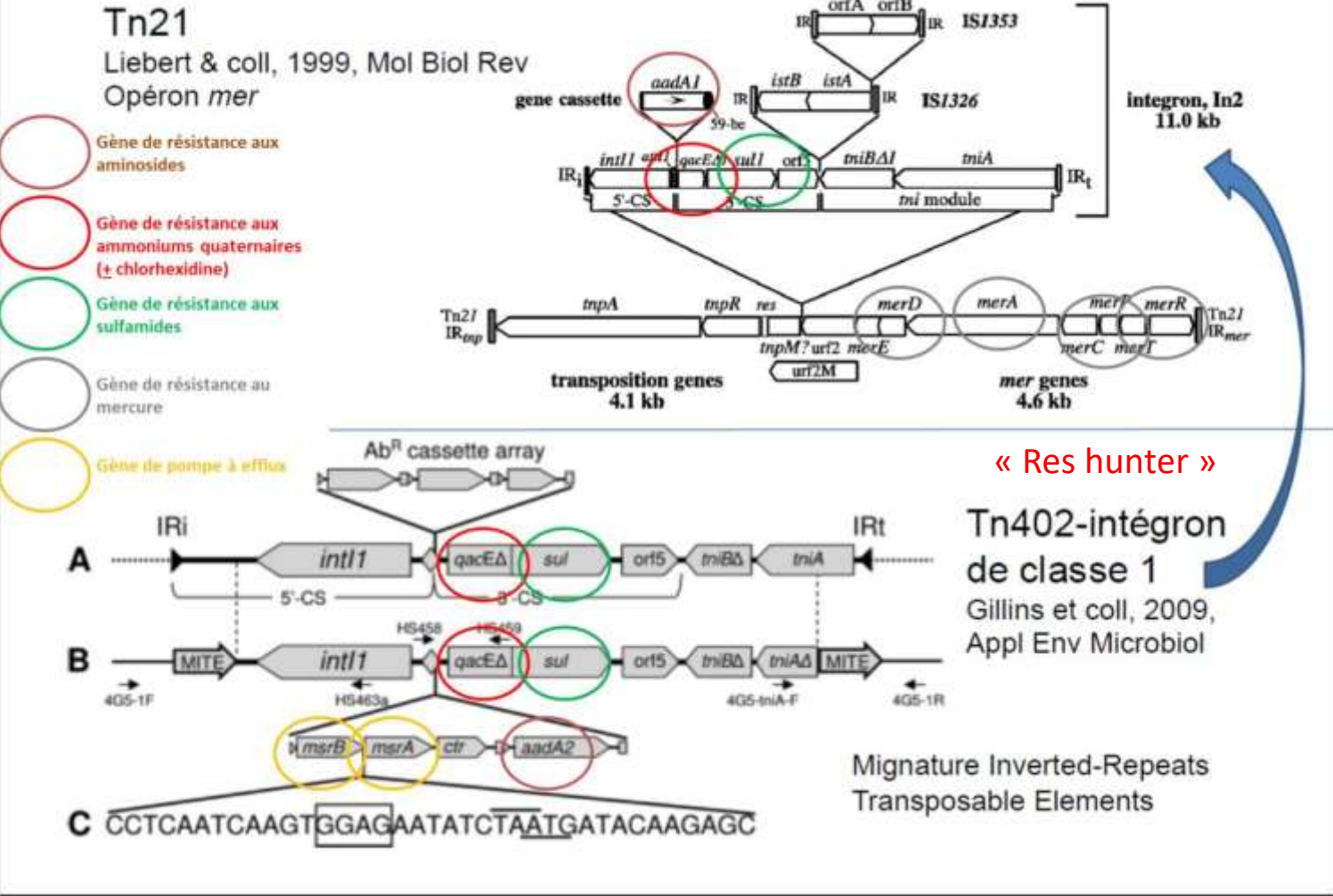
- Seule la forme oxydée du mercure est biocide
- Très anciens transposons codant pour la résistance au **mercure** (oxydé) : apparus avec l'oxygène dans l'atmosphère, -2,4 Ga
- Relai plus récent par antiseptiques contenant du mercure
- Evolution de ces transposons par captures successives de gènes de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

Bases génétiques de l'acquisition des résistance croisées

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

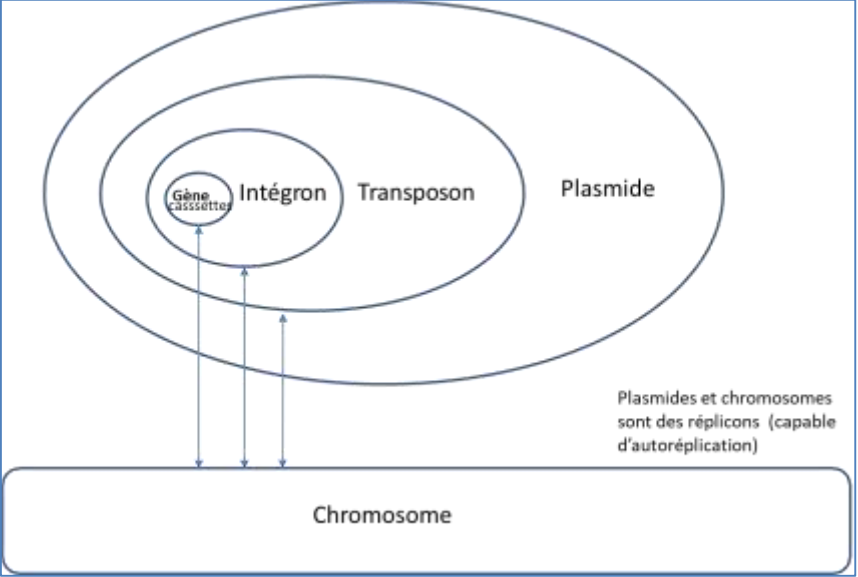
Unicité du monde microbien homme/animal/environnement

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

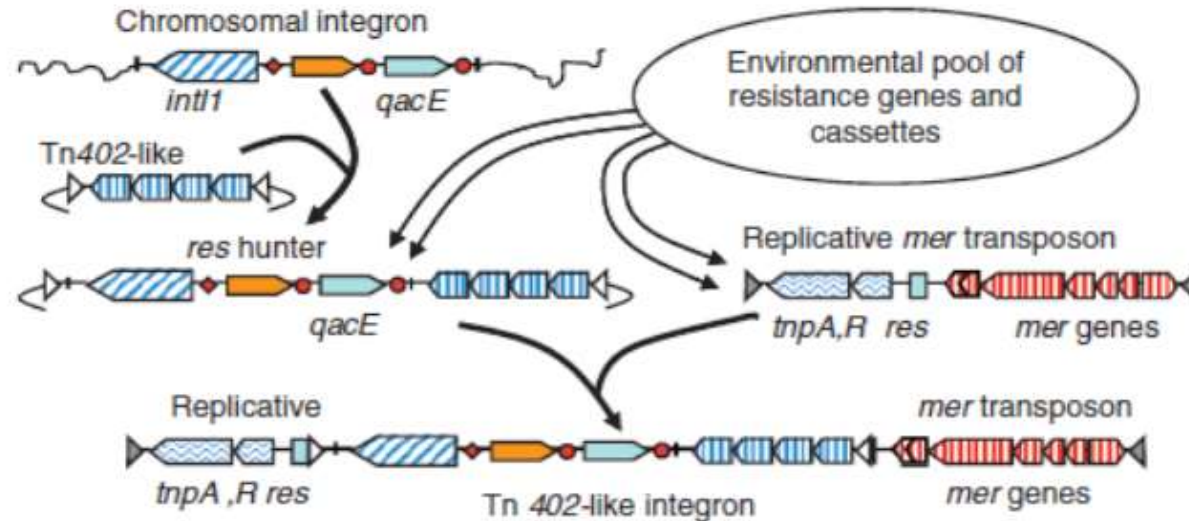


Différentes perspectives du mouvement et de la mobilisation de gènes assurant la résistance aux antibiotiques (Stokes et coll, 201, FEMS Microbial Rev)

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.

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'' - adényltransférases
3'' - adényltransférases

Résistance au chloramphénicol
acétyltransférases
mécanisme non enzymatique

Résistance au triméthoprim
dihydrofolate réductases
classes A et B

Résistance à la rifampicine
ADP-ribosyl transférase

Résistance à l'érythromycine
érythromycine estérase

Résistance aux ammoniums quaternaires

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

Intégrons de classe 2

Résistance aux aminosides
3'' - adényltransférases

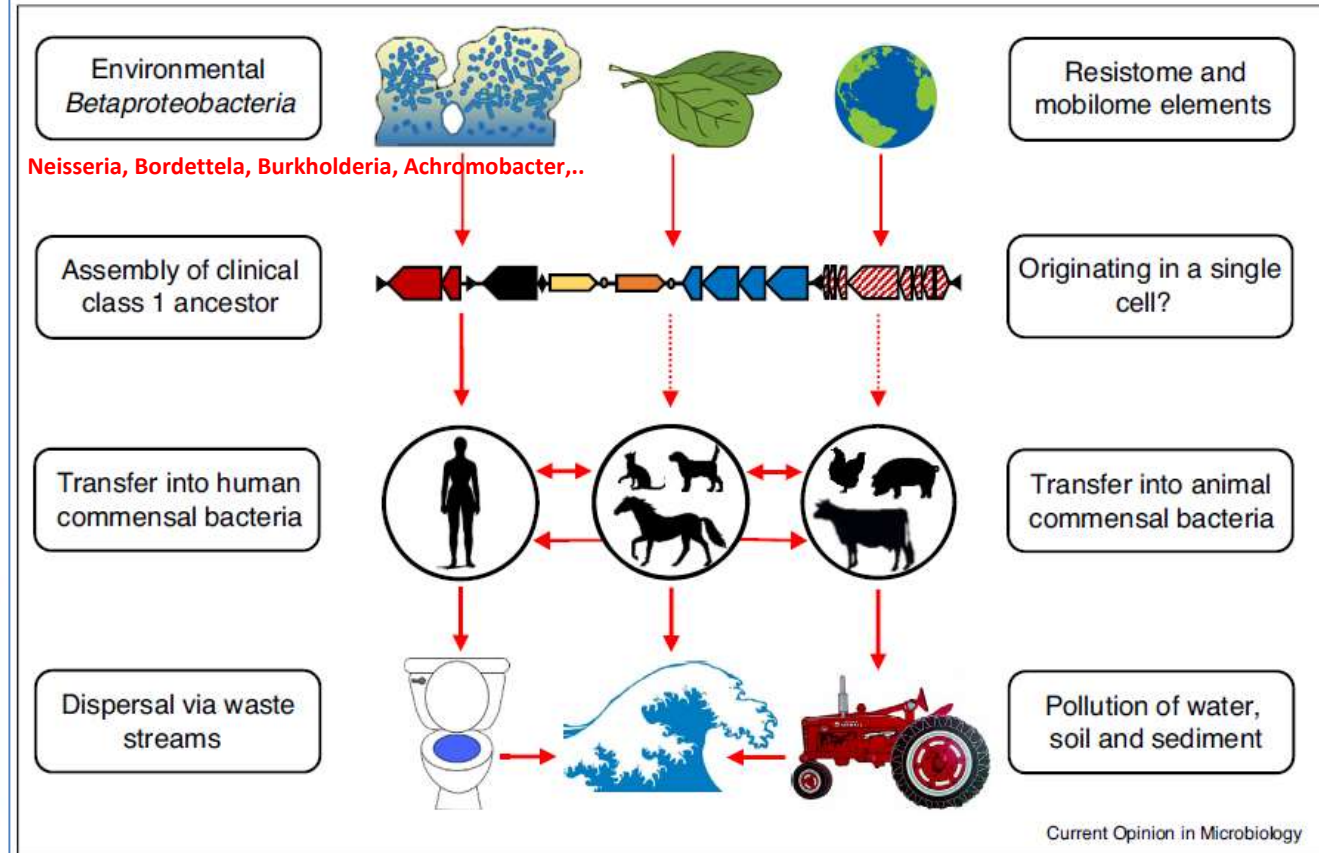
Résistance à la streptomycine
acétyltransférase

Résistance au triméthoprim
dihydrofolate réductases
classes A et B

Intégrons de classe 3

Résistance aux β -lactamines
 β -lactamases classe B

Résistance aux aminosides
6' - acétyltransférases



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 cepheims	85, 86, 95
PmpM	<i>P. aeruginosa</i>	BC, fluoroquinolones	43

BC, benzalkonium chloride; QACs, quaternary ammonium compounds.

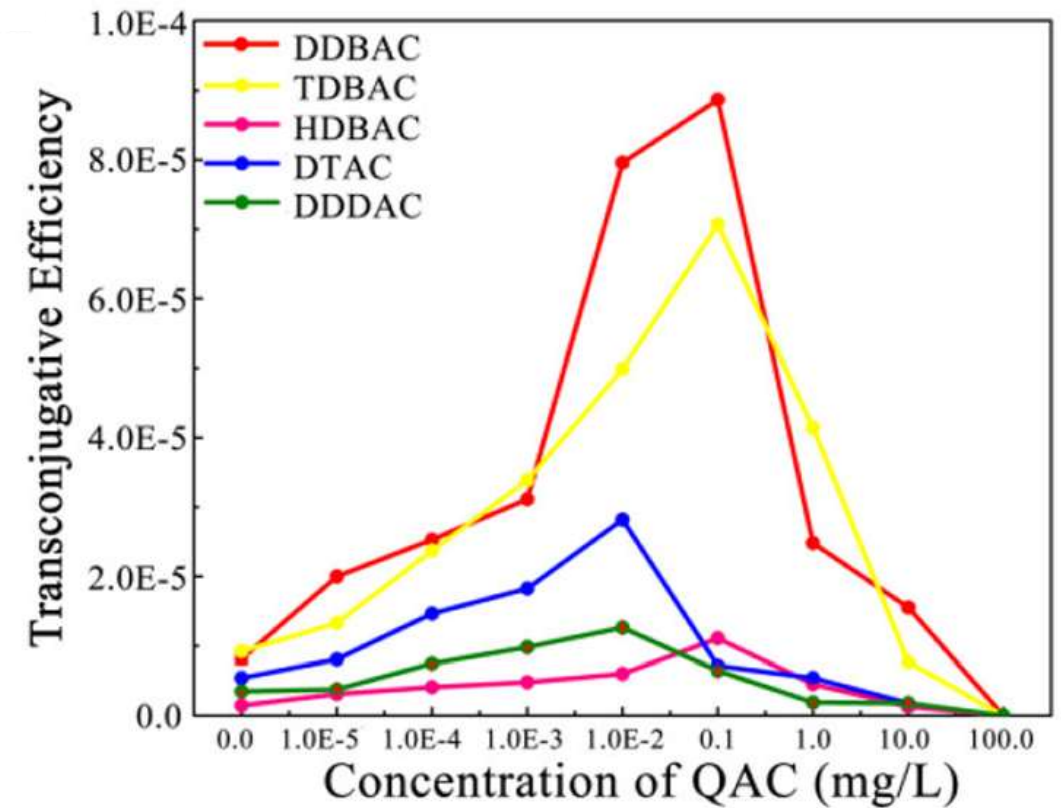
Les CAQ augmentent l'efficacité transconjugative des bactéries (accélération des échanges de plasmides porteurs de gènes de résistance)

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 ammoniumchloride,
didodecyldimethyl ammonium chloride,
dodecyl dimethylbenzyl ammonium chloride
dimethyl benzyltetradecyl ammonium chloride,
hexadecyl dimethylbenzyl ammonium chloride

DTAC
DDDAC
DDBAC
TDBAC
HDBAC



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

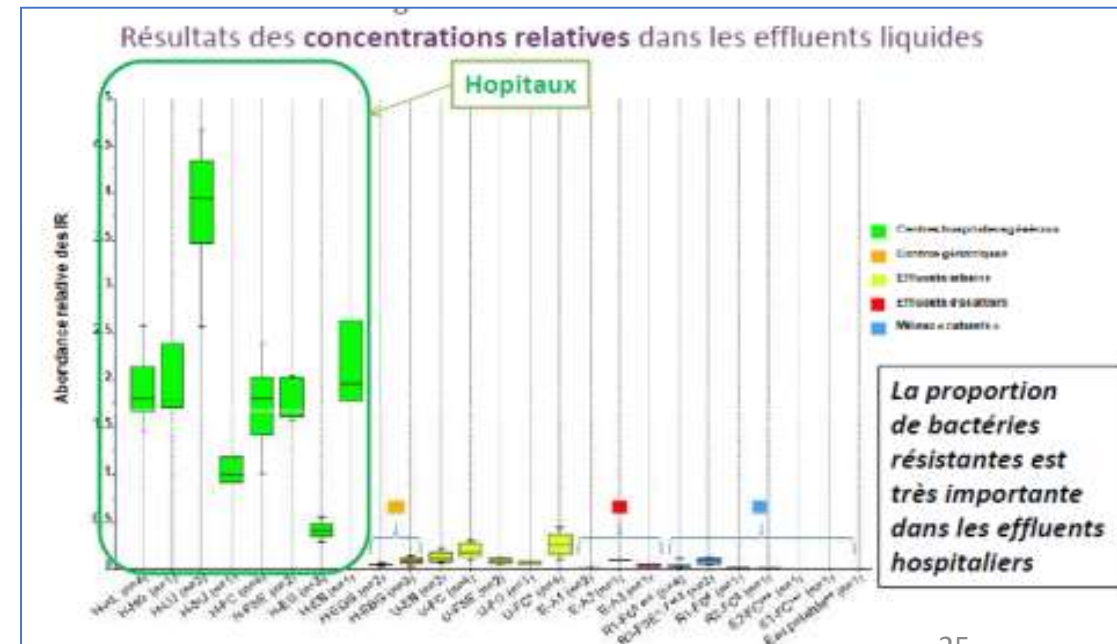
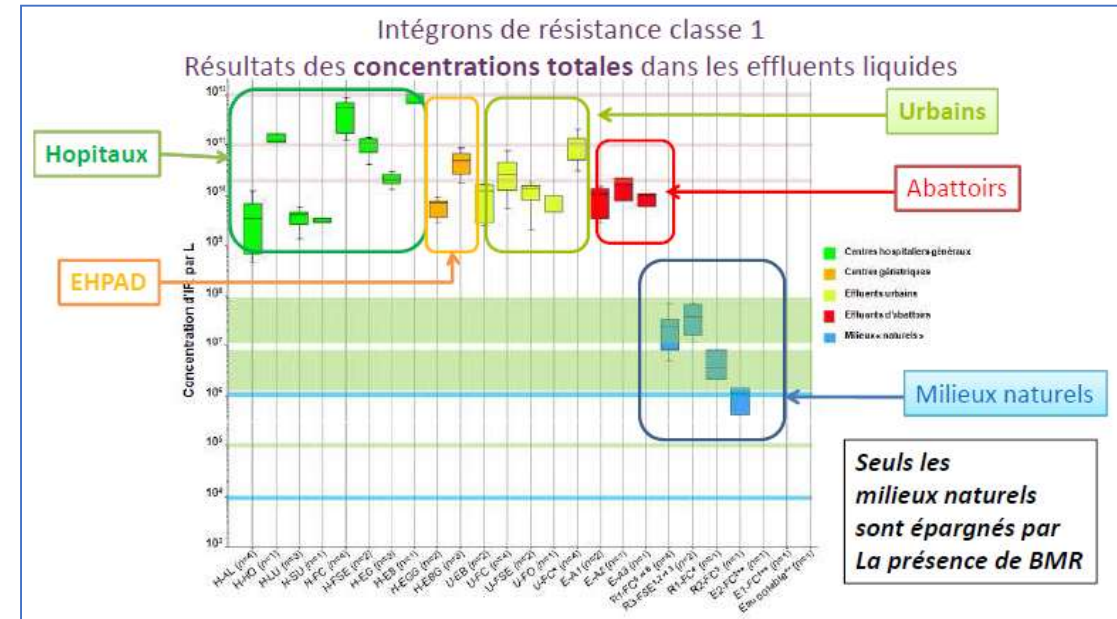


Figure 10 : Localisation des sites de prélèvements et des différents types de prélèvements associés : ● : effluents hospitaliers, ● : effluents d'abattoirs, ● : les milieux naturels, ● : les effluents urbains, ● : les STEP, ● : pilotes de traitement des effluents hospitaliers, ● : le lisier et le fumier.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

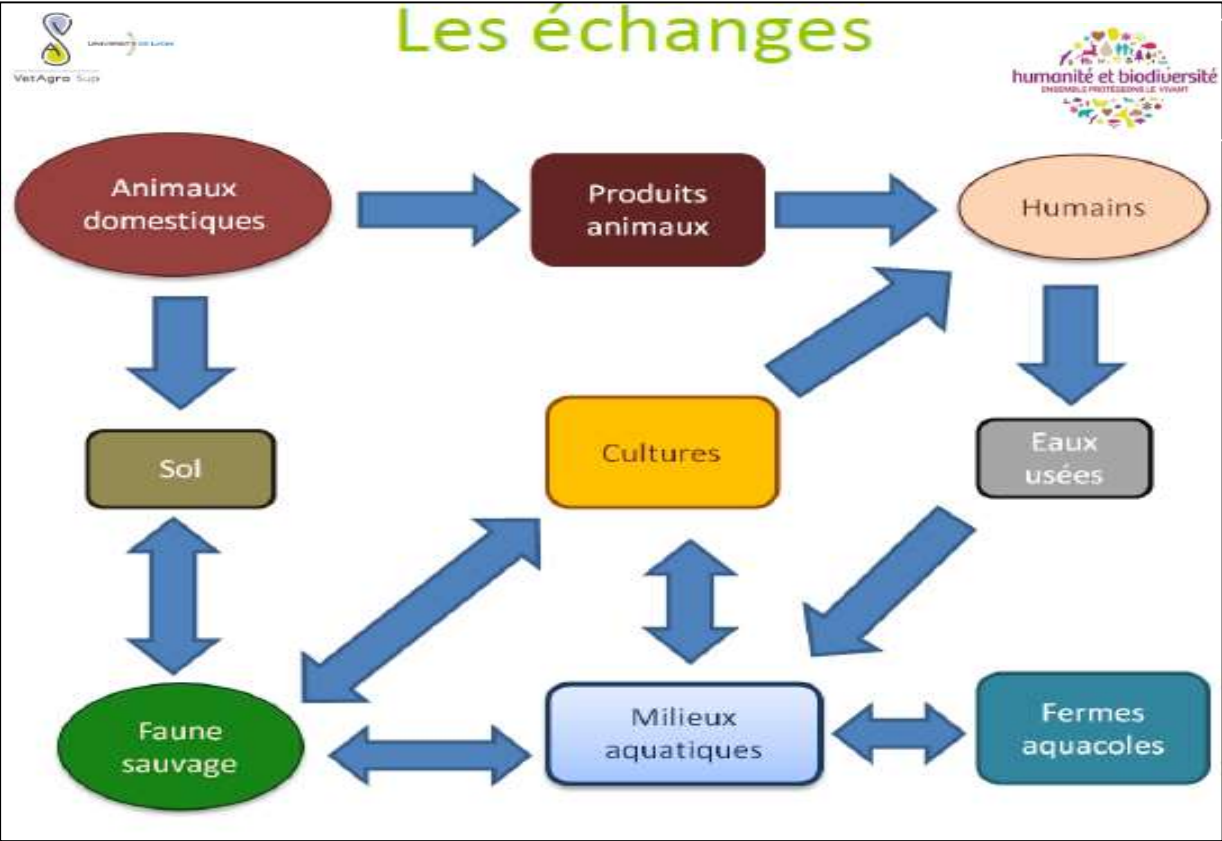
Inclus dans l'étude

- 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



Voies de dissémination des résistances bactériennes dans l'environnement



Réservoir animal : la faune sauvage

E. coli BLSE

S. enterica typhimurium penta-résistante

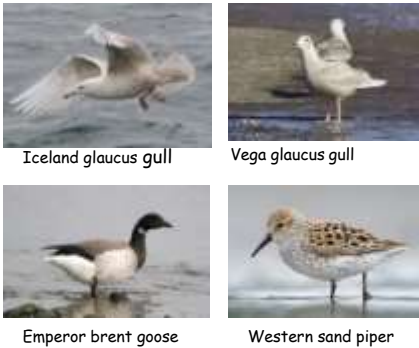
MRSA

K. Pneumoniae BLSE...

Marion Vittecoq & François Renaud

The section titled 'Réservoir animal : la faune sauvage' displays various images of wildlife. It includes a lynx, a bird of prey, a dolphin, and a hedgehog. Text labels identify specific bacterial strains: *E. coli* BLSE, *S. enterica typhimurium* penta-résistante, MRSA, and *K. Pneumoniae* BLSE... The names Marion Vittecoq & François Renaud are also present.

Dans l'arctique



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

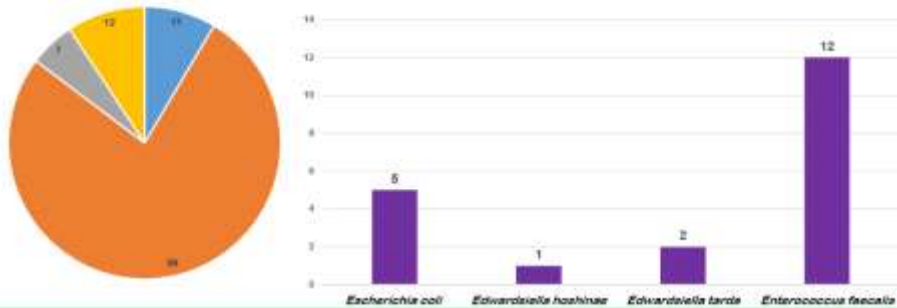
Ni chez les espèces animales, loin des bases scientifiques



Expédition « Antibiorésistance en Antarctique » janv 2023



Résultats : microbiologie conventionnelle



- Segawa 2013, Environmental Microbiology Reports (2013) 5(1), 127–134

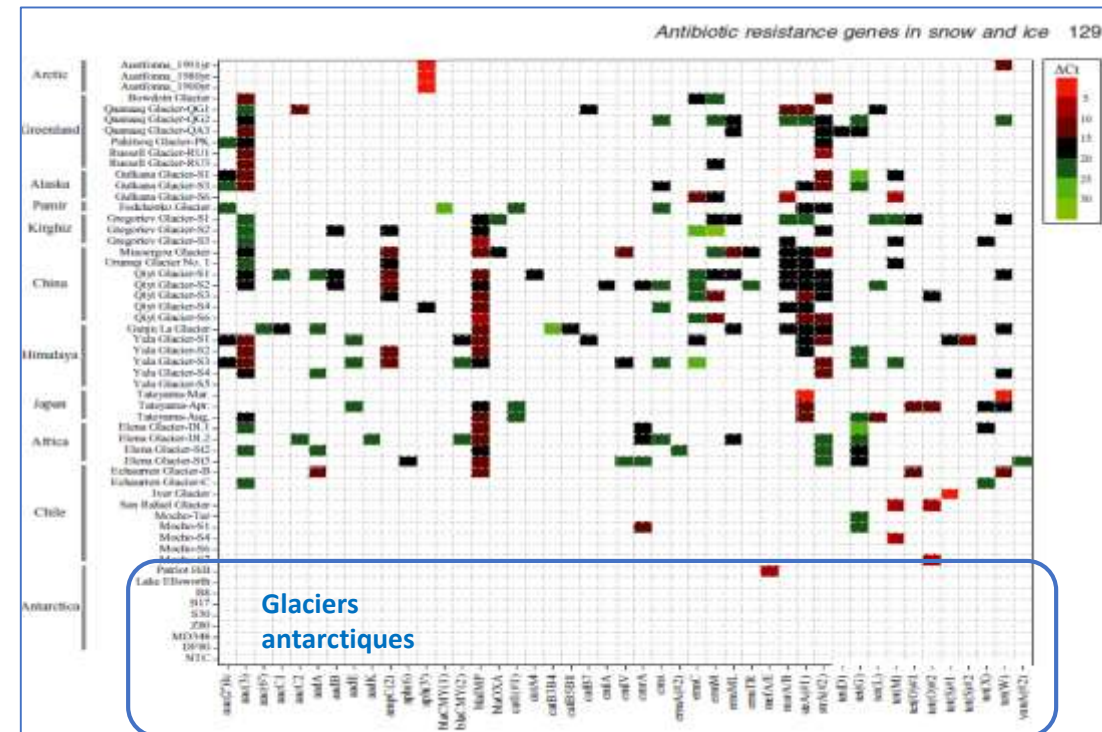
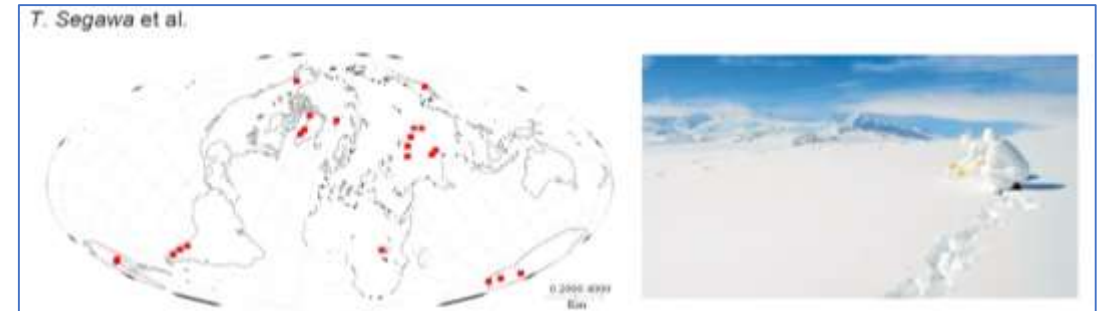
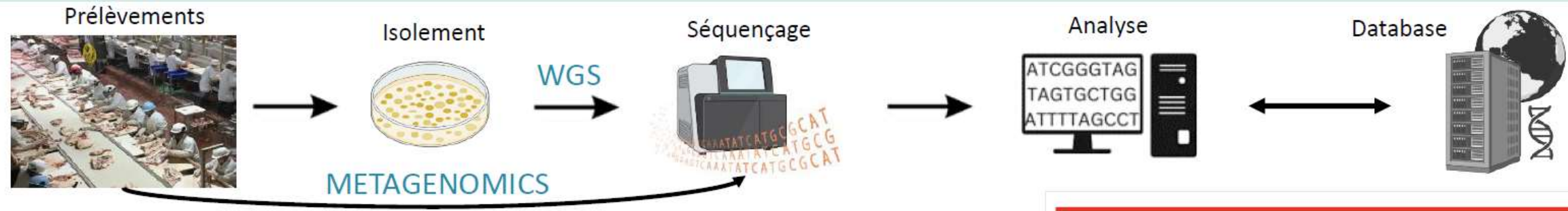


Fig. 2. Antibiotic gene expression in snow and ice samples. Dynamic array analysis of the expression of antibiotic resistance genes. A representative heat map of delta Ct values of signals is shown. Red and green indicate high and low expression respectively. While indicates no detectable signal. Specific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

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

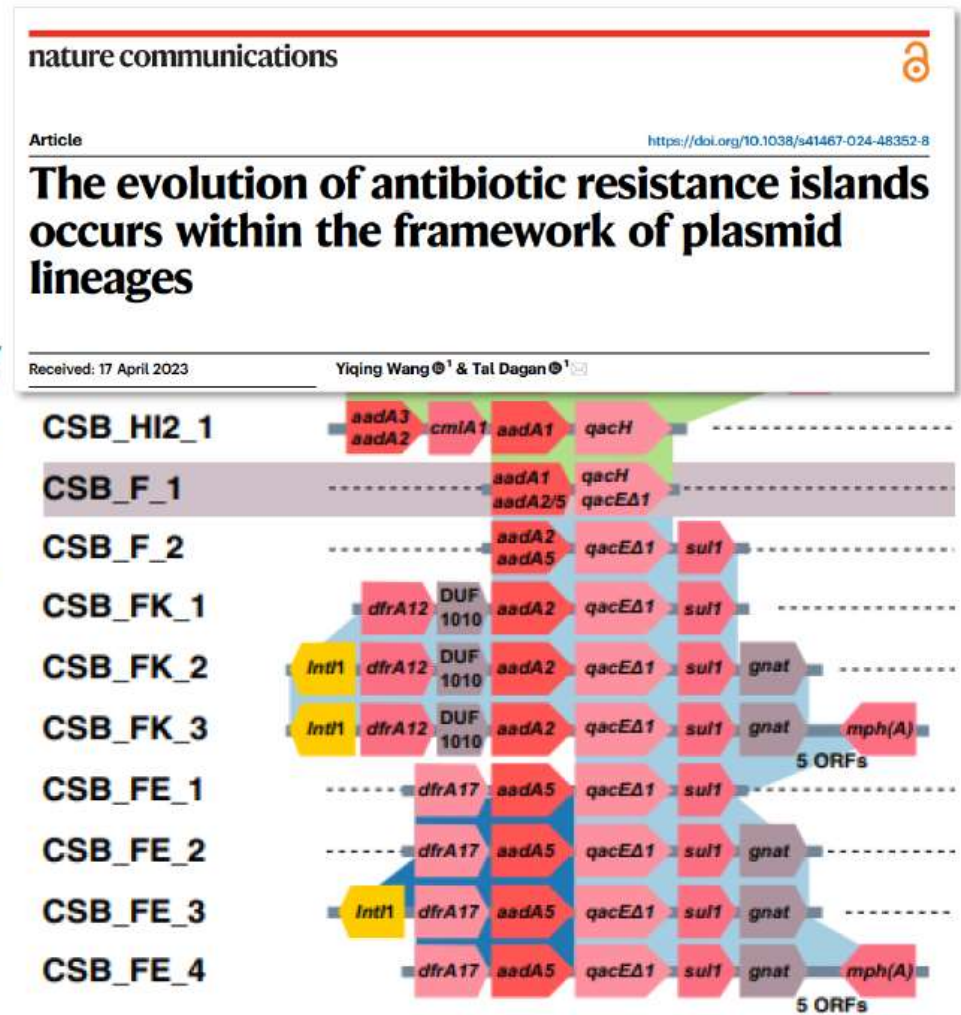
Environment International

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



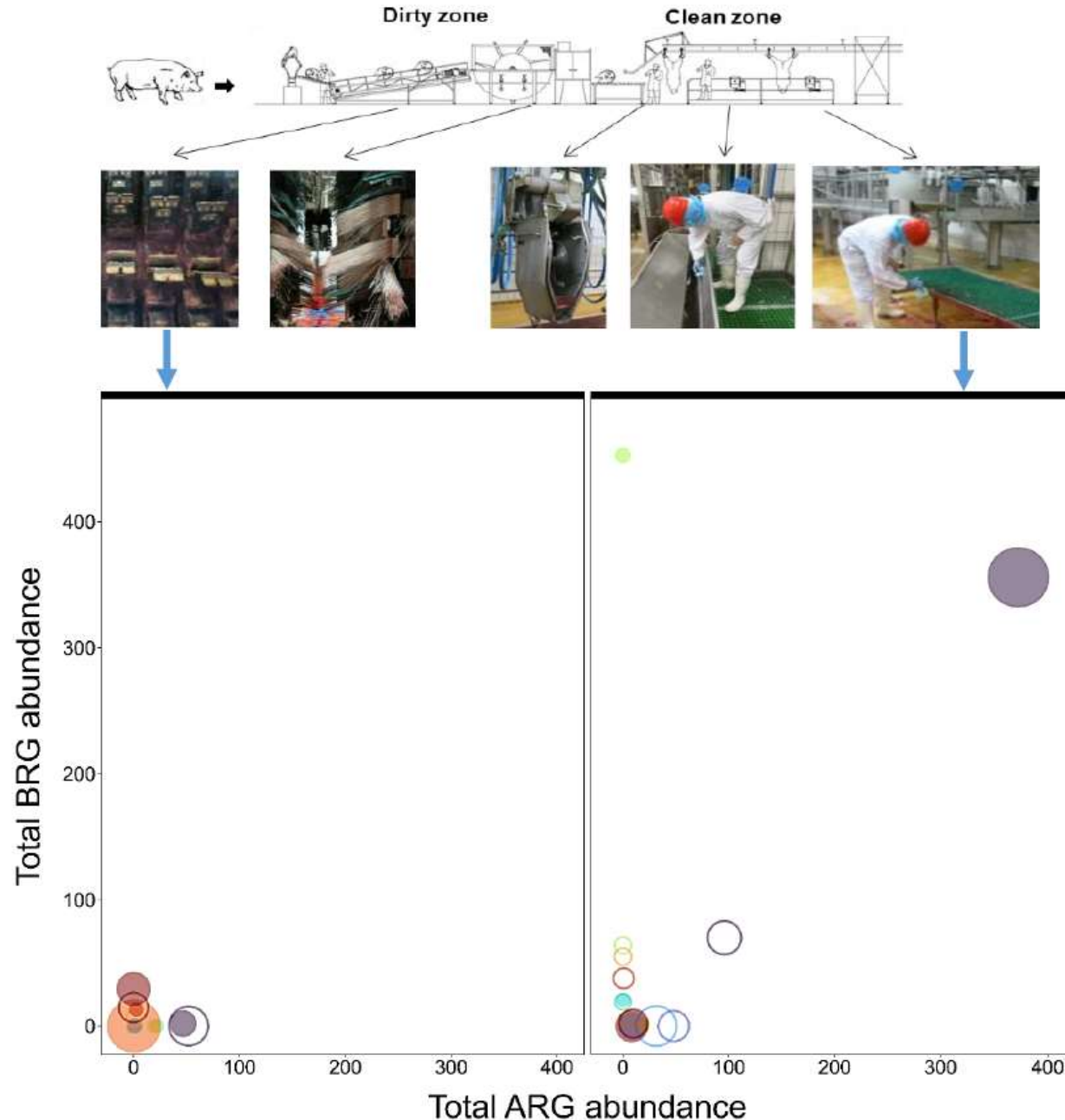
Un exemple d'étude en abattoir porcin

Campagnes de prélèvements en 2017 et en 2019

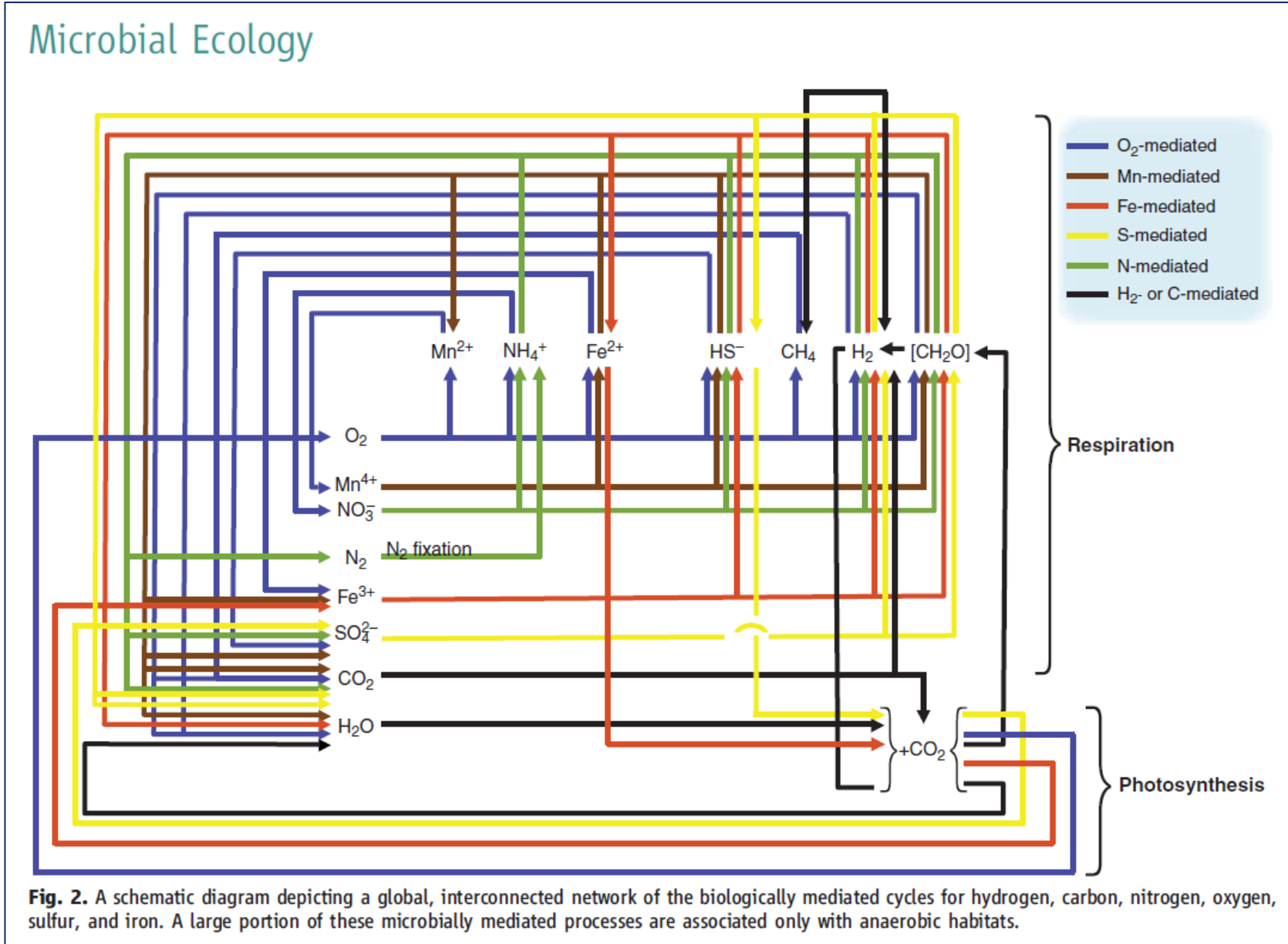
METAGENOMICS

La désinfection favorise les BHR

Enrichissement de populations bactériennes avec une plus grande abondance de gènes de résistance en fin de chaîne
→ *Acinetobacter*

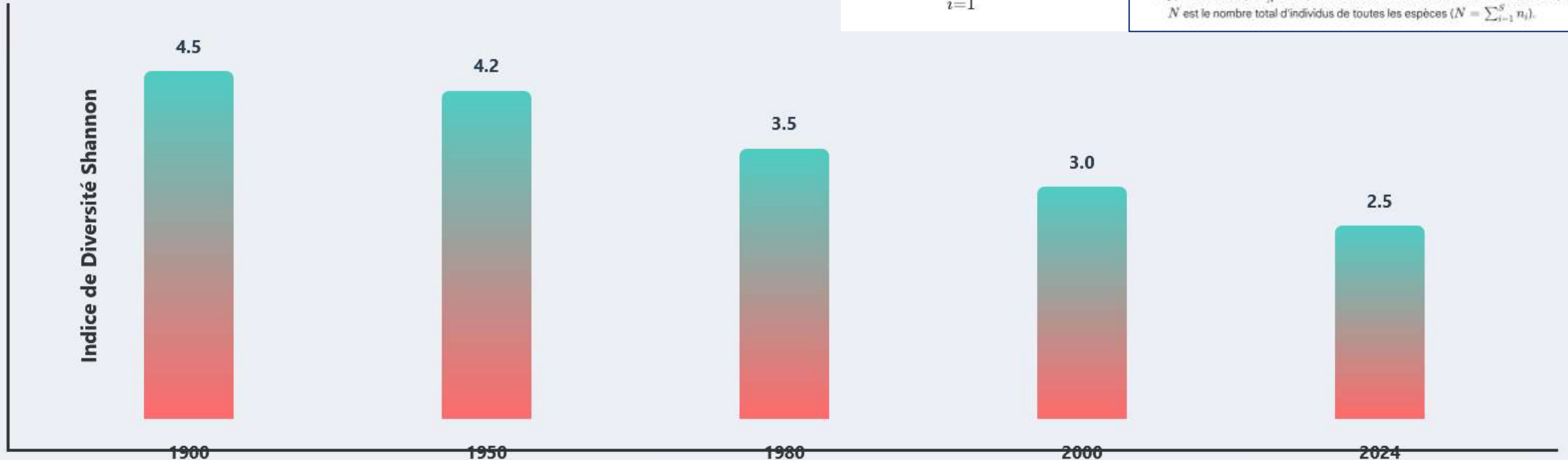


Les bactéries commandent les grands cycles biogéochimiques terrestres



Erosion de la biodiversité

Évolution de la Diversité Microbienne (1900-2024)



$$H' = - \sum_{i=1}^S (p_i \times \log(p_i))$$

- H' est l'indice de diversité de Shannon.
- S est le nombre total d'espèces (ou OTU) dans la communauté microbienne échantillonnée (richesse spécifique).
- p_i est la proportion d'individus (ou séquences/lectures) appartenant à l'espèce i (ou OTU i) par rapport au nombre total d'individus (ou séquences/lectures) de l'ensemble de la communauté.
 - p_i est calculée par $\frac{n_i}{N}$, où n_i est le nombre d'individus (ou abondance) de l'espèce i , et N est le nombre total d'individus de toutes les espèces ($N = \sum_{i=1}^S n_i$).

Seuil critique : Shannon $H' < 2.5$ = fonctionnalité compromise
Perte observée : 44% de réduction en 124 ans

Le pH est le facteur le plus critique affectant la diversité microbienne

Baisse de 1 unité pH : Microbiodiversité -25 à -40%

OTU = Operational Taxonomic Unit ~espèce

Zhou et al. (2020) Nat Com 11:3072 ; Lladó et al. (2017) Microbiol Mol Biol Rev 81(2):e00063-16

Les grands cycles perturbés par la pression anthropique

Impact Quantifié sur les Cycles

Carbone

Stock sols : 1500 GtC

Perte : 0.1-0.2%/an

Seuil : <500 OTUs/g

Perte du puits océanique de carbone
Zones mortes océaniques

Azote

Fixation indus. : 120 TgN/an

Excès : +900% depuis 1900

N₂O : +15-30%

Phosphore

Réserves : 50-100 ans

Perte efficacité : -30 à -50%

Dépendance : Phosphatases

Conclusion : Approche simultanée de seuils critiques sur les 3 cycles majeurs

PRESSIONS

- Pluies acides
- Déforestation
- Engrais azotés
- Artificialisation des sols
- Pesticides
- Polluants persistants

ADAPTATION

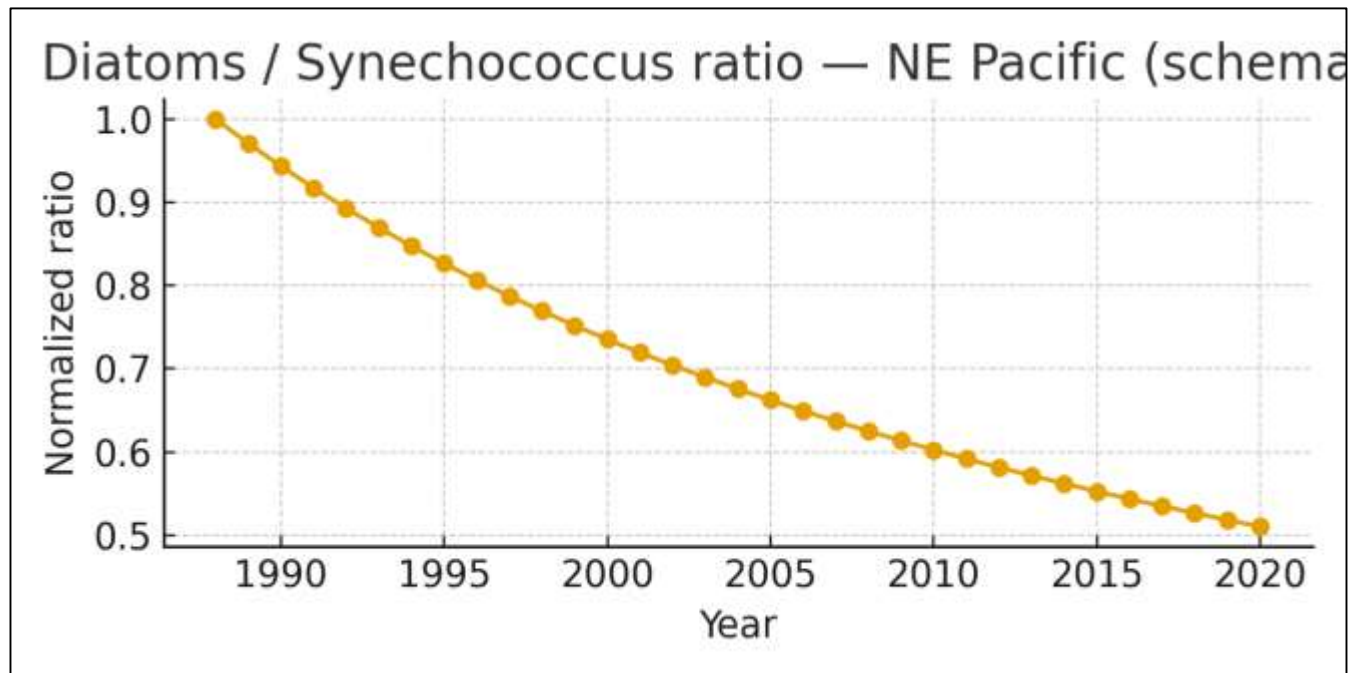
- Plasticité métabolique, commutation d
- Transfert horizontal de gènes et dis
- Sporulation en conditions défavorable

Acidification et eutrophisation des océans

La disparition des diatomées au profit des cyanobactéries entraîne une diminution de la fixation du carbone entraînée dans les profondeurs

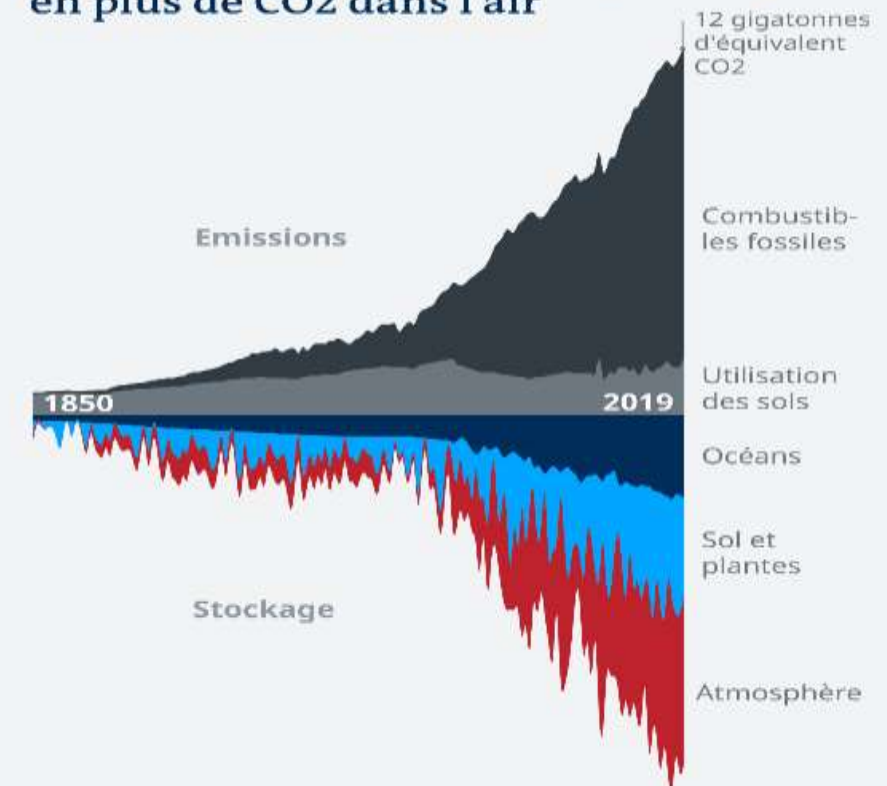
Les puits de carbone ne compensent plus la production et contribuent aux crises biologiques

Océan : tendance ratio diatomées / Synechococcus



Source : GO-SHIP & CMIP6, 1988-2020

Océans et sols sont surchargés : de plus en plus de CO₂ dans l'air



Source : Global Carbon Budget, 2020

OXYGEN DEPLETION IN COASTAL ECOSYSTEMS

A world map with a blue ocean and light green landmasses. Red dots are plotted along the coastlines of most major landmasses, indicating areas of oxygen depletion. The dots are particularly dense in the North Atlantic, the Mediterranean, the Black Sea, the Red Sea, the Persian Gulf, the Indian Ocean, and the Southeast Asian archipelago. There are also dots along the West and East coasts of the Americas and around Africa.

Source: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780128050521000218>

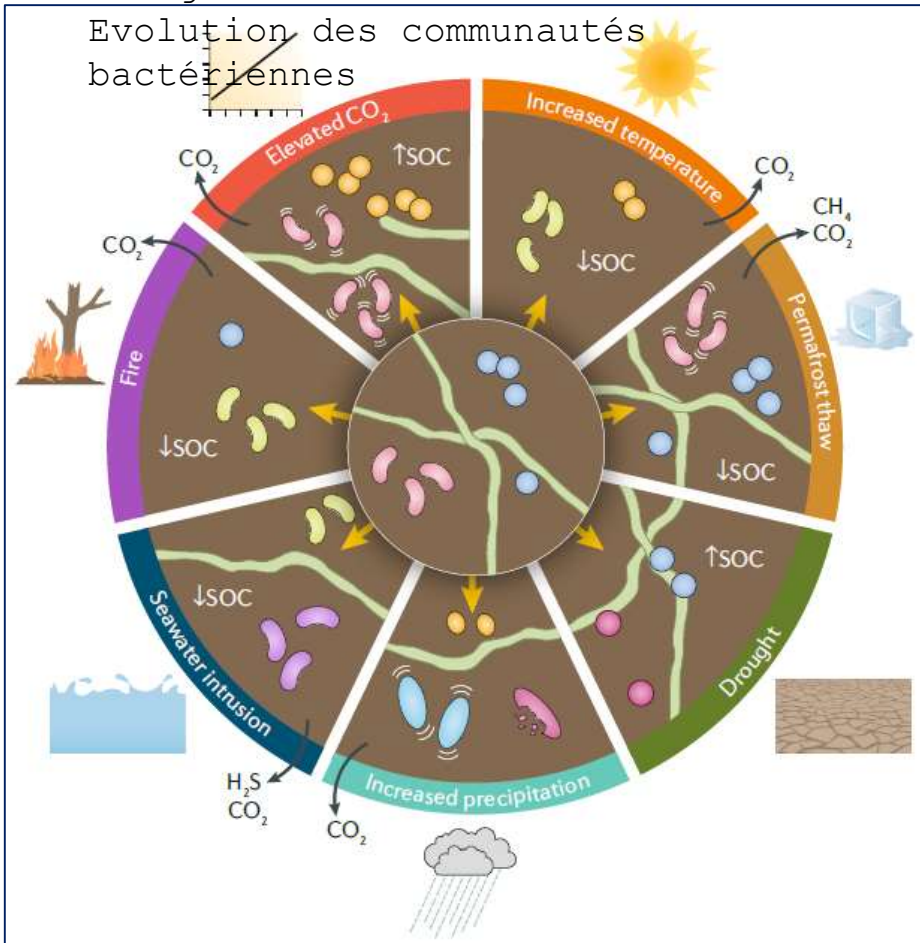
Les réponses aux pressions anthropiques sont non-linéaires

Réchauffement climatique :

- Accélération des métabolismes
- Modification du ratio fungi/bactéria
- Déplacement des communautés vers les groupes thermotolérants

Soil microbial responses to climate change

Evolution des communautés bactériennes



Jansson, 2020 (Nature microbiology)

Les sols : 10^8 à 10^9 cellules /gramme, chaque millimètre d'épais

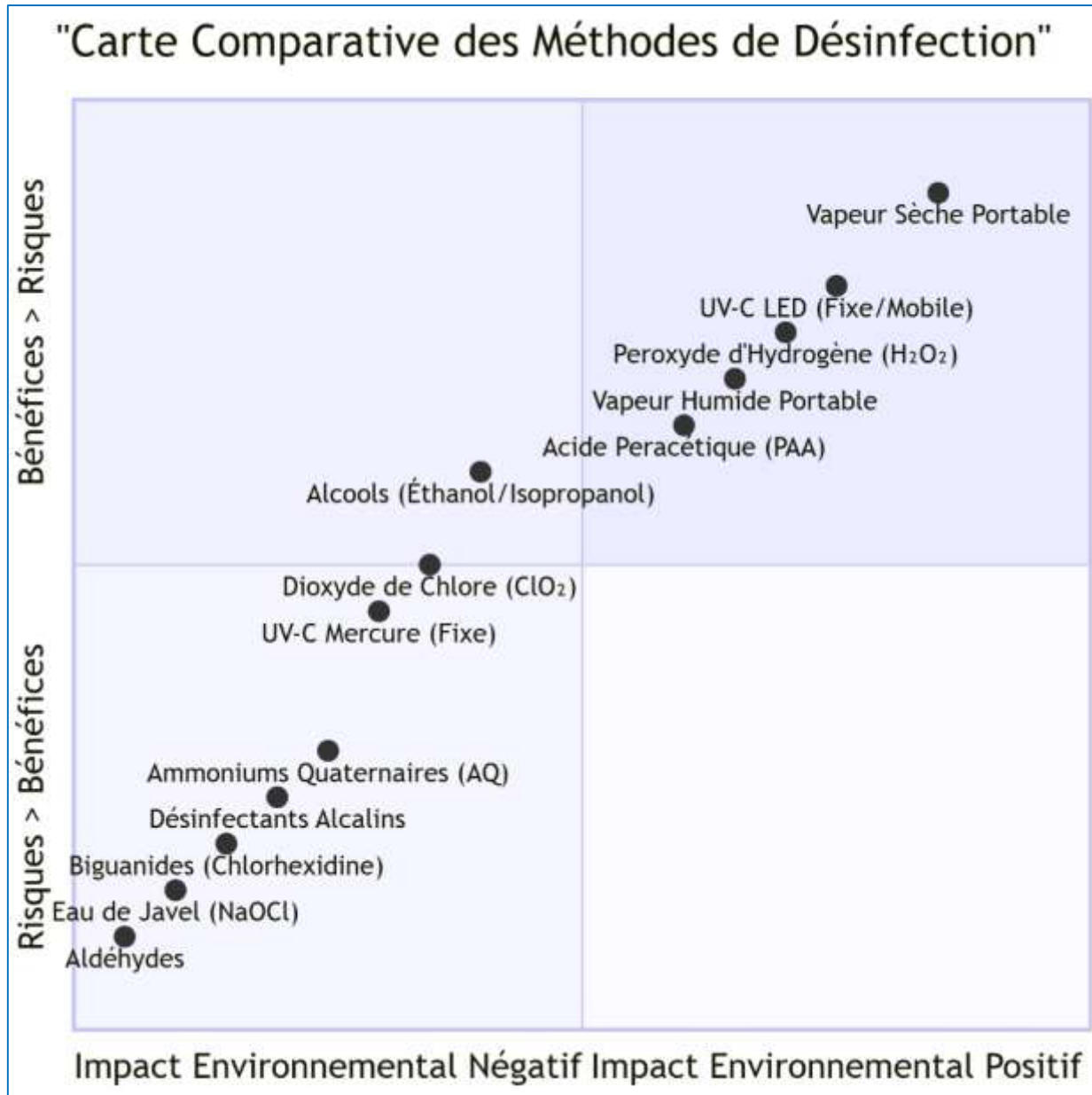


Figure 1 | Une sélection d'organismes du réseau trophique du sol. a-o, La sélection de les organismes comprennent les champignons ectomycorhiziens (a) et décomposeurs (b), les bactéries (c), nématode (d), tardigrade (e), collembole (f), acarien (g), ver enchytréide (h), mille-pattes (i), centipède (j), ver de terre (k), fourmis (l), cloportes (m), ver plat (n) et mole (o). Toutes les photographies proviennent de l'European Soil Biodiversity

Atlas, avec l'aimable autorisation de A. Jones ; crédits photo individuels : K. Ritz (b, c) ; H. van Wijnen (d) ; Ours d'eau dans la mousse, Eye of Science/Science Photo Library (e) ; P. Henning Krog (f) ; D. Walter (g) ; J. Rombke (h) ; J. Mourek (i, j) ; D. Cluzeau (k) ; Atlas européen de la biodiversité des sols, Centre commun de recherche (l, n) ; S. Taiti (m) ; et H. Atter (o).

Bardgett 2014 (Nature)

Comparatif de l'impact environnemental des méthodes de désinfection



- **Axe X (Impact Environnemental)**
 - Empreinte carbone
 - Persistance et biodégradabilité
 - Ecotoxicité
 - Formation de sous-produits toxiques
 - Production de déchets dangereux
- **Axe Y (Bénéfices/Risques)**
 - Efficacité et spectre d'action
 - Coûts complets
 - Risques pour la santé des opérateurs
 - Induction antibiorésistance
 - Simplicité et rapidité d'usage

Etude personnelle, en cours de publication

Indications de la désinfection de surface

- Désinfection des dispositifs médicaux réutilisables critiques et semi-critiques
- Désinfection des surfaces utilisées immédiatement avant un acte invasif
- Désinfection des surfaces-contact entre deux patients en milieu de soins
- Gestion d'épidémie en usage ciblé (composition et périmètre d'emploi adaptés)
- Restauration collective



L'hygiène tue
l'hygiène

Changer les idées

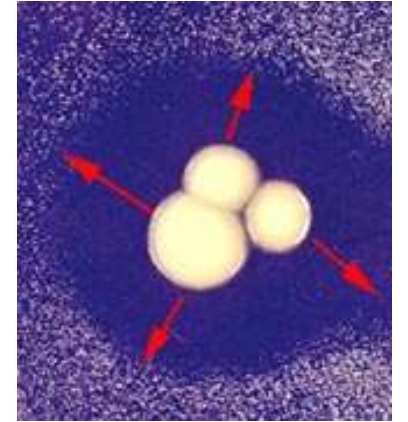
- Hors cas particulier, l'objectif est la propreté pas la stérilité
- Désinfecter c'est faire place aux squatteurs multirésistants

Adapter les pratiques

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

L'avenir est-il à la compétition bactérienne par modulation du microbiote ?

- La compétition entre colonies bactériennes cultivées en commun est connue depuis Pasteur (phénomène appelé **Antibiose**)
- Utiliser la compétition entre les bactéries pour diriger la colonisation de l'environnement et réduire ainsi le réservoir de BMR environnemental
- Des **détergents contenant des souches de bacillus non pathogène** ont montré cette efficacité sur le terrain
- Nécessité d'une longue période de colonisation (plusieurs semaines) pour obtenir un **résultat permanent**



E. Coli contre Brucella
INRA 1966

→ Environnement microbiologique dirigée

1. Impact of a Probiotic-Based Cleaning Intervention on the Microbiota Ecosystem of the Hospital Surfaces: Focus on the Resistome Remodulation, Elisabetta Caselli , Maria D'Accolti, Alberta Vandini, Luca Lanzoni, Maria Teresa Camerada, Maddalena Coccagna, Alessio Branchini, Paola Antonoli, Pier Giorgio Balboni, Dario Di Luca, Sante Mazzacane. Plos One, 10/2016
2. Reducing healthcare-associated infections incidence by a probiotic-based sanitation system: A multicentre, prospective, intervention study. Caselli E, Brusaferrero S, Coccagna M, Arnoldo L, Berloco F, Antonoli P, et al. (2018) PLoS ONE 13(7): e0199616.
3. Comparative analysis of surface sanitization protocols on the bacterial community structures in the hospital environment. Klassert T.E. et al. Clinical Microbiology and Infection (sous presse)



Avantages des détergents probiotiques (produits par des bactéries)

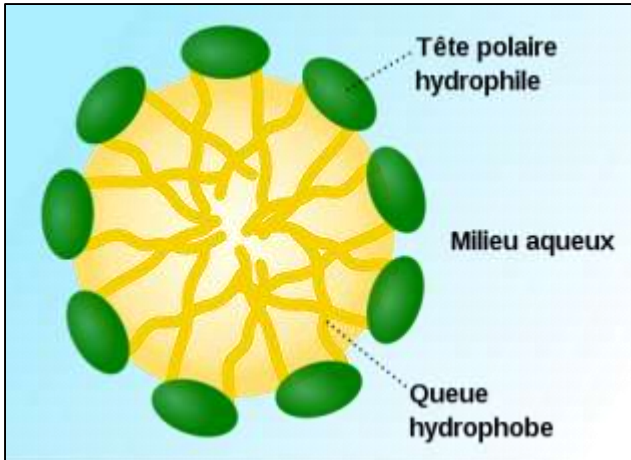
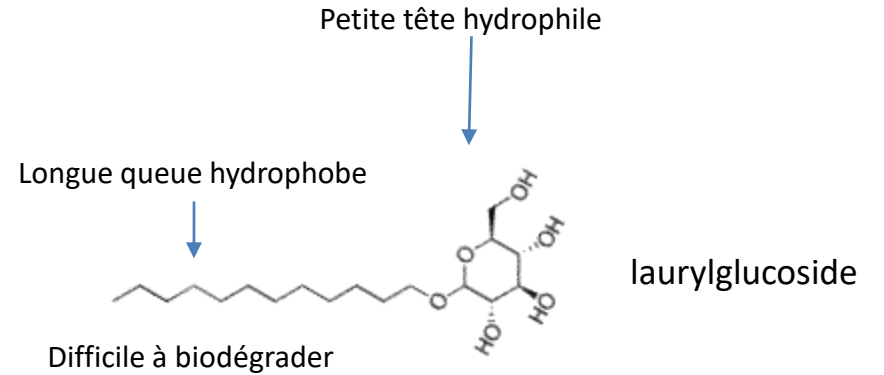
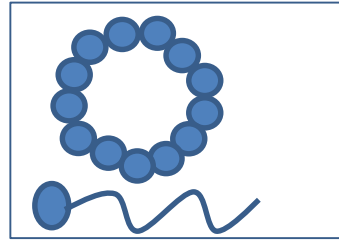
Biosourcé : issu de composants biologiques végétaux (ex : huile de palme) ou bactériens

Probiotique : issu de culture bactérienne et contenant des MO actifs

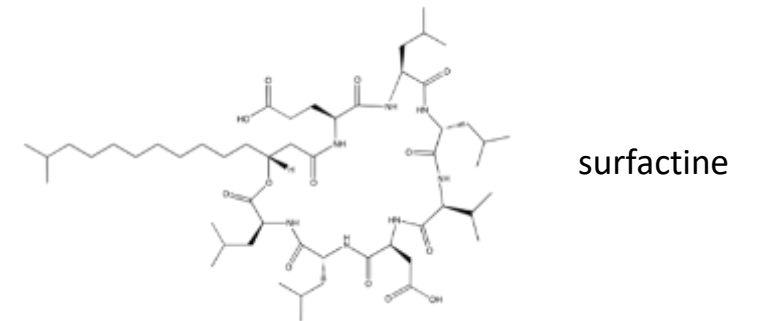
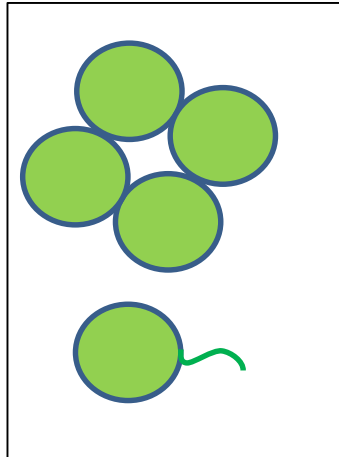
Les détergents biosourcés sont entièrement biodégradés
certains comportent des bactéries non pathogènes et compétitives avec les gram-

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

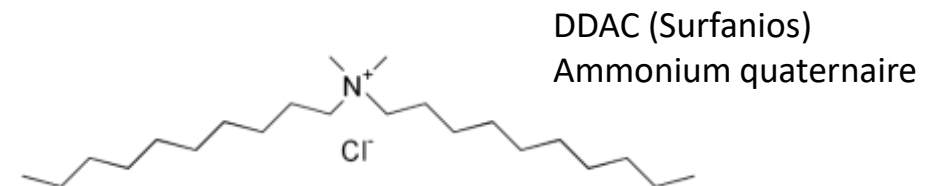
Les détergents issus de la **chimie du pétrole** forment des micelles nécessitant de nombreuses molécules car leur pôle hydrophile est petit



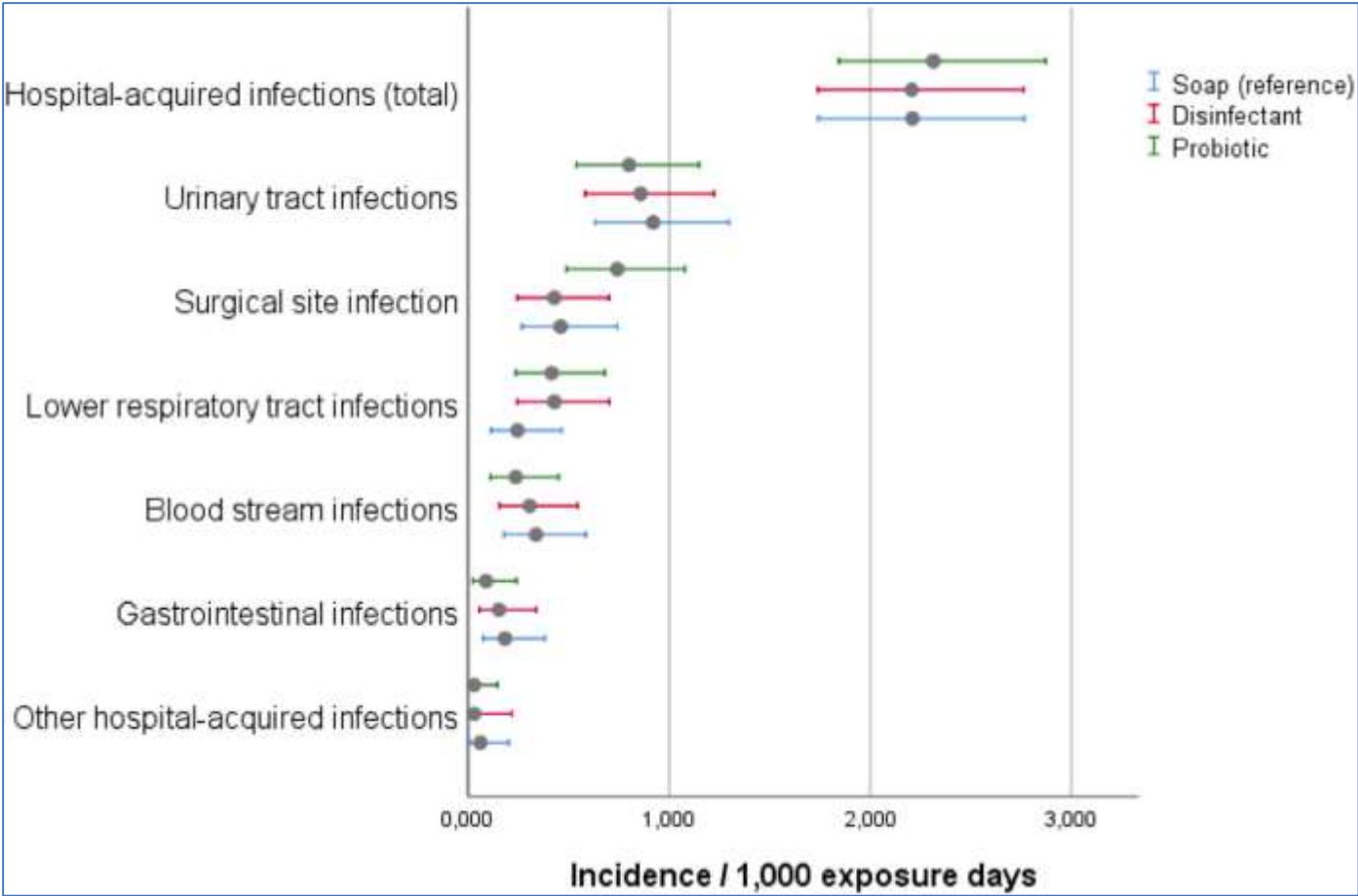
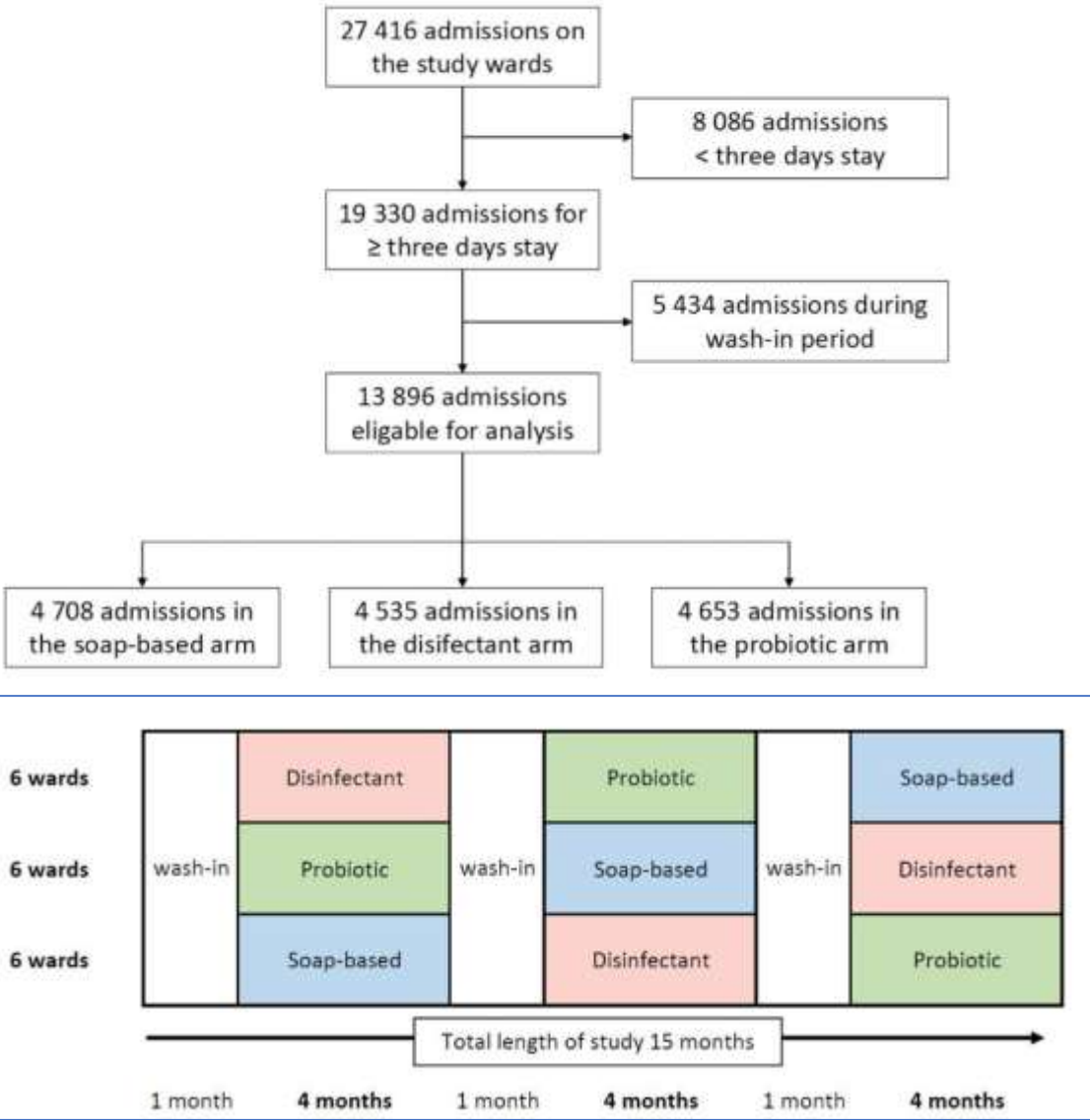
Les détergents **biosourcés** forment des micelles nécessitant moins de molécules car leur pôle hydrophile est grand : ils forment leurs micelles à concentration plus faible, et de plus leur biodégradabilité est meilleure du fait de leur origine biologique



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



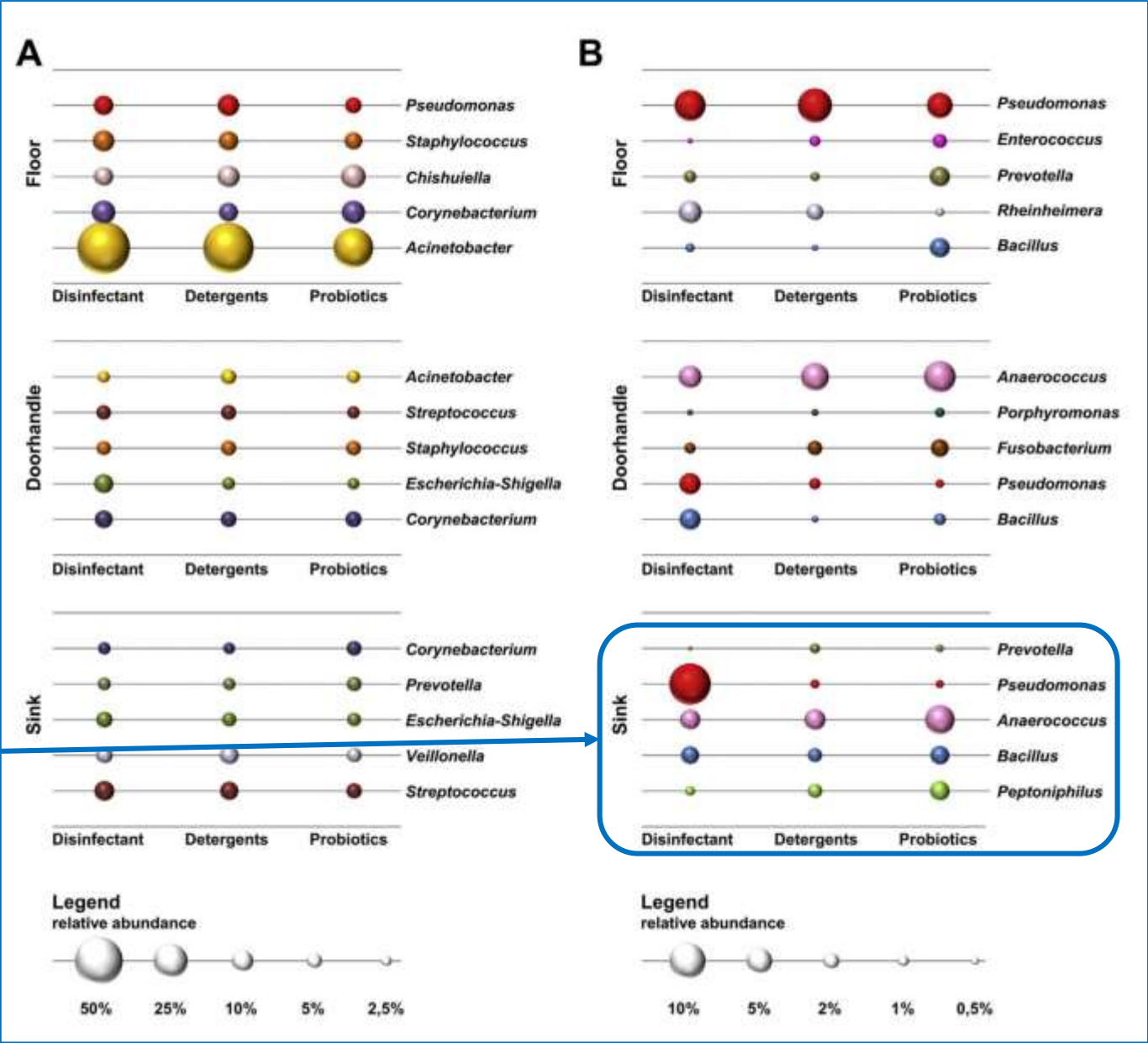
IAS : Equivalence entre méthodes détergent / désinfection / probiotiques



Comparaison de trois méthodes de nettoyage : désinfection, détergence, 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



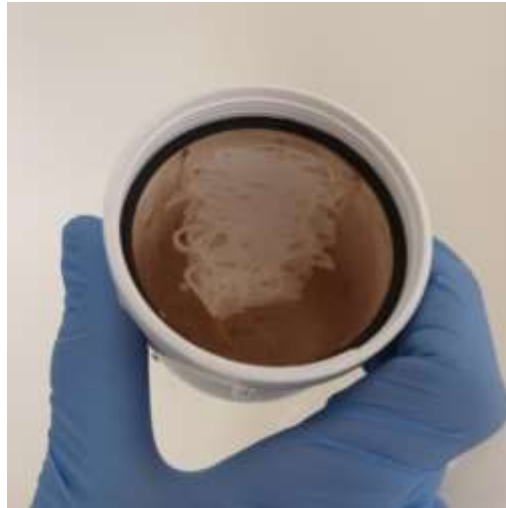
Siphons de lavabo/auge

photos prise après 8 Semaines d'essai: Siphons neufs remplacés à J0.



CH01

Biofilm épais rosé/brun
Forte odeur d'égout



CH10



CH 237

Biofilm translucide/grisâtre
Absence de mauvaises odeurs



CH235

Secteur entretenu avec Biocides

Secteur entretenu avec probiotique

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 permettant de changer les pratiques à l'hôpital



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

Frank Herbert, Dune, 1965