

Innocuité des savons antiseptiques contenant du triclosan pour le lavage des mains en milieu hospitalier

Mai 2015

Une production de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

Synthèse des connaissances et des références rédigée par
Andrée Fortin

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Ce document est accessible en ligne dans la section *Publications* de notre site *Web*.

Équipe de projet

Auteurs

Andrée Fortin, Ph. D.

Direction

Michel LeBrun, MBA, Ph. D.

Recherche d'information scientifique

Caroline Dion

Soutien documentaire

Micheline Paquin, technicienne en documentation.

Édition

Responsable

Renée Latulippe

Coordination

Véronique Baril

Révision linguistique

Maude Synnott

Mise en page

Marie-Andrée Houde

Vérification bibliographique

Denis Santerre

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2015

Bibliothèque et Archives Canada, 2015

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF)

ISBN 978-2-550-73097-2 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2015

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Innocuité des savons antiseptiques contenant du triclosan pour le lavage des mains en milieu hospitalier. Synthèse des connaissances et des références rédigée par Andrée Fortin. Québec, Qc : INESSS; 2015. 13 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	1
1 STRATÉGIE DE RECHERCHE D'INFORMATION.....	2
2 RÉSULTATS	3
2.1 Innocuité.....	3
2.1.1 Position des organismes gouvernementaux.....	3
2.1.2 Littérature scientifique.....	5
2.2 Résistance bactérienne aux antibiotiques et aux antiseptiques.....	6
2.2.1 Position des organismes gouvernementaux.....	6
2.2.2 Littérature scientifique.....	7
CONCLUSIONS.....	10
RÉFÉRENCES.....	12

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Résumé des données de sécurité pour le triclosan	4
-----------	--	---

INTRODUCTION

Les savons antiseptiques, aussi appelés savons antimicrobiens ou savons antibactériens, contiennent certains ingrédients chimiques que les savons ordinaires ne contiennent pas. Ils sont classés comme des médicaments s'ils contiennent un des ingrédients suivants : le chlorure de benzalkonium, le chlorure de benzéthonium, le gluconate de chlorhexidine, le chloroxylénol ou le triclosan [Santé Canada, 2014]. Le triclosan, un agent antimicrobien synthétique liposoluble à large spectre qui agit en inhibant la synthèse des acides gras bactériens [Fang *et al.*, 2010], est inclus dans plusieurs savons liquides (identifiés « savon antiseptique ») disponibles sur le marché pour utilisation domestique ou institutionnelle¹. Il est aussi utilisé depuis plus de 30 ans comme agent de conservation et agent antiseptique dans divers produits de consommation tels que les pâtes dentifrices, les rince-bouches, les déodorants, dans certains ustensiles, jouets et instruments médicaux². Par ailleurs, l'efficacité des savons antiseptiques contenant du triclosan ne semble pas faire consensus du point de vue d'un bénéfice additionnel pour la santé comparativement aux savons ordinaires (sans antiseptiques) [WHO, 2009; Aiello *et al.*, 2007].

Certains établissements de santé favorisent l'utilisation de savons antiseptiques pour l'hygiène des mains, exposant ainsi les professionnels de la santé au triclosan. Certaines études observationnelles menées en milieu hospitalier ont révélé que la fréquence moyenne du lavage des mains des professionnels de la santé serait de 0,7 à 30 fois par heure [WHO, 2009]. Considérant de surcroît le nombre important de produits de consommation disponibles contenant du triclosan, l'exposition à cet agent antiseptique serait plus élevée qu'estimé initialement, d'où l'inquiétude suscitée au sujet des risques potentiels associés à son utilisation régulière³.

Le CSSS de Sept-Îles s'est vu offrir la possibilité, à la suite d'un processus d'achat regroupé, d'utiliser un savon contenant du triclosan pour le lavage des mains du personnel soignant. L'utilisation d'un tel savon constitue une alternative moins coûteuse à la chlorhexidine, couramment utilisée en milieu hospitalier. Toutefois, des informations contradictoires relativement à l'innocuité du triclosan soulèvent des doutes quant à l'utilisation de ce savon antiseptique. Afin d'assurer la sécurité du personnel, le CSSS de Sept-Îles a demandé à l'INESSS de réaliser une évaluation sommaire de la littérature concernant l'innocuité du triclosan et les liens possibles entre l'utilisation de cet agent et le développement de la résistance bactérienne.

¹ Food and Drug Administration (FDA). FDA taking closer look at 'antibacterial' soap [site Web]. Dec. 16, 2013. Disponible à : <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm378393.htm> (consulté le 16 février 2015).

² Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Biomonitoring summary: Triclosan [site Web]. Dec. 4, 2013. Disponible à : http://www.cdc.gov/biomonitoring/Triclosan_BiomonitoringSummary.html (consulté le 18 février 2015).

³ Food and Drug Administration (FDA). FDA taking closer look at 'antibacterial' soap [site Web]. Dec. 16, 2013. Disponible à : <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm378393.htm> (consulté le 16 février 2015).

1 STRATÉGIE DE RECHERCHE D'INFORMATION

La méthodologie adoptée afin de repérer la littérature scientifique portant sur l'innocuité du triclosan et les liens possibles avec le développement de la résistance bactérienne est basée sur une revue sommaire de la littérature scientifique et de la littérature grise⁴.

La stratégie de recherche d'information a été élaborée en collaboration avec un spécialiste en information scientifique. La recherche de l'information publiée dans des périodiques ayant un processus de révision par les pairs (littérature scientifique) a été réalisée dans les bases de données suivantes : MEDLINE (interface PubMed), CINAHL et EBM Reviews. Les mots clés suivants ont été utilisés : *triclosan, triclosan soap, antibacterial soap, hands antiseptics, adverse effects, hospital, healthcare, safety, bacterial resistance*. La recherche s'est limitée aux années 2005 à 2015 dans les langues française et anglaise. Les références bibliographiques des documents retenus ont également été examinées afin de repérer d'autres études pertinentes.

La recherche d'information a été complétée par la consultation de sites Internet d'organismes gouvernementaux (Santé Canada, FDA, OMS⁵) et des principales agences d'évaluation des technologies de la santé (ACMTS, AHRQ, HAS, INAHTA)⁶.

Seules les études se rapportant aux humains ont été considérées. De plus, les aspects suivants n'ont pas été évalués dans le cadre de la présente synthèse des connaissances :

- comparaison entre différents produits antiseptiques (p. ex. la chlorhexidine) quant à l'efficacité et la sécurité;
- efficacité antibactérienne (CMI, CMB) des produits contenant du triclosan;
- aspects éthiques, économiques et juridiques de l'utilisation du triclosan.

⁴ La littérature grise comprend les études de nature scientifique qui ne sont pas publiées dans des revues avec comité de lecture. Elle comprend notamment les rapports d'organismes gouvernementaux ou d'établissements d'enseignement, les sites Web de sociétés savantes, les comptes rendus de conférences, les mémoires de maîtrise et les thèses de doctorat ou les documents provenant de l'industrie. Elle inclut également l'information destinée au grand public (magazines, journaux, monographies, sites Web). On peut y trouver des données expérientielles provenant des cliniciens et des intervenants, mais aussi de patients et d'utilisateurs. On y trouvera aussi des données contextuelles sur l'environnement décisionnel et d'implantation.

⁵ OMS : Organisation mondiale de la Santé.

⁶ ACMTS (Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé); AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality); HAS (Haute Autorité de Santé); INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment).

2 RÉSULTATS

2.1 Innocuité

2.1.1 Position des organismes gouvernementaux

Santé Canada

Les informations rendues disponibles par Santé Canada concernent uniquement les produits cosmétiques (incluant les savons) et leurs ingrédients (dont le triclosan) destinés aux consommateurs [Santé Canada, 2014].

Santé Canada considère que le triclosan est sécuritaire lorsqu'il est présent à une concentration maximale de 0,3 % dans les savons; cette limite correspond à celle en vigueur dans l'Union européenne et aux États-Unis⁷. Les résultats de l'évaluation du triclosan dans le cadre du Plan de gestion des produits chimiques (PGPC) ont démontré que le triclosan n'est pas dangereux pour la santé humaine, mais qu'il pose des risques pour l'environnement lorsqu'il est utilisé en grandes quantités [Santé Canada, 2014].

Food and Drug Administration (FDA)

En 1994, le triclosan (ingrédient actif antiseptique sans ordonnance) a été classé dans la catégorie IIISE. Cette catégorie indique que les données disponibles sont insuffisantes pour qu'il soit considéré sécuritaire et efficace [FDA, 1994]. En 2013, dans son document portant sur les antiseptiques destinés à l'usage domestique (incluant les savons), la FDA mentionne que les données concernant la sécurité et l'efficacité du triclosan sont toujours incomplètes [FDA, 2013].

En ce qui a trait aux produits antiseptiques destinés aux soins de santé, bien que de nouvelles données soient disponibles, l'impact de facteurs importants pouvant influencer l'exposition systémique tels que la dose, la fréquence d'application, la méthode d'application, la durée d'exposition, la formulation du produit, la condition de la peau et l'âge ne peuvent être évalués sur la base des données actuelles [FDA, 2014].

Afin de démontrer la sécurité d'une exposition quotidienne à long terme aux produits antiseptiques, chaque ingrédient actif antiseptique inclus dans l'élaboration de la réglementation a été évalué afin de recueillir des données issues de la littérature scientifique. Les résultats de l'évaluation de sécurité pour le triclosan sont présentés dans le tableau 1.

⁷ Santé Canada. Sécurité des produits de consommation. Innocuité des ingrédients cosmétiques [site Web]. 2014. Disponible à : <http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/cosmet-person/labelling-etiquetage/ingredients-fra.php> (consulté le 17 février 2015).

Tableau 1 Résumé des données de sécurité pour le triclosan

ASPECTS ÉVALUÉS	RÉSUMÉ DES DONNÉES
Absorption cutanée (études pharmacocinétiques chez l'humain)	Faible absorption cutanée : 5 à 15 % de la dose appliquée (étude chez le rat extrapolée chez l'humain)[Moss <i>et al.</i> , 2000]. La majorité des informations disponibles concernent les produits à usage domestique (pâte dentifrice, rince-bouche). Les études pour les produits destinés aux soins de santé ne sont pas disponibles.
Production de métabolites	Peu de données, études animales seulement.
Toxicité cutanée (carcinogénicité)	Pas de données, contrairement à la toxicité orale. Des évaluations toxicologiques sont en cours (National Toxicology Program).
Reproduction et développement	Les données disponibles sont basées sur des études animales et l'exposition orale.
Effets hormonaux	Des effets sur les hormones thyroïdiennes, les estrogènes et la testostérone ont été démontrés dans certaines études chez les animaux, mais pas d'études à long terme adéquates. Les implications de ces observations chez l'humain, en particulier chez l'enfant, ne sont pas encore élucidées.
Résistance bactérienne	Informations décrites à la section 2.2.1

Source : FDA, 2014.

Notons toutefois que l'American Cleaning Institute (ACI) qui représente les producteurs de produits de nettoyage résidentiels, industriels et institutionnels, a produit récemment un document d'information en réponse à l'avis de la FDA concernant les antiseptiques destinés aux soins de santé [ACI, 2014]. Ce document présente une analyse critique des conclusions de la FDA concernant la sécurité des antiseptiques destinés aux soins de santé. Les principaux points discutés dans ce document sont les suivants :

- l'évaluation quantitative de l'étendue de l'exposition humaine ou environnementale aux ingrédients actifs contenus dans les produits antiseptiques pour la peau n'a pas été présentée au public;
- selon la FDA, l'exposition systémique aux produits antiseptiques « serait plus élevée que ce qui était imaginé ». Les données citées par la FDA pour appuyer cette affirmation font état d'une augmentation des limites de détection analytique. L'ACI affirme que l'élévation du niveau de détection analytique ne devrait pas être considérée équivalente ni interprétée comme une augmentation de l'exposition systémique;
- effets hormonaux : plusieurs références citées par la FDA sur les produits antiseptiques pour la peau sont des études de la glande thyroïde chez le rat. Les différences entre les modèles animaux et l'humain, telles que la demi-vie plasmatique des hormones thyroïdiennes et la proportion des hormones liées à des protéines, doivent être prises en considération pour l'évaluation des effets potentiels sur la sécurité des humains.

Organisation mondiale de la Santé (OMS)

Les recommandations de l'OMS pour l'hygiène des mains au cours des soins font état de la réglementation de la FDA pour la classification du triclosan et le manque de données disponibles concernant la sécurité et l'efficacité pour le lavage des mains à l'aide de produits antiseptiques [WHO, 2009]. Par ailleurs, l'OMS fait état des réactions cutanées en lien avec l'utilisation de produits antiseptiques, soit les dermatites de contact irritatives et allergiques. Le triclosan se situe au troisième rang, après la chlorhexidine et le chloroxylénol, comme agent antiseptique pouvant être à l'origine de dermatites irritatives. Les dermatites de contact allergiques, plus rares que les dermatites irritatives, peuvent être causées par divers ingrédients contenus dans les produits d'hygiène des mains, dont les agents antiseptiques. L'OMS mentionne que des réactions allergiques à certains agents antiseptiques ont été rapportées, notamment dans une étude de cas concernant le triclosan [Wong et Beck, 2001].

Toutefois, l'OMS considère que la plupart des formulations contenant moins de 2 % de triclosan sont bien tolérées et causent rarement des réactions allergiques [WHO, 2009].

2.1.2 Littérature scientifique

Parmi les études traitant des agents antiseptiques, très peu avaient pour objectif l'évaluation des risques ou des effets indésirables potentiels associés au triclosan contenu dans les produits antiseptiques. La majorité de ces études ont été effectuées chez les animaux ou *in vitro* et n'ont pas été considérées dans ce rapport. Seulement deux études descriptives récentes réalisées chez l'humain et portant sur l'absorption cutanée et le risque d'exposition systémique ont été retenues.

L'étude de Queckenberg et ses collaborateurs, citée par la FDA, avait pour objectif d'évaluer la pharmacocinétique et la sécurité du triclosan suite à l'application sur la peau d'une crème contenant du triclosan à 2 % chez six volontaires sains [Queckenberg *et al.*, 2010]. La crème a été appliquée sur tout le corps (60 g au total) et après 12 heures d'exposition, l'absorption cutanée a été calculée par la mesure de l'excrétion urinaire du triclosan. Les résultats obtenus révèlent que 5,9 % ± 2,1 % de la dose de crème appliquée a été absorbée par la peau et la majeure partie du triclosan absorbé a été excrétée dans les premières 24 heures. L'exposition systémique individuelle a été calculée comme étant la dose absorbée en fonction du poids corporel en comparaison avec la « dose sans effet nocif observé » (NOAEL⁸) applicable pour le triclosan⁹. La dose absorbée suite à l'application sur tout le corps était ainsi environ 81 fois inférieure au NOAEL. De plus, l'application de la dose adulte standard recommandée (2 x 2,5 g) pour la crème à l'étude résulterait en une exposition systémique 890 fois plus faible que le NOAEL, considérant un poids de 70 kg et une absorption transdermique de 5,9 %. Aucun effet indésirable n'ayant été observé, les auteurs concluent que le triclosan peut être considéré sécuritaire pour utilisation dans les crèmes hydrophobes.

⁸ En anglais, *no observable adverse effect level* (NOAEL). L'agence de protection environnementale américaine définit le NOAEL comme étant le niveau d'exposition auquel il n'y a pas d'augmentation statistiquement ou biologiquement significative de la fréquence ou de la sévérité des effets indésirables entre la population exposée et la population contrôle (United States Environmental Protection Agency. Terminology Services (TS): Search [site Web]. Disponible à :

http://iaspub.epa.gov/sor_internet/registry/termreg/searchandretrieve/termsandacronyms/search.do (consulté le 26 février 2015)).

⁹ Un NOAEL de 75 mg/kg a été obtenu à partir d'études de longue durée chez le hamster. Cette espèce animale est celle qui reflète le plus étroitement le métabolisme et les voies d'élimination humaines [Queckenberg *et al.*, 2010].

L'étude de Maclsaac et ses collaborateurs avait pour objectif de quantifier l'absorption du triclosan chez les professionnels de la santé utilisant un savon contenant cet agent antiseptique dans le cadre de leur travail [Maclsaac *et al.*, 2014]. Deux groupes de 38 travailleurs (médecins et infirmières) provenant de deux hôpitaux distincts ont été inclus dans cette étude : les travailleurs de l'hôpital n° 1 utilisaient un savon avec triclosan 0,3 % et ceux de l'hôpital n° 2 un savon ordinaire (sans antiseptique). L'exposition additionnelle au triclosan en dehors du milieu de travail (ex. pâte dentifrice ou savon) a été considérée. L'exposition cutanée au triclosan a été mesurée dans l'urine. Les résultats ont révélé que le travail à l'hôpital n° 1 était associé avec un niveau de triclosan urinaire total (libre et conjugué) de 206 ng/mL ($P = 0,02$) comparativement au niveau de triclosan urinaire total associé à l'utilisation de pâte dentifrice contenant du triclosan de 146 ng/mL ($P < 0,001$). Les auteurs concluent que l'utilisation de savons antibactériens contenant du triclosan en milieu hospitalier représente une source substantielle d'exposition au triclosan.

2.2 Résistance bactérienne aux antibiotiques et aux antiseptiques

2.2.1 Position des organismes gouvernementaux

Food and Drug Administration (FDA)

L'utilisation d'ingrédients actifs antiseptiques aurait le potentiel de sélectionner les souches bactériennes résistantes aux antibiotiques utilisés en clinique, ce qui accentuerait le problème existant de résistance aux antibiotiques [FDA, 2014]. Par ailleurs, certains mécanismes de résistance aux antibiotiques sont similaires aux mécanismes de résistance aux antiseptiques [Birosova et Mikulasova, 2009; Levy, 2001]. Ainsi, la question de la résistance aux antiseptiques et du potentiel de résistance croisée aux antibiotiques a fait l'objet de nombreuses études. En particulier les études sur le triclosan (à des concentrations non létales) ont révélé qu'il cause des modifications de l'activité des pompes à efflux¹⁰ des bactéries [Karatzas *et al.*, 2007; Sanchez *et al.*, 2005].

Plusieurs espèces bactériennes ayant une susceptibilité réduite au triclosan sont aussi résistantes à un ou plusieurs antibiotiques. Cette tendance a été observée pour les bactéries gram négatif (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter*, *Campylobacter*) et les bactéries gram positif (*Staphylococcus aureus*, incluant les SARM¹¹) [Birosova et Mikulasova, 2009; Chen *et al.*, 2009; Karatzas *et al.*, 2007; Seaman *et al.*, 2007; Ledder *et al.*, 2006; Sanchez *et al.*, 2005]. Bien que la pertinence clinique de ces études ne soit pas claire, la possibilité que le triclosan contribue à altérer la susceptibilité aux antibiotiques justifie d'autres évaluations [FDA, 2013].

En réponse à l'avis de la FDA concernant les antiseptiques destinés aux soins de santé, l'ACI affirme que le développement de la résistance bactérienne aux antibiotiques suite à l'exposition aux produits antiseptiques est un phénomène qui a été démontré en laboratoire et non dans des situations cliniques réelles. Les données issues d'études menées avec des sujets humains et les formulations actuelles des produits n'ont montré aucune corrélation entre l'utilisation de tels produits et la résistance aux antibiotiques [Marshall *et al.*, 2012; Weber et Rutala, 2006; Aiello *et al.*, 2005].

¹⁰ Les pompes à efflux sont des protéines membranaires bactériennes qui permettent l'exportation active d'une grande variété de substances toxiques incluant les antibiotiques et les désinfectants. Ce mécanisme permet de prévenir l'accumulation des substances toxiques dans la bactérie et constitue aussi un mécanisme de résistance à ces substances [Levy, 2002].

¹¹ SARM : staphylococcus aureus résistants à la méthicilline.

Organisation mondiale de la Santé (OMS)

Quelques études concernant l'augmentation de la tolérance de certaines bactéries envers le triclosan et la résistance aux antibiotiques sont citées par l'OMS. Toutefois, on mentionne que d'autres études sont requises pour confirmer ou infirmer un lien entre l'utilisation du triclosan et la résistance aux antibiotiques [WHO, 2009]. Entre autres, l'OMS cite une revue narrative dans laquelle on souligne que le manque d'évidence concernant la résistance bactérienne aux biocides¹² en pratique clinique et l'incapacité de corrélérer les résultats d'expériences *in vitro* avec les conditions de pratique réelles constituent un inconvénient majeur pour déterminer si la résistance bactérienne aux biocides dans les établissements de santé représente un véritable enjeu [Maillard, 2007].

2.2.2 Littérature scientifique

Certaines études portant sur le développement de la résistance aux antibiotiques suite à l'exposition au triclosan traitent également de la tolérance bactérienne aux antiseptiques. La majorité de ces études ont été menées *in vitro*. Bien que certaines études soient non concluantes, d'autres ont démontré le développement de la résistance aux antibiotiques suite à une exposition au triclosan.

Développement de la résistance aux antibiotiques

La publication d'Aiello et ses collaborateurs avait pour but d'évaluer les études portant sur l'efficacité et les risques associés à l'utilisation des savons contenant du triclosan dans la communauté [Aiello *et al.*, 2007]. Cette étude, présentée comme étant une revue systématique de la littérature, s'est avérée être de faible qualité méthodologique¹³. Toutefois, étant donné la rareté des études réalisées dans des conditions réelles d'utilisation des antiseptiques, cette étude a été retenue comme source d'informations supplémentaire mais devrait être considérée avec réserve. Parmi les publications retenues par Aiello et ses collaborateurs, 11 études menées en laboratoire évaluaient l'influence de l'exposition au triclosan sur l'émergence de souches tolérantes au triclosan et la résistance croisée aux antibiotiques. Plusieurs de ces études appuient la relation entre l'exposition au triclosan et l'augmentation de la CMI (concentration minimale inhibitrice) de certains antibiotiques. Trois études portaient sur l'émergence de la résistance aux antibiotiques lors de l'utilisation de triclosan dans la communauté. Aucune de ces études ne démontre le développement de résistance associée à l'utilisation de savon liquide contenant du triclosan comparativement au savon régulier (non-antiseptique) après une année d'utilisation. Toutefois, Aiello et ses collaborateurs mentionnent qu'une période de suivi d'un an peut ne pas correspondre au temps requis pour le développement d'une résistance associée à l'utilisation de produits contenant du triclosan.

Trois études réalisées *in vitro* avec différentes souches et isolats bactériens ont montré une contribution du triclosan au développement de la résistance aux antibiotiques.

¹² Produit utilisé en contexte industriel, hospitalier, domestique ou urbain pour protéger les êtres humains, les animaux domestiques, les plantes de jardin et certains biens ou produits contre les organismes nuisibles, nocifs ou gênants (Office québécois de la langue française (OQLF). Biocide [site Web]. 2001. Disponible à : http://gdt.oqlf.gouv.qc.ca/ficheOqlf.aspx?Id_Fiche=8367979).

¹³ Les principales faiblesses méthodologiques de cet article scientifique sont les suivantes : une seule base de données a été consultée pour la recherche documentaire, la vérification de la sélection des études n'a pas été validée et la qualité des études retenues n'a pas été évaluée.

L'étude de Karatzas et ses collaborateurs a révélé que l'exposition d'une souche de *Salmonella enterica* (sérotypage *Typhimurium*, SL1344) durant 7 jours à des concentrations sous-inhibitrices de triclosan avait généré une forte sélectivité pour des variants ayant une susceptibilité réduite à l'ampicilline, au chloramphénicol, à la tétracycline et à l'acriflavine [Karatzas *et al.*, 2007]. Les auteurs concluent que l'utilisation de concentrations sous-inhibitrices de désinfectants lors de procédures de désinfections et de nettoyages inadéquates peut mener à la sélection de souches bactériennes avec une susceptibilité réduite ou une résistance aux antibiotiques.

Chen et ses collaborateurs ont réalisés des tests de susceptibilité aux antibiotiques sur 26 isolats cliniques d'*Acinetobacter baumannii* [Chen *et al.*, 2009]. Ces isolats ont été classés en deux catégories : résistance faible ou élevée au triclosan. Les résultats ont révélé que la fréquence de résistance des isolats « triclosan-résistants » aux antibiotiques imipénème, lévofloxacine, amikacine et tétracycline était supérieure à celle des isolats sensibles au triclosan.

Une étude décrivant un épisode infectieux dans une unité d'oncohématologie impliquant une souche de *Pseudomonas aeruginosa* résistante au triclosan a permis de montrer qu'un haut niveau de tolérance au triclosan pouvait jouer un rôle dans le développement de la résistance aux antibiotiques chez des individus immunosupprimés [D'Arezzo *et al.*, 2012]. Une souche de *P. aeruginosa* ayant contaminé un distributeur de savon a infecté cinq patients, dont trois sont décédés. On a observé que suite à l'adaptation progressive au triclosan, cette souche avait la capacité de survivre pour plus de 120 heures en présence de triclosan 0,34 % et que sa résistance à six antibiotiques (tétracycline, ciprofloxacine, amikacine, lévofloxacine, carbénicilline, chloramphénicol) était augmentée. Bien que ces observations soient issues d'un seul événement et que la concentration exacte en triclosan du savon en cause ne soit pas connue, les auteurs concluent qu'une exposition à une concentration sous-léthale de triclosan peut contribuer au développement de la résistance aux antibiotiques d'isolats cliniques de *P. aeruginosa*. De plus, l'utilisation de désinfectants contenant du triclosan devrait être évitée dans les milieux de soins pour patients à haut risque d'infection à *P. aeruginosa* [D'Arezzo *et al.*, 2012].

Altération de la susceptibilité (tolérance) aux antiseptiques et résistance croisée

De façon similaire à la résistance aux antibiotiques, les bactéries pourraient devenir résistantes (tolérantes) au triclosan selon divers mécanismes (impermeabilité membranaire, pompes à efflux, biofilms, inactivation enzymatique) [Birosova et Mikulasova, 2009; Levy, 2001]. Toutefois, l'occurrence de ce phénomène dans des conditions réelles d'exposition demeure controversée [Campbell et Zirwas, 2006; Weber et Rutala, 2006].

Les données d'une étude *in vitro* révèlent que la résistance au triclosan ne serait pas clairement démontrée et serait peu répandue [Ledder *et al.*, 2006]. Une étude de susceptibilité au triclosan induite en laboratoire avait pour but de déterminer la fréquence des mutations générées suite à l'exposition au triclosan d'une souche *Salmonella enterica* (sérotypage *Typhimurium*) [Birosova et Mikulasova, 2009]. La fréquence des mutations induisant la résistance au triclosan s'est avérée inférieure à celle induisant la résistance aux antibiotiques. Selon les auteurs, la présence de triclosan dans l'environnement n'augmenterait pas l'émergence de souches avec une sensibilité aux antibiotiques diminuée, mais sélectionnerait les souches dont la CMI des antibiotiques est augmentée.

Les risques pour la prestation de soins de santé causés par la résistance aux antiseptiques seraient faibles, à condition que ceux-ci soient utilisés correctement [Meyer et Cookson, 2010].

Le contact des bactéries avec des concentrations sous-létales (sous la concentration microbicide) d'antiseptiques pourrait favoriser la sélection de souches ayant une CMI augmentée et mener à la résistance croisée aux antibiotiques. Toutefois, la résistance croisée dépendrait du type de bactérie, de la concentration de l'antiseptique et du mécanisme de résistance utilisé par différents types de bactéries dans différentes situations [Meyer et Cookson, 2010].

L'évaluation de la pertinence de ces phénomènes en pratique clinique est compliquée par le manque de définitions claires. Dans la majorité des études, il n'y a généralement pas de distinctions entre l'adaptation phénotypique des organismes à l'exposition aux antiseptiques qui est réversible suite au retrait de l'antiseptique, contrairement à la résistance (intrinsèque ou acquise et déterminée par les gènes) [Meyer et Cookson, 2010].

CONCLUSIONS

Innocuité du triclosan

En dépit des effets indésirables potentiels du triclosan sur la santé humaine, sa toxicité n'a pas été démontrée.

La FDA mentionne que les données concernant la sécurité du triclosan sont toujours incomplètes. L'impact de facteurs importants pouvant influencer l'exposition systémique tels que la dose, la fréquence d'application, la méthode d'application, la durée d'exposition, la formulation du produit, la condition de la peau et l'âge, ne peuvent être évalués sur la base des données actuelles. Par ailleurs, Santé Canada considère que le triclosan est sécuritaire lorsqu'il est présent à une concentration maximale de 0,3 % dans les savons. L'OMS considère que la plupart des formulations contenant moins de 2 % de triclosan sont bien tolérées et causent rarement des réactions allergiques.

La majorité des études scientifiques concernant l'innocuité du triclosan ont été menées *in vitro*. Seulement deux études ont été répertoriées chez l'humain et, conséquemment, un plus grand nombre d'études serait requis afin d'évaluer adéquatement la sécurité du triclosan chez l'humain.

Résistance aux antibiotiques et aux antiseptiques

Le lien entre l'utilisation du triclosan et le développement d'une résistance aux antibiotiques cliniquement significative demeure controversé.

La FDA affirme que l'utilisation d'ingrédients actifs antiseptiques aurait le potentiel de sélectionner les souches bactériennes qui sont résistantes aux antibiotiques utilisés en clinique. Par contre, l'ACI et l'OMS soulignent que le développement de la résistance bactérienne aux antibiotiques suite à l'exposition aux produits antiseptiques est un phénomène qui a été démontré en laboratoire et non dans des situations cliniques réelles.

La majorité des travaux portant sur la résistance aux antibiotiques ont été menés *in vitro*. Certaines études sont non concluantes, d'autres ont démontré le développement de la résistance aux antibiotiques suite à une exposition au triclosan. Parmi les rares études chez l'humain, aucune ne démontre le développement de résistance associée à l'utilisation de savon liquide contenant du triclosan. Certaines études portant sur le développement de la résistance aux antibiotiques suite à l'exposition au triclosan traitent également de la tolérance aux antiseptiques, dont le triclosan. La possibilité de développement d'une tolérance ou d'une résistance aux antiseptiques serait liée au fait que certains mécanismes de résistance aux antibiotiques sont similaires aux mécanismes de résistance aux antiseptiques. Les études *in vitro* repérées révèlent que la résistance au triclosan ne serait pas clairement démontrée et serait peu répandue. Une étude de synthèse récente mentionne par ailleurs que les risques pour la prestation de soins de santé causés par la résistance aux antiseptiques seraient faibles, à condition que ceux-ci soient utilisés correctement.

En conclusion, cette synthèse non-exhaustive de l'innocuité du triclosan et des liens possibles entre son utilisation et le développement de la résistance bactérienne a permis de dégager les principales conclusions suivantes :

- en dépit des effets indésirables potentiels du triclosan sur la santé humaine, sa toxicité n'a pas été démontrée;
- le lien entre l'utilisation du triclosan et le développement d'une résistance aux antibiotiques cliniquement significative demeure controversé;
- plusieurs études ont été réalisées *in vitro* et la signification clinique des résultats obtenus n'est pas démontrée;
- la corrélation entre les résultats des études *in vitro* et les conditions réelles d'utilisation est difficile;
- toutefois, malgré ces éléments, Santé Canada considère que le triclosan est sécuritaire lorsqu'il est présent à une concentration maximale de 0,3 % dans les savons.

RÉFÉRENCES

- Aiello AE, Larson EL, Levy SB. Consumer antibacterial soaps: Effective or just risky? *Clin Infect Dis* 2007;45(Suppl 2):S137-47.
- Aiello AE, Marshall B, Levy SB, Della-Latta P, Lin SX, Larson E. Antibacterial cleaning products and drug resistance. *Emerg Infect Dis* 2005;11(10):1565-70.
- American Cleaning Institute (ACI). Briefing document. Meeting of the Nonprescription Drugs Advisory Committee. Docket No. FDA-1975-N-0012. Washington, DC : ACI; 2014. Disponible à : <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/NonprescriptionDrugsAdvisoryCommittee/UCM410290.pdf>.
- Birosova L et Mikulasova M. Development of triclosan and antibiotic resistance in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *J Med Microbiol* 2009;58(Pt 4):436-41.
- Campbell L et Zirwas MJ. Triclosan. *Dermatitis* 2006;17(4):204-7.
- Chen Y, Pi B, Zhou H, Yu Y, Li L. Triclosan resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *J Med Microbiol* 2009;58(Pt 8):1086-91.
- D'Arezzo S, Lanini S, Puro V, Ippolito G, Visca P. High-level tolerance to triclosan may play a role in *Pseudomonas aeruginosa* antibiotic resistance in immunocompromised hosts: Evidence from outbreak investigation. *BMC Res Notes* 2012;5:43.
- Fang JL, Stingley RL, Beland FA, Harrouk W, Lumpkins DL, Howard P. Occurrence, efficacy, metabolism, and toxicity of triclosan. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2010;28(3):147-71.
- Food and Drug Administration (FDA). Healthcare antiseptic ingredients. Topic: Pre-market safety testing framework for over-the-counter healthcare antiseptic drugs. FDA briefing document for a meeting of the Nonprescription Drugs Advisory Committee. Silver Spring, MD : FDA; 2014
Disponible à : <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/nonprescriptiondrugsadvisorycommittee/ucm410289.pdf>.
- Food and Drug Administration (FDA). Safety and effectiveness of consumer antiseptics; Topical antimicrobial drug products for over-the-counter human use; Proposed amendment of the tentative final monograph; Reopening of administrative record; Proposed rule. *Federal Register* 2013;78(242):76444-78. Disponible à : <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2013-12-17/pdf/2013-29814.pdf>.
- Food and Drug Administration (FDA). Tentative final monograph for health-care antiseptic drug products; Proposed rule. *Federal Register* 1994;59(116):31402-52. Disponible à : http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4184B1_01_16-FDA-TAB15.pdf.
- Karatzas KA, Webber MA, Jorgensen F, Woodward MJ, Piddock LJ, Humphrey TJ. Prolonged treatment of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium with commercial disinfectants selects for multiple antibiotic resistance, increased efflux and reduced invasiveness. *J Antimicrob Chemother* 2007;60(5):947-55.

- Ledder RG, Gilbert P, Willis C, McBain AJ. Effects of chronic triclosan exposure upon the antimicrobial susceptibility of 40 ex-situ environmental and human isolates. *J Appl Microbiol* 2006;100(5):1132-40.
- Levy SB. Active efflux, a common mechanism for biocide and antibiotic resistance. *Symp Ser Soc Appl Microbiol* 2002;(31):65S-71S.
- Levy SB. Antibacterial household products: Cause for concern. *Emerg Infect Dis* 2001;7(3 Suppl):512-5.
- MacIsaac JK, Gerona RR, Blanc PD, Apatira L, Friesen MW, Coppolino M, Janssen S. Health care worker exposures to the antibacterial agent triclosan. *J Occup Environ Med* 2014;56(8):834-9.
- Maillard JY. Bacterial resistance to biocides in the healthcare environment: Should it be of genuine concern? *J Hosp Infect* 2007;65(Suppl 2):60-72.
- Marshall BM, Robleto E, Dumont T, Levy SB. The frequency of antibiotic-resistant bacteria in homes differing in their use of surface antibacterial agents. *Curr Microbiol* 2012;65(4):407-15.
- Meyer B et Cookson B. Does microbial resistance or adaptation to biocides create a hazard in infection prevention and control? *J Hosp Infect* 2010;76(3):200-5.
- Moss T, Howes D, Williams FM. Percutaneous penetration and dermal metabolism of triclosan (2,4,4'-trichloro-2'-hydroxydiphenyl ether). *Food Chem Toxicol* 2000;38(4):361-70.
- Queckenberg C, Meins J, Wachall B, Doroshenko O, Tomalik-Scharte D, Bastian B, et al. Absorption, pharmacokinetics, and safety of triclosan after dermal administration. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(1):570-2.
- Sanchez P, Moreno E, Martinez JL. The biocide triclosan selects *Stenotrophomonas maltophilia* mutants that overproduce the SmeDEF multidrug efflux pump. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(2):781-2.
- Santé Canada. Nettoyants antiseptiques pour la peau (à usage domestique personnel). Ottawa, ON : Santé Canada; 2014. Disponible à : <http://webprod.hc-sc.gc.ca/nhp/nd-bdipsn/dblimages/629>.
- Seaman PF, Ochs D, Day MJ. Small-colony variants: A novel mechanism for triclosan resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 2007;59(1):43-50.
- Weber DJ et Rutala WA. Use of germicides in the home and the healthcare setting: Is there a relationship between germicide use and antibiotic resistance? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27(10):1107-19.
- Wong CS et Beck MH. Allergic contact dermatitis from triclosan in antibacterial handwashes. *Contact Dermatitis* 2001;45(5):307.
- World Health Organization (WHO). WHO guidelines on hand hygiene in health care. Genève, Suisse : WHO Press; 2009. Disponible à : http://www.who.int/gpsc/information_centre/hand-hygiene-2009/en/.