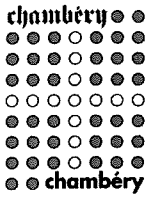


INRA



UNIVERSITE
CHAMBERY ANNECY **SAVOIE**

Polytech'Savoie
École d'ingénieurs



Hôpitaux de Lyon



CLUSTERS
DE RECHERCHE

RHÔNE-ALPES
ENVIRONNEMENT

Région
Rhône-Alpes



sanofi aventis

L'essentiel c'est la santé.

ASSISTANCE
PUBLIQUE



HÔPITAUX
DE PARIS

NECKER-ENFANTS MALADES

SVEZ

ENVIRONNEMENT

CHAMBERY
PROMOTION



Les effluents liquides des établissements de santé : Etat des lieux et perspectives de gestion

Chambéry le 26 et 27 novembre 2008

Salle de congrès : Le Manège
Chambéry (Savoie)

Actes du congrès



Antibiotiques et bactéries antibio-résistantes dans les effluents d'hôpitaux : Etat des lieux en Europe (revue de la littérature)

Anne Oppliger

Institut universitaire romand de Santé au Travail, rue du Bugnon 21,
1011 Lausanne, Suisse

L'utilisation massive d'antibiotiques dans les établissements de santé sélectionne des souches bactériennes résistantes aux antibiotiques. Ces bactéries ainsi que les résidus d'antibiotiques se retrouvent dans les effluents des hôpitaux et atteignent les stations d'épuration communales, où elles ne sont pas systématiquement éliminées par le processus de traitement des eaux. La dissémination d'antibiotiques et de souches résistantes dans l'environnement naturel peut avoir des conséquences non négligeables en terme de santé publique et en terme de perturbations écologiques. En Europe, il semble qu'actuellement très peu d'hôpitaux traitent leurs effluents, mais ceci devrait se généraliser à l'avenir.

Le but de cette communication est de faire un état des lieux et une synthèse des études ayant mesuré la présence d'antibiotiques et de bactéries résistantes aux antibiotiques dans les eaux de sorties des hôpitaux et d'évaluer les risques liés à la dissémination aéroportées (bioaérosol) de ces bactéries dans l'environnement direct de l'hôpital.

Mots-clés : antibiotique, bactérie antibio-résistante, bioaérosols, effluent d'hôpitaux, traitement des eaux usées

1. Consommation d'antibiotique dans les hôpitaux en Europe

Une étude internationale a établi en 2006 la consommation en antibiotiques (AB) de 15 pays européens (Vander Stichele et al 2006). Cette étude rétrospective portant sur la consommation en AB de 1997-2002 a permis de faire une comparaison de la consommation attribuée aux soins ambulatoires et aux soins hospitaliers pour 14 pays. L'unité utilisée pour estimer la consommation nationale moyenne est la dose définie journalière (DDJ) (= DDD defined daily-dose) qui est une unité définie par l'OMS pour comparer la consommation de médicaments entre différentes populations. Il s'agit d'une posologie quotidienne de référence, déterminée par des experts internationaux, qui est censée représenter la posologie usuelle pour un adulte de 70 kg dans l'indication principale d'un principe actif. Les résultats montrent que la consommation moyenne allait de 1.3 DDD/1000 habitants/jour pour la Norvège et la Suède à 3.9 pour la Finlande et la France. Les résultats par pays sont résumés dans la figure 1. L'étude montre aussi l'existence d'une corrélation significative entre la consommation pour les soins ambulatoires et la consommation pour les soins hospitaliers (fig. 2). L'évolution de la consommation européenne moyenne reste assez stable durant la période étudiée (fig. 3). La consommation pour les soins ambulatoires varie plus en fonction de la saison que la consommation pour les soins hospitaliers (plus de consommation hivernale pour des symptômes de voies respiratoires supérieures). Il est à relever que la consommation d'AB en milieu hospitalier ne représente que 5-10 % de l'exposition totale aux antibiotiques dans la plupart des pays européens. En France, une étude rétrospective portant de 1992 à 2000

(Sommet et al. 2004) montre que la consommation nationale (hospitalière et non-hospitalière) avait légèrement augmenté de 1992 à 1995 pour rester ensuite stable de 1998 à 2000. Ceci est en accord avec les données européennes de Vander Stichele (2006) .

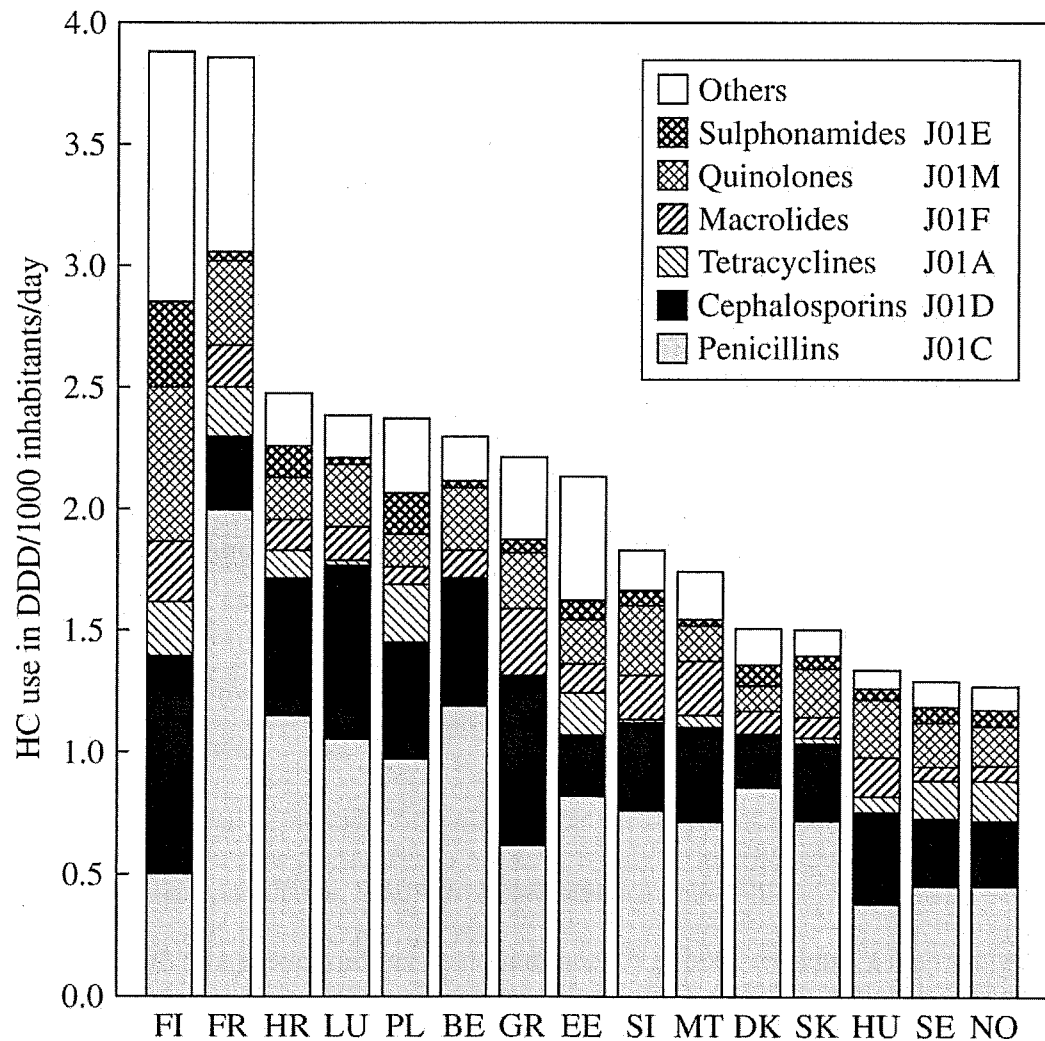


Fig. 1 : Utilisation des principales classes d'antibiotiques pour les soins hospitaliers dans 15 pays européens : Finlande, France, Croatie, Luxembourg, Pologne, Belgique, Grèce, Estonie, Slovaquie, Malte, Danemark, Slovaquie, Hongrie, Suède et Norvège. Les données de la Finlande incluent les centres de santés et les EMS. (d'après Vander Stichele et al 2006).

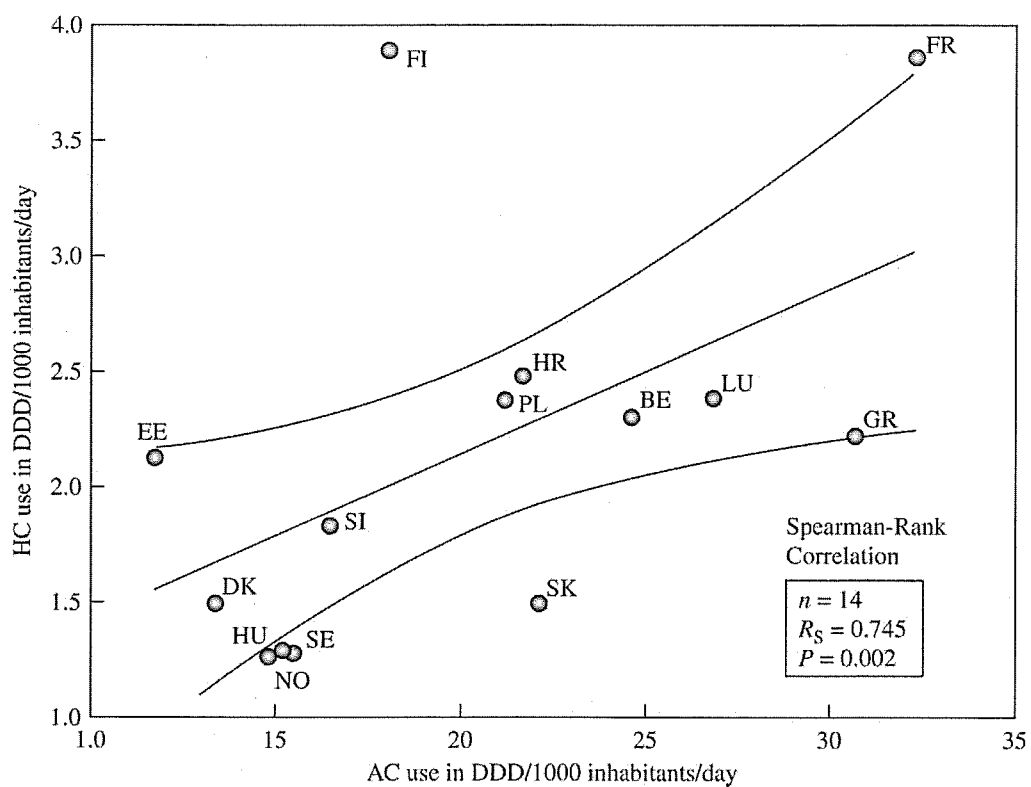


Fig. 2 : relation entre la consommation pour les soins ambulatoires et pour les soins hospitaliers (d'après Vander Stichele et al 2006).

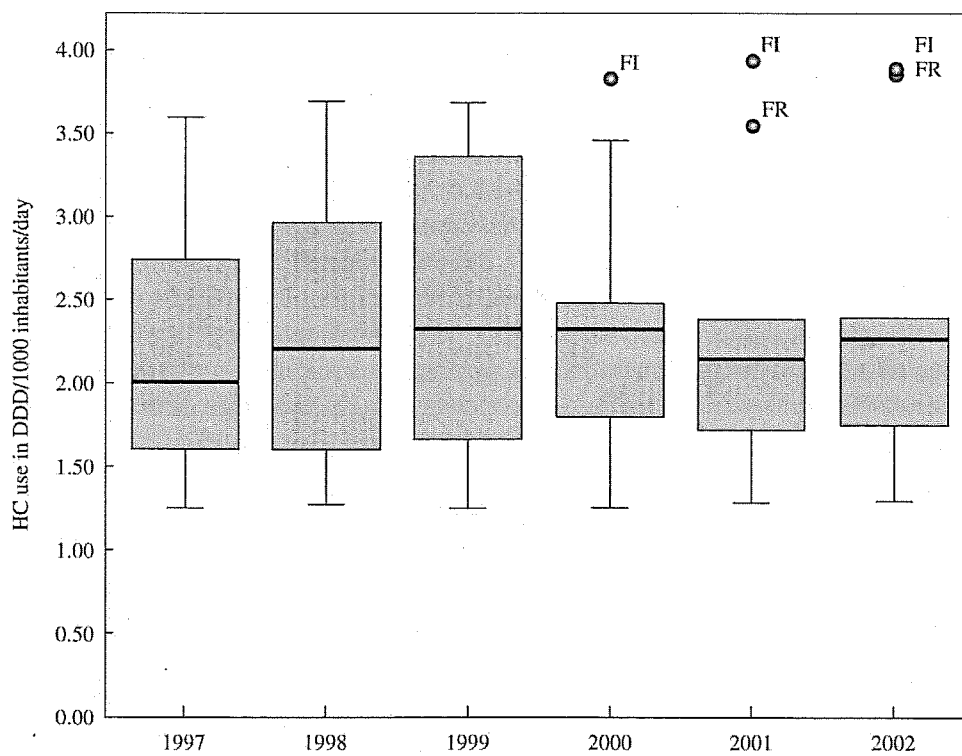


Fig. 3 : Evolution de la consommation en antibiotiques en milieu hospitalier en Europe de 1997-2002 pour 10 pays. (d'après Vander Stichele et al 2006).

Une étude norvégienne (Blix et Hartug, 2005) s'est intéressée à savoir si la consommation d'AB dans les hôpitaux (entre 1998 et 1999) dépendait du type, de la taille ou de la situation géographique. Les résultats ne montrent pas d'effet significatif de ces trois paramètres. En revanche, les auteurs ont mis en évidence une relation entre le type d'AB utilisé et la taille ainsi que le type d'hôpital. Les grands hôpitaux et les hôpitaux universitaires utilisent une plus grande quantité de céphalosporine de 3^{ème} génération. En revanche une étude allemande faite entre 2001 et 2002 dans 40 hôpitaux non-universitaires (Kern et al. 2005) montre que la quantité d'AB utilisée dépend en grande partie du type de soins donnés (chirurgie, soins intensifs, service médical sans soins intensifs) et pas de la taille de l'hôpital. Les soins intensifs consommant en moyenne deux fois plus d'AB que les services sans soins intensifs. Des résultats différents ont été montrés dans le sud de la France (Rogues et al. 2004). En effet, cette étude menée en 1999 dans 49 hôpitaux a mis en évidence que la consommation d'AB est aussi plus élevée dans les soins intensifs et en infectiologie que dans les autres départements mais les auteurs montrent aussi que la consommation augmente avec la taille de l'hôpital.

En conclusion, les diverses études montrent que la consommation hospitalière d'AB se stabilise depuis quelques années et que les départements de soins intensifs ont tendance à être les plus gros utilisateurs.

2. Détection d'antibiotiques dans les effluents d'hôpitaux

Très peu d'études ont mesuré la concentration en AB dans les effluents d'hôpitaux en Europe. Le groupe des fluoroquinolones (norfloxacine, ofloxacine, ciprofloxacine, péfloxacine, enrofloxacine et loméfloxacine) a cependant attiré l'attention de plusieurs groupes de recherches.

En Suède, une étude faite à partir de l'effluent d'un hôpital (Lindberg et al. 2004) montre que les concentrations de plusieurs classes d'AB sont mesurables et varient énormément au cours de la journée (fig. 4). Les concentrations en ciprofloxacine et en metronidazole sont assez élevées. La ciprofloxacine a aussi été détectée dans des effluents d'hôpitaux de Suisse et d'Allemagne (3-87 µg/l) (Kümmerer et al. 2000 ; Hartmann et al. 1998 ; Hartmann et al. 1999). En Norvège, une étude portant sur 20 composés pharmaceutiques (dont 10 AB) à la sortie de deux hôpitaux (Thomas et al. 2007) montre aussi une concentration préoccupante de ciprofloxacine. Au Portugal, les effluents de 4 hôpitaux ont été collectés au printemps et en automne pour mesurer les concentrations en divers types de fluoroquinolone (Seifrtova et al. 2008). L'influence de la saison est significative pour trois AB (ciprofloxacine : 5x plus élevée au printemps ; ofloxacine : 5x plus élevée en automne). En Espagne, Gomez et al. (2006) ont mesuré les concentrations assez élevées de trois AB (triméthoprim, metronidazole et érythromycine) à la sortie d'un petit hôpital (75 lits).

En conclusion, à ma connaissance, six études européennes ont tenté de mesurer les concentrations (surtout fluoroquinolones) directement à la sortie des hôpitaux. Ces études souvent axées sur la méthodologie d'analyse, ont été faites la plupart du temps sur un seul établissement hospitalier et sur une journée de prélèvement, ceci donne des résultats impossible à généraliser. Cependant, les concentrations trouvées montrent que la situation est préoccupante et la nécessité d'études à plus grandes échelles est primordiale afin d'évaluer les risques potentiels pour la santé publique et pour l'équilibre des écosystèmes.

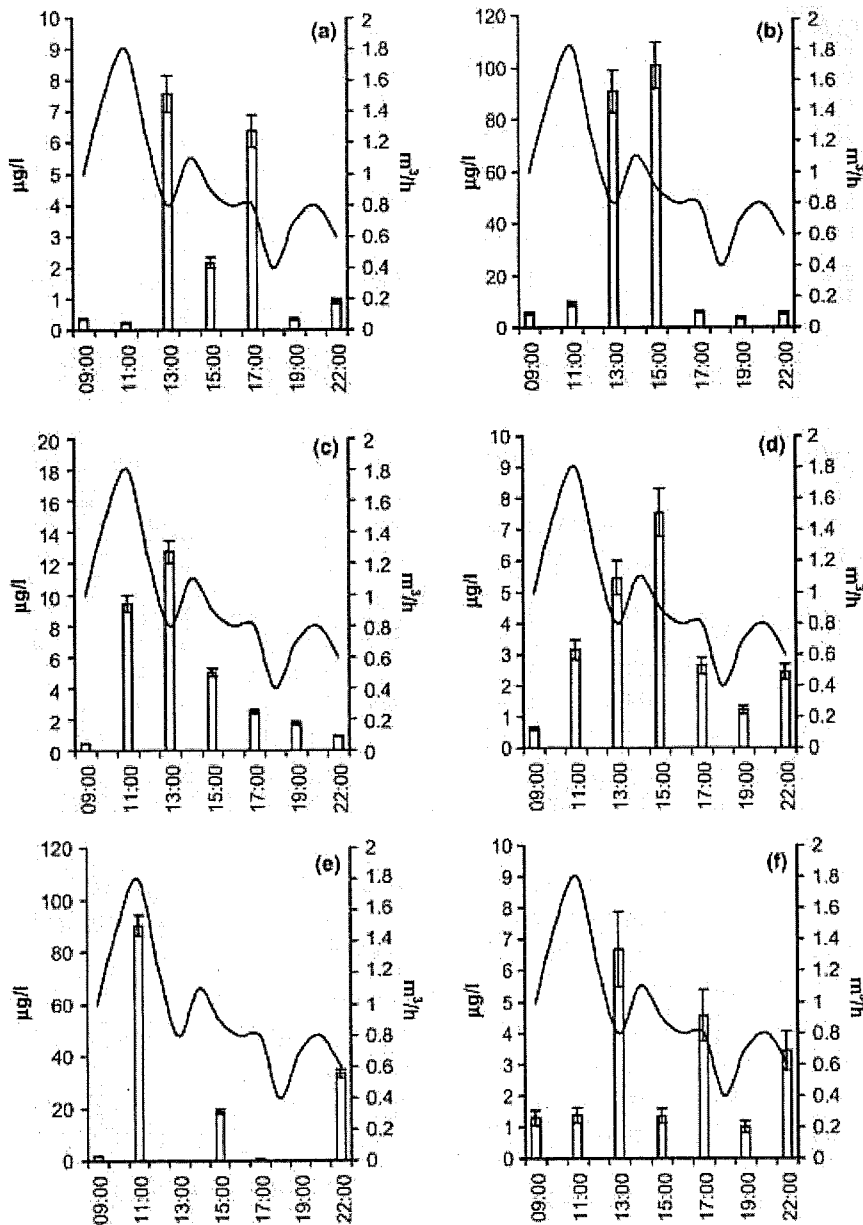


Fig. 4 : Concentration de différents antibiotiques dans l'effluent d'un hôpital en Suède au cours d'une journée de prélèvement. a) ofloxacine, b) ciprofloxacine, c) sulfaméthoxazole, d) triméthoprime, e) metronidazole and f) doxycycline. Le débit de l'effluent est représenté par la ligne continue. (d'après Lindberg et al. 2004).

3. Détection de bactéries antibio-résistantes dans les effluents d'hôpitaux

Des bactéries résistantes aux antibiotiques existent dans le milieu naturel sans pression sélective d'antibiotiques synthétiques (D'Costa, 2006). Cependant l'apparition de gènes de résistance induite par une forte consommation d'AB dans le milieu hospitalier est connue. Beaucoup d'études ont montré la présence de bactéries résistantes aux AB dans les effluents des stations d'épurations des eaux usées urbaines et plusieurs études ont montré que le traitement des eaux usées ne suffisait pas à éliminer ces bactéries qui se retrouvent ainsi dans

les eaux de surface (Vilanova et al. 2004; da Silva et al. 2006; Guardabassi et al. 2001, Blanch et al. 2003). Peu d'études faites dans des pays européens ont cherché la présence de bactéries résistantes à un ou plusieurs AB (multi-résistance) directement dans les effluents d'hôpitaux. De manière assez surprenante, en Angleterre, Caplin et al (2008) ont montré que l'occurrence d'entérocoques résistants à la vancomycine était plus élevée dans les effluents municipaux ($15/21 = 71\%$) que dans les effluents d'hôpitaux ($4/26 = 15\%$). Une étude menée en France (Boillot et al. 2008) a aussi démontré que les effluents émis par un hôpital étaient moins chargés en bactéries que les effluents urbains. Une autre étude française (Tuméo et al 2008) a montré que les souches antibio-résistantes de *Pseudomonas aeruginosa* isolées chez les patients de l'hôpital de Besançon ne se retrouvaient pas dans l'effluent de l'hôpital ni dans les effluents urbains. Notamment, un génotype résistant aux fluoroquinolones se retrouve plus fréquemment chez les patients de l'hôpital que dans l'effluent de l'hôpital. De plus, aucune souche clinique multi-résistante ne se retrouve dans l'effluent. Ces résultats rassurants sont partiellement en accord avec une étude danoise (Jakobsen et al. 2008) qui montre aussi que les profils génétiques spécifiques d'*E. coli* résistants à la gentamycine trouvés chez les patients d'un grand hôpital ne se retrouvaient pas dans les eaux à la sortie de l'hôpital. Cependant la concentration d'*E. coli* résistants à la gentamycine n'est pas significativement différente entre les eaux de la sortie de l'hôpital et les eaux d'entrée dans la station d'épuration traitant à la fois des eaux urbaines et les eaux de l'hôpital, alors que cette concentration est significativement moins élevée pour les eaux arrivant dans une station d'épuration témoin ne traitant pas les eaux de l'hôpital. Une autre étude menée en 1997 au Danemark (Guardabassi et al. 1998) a montré que la prévalence des Acinetobactéries résistantes à l'oxytétracycline était plus élevée dans l'effluent d'un hôpital que dans l'affluent du même hôpital.

Pour conclure, le peu d'études disponibles ne permet pas de faire un état des lieux global de la situation des bactéries résistantes aux antibiotiques dans les eaux de sorties des établissements de soins. Des comparaisons avec la situation dans les eaux urbaines sont absolument nécessaires pour savoir si les eaux à la sortie des hôpitaux possèdent de plus fortes concentrations en bactéries résistantes que les eaux à l'arrivée des stations d'épuration. Il se pourrait aussi que les nombreux désinfectants utilisés dans les hôpitaux limitent la propagation de ces bactéries et il se pourrait aussi que l'acquisition de gènes de résistance se fasse lors du séjour des bactéries dans les canalisations.

4. Risque de dissémination aéroportée (bioaérosols)

Le risque de dissémination de germes résistants aux antibiotiques par le biais de bioaérosols est pratiquement toujours négligé. Cependant ce risque existe bel et bien car une étude menée en Suisse (Oppliger et al 2005) ont montré que les bactéries aéroportées se retrouvent en très grandes quantité ($> 10'000$ CFU/m³ d'air) au dessus des bassins d'aération des stations d'épuration des eaux usées. Ces bassins étant pour la plupart en plein air la dissémination par le vent est fort probable puisqu'une étude faite en Antarctique (Hughes 2003) a montré que des coliformes pouvaient être transportés par voie aérienne jusqu'à 175 mètres et une autre étude a montré une dissémination de coliformes par voie aérienne de 1,2 km (Adams et Spendlove 1970). Ce risque de contamination aéroportée devrait être pris en considération lors de l'analyse du risque pour la santé des travailleurs des stations d'épuration et pour la santé des riverains de ces stations.

5. Bibliographie

Adams AP, Spendlov JC (1970). Coliform Aerosols Emitted by Sewage Treatment Plants. *Science* 169:1218-1220.

Blanch, AR; Caplin, JL; Iversen, A; et al. (2003) Comparison of enterococcal populations related to urban and hospital wastewater in various climatic and geographic European regions. *JOURNAL OF APPLIED MICROBIOLOGY*, 94 (6): 994-1002.

Blix, HS; Hartug, S. (2005) Hospital usage of antibacterial agents in relation to size and type of hospital and geographical situation. *PHARMACOEPIDEMIOLOGY AND DRUG SAFETY*, 14 (9): 647-649.

Boillot, C ; Bazin, C ; Tisot-Guerraz, F. et al. (2008) Daily physicochemical, microbiological and ecotoxicological fluctuations of a hospital effluent according to technical and care activities. *SCIENCE OF THE TOTAL ENVIRONMENT*, 403 : 113-129.

Caplin, JL; Hanlon, GW; Taylor, HD. (2008) Presence of vancomycin and ampicillin-resistant *Enterococcus faecium* of epidemic clonal complex-17 in wastewaters from the south coast of England *ENVIRONMENTAL MICROBIOLOGY*, 10 (4): 885-892.

Cookson, B. (2005) Clinical significance of emergence of bacterial antimicrobial resistance in the hospital environment. *JOURNAL OF APPLIED MICROBIOLOGY*, 99 (5): 989-996.

D'Costa VM, McGrann KM, Hughes DW, Wright GD. (2006) . Sampling the antibiotic resistome. *Science* 311: 374-377

da Silva MF, Tiago I, Verissimo A, Boaventura RAR, Nunes OC, Manaia CM (2006). Antibiotic resistance of enterococci and related bacteria in an urban wastewater treatment plant. *Fems Microbiology Ecology* 55:322-329.

Gomez MJ, Petrovic M, Fernandez-Alba AR, Barcelo D (2006). Determination of pharmaceuticals of various therapeutic classes by solid-phase extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis in hospital effluent wastewaters. *Journal of Chromatography A* 1114:224-233.

Grabow WOK, Prozesky OW (1973) Drug resistance of coliform bacteria in hospital and city sewage. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 3:175-180.

Guardabassi L, Petersen A, Olsen JE, Dalsgaard A (1998). Antibiotic resistance in *Acinetobacter* spp. isolated from sewers receiving waste effluent from a hospital and a pharmaceutical plant. *Applied and Environmental Microbiology* 64:3499-3502.

Hughes, KA. (2003) Aerial dispersal and survival of sewage-derived faecal coliforms in Antarctica. *ATMOSPHERIC ENVIRONMENT*, 37 (22): 3147-3155.

Jakobsen, L; Sandvang, D; Hansen, LH; et al. (2008) Characterisation, dissemination and persistence of gentamicin resistant *Escherichia coli* from a Danish university hospital to the waste water environment *ENVIRONMENT INTERNATIONAL*, 34 (1): 108-115.

Kern, WV; de With, K; Steib-Bauert, M; et al. (2005) Antibiotic use in non-university regional acute care general hospitals in southwestern Germany, 2001-2002. *INFECTION*, 33 (5-6): 333-339.

Kümmerer K, Henninger A (2003) Promoting resistance by the emission of antibiotics from hospitals and households into effluent. *Clinical Microbiology and Infection* 9: 1203-1214.

Lindberg R, Jarnheimer PA, Olsen B, Johansson M, Tysklind M (2004). Determination of antibiotic substances in hospital sewage water using solid phase extraction and liquid chromatography/mass spectrometry and group analogue internal standards. *Chemosphere* 57:1479-1488.

Opplinger A., Hilfiker S. & VuDuc T. (2005). Influence of seasons and sampling strategy on assessment of bioaerosols in sewage treatment plants in Switzerland. *Annals of occupational hygiene* 49: 393-400.

Reinthal FF, Posch J, Feierl G, Wüst G, Haas D, Ruckebauer G, Mascher F, Marth E (2003) Antibiotic resistance of *E.coli* in sewage and sludge. *Water Research* 37: 1685-1690.

Rogues AM, Placet-Thomazeau B, Parneix P, Vincent I, Ploy MC, Marty N, Merillou B, Labadie JC, Gachie JP (2004) Use of antibiotics in hospitals in south-western France. *Journal of Hospital Infection* 58: 187-192.

Seifrtova, M; Pena, A; Lino, CM; et al. (2008) Determination of fluoroquinolone antibiotics in hospital and municipal wastewaters in Coimbra by liquid chromatography with a monolithic column and fluorescence detection. *ANALYTICAL AND BIOANALYTICAL CHEMISTRY*, 391 (3): 799-805.

Sommet, A; Sermet, C; Boelle, PY; et al. (2004) No significant decrease in antibiotic use from 1992-to 2000 in the French community.. *JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY*, 54 (2): 524-528.

Thomas, KV ; Dye, C ; Schlabach. M ; langford, KH (2007) Source to sink tracking of selected human pharmaceuticals from Oslo city hospitals and wastewater treatment works. *JOURNAL OF ENVIRONMENTAL MONITORING*, 9 : 1410-1418.

Tumeo, E; Gbaguidi-Haore, H; Patry, I; et al. (2008) Are antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated from hospitalised patients recovered in the hospital effluents? *INTERNATIONAL JOURNAL OF HYGIENE AND ENVIRONMENTAL HEALTH*, 211 (1-2): 200-204.

Vander Stichele RH, Elseviers MM, Ferech M, Blot S, Goossens H (2006) Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC retrospective data collection (1997-2002). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 58: 159-167.

Vilanova X, Manero A, Cerda-Cuellar M, Blanch AR (2004). The composition and persistence of faecal coliforms and enterococcal populations in sewage treatment plants. *Journal of Applied Microbiology* 96:279-288.