

# Faut-il craindre la résistance aux biocides ?

**SP11 - Lutte contre l'antibiorésistance sur le front de la prévention et du contrôle de l'infection : les nouveaux enjeux**

**Pr Caroline Landelle**  
Centre Hospitalier Grenoble Alpes  
Université Grenoble Alpes

- Je fais partie de l'*Advisory board* sur les accès vasculaires de Becton Dickinson
- Roche diagnostics France finance un projet de recherche dont je suis l'investigateur principal
- Becton Dickinson finance un projet de recherche dont je suis co-investigateur

- Définitions :
  - Biocides
  - Résistance
- Evaluation de la résistance des biocides antimicrobiens
- Etat de littérature :
  - Chlorhexidine et bactéries
- Impact de la crise Covid sur la résistance aux antibiotiques et aux biocides
- Mon avis

- **Produits biocides** : destinés à détruire, repousser ou rendre inoffensifs les organismes nuisibles, à en prévenir l'action ou à les combattre, par une action chimique ou biologique ; des produits actifs et donc susceptibles d'induire des effets néfastes sur l'homme, l'animal ou l'environnement.
- Il existe **22 types** de produits biocides répartis en **4 groupes** :
  - les désinfectants  
Types de produits 1 à 5 (ex. : désinfectants pour les mains, savons antiseptiques, pour l'eau, etc.)
  - les produits de protection
  - les produits de lutte contre les nuisibles
  - les autres

- Le **règlement européen 528/2012** relatif à la mise à disposition sur le marché et à l'utilisation des produits biocides depuis le 1<sup>er</sup> septembre 2013.
- Objectif : assurer la mise sur le marché de produits biocides efficaces dont les risques liés à l'utilisation sont maîtrisés.
- La mise en œuvre réglementaire en deux étapes :
  - une **évaluation des substances actives biocides** aboutissant ou non à leur approbation.
  - une **évaluation des produits qui les contiennent** en vue de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM)

- Pendant la phase d'évaluation des substances, les produits biocides déjà existants sur le marché bénéficient d'un régime dit "transitoire" durant lequel ils ne sont pas soumis au régime d'autorisation de mise sur le marché institué par le règlement biocide 528/2012. Néanmoins, obligation de :
  - de ne contenir que des substances actives en cours d'évaluation dans le programme de travail européen pour l'usage adéquat,
  - de déclaration auprès du ministère en charge de l'écologie,
  - de déclaration de la composition à l'institut national de recherche et de sécurité (INRS) pour la prévention ou le traitement des intoxications
  - d'être étiquetés conformément à l'article 10 de l'arrêté du 19 mai 2004 relatif au contrôle de la mise sur le marché des substances actives biocides et à l'AMM des produits biocides.
- Le ministère en charge de l'Ecologie, du Développement durable et de l'Energie (MEDDE) est l'autorité compétente française pour les produits biocides. C'est lui qui délivre les AMM des produits biocides.

- « Lors de l'autorisation d'un produit biocide, il est nécessaire de s'assurer que ce produit, lorsqu'il est correctement utilisé pour l'usage auquel il est destiné, est suffisamment efficace et n'induit pas d'effet inacceptable tel qu'une résistance chez les organismes cibles ni de souffrance ou de douleur inutile dans le cas des vertébrés ».
- « Le produit biocide n'a aucun effet inacceptable sur les organismes cibles, en particulier une résistance ou une résistance croisée inacceptable, ou des souffrances et des douleurs inutiles chez les vertébrés »

	Antiseptiques		Désinfectants	
Utilisation	Peau lésée, muqueuse, champ opératoire, nouveau-né	Peau saine, hygiène	Sol et surfaces	Dispositifs médicaux
Statut	Médicament	Biocide		Dispositif médical
Evaluation	Dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché	Dossier biocide		Marquage CE
Vigilance	Pharmacovigilance	Toxicovigilance		Matéριοvigilance

- Difficulté d'avoir une définition consensuelle (difficulté de mesure)

- « **Résistance** » :

*« La résistance est la réduction de sensibilité d'un micro-organisme vis-à-vis d'un biocide antibactérien du fait de son aptitude à supporter la ou les doses d'utilisation ».*

- « **Résistance croisée** » :

*« La résistance croisée est un processus dans lequel un micro-organisme, résistant à une substance active ou un produit biocide antibactérien auquel il a été exposé, est aussi résistant à une (ou plusieurs) autre(s) substance (s) antibactérienne (s) auxquelles il n'a pas été exposé ».*

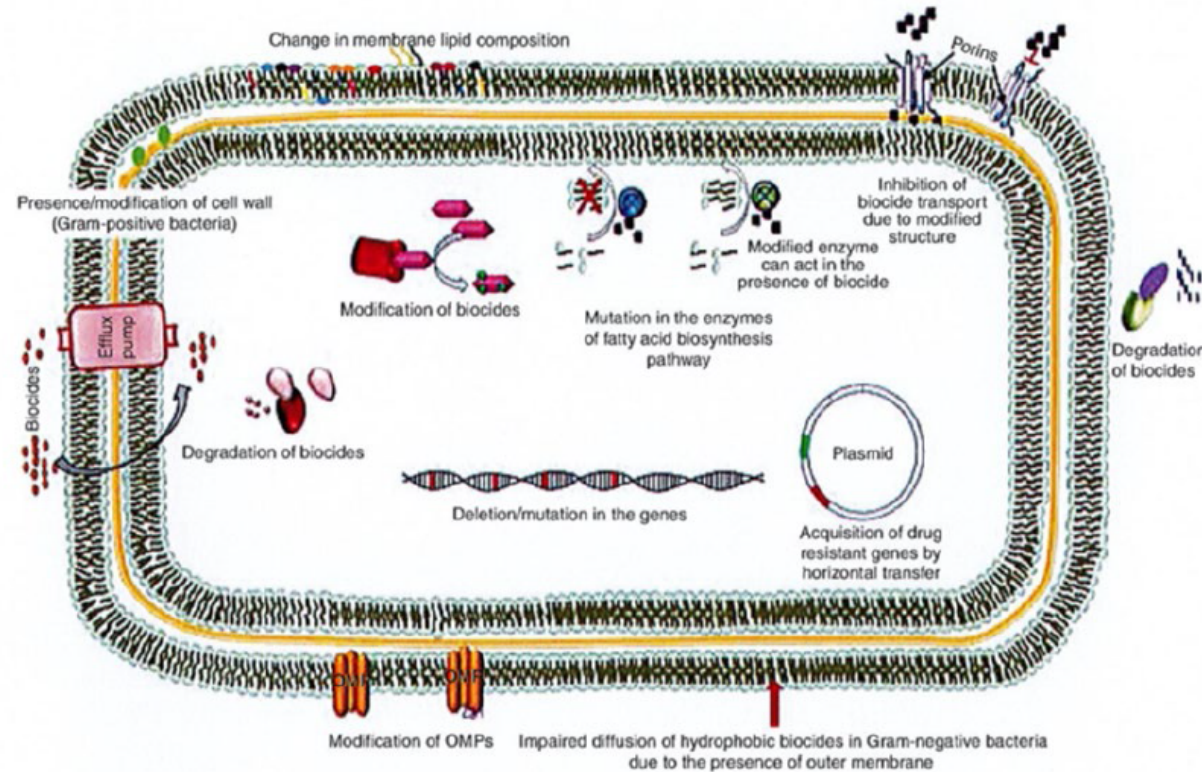
**Tableau 1** : Les différentes familles de biocides<sup>1</sup> antibactériens et les structures bactériennes ciblées

Action sur la paroi cellulaire	Action sur la membrane	Action sur les protéines	Action sur les acides nucléiques
Alcools Aldéhydes Bases Phénols	Acides Alcools Ammoniums quaternaires Bases Biguanides Isothiazolinones Métaux Oxydants Phénols	Acides Alcools Aldéhydes Bases Biguanides Isothiazolinones Métaux Oxydants Phénols	Acides Alcools Aldéhydes Biguanides Halogènes et dérivés Métaux Oxydants

- Dépend des propriétés intrinsèques naturelles des micro-organismes et du spectre théorique d'activité des antiseptiques
- Etroitement lié à la structure du micro-organisme
  - Cas des BGN dont les lipopolysacharides de la membrane externe protègent de la pénétration des antiseptiques (*Proteus*, *Providencia*, *P. aeruginosa*, *Serratia*)
  - Cas des Mycobactéries et de leur paroi cellulaire

- Résultante d'organisations structurées des microorganismes (biofilms) les rendant inaccessibles aux agents antimicrobiens
- Non transmissible à la descendance
- Effet protecteur par les protozoaires

- Imprévisible
- Mécanisme identique pour les antibiotiques :
  - Acquisition de matériel génétique mobile ou de mutations entraînant une modification significative de la sensibilité par rapport aux souches sauvages
- Résistance acquise de 2 types :
  - Chromosomique : mutations spontanées du génome bactérien ; stable et héréditaire
  - Extra-chromosomique : acquisition d'un matériel étranger porté par des éléments génétiques mobiles ; transmission inter espèces possible



- Modulation de l'activité des pompes à efflux, inactivation du biocide, modification de la cible, transfert horizontal de gènes, modifications des propriétés membranaires, adaptation physiologique (phénotypique)

Figure 1 : Les mécanismes de résistance acquise aux biocides antibactériens (Gnanadhas, 2013)

- Le niveau de résistance de bactéries à un biocide ou un antibiotique est généralement évalué via :
  - l'évolution de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI),
  - la Concentration Minimale Bactéricide (CMB),
  - la cinétique de destruction,
  - la cinétique de croissance.
- D'autres méthodes existent aussi, permettant d'affiner l'analyse du niveau de résistance observée (cytométrie de flux, détection de gènes de résistance).
- Pour les cas particuliers des biofilms, il existe peu de méthodes standards pour évaluer la sensibilité de cellules bactériennes au sein de biofilms aux biocides désinfectants. Les méthodes les plus communément employées sont les suivantes :
  - la détermination de la concentration minimale d'éradication du biofilm (CMEB)
  - le rapport des concentrations ( $R_c$ ) ou des temps ( $R_t$ ) requis pour obtenir la même réduction dans la population planctonique ou de biofilm, ou en comparant les réductions obtenues après exposition à la même concentration sur la même période de temps.



## Évaluation de la résistance des biocides antimicrobiens

Avis de l'Anses  
Rapport d'expertise collective révisé

Juin 2020 - Édition scientifique

- Le protocole expérimental est composé de deux étapes :
- Etape 1 : Détermination de la capacité d'adaptation des bactéries au biocide antibactérien testé.
- Etape 2 : Détermination de la stabilité du phénomène de résistance et le cas échéant, via une recherche bibliographique, vérifier l'existence d'une possible résistance croisée à d'autres biocides et antibiotiques. Cette étape n'est réalisée que si une adaptation est observée à l'étape 1.

CE = concentration d'emploi  
CE/2, CE/4 représentent les concentrations rencontrées en sous dosage ou mauvaise élimination du produit  
(\*) Désinfectant  
(\*\*) CMI initiale des souches prélevées du terrain  
(\*\*\*) via une recherche bibliographique

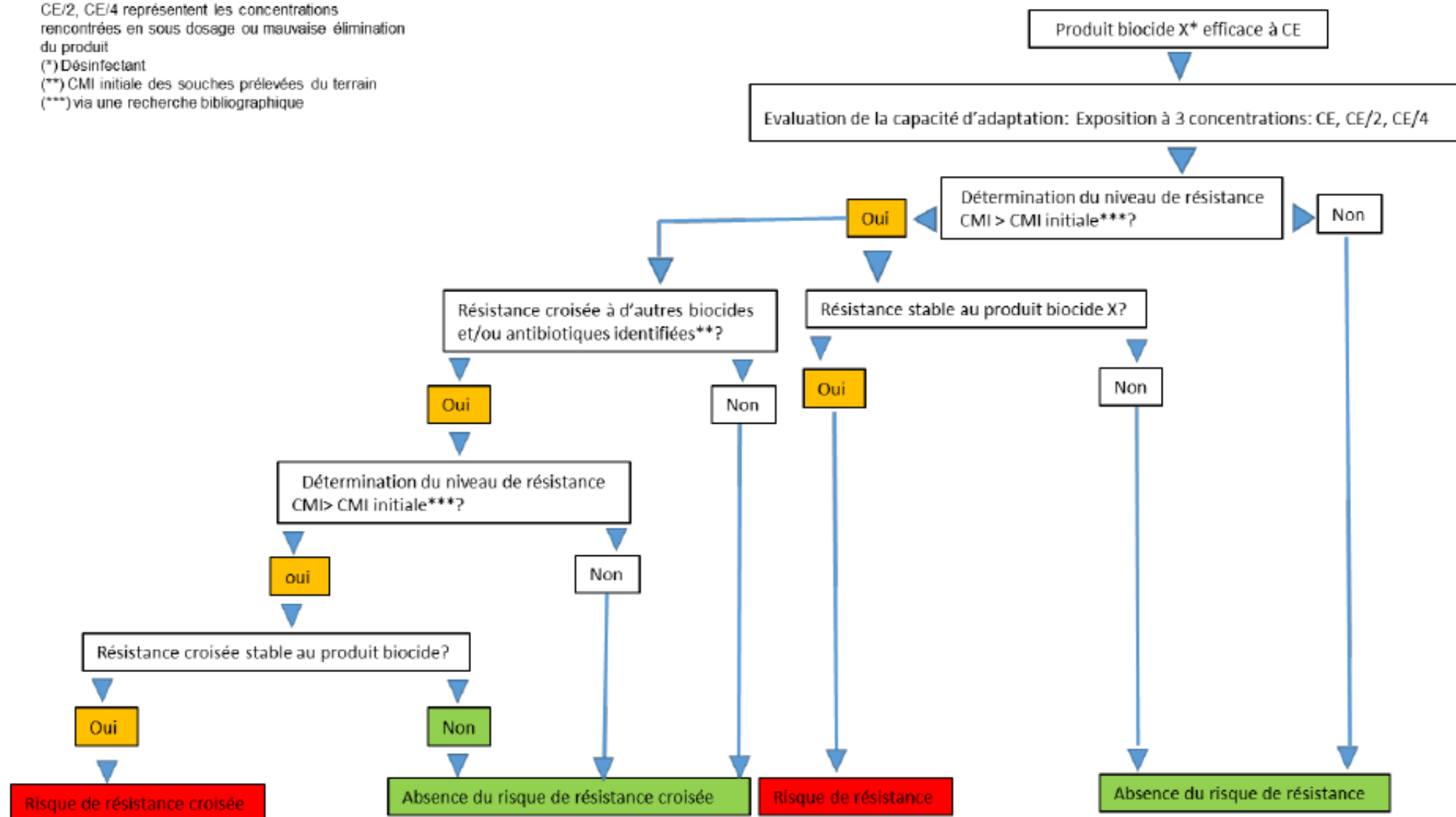


Figure 3 : Exemple d'un arbre décisionnel illustrant le protocole d'évaluation de résistance d'un produit désinfectant pour les surfaces

**Table I**

Selection of studies describing bacterial survival at high or in-use concentrations of antiseptics

Authors	Year	Study	Finding
Bridges and Lowbury <sup>61</sup>	1977	Drug resistance in relation to use of silver sulfadiazine cream in a burns unit	Changes in the susceptibility of Enterobacteriaceae to sulfadiazine before and after use of silver sulfadiazine cream
Thomas <i>et al.</i> <sup>62</sup>	1978	Sensitivity of urine-grown cells of <i>Providencia stuartii</i> to antiseptics	Resistance to chlorhexidine was recorded in <i>P. stuartii</i> , <i>Proteus mirabilis</i> and <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . Isolates of <i>P. stuartii</i> were the least affected by chlorhexidine; concentrations of 10,000–20,000 mg/mL of urine were necessary to kill some strains
Geftic <i>et al.</i> <sup>63</sup>	1979	Fourteen year survival of <i>Pseudomonas cepacia</i> in a salts solution preserved with benzalkonium chloride	<i>P. cepacia</i> was isolated from an inorganic salt solution containing 0.05% benzalkonium chloride. The isolate was resistant to higher levels of kanamycin, neomycin and colimycin when compared with a contemporary <i>P. cepacia</i> isolate
Hendry and Stewart <sup>64</sup>	1979	Silver-resistant Enterobacteriaceae from hospital patients	Of 70 random enteric isolates from a local hospital, isolates from catheters and other silver-exposed sites, and total genomes of enteric bacteria, 10 had recognizable <i>sil</i> genes. The centrally located six genes were found and functional on the chromosome of <i>Escherichia coli</i> K-12, and also occurred on the genome of <i>E. coli</i> O157:H7
Nakahara and Kozukue <sup>65</sup>	1982	Isolation of chlorhexidine-resistant <i>P. aeruginosa</i> from clinical lesions	84.2% <i>P. aeruginosa</i> ( $N = 317$ ) isolates from hospital patients were resistant to chlorhexidine. Seven isolates grew in 200 µg chlorhexidine/mL (0.02%); an in-use concentration of the antiseptic
Cookson <i>et al.</i> <sup>66</sup>	1991	Transferable resistance to triclosan in MRSA	Following two weeks of nasal mupirocin and daily triclosan baths, MRSA with resistance to mupirocin (MIC >512 mg/L) and triclosan resistance (MIC 2–4 mg/L) were recovered. Triclosan resistance, always in combination with mupirocin resistance, could be transferred to susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>

Anderson <sup>67</sup>	1989	Iodophor antiseptics: intrinsic microbial contamination with resistant bacteria	<i>P. aeruginosa</i> was isolated from membrane-filter sterilized poloxamer-iodine 48 h after it was added to the interior surface of a PVC water pipe. Continuous exposure of poloxamer-iodine to this pipe resulted in a level of 10 <sup>4</sup> colony-forming units/mL of <i>P. aeruginosa</i> at nine days. The population of <i>P. aeruginosa</i> in poloxamer-iodine after its removal from the PVC pipe was resistant to iodine
Wollman and Kaulfers <sup>68</sup>	1991	Formaldehyde resistance in Enterobacteriaceae and <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : identification of resistance genes by DNA hybridization	Genetically stable resistance to formaldehyde found on a plasmid in <i>E. coli</i> and on the chromosome of <i>P. aeruginosa</i>
Langsrud <i>et al.</i> <sup>69</sup>	2003	Characterization of <i>Serratia marcescens</i> surviving in disinfecting footbaths	<i>S. marcescens</i> strains in disinfecting footbaths used in the food industry were identified, which could multiply at in-use concentrations of amphoteric antiseptic
Martin <i>et al.</i> <sup>70</sup>	2008	Resistance and cross-resistance to oxidising agents of bacterial isolates from endoscope washer-disinfectors	<i>Bacillus subtilis</i> and <i>Micrococcus luteus</i> recovered from endoscope washers were resistant to chlorine dioxide with cross-resistance to peracetic acid and hydrogen peroxide
Batra <i>et al.</i> <sup>27</sup>	2010	Efficacy and limitation of a chlorhexidine-based decolonization strategy in preventing transmission of methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) in an intensive care unit	Selection of a non-epidemic MRSA strain (ST239), which carried the <i>qacA/B</i> genes and had a raised chlorhexidine MBC, occurred following the introduction of a chlorhexidine-based decolonization intervention
Lee <i>et al.</i> <sup>28</sup>	2011	Impact of combined low-level mupirocin and genotypic chlorhexidine resistance on persistent MRSA carriage after decolonization therapy	The presence of <i>qacA/B</i> genes, in combination with mupirocin resistance, independently predicted failure of MRSA decolonization ( $P = 0.004$ )

MIC, minimum inhibitory concentration; MBC, minimum bactericidal concentration; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; PVC, polyvinyl chloride.

- La quantité d'antiseptiques utilisés dans les milieux de soins est inconnue
- L'utilisation des biocides est peu régulée et n'est pas restreinte
  - Remarque : le Triclosan n'a pas été approuvé en tant que substance biocide (DÉCISION D'EXÉCUTION (UE) 2016/110 DE LA COMMISSION du 27 janvier 2016)
- Absence de méthode standardisée
  - Les CMI et les CMB se mesurent dans les liquides biologiques comme le sérum ou les urines
  - Action létale serait souhaitable et pas inhibitrice
  - Tests in vitro et notamment concentrations utilisées différentes de la vraie vie
  - Manque de définition stricte de la résistance, de méthodes d'évaluation de la résistance et de méthodes d'évaluation de l'impact clinique
  - Remarque : le rapport de 2020 de l'ANSES ne définit pas une méthode mais plutôt une méthodologie (ou démarche)
- Résistance croisée et co résistance entre antibiotiques et antiseptiques
  - Transfert de gènes de résistance

- Méthodes actuelles ne sont pas adaptées aux biocides
- Pas de données qui montrent que les micro-organismes résistants sont moins sensibles aux biocides que les micro-organismes sensibles
- Concentrations utilisées en pratique sont supérieures aux concentrations testées
- Utilisation inappropriée d'antibiotiques est plus commune
  - Remarque : suppression de la chlorhexidine dans les SHA (OMS)
- Utilisation d'antiseptiques et de désinfectants est efficace pour contrôler la transmission de micro-organismes

- *Staphylococcus aureus* :

- Mécanismes de résistance par pompes à efflux codées par 2 grands types de gènes :
- Gènes *qacA/B* présents sur un plasmide :
  - Présent entre 0 à 71,6% des souches de *S. aureus*
  - Plus abondant chez les SARM (0–71,6%) que chez les SAMS (0–33,3%) => lien avec sensibilité réduite aux antibiotiques ? Localisation du gène ?
  - Leur présence ne conduit pas forcément à une résistance phénotypique et leur absence ne conduit pas forcément à une susceptibilité
  - *mupA* et *qacA/B* => Echec de décolonisation chez les porteurs de SARM
- Gène *qacC* ou *smr*
  - Présent entre 0 à 48,3% des souches de *S. aureus*

=> augmentation des CMI et augmentation de la présence de gènes *qacA/B* pas constant


- **Staphylocoque à coagulase négative :**
  - Gènes *qacA/B* et *smr* présents chez 24,3 à 77% et 8 à 100% des souches
  - Leur présence ne conduit pas forcément à une résistance phénotypique et leur absence ne conduit pas forcément à une susceptibilité
- ***Klebsiella spp.* :**
  - Augmentation de la résistance à la chlorhexidine induit des augmentations de CMI vis-à-vis de la colistine
  - Résistance acquise à la chlorhexidine plus fréquente chez *K. pneumonia*
  - Impact clinique inconnu
  - Gènes *cepA*, *qac Δ E*, *qacE*, *qacA*, *phoPQ*, *smvR*

- *Pseudomonas aeruginosa* :

- Augmentation des CMI des souches de *P. aeruginosa*; majorité des souches étaient résistantes à d'autres antibiotiques
- Description clinique de souches résistantes à la chlorhexidine (infection urinaire chez patient paraplégique)
- Epidémies d'infection à *P. aeruginosa* avec solutions de chlorhexidine contaminées (souvent diluées)
- Résistance par pompe à efflux
- Gènes *cepA*, *qacE*

RESEARCH ARTICLE

## Has resistance to chlorhexidine increased among clinically-relevant bacteria? A systematic review of time course and subpopulation data

Stephen Buxser \*

Data for microbial species isolated over the last 70+ years were compiled to construct as complete a picture as practical regarding possible resistance, especially among species in which resistance to commonly used antibiotics has been noted to be increasing. This is a compilation and analysis of individual MIC values for CHX reported in the literature, not a compilation of the conclusions individual authors reached. The data were analyzed using straight-forward and robust statistical procedures to detect changes in susceptibility to CHX over time, i.e. linear regression. Linear regression was supplemented with the use of nonlinear least squares regression analysis to detect the presence of population parameters associated with subpopulations of microbial strains which exhibit increased resistance to CHX.

Buxser S. Plos One, 2021; 16(8):e0256336.

# Résistance à la Chlorhexidine : vis-à-vis des principaux pathogènes hospitaliers (5)

- *P. aeruginosa* :  
« increase in MIC values for CHX of 0.019 log<sub>2</sub>(MIC) units per year or approximately a 2-fold change for strains isolated over 50 years”

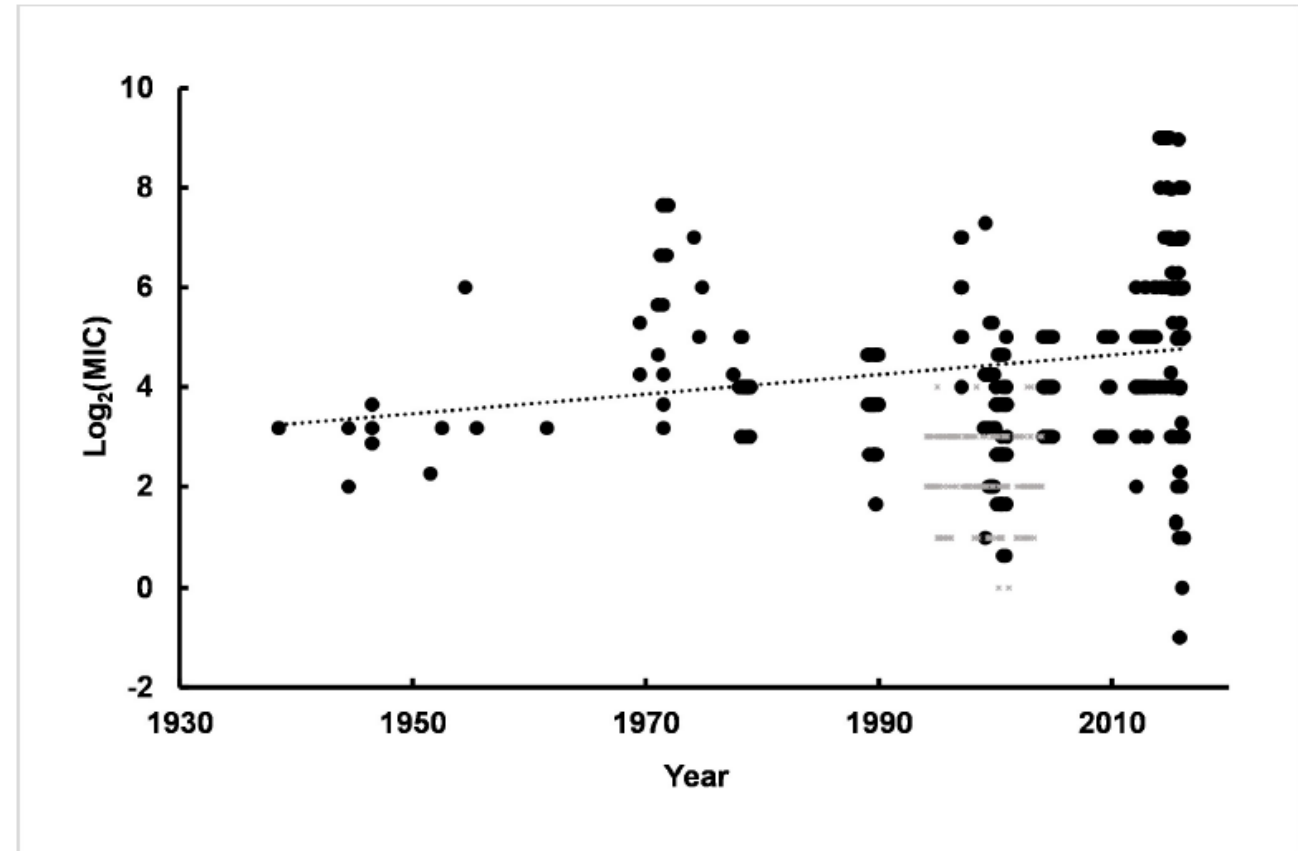


Fig 2. Linear regression of log<sub>2</sub>(MIC) values over time for *Ps. aeruginosa*. Values used in linear regression were from human clinical samples collected from approximately 1940 to 2016 (open circles). The dotted line is the linear regression line derived from the human clinical isolates. Small grey symbols are log<sub>2</sub>(MIC) values from non-clinical strains or strains isolated from animals and were not included in the linear regression shown. There are 523 log<sub>2</sub>(MIC) values compiled from 21 separate reports used in linear regression.

# Résistance à la Chlorhexidine : vis-à-vis des principaux pathogènes hospitaliers (6)

- *K. pneumoniae* :  
« The slope of the linear regression line,  $0.0300 \pm 0.001$   $\log_2(\text{MIC})$  units per year, indicated an increase in resistance of approximately 2.8-fold over 50 years”

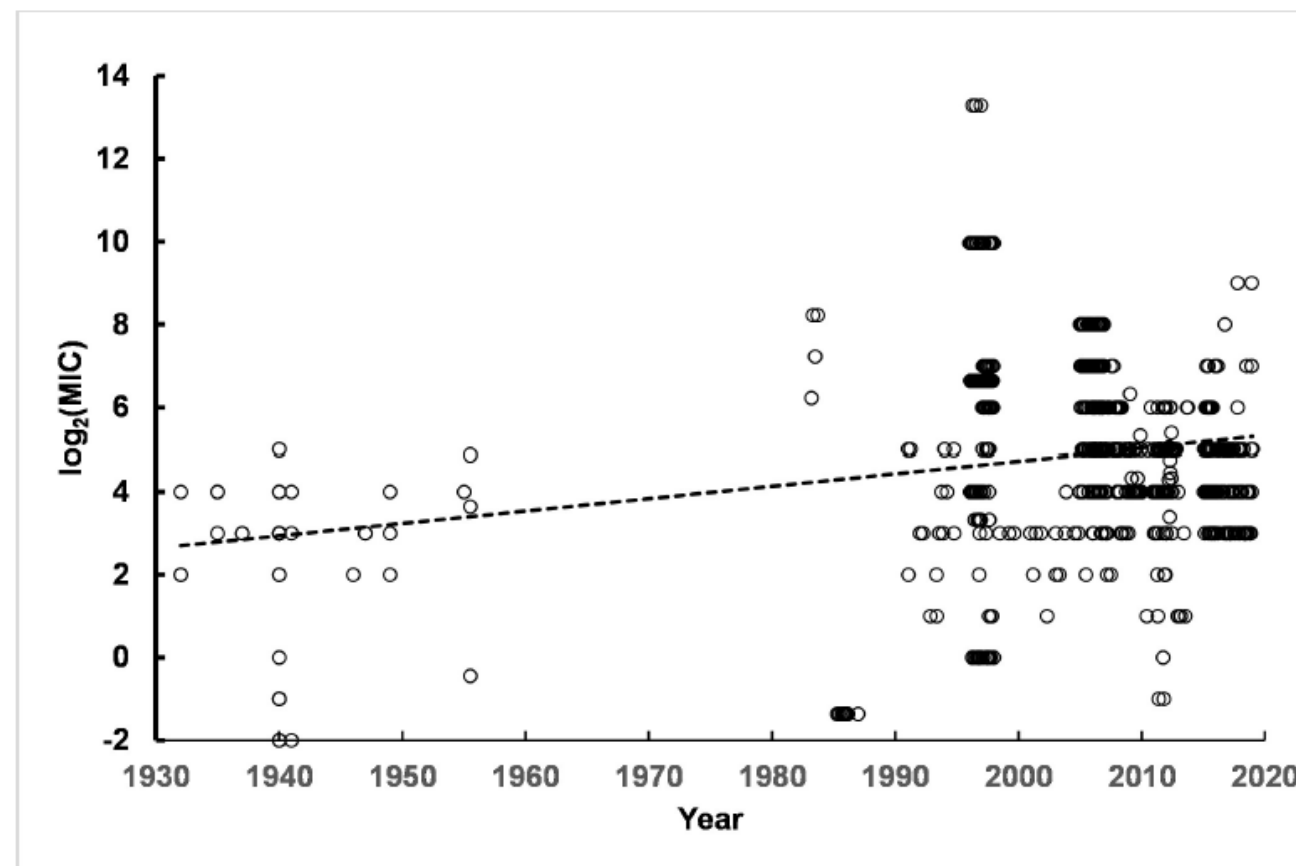


Fig 4. Time course of *K. pneumoniae* susceptibility to CHX. The results are from a single representative linear regression analysis from among 50 permutation runs. Details of linear regression parameters are given in S5 Table in [S2 Appendix](#). Replicate permutations sampling within the range of uncertainties for isolation dates and MIC values as reported in the literature for the 21 studies compiled for this report indicated a small slope consistent with a small degree of decrease in susceptibility to CHX over the approximately 90 year time interval of isolation dates for *K. pneumoniae* strains.

# Résistance à la Chlorhexidine : vis-à-vis des principaux pathogènes hospitaliers (7)

- *A. baumannii*

« The average slope ( $\pm$  SEM) for the linear regression analyses was 0.11 (SEM =  $\pm$  0.0002)  $\log_2$ (MIC) units/year. ”

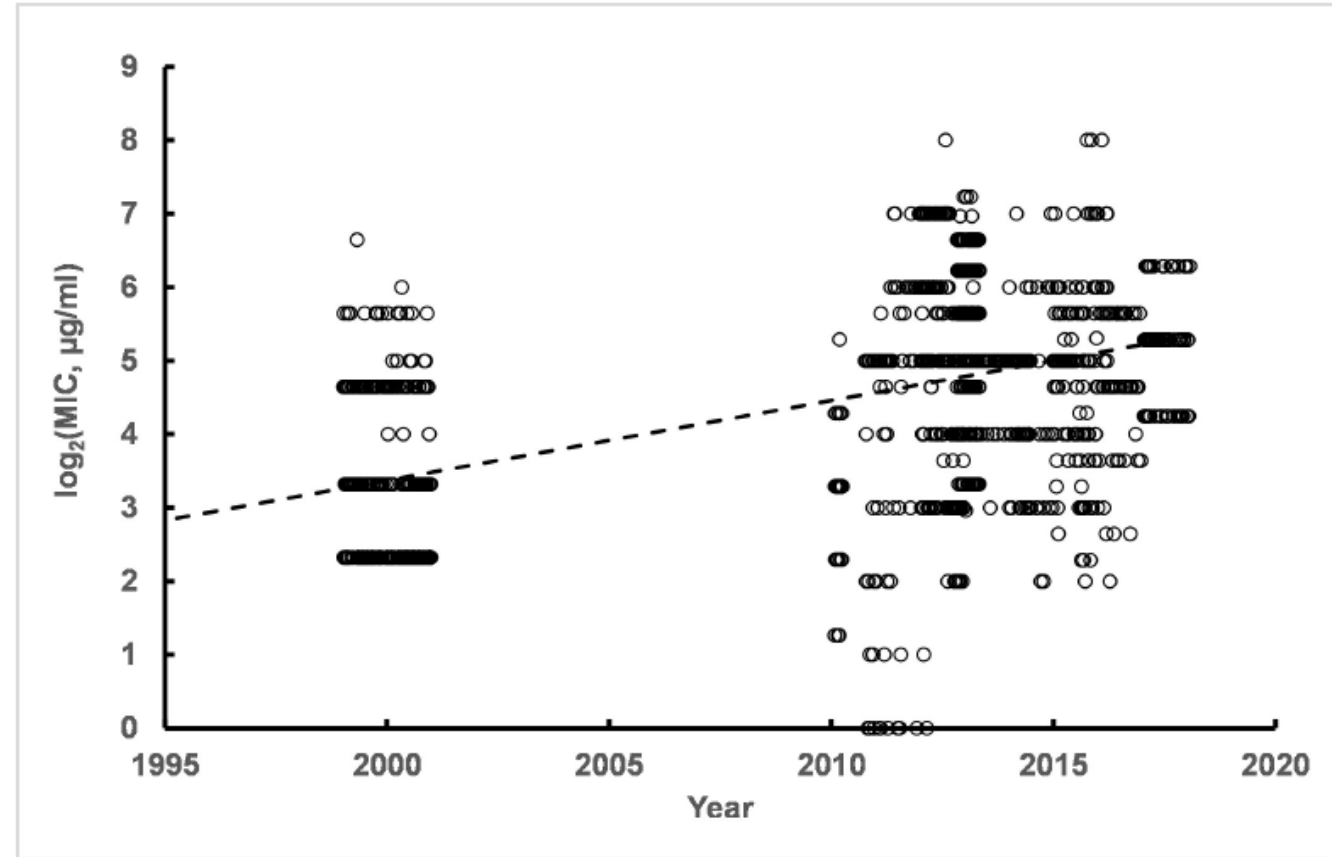


Fig 6. Time course of MICs for *A. baumannii* for strains from all isolation dates. Individual  $\log_2$ (MIC) values are shown for the 1277 readings reported in the publications compiled for this report. A representative example of linear regression from among 50 permutation runs (dashed line) is shown superimposed on the individual measurements. The parameters for linear regression and details of statistical analyses are given in detail in S8 Table in [S2 Appendix](#).

# Résistance à la Chlorhexidine : vis-à-vis des principaux pathogènes hospitaliers (8)

- *S. aureus* :

« The slopes correspond to a decrease of -1.8 to -1.6 log<sub>2</sub>(MIC) units over 50 years, respectively, i.e. a decrease of 3.4-fold for MRSA and 3-fold for MSSA”

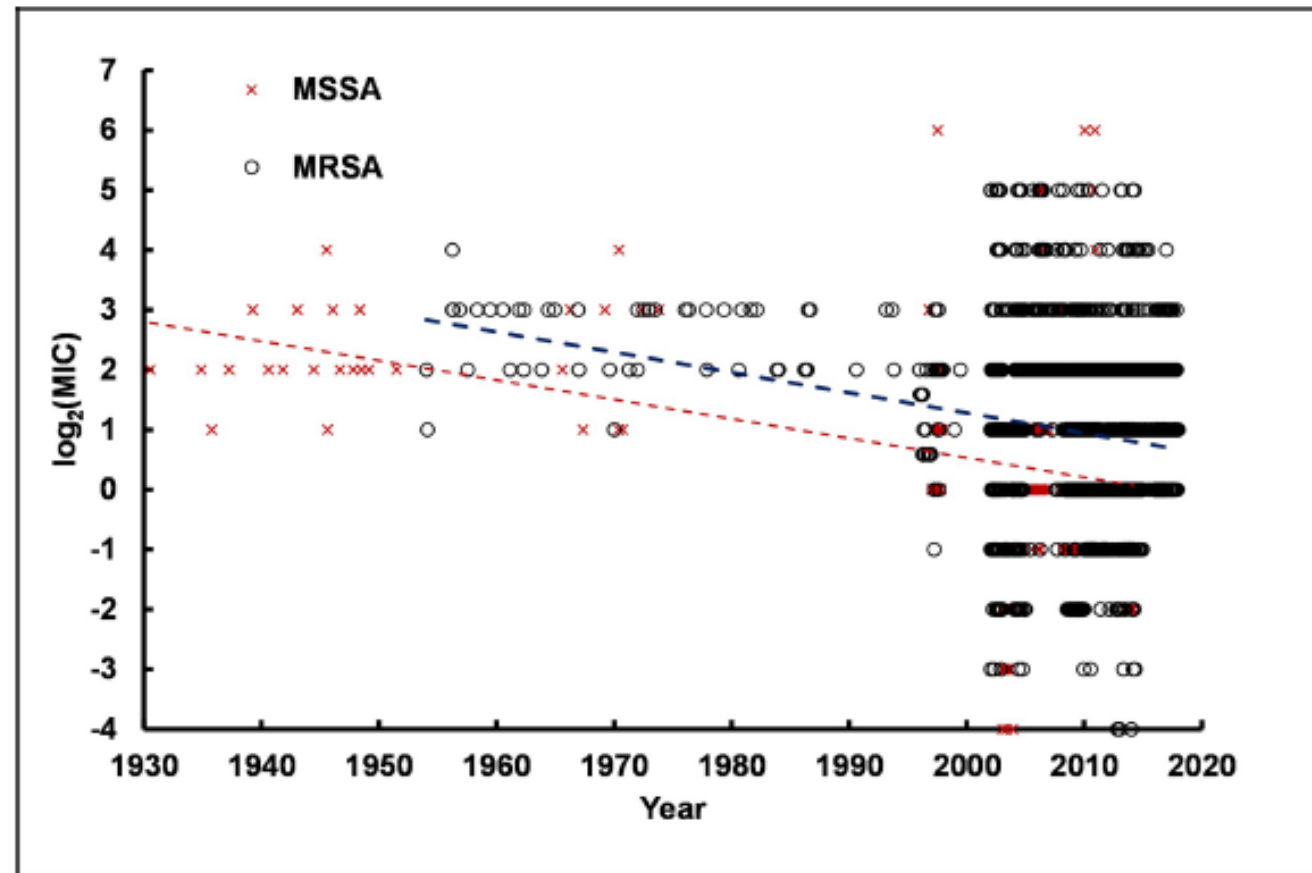


Fig 9. Susceptibility of *S. aureus* to CHX over time. Two sets of results are shown: Strains specified as MRSA (dark blue open circles) and strains specified as MSSA (dark red open circles). Corresponding representative linear regression lines are shown as dashed lines in the same colors as the symbols. Details of linear regression analyses are given in S20 and S21 Tables in [S2 Appendix](#).

# Résistance à la Chlorhexidine : résistance croisée aux antibiotiques ?

- Gènes *qacA/B* plus abondant chez les SARM que chez les SAMS
  - Augmentation de la résistance à la chlorhexidine de *Klebsiella spp.* induit des augmentations de CMI vis-à-vis de la colistine
  - Etude qui n'a pas montré de corrélation pour les souches de *Escherichia coli* et *Staphylococcus spp.*
- => Relation controversée

# Résistance à la Chlorhexidine : corrélation entre augmentation de l'usage et résistance ? (1)

**Table 3** Literature overview of the impact of different chlorhexidine digluconate (CHG) applications on the susceptibility profile of Gram-positive and Gram-negative species. *ND*, not determined; *CR-BSI*, catheter-related blood stream infections; *MRSA*, methicillin-resistant *S. aureus*; *MIC*, minimal inhibitory concentration; *MBC*, minimal bactericidal concentration; *CVC*, central venous catheter; *ICU*, intensive care unit

	Year of isolates collection	Isolate type	Result
<b>General CHG usage</b>			
Hong Kong [15]	ND	<i>S. aureus</i> from nurses and general population ( <i>N</i> =82)	<i>qac</i> genes were more common in isolates from nurses than from the general population
Hong Kong [15]	ND	CNS from nurses and general population ( <i>N</i> =146)	<i>qac</i> genes were more common in isolates from nurses than from the general population
UK [39]	ND	clinical <i>K. Pneumoniae</i> isolates before ( <i>N</i> =7) and after ( <i>N</i> =7, including 2 carbapenemase producers) the use of CHG became routine	Reduced susceptibility of <i>K. pneumoniae</i> to CHG in modern strains compared to pre-CHG era strains In-use CHG formulations are not always active against clinical isolates when used according to the manufacturer's instructions
UK [40]	1928–2014	<i>S. aureus</i> clinical and colonization collection strains ( <i>N</i> =160)	Significant increase of MIC/MBC in isolates from periods of high usage of CHG
<b>MRSA decolonization (CHG 4% soap)</b>			
USA [18]	2009–2011	MRSA clinical and colonization strains from ICU patients ( <i>N</i> =3173)	No correlation between MRSA decolonization with daily CHG bathing and increase of CHG MIC/MBC or presence of <i>qac</i> genes
South-Korea [41]	2011–2014	MRSA colonization strains in ICU patients ( <i>N</i> =169)	No correlation between MRSA decolonization with daily CHG bathing (2%) and increase of CHG MIC/MBC or presence of <i>qac</i> genes
Saudi Arabia [42]	2017–2018	Clinical CNS isolates ( <i>N</i> =997)	Significant increase of CHG resistance genes in CNS after universal MRSA decolonization
<b>CHG bathing (CHG 2% preps or 4% soap)</b>			
USA [43]	ND	<i>S. aureus</i> colonization strains from military recruits ( <i>N</i> =160)	Using CHG body preps (2%) 3 times per week did not select for CHG resistance
UK [44]	2003–2007	MRSA clinical and colonization strains from ICU patients ( <i>N</i> =85)	No correlation between the long-term use of daily CHG bathing (4%) and the increase of CHG MIC/MBC or presence of <i>qac</i> genes
USA [45]	2005–2012	MRSA colonization strains from ICU patients ( <i>N</i> =504)	A long-term daily CHG bathing (4%) protocol was associated with a non-linear change in <i>qacA/B</i> genes in MRSA isolates
Brazil [46]	2005–2013	Clinical <i>P. aeruginosa</i> isolates from a bone marrow transplantation ward before ( <i>N</i> =18) and after ( <i>N</i> =28) implementation of CHG bathing	No increase in MIC50 and MIC90 values of strains before and after implementation of daily CHG bathing (2%)
USA [47]	2009–2011	<i>S. aureus</i> clinical strains from BSI ( <i>N</i> =104)	No correlation between the implementation of CHG bathing (4%) and increase of CHG MIC or presence of <i>qac</i> genes
USA [36]	2010–2012	MRSA clinical and colonization strains from soldiers ( <i>N</i> =720)	No correlation between the long-term use of weekly CHG bathing (4%) and the increase of CHG MIC/MBC or presence of <i>qac</i> genes
<b>CHG impregnated catheters</b>			
USA [49]	2000–2003	CNS bloodstream isolates ( <i>N</i> =41) from ICU patients	No decrease in susceptibility of CNS bloodstream isolates to the CHG/silver sulfadiazine-impregnated CVC after one year of use
<b>CHG 2% prior catheter insertion</b>			
Korea [50]	ND	Clinical <i>S. aureus</i> ( <i>N</i> =185) and CNS ( <i>N</i> =79) isolates from CR-BSI on ICU	No correlation between wide application of 2% CHG tincture and increase of CHG MIC/MBC or presence of <i>qac</i> genes
Taiwan [13]	1990, 1995, 2000, 2005	MRSA clinical and nosocomial isolates ( <i>N</i> =240)	The proportion of MRSA with high MIC for CHG (>= 4 mg/L) increased from 1990 to 1995 and remained steady thereafter in a hospital where hygienic hand wash with CHG (4%) was used for more than 20 years
Denmark [51]	ND	<i>S. epidermidis</i> strains from scrub nurses compared to non-scrubbers ( <i>N</i> =75)	No correlation between CHG hand rub use (0.5%) and increase of MIC/MBC

## Limites :

- Définition et évaluation de la résistance
- Moment de l'évaluation
- Nombre d'études effectuées

# Résistance à la Chlorhexidine : corrélation entre augmentation de l'usage et résistance ? (2)

- Décolonisation du portage de SARM
  - Pas de corrélation avec une réduction de la sensibilité des souches de *S. aureus*
  - Corrélation avec une augmentation de la résistance des souches de Staphylocoque à coagulase négative
- Douche à la chlorhexidine
  - Pas d'augmentation de la résistance chez les Gram + et les Gram – en réanimation
  - Pas d'augmentation de la résistance en hématologie (mais plus d'infections avec des *Klebsiella* productrices de carbapénèmes dans la phase avec utilisation de chlorhexidine)

# Résistance à la Chlorhexidine : corrélation entre augmentation de l'usage et résistance ? (2)

- Décolonisation du portage de SARM
  - Pas de corrélation avec une réduction de la sensibilité des souches de *S. aureus*
  - Corrélation avec une augmentation de la résistance des souches de Staphylocoque à coagulase négative
- Douche à la chlorhexidine
  - Pas d'augmentation de la résistance chez les Gram + et les Gram – en réanimation
  - Pas d'augmentation de la résistance en hématologie (mais plus d'infections avec des *Klebsiella* productrices de carbapénèmes dans la phase avec utilisation de chlorhexidine)

Essai REDUCE-MRSA : analyse 3173 isolats de 16 pays => seulement 2 avaient des CMI augmentées vis à vis de la Chlorhexidine, 5/814 isolats ont été identifiés porteurs des gènes qacA/B, dont 1 seul dans le bras décolonisation à la Chlorhexidine

# Résistance à la Chlorhexidine : corrélation entre augmentation de l'usage et résistance ? (3)

- Décolonisation du portage de SARM
  - Pas de corrélation avec une réduction de la sensibilité des souches de *S. aureus*
  - Corrélation avec une augmentation de la résistance des souches de Staphylocoque à coagulase négative
- Douche à la chlorhexidine
  - Pas d'augmentation de la résistance chez les Gram + et les Gram – en réanimation
  - Pas d'augmentation de la résistance en hématologie (mais plus d'infections avec des *Klebsiella* productrices de carbapénèmes dans la phase avec utilisation de chlorhexidine)
- Prévention des infections liées au cathéter
  - Pas d'augmentation de la résistance
- Savons antiseptiques et solution hydro-alcoolique (SHA)
  - Augmentation des CMI chez le SARM après 20 ans d'utilisation de savon antiseptique
  - Pas d'augmentation de résistance des souches de *S. epidermidis* avec utilisation de SHA

Hayden MK, et al. J Clin Microbiol, 2016;54(11):2735–2742; Cho OH et al. Am J Infect Control, 2016;44(5):533–538 ; Eed EM et al. Am J Infect Control, 2019;47(11):1319–1323 ; Mendes ET et al. Medicine (Baltimore), 2016;95(46):e5271 ; Jun KI et al. J Hosp Infect, 2019;103(3):276–279 ; Wang JT et al. J Antimicrob Chemother, 2008;62(3):514–517 ; Skovgaard S et al. J Antimicrob Chemother, 2013;68(10):2226–2233 ; Van del Poel et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2022; 41:349–362

- Limiter le mésusage :
  - « Toujours lire l'étiquette ou la notice avant emploi et suivre toutes les consignes indiquées. »
  - « Respecter les conditions d'emploi du produit (concentration, temps de contact, température, pH, etc) »
- Utiliser la chlorhexidine dans ses indications validées

JAC Antimicrob Resist  
doi:10.1093/jacamr/dlab038

## JAC- Antimicrobial Resistance

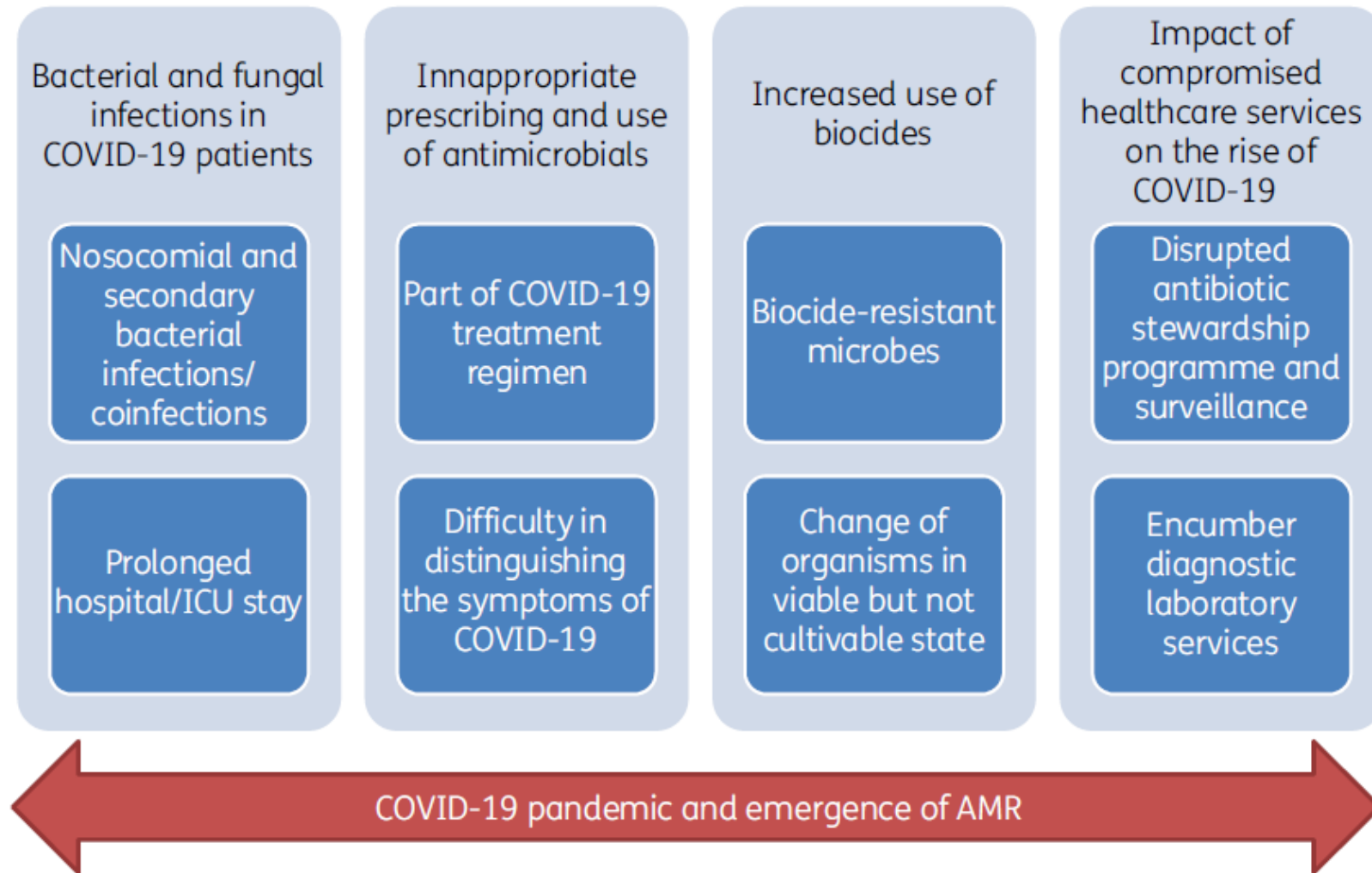
### The potential impact of the COVID-19 pandemic on global antimicrobial and biocide resistance: an AMR Insights global perspective

Shamshul Ansari <sup>1\*</sup>, John P. Hays<sup>2</sup>, Andrew Kemp<sup>3</sup>, Raymond Okechukwu<sup>4</sup>, Jayaseelan Murugaiyan<sup>5</sup>, Mutshiene Deogratias Ekwanzala<sup>6†</sup>, Maria Josefina Ruiz Alvarez<sup>7</sup>, Maneesh Paul-Satyaseela <sup>8</sup>, Chidozie Declan Iwu<sup>9</sup>, Clara Balleste-Delpierre<sup>10</sup>, Ed Septimus<sup>11</sup>, Lawrence Mugisha<sup>12</sup>, Joseph Fadare <sup>13</sup>, Susmita Chaudhuri<sup>14</sup>, Vindana Chibabhai<sup>15</sup>, J. M. Rohini W. W. Wadanamby<sup>16</sup>, Ziad Daoud<sup>17</sup>, Yonghong Xiao<sup>18</sup>, Thulasiraman Parkunan<sup>19</sup>, Yara Khalaf <sup>20</sup>, Nkuchia M. M'Ikanatha <sup>21</sup> and Maarten B. M. van Dongen<sup>22</sup> on behalf of the Global AMR Insights Ambassador Network‡

2021

=> In this publication, the authors present a brief overview of the COVID-19 pandemic and associated issues that could influence the pandemic's effect on global AMR.

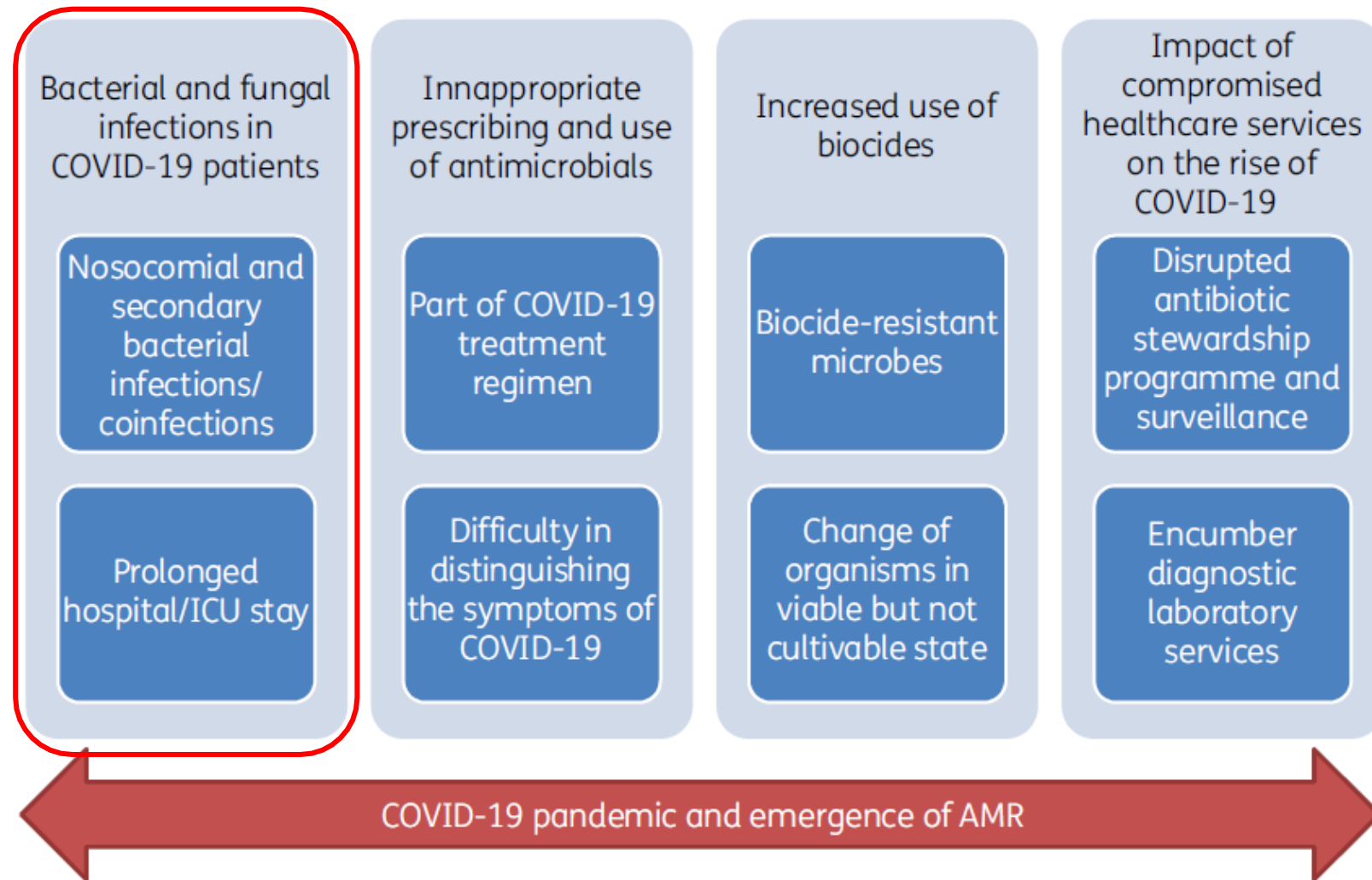
# Impact de la crise Covid sur la résistance aux antibiotiques et aux biocides



**Figure 2.** The most relevant predictors playing a role in the global development of AMR in the face of the worldwide COVID-19 pandemic.

# Impact de la crise Covid sur la résistance aux antibiotiques et aux biocides

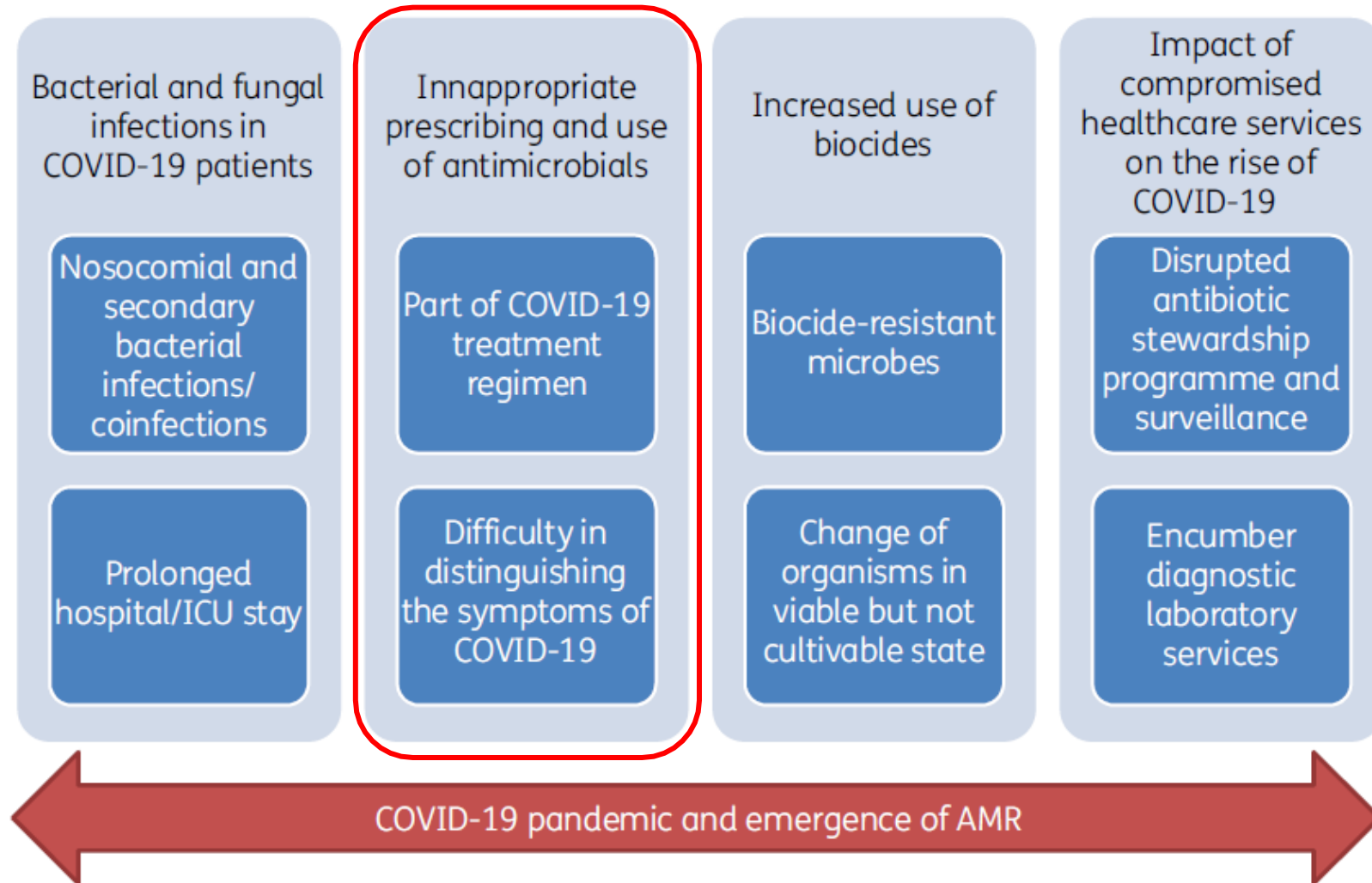
« However, later studies from several hospitals in Wuhan, China, found that secondary bacterial or fungal infections occurred in 8.5%–42.2% and coinfections occurred in up to 45.4% of COVID-19 patients”



**Figure 2.** The most relevant predictors playing a role in the global development of AMR in the face of the worldwide COVID-19 pandemic.

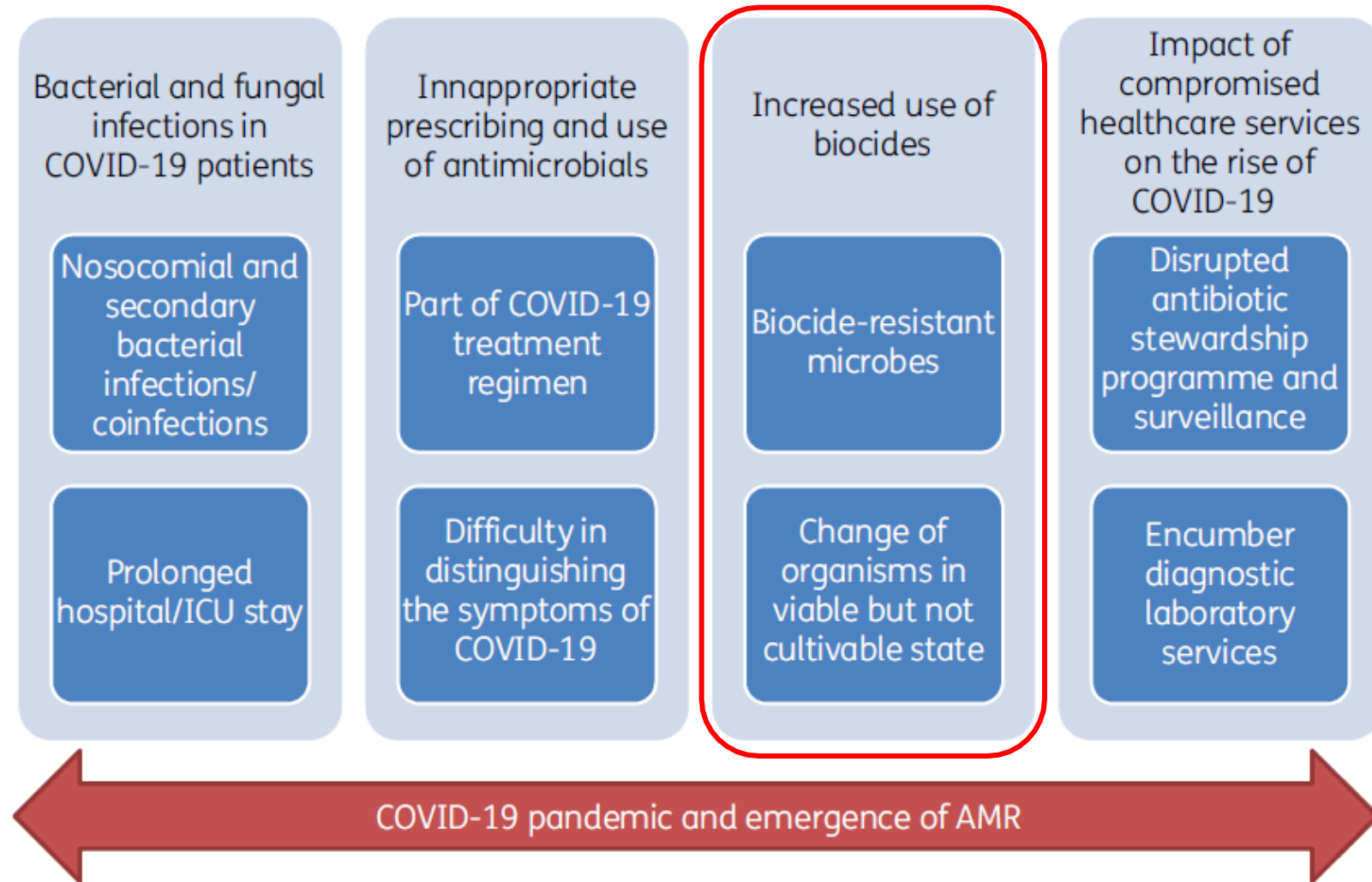
# Impact de la crise Covid sur la résistance aux antibiotiques et aux biocides

« Another study highlighted the administration of antibacterial therapy to 72% of COVID-19 patients even though only 8% of patients were confirmed to have bacterial or fungal infections”



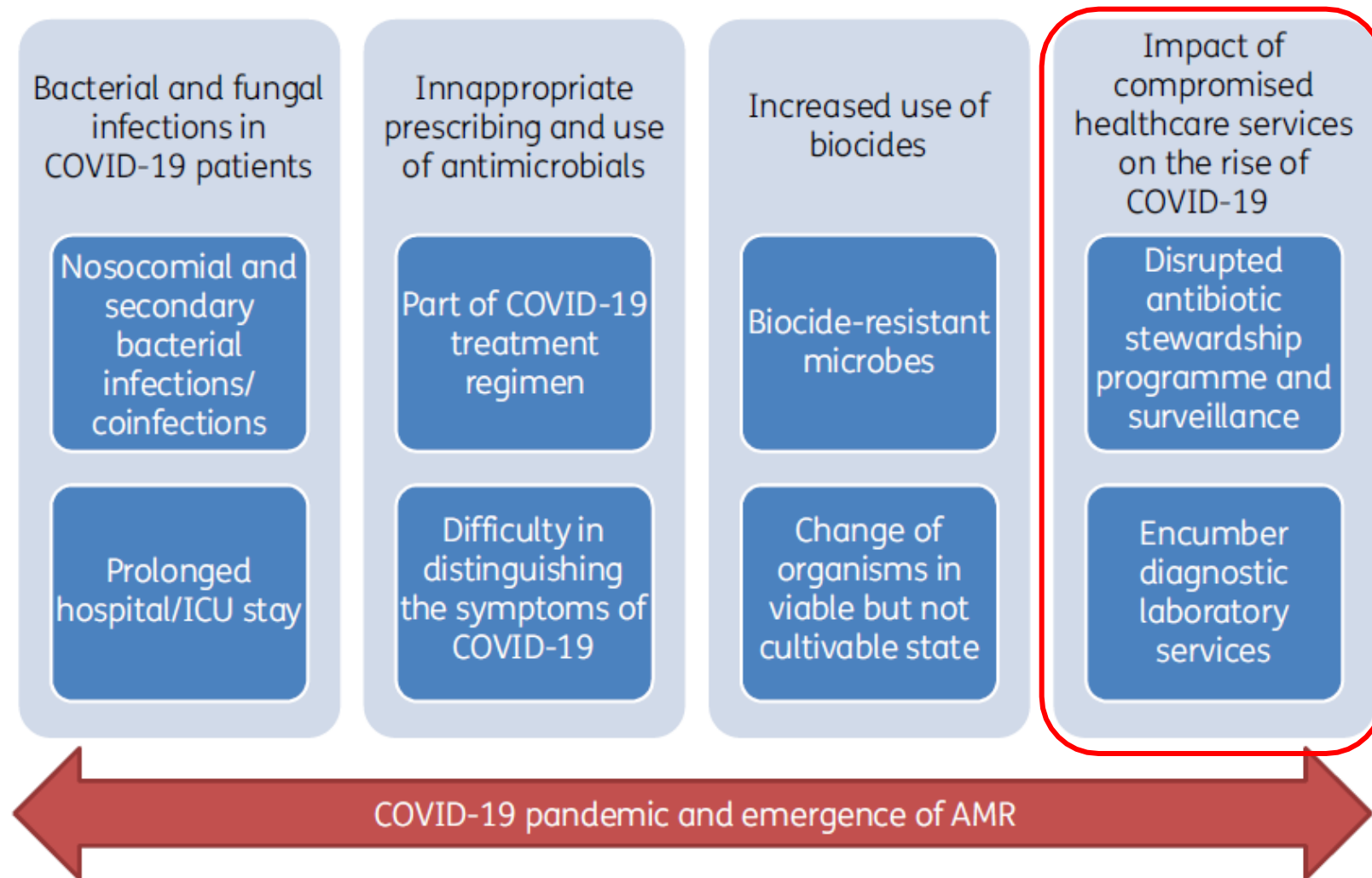
**Figure 2.** The most relevant predictors playing a role in the global development of AMR in the face of the worldwide COVID-19 pandemic.

# Impact de la crise Covid sur la résistance aux antibiotiques et aux biocides



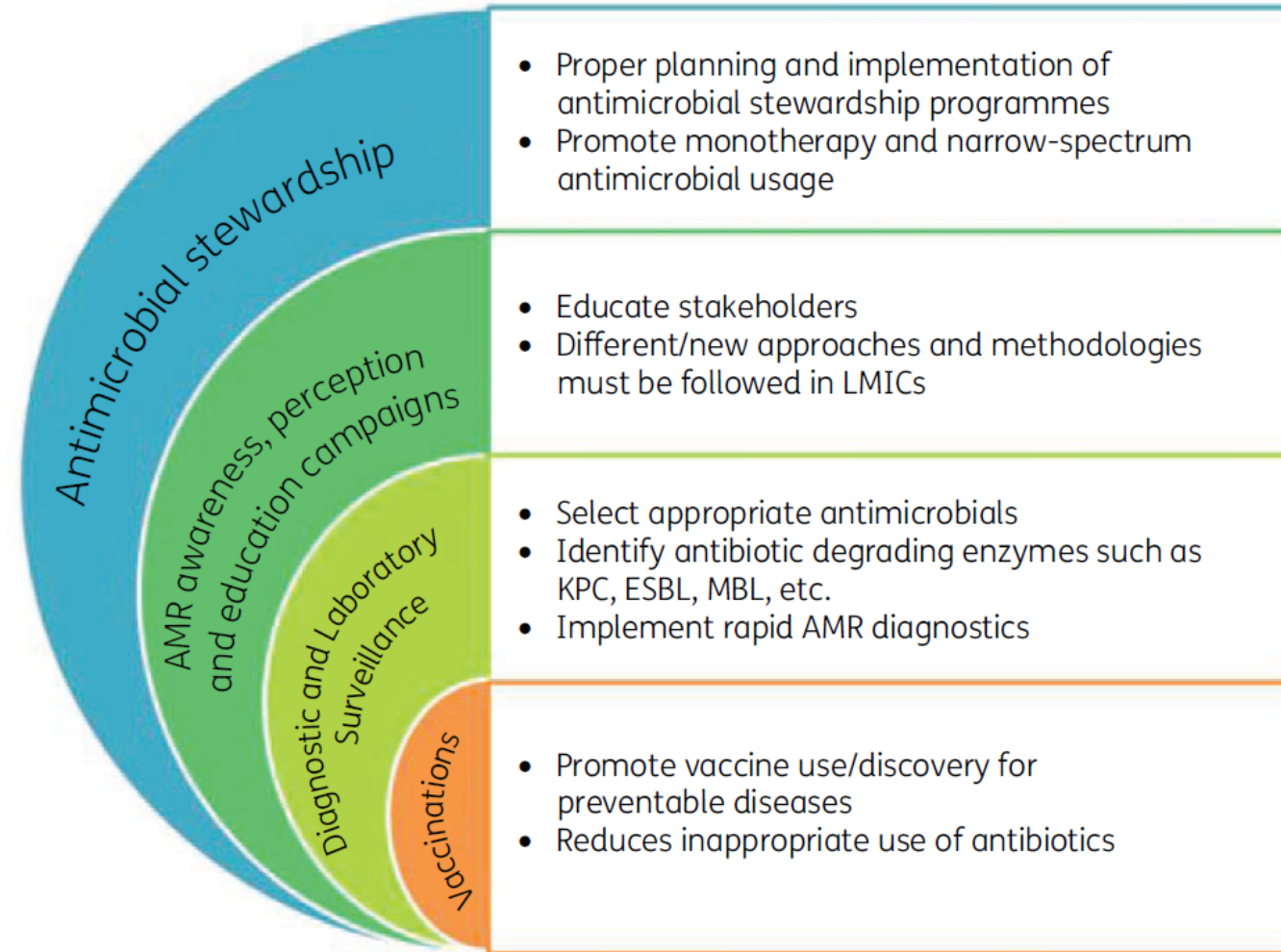
**Figure 2.** The most relevant predictors playing a role in the global development of AMR in the face of the worldwide COVID-19 pandemic.

# Impact de la crise Covid sur la résistance aux antibiotiques et aux biocides



**Figure 2.** The most relevant predictors playing a role in the global development of AMR in the face of the worldwide COVID-19 pandemic.

# Impact de la crise Covid sur la résistance aux antibiotiques et aux biocides



**Figure 3.** The key points to AMR control strategies in the age of COVID-19.



Review

## Biocide Use in the Antimicrobial Era: A Review

Imogen Anne Jones and Lovleen Tina Joshi \*

2021



Review

## Biocidal Agents Used for Disinfection Can Enhance Antibiotic Resistance in Gram-Negative Species

Günter Kampf

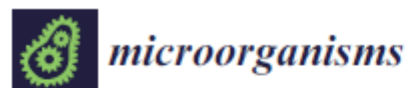
2018

Review

## Antibiotic Resistance Can Be Enhanced in Gram-Positive Species by Some Biocidal Agents Used for Disinfection

2019

Environmental Research 195 (2021) 110697



Review

## Reduced Susceptibility and Increased Resistance of Bacteria against Disinfectants: A Systematic Review

Urška Rozman <sup>1,\*</sup>, Marko Pušnik <sup>1</sup>, Sergej Kmetec <sup>1</sup>, Darja Duh <sup>2</sup> and Sonja Šostar Turk <sup>1</sup>

2022



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Environmental Research

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/envres](http://www.elsevier.com/locate/envres)



Review article

Disinfectant resistance in bacteria: Mechanisms, spread, and resolution strategies

Chaoyu Tong <sup>a</sup>, Hong Hu <sup>a,\*,\*\*</sup>, Gang Chen <sup>b,\*</sup>, Zhengyan Li <sup>a</sup>, Aifeng Li <sup>a</sup>, Jianye Zhang <sup>b</sup>



- Méthodes d'identification de la résistance ne semblent pas adaptées => nécessité de travailler sur la méthodologie, CNR ?
- Poursuivre ces évaluations (« enquête de prévalence » ?)
- Impact sur la résistance bactérienne mais fongique et virale ? très peu de données
- Faut il craindre la résistance aux biocides ?

- Méthodes d'identification de la résistance ne semblent pas adaptées => nécessité de travailler sur la méthodologie, CNR ?
  - Poursuivre ces évaluations (« enquête de prévalence » ?)
  - Impact sur la résistance bactérienne mais fongique et virale ? très peu de données
  - Faut il craindre la résistance aux biocides ?  
*« la peur n'évite pas le danger »*
- => Est-ce une priorité et quels moyens mettre ?**

Merci pour votre attention

