

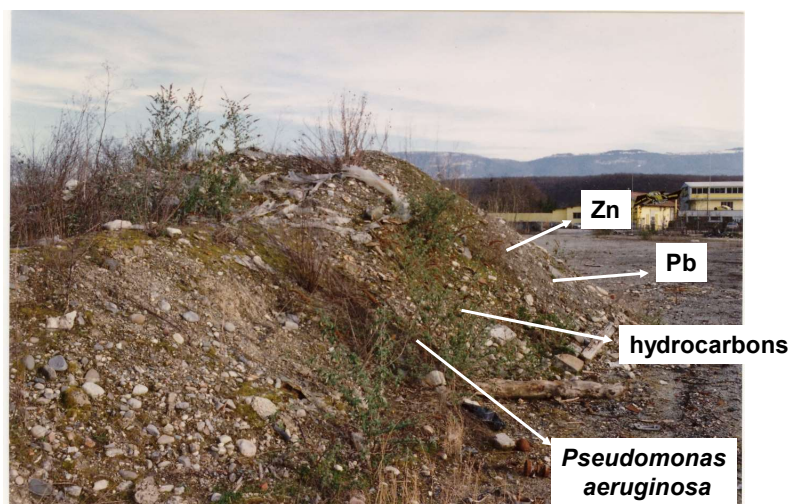
## *Bactéries, métaux et antibio-résistance*

*Karl Perron*  
*Unité de Microbiologie*  
*Laboratoire de Bactériologie Moléculaire*



ccCTA, 14 septembre 2023, Villard-sur-Ollon  
26èmes Journées Scientifiques. BIOLOGIE-CHIMIE, l'entre deux mondes...

## Sols contaminés en métaux



Heavy metal contaminated soil in Bois de Bay (Geneva)

## Pseudomonas aeruginosa

Bâtonnet Gram négatif  
0.6 X 2-3 µm



### Bactérie environnementale

- Ubiquitaire
- Sol, eau, éviers
- Colonise les plantes, humain,...
- Bioremédiation

### Bactérie pathogène

- Pathogène opportuniste
- Patients immunodéprimés
- Nosocomiale
- Mucoviscidose
- Grands brûlés

## Pseudomonas aeruginosa

The ESKAPE multi-drug resistant bacteria group

### WHO PRIORITY PATHOGENS LIST FOR R&D OF NEW ANTIBIOTICS

#### Priority 1: CRITICAL#

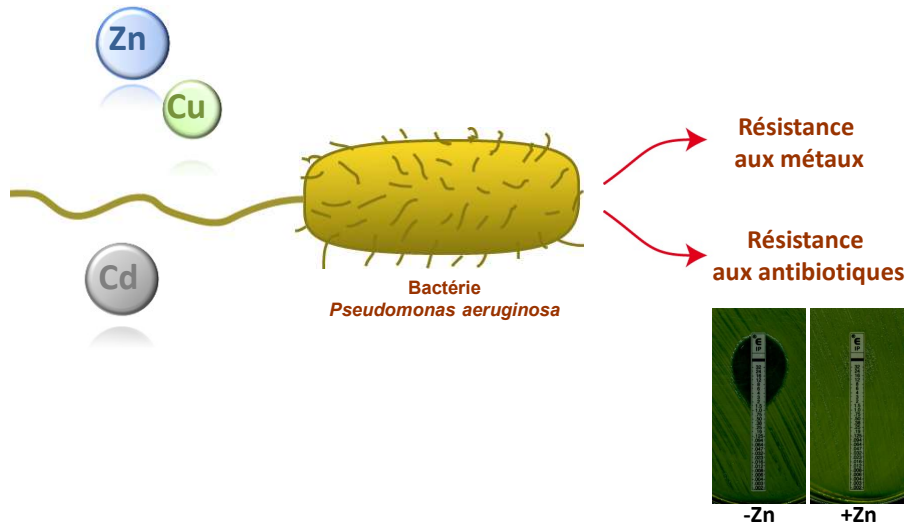
- Acinetobacter baumannii, carbapenem-resistant
- Pseudomonas aeruginosa, carbapenem-resistant**
- Enterobacteriaceae\*, carbapenem-resistant, 3<sup>rd</sup> generation cephalosporin-resistant

#### Priority 2: HIGH

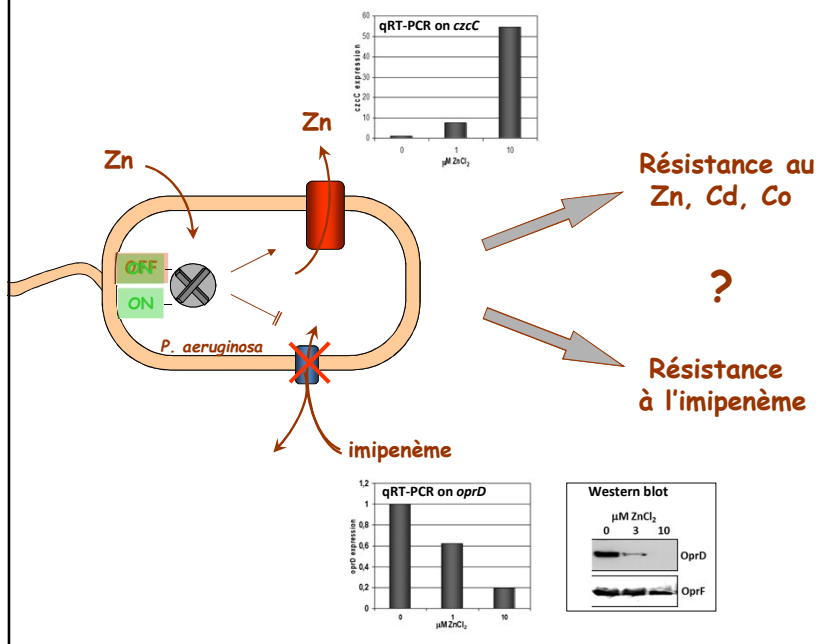
- Enterococcus faecium, vancomycin-resistant
- Staphylococcus aureus, methicillin-resistant, vancomycin intermediate and resistant
- Helicobacter pylori, clarithromycin-resistant
- Campylobacter, fluoroquinolone-resistant
- Salmonella spp., fluoroquinolone-resistant
- Neisseria gonorrhoeae, 3<sup>rd</sup> generation cephalosporin-resistant, fluoroquinolone-resistant

#### Priority 3: MEDIUM

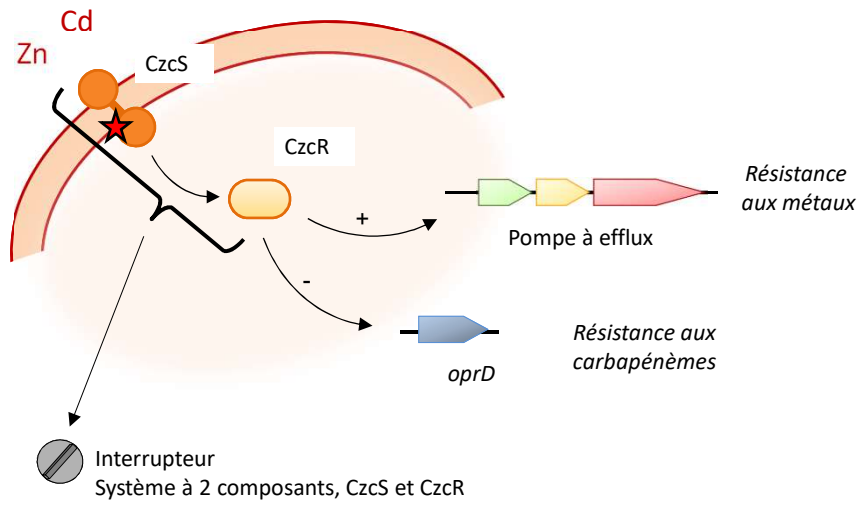
### Résistance aux antibiotiques induite par les métaux



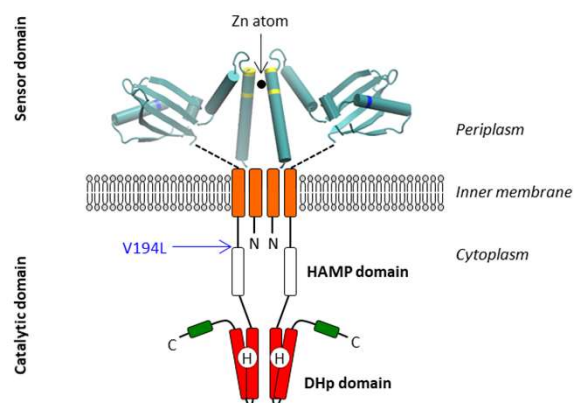
### La réponse au Zn chez *P. aeruginosa*

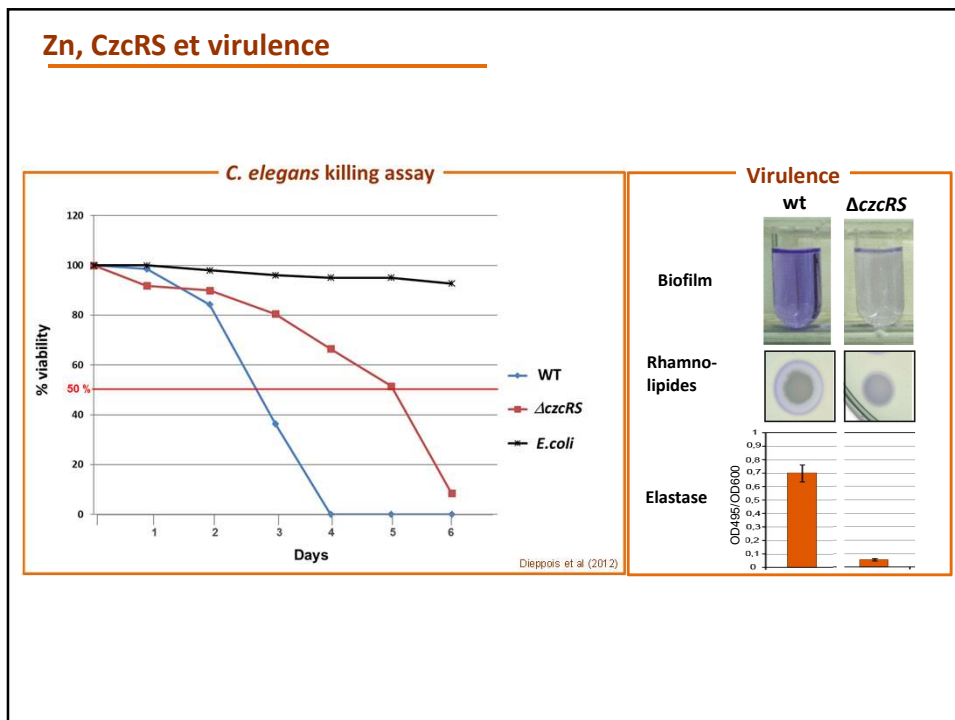
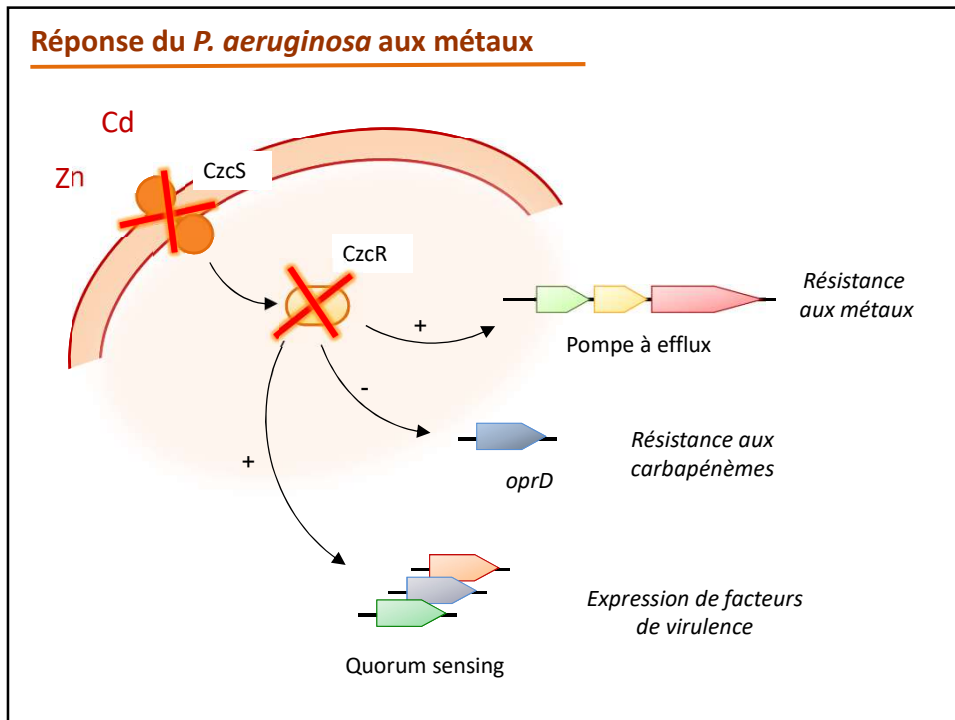


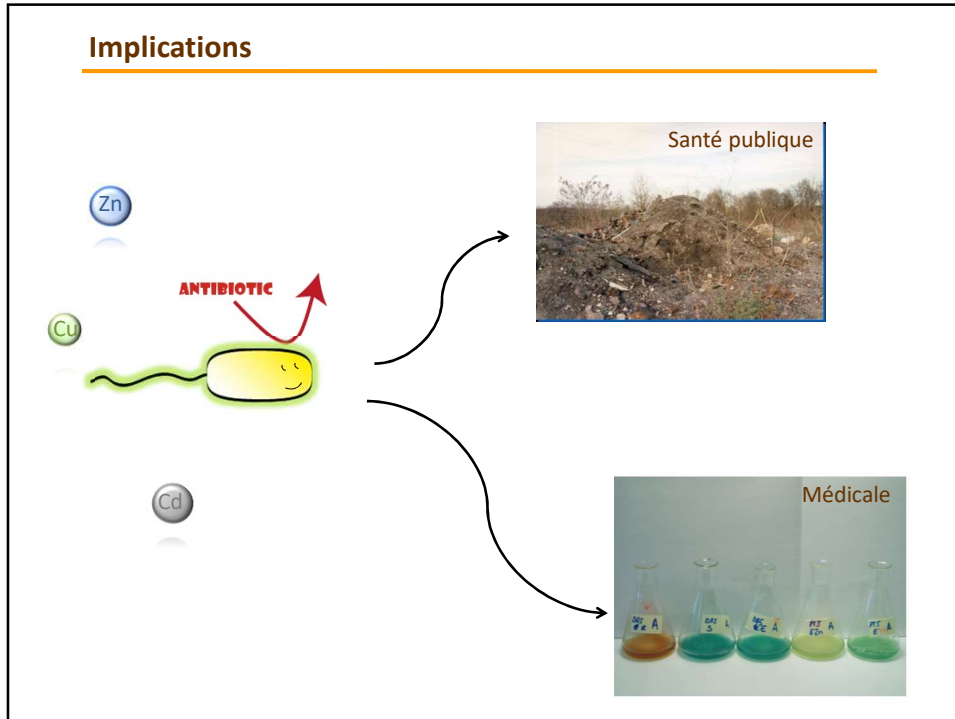
## Réponse du *P. aeruginosa* aux métaux



## V194L mutation dans CzcS







### Zn et Cu en Suisse

FII.12.1 Development of heavy metal soil contamination, 1985–2009

	Cd	Zn	Cu	Hg	Pb	Ni	Cr	Co
Arable farming	→	↗	↗	↘	↘	→	→	→
Grassland								
intensive	→	↗	↗	↘	↘	→	→	→
low intensity	→	→	→	↘	↘	→	→	→
extensive	→	→	↘	↘	→	→	→	→
Forest								
Deciduous forest	→	→	→	↘	↘	→	→	→
Mixed forest	→	→	↘	↘	↘	→	→	→
Coniferous forest	→	→	↘	↘	↘	→	→	→
Special crops								
Vegetables	→	→	→	→	→	→	→	→
Fruit	→	→	→	→	→	→	→	→
Vines	→	→	→	↘	↘	→	→	→
Others								
Protected site	→	↘	→	↘	↘	→	→	→
Urban park	↘	↘	→	↘	↘	→	→	→

■ Declining contamination  
 ■ Constant contamination  
 ■ Increasing contamination

Cadmium (Cd), Zinc (Zn), Copper (Cu), Mercury (Hg), Lead (Pb), Nickel (Ni), Chromium (Cr), Cobalt (Co).  
 Source: FOEN  
 Environnement Switzerland 2015

**Et en Suisse:** Le **zinc**, le **cuivre**, le **cadmium**, l'**uranium**, d'autres métaux lourds ainsi que des résidus d'antibiotiques atteignent encore des **concentrations élevées sur les surfaces faisant l'objet d'une exploitation agricole intensive**. Ces polluants proviennent de l'activité d'élevage ou sont contenus dans des engrais minéraux et des pesticides.

*Source: Environnement Suisse 2022 - Rapport du Conseil fédéral*

## Métaux dans l'agriculture et l'aquaculture



- Produits phytosanitaires
- Engrais
- Compléments alimentaires
- Amendements

Zn et Cu retrouvés dans le sol et l'eau



MINI REVIEW

Zinc and copper in animal feed – development of resistance and co-resistance to antimicrobial agents in bacteria of animal origin

Siamak Yazdankhah<sup>1\*</sup>, Knut Rudi<sup>2</sup> and Aksel Bernhoff<sup>3</sup>

Frontiers in Microbiology

Heavy metal driven co-selection of antibiotic resistance in soil and water bodies impacted by agriculture and aquaculture

Claudia Sella<sup>4</sup> and Thomas U. Berendonk

REVIEW ARTICLE

Water environments: metal-tolerant and antibiotic-resistant bacteria

Stefania Squadrone

Frontiers Microbiology

Water environments: metal-tolerant and antibiotic-resistant bacteria

Stefania Squadrone

Front. Environ. Sci. Eng. 2019, 13(3): 46.

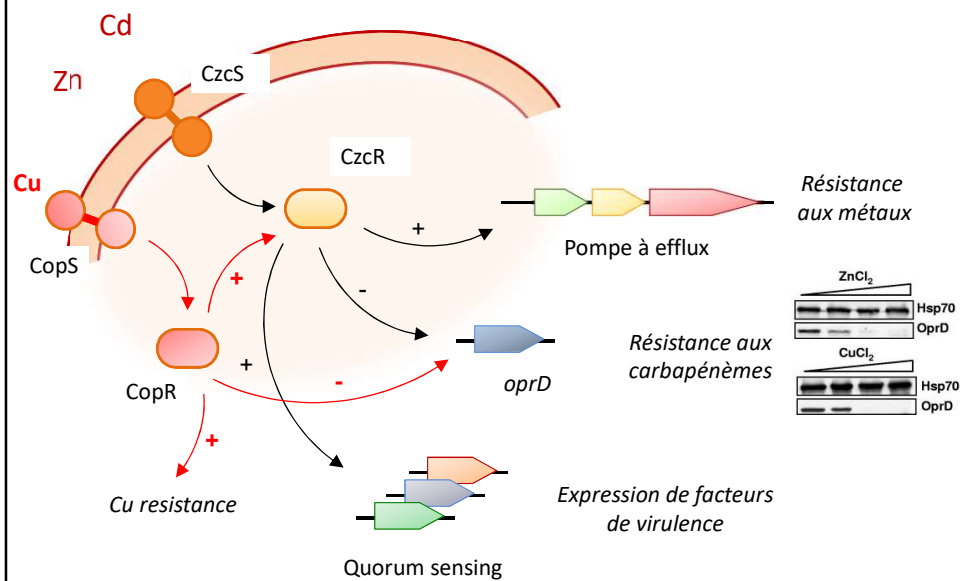
https://doi.org/10.1007/s11773-019-1129-6

REVIEW ARTICLE

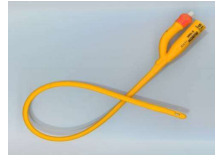
Association between heavy metals and antibiotic-resistant human pathogens in environmental reservoirs: A review

Christine C. Nguyen<sup>1</sup>, Cody N. Hugie<sup>2</sup>, Molly L. Kile<sup>3</sup>, Tala Navab-Daneshmand<sup>3</sup>

## Réponse du *P. aeruginosa* aux métaux

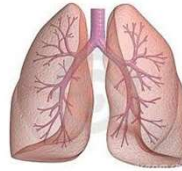


## Zn, Cu et infection



**Urinary catheter**  
Zn

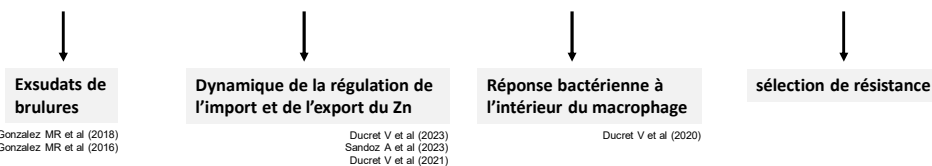
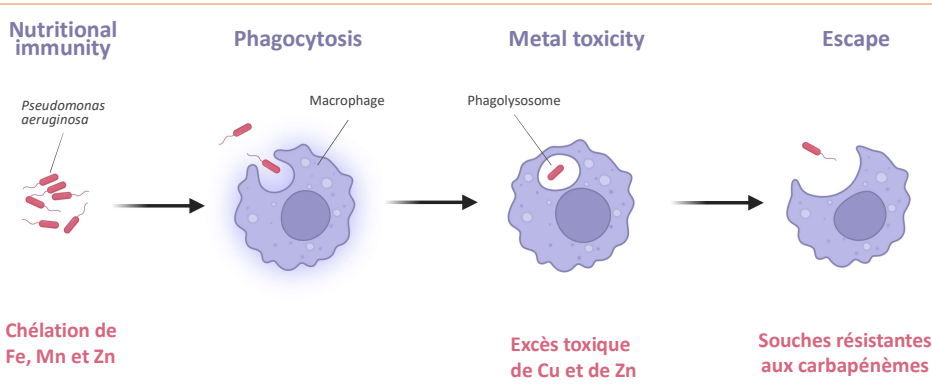
**Zn release into urine:**  
induction of carbapenem resistance  
Perron et al (2004)



**Cystic fibrosis sputum**  
Cu, Zn and Fe

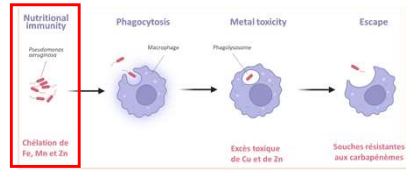
**Artificial sputum medium**  
+Zn: ↑ biofilm  
↑ virulence  
↑ resistance  
Marquerettaz et al (2014)

## Métal et infection





## Exsudats de brûlures

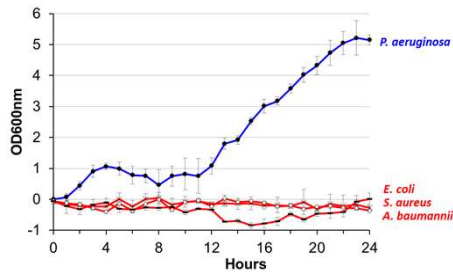


### SwissTransMed B5

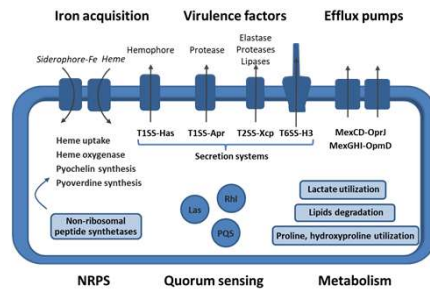
Burn wounds exudates

Croissance de *Pseudomonas aeruginosa* dans les exsudats de brûlures

- Fe acquisition
- RNAseq (Métabolisme et virulence)

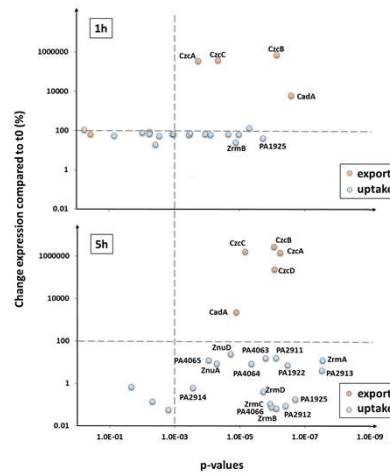
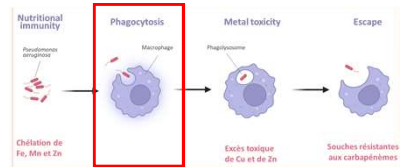
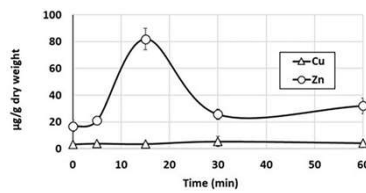
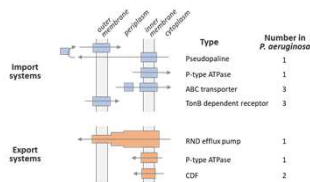
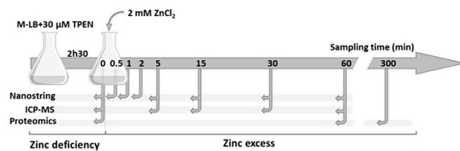


Gonzalez MR et al (2016)



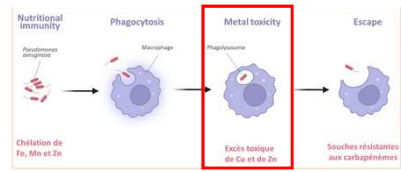
Gonzalez MR et al (2018)

## Homéostasie du Zn

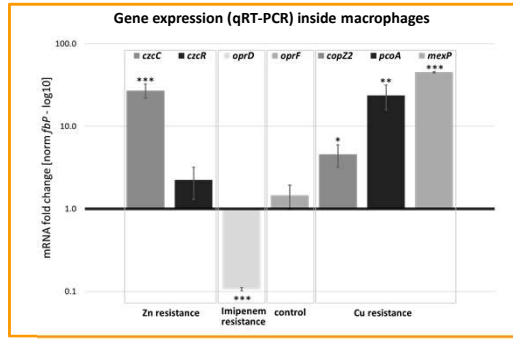
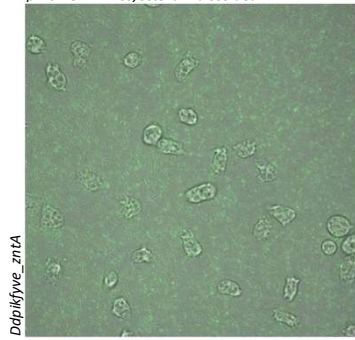


Ducret V et al (2021)

### Expression génique dans le macrophage



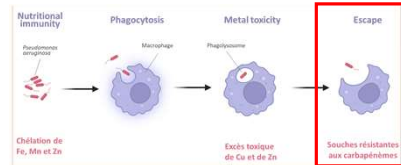
pzntA::GFP *Dictyostelium discoideum*



Baudin R et al (unpublished)  
Ducret et al (2020)

### Sélection de résistance in vivo

Des souches résistantes aux carbapénèmes par mutations dans **CzcS** ou **CopS** sont isolées chez l'humain et chez les animaux.



J Antimicrob Chemother 2013; 68: 1772-1780  
doi:10.1093/ac/ckk098 Advance Access publication 14 April 2013

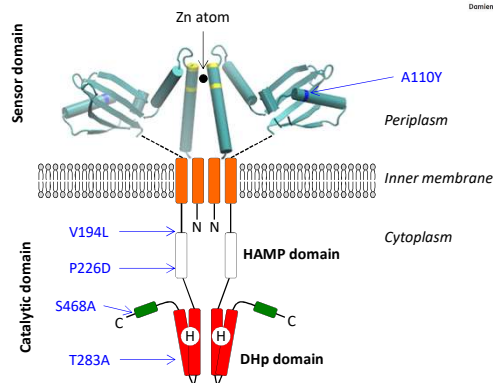
Journal of Antimicrobial Chemotherapy  
Complexity of resistance mechanisms to imipenem in intensive care unit strains of *Pseudomonas aeruginosa*

Damien Fournier, Charlotte Ri...  
https://doi.org/10.1093/ac/ckk098

frontiers in Microbiology  
ORIGINAL RESEARCH  
published: 20 February 2021  
doi: 10.3389/fmicb.2021.622711

Resistance of Animal Strains of *Pseudomonas aeruginosa* to Carbapenems

Marisa Hübner<sup>1</sup>, Maxime Bour<sup>1</sup>, Pierre Châtre<sup>1</sup>, Jean-Yves Madaec<sup>1</sup>, Patrick Plassat<sup>1</sup> and Katy Jeannot<sup>1\*</sup>



Gonzalez MR et al (2018)

Lien entre métal résistance et carbapémème résistance in vivo!

## Sols contaminés en métaux

---



Heavy metal contaminated soil in Bois de Bay (Geneva)

### En conclusion

---

- Les métaux, comme le Zn et le Cu, **dans l'environnement** peuvent sélectionner des souches de *Pseudomonas aeruginosa* résistantes aux antibiotiques.
- Le Zn et le Cu peuvent être présent en excès dans certaines situations **chez l'humain**.
- *Pseudomonas aeruginosa* répond à l'excès de Zn et de Cu **dans le macrophage**.
- La concentration en Zn et en Cu présent **dans le phagolysosome** induit la résistance à l'imipénème: peut-elle participer à l'apparition de souches résistantes aux antibiotiques?

## L'équipe

---

- Shrikant Harne
- Verena Ducret
- Catarina Gonçalves Milho
- Sheryl Cuenat
- Sylvain Guex-Crosier
- Raphaël Baudin
- Emma Thomasson



**PERRON LAB**  
Laboratory of Molecular Bacteriology  
www.perronlab.ch

Section de Biologie  
Section des Sciences Pharmaceutiques



**UNIVERSITÉ  
DE GENÈVE**  
FACULTÉ DES SCIENCES