

# UNIVERSITÉ PARIS-SUD

## ÉCOLE DOCTORALE :

INNOVATION THÉRAPEUTIQUE : DU FONDAMENTAL À L'APPLIQUÉ

PÔLE : PHARMACOTECHNIE ET PHYSICO-CHIMIE PHARMACEUTIQUE

## DISCIPLINE : SANTÉ PUBLIQUE

ANNÉE 2012 - 2013

SÉRIE DOCTORAT N° 1228

## THÈSE DE DOCTORAT

soutenue le 08/04/2013

par

**Émilie BAILLY**

Étude de l'applicabilité des POCIS (Polar Organic Chemical Integrative Sampler) au dosage des résidus de médicaments dans les effluents hospitaliers

**Directeur de thèse :** Yves LEVI  
**Co-directeur de thèse :** Sara KAROLAK

Professeur, Université Paris-Sud  
Maître de conférences, Université Paris-Sud

### **Composition du jury :**

*Présidente du jury :*  
*Rapporteurs :*

Valérie CAMEL  
Valérie CAMEL  
Christine HERRENKNECHT  
Cécile MIÈGE  
Jean-Ulrich MULLOT  
Anne TOGOLA

Professeur, AgroParisTech  
Professeur, Université de Nantes  
Ingénieur de recherche, IRSTEA Lyon  
Pharmacien en chef, LASEM de Toulon  
Cadre de recherche, BRGM, Orléans

*Membres invités :*

## REMERCIEMENTS

---

Mes premiers remerciements sont adressés à Valérie CAMEL, Professeur de Chimie Analytique à AgroParisTech et à Christine HERRENKNECHT, Professeur de Chimie Analytique à l'Université de Nantes, qui ont accepté d'être les rapporteurs de ma thèse et d'avoir pris le temps de l'examiner et de la juger.

Je remercie également Cécile MIÈGE, Ingénieur de recherche à l'IRSTEA (Institut National de Recherche en Sciences et Technologies pour l'Environnement et l'Agriculture) et Mr Jean-Ulrich MULLOT, Pharmacien en chef et chef du Laboratoire de Chimie Analytique du LASEM (Laboratoire d'Analyses, de Surveillance et d'Expertise de la Marine) de Toulon, pour avoir accepté de faire partie du jury et de participer à l'évaluation de mes travaux de doctorat.

Je tenais à remercier Anne TOGOLA, Chef de projet au BRGM (Bureau de Recherches Géologiques et Minières), d'avoir accepté notre invitation.

Je souhaite exprimer toute ma gratitude à Yves LEVI et Sara KAROLAK, mes co-directeurs de thèse pour m'avoir accueillie au sein de leur équipe et m'avoir fait confiance tout au long de ce projet. Merci pour votre encadrement, vos conseils et discussions scientifiques malgré vos emplois du temps très chargés. Merci d'avoir trouvé du temps pour m'accompagner sur le terrain pour nos missions « égout » matinales!!

Je tiens à remercier la direction de l'hôpital Antoine Béclère qui a accepté de collaborer à notre étude, et plus particulièrement Mr GOUAUT et toute son équipe, qui sont intervenus à de nombreuses reprises pour assurer notre sécurité. Merci également à Mr OUABDELKADER. Les expérimentations sur site n'auraient pu être réalisées sans leur soutien technique. Merci pour votre gentillesse, votre disponibilité et votre présence.

Je tenais également à remercier Mr RIEUTORD, pharmacien en chef de l'hôpital Antoine Béclère et ses collaboratrices Mme HUSSON, Mme HADDAD pour m'avoir fourni les données de consommation de médicaments à l'hôpital.

Je tiens à remercier les partenaires techniques et financiers pour leur aide très précieuse : la région Ile de France (DIM Santé Environnement Toxicologie, bourse de doctorat), l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses, notamment Carole CATASTINI), le Syndicat des Eaux d'Ile de France (SEDIF, notamment Sylvie THIBERT) et son délégué VEOLIA (notamment Christian DUQUESNE), le Syndicat Interdépartemental de l'Assainissement de l'Agglomération Parisienne (SIAAP, en particulier Ronan NEDELEC et Anne-Claire GAUDICHEAU), ThermoFisher (notamment Agnès LE CORRE), Pall France (notamment Isabelle VEZOLE), Mr VACHON (Université Paris-Sud), en espérant n'avoir oublié personne.

Merci à toute l'équipe du laboratoire Santé Publique-Environnement pour votre gentillesse, votre aide au quotidien et la bonne humeur qui règne au sein du labo!!

Merci à Maya et Thomas pour la bonne ambiance dans notre bureau!! Bon courage à Thomas pour la suite et fin de ta thèse, en espérant que le spectromètre de masse ne posera plus trop de problème!!

Merci à Audrey du Service d'Analyse des Médicaments et Métabolites (SAMM, Université Paris-Sud) qui m'a initié et formé à la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse.

Enfin, un mot pour mes parents, ma famille et mes amis (Christelle, Sophie, Hasna, Anis, et les autres...) qui ont su me soutenir à travers ces années : promis je n'en ferai pas une autre!!

A TOUS, MERCI

# Sommaire

---

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>22</b>
<b>SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE.....</b>	<b>26</b>
<b>I. Contamination de l'environnement par les résidus de médicaments.....</b>	<b>26</b>
I.1 Consommation de médicaments.....	27
I.1.1 Consommation de médicaments dans le monde et en Europe.....	27
I.1.2 Consommation de médicaments en France.....	30
I.2 Présence de résidus de médicaments dans l'environnement.....	32
I.2.1 Présence de résidus de médicaments dans les eaux continentales.....	32
I.2.2 Présence de résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH).....	35
I.2.3 Les eaux usées et les effluents de stations d'épuration.....	37
I.2.4 Occurrence de 8 médicaments dans différents types d'eaux.....	43
I.3 Réglementations et plans d'action liés à la présence de résidus de médicaments dans l'environnement.....	45
I.3.1 Réglementations.....	45
I.3.2 Plans d'action en France.....	46
I.4 Principales sources et voies de dissémination des résidus de médicaments dans l'environnement.....	47
<b>II. Problématique des effluents hospitaliers.....</b>	<b>50</b>
II.1 Contribution quantitative des hôpitaux à la contamination par les résidus de médicaments.....	50
II.2 Paramètres globaux, caractéristiques microbiologiques et éco-toxicologiques des effluents hospitaliers.....	55
II.3 Composition en médicaments des rejets hospitaliers.....	56
<b>III. Dosage des résidus de médicaments dans les effluents hospitaliers.....</b>	<b>64</b>
III.1 Variabilité des flux d'effluents hospitaliers.....	64
III.1.1 Variabilité du débit et des concentrations en médicaments au cours de la journée.....	64
III.1.2 Variabilité du débit au cours de la semaine.....	65
III.1.3 Variabilité des concentrations de médicaments dans les effluents au cours du temps.....	66
III.2 Techniques d'échantillonnage des effluents hospitaliers.....	68
III.2.1 Échantillonnage par prélèvement d'eau.....	68
III.2.2 Échantillonnage passif.....	69
III.3 Méthodes analytiques pour le dosage des résidus de médicaments dans les effluents hospitaliers.....	78
III.3.1 Préparation de l'échantillon.....	78
III.3.2 Techniques chromatographiques.....	81
III.3.3 Détection par spectrométrie de masse.....	83
III.3.4 Validation de la méthode analytique.....	84
<b>IV. Principe de l'échantillonnage à l'aide de POCIS et mode d'utilisation.....</b>	<b>87</b>
IV.1 Principe d'échantillonnage à l'aide de POCIS.....	87
IV.2 Paramètres influençant le coefficient d'échantillonnage.....	91

IV.2.1	Paramètres liés à la constitution du POCIS .....	91
IV.2.2	Paramètres environnementaux .....	93
IV.2.3	Propriétés des molécules ciblées .....	98
IV.2.4	Durée d'exposition et concentrations dans le milieu.....	99
IV.3	Utilisation des POCIS .....	100
IV.3.1	Construction et conditionnement .....	100
IV.3.2	Protocole de récupération de la phase adsorbante .....	101
IV.3.3	Calibrage des POCIS .....	105
IV.4	Application.....	112
IV.4.1	Comparaison des échantillonnages par POCIS et ponctuels.....	112
IV.4.2	Application des POCIS in situ : synthèse des études publiées.....	116
<b>MATÉRIELS ET MÉTHODES .....</b>		<b>123</b>
<b>I.</b>	<b>Molécules sélectionnées pour l'étude.....</b>	<b>123</b>
I.1	Ofloxacin .....	126
I.2	Sulfaméthoxazole .....	126
I.3	Aténolol .....	126
I.4	Kétoprofène .....	127
I.5	Prednisolone et méthylprednisolone.....	127
<b>II.</b>	<b>Hôpital site de l'étude .....</b>	<b>129</b>
II.1	Présentation générale .....	129
II.2	Mesure de la consommation d'eau potable .....	130
II.3	Caractéristiques du site d'échantillonnage des eaux usées.....	131
II.4	Consommation annuelle de médicaments .....	135
II.5	Mesure des concentrations des molécules cibles dans les eaux usées.....	136
<b>III.</b>	<b>Dosage par couplage CLHP-SM/SM .....</b>	<b>136</b>
III.1	Matériel et réactifs .....	136
III.2	Développement de la méthode.....	138
III.3	Protocole de quantification .....	139
<b>IV.</b>	<b>Méthodes d'extraction .....</b>	<b>140</b>
IV.1	Matériels et réactifs pour la préparation des échantillons.....	140
IV.2	Mise au point de la méthode .....	140
IV.3	Protocole d'extraction.....	142
<b>V.</b>	<b>Construction des POCIS et récupération de la phase.....</b>	<b>143</b>
V.1	Construction des POCIS .....	143
V.2	Récupération de la phase et extraction des produits fixés .....	145
<b>VI.</b>	<b>Validation des méthodes d'extraction et d'analyse .....</b>	<b>146</b>
VI.1	Stabilité des solutions .....	146
VI.2	Validation des protocoles d'extraction .....	146
VI.2.1	Extraction des échantillons d'eaux usées .....	146
VI.2.2	Taux de récupération à partir de la phase utilisée au sein des POCIS .....	147
VI.3	Validation de la méthode de quantification .....	147
<b>VII.</b>	<b>Mise au point du système de calibrage en laboratoire .....</b>	<b>148</b>
VII.1	Système de calibrage.....	148
VII.2	Étude de stabilité dans le réacteur.....	150
VII.3	Calibrage des POCIS en laboratoire .....	150
VII.4	Étude de désorption.....	152
<b>VIII.</b>	<b>Application des POCIS au sein du collecteur de l'hôpital .....</b>	<b>153</b>
<b>IX.</b>	<b>Étude complémentaire : application des POCIS dans l'affluent d'une STEP ...</b>	<b>155</b>

<b>RÉSULTATS - DISCUSSION .....</b>	<b>156</b>
<b>I. Validation des méthodes .....</b>	<b>157</b>
I.1 Validation des méthodes de préparation des échantillons .....	157
I.1.1 Préparation des échantillons sur cartouches SPE .....	157
I.1.2 Taux de récupération à partir de la phase Oasis HLB .....	162
I.2 Validation de la méthode de dosage .....	163
I.2.1 Limites de quantification .....	163
I.2.2 Linéarité.....	165
I.2.3 Répétabilité.....	168
<b>II. Calibrage des POCIS .....</b>	<b>169</b>
II.1 Concentration en médicaments dans le réacteur.....	169
II.2 Calibrage dans l'eau du robinet .....	170
II.2.1 Calibrage à la température de 20°C avec une vitesse de l'eau de 11 cm/s.....	170
II.2.2 Effet de la vitesse de l'eau.....	173
II.2.3 Influence de la température .....	177
II.2.4 Synthèse des études de calibrage dans l'eau du robinet .....	181
II.3 Discussion sur le calibrage effectué dans l'eau du robinet.....	182
II.3.1 Comparaison des valeurs de $R_S$ obtenues dans cette étude avec celles rapportées dans la littérature .....	182
II.3.2 Influence des caractéristiques de la molécule sur la valeur de $R_S$ .....	184
II.3.3 Influence de la vitesse .....	186
II.3.4 Influence de la température .....	186
II.4 Calibrage dans les eaux usées de l'hôpital .....	187
II.4.1 Comparaison des profils d'accumulation dans l'eau du robinet et dans l'eau usée .....	187
II.4.2 Vérification de la linéarité de l'accumulation au sein des POCIS .....	193
II.4.3 Calcul des concentrations dans l'eau usée à partir des $R_S$ obtenus lors du calibrage .....	194
II.4.4 Discussion .....	196
II.5 Étude de désorption .....	197
II.5.1 Étude de désorption dans l'eau du robinet.....	197
II.5.2 Étude de désorption dans l'eau usée .....	198
<b>III. Application sur site.....</b>	<b>199</b>
III.1 Suivi de l'accumulation dans les POCIS .....	199
III.2 Estimation des concentrations dans les eaux usées de l'hôpital.....	200
III.3 Prédiction des concentrations dans les eaux usées à partir des données de consommation .....	202
III.4 Discussion.....	203
III.5 Étude complémentaire : exposition des POCIS dans l'affluent d'une STEP .....	204
<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....</b>	<b>207</b>
<b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>210</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>228</b>
<b>PUBLICATION.....</b>	<b>265</b>

## Liste des figures

---

Figure 1. Évolution, depuis 1992, du nombre d'articles scientifiques publiés dans des revues à comité de lecture sur la problématique de la contamination de l'environnement par les résidus de médicaments. ....	26
Figure 2. Quantités de médicaments consommés par habitant (en unités standards) dans 7 pays européens en 2009. ....	28
Figure 3. Consommation d'antibiotiques, en 2000 et en 2009, exprimée par le nombre de doses définies journalières (DDJ) pour 1 000 habitants par jour, pour 26 pays et la moyenne des pays de l'OCDE. ....	29
Figure 4. Répartition des ventes de médicaments en ville en 2011, selon la classification ATC, en % d'unités vendues. ....	30
Figure 5. Répartition des ventes de médicaments en ville et à l'hôpital en 2011, selon la classification ATC, en % du chiffre d'affaires réalisé. ....	31
Figure 6. Synthèse des concentrations (ng/L) en différents médicaments dans les eaux de surface du monde, publiées dans la littérature entre 2006 et 2009. ....	34
Figure 7. Niveaux de concentrations cumulées de résidus de médicaments dans les eaux brutes et les EDCH mesurés au cours de la campagne nationale ponctuelle menée par l'Anses en France. ....	36
Figure 8. Concentrations en médicaments dans les affluents et effluents de 264 STEP en fonction des classes thérapeutiques. ....	38
Figure 9. Concentrations en hormones et médicaments mesurées dans les eaux usées brutes de 21 STEP dans le cadre de l'étude AMPERES en France. ....	40
Figure 10. Concentrations en hormones et médicaments mesurées dans les eaux usées traitées secondaires de 21 STEP dans le cadre de l'étude AMPERES en France. ....	40
Figure 11. Concentrations en hormones et médicaments mesurées dans les eaux issues de traitements tertiaires de 6 STEP dans le cadre de l'étude AMPERES en France. ....	41
Figure 12. Comparaison des traitements par boues activées et par biofiltres pour l'élimination de 33 principes actifs de médicaments en Grande Bretagne. ....	42
Figure 13. Efficacité des traitements par boues activées pour la dégradation de médicaments et produits de soin corporel. ....	42
Figure 14. Synthèse des concentrations rapportées dans la littérature pour 8 médicaments dans différents types d'eaux. ....	44
Figure 15. Sources et voies de diffusion des résidus de médicaments dans l'environnement et l'EDCH. ....	47
Figure 16. Résultats du sondage auprès de 1 306 habitants en Allemagne sur a) l'élimination des comprimés et gélules via les toilettes et sur b) l'élimination des médicaments sous forme liquide via les éviers ou les toilettes. ....	49

Figure 17. Concentrations, relevées dans la littérature, pour la classe des médicaments du système cardio-vasculaire (C) mesurées dans des effluents hospitaliers. ....	58
Figure 18. Concentrations, relevées dans la littérature, pour 21 antibiotiques mesurées dans des effluents hospitaliers. ....	59
Figure 19. Concentrations, relevées dans la littérature, pour 6 anticancéreux mesurées dans des effluents hospitaliers. ....	59
Figure 20. Concentrations, relevées dans la littérature, pour 6 anti-inflammatoires mesurées dans des effluents hospitaliers. ....	60
Figure 21. Concentrations, relevées dans la littérature, pour les médicaments du système nerveux (N) mesurées dans des effluents hospitaliers. ....	61
Figure 22. Concentrations, relevées dans la littérature, pour 5 produits de contraste iodés mesurées dans les effluents hospitaliers. ....	62
Figure 23. Variations journalières du débit d'un effluent hospitalier et des concentrations en antibiotiques. ....	64
Figure 24. Fluctuation journalière du débit et de la température dans l'émissaire d'un hôpital français ....	65
Figure 25. Mesure des débits de consommation d'EDCH au sein d'un hôpital français .....	66
Figure 26. Variation de débit des eaux usées en sortie d'un hôpital parisien. ....	66
Figure 27. Variations des concentrations en paracétamol dans des échantillons moyennés sur 24 h en sortie d'un hôpital norvégien au cours de 12 semaines consécutives .....	67
Figure 28. Variations des concentrations en métoprolol, diclofénac et ibuprofène dans des échantillons moyennés sur 24h d'effluents d'un hôpital norvégien au cours de 12 semaines consécutives .....	67
Figure 29. Régimes d'accumulation des échantillonneurs passifs. ....	70
Figure 30. Schéma d'un POCIS. ....	74
Figure 31. Profil cinétique d'accumulation d'une molécule dans la phase adsorbante d'un POCIS. ....	87
Figure 32. Schéma des barrières contrôlant le transfert d'un analyte vers la phase adsorbante du POCIS. ....	89
Figure 33. Coefficients d'échantillonnage $R_s$ (L/j) déterminés pour différents médicaments en condition quiescente ou turbulente. ....	94
Figure 34. Coefficients d'échantillonnage $R_s$ (L/jour) déterminés en condition turbulente à des températures de 5, 15 et 25°C pour 15 molécules à usage thérapeutique. ....	95
Figure 35. Cinétiques d'accumulation du 2,5-diisopropylphenol au sein des POCIS fabriqués avec des membranes neuves ou exposées 39 jours en milieu naturel. ....	96

Figure 36. Coefficients d'échantillonnage $R_s$ (L/j) des médicaments déterminés sur une période de 8 jours, en fonction du pH (3, 7 ou 9).....	97
Figure 37. Coefficients d'échantillonnage $R_s$ (L/j) de médicaments étudiés en fonction des concentrations en Carbone Organique Dissous.....	98
Figure 38. Évolution de la distribution des concentrations : dans les membranes en PES ( $C_{PES}$ , $\mu\text{g/L}$ ), dans la phase adsorbante des POCIS ( $C_{\text{sorb}}$ , $\mu\text{g/g}$ ), dans l'eau ( $C_w$ , $\mu\text{g/L}$ ). .....	104
Figure 39. Dispositif d'exposition des POCIS <i>in situ</i> .....	112
Figure 40. Moyennes des concentrations en médicaments mesurées dans les échantillons ponctuels d'eau et concentrations moyennées sur le temps calculées avec les POCIS au cours de 2 périodes d'exposition dans le lac Ontario.....	113
Figure 41. Comparaison entre les concentrations moyennes mesurées en bêtabloquants dans la Seine par échantillonnage ponctuel et les concentrations moyennes calculées par échantillonnage avec les POCIS en utilisant les $R_s$ obtenus <i>in situ</i> . .....	114
Figure 42. Comparaison entre les concentrations moyennes mesurées en médicaments et en alkylphénols par échantillonnage ponctuel et les concentrations moyennes calculées par échantillonnage avec les POCIS en utilisant les $R_s$ obtenus en laboratoire, dans la rivière Jalle d'Eysines et dans l'effluent de STEP. ....	115
Figure 43. Quantités accumulées en bêtabloquants par POCIS pour l'effluent de la STEP de Bourgoin-Jallieu et pour la rivière Bourbre en amont et en aval de la station. ....	119
Figure 44. Quantités accumulées en médicaments par POCIS pour les effluents de 3 STEP et pour chaque étude.....	119
Figure 45. Plan de l'hôpital Antoine Béclère (AP-HP) et de son réseau d'eaux usées. ....	129
Figure 46. Évolution temporelle des débits d'eau potable à l'entrée du réseau de l'hôpital Antoine Béclère, compteur n°1. ....	131
Figure 47. Photos du site d'étude. ....	132
Figure 48. Débitmètre portable « hauteur/vitesse », modèle 2150 ISCO. ....	133
Figure 49. Évolution du débit et de la vitesse de circulation des eaux usées dans l'émissaire de l'hôpital Antoine Béclère au cours d'une période de 5 jours .....	134
Figure 50. Évolution des températures de l'effluent et de l'air dans l'émissaire de collecte principal des eaux usées de l'hôpital Antoine Béclère du 5 au 10 octobre 2011. ....	135
Figure 51. Préleveur automatique portable SIGMA 900P.....	136
Figure 52. Couplage CLHP-SM/SM : pompe et passeur d'échantillons Accela couplés au spectromètre de masse TSQ Quantum Access Max, ThermoFisher Scientific.....	137
Figure 53. Rendements d'extraction pour les analytes ciblés avec élution des cartouches Oasis HLB® par $2 \times 5$ mL de MeOH ou $3 \times 5$ mL de MeOH.....	141

Figure 54. Chromatogrammes obtenus pour une solution d'aténolol à 100 µg/L pour les 2 transitions par UPLC-SM/SM après reprise de l'extrait sec. ....	142
Figure 55. Photo d'un POCIS en construction, dépôt de 200 mg de phase adsorbante sur la membrane. ....	144
Figure 56. Fermeture du POCIS. ....	144
Figure 57. Photos A) POCIS ouvert ; B) transfert de la phase adsorbante du POCIS dans une cartouche. ....	145
Figure 58. Dispositif expérimental de calibrage en laboratoire.....	149
Figure 59. Protocole de calibrage en laboratoire pour évaluer la répétabilité avec 3 POCIS exposés à 3 périodes différentes dans les eaux usées, à 25 °C et 0,16 m/s. ....	152
Figure 60. POCIS implantés dans l'émissaire collecteur de l'hôpital. ....	153
Figure 61. Protocole expérimental du déploiement des POCIS sur site.....	154
Figure 62. Profil sur 24 heures du débit de l'effluent principal de l'hôpital Antoine Béclère	154
Figure 63. POCIS implantés en entrée de la STEP dans le bassin après dégrillages grossier et fin. ....	155
Figure 64. Comparaison des efficacités d'extraction pour des extraits de 250 mL d'eaux usées, analysés directement ou après dilution dans la phase mobile pour les 5 molécules deutérées. ...	159
Figure 65. Quantité accumulée de chaque molécule étudiée sur 200 mg de phase Oasis <sup>®</sup> HLB (exprimée en µg/g) en fonction des quantités déposées (25, 50, 100 et 250 µg/g). ....	162
Figure 66. Droites de régression linéaire obtenues pour les gammes d'étalonnage non extraite et extraite pour chaque molécule.....	167
Figure 67. Évolution au cours du temps, à 20°C et à l'obscurité, des concentrations en médicaments dans 20 litres de solution aqueuse dopée à 10 µg/L de chaque molécule. ....	169
Figure 68. Évolution au cours du temps, à 20°C et à l'obscurité, des concentrations en médicaments dans 20 litres d'eaux usées dopées à 10 µg/L de chaque molécule.....	170
Figure 69. Profils d'accumulation des différentes molécules au sein des POCIS exposés dans une eau potable dopée. T = 20°C, vitesse de l'eau = 11 cm/s.....	171
Figure 70. Modélisation de l'accumulation de l'aténolol au sein du POCIS selon l'Eq [1] sur 21 jours et l'Eq [4] sur les 4 premiers jours d'exposition. T = 20°C, vitesse de l'eau = 11 cm/s. ....	172
Figure 71. Modélisation de l'accumulation du kétoprofène au sein du POCIS selon l'Eq [1] sur 21 jours et selon l'Eq [4] sur les 10 premiers jours d'exposition. T=20°C, vitesse de l'eau = 11 cm/s. ....	172
Figure 72. Profils d'accumulation des différentes molécules au sein des POCIS exposés dans une eau potable dopée. T = 20°C, vitesse de l'eau = 29 cm/s.....	174

Figure 73. Valeurs des $R_S$ calculées pour des POCIS exposés avec une vitesse de l'eau de 11 cm/s et 29 cm/s. $T = 20^\circ\text{C}$ .....	175
Figure 74. Profils d'accumulation des différentes molécules au sein des POCIS exposés 24 heures dans de l'eau du robinet dopée. $20^\circ\text{C}$ , vitesse de l'eau 29 cm/s ou 11 cm/s.....	176
Figure 75. Comparaison des profils d'accumulation des différentes molécules au sein des POCIS exposés dans de l'eau du robinet dopée à $10\ \mu\text{g/L}$ pour chaque molécule. Températures de 15 ou $25^\circ\text{C}$ , vitesse de l'eau 29 cm/s, 10 jours.....	178
Figure 76. Comparaison des profils d'accumulation des différentes molécules au sein des POCIS exposés dans de l'eau du robinet dopée à $10\ \mu\text{g/L}$ pour chaque molécule. Températures de 15 ou $25^\circ\text{C}$ , vitesse de l'eau 29 cm/s, 10 jours.....	179
Figure 77. Valeurs des $R_S$ calculées après expositions des POCIS dans de l'eau du robinet dopée à $10\ \mu\text{g/L}$ , à des températures de $15^\circ\text{C}$ et $25^\circ\text{C}$ avec une vitesse de l'eau de 29 cm/s.	180
Figure 78. Valeurs des $R_S$ calculées après expositions des POCIS dans de l'eau du robinet dopée à $10\ \mu\text{g/L}$ pour chaque molécule, à des températures de $15^\circ\text{C}$ , $20^\circ\text{C}$ et $25^\circ\text{C}$ et à une vitesse de l'eau de 29 cm/s.....	181
Figure 79. Relation entre les valeurs de $R_S$ déterminées dans l'eau du robinet, à $20^\circ\text{C}$ et à une vitesse de l'eau de 11 cm/s, et les valeurs de $\log K_{OW}$ des 6 molécules..	184
Figure 80. Relation entre les valeurs de $R_S$ déterminées dans l'eau du robinet, à $20^\circ\text{C}$ et à une vitesse de l'eau de 11 cm/s, et les valeurs des $\log Dow$ à pH 8 des 6 molécules.....	185
Figure 81. Évolution des concentrations des 6 molécules dans l'eau usée de l'hôpital après dopage, si besoin, pendant les 12 jours d'exposition des POCIS. $T = 25^\circ\text{C}$ , vitesse de l'eau = 16 cm/s. ....	188
Figure 82. Profils d'accumulation des différentes molécules au sein des POCIS exposés dans l'eau usée dopée. $T = 25^\circ\text{C}$ , vitesse de l'eau =16 cm/s.....	189
Figure 83. Profils d'accumulation a) de l'aténolol et b) du kétoprofène dans l'eau du robinet et dans l'eau usée dopée. $T = 25^\circ\text{C}$ , vitesse de l'eau =16 cm/s.....	190
Figure 84. Comparaison des valeurs de $R_S$ (L/j) obtenues lors du calibrage dans l'eau du robinet et dans l'eau usée dopée.....	191
Figure 85. Aspect extérieur d'un POCIS avant et après 12 jours d'exposition dans de l'eau usée de l'hôpital. $T = 25^\circ\text{C}$ , vitesse de l'eau =16 cm/s. ....	192
Figure 86. Comparaison entre les concentrations en médicaments mesurées dans les POCIS exposés durant la période T0-T7 avec les sommes des $C_{POCIS}$ obtenues pour les POCIS exposés sur les périodes T0-T3 et T3-T7..	194
Figure 87. Comparaison des concentrations mesurées et des concentrations calculées à partir des quantités fixées au sein des POCIS sur les périodes d'exposition T0-T3, T3-T7, T0-T7.	195
Figure 88. Pourcentage de diminution des quantités d'analytes fixés sur la phase des POCIS en fonction du temps d'exposition dans l'eau du robinet non dopée. ....	197

Figure 89. Pourcentage de diminution des quantités d'analytes deutérés fixés sur la phase des POCIS en fonction du temps d'exposition dans l'eau usée. ....	198
Figure 90. Évolution de la masse de médicaments accumulés dans les POCIS en fonction de leur durée d'exposition dans le collecteur des eaux usées de l'hôpital. ....	199
Figure 91. Comparaison des quantités de médicaments mesurées dans les POCIS ( $C_{\text{POCIS}}$ , $\mu\text{g/g}$ ) après 4 jours d'exposition avec la somme des quantités mesurées sur les POCIS exposés pendant 2 fois 2 jours (J1-J2 et J3-J4 = séquence 1) ou pendant 3 jours et 1 jour (J1-J3 et J4 = séquence 2) dans le collecteur des eaux usées de l'hôpital. ....	200
Figure 92. Concentrations en molécules cibles mesurées dans les échantillons d'eaux usées moyennés sur 24h dans le collecteur des eaux usées de l'hôpital Antoine Béclère. ....	201
Figure 93. Concentrations moyennes en molécules cibles mesurées ( $C_{\text{eau Mes}}$ ) dans les prélèvements d'eaux usées moyennés sur 24h et concentrations calculées ( $C_{\text{eau Calc}}$ ) à partir des extraits de POCIS après 4 jours d'exposition. ....	201
Figure 94. Comparaison des concentrations prédites en médicaments d'après les données de consommation avec les concentrations mesurées dans les prélèvements d'eau moyennés sur 24h ou calculées à partir des extraits de POCIS après 4 jours d'exposition. ....	202
Figure 95. Moyenne des concentrations en médicaments mesurées ( $C_{\text{eau Mes}}$ ) dans les prélèvements moyennés d'eau usée prélevés en entrée de STEP et concentrations calculées ( $C_{\text{eau Calc}}$ ) à partir des POCIS après 4 jours d'exposition. ....	205
Figure 96. Aspect extérieur de deux POCIS après 4 jours d'exposition dans de l'eau usée en entrée de STEP. ....	206

## Liste des tableaux

---

Tableau I. Premier niveau de la classification ATC de l'OMS .....	27
Tableau II. Utilisation de médicaments vétérinaires (en tonnes) en Europe en 2004 .....	30
Tableau III. Principales études réalisées sur la présence des résidus de médicaments dans les eaux superficielles de plusieurs continents. ....	33
Tableau IV. Résultats de la campagne nationale ponctuelle de détection et de quantification de différents médicaments et métabolites dans des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine en France .....	35
Tableau V. Principaux résultats des études sur la présence des résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine. ....	37
Tableau VI. Classification des molécules selon le niveau de contribution de l'hôpital au flux total entrant dans une STEP en Australie.....	52
Tableau VII. Estimation de la contribution des hôpitaux à la pollution des eaux usées urbaines par les médicaments. ....	53
Tableau VIII. Contribution moyenne des hôpitaux à la pollution des eaux usées urbaines par les résidus de médicaments – synthèse de 6 études publiées entre 2005 et 2012.....	54
Tableau IX. Valeurs moyennes des paramètres DBO <sub>5</sub> , DCO et MES pour les effluents hospitaliers et les effluents urbains. ....	55
Tableau X. Synthèse des paramètres globaux et microbiologiques déterminés dans les effluents hospitaliers et urbains.....	55
Tableau XI. Concentrations minimales et maximales mesurées pour les différentes classes de médicaments dans les effluents hospitaliers.....	57
Tableau XII. Concentrations minimales et maximales mesurées pour une sélection de médicaments dans les effluents hospitaliers et dans les affluents de STEP.....	62
Tableau XIII. Échantillonneurs passifs à l'équilibre adaptés à l'échantillonnage en milieu aqueux. ....	72
Tableau XIV. Échantillonneurs passifs intégratifs adaptés à l'échantillonnage en milieu aqueux. ....	76
Tableau XV. Conditions et techniques d'extraction appliquées à l'analyse des résidus de médicaments dans les effluents hospitaliers.....	79
Tableau XVI. Conditions et techniques d'analyse des résidus de médicaments dans les effluents hospitaliers. ....	82
Tableau XVII. Paramètres de validation des méthodes analytiques pour le dosage des résidus de médicaments dans les effluents liquides des hôpitaux et les affluents de STEP.....	86
Tableau XVIII. Propriétés de la phase adsorbante Oasis <sup>®</sup> HLB (Hydrophilic Lipophilic balance) .....	92

Tableau XIX. Quantité moyenne (ng/POCIS) retrouvée sur les POCIS après implantation 21 jours dans 4 canaux d'effluent d'eaux usées circulant à des vitesses différentes. ....	94
Tableau XX. Protocoles de traitement des POCIS avant analyse rapportés dans la littérature... ..	102
Tableau XXI. Taux de récupération des molécules à partir de la phase Oasis <sup>®</sup> HLB après dépôt direct. ....	103
Tableau XXII. Valeurs des coefficients de partage entre l'eau et la membrane en PES (log $K_{PESW}$ ) déterminés au cours de l'exposition des POCIS pendant 6 jours dans l'eau dopée avec les molécules étudiées. ....	105
Tableau XXIII. Protocoles de calibrage des POCIS en laboratoire détaillés dans la littérature... ..	106
Tableau XXIV. Coefficients d'échantillonnage ( $R_S$ , L/j) déterminés en laboratoire pour des POCIS « pharmaceutiques », exposés dans des conditions standards. ....	110
Tableau XXV. Coefficients d'échantillonnage ( $R_S$ , L/j) déterminés <i>in situ</i> (eaux de surface ou effluents de STEP) pour des POCIS « pharmaceutiques ».....	111
Tableau XXVI. Concentrations moyennes mesurées par échantillonnage ponctuel et par utilisation de POCIS « pharmaceutiques » . ....	113
Tableau XXVII. Application des POCIS pour la quantification des résidus de médicaments dans différentes eaux. ....	117
Tableau XXVIII. Quantification des principes actifs sur la phase des POCIS.....	118
Tableau XXIX. Avantages et inconvénients de l'échantillonnage par POCIS par rapport aux prélèvements d'eau.....	120
Tableau XXX. Présentation des 6 molécules sélectionnées. ....	125
Tableau XXXI. Principales propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques des molécules sélectionnées. ....	128
Tableau XXXII. Statistiques des mesures des débits d'eau potable au niveau du compteur n°1 de l'hôpital Antoine Béclère de Clamart. ....	130
Tableau XXXIII. Statistiques des mesures des débits d'eau potable au niveau du compteur n°2 de l'hôpital Antoine Béclère de Clamart. ....	130
Tableau XXXIV. Consommations annuelles des six molécules cibles de l'étude au sein de l'hôpital Antoine Béclère pour l'année 2011, exprimées en grammes. ....	135
Tableau XXXV. Conditions chromatographiques.....	138
Tableau XXXVI. Paramètres de réglage du spectromètre de masse. ....	139
Tableau XXXVII. Conditions d'analyse en mode MRM des 6 molécules. ....	139
Tableau XXXVIII. Rendements d'extraction obtenus sur la phase Oasis <sup>®</sup> HLB pour les analytes ciblés, en fonction du solvant d'élution.....	141
Tableau XXXIX. Quantités d'analytes accumulées sur les POCIS fabriqués et les POCIS du commerce, après 3 jours d'exposition dans l'eau du robinet dopé en médicaments.....	144

Tableau XL. Vitesses de circulation de l'eau mesurées à la surface du POCIS et calculées selon l'équation [17] dans l'eau du robinet et dans de l'eau usée de l'hôpital.....	149
Tableau XLI. Rendements d'extraction, sur cartouche SPE Oasis <sup>®</sup> HLB, de 10 mL d'échantillon d'eau purifiée dopée à 10 µg/L avec les 6 molécules. ....	157
Tableau XLII. Paramètres de validation de l'extraction sur cartouche SPE Oasis <sup>®</sup> HLB de 10 mL d'échantillon d'eaux usées dopées à 10 µg/L avec 5 molécules deutérées. ....	158
Tableau XLIII. Paramètres de validation de l'extraction sur cartouche SPE Oasis <sup>®</sup> HLB de 250 mL d'eaux usées dopées à 10 µg/L de chacune des molécules deutérées.....	159
Tableau XLIV. Comparaison des paramètres de validation de l'extraction d'échantillons d'eaux usées sur cartouche Oasis <sup>®</sup> HLB déterminés dans cette étude avec ceux rapportés dans la littérature pour les 6 molécules sélectionnées. ....	161
Tableau XLV. Taux de récupération à partir de la phase Oasis <sup>®</sup> HLB. ....	162
Tableau XLVI. Limites instrumentales de quantification (LIQ) et limites de quantification (LQ) déterminées après l'extraction de 10 mL d'eau purifiée dopée, 10 mL d'eaux usées dopées et 250 mL d'eaux usées dopées.....	163
Tableau XLVII. Limites de Quantification (LQ) obtenues après extraction de 250 mL d'eaux usées et comparaison avec les LQ rapportées dans la littérature pour la matrice « eaux usées » pour les 6 molécules sélectionnées.....	164
Tableau XLVIII. Limites de Quantification (LQ) exprimées en quantité de molécules fixée sur la phase du POCIS après exposition dans l'eau du robinet dopé et dans l'eau usée.....	165
Tableau XLIX. Paramètres de régression des gammes d'étalonnage non extraite et extraite.	165
Tableau L. Répétabilité d'injection (n = 5) d'une solution de référence contenant 200 µg/L de chaque molécule.....	168
Tableau LI. Répétabilité de mesure d'un échantillon extrait et analysé (n = 3), dans le cas de 10 mL d'eau purifiée dopée, 10 mL d'eaux usées dopées et de 250 mL d'eaux usées dopées.	168
Tableau LII. Répétabilité de mesure d'un échantillon extrait et analysé (n = 3 ou 4) dans le cas d'eaux usées dopées. ....	168
Tableau LIII. Concentration moyenne (µg/L) mesurée dans l'eau (n = 25) pour chaque composé pendant toute la durée de l'expérimentation (21 jours), à 20°C à l'obscurité. ....	170
Tableau LIV. Paramètres de modélisation des profils d'accumulation selon l'Eq [1]. Conditions d'exposition : T = 20°C, vitesse de l'eau = 11 cm/s, durée = 21 jours.....	171
Tableau LV. Paramètres de modélisation des profils d'accumulation par régression linéaire selon l'Eq [4]. Conditions d'exposition : T = 20°C, vitesse de l'eau = 11 cm/s.....	173
Tableau LVI. Paramètres de modélisation des profils d'accumulation selon l'Eq [1]. Conditions d'exposition : T = 20°C, vitesse de l'eau = 29 cm/s, durée = 10 jours.....	174
Tableau LVII. Paramètres de modélisation des profils d'accumulation par régression linéaire selon l'Eq [4]. Conditions d'exposition : T = 20°C, vitesse de l'eau = 29 cm/s.....	175
Tableau LVIII. Paramètres de modélisation des profils d'accumulation selon l'Eq [1]. Conditions d'exposition : T = 15°C, vitesse de l'eau = 29 cm/s, durée = 10 jours.....	177

Tableau LIX. Paramètres de modélisation des profils d'accumulation selon l'Eq [1]. Conditions d'exposition : T = 25°C, vitesse de l'eau = 29 cm/s, durée = 10 jours.....	177
Tableau LX. Valeurs des R <sub>S</sub> obtenues lors du calibrage dans de l'eau du robinet dopée à 10 µg/L, avec des vitesses de l'eau de 11 ou 29 cm/s et des températures de 15°C, 20°C et 25°C ..	181
Tableau LXI. Comparaison des valeurs de R <sub>S</sub> obtenues lors de cette étude avec celles rapportées dans la littérature pour l'ATE, le SMX et le KETO avec la même configuration de POCIS.	183
Tableau LXII. Détermination du log Dow à pH 8 avec le logiciel Chemskech de Chemaxon pour les 6 molécules étudiées.....	185
Tableau LXIII. Concentrations en molécules dans les eaux usées de l'hôpital Antoine Béclère déterminées par prélèvement ponctuel et par prélèvement moyenné.....	187
Tableau LXIV. Paramètres de modélisation des profils d'accumulation selon l'Eq [1] dans le cas des POCIS exposés dans l'eau potable dopée à 10 µg/L. Conditions d'exposition : T= 25°C, vitesse de l'eau = 16 cm/s, durée = 12 jours. ....	189
Tableau LXV. Paramètres de modélisation des profils d'accumulation selon l'Eq [1] dans le cas des POCIS exposés dans l'eau usée dopée. Conditions d'exposition : T = 25°C, vitesse de l'eau = 16 cm/s, durée = 12 jours. ....	189
Tableau LXVI. Valeurs des rapports C <sub>POCIS</sub> /C <sub>eau</sub> et des R <sub>S</sub> (L/j) obtenues lors du calibrage sur 12 jours dans l'eau du robinet ou dans l'eau usée dopées, avec une vitesse de l'eau de 16 cm/s et une température de 25°C. ....	191
Tableau LXVII. Concentrations accumulées de chaque molécule au sein des POCIS exposés pendant les périodes T0-T7, T0-T3 et T3-T7. T = 25°C, vitesse de l'eau = 16 cm/s. ....	193
Tableau LXVIII. Comparaison des concentrations mesurées et des concentrations calculées à partir des quantités fixées au sein des POCIS pour les différentes périodes T0-T3, T3-T7, T0-T7. T = 25°C, vitesse de l'eau = 16 cm/s.....	195
Tableau LXIX. Planning d'exposition des POCIS sur 4 jours. ....	199
Tableau LXX. Quantités dosées au sein des POCIS exposés dans les eaux usées en entrée de STEP lors de deux périodes successives de 4 jours. ....	204
Tableau LXXI. Concentrations calculées à partir des POCIS après 4 jours d'exposition lors des périodes 1 et 2. ....	

## Liste des annexes

---

### Annexe 1

Tableau A1-I. Concentrations mesurées dans les affluents de STEP pour 8 molécules sélectionnées (données relevées dans la littérature, exprimées en ng/L). .....	228
Tableau A1-II. Concentrations mesurées dans les effluents de STEP pour les 8 molécules sélectionnées (données relevées dans la littérature, exprimées en ng/L). .....	231
Tableau A1-III. Concentrations mesurées dans les eaux de surface pour 8 molécules sélectionnées (données relevées dans la littérature, exprimées en ng/L).....	234
Tableau A1-IV. Concentrations mesurées dans les eaux souterraines pour 8 molécules sélectionnées (données relevées dans la littérature, exprimées en ng/L). .....	238
Tableau A1-V. Concentrations mesurées dans les EDCH pour 8 molécules sélectionnées (données relevées dans la littérature, exprimées en ng/L). .....	239

### Annexe 2

Tableau A2-I. Concentrations en médicaments mesurées dans les effluents hospitaliers selon la classification ATC (données relevées dans la littérature, exprimées en ng/L). .....	240
---	-----

### Annexe 3

Tableau A3-I. Conditions et techniques d'extraction appliquées à l'analyse des médicaments dans les eaux usées (affluents et effluents de STEP). .....	247
Tableau A3-II. Conditions et techniques d'analyse des médicaments dans les eaux usées (affluents et effluents de STEP). .....	248

### Annexe 4

Tableau A4-I. Propriétés des membranes testées. ....	250
--	-----

### Annexe 5

Figure A5-1. Schéma de principe de la méthode de priorisation des médicaments susceptibles de contaminer les eaux usées des hôpitaux développée au sein de notre laboratoire [Mullot, 2009]. .....	251
--	-----

### Annexe 6

Figure A6-1. Évolution temporelle des débits d'eau potable à l'entrée du réseau de l'hôpital Antoine Béclère, compteur n°2. ....	252
Figure A6-2. Mesure des hauteurs de l'effluent dans la canalisation principale de l'hôpital Antoine Béclère sur une période de 5 jours (Pas de temps des enregistrements : 5 min). ....	252
Tableau A6-I. Paramètres globaux caractérisant l'effluent de l'hôpital Antoine Béclère, rapport d'analyse fourni par le service technique de l'hôpital et datant du 14 juin 2010. ....	253

### Annexe 7

Tableau A7-I. Consommation de médicaments contenant les 6 molécules ciblées pour l'année 2011, au sein de l'Hôpital Antoine Béclère. ....	254
---	-----

### Annexe 8

Tableau A8-I. Protocole de mise en place et de prélèvement des POCIS au cours d'une expérience de calibrage en laboratoire sur 15 jours. ....	255
---	-----

## **Annexe 9**

Figure A9-1. Evolution de la concentration de chaque molécule dans l'incubateur (eau du robinet), au cours du temps, à 20°C et à l'obscurité. ....256

Figure A9-2. Evolution de la concentration de chaque molécule dans l'incubateur (eaux usées), au cours du temps, à 20°C et à l'obscurité. ....256

## **Annexe 10**

Figure A10-1. Suivi des concentrations dans l'eau ( $C_{\text{eau}}$ , µg/L) au cours du temps en tenant compte du renouvellement des solutions. 20°C, vitesse de l'eau 11 cm/s, 21 jours. ....257

## **Annexe 11**

Figure A11-1. Concentrations moyennes (µg/L) en médicaments mesurées sur toute la durée des expériences de calibrage en laboratoire. Conditions d'exposition: T = 15°C ou 25°C, vitesse de l'eau = 29 cm/s, durée = 10 jours. ....258

Tableau A11-I. Paramètres de modélisation des profils d'accumulation par régression linéaire selon l'Eq [4]. Conditions d'exposition à 15°C, vitesse de l'eau 29 cm/s. ....258

Tableau A11-II. Paramètres de modélisation des profils d'accumulation par régression linéaire selon l'Eq [4]. Conditions d'exposition à 15°C ou 25°C, vitesse de l'eau 29 cm/s. ....258

## **Annexe 12**

Figure A12-1. Profils d'accumulation des différentes molécules au sein des POCIS exposés dans l'eau potable dopée. T=25°C, vitesse de l'eau=16 cm/s. ....259

## **Annexe 13**

Figure A13-1. Comparaison des concentrations mesurées et des concentrations calculées à partir des quantités fixées au sein des POCIS. T= 25°C, vitesse de l'eau = 16 cm/s.....260

## **Annexe 14**

Tableau A14-I. Consommation des médicaments contenant les 6 molécules ciblées pour la période du 25 au 30 mars 2012, au sein de l'Hôpital Antoine Béchère. ....261

## **Annexe 15**

Valorisation scientifique de l'étude. ....262

## **Annexe 16**

Liste des équations.....263

## Liste des abréviations

---

ACN : Acétonitrile  
AIS : Anti-Inflammatoires Stéroïdiens  
AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens  
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
Amperes : Analyse des micropolluants prioritaires et émergents dans les rejets et les eaux superficielles  
ANP : Académie Nationale de Pharmacie  
Anses : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail  
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé  
AOX : Adsorbable Organic Halogen  
AP-HP : Assistance Publique des Hôpitaux de Paris  
ATC : Anatomique, Thérapeutique, Chimique  
ATE : Aténolol  
ATE-d<sub>7</sub> : Aténolol-d<sub>7</sub>  
BA : Boues Activées  
BRM : Bioréacteurs à Membranes  
BTEX : Benzène, Toluène, Éthylbenzène et Xylène  
CE : Commission Européenne  
CG : Chromatographie en phase Gazeuse  
CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
CLHP : Chromatographie en phase Liquide Haute Performance  
CNAMTS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés  
COD : Carbone Organique Dissous  
COHV : Composés Organiques Halogénés Volatils  
COPIL : Comité de Pilotage  
CORT-d<sub>4</sub> : Cortisol-d<sub>4</sub>  
COSV : Composés Organiques Semi-Volatils  
COV : Composés Organiques Volatils  
DBO<sub>5</sub> : Demande Biologique en Oxygène sur 5 jours  
DCE : Directive Cadre sur l'Eau  
DCO : Demande Chimique en Oxygène  
DDJ : Dose Définie Journalière  
DGT : Diffusive Gradient in Thin film  
D<sub>w</sub> : Coefficient de diffusion  
EDCH : Eau Destinée à la Consommation Humaine  
EEQ : Estradiol Equivalent  
EMA : Agence Européenne des Médicaments  
ERA : Evaluation du Risque Environnemental  
ESI : Electrospray Ionisation  
ESO : Eau souterraine  
ESU : Eau de surface  
EST : Environmental Sampling Technologies  
FDA : Food and Drug Administration  
GAS : Groupe d'Appui Scientifique  
GB : Grande Bretagne  
Gd : Gadolinium

HAP : Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques  
HLB : Hydrophilic Lipophilic Balance  
IM : Intramusculaire  
INERIS : Institut National de l'Environnement Industriel et des risques  
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique  
IRSTEA : Institut National de Recherche en Sciences et Technologies pour l'environnement et l'agriculture  
IRTC : Interstate Technology and Regulatory Council Diffusion/Passive samplers Team  
IV : Intraveineuse  
KETO : Kétoprofène  
KETO-d<sub>3</sub> : Kétoprofène-d<sub>3</sub>  
Kow : coefficient de partage octanol-eau  
K<sub>PESw</sub> : coefficient de partage membrane-eau  
LD : Limite de Détection  
LID : Limite Instrumentale de Détection  
LIQ : Limite Instrumentale de Quantification  
LLE : Liquid Liquid Extraction  
LQ : Limite de Quantification  
MAX : Mixed mode Anion eXchange  
MCX : Mixed mode Cation eXchange  
MeOH : Méthanol  
MES : Matières en Suspension  
MESCO : Membrane-Enclosed Sorptive COating  
MFR : Matières Fertilisantes Recyclées  
MM : Masse Molaire  
MNU : Médicament Non Utilisé  
MPN : Méthylprednisolone  
MOD : Matières Organiques Dissoutes  
MRM : Multi Reaction Monitor  
MRTD : Maximum Recommended Therapeutic Dose  
NPP : Nombre le Plus Probable  
NQE : Norme de Qualité Environnementale  
NSPDS : Nylon-Screen Passive Diffusion Sampler  
NTK : Azote Total Kjeldahl  
OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economique  
OFLO : Ofloxacin  
OFLO-d<sub>3</sub> : Ofloxacin-d<sub>3</sub>  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
ONG : Organisation Non Gouvernementale  
PCB : Polychlorobiphényles  
PDB : Polyethylene Diffusion Bag sampler  
PDMS: Polydiméthylsiloxane  
PEBD : Polyéthylène de Basse Densité  
PES : Polyéthersulfone  
PIMS : Passive Integrative Mercury Sampler  
PLM : Permeation Liquid Membrane Sampler  
PN : Prednisolone  
PNAR : Plan d'action National contre la pollution des milieux aquatiques par les micropolluants

PNRM : Plan National sur les Résidus de Médicaments dans l'eau  
PNSE : Plan National Santé Environnement  
POCIS : Polar Organic Chemical Integrative Sampler  
POP : Polluants Organiques Persistants  
PRC : Performance Reference Compound  
PS : Polysulfone  
P total : Phosphore total  
Pt : Platine  
PTFE : Polytétrafluoroéthylène  
PVD : Passive Vapor Diffusion sampler  
PVDF : Polyfluorure de vinylidène  
REACH : Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemical substances  
RPP : Rigid Porous Polyethylene sampler  
R<sub>S</sub> : Coefficient d'échantillonnage  
SAX : Strong Anion eXchange  
SBSE : Stir-Bar Sorptive Extraction  
SDB : StyreneDivinylBenzene  
SIAAP : Syndicat Interdépartemental pour l'Assainissement de l'Agglomération Parisienne  
SLMD : Stabilized Liquid Membrane Device  
SM/SM : Spectrométrie de Masse en tandem  
SMX : Sulfaméthoxazole  
SMX-C6 : Sulfaméthoxazole-C6  
SPE : Solid Phase Extraction  
SPMD : Semi-Permeable Membrane Device  
STEP : Station d'épuration des eaux usées  
TWA : Time-Weighted Average  
UFC : Unité Formant Colonie  
UPLC : Ultra Performance Liquid Chromatography (marque déposée Waters)  
USGS : United States Geological Survey  
VO : Voie orale  
VP : Voie parentérale  
VR : Voie rectale  
YES : Yeast Estrogen Screen

# **INTRODUCTION**

## Introduction

---

La préoccupation liée à la présence des résidus de médicaments dans l'environnement fait suite à l'émergence d'outils et de méthodes analytiques capables de détecter et quantifier ces molécules présentes à l'état de traces et à la mise en évidence d'effets biologiques associés.

La problématique est liée à leur libération en continu dans l'environnement. Après absorption par les patients, les médicaments sont excrétés dans les selles et les urines sans transformation et/ou sous forme d'un ou plusieurs métabolites et vont ainsi rejoindre le système de collecte des eaux usées. Ces rejets peuvent être diffus et en faibles quantités dans le cas des effluents de particuliers ou, au contraire, plus ponctuels et massifs dans le cas de certains établissements fortement producteurs ou utilisateurs comme les industries pharmaceutiques, les centres d'élevage intensif ou les établissements de soins. Les effluents (domestiques, hospitaliers et industriels) sont dirigés vers les stations de traitement des eaux usées (STEP). La contamination des eaux usées par des résidus de médicaments est une composante de la préoccupation majeure des risques liés aux traces de micropolluants en mélange car ces molécules s'ajoutent aux autres polluants organiques que les traitements des STEP ne parviennent pas à éliminer totalement.

En France, l'engagement n°103 du « Grenelle Environnement » prévoit la « maîtrise des risques liés aux résidus médicamenteux » et « l'amélioration de la connaissance et la réduction des risques liés aux rejets de médicaments dans l'environnement ». Il constitue la cinquième mesure phare du deuxième Plan National Santé-Environnement (PNSE 2, 2009-2013). Ainsi, pour mener à bien ces objectifs, les ministères en charge de la santé et de l'environnement ont décidé la mise en place d'un Plan National sur les Résidus de Médicaments dans les Eaux (PNRM) dont les deux axes sont :

- L'évaluation des risques environnementaux et sanitaires liés à la présence de résidus de médicaments dans l'environnement ;
- La gestion du cycle des usages de l'eau.

Parmi les sources de rejets, les établissements de soins figurent en situation particulière, notamment en raison de la nature ponctuelle des rejets et de l'usage de médicaments spécifiques. Leurs effluents chargés en polluants sont collectés par les réseaux urbains sans traitement préalable puis traités en STEP, sans connaissance précise des niveaux de contamination. Le développement de techniques spécifiques de mesures des émissions de résidus de médicaments dans leurs eaux usées se justifie afin d'évaluer les risques environnementaux et sanitaires potentiels.

Dans ce cadre, l'échantillonnage représente une des difficultés majeures car les eaux en sortie des hôpitaux sont très chargées en matières organiques et en matières en suspension et il existe une forte variabilité des débits et de la composition qualitative et quantitative des effluents entre le jour et la nuit.

Les échantillonneurs intégratifs, apparus récemment, offrent une alternative intéressante aux stratégies d'échantillonnage existantes, permettant d'effectuer un suivi moyenné sur de longues périodes d'observation associé à une simplicité d'usage et une réduction des coûts.

Dans la continuité des travaux de l'étude MEDIFLUX menés dans le laboratoire par J-U. Mullot (2009), portant sur « la modélisation des flux de médicaments dans les effluents hospitaliers », il est apparu important d'étudier l'applicabilité des échantillonneurs intégratifs POCIS au dosage des résidus de médicaments dans les effluents hospitaliers. L'originalité de ces travaux réside dans le choix des effluents hospitaliers car les POCIS sont essentiellement utilisés pour le suivi de la contamination des eaux de surface et des eaux traitées (rivières, effluents de STEP...) par les polluants organiques polaires et une seule étude a rapporté son utilisation dans l'affluent d'une STEP.

Ce projet s'est déroulé en plusieurs étapes :

- la mise au point des méthodes (méthodes d'extraction, méthodes analytiques) ;
- le calibrage des POCIS en laboratoire ;
- l'application des POCIS *in situ*.

La présentation des travaux s'articule selon la structure suivante :

- Le premier chapitre présente une synthèse des connaissances actuelles sur la problématique des médicaments dans l'environnement et plus spécifiquement dans les effluents hospitaliers. Il fait un point sur l'état de l'art sur les techniques d'échantillonnage, d'extraction et d'analyse utilisées pour le dosage des résidus de médicaments dans les matrices aqueuses environnementales, en particulier les eaux usées. Il introduit les échantillonneurs passifs et présente les connaissances sur les POCIS.
- Les molécules sélectionnées, le site d'étude et les techniques développées pour les différentes analyses et expérimentations sont présentés dans le deuxième chapitre.
- Le troisième chapitre est consacré aux résultats et à leurs discussions.

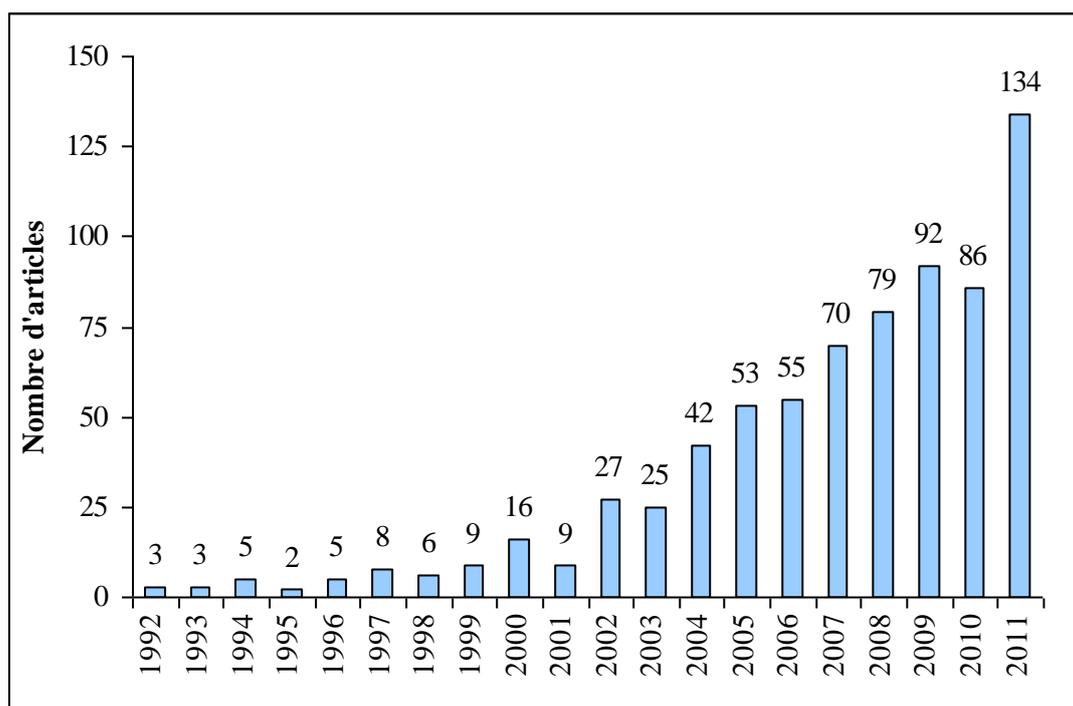
# **SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE**

## Synthèse bibliographique

### I. Contamination de l'environnement par les résidus de médicaments

Les médicaments améliorent la santé des populations humaines et animales et contribuent à l'augmentation de l'espérance de vie. Cependant, leur usage conduit au rejet de principes actifs et de métabolites dans les milieux naturels. L'augmentation du nombre de publications scientifiques nationales et internationales traitant de cette thématique depuis les années 1990 met en évidence une préoccupation grandissante envers les conséquences environnementales de l'utilisation des médicaments pour la protection de la santé humaine et animale.

La figure 1 présente l'évolution du nombre d'articles scientifiques publiés depuis 20 ans après interrogation de la base Scencedirect avec les termes « pharmaceutical » et « environment » dans le titre, le résumé ou les mots clés; en sélectionnant les thèmes suivants: « pharmacology, toxicology and pharmaceutics », « environmental science », « chemistry », « biochemistry, genetic and molecular biology », « agricultural and biological sciences »; et en ne tenant pas en compte des revues médicales, pharmacologiques ou de synthèse chimique : « Drug Discovery Today », « International Journal of Pharmaceutics », « Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis », « Advanced Drug Delivery Reviews ».



**Figure 1.** Évolution, depuis 1992, du nombre d'articles scientifiques publiés dans des revues à comité de lecture sur la problématique de la contamination de l'environnement par les résidus de médicaments.

Il apparaît clairement que jusqu'à la fin des années 1980, les médicaments et leurs résidus n'étaient pas identifiés comme des contaminants, en partie faute de moyen analytique performant. Les premières détections de molécules dans l'environnement ont conduit les chercheurs, les autorités et les instituts d'étude internationaux à confirmer la situation, améliorer et optimiser les méthodes analytiques et développer les études de risque et l'analyse

des effets toxiques. Les constats ont induit des politiques de gestion visant à réduire un risque jugé émergent et préoccupant.

## I.1 Consommation de médicaments

### I.1.1 Consommation de médicaments dans le monde et en Europe

La consommation globale de médicaments pour la thérapeutique humaine dans le monde est estimée à 100 000 tonnes/an, soit environ 15 g par personne et par an. Une part importante est consommée dans les pays industrialisés où il est plus raisonnable d'estimer une consommation comprise entre 50 et 150 g par personne et par an [AQUAREF, 2009].

En 2007, le marché mondial du médicament a été évalué à 712 milliards de dollars. Le marché Nord-Américain (États-Unis et Canada) représentait la part la plus importante, 46 % loin devant l'Europe (31 %) et le Japon (9 %). En 2009, l'Allemagne et la France étaient, les deux premiers marchés européens [Débat Avenir de la Santé, 2009].

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) répartit les médicaments selon la classification « Anatomique, Thérapeutique, Chimique » (ATC) tenant compte du système organique sur lequel ils agissent et/ou de leurs caractéristiques thérapeutiques et chimiques. La classification se décline en cinq niveaux hiérarchiques :

- classe anatomique principale ;
- sous-classe thérapeutique ;
- sous-classe pharmacologique ;
- sous-classe chimique ;
- substance active.

Le premier niveau de la classification est présenté dans le tableau I.

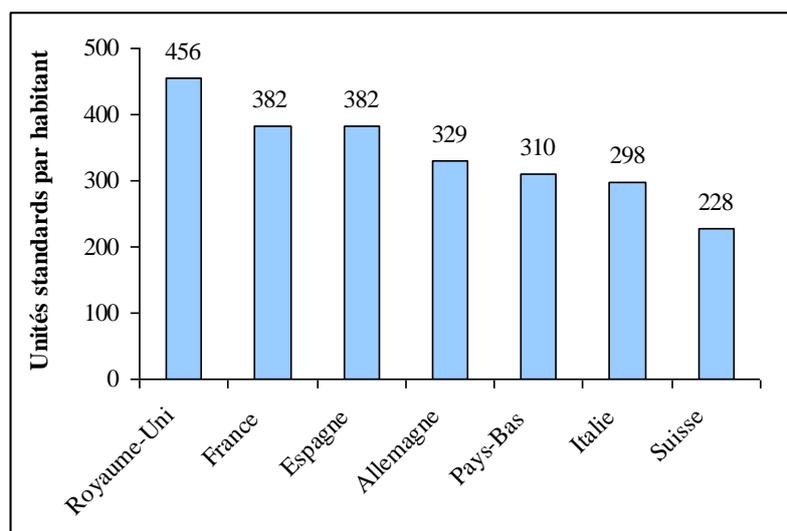
**Tableau I. Premier niveau de la classification ATC de l'OMS [OMS, 2012].**

Lettre	Intitulé de la famille
A	Voies digestives et métaboliques
B	Sang et organes hématopoïétiques
C	Système cardiovasculaire
D	Médicaments dermatologiques
G	Système génito-urinaire et hormones sexuelles
H	Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues
J	Anti-infectieux généraux à usage systémique
L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
M	Système musculo-squelettique
N	Système nerveux
P	Anti-parasitaires, insecticides
R	Système respiratoire
S	Organes sensoriels
V	Divers

Les médicaments induisant les plus importants chiffres d'affaires appartiennent aux familles C et N et, à un moindre degré, aux familles A, R et J.

Les données sur l'évolution des masses de médicaments consommés sont difficilement accessibles. De nombreuses statistiques publiées, notamment par l'OMS, présentent des données économiques comme les dépenses de santé, ne permettant pas d'évaluer les quantités réellement consommées.

La Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) a publié, en mars 2011, une étude détaillée sur les consommations de huit classes de médicaments (antidiabétiques oraux, antibiotiques, antiasthmatiques, hypolipémiants, médicaments de l'hypertension artérielle, antidépresseurs, tranquillisants, inhibiteurs de la pompe à protons) dans sept pays européens. Ces classes représentent une part importante du marché, évaluée à 38 % des médicaments remboursés et 28 % des quantités consommées en France, en 2009 [Anses, 2011a]. La CNAMTS a utilisé l'unité standard basée sur l'unité physique de prise de médicament (un comprimé, une gélule, une ampoule injectable, une dose de cuillère-mesure...). Cette étude a montré que le Royaume-Uni est le pays où le niveau de consommation est le plus élevé avec 456 unités standards par habitant, devant la France et l'Espagne (Figure 2) [Assurance Maladie, 2011].



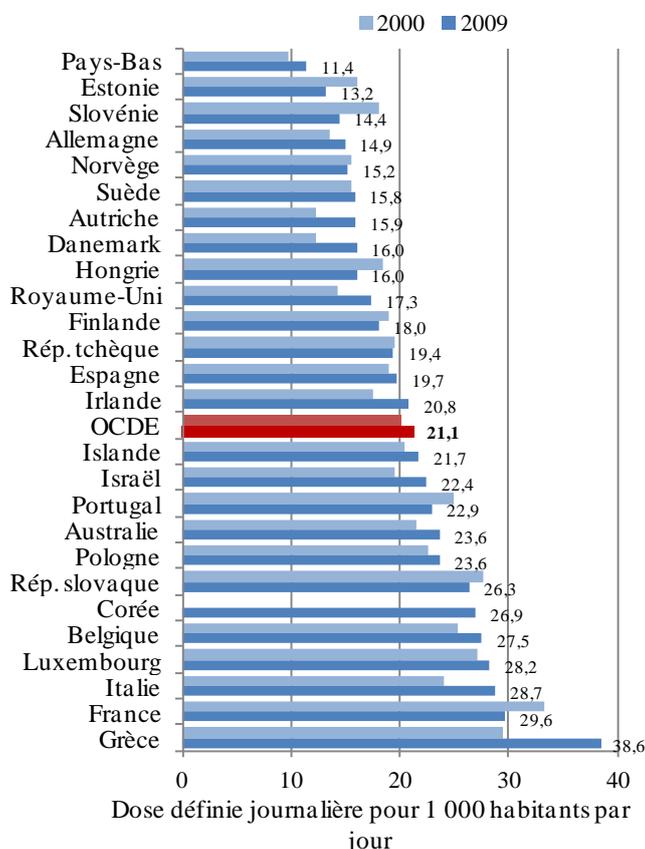
**Figure 2. Quantités de médicaments consommés par habitant (en unités standards) dans 7 pays européens en 2009 [Assurance Maladie, 2011].**

D'après l'Organisation de Coopération et de Développement Economiques (OCDE), la consommation d'antidiabétiques, d'antidépresseurs, d'antilipémiants et d'antibiotiques, a augmenté dans les pays de l'OCDE entre 2000 et 2009, en quantité mais également en dépense. En 9 ans, l'augmentation de la consommation est en moyenne de 75 % pour les antidiabétiques et de plus de 60 % pour les antidépresseurs.

L'OCDE présente également des données basées sur la dose définie journalière (DDJ), unité de mesure développée par le centre collaboratif de l'OMS pour les statistiques concernant les médicaments (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology WHOCC). La DDJ correspond à la dose moyenne journalière d'un médicament (ou plus exactement de la substance active qu'il contient) dans son indication principale pour un adulte d'une masse de 70 kilogrammes. La DDJ est une unité de mesure de la consommation et un outil de comparaison, il ne s'agit ni de dose recommandée, ni de dose effectivement utilisée ou prescrite. La valeur de la DDJ est définie pour chaque médicament par un panel d'experts

internationaux au sein de l'OMS, elle n'est établie que pour les médicaments ayant un code ATC [OMS, 2012].

Par exemple, la consommation d'antibiotiques variait, en 2009, entre 11 DDJ par jour pour 1 000 habitants aux Pays-Bas et 39 DDJ par jour pour 1 000 habitants en Grèce. (Figure 3) [OCDE, 2011].



**Figure 3. Consommation d'antibiotiques, en 2000 et en 2009, exprimée par le nombre de doses définies journalières (DDJ) pour 1 000 habitants par jour, pour 26 pays et la moyenne des pays de l'OCDE [OCDE, 2011].**

Ces données concernent la consommation hors milieu hospitalier, excepté pour la Finlande, la République Tchèque et la Suède, qui les associent aux données de consommation domestique. Malgré cette donnée globale, ces trois pays apparaissent de faibles consommateurs, la Grèce, la France et l'Italie représentant les trois premiers consommateurs.

La consommation de médicaments vétérinaires est aussi très importante et ce sont les antiparasitaires, les antibiotiques et les antifongiques qui constituent les classes principales [AQUAREF, 2009].

Kools *et al.* (2008) présentent les tonnages d'antibiotiques, d'antiparasitaires et d'hormones en usage vétérinaire dans 7 pays européens en 2004 (Tableau II). La France apparaît comme le premier pays consommateur d'antibiotiques et d'hormones devant l'Allemagne et le Royaume-Uni.

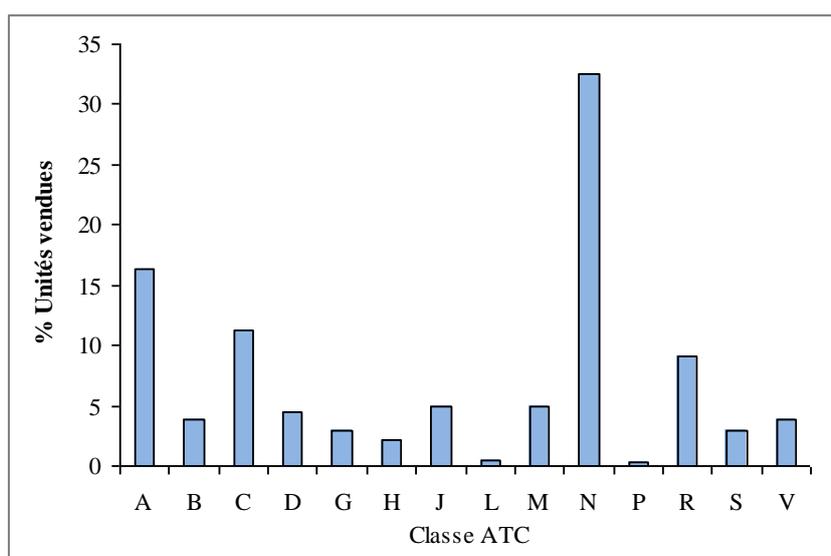
**Tableau II. Utilisation de médicaments vétérinaires (en tonnes) en Europe en 2004 [Kools *et al.*, 2008].**

Pays	Antibiotiques (tonnes)	Antiparasitaires (tonnes)	Hormones (tonnes)
France	1 179,0	28,50	0,70
Allemagne	668,8	46,30	0,67
Royaume-Uni	453,0	11,30	0,30
Hollande	414,0	10,84	0,48
Danemark	111,0	0,24	0,03
Suède	16,1	3,86	0,28
Finlande	13,3	1,80	0,00

### I.1.2 Consommation de médicaments en France

En 2011, les ventes de médicaments représentent un chiffre d'affaire d'environ 27,6 milliards d'euros avec 79 % réalisé en officine et 21 % à l'hôpital. 3 000 substances actives différentes, correspondant à 10 500 spécialités sont disponibles sur le marché français. La consommation pharmaceutique de la population française est en moyenne de 48 boîtes de médicaments par habitant en 2011, c'est-à-dire proche d'une boîte par semaine par habitant [Anses, 2012a].

En ville, ce sont les médicaments du système nerveux central (classe ATC « N »), avec au premier plan les antalgiques, qui sont les plus consommés, représentant plus de 30 % des unités standards vendues en 2011, devant les médicaments des voies digestives et métaboliques (classe ATC « A », environ 16 %) et les médicaments du système cardiovasculaire (classe ATC « C », environ 11 %) (Figure 4) [Anses, 2012a]. Les données de consommation sont différentes si le classement est effectué à partir du chiffre d'affaire réalisé. Dans ce cas, ce sont les classes C, puis N et A qui occupent les premiers rangs (Figure 5). Néanmoins, en ce qui concerne la thématique de la contamination environnementale, c'est la classification par unités standards qui doit être prise en compte.



**Figure 4. Répartition des ventes de médicaments en ville en 2011, selon la classification ATC, en % d'unités vendues [Anses, 2012a].**

La comparaison des consommations en ville et à l'hôpital, réalisée à partir des données de chiffres d'affaires, montre une forte dépense pour les classes ATC « L » (Antinéoplasiques et immunomodulateurs), « B » (Sang et organes hématopoïétiques) et « J » (Anti-infectieux généraux à usage systémique) à l'hôpital : en effet, ces trois classes représentent 76 % des chiffres d'affaire à l'hôpital contre seulement 25 % en ville (Figure 5) [Anses, 2012a].

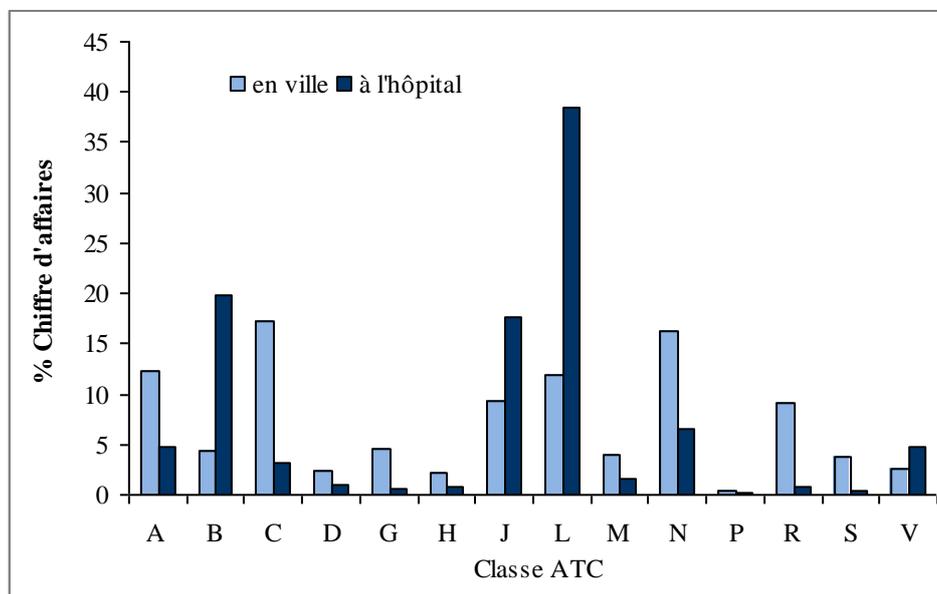


Figure 5. Répartition des ventes de médicaments en ville et à l'hôpital en 2011, selon la classification ATC, en % du chiffre d'affaires réalisé [Anses, 2012a].

Concernant les médicaments à usage vétérinaire, la France était, en 2008, le premier pays de l'Union Européenne consommateur d'antibiotiques et d'hormones et le second consommateur d'antiparasitaires [ANP, 2008].

En 2011, le volume total des ventes d'antibiotiques à usage vétérinaire s'élevait à 913,64 tonnes, correspondant au plus faible tonnage enregistré depuis la création de l'observatoire [Anses, 2012b].

#### Conclusion :

- La France occupe le deuxième rang de consommateurs de médicaments en termes d'unités standards consommées, parmi 7 pays européens étudiés et pour huit classes de médicaments ;
- La consommation d'antibiotiques en France a diminué entre 2000 et 2009 mais la France conserve le deuxième rang des consommateurs d'antibiotiques parmi 26 pays étudiés ;
- Les profils de consommation en ville et à l'hôpital sont différents, les médicaments du système nerveux (N) occupant le premier rang en pourcentage du chiffre d'affaires réalisé en ville (17,5 %) et les antinéoplasiques et immunomodulateurs (L) occupant cette même place à l'hôpital (38,5 %).

## I.2 Présence de résidus de médicaments dans l'environnement

L'amélioration continue des performances des outils analytiques au cours des trente dernières années a permis de doser des médicaments à des niveaux de concentration de plus en plus faibles dans différents milieux. Des données de contamination ont progressivement été publiées, révélant la présence des résidus de pratiquement toutes les familles de médicaments dans l'environnement aquatique des pays européens (Allemagne, Royaume-Uni, Suisse, France, Espagne, Italie, Suède, Norvège), d'Amérique du nord, d'Amérique du sud et d'Asie.

### I.2.1 Présence de résidus de médicaments dans les eaux continentales

En Europe, l'étude de Ternes (1998) menée entre 1995 et 1996 est l'une des premières à révéler l'ampleur de la contamination des rivières et des cours d'eau allemands par les résidus de médicaments. Ainsi, 20 médicaments ont pu être quantifiés à des concentrations de l'ordre du ng/L parmi les 32 recherchés.

Aux États-Unis, l'United States Geological Survey (USGS) a analysé 139 cours d'eau dans 30 états entre 1999 et 2000, et a montré une contamination de la majorité d'entre eux par une trentaine de médicaments parmi les 50 recherchés [Kolpin *et al.*, 2002].

Des données de contamination des eaux de surface par les résidus de médicaments ont progressivement été publiées dans la dernière décennie concernant de nombreux pays : l'Allemagne [Ternes, 1998 ; Hirsch *et al.*, 1999 ; Nödler *et al.*, 2010], la France [Togola et Budzinski, 2008 ; Tamtam *et al.*, 2008 ; Anses, 2009], l'Espagne [Gros *et al.*, 2006, 2012], le Royaume-Uni [Kasprzyk-Hordern *et al.*, 2007, 2009], l'Italie [Zuccato *et al.*, 2000, 2005], la Suisse [Öllers *et al.*, 2001], la Suède [Fick *et al.*, 2011], la Finlande [Vieno *et al.*, 2006], la Hongrie [Tölgyesi *et al.*, 2010], la Serbie [Grujić *et al.*, 2009], les États-Unis [Kolpin *et al.*, 2002 ; Vanderford et Snyder, 2006 ; Batt *et al.*, 2008], le Canada [Chen *et al.*, 2006; Kleywegt *et al.*, 2011], l'Australie [Watkinson *et al.*, 2009], la Corée du Sud [Kim *et al.*, 2007], Taïwan [Chen *et al.*, 2008], la Chine [Xiao *et al.*, 2008; Jiang *et al.*, 2011], l'Inde [Fick *et al.*, 2009], la Malaisie [Al-Odaini *et al.*, 2010], le Brésil [Stumpf *et al.*, 1999].

Le tableau III, non exhaustif, rassemble des données de différentes études avec le nombre de médicaments recherchés et les niveaux de concentrations mesurés dans les eaux superficielles. Les études concernant uniquement les antibiotiques ont été regroupées à la fin du tableau.

**Tableau III. Principales études réalisées sur la présence des résidus de médicaments dans les eaux superficielles de plusieurs continents.**

Pays	Ressource	Nombre de médicaments détectés	Concentrations (ng/L)			Référence
			Min.	Max.	Moy.	
Allemagne	rivières et cours d'eau	20 sur 32		6 000	10 - 350	Ternes, 1998
Italie	3 rivières	13 sur 16		240		Zuccato <i>et al.</i> , 2000
Suisse	rivières	6 sur 6	10	400		Öllers <i>et al.</i> , 2001
	lacs	5 sur 6	5	60		Öllers <i>et al.</i> , 2001
États-Unis	139 cours d'eau	30 sur 50	10	400		Kolpin <i>et al.</i> , 2002
RU	rivière	14 sur 26		1 400		Kasprzyk-Hordern <i>et al.</i> , 2007
Pologne	rivière	11 sur 26		2 100		
Corée	3 rivières et lacs	13 sur 16		360		Kim <i>et al.</i> , 2007
États-Unis	rivière	36 sur 54	1	140		Batt <i>et al.</i> , 2008
France	rivière	9 sur 16	1	108		Togola et Budzinski, 2008
Europe	122 rivières et cours d'eau	8 sur 9		31	10 - 395	Loos <i>et al.</i> , 2009
Malaisie	rivière	12 sur 23	2	182		Al-Oldaini <i>et al.</i> , 2010
Espagne	rivières	22 sur 33	9	3 800		Valcárcel <i>et al.</i> , 2011
Suède	rivières et lacs	66 sur 101	0,1	1 800		Fick <i>et al.</i> , 2011
Canada	rivières et lacs	23 sur 46	0,1	750		Kleywegt <i>et al.</i> , 2011
Espagne	rivières	38 sur 81	1	700		Gros <i>et al.</i> , 2012
Pays	Ressource	Nombre d'antibiotiques détectés	Concentrations (ng/L)			Référence
			Min.	Max.	Moy.	
Allemagne	rivières	5 sur 16		500		Hirsch <i>et al.</i> , 1999
Chine	rivière	7 sur 20	1	535		Xiao <i>et al.</i> , 2008
France	rivière	11 sur 17		544		Tamtam <i>et al.</i> , 2008
Australie	6 rivières	24 sur 28		2 000	1 - 50	Watkinson <i>et al.</i> , 2009
Chine	rivière	18 sur 22	1	313		Jiang <i>et al.</i> , 2011

À l'échelle européenne, l'étude de Loos *et al.* (2009) réalisée sur 122 rivières européennes, représentant 27 pays a révélé la présence de 8 médicaments (carbamazépine, diclofénac, sulfaméthoxazole, naproxène, ibuprofène, bézafibrate, gemfibrozil et kétoprofène) sur les 9 recherchés (le  $17\alpha$ -éthinyloestradiol n'ayant jamais été détecté). Les fréquences de détection étaient comprises entre 14 % et 95 % et les concentrations moyennes entre 10 et 395 ng/L. La concentration maximale mesurée atteignait 31  $\mu\text{g/L}$  pour l'ibuprofène [Loos *et al.*, 2009].

À l'échelle mondiale, la revue de Pal *et al.* (2010) fait la synthèse des données publiées entre 2006 et 2009, sur la présence d'une sélection de contaminants organiques émergents dans l'environnement dont 17 médicaments. Les gammes de concentrations observées pour les médicaments dans les eaux de surface dans différents continents sont comprises entre quelques ng/L et quelques  $\mu\text{g/L}$ . Les concentrations maximales sont obtenues pour deux

antibiotiques à savoir 1,3 µg/L pour la ciprofloxacine et 2 µg/L pour le sulfaméthoxazole (Figure 6).

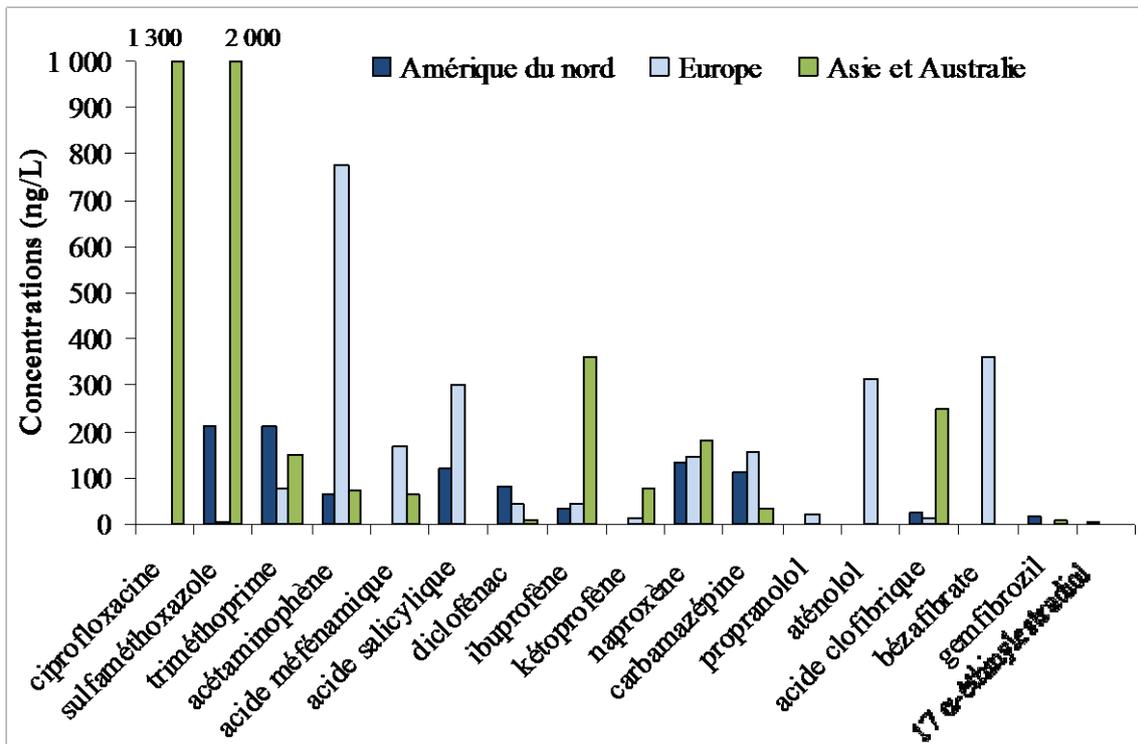


Figure 6. Synthèse des concentrations (ng/L) en différents médicaments dans les eaux de surface du monde, publiées dans la littérature entre 2006 et 2009 [Pal *et al.*, 2010].

Concernant les eaux souterraines, l'étude de Sacher *et al.* (2001) réalisée en Allemagne a révélé la présence d'au moins un médicament parmi les 60 recherchés dans 39 échantillons sur les 105 analysés, la limite de détection (LD) étant de 10 ng/L. Les médicaments détectés sont des bêtabloquants, des analgésiques/anti-inflammatoires, des antibiotiques, un antiépileptique, des agents de contraste. Les concentrations sont majoritairement comprises entre 10 ng/L et 100 ng/L, mais pour le sotalol, le diclofénac, la carbamazépine, le sulfaméthoxazole, l'acide amidotrizoïque et l'iopamidole, des concentrations de plusieurs centaines de ng/L ont été trouvées.

Aux États-Unis, en 2000, sur 47 sites d'eaux souterraines dans 18 états repartis sur le territoire, 9 médicaments ont été détectés sur les 33 recherchés et la concentration maximale de 1 µg/L a été obtenue pour le sulfaméthoxazole [Barnes *et al.*, 2008].

Toujours aux États-Unis, Fram et Belitz (2011) ont recherché 11 médicaments dans des eaux souterraines utilisées pour produire de l'eau destinée à la consommation humaine (EDCH) en Californie. Sur les 1 230 échantillons prélevés entre mai 2004 et mars 2010, 28 ont révélé la présence de médicaments à des valeurs supérieures ou égales aux LD, à savoir 20 à 80 ng/L. Sur les 11 médicaments analysés, 5 ont été détectés dans au moins un échantillon : la carbamazépine, la codéine, le paracétamol, le sulfaméthoxazole et le triméthoprime. Les plus fréquemment détectés sont la carbamazépine, le sulfaméthoxazole et le paracétamol avec des concentrations maximales respectivement de 0,42 µg/L, 0,17 µg/L et 1,89 µg/L [Fram et Belitz, 2011].

## I.2.2 Présence de résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH)

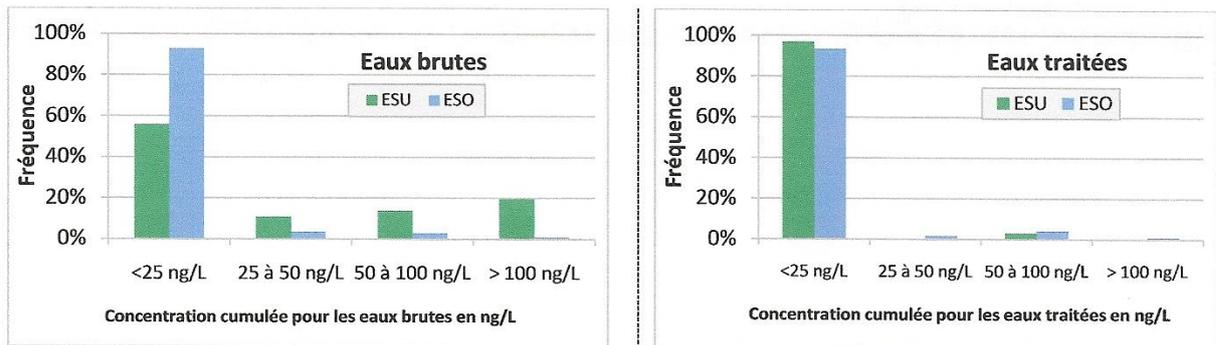
En France, en 2009, le laboratoire d'hydrologie de l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a réalisé à la demande du Ministère chargé de la santé, une campagne nationale ponctuelle de mesure de 45 médicaments et métabolites dans des eaux de surface et souterraines non traitées (regroupées sous le terme eaux brutes) prélevées pour les besoins de la potabilisation et dans les EDCH produites en sortie de station de potabilisation [Anses, 2011b].

Dans les eaux brutes, 30 molécules ont été détectées au moins une fois et 16 ont été dosées à des concentrations supérieures à la limite de quantification (LQ), les valeurs maximales étant comprises entre 2 et 443 ng/L. Pour les EDCH, 19 molécules ont été détectées au moins une fois et 14 dosées avec des valeurs maximales comprises entre 3 et 102 ng/L (Tableau IV).

**Tableau IV. Résultats de la campagne nationale ponctuelle de détection et de quantification de différents médicaments et métabolites dans des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine en France. [Anses, 2011b]**

Molécules	Eaux brutes			Eaux traitées		
	Fréquence de résultats quantifiables (> LQ)	Fréquence de détection (> LD)	Teneur maximale (ng/L)	Fréquence de résultats quantifiables (> LQ)	Fréquence de détection (> LD)	Teneur maximale (ng/L)
Caféine	28.9%	49.6%	856	10.9%	28.1%	115
Oxazepam	18.7%	27.1%	161	4.0%	7.2%	91
Paracetamol	13.5%	23.6%	443	1.1%	4.1%	71
Carbamazepine	12.6%	29.8%	48	4.0%	9.0%	33
Epoxy-carbamazepine	11.3%	20.8%	8	7.6%	14.8%	6
Losartan	4.3%	10.0%	11	0.0%	0.7%	TRACES
Gadolinium anthropique	2.8%	2.8%	19	1.4%	1.4%	12
Hydrochlorothiazide	2.6%	8.1%	48	0.0%	0.7%	TRACES
Ketoprofen	1.8%	3.9%	258	0.4%	0.4%	36
Acide salicylique	1.6%	2.1%	57	1.0%	1.0%	102
Trimetazidine	1.5%	7.4%	31	0.0%	0.0%	
Hydroxybupropène	1.3%	5.0%	83	2.3%	5.8%	85
Diclofenac	1.1%	2.6%	16	0.0%	0.0%	
Ibuprofène	1.1%	2.5%	19	0.0%	1.4%	TRACES
Naftidrofuryl	1.1%	1.8%	2	1.8%	5.5%	3
Sulfadimérazine	0.7%	1.4%	54	0.0%	0.0%	
Amlodipine besylate	0.0%	0.4%	traces	0.0%	0.0%	
Amoxicilline	0.0%	0.9%	traces	0.0%	0.0%	
Atenolol	0.0%	4.8%	traces	0.0%	0.0%	
Danofloxacine	0.0%	3.8%	traces	0.8%	3.5%	57
Doxycycline	0.0%	0.5%	traces	0.0%	0.0%	
Erythromycine	0.0%	1.7%	traces	0.0%	0.0%	
Florfenicol	0.0%	0.8%	traces	0.0%	0.4%	TRACES
Fluvoxamine	0.0%	0.4%	traces	0.0%	0.0%	
Lincomycine	0.0%	1.4%	traces	0.0%	0.0%	
Ofloxacine	0.0%	2.0%	traces	0.8%	1.5%	35
Parconazole	0.0%	0.4%	traces	0.0%	0.0%	
Ramipril	0.0%	0.7%	traces	0.0%	0.0%	
Ramiprilate	0.0%	0.7%	traces	0.0%	0.4%	TRACES
Tylosine	0.0%	0.4%	traces	0.4%	2.2%	20
17β-Estradiol	0.0%	0.0%		0.5%	0.5%	77
Altrenogest	0.0%	0.0%		0.0%	0.0%	
Ampicilline	0.0%	0.0%		0.0%	0.0%	

Les molécules les plus fréquemment détectées dans les eaux brutes, (hors caféine) sont la carbamazépine (antiépileptique), l'oxazépam (anxiolytique), le paracétamol et l'époxy-carbamazépine (principal métabolite de la carbamazépine). Dans les EDCH, ce sont l'époxy-carbamazépine, la carbamazépine, l'oxazépam et l'hydroxybupropifène qui sont les plus détectées (Tableau IV). Certaines disparités de résultats peuvent être observées avec des valeurs maximales plus importantes en eaux traitées qu'en eaux brutes et des fréquences de quantification plus élevées en eaux traitées pour le danofloxacine, l'ofloxacine, la tylosine et le 17 $\beta$ -estradiol. L'incertitude de la méthode analytique, une variation de la qualité de l'eau, une eau traitée issue d'un mélange d'eaux brutes ou la présence d'un charbon actif saturé peuvent être avancées pour expliquer ces disparités.



**Figure 7. Niveaux de concentrations cumulées de résidus de médicaments dans les eaux brutes et les EDCH mesurés au cours de la campagne nationale ponctuelle menée par l'Anses en France [Anses, 2011b].** ESU : eau de surface, ESO : eau souterraine.

Les concentrations cumulées ont été calculées en groupant l'ensemble des données pour chacune des 45 molécules pour chaque site (Figure 7) : plus de 50 % des eaux de surface (ESU) et plus de 80 % des eaux souterraines (ESO) présentent une teneur cumulée inférieure à 25 ng/L, confirmant que les eaux souterraines sont moins contaminées que les eaux de surface. Ainsi, 20 % des eaux de surface présentent une teneur cumulée supérieure à 100 ng/L. Plus de 90 % des EDCH issues des eaux de surface ou souterraines présentent une teneur cumulée en résidus de médicaments inférieure à 25 ng/L (Figure 7), mettant en évidence l'intérêt du traitement de potabilisation.

Cet échantillonnage, réalisé sur un seul jour, ne permet pas d'extrapoler les données mais présente la première image ponctuelle à grande échelle de la contamination par les médicaments des ressources en eau potable en France.

D'autres études similaires réalisées en Europe et aux États-Unis attestent de la contamination en médicaments des EDCH, avec des teneurs généralement inférieures à 100 ng/L et pour un nombre limité de substances recherchées (Tableau V). Au Canada, une teneur de 600 ng/L a été mesurée pour la carbamazépine qui serait liée à une contamination importante de la source pour laquelle une concentration maximale de 750 ng/L a été rapportée [Kleywegt *et al.*, 2011].

**Tableau V. Principaux résultats des études sur la présence des résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine.**

Pays	Nombre de médicaments détectés	Concentrations (ng/L)		Référence
		Min.	Max.	
Italie	3 sur 16	0,2	24	Zuccato <i>et al.</i> , 2000
Allemagne	10 sur 60	3,0	85	Webb <i>et al.</i> , 2003
États-Unis	3 sur 23	0,7	6	Vanderford et Snyder, 2006
Etats-Unis	6 sur 24 antibiotiques	2,0	5	Ye <i>et al.</i> , 2007
Espagne	5 sur 55	1,0	23	Huerta-Fontela <i>et al.</i> , 2011
France	19 sur 45	1,0	102	Anses, 2011b
Suède	26 sur 101	0,9	140	Fick <i>et al.</i> , 2011
Canada	21 sur 45	0,1	600	Kleywegt <i>et al.</i> , 2011
Espagne	15 sur 81	0,4	13	Gros <i>et al.</i> , 2012

**Conclusion :**

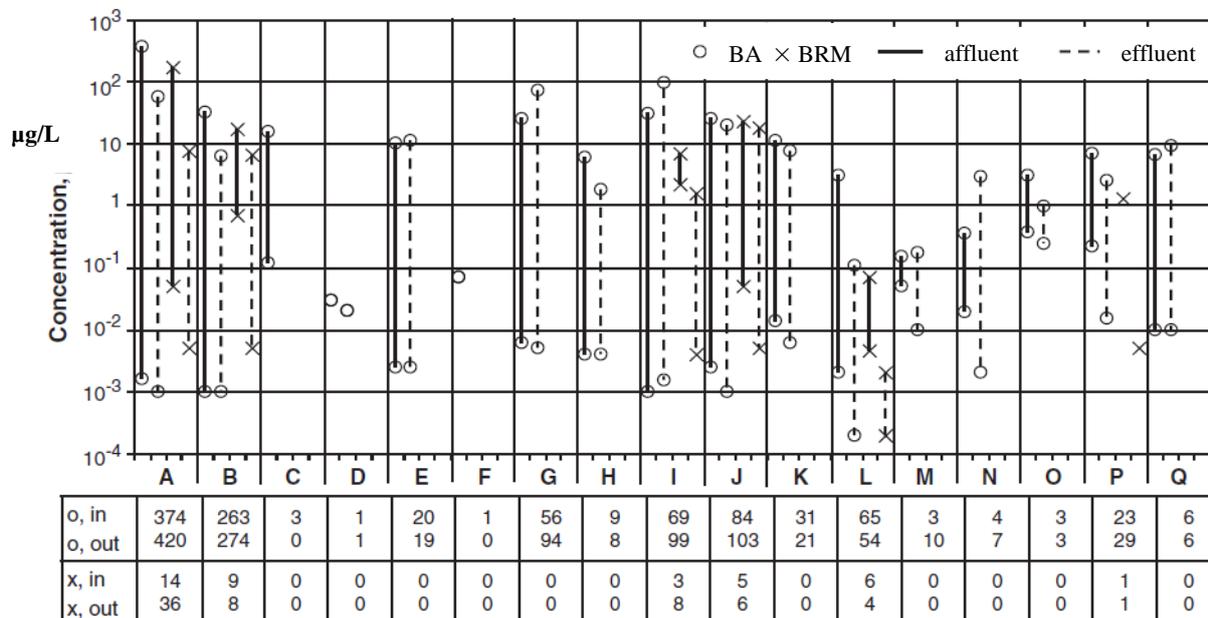
- les eaux de surface sont contaminées par des principes actifs de médicaments avec des concentrations variant de quelques ng/L à quelques µg/L, les teneurs maximales pouvant atteindre 6 µg/L ;
- la fréquence de détection des résidus de médicaments dans les eaux souterraines est faible et les concentrations observées sont généralement de l'ordre de quelques dizaines à centaines de ng/L ;
- des eaux potables contiennent des concentrations dosables de certains résidus de médicaments ;
- les molécules les plus retrouvées parmi celles recherchées sont la carbamazépine, le paracétamol et le sulfaméthoxazole.

*1.2.3 Les eaux usées et les effluents de stations d'épuration*

La présence des résidus de médicaments dans les affluents et effluents de stations d'épuration (STEP) est bien documentée, comme en atteste la synthèse bibliographique de Verlicchi *et al.* (2012a), qui a compilé les données rapportées dans la littérature sur 264 STEP réparties dans le monde. Un total de 118 principes actifs appartenant à 17 classes thérapeutiques différentes a été recherché dans les eaux usées urbaines brutes et traitées. 244 STEP sur 264, comportaient des systèmes conventionnels de traitement à boues activées (BA), alors que les autres, équipées de bioréacteurs à membrane (BRM), correspondaient à des stations de taille pilote. 68 % des STEP étaient situées dans des pays d'Europe (Espagne, Allemagne, Italie, Suisse, Suède, Autriche, GB, Finlande, France, Grèce et Danemark), 14 % en Amérique (États-Unis, Canada et Brésil), 14 % en Asie (Chine, Japon, Israël, Corée du Nord et du Sud) et 4 % en Australie.

La figure 8 présente les concentrations en médicaments dans les affluents et les effluents des différentes STEP étudiées, en fonction des classes thérapeutiques définies par Verlicchi et ses collaborateurs (2012a). Globalement, les concentrations dans les effluents sont inférieures à celles observées dans les affluents d'un facteur 10, les teneurs variant de quelques ng/L à quelques dizaines de µg/L, que ce soit avant ou après traitement.

A Analgesics/anti-inflammatories B Antibiotics C Antidiabetics D Antifungal E Antihypertensives F Barbiturates  
 G beta-blockers H Diuretics I Lipid regulators J Psychiatric drugs K Receptor antagonists L Hormones  
 M beta agonists N Antineoplastics O Topical products P Antiseptics Q Contrast media



**Figure 8. Concentrations en médicaments dans les affluents et effluents de 264 STEP en fonction des classes thérapeutiques. Les ronds correspondent aux STEP avec système à boues activées (BA) et les croix aux STEP avec réacteur à membranes biologiques (BRM). Les valeurs correspondent aux nombres de données pour chaque classe thérapeutique [Verlicchi *et al.*, 2012a].**

Dans ce travail de synthèse, il apparaît que ce sont les analgésiques/anti-inflammatoires qui sont les plus recherchés avec plus de 800 données, avant les antibiotiques (plus de 500 données), les psychotropes (200 données), les régulateurs des lipides (hypo ou hyper lipémiants), les hormones et les bêtabloquants (entre 150 et 200 données).

Dans les eaux brutes, la concentration maximale rapportée correspond à l'ibuprofène (373 µg/L) et la concentration moyenne maximale au paracétamol (38 µg/L). Parmi les antibiotiques, les bêtabloquants et les psychotropes, les concentrations maximales sont respectivement de 32 µg/L pour l'ofloxacine, 25 µg/L pour l'aténolol et 22 µg/L pour la carbamazépine.

Dans les eaux traitées, les concentrations maximales les plus élevées ont été trouvées pour les régulateurs des lipides (acide fénofibrique : 80 µg/L), les bêtabloquants (aténolol : 73 µg/L) et les analgésiques/anti-inflammatoires (tramadol : 57 µg/L et ibuprofène : 48 µg/L). On note également les concentrations maximales les plus élevées pour le triméthoprime (6,7 µg/L) et la ciprofloxacine (5,7 µg/L) parmi les antibiotiques et pour la carbamazépine (20 µg/L) parmi les psychotropes [Verlicchi *et al.*, 2012a].

Jusqu'à présent, les STEP n'étaient pas conçues pour éliminer les traces de polluants dits émergents et correspondant à une large gamme de molécules organiques retrouvées à de faibles teneurs. Les STEP ont été construites puis modernisées dans le but principal d'éliminer les composés biodégradables (carbone, azote, phosphore) et les microorganismes présents dans les eaux usées brutes à des concentrations de l'ordre du mg/L et de 10<sup>6</sup> UFC/ 100 mL, respectivement.

Très schématiquement, la plupart des STEP françaises comportent une étape de prétraitement puis un traitement primaire et un traitement secondaire.

- Le prétraitement consiste généralement en un dégrillage, suivi d'un bac de dessablage et d'une unité de dégraissage qui permettent d'éliminer les éléments solides, le sable et les graisses.
- Le traitement primaire réduit la quantité de matières particulaires par décantation avec parfois des étapes préalables de coagulation et de floculation.
- Les traitements secondaires sont des procédés biologiques de digestion par des biomasses largement bactériennes (BA) qui éliminent la matière organique dissoute biodégradable carbonée principalement en phase aérobie mais aussi azotée et phosphorée si les unités de traitement sont équipées d'installations spécifiques. A l'issue de ce traitement, un décanteur secondaire permet de récupérer les biomasses en suspension et de les évacuer vers une unité de traitement des boues.

De nouvelles STEP s'équipent de biofiltres constitués de supports solides sur lesquels prolifère la biomasse active, permettant d'éviter les décantations secondaires. De nouvelles technologies combinent une phase de biodégradation par BA suivie d'une filtration sur membranes constituant ainsi un bioréacteur à membrane (BRM).

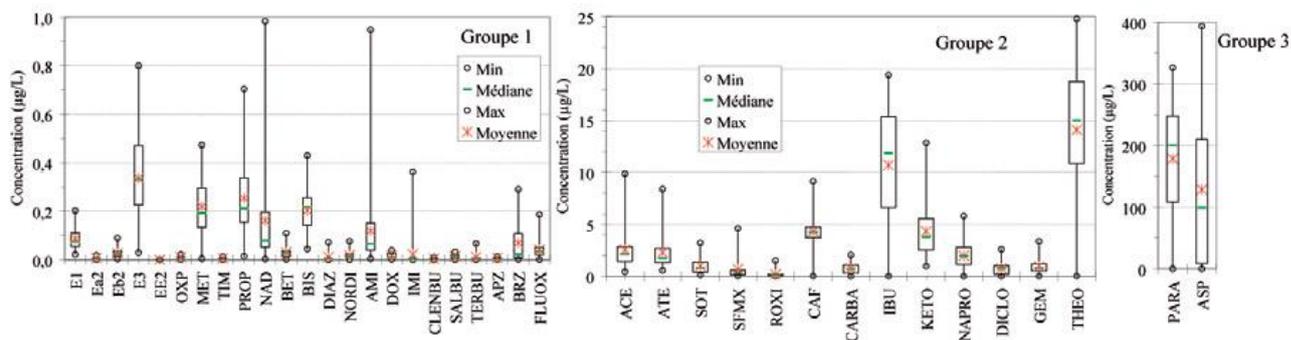
Il existe également des unités de lagunage et des petites unités basées sur des plantations favorisant le développement des bactéries dans des systèmes immergés.

Certaines stations commencent à s'équiper d'un traitement tertiaire comme la filtration sur sable, le lagunage de finition et parfois même l'oxydation par ozonation ou la filtration sur charbon actif pour éliminer les micropolluants récalcitrants.

Les concentrations en micropolluants dans les boues ou les matières en suspension ne sont pas souvent prises en compte dans les études de l'efficacité des filières de STEP. Les résultats portant sur l'élimination des composés ne signifient donc pas toujours qu'ils ont été dégradés au cours du traitement mais qu'ils ont disparu de la phase dissoute, avec la possibilité d'avoir été adsorbés sur les particules et de se retrouver ainsi plus ou moins partiellement dans les boues.

En France, dans le cadre de l'étude Amperes « Analyses de Micropolluants Prioritaires et Émergents dans les Rejets et les Eaux de Surface » coordonnée par l'Institut national de Recherche en Sciences et Technologies pour l'Environnement et l'Agriculture (IRSTEA - ex CEMAGREF) à Lyon, des campagnes de mesure ont été réalisées dans 15 STEP dont 12 avec des filières d'épuration différentes, afin d'évaluer les concentrations en 33 médicaments dans les eaux usées brutes et traitées ainsi que dans les boues traitées [Amperes, 2009].

Dans les affluents, les concentrations les plus fortes ont été observées pour le paracétamol et l'aspirine avec des teneurs rapportées jusqu'à 400 µg/L, pour l'ibuprofène jusqu'à 20 µg/L et le kétoprofène jusqu'à 12 µg/L. Pour la majorité des produits, les concentrations varient entre 0,2 et 20 µg/L (Figure 9) [Soulie *et al.*, 2011].



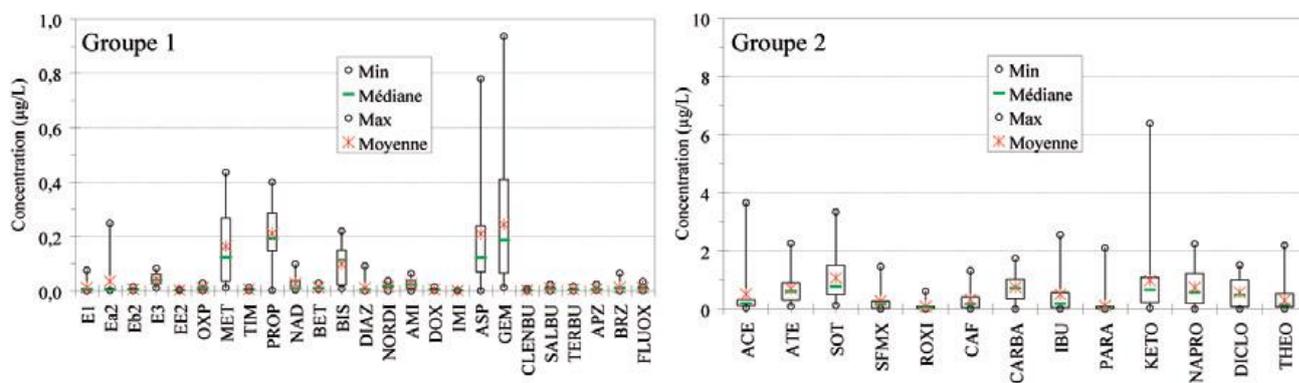
**Figure 9. Concentrations en hormones et médicaments mesurées dans les eaux usées brutes de 21 STEP dans le cadre de l'étude AMPERES en France [Soulier *et al.*, 2011].**

Groupe 1 : 5 hormones, OXP : oxprénolol, MET : métoprolol, TIM : timolol, PROP : propranolol, NAD : nadolol, BET : bétaxolol, BIS : bisoprolol, DIAZ : diazépam, NORDIA : nordiazépam, AMI : amitryptiline, DOX : doxépine, IMI : imipramine, CLEN : clenbutérol, SALBU : salbutamol, TERBU : terbutaline, APZ : alprazolame, BRZ : bromazépam, FLUOX : fluoxétine.

Groupe 2 : ACE : acébutolol, ATE : aténolol, SOT : sotalol, SFMX : sulfaméthoxazole, ROXI : roxithromycine, CAF : caféine, CARBA : carbamazépine, IBU : ibuprofène, KETO : kétoprofène, NAPRO : naproxène, DICLO : diclofénac, GEM : gemfibrozil, THEO : théophylline

Groupe 3 : PARA : paracétamol, ASP : aspirine.

Lors de ce projet, les phases particulaire et dissoute ont été étudiées sur 2 STEP mettant en évidence que la majeure partie des hormones et des médicaments recherchés sont présents dans la phase dissoute (85 % à 100 %).

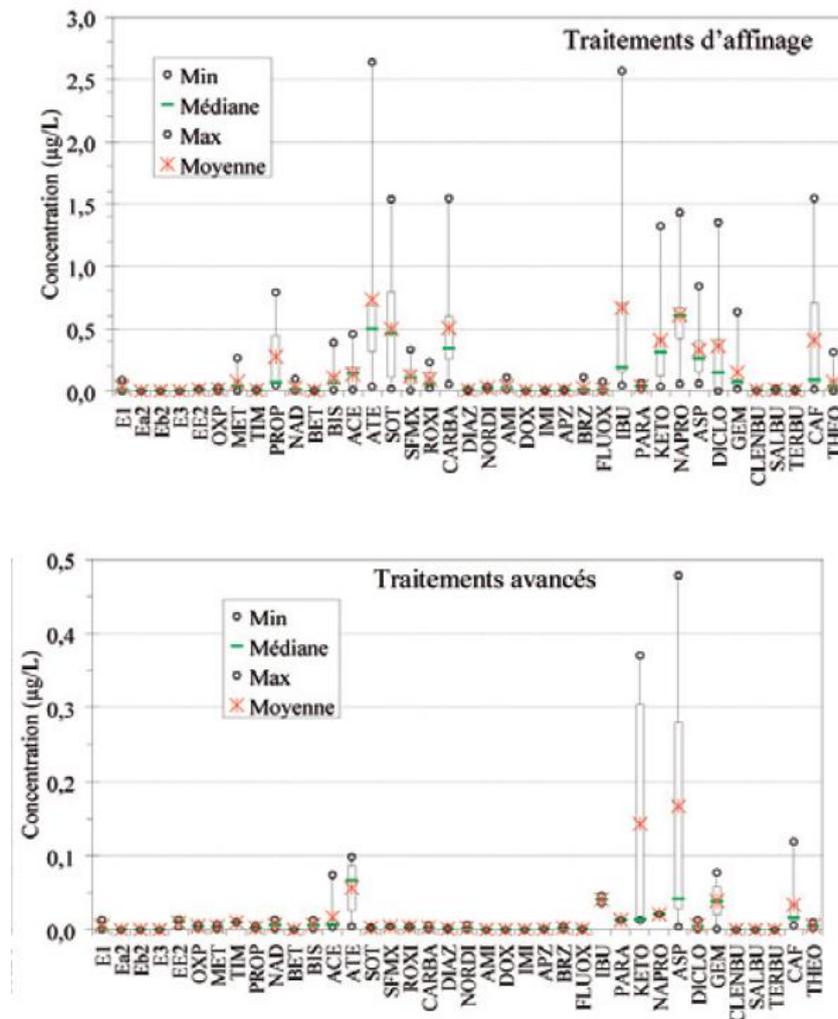


**Figure 10. Concentrations en hormones et médicaments mesurées dans les eaux usées traitées secondaires de 21 STEP dans le cadre de l'étude AMPERES en France [Soulier *et al.*, 2011].**

En aval des traitements secondaires, les concentrations sont inférieures à 6 µg/L, y compris pour les 4 médicaments en fortes concentrations dans les affluents et pour 66 % des produits, les concentrations ne dépassent pas 1 µg/L (Figure 10).

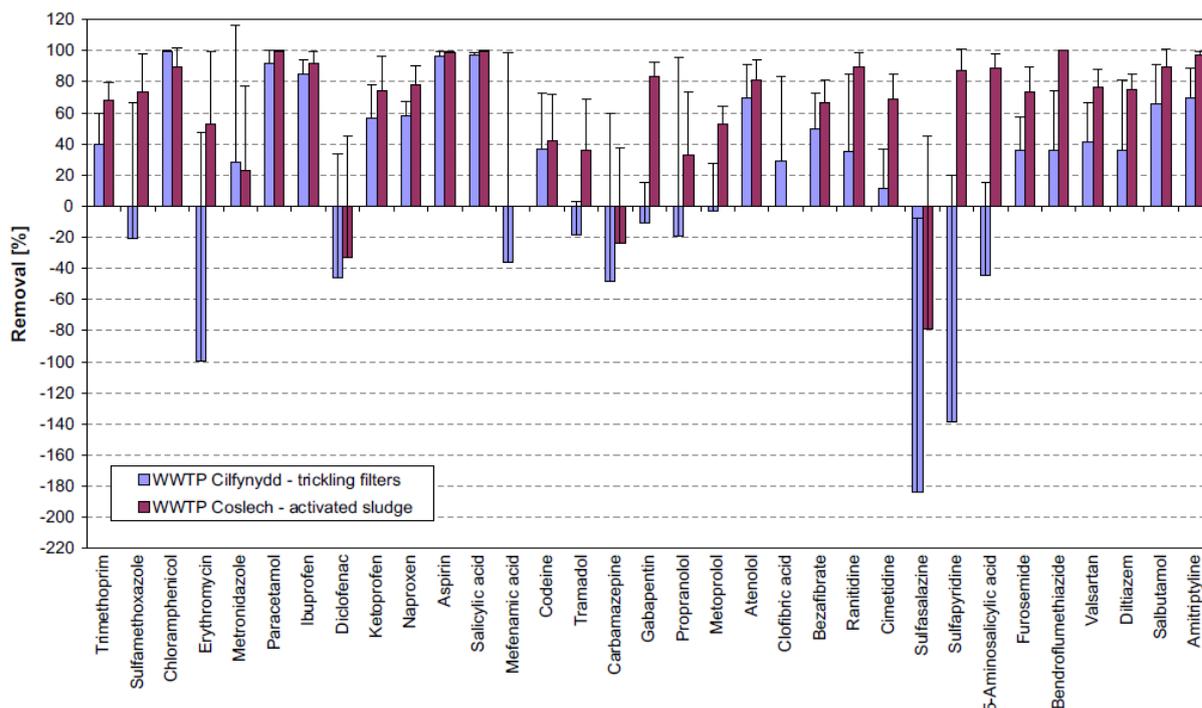
Les traitements biologiques secondaires de type BA en aération prolongée permettent d'obtenir des rendements supérieurs à 70 % pour 50 % des molécules étudiées [Soulier *et al.*, 2011]. La performance des BA varie beaucoup selon les molécules : par exemple, l'abattement est de 98 % pour l'ibuprofène alors qu'il est de 9 % pour le diclofénac. Afin d'améliorer la performance d'épuration, des traitements complémentaires peuvent être envisagés.

Deux types de traitement tertiaire ont été étudiés : les traitements d'affinage (décantation rapide, filtration sur sable et lagunage tertiaire) et les traitements avancés (ozonation, filtration sur charbon actif et osmose inverse). Dans les eaux traitées, 80 % des médicaments ont été quantifiés à des concentrations de l'ordre de quelques  $\mu\text{g/L}$  après des traitements d'affinage et de l'ordre du dixième de  $\mu\text{g/L}$  après des traitements avancés (Figure 11).



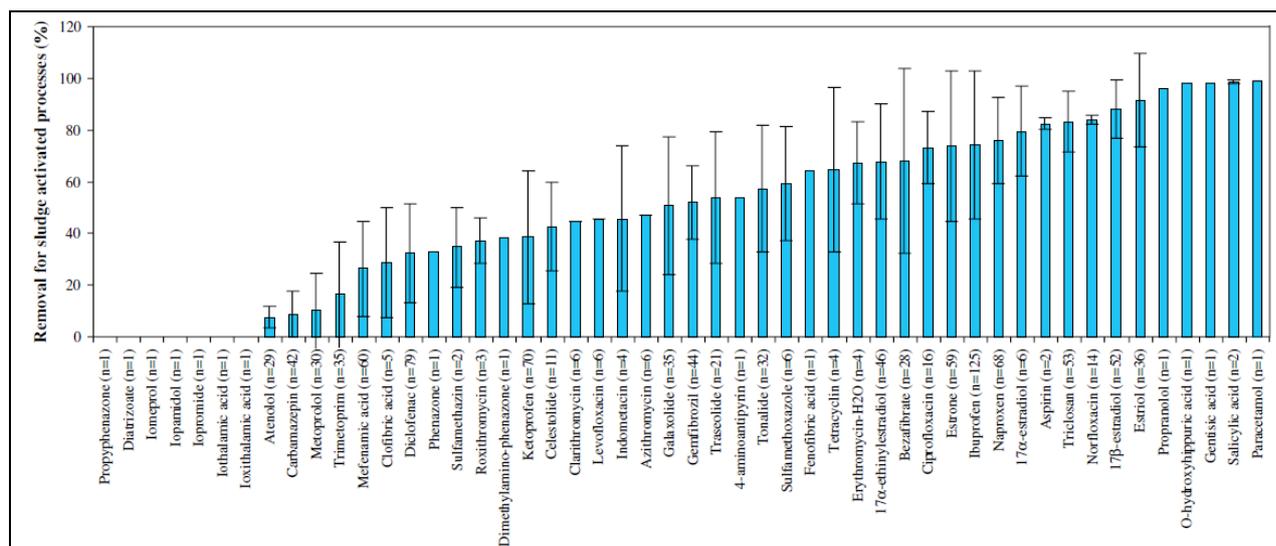
**Figure 11.** Concentrations en hormones et médicaments mesurées dans les eaux issues de traitements tertiaires de 6 STEP dans le cadre de l'étude AMPERES en France [Soulie *et al.*, 2011].

L'efficacité des traitements biologiques dépend du type d'installation. Dans le cadre d'un programme de surveillance au Royaume-Uni des eaux usées brutes et traitées, Kasprzyk-Hordern *et al.* (2009) ont observé une meilleure performance des BA par rapport aux filtres bactériens pour 26 médicaments sur 33 étudiés : par exemple, le sulfaméthoxazole est éliminé à 70 % par les BA alors qu'il n'est pas éliminé avec un traitement biologique par filtres bactériens (Figure 12). Les traitements de biodégradation conduisent parfois à des concentrations en sortie de traitement supérieures à celles en entrée ce qui est généralement interprété comme étant lié à un phénomène de déconjugaison de métabolites.



**Figure 12. Comparaison des traitements par boues activées et par biofiltres pour l'élimination de 33 principes actifs de médicaments en Grande Bretagne [Kasprzyk-Hordern *et al.*, 2009].**

Miège *et al.* (2009) ont synthétisé les données de 117 articles incluant les concentrations dans les affluents et effluents de STEP avec traitement par BA, ainsi que les abattements obtenus. Les taux d'abattements varient entre 5 % et 110 % pour 50 médicaments et produits de soin corporels (Figure 13). La majorité des résultats confirment les observations de Kasprzyk-Hordern *et al.* (2009) mais certains sont plus divergents, comme par exemple l'aténolol éliminé à 80 % dans l'étude anglaise et figurant parmi les produits peu éliminés dans la revue de Miège *et al.* (2009).



**Figure 13. Efficacité des traitements par boues activées pour la dégradation de médicaments et produits de soin corporel (n = nombre de données) [Miège *et al.*, 2009].**

## Conclusion :

- Les résidus de médicaments sont présents à des concentrations supérieures au  $\mu\text{g/L}$  en entrée de STEP, certains étant mesurés à des teneurs approchant le  $\text{mg/L}$  ;
- Les traitements épurateurs ne sont pas efficaces à 100 % et certains médicaments sont très peu éliminés, notamment la carbamazépine, certains  $\beta$ -bloquants et sulfamides ;
- Les traitements tertiaires peuvent améliorer la performance des STEP ;
- Les concentrations dans les effluents de STEP peuvent atteindre le  $\mu\text{g/L}$  pour certains médicaments, notamment ceux consommés en grande quantité (paracétamol, ibuprofène, kétoprofène) ou peu dégradés (carbamazépine, aténolol).

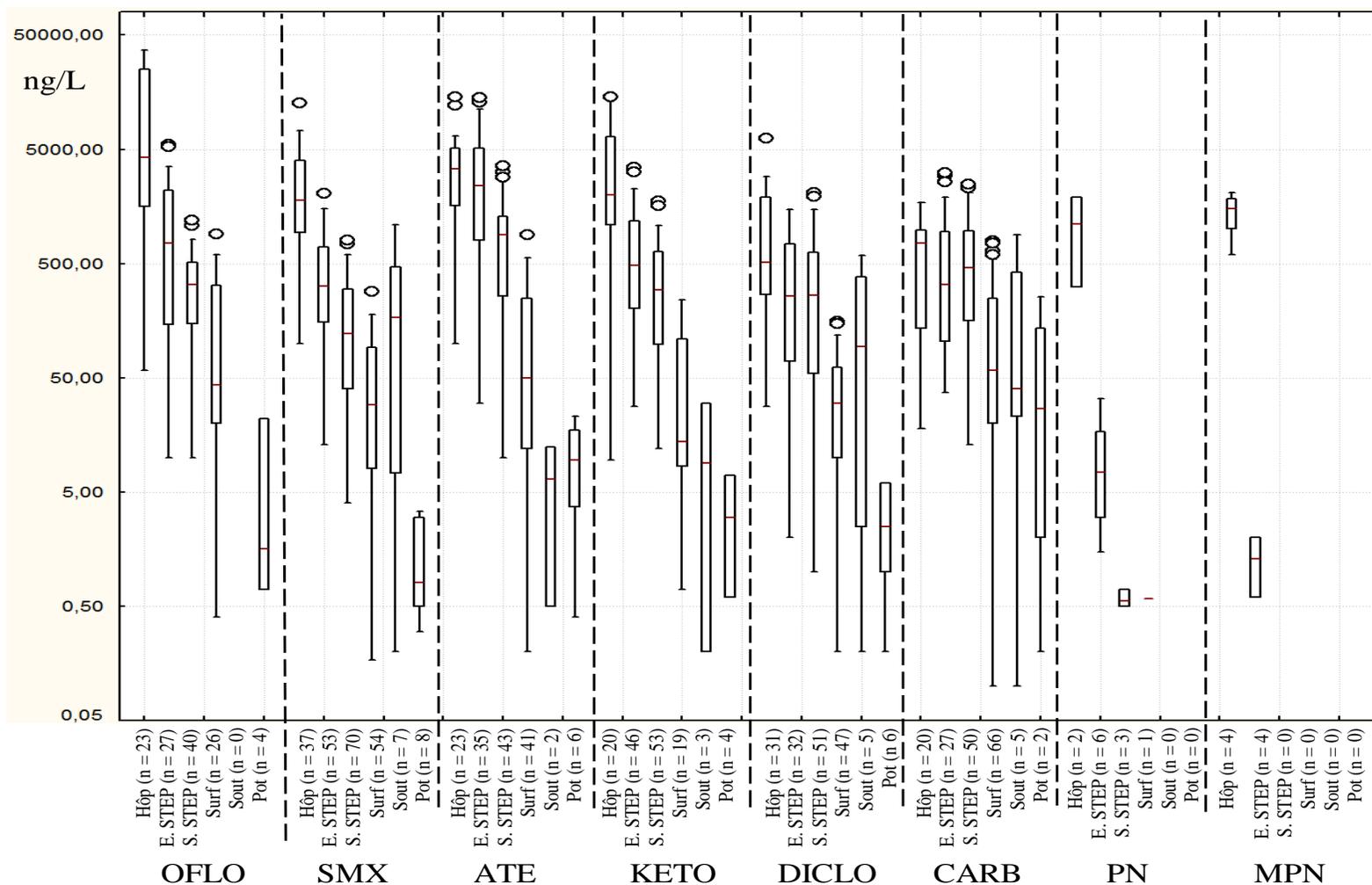
### 1.2.4 Occurrence de 8 médicaments dans différents types d'eaux

Afin de comparer les niveaux de contamination entre les rejets hospitaliers, les eaux usées, les effluents de STEP, les eaux de surface, souterraines et les EDCH, j'ai sélectionné 8 molécules (l'ofloxacine, le sulfaméthoxazole, l'aténolol, le kétoprofène, le diclofénac, la carbamazépine, la prednisolone et la méthylprednisolone) et analysé les teneurs rapportées pour ces différents milieux dans la littérature (Figure 14). Les tableaux de données ayant servi pour réaliser la figure 14 sont présentés en annexe 1 (Tableau A1-I à V).

La figure 14 met en évidence un gradient de concentrations entre les différents milieux aquatiques, dans l'ordre des concentrations décroissantes : effluents hospitaliers > eaux usées en entrée de STEP > en sortie de STEP > eaux de surface > eaux souterraines > EDCH.

Les intervalles des concentrations des différents milieux aquatiques se chevauchent, ce phénomène est très marqué pour la carbamazépine alors que les zones de concentrations sont plus discontinues pour la prednisolone, la méthylprednisolone ou l'aténolol. Ceci souligne la présence des médicaments dans les différents milieux aquatiques et leur persistance dans l'environnement.

Il est à noter que pour les eaux souterraines et les EDCH, les données sont peu nombreuses en comparaison avec celles mesurées dans les autres milieux aquatiques.



**Figure 14. Synthèse des concentrations rapportées dans la littérature pour 8 médicaments dans différents types d’eaux.**

Légende : OFLO : ofloxacine (antibiotique), SMX : sulfaméthoxazole (antibiotique), ATE : aténolol (bétabloquant), KETO : kétoprofène (AINS), DICLO : diclofénac (AINS), CARB : carbamazépine (antiépileptique), PN : prednisolone (glucocorticoïde), MPN : méthylprednisolone (glucocorticoïde) ; Hôp : effluent hospitalier, E.STEP : eaux usées en entrée de STEP, S.STEP : sortie de STEP, Surf : eau de surface, Sout : eau souterraine, Pot : eau potable.

### **I.3 Réglementations et plans d'action liés à la présence de résidus de médicaments dans l'environnement**

#### *I.3.1 Réglementations*

En ce qui concerne les activités de production, les dispositions du Règlement (CE) n°1907/2006 REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemical substances) ne sont pas applicables aux médicaments à usage humain et à usage vétérinaire relevant du champ d'application du règlement (CE) n°726/2004, établissant les procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant l'Agence Européenne des Médicaments (EMA).

Pour toutes les demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM) de médicaments en Europe, une évaluation du risque environnemental (ERA) est obligatoire en accord avec les directives 2001/83/EC et 2001/82/EC du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant respectivement, un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain et aux médicaments à usage vétérinaire. L'EMA a développé une procédure d'ERA pour les nouveaux médicaments mis sur le marché communautaire. Le guide d'application pour les médicaments à usage humain (EMA/CHMP/SWP/4447, 2006) a pris effet en décembre 2006 et celui pour les médicaments à usage vétérinaire (EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1, 2008) en novembre 2007. Cette réglementation ne s'applique pas aux médicaments qui ont été mis sur le marché avant son entrée en vigueur.

Les Directives 2001/82/CE et 2001/83/EC ainsi que les guides d'application des procédures ERA, considèrent les risques pour l'environnement associés à l'utilisation, au stockage et au rejet des médicaments et non pas les risques associés à leur production. Elles spécifient également que l'impact environnemental ne devrait pas être un critère d'interdiction à la mise sur le marché d'un produit à usage humain et que, si besoin, des mesures appropriées doivent être prises pour limiter cet impact.

La révision de la directive européenne instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (2004/27/CE) est complétée avec l'article 127b, qui stipule que chaque État membre doit mettre en place un système approprié de collecte des Médicaments Non Utilisés (MNU) et périmés.

En France, l'association Cyclamed a pour mission la collecte et la valorisation des MNU à usage humain, périmés ou non, apportés par les patients dans les pharmacies. En 2011, 14 565 tonnes de MNU ont été collectés et valorisés à des fins énergétiques. L'enquête en 2011 sur 960 personnes révèle que 72 % des Français déclarent effectuer le retour des MNU en pharmacie et parmi eux, 63 % le font systématiquement contre 52 % en 2010 [Cyclamed, 2011].

En ce qui concerne le milieu aquatique, la Directive Cadre sur l'Eau ou DCE (2000/60/CE) fixe les critères pour l'atteinte du bon état des masses d'eau au plus tard en 2015. La DCE établit une politique communautaire pour la gestion des eaux de surface intérieures, des eaux souterraines, des eaux de transition (eaux estuariennes) et des eaux côtières, afin de prévenir et de réduire leur pollution, de promouvoir leur utilisation durable, de protéger leur environnement, d'améliorer l'état des écosystèmes aquatiques et d'atténuer les effets des inondations et des sécheresses. Dans le contexte réglementaire de la DCE, des normes de qualité environnementale (NQE), applicables aux eaux de surface, sont définies dans la directive 2008/105/CE pour les substances prioritaires. Une première liste de 33 substances a été adoptée en novembre 2001 avec la Décision 2455/2001/EC. Cette liste est mise à jour tous les quatre ans. En février 2012, la Commission Européenne a annoncé que 15 nouvelles

molécules pourraient bientôt s'ajouter à la liste des 33 substances prioritaires dont le diclofénac, le 17 $\alpha$ -éthynylestradiol et le 17 $\beta$ -estradiol. Auparavant, aucun médicament ne figurait dans cette liste.

La directive (98/83/CE) relative à la qualité des EDCH ne mentionne aucun médicament ou métabolite dans la liste des paramètres à contrôler.

Face au très grand nombre de médicaments disponibles sur le marché, il est utopique de vouloir tous les rechercher dans l'environnement. La première difficulté réside donc dans la priorisation des cibles qui présentent un risque élevé.

### *1.3.2 Plans d'action en France*

Face à cette problématique, le gouvernement a adopté des politiques et pris plusieurs mesures au travers des Plans Nationaux Santé Environnement (PNSE 1 et 2) et du Grenelle de l'Environnement.

Ainsi, l'action n°11 du PNSE 1 (2004-2008), visait à limiter les pollutions des eaux et des sols par les pesticides et certaines substances potentiellement dangereuses, notamment les perturbateurs endocriniens et les médicaments. Dans le cadre de cette action, les agences de l'eau ont été chargées d'étudier la présence des résidus de médicaments dans les eaux de surface et souterraines servant à la production d'eau potable et des eaux traitées en sortie de station de potabilisation.

Dans le cadre du « Grenelle de l'Environnement », initié en 2007, des tables rondes ont permis aux cinq collèges réunis (collectivités territoriales, État, ONG environnementales, employeurs et salariés) de s'accorder sur 268 engagements [Grenelle de l'Environnement, 2007]. Parmi ces engagements figure la « Maîtrise des risques liés aux résidus de médicaments » (engagement n°103), inscrit dans le thème 2 « préserver et gérer la biodiversité des milieux naturels », dont l'objectif est de retrouver une bonne qualité écologique des eaux et d'en assurer le caractère renouvelable, ce qui passe par une prévention des pollutions.

Cette action est reprise dans la mesure 5 du Plan national Santé Environnement 2 [PNSE 2 2009] qui vise à « *Améliorer la connaissance et réduire les risques liés aux rejets de médicaments dans l'environnement, en engageant dès le mois de juillet 2009 les travaux en vue de l'élaboration d'un plan d'action national, en installant le comité de suivi et de pilotage de ce plan* ».

Afin de mener à bien ces objectifs, les ministères en charge de la santé et de l'environnement ont initié une réflexion sur l'élaboration d'un Plan National sur les Résidus de Médicaments dans l'Eau (PNRM) dirigé par un comité de pilotage (COPIL) secondé d'un groupe d'appui scientifique (GAS) publié le 23 Novembre 2009 [PNRM, 2009]. Le PNRM a officiellement été lancé le 30 mai 2011 et s'articule autour de 3 axes majeurs [PNRM, 2011] :

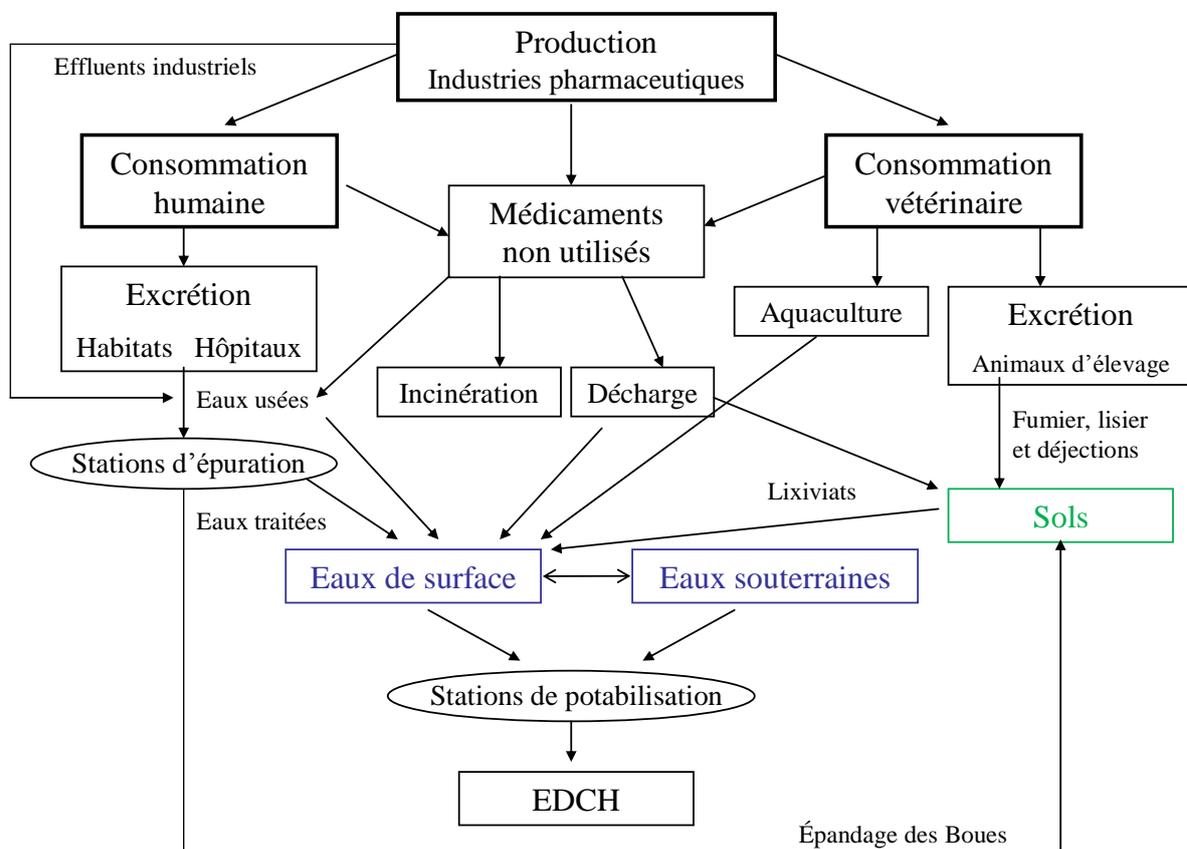
- l'évaluation des risques par l'acquisition de connaissances scientifiques et techniques relatives à la présence, au devenir et aux effets des résidus de médicaments sur l'environnement et la santé humaine ;
- la gestion des risques par des actions de contrôle et de réduction des émissions de résidus de médicaments dans l'environnement ;
- le renforcement et la structuration des actions de recherche.

La maîtrise des risques liés aux résidus de médicaments s'inscrit également dans le plan d'action national contre la pollution des milieux aquatiques par les micropolluants (PNAR) présenté par le ministère en charge du développement durable, en Conseil des ministres le 13

octobre 2010 [PNAR, 2010-2013]. Ce plan se présente en 3 axes. Le premier vise à réduire les émissions des micropolluants les plus préoccupants, en agissant à la source sur les secteurs d'activité les plus contributeurs, et au niveau des milieux les plus dégradés, pour atteindre les objectifs de la DCE qui impose aux États membres le bon état des eaux d'ici 2015. Le deuxième axe vise à améliorer les programmes de surveillance des milieux et des rejets, pour assurer la fiabilité et la comparabilité des données. Le troisième axe vise à renforcer la veille prospective relative aux contaminations émergentes pour identifier les marges de progrès et hiérarchiser l'action des pouvoirs publics. L'enjeu est la hiérarchisation du risque.

#### I.4 Principales sources et voies de dissémination des résidus de médicaments dans l'environnement

La principale source de contamination de l'environnement par les résidus de médicaments correspond aux rejets issus du métabolisme des médicaments après administration à l'Homme ou l'animal.



**Figure 15. Sources et voies de diffusion des résidus de médicaments dans l'environnement et l'EDCH.**

Dans le cas d'une consommation humaine, les rejets rejoignent le système de collecte des eaux usées, collectif ou individuel.

Dans la situation la plus favorable, les eaux usées de ce réseau sont dirigées vers des STEP où elles sont traitées avant d'être rejetées dans le milieu collecteur. Les traitements épurateurs des STEP n'étant pas totalement efficaces, une fraction de la contamination initiale des eaux usées en résidus de médicaments persiste et rejoint l'environnement.

Dans le cas de réseaux unitaires avec déversoirs d'orage ou lors de fuites sur le réseau, une fraction des effluents peut directement rejoindre les eaux de surface sans traitement préalable. L'assainissement individuel, souvent sommaire, conduit également à un rejet dans l'environnement d'eaux partiellement épurées. Certains pays en développement ne disposent pas de système de traitement ou de collecte des eaux usées.

Les boues des STEP sont utilisées en agriculture en tant que matières fertilisantes recyclées (MFR), mais doivent être au préalable traitées et stabilisées afin de réduire leurs teneurs en eau et de limiter les nuisances olfactives. L'Arrêté du 8 janvier 1998 fixe les prescriptions techniques applicables aux épandages de boues issues du traitement des eaux usées sur les sols agricoles. Des teneurs limites sont spécifiées pour certains résidus métalliques et contaminants organiques mais rien n'est spécifié au sujet des résidus de médicaments. Lorsque les boues sont épandues sur les sols cultivés, elles transfèrent les contaminants vers le compartiment terrestre et les milieux aquatiques via les eaux de ruissellement.

Dans le cas d'une consommation vétérinaire, les résidus de médicaments contenus dans les excréments atteignent directement le sol des pâturages ou se retrouvent dans les déchets d'élevage (fumiers, lisiers, etc.) [Kemper, 2008]. Comme les boues de STEP, les déchets d'élevage sont épandus sur les sols pour les enrichir. De la même façon, les résidus de médicaments qu'ils contiennent peuvent rejoindre les eaux de surface ou souterraines par ruissellement ou pénétration dans les sols.

Dans le cas de l'aquaculture, les médicaments sont directement dispersés dans l'eau servant à l'élevage des animaux, et peuvent ainsi rejoindre les eaux de surface [Cabello, 2006 ; Sapkota *et al.*, 2008].

D'autres sources de contamination existent :

- les rejets et les pertes lors des procédés industriels de fabrication des médicaments [Lin et Tsai, 2009 ; Phillips *et al.*, 2010].

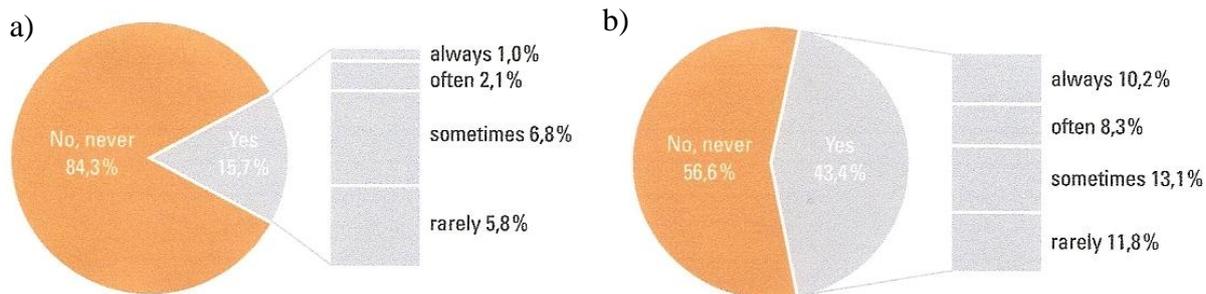
L'analyse de l'effluent d'une STEP recevant les eaux de 90 industries pharmaceutiques en Inde a révélé la présence de résidus de médicaments dont onze médicaments ont été détectés à des concentrations supérieures à 100 µg/L et la ciprofloxacine a été dosée à une concentration de 31 mg/L [Larsson *et al.*, 2007].

En France, l'étude de Sanchez *et al.* (2011) a mis en évidence que les poissons prélevés en aval de l'effluent d'une industrie pharmaceutique produisant des stéroïdes, montraient des signes forts de perturbation endocrinienne.

- les rejets directs des médicaments non utilisés (MNU) via les toilettes et les éviers ou via les déchets ménagers non incinérés.

Bound et Voulvoulis (2005) ont réalisé une enquête auprès de 400 ménages au Royaume-Uni en 2003, afin d'étudier le comportement des habitants pour se débarrasser de leurs MNU. Les résultats ont révélé que 63,2 % des habitants les jetaient avec les déchets ménagers, 11,5 % dans les éviers ou les toilettes et 21,8 % les rapportaient à leurs pharmaciens.

L'étude Start en Allemagne en 2006, menée par sondage auprès de 1 306 personnes, a montré qu'un habitant sur sept se débarrassait occasionnellement des comprimés non utilisés ou périmés dans les toilettes et que près d'une personne sur deux jetait les médicaments sous forme liquide dans les éviers ou les toilettes (Figure 16) [Start, 2008].



**Figure 16. Résultats du sondage auprès de 1 306 habitants en Allemagne sur a) l'élimination des comprimés et des gélules via les toilettes et sur b) l'élimination des médicaments sous forme liquide via les éviers ou les toilettes [Start, 2008].**

Les différentes sources ne sont pas quantitativement hiérarchisées : concernant les médicaments à usage humain, la voie principale de contamination de l'environnement semble être l'élimination physiologique des produits consommés via les eaux usées. Parmi les consommations, l'usage hospitalier est actuellement considéré avec une attention particulière en raison du nombre de malades traités, de la quantité et de la diversité des médicaments utilisés notamment des anticancéreux, des anesthésiques, des antibiotiques et des produits de diagnostic. Actuellement, les effluents hospitaliers sont collectés par les réseaux urbains et traités dans les STEP, sans traitement préalable et sans connaissances sur les niveaux de contamination.

## II. Problématique des effluents hospitaliers

D'un point de vue qualitatif, les effluents liquides hospitaliers peuvent être classés en trois grandes catégories [Emmanuel, 2004] :

- les rejets de type domestique qui regroupent les eaux provenant des cuisines, les rejets résultant de l'hygiène des patients non contagieux et du personnel ;
- les rejets assimilables à des effluents industriels qui sont générés par certains équipements spécifiques (blanchisseries, chaufferies, ateliers...) ;
- les effluents spécifiques aux établissements de santé qui sont générés par les activités de soins, d'analyse et de recherche.

Cependant, tous ces rejets sont plus ou moins rapidement réunis au sein d'un collecteur central qui se déverse ensuite vers les égouts urbains avec parfois des cuves de relèvement avec pompage.

Les hôpitaux exigent une demande en eau potable importante, comprise généralement entre 400 et 1 200 L/lit/jour [Leprat, 1998]. En France, la demande moyenne en eau pour un centre hospitalier universitaire (CHU) est estimée à 750 L/lit/jour alors que celle des ménages est de 151 L/personne/jour [Demouliere *et al.*, 2012].

### II.1 Contribution quantitative des hôpitaux à la contamination par les résidus de médicaments

Les établissements de soin représentent une source importante de rejets de médicaments, biocides et produits de diagnostic. Leur contribution à la contamination globale des eaux usées urbaines par les médicaments varie fortement selon les molécules et selon la taille de l'établissement. Les différences sont manifestes entre les différents pays, les palettes des molécules utilisées n'étant pas les mêmes.

De nombreuses études ont été réalisées afin d'évaluer la contribution des hôpitaux à la contamination des eaux usées urbaines, basées soit sur des mesures analytiques soit sur des données de consommation, voire en combinant les deux approches.

En Allemagne, Heberer et Feldmann (2005) ont évalué la contribution d'un hôpital militaire et de quatre hôpitaux civils à la contamination de l'eau usée urbaine en entrée d'une STEP. Pour prédire les flux des 2 médicaments sélectionnés, ils ont utilisé un modèle mathématique, basé sur les quantités totales de chaque médicament prescrit aux patients dans les hôpitaux et à leurs domiciles, le mode d'administration et le devenir dans l'organisme. La contribution de l'hôpital militaire est estimée à 0,17 % pour la carbamazépine et 0,39 % pour le diclofénac. La contribution de l'ensemble des effluents des hôpitaux étudiés est estimée à 15 % pour la carbamazépine et 10 % pour le diclofénac.

Dans une étude réalisée dans les mêmes conditions et par la même équipe, la contribution de l'hôpital militaire pour le rejet d'un AINS, le métamizole et de ses métabolites est estimée à 2,9 %, soit environ 10 fois plus que celle rapportée pour la carbamazépine et le diclofénac [Feldmann *et al.*, 2008]. Cette différence peut être expliquée par une utilisation préférentielle de ce médicament à l'hôpital.

Langford et Thomas (2009), Thomas *et al.* (2007) ont étudié l'occurrence d'une quarantaine de médicaments dans les effluents de 2 hôpitaux distincts de la région d'Oslo, recevant respectivement 28 000 et 45 000 patients par an et assurant respectivement 130 000 et 400 000 consultations par an. La contribution des 2 hôpitaux est proche de 12 % pour 3 médicaments (triméthoprim, propranolol et paracétamol), légèrement supérieure à 2 % pour l'aténolol et l'atorvastatine et inférieure à 2 % pour les autres médicaments dont certains n'ont pu être détectés dans les échantillons des effluents hospitaliers ou de l'affluent de la STEP.

Ort *et al.* (2010) ont utilisé deux approches (mesures analytiques et données de consommation) pour évaluer la contribution d'un hôpital australien dont l'implantation équivalait à 4,4 lits pour 1 000 habitants. À partir des mesures analytiques réalisées dans les effluents de l'hôpital et en entrée de STEP, les auteurs ont réparti les 28 molécules étudiées en trois classes en fonction de la contribution estimée :

- la classe 1 correspondant aux molécules pour lesquelles la contribution des hôpitaux est supérieure à 15 % : cette classe regroupe deux antibiotiques (roxithromycine et triméthoprim),
- la classe 2 regroupant les produits pour lesquels la contribution est comprise entre 5 % et 15 %, comprenant notamment des antibiotiques et des antalgiques,
- la classe 3 regroupant les produits pour lesquels la contribution est inférieure à 5 %.

La contribution n'a pu être estimée pour 12 composés pour lesquels les concentrations dans les effluents de l'hôpital ou en entrée de STEP étaient inférieures à la limite de quantification. Le tableau VI présente cette classification et la compare aux valeurs de contribution estimées à partir des données de consommation : les résultats obtenus selon les deux méthodes sont bien corrélés sauf pour l'ibuprofène, figurant en classe 2 alors que la contribution calculée est de 49 %.

**Tableau VI. Classification des molécules selon le niveau de contribution de l'hôpital au flux total entrant dans une STEP en Australie [Ort *et al.*, 2010].**

	Molécules	Contribution de l'hôpital (% de l'affluent de STEP)		
		Mesurée		Moyenne prédite par audit
		Moyenne	Maxima	
<b>Max &gt; 15 %</b>	Roxithromycine	25,7	<b>56,0</b>	19,0
	Trimethoprim	10,1	<b>18,3</b>	14,0
<b>5 % &lt; max &lt; 15 %</b>	Furosemide	5,8	<b>13,7</b>	5,9
	Ranitidine	4,9	<b>11,0</b>	5,7
	Acide salicylique	4,9	<b>10,8</b>	11,0
	Gemfibrozil	4,1	<b>10,0</b>	0,4
	Paracétamol	5,1	<b>9,8</b>	10,0
	Ibuprofène	4,6	<b>8,5</b>	49,0
	Métoprolol	4,1	<b>7,0</b>	2,3
	Gabapentine	2,3	<b>6,8</b>	4,6
	Tramadol	2,5	<b>6,0</b>	6,7
	Erythromycine	2,6	<b>5,5</b>	4,3
	<b>Max ≤ 5%</b>	Venlafaxine	2,0	<b>5,0</b>
Naproxène		2,3	<b>4,4</b>	0,3
Codeine		1,5	<b>3,7</b>	6,6
Hydrochlorthiazide		2,0	<b>3,7</b>	0,5
Atenolol		1,8	<b>3,5</b>	0,6
Iopromide		2,1	<b>3,2</b>	/
Temazepam		1,6	<b>3,1</b>	4,3
Oxazepam		1,2	<b>2,8</b>	1,5
Sulfamethoxazole		0,8	<b>2,2</b>	6,7
Carbamazepine		0,4	<b>1,3</b>	1,9
Cephalexin		0,4	<b>1,2</b>	5,9
Citalopram		4,0 <sup>a</sup>	/	1,6
Oxycodone		3,0 <sup>a</sup>	/	5,0
Atorvastatin		3,0 <sup>a</sup>	/	0,9
Diclofenac	1,0 <sup>a</sup>	/	1,8	

<sup>a</sup>calculé avec la moyenne des flux mesurés dans l'affluent de la même STEP mais 3 jours non consécutifs ; / données non disponibles.

Verlicchi *et al.* (2012b), dans une étude similaire réalisée en Italie pour un hôpital de 900 lits montrent que les contributions de l'hôpital sont inférieures ou égales à 5 % pour 32 molécules, entre 5 et 15 % pour 18 molécules et supérieures à 15 % pour 12 molécules. Les contributions les plus importantes sont observées pour des antibiotiques, l'ofloxacine (67 %), l'azithromycine (67 %), la clarithromycine (53 %) et le métronidazole (45 %).

Mulot (2009) a utilisé 3 approches différentes pour estimer la contribution des effluents hospitaliers à la pollution par les médicaments en entrée de STEP :

- la première est basée sur la comparaison des flux sortant de l'hôpital et ceux entrant dans la STEP recevant les eaux de l'hôpital. Les flux étant estimés à partir des résultats analytiques obtenus pour les molécules ciblées ;
- la deuxième est basée sur la comparaison entre les concentrations mesurées dans les effluents hospitaliers et celles mesurées dans une STEP témoin ne recevant d'eaux usées d'aucun établissement de soins ;
- la troisième approche utilise les données de consommation fournies par les hôpitaux.

Les approches 1 et 2, applicables pour les molécules ayant pu être dosées dans les effluents, conduisent à des estimations de contribution similaires, généralement inférieures à 5 % sauf pour le sulfaméthoxazole, proche de 10 % (Tableau VII).

L'approche 3 a été utilisée pour les produits non détectables en entrée de STEP, correspondant à des produits d'usage hospitalier, à savoir deux anticancéreux et des produits de contraste. Les contributions déterminées, entre 30 % et 70 %, mettent en évidence qu'une partie des médicaments est excrétée à domicile par les patients traités en ambulatoire.

**Tableau VII. Estimation de la contribution des hôpitaux à la pollution des eaux usées urbaines par les médicaments [Mulot, 2009].**

Composé	Contribution hospitalière estimée		
	Approche 1	Approche 2	Approche 3
Ciprofloxacine	3,8 %	0,9 – 3,1 %	/
Kétoprofène	4,7 %	2,2 – 5,4 %	/
Sulfaméthoxazole	9,2 %	1,9 – 29,6 %	/
Aténolol	1,3 %	0,9 – 2,8 %	/
Propofol	2,6 %	/	/
5-fluorouracile	/	/	30 – 69 %
Cyclophosphamide	/	/	3 – 62 %
Produits de contraste iodés	/	/	61 – 70 %
Gadolinium	/	/	33 – 38 %

/ = non calculé ;

Approche 1 : basée sur les concentrations mesurées dans les effluents et la STEP associée ;

Approche 2 : basée sur la comparaison des effluents de l'hôpital avec les affluents d'une STEP ne recevant pas d'eaux usées hospitalières ;

Approche 3 : basée sur les données de consommation.

En se basant sur les données de consommation, Le Corre *et al.* (2012) ont estimé la contribution de 6 hôpitaux australiens de tailles différentes (132 à 882 lits) sur les flux de 589 médicaments arrivant à la STEP municipale. Les contributions des hôpitaux sont inférieures à 15 % pour 63 % à 84 % des médicaments étudiés, selon l'hôpital. Le pourcentage de médicaments utilisés uniquement à l'hôpital, c'est-à-dire avec une contribution supposée de 100 %, est de 10 % pour le plus petit hôpital et de 20 % pour le plus important.

Le tableau VIII présente une synthèse des résultats obtenus lors des différentes études pour une sélection de principes actifs.

**Tableau VIII. Contribution moyenne des hôpitaux à la pollution des eaux usées urbaines par les résidus de médicaments – synthèse de 6 études publiées entre 2005 et 2012.**

	Contribution en % de l'affluent de STEP						
	Hôpital Allemagne	Hôpital 1 Norvège	Hôpital 2 Norvège	Hôpital France	Hôpital Australie	Hôpital Italie	6 Hôpitaux Australie
Carbamazépine	0,17 <sup>b</sup>	0,9 <sup>a</sup>	0,8 <sup>a</sup>	/	0,4 <sup>a</sup>	2,5 <sup>a</sup>	1 - 2 <sup>b</sup>
Diclofénac	0,39 <sup>b</sup>	0,5 <sup>a</sup>	1,1 <sup>a</sup>	/	1,0 <sup>a</sup>	2,1 <sup>a</sup>	/
Kétoprofène	/	0,1 <sup>a</sup>	0,5 <sup>a</sup>	4,7 <sup>a</sup>	/	14,0 <sup>a</sup>	/
Aténolol	/	0,5 <sup>a</sup>	2,0 <sup>a</sup>	1,3 <sup>a</sup>	1,8 <sup>a</sup>	4,7 <sup>a</sup>	0,2 - 1 <sup>b</sup>
Métoprolol	/	0,7 <sup>a</sup>	0,8 <sup>a</sup>	/	4,1 <sup>a</sup>	5,7 <sup>a</sup>	2 - 3 <sup>b</sup>
Paracétamol	/	5,9 <sup>a</sup>	5,8 <sup>a</sup>	/	5,1 <sup>a</sup>	4,2 <sup>a</sup>	/
Sulfaméthoxazole	/	0,6 <sup>a</sup>	0,6 <sup>a</sup>	9,2 <sup>a</sup>	0,8 <sup>a</sup>	6,1 <sup>a</sup>	2 - 6 <sup>b</sup>
Triméthoprim	/	3,7 <sup>a</sup>	10,5 <sup>a</sup>	/	10,1 <sup>a</sup>	3,2 <sup>a</sup>	5 - 13 <sup>b</sup>
Ofloxacine	/	/	/	/	/	67,0 <sup>a</sup>	35 <sup>b</sup>
Roxithromycine	/	/	/	/	25,7 <sup>a</sup>	2,1 <sup>a</sup>	1 - 19 <sup>b</sup>
Méthylprednisolone	/	/	/	/	/	/	23 - 69 <sup>b</sup>
Cyclophosphamide	/	/	/	3 - 62 <sup>b</sup>	/	/	1 - 45 <sup>b</sup>
Propofol	/	/	/	2,6 <sup>a</sup>	/	/	100 <sup>b</sup>
Nombre de lits	300	585	1 200	500	180	900	132 - 822
	Heberer et Feldmann (2005)	Langford et Thomas (2009)		Mullot (2009)	Ort <i>et al.</i> (2010)	Verlicchi <i>et al.</i> (2012)	Le Corre <i>et al.</i> (2012)

<sup>a</sup> : approche analytique

<sup>b</sup> : approche utilisant les données de consommation

### Conclusion :

- Parmi les médicaments les plus fréquemment prescrits (anti-inflammatoires, analgésiques, bêta-bloquants, antibiotiques) mais dont l'usage n'est pas exclusif à l'hôpital, la contribution moyenne des hôpitaux est inférieure à 15 % ;
- La contribution dépasse 15 % pour certains antibiotiques, notamment des quinolones ou des macrolides ;
- Les médicaments à usage spécifiquement hospitalier sont supposés être éliminés en totalité dans les rejets hospitaliers. Il convient cependant de considérer les traitements ambulatoires, notamment les traitements anticancéreux, que les patients éliminent en partie à domicile.

## II.2 Paramètres globaux, caractéristiques microbiologiques et éco-toxicologiques des effluents hospitaliers

La rédaction de ce paragraphe est basée sur la synthèse générale de Verlicchi *et al.*, (2010) et n'est pas une présentation exhaustive des paramètres caractérisant les effluents hospitaliers. Analysant 17 articles qui font référence à des hôpitaux de tailles différentes (60-900 lits) de France, Turquie, Inde, Iran, Italie, Thaïlande, Canada et Grèce, les auteurs ont estimé les valeurs moyennes de Demande Biologique en Oxygène sur 5 jours (DBO<sub>5</sub>), de Demande Chimique en Oxygène (DCO) et de Matières en Suspension (MES) respectivement à 200 mg/L, 500 mg/L et 160 mg/L. Ces valeurs sont 2 à 3 fois supérieures aux concentrations moyennes usuelles des effluents urbains (Tableau IX).

**Tableau IX. Valeurs moyennes des paramètres DBO<sub>5</sub>, DCO et MES pour les effluents hospitaliers et les effluents urbains [Verlicchi *et al.*, 2010].**

Paramètre	Unité	Effluents hospitaliers	Effluents urbains	Ratio
DBO <sub>5</sub>	mg/L	200	90	2,2
DCO	mg/L	500	170	3
MES	mg/L	160	60	2,7

Pour les autres paramètres globaux, les auteurs ont pris en compte 11 articles (Tableau X). Par comparaison aux effluents urbains, les eaux usées hospitalières présentent un potentiel redox environ 9 fois supérieur et des concentrations en chlorures 4 fois plus élevées. Par contre, les dénombrements en *Escherichia coli* et coliformes fécaux et totaux sont 10 à 100 fois inférieurs, traduisant probablement une dilution au sein de l'hôpital et/ou un effet des bactéricides.

**Tableau X. Synthèse des paramètres globaux et microbiologiques déterminés dans les effluents hospitaliers et urbains [Verlicchi *et al.*, 2010].**

Paramètre	Unité	Effluents hospitaliers		Effluents urbains		Ratio
		gamme	moyenne	gamme	moyenne	
pH	Sans	7,7-8,1	8	7,5-8,5	7,5	<b>1,1</b>
Potentiel redox	mV	850-920	890	/	100	<b>8,9</b>
NTK	mg/L	5-80	33	20-70	/	/
P total	mg/L	0,2-13	4	4-10	7	<b>0,6</b>
Graisses et huiles	mg/L	5-60	25	50-100	75	<b>0,3</b>
Chlorures	mg/L	65-360	200	30-90	50	<b>4,0</b>
Agents tensioactifs totaux	mg/L	3-7,2	4,5	4-8	5	<b>0,9</b>
<i>Escherichia coli</i>	NPP/100 mL	10 <sup>3</sup> -10 <sup>6</sup>	10 <sup>4</sup>	10 <sup>6</sup> -10 <sup>7</sup>	10 <sup>5</sup>	<b>0,1</b>
Coliformes fécaux	NPP/100 mL	10 <sup>3</sup> -10 <sup>7</sup>	10 <sup>5</sup>	10 <sup>6</sup> -10 <sup>8</sup>	10 <sup>7</sup>	<b>0,01</b>
Coliformes totaux	NPP/100 mL	10 <sup>5</sup> -10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>7</sup> -10 <sup>10</sup>	10 <sup>8</sup>	<b>0,01</b>

NTK : Azote Total Kjeldahl

P total : Phosphore total

NPP: Nombre le Plus Probable

Les composés organohalogénés adsorbables (acronyme anglais de Adsorbable Organic Halogen, AOX) correspondent à la concentration en halogènes (chlore, brome, iode) contenue dans les substances organiques adsorbables sur du charbon actif.

Kümmerer *et al.* (1998) ont montré que les concentrations en AOX de 6 effluents hospitaliers allemands étaient comprises entre 0,13 et 0,94 mg/L avec une moyenne de 0,43 mg/L. Ces auteurs estiment que la contribution maximale des médicaments aux AOX n'excède pas 11 %. Des teneurs similaires sont rapportées par Boillot *et al.* (2008a), qui soulignent des variations entre 0,18 et 0,82 mg/L selon la fraction horaire de prélèvement de l'effluent hospitalier.

En France, Emmanuel *et al.* (2005) ont analysé un effluent provenant du service des maladies tropicales d'un établissement hospitalier situé dans le sud de la France. Les auteurs confirment les fortes valeurs de DBO<sub>5</sub> (comprises entre 200 et 1 559 mg/L) et DCO (comprises entre 362 et 3664 mg/L) et notent également des concentrations en bactéries fécales inférieures à 10<sup>8</sup>/100 mL.

Emmanuel *et al.* (2005) ont réalisé plusieurs essais de toxicité aiguë. Le test d'inhibition de la luminescence sur bactéries *Vibrio fischeri* (15 et 30 min) (Microtox<sup>®</sup>) a montré que la toxicité aiguë de l'effluent hospitalier est similaire à celle des effluents urbains.

Boillot *et al.* (2008a et b) ont réalisé les mêmes essais sur des effluents d'un hôpital Lyonnais, prélevés à différentes périodes sur une journée. Les résultats sont rapportés sous forme de concentration effective menant à 20 % d'effet sur les populations d'organismes testées (EC<sub>20</sub>) et exprimés en pourcentage du volume d'effluent (plus cette valeur est élevée, moins l'échantillon est toxique). Ils révèlent que les effluents sont plus toxiques pendant les périodes 9 h-13 h et 13 h-17 h, avec des EC<sub>20</sub> variant de 3,9 à 22,1 %. La nuit (23 h-5 h), l'effluent est moins toxique avec des EC<sub>20</sub> de 67,5 à 100 %. Les essais sur des échantillons moyens journaliers révèlent une toxicité relativement importante avec des EC<sub>20</sub> inférieures à 20 %.

La toxicité des échantillons bruts testés sur *Daphnia magna* et *Lemna minor* est jusqu'à 10 fois supérieure à celle des échantillons filtrés, révélant une forte toxicité liée à la phase particulaire.

Selon les auteurs, une partie des effets toxiques proviendrait de la teneur en chlore libre ce qui paraît surprenant dans des eaux usées, de l'ammonium et du cuivre. Les concentrations en surfactants, en AOX et en résidus de médicaments n'ont pas été mesurées lors de cette étude.

Le chapitre suivant présente la composition des effluents hospitaliers en médicaments.

### II.3 Composition en médicaments des rejets hospitaliers

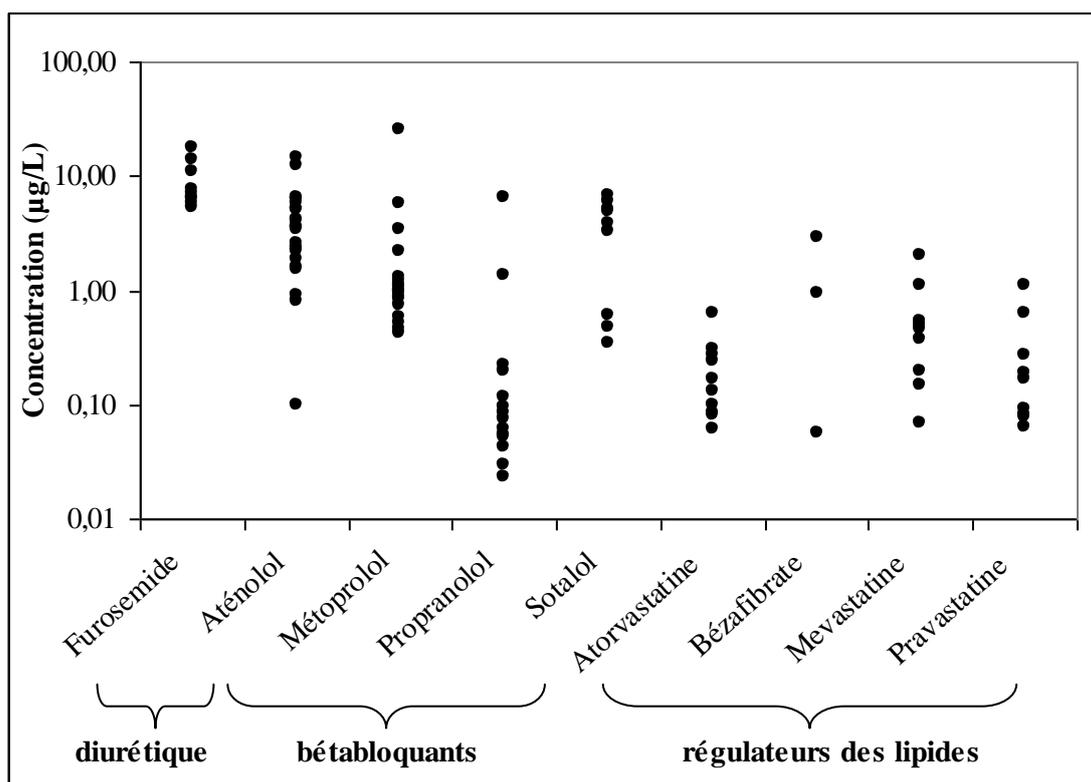
Les données présentées dans ce chapitre correspondent à la synthèse d'une trentaine d'articles parus dans le domaine des résidus médicamenteux dans les effluents hospitaliers depuis 1996. Les graphiques ont été générés en utilisant les données collectées et regroupées dans le tableau A-I en annexe 1. Seules les valeurs supérieures aux limites de quantification (LQ) ont été reportées. Les médicaments analysés dans l'ensemble de ces publications sont répartis selon la classification ATC (tableau XI).

**Tableau XI. Concentrations minimales et maximales mesurées pour les différentes classes de médicaments dans les effluents hospitaliers.**

Classe ATC	Nombre de données	Nombre de publications	Concentrations	
			Min ( $\mu\text{g/L}$ )	Max ( $\mu\text{g/L}$ )
<b>A : Voies digestives et métaboliques</b>	<b>18</b>	<b>1</b>	<b>0,035</b>	<b>4</b>
<b>C : Système cardiovasculaire</b>	<b>104</b>	<b>6</b>	<b>0,054</b>	<b>25</b>
Diurétiques (C03)	9	1	5,300	18
$\beta$ -bloquants (C07)	65	6	0,054	25
Régulateurs des lipides (C10)	30	1	0,057	3
<b>D : Médicaments dermatologiques<sup>a</sup></b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>0,315</b>	<b>2</b>
<b>J : Anti-infectieux généraux<sup>b</sup></b>	<b>197</b>	<b>15</b>	<b>0,003</b>	<b>155</b>
<b>L : Antinéoplasiques et immunomodulateurs</b>	<b>59</b>	<b>8</b>	<b>0,005</b>	<b>124</b>
<b>M : Muscle et squelette<sup>c</sup></b>	<b>110</b>	<b>9</b>	<b>0,028</b>	<b>151</b>
<b>N : Système nerveux</b>	<b>113</b>	<b>8</b>	<b>0,005</b>	<b>1 368</b>
Anesthésiques (N01)	9	2	0,600	15
Analgésiques (N02)	59	8	0,010	1 368
Antiépileptiques (N03)	22	6	0,018	19
Psycholeptiques et psychoanaleptiques (N05/6)	23	1	0,005	1
<b>V : Divers<sup>d</sup></b>	<b>14</b>	<b>3</b>	<b>15,0</b>	<b>9 900</b>

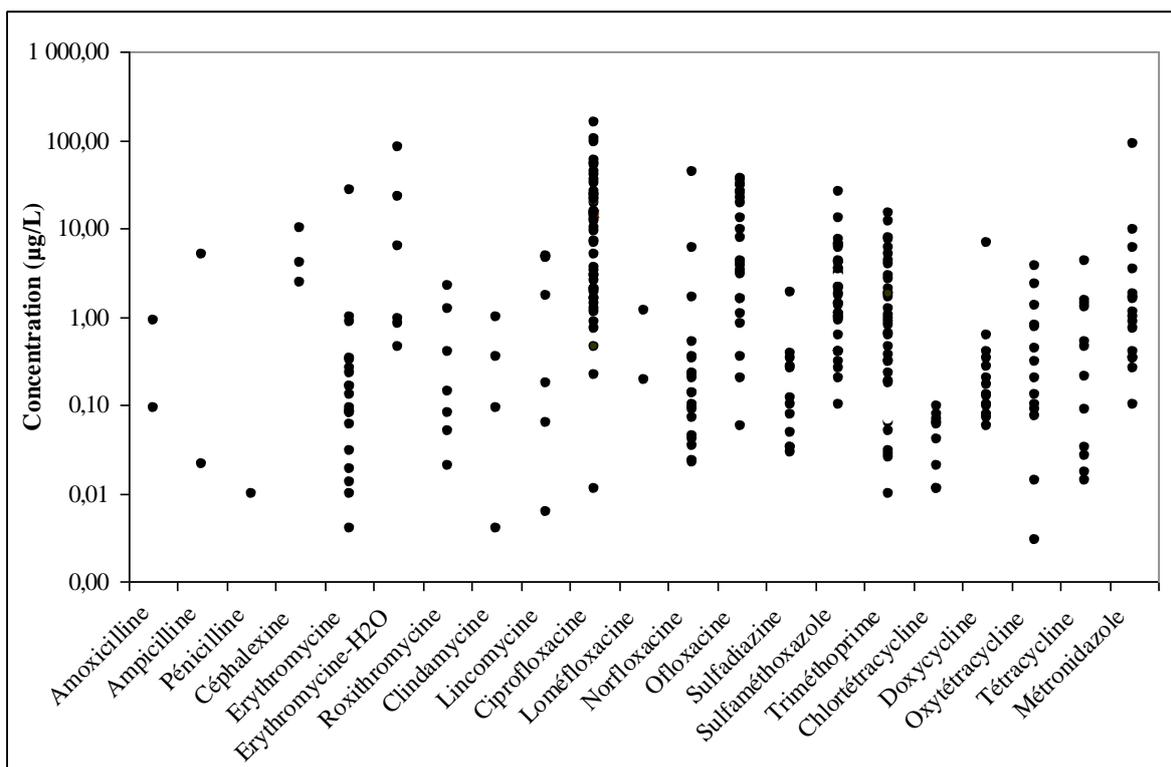
<sup>a</sup> corticostéroïdes (D07) <sup>b</sup> antibactériens à usage systémique (J01), <sup>c</sup> Anti-inflammatoires et anti-rhumatismaux (M01), <sup>d</sup> produits de contraste (V08)

➤ Parmi les médicaments du système cardio-vasculaire (C), les  $\beta$ -bloquants (C07) sont les médicaments les plus fréquemment recherchés et les concentrations rapportées varient de la dizaine de ng/L à la dizaine de  $\mu\text{g/L}$ . Le métoprolol et l'aténolol sont les 2  $\beta$ -bloquants retrouvés aux plus fortes concentrations, respectivement 25  $\mu\text{g/L}$  (Norvège) [Thomas *et al.*, 2007] et 14  $\mu\text{g/L}$  (France) [Mullot, 2009]. Verlicchi *et al.* (2012a) rapportent des concentrations proches de 10  $\mu\text{g/L}$  pour le furosémide (sous-classe C03) et comprises entre 0,1 et 10  $\mu\text{g/L}$  pour des hypolipémiants des familles des statines et des fibrates (sous-classe C10) (Figure 17).



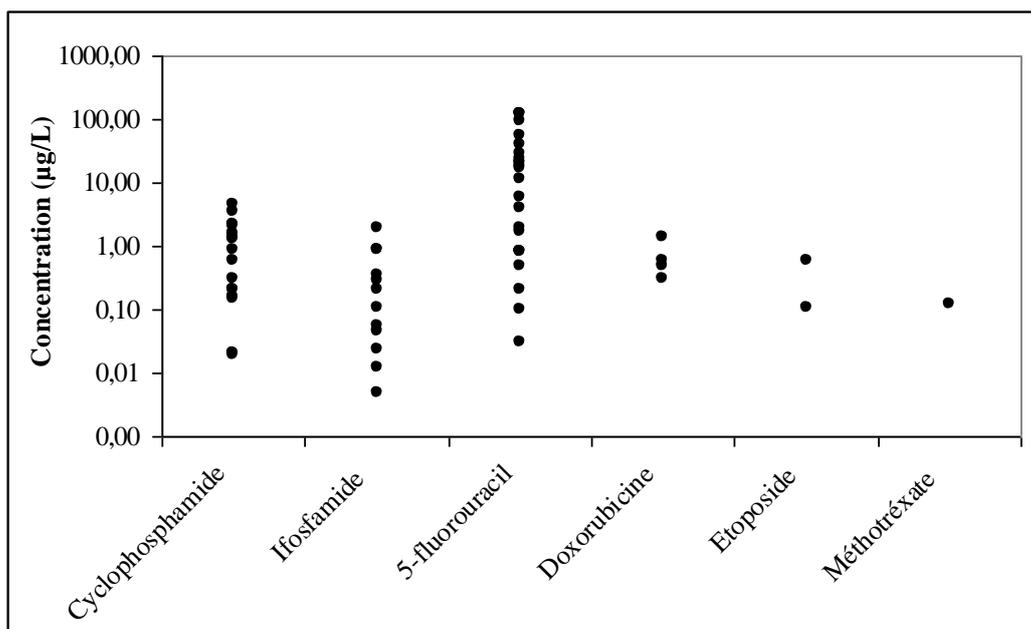
**Figure 17. Concentrations, relevées dans la littérature, pour la classe des médicaments du système cardio-vasculaire (C) mesurées dans des effluents hospitaliers.**

➤ Au sein de la classe des anti-infectieux généraux (J), les données rapportées concernent exclusivement la sous-classe des anti-infectieux à usage systémique (J01). Les trois produits les plus recherchés sont la ciprofloxacine (une cinquantaine de données), le sulfaméthoxazole et le triméthoprime (une quarantaine de données). Quelle que soit la molécule, l'intervalle des concentrations est très dispersé, variant du centième à la centaine de µg/L. Les valeurs les plus élevées correspondent à la ciprofloxacine (155 µg/L, Brésil) [Martins *et al.*, 2008], au métronidazole (90 µg/L, Suède) [Lindberg *et al.*, 2004] et à l'érythromycine-H<sub>2</sub>O (83 µg/L, Allemagne) [Ohlsen *et al.*, 2003] (Figure 18).



**Figure 18.** Concentrations, relevées dans la littérature, pour 21 antibiotiques mesurées dans des effluents hospitaliers.

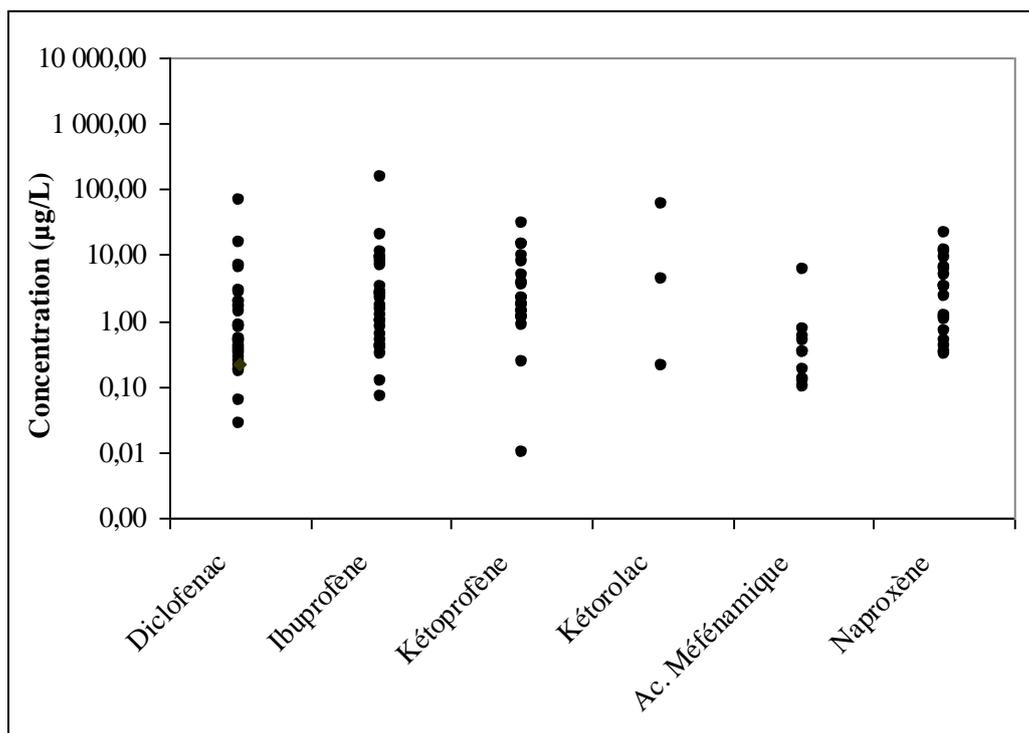
➤ La classe des anticancéreux (L) se positionne comme la plus spécifique des thérapeutiques hospitalières et trois produits sont le plus souvent analysés : le 5-fluorouracile, le cyclophosphamide et l'ifosfamide. Les concentrations retrouvées varient entre la dizaine de ng/L et la centaine de µg/L. La valeur la plus élevée est rapportée pour le 5-fluorouracile : 123 µg/L (Autriche) [Mahnik *et al.*, 2007] mais la mesure a été effectuée directement à la sortie du service d'oncologie et non dans l'effluent général de l'hôpital (Figure 19).



**Figure 19.** Concentrations, relevées dans la littérature, pour 6 anticancéreux mesurées dans des effluents hospitaliers.

Parmi les anticancéreux figurent le cisplatine et l'oxaliplatine, générant l'élimination de Pt dans les eaux usées. Kümmerer *et al.*, (1999) ont relevé des concentrations en platine (Pt) comprises entre 20 et 3 580 ng/L pour des échantillons d'eaux usées moyennés sur 2 h, avec une moyenne journalière entre 10 et 660 ng/L. Il est à noter que des mesures de Pt réalisées directement dans les effluents du service d'oncologie d'un hôpital universitaire autrichien sont comprises entre 4,7 et 145 µg/L. Le calcul du ratio moyen de l'émission de médicament sur la consommation de médicament hebdomadaire révèle que seulement  $27 \pm 12$  % de la quantité de platine administrée est émise via les eaux usées du service d'oncologie. Les demi-vies d'élimination plasmatique de l'oxaliplatine et du cisplatine sont respectivement de  $273 \text{ h} \pm 19 \text{ h}$  et  $130 \text{ h} \pm 24 \text{ h}$ , pouvant expliquer pourquoi une grande quantité sera excrétée au domicile du patient [Lenz *et al.*, 2005].

➤ Au sein de la classe des médicaments du muscle et du squelette (M), les données concernent exclusivement la sous-classe des anti-inflammatoires et anti-rhumatismaux (M01) avec plus d'une centaine de données. Les concentrations rapportées varient de quelques centièmes à plusieurs dizaines de µg/L : la plus forte concentration a été rapportée pour l'ibuprofène, 151 µg/L (Espagne) [Gómez *et al.*, 2006]. Des valeurs maximales comprises entre 30 et 70 µg/L ont été observées pour le diclofénac, le kétorolac et le kétoprofène [Lin *et al.*, 2009; Gómez *et al.*, 2006; Mullot, 2009] (Figure 20).

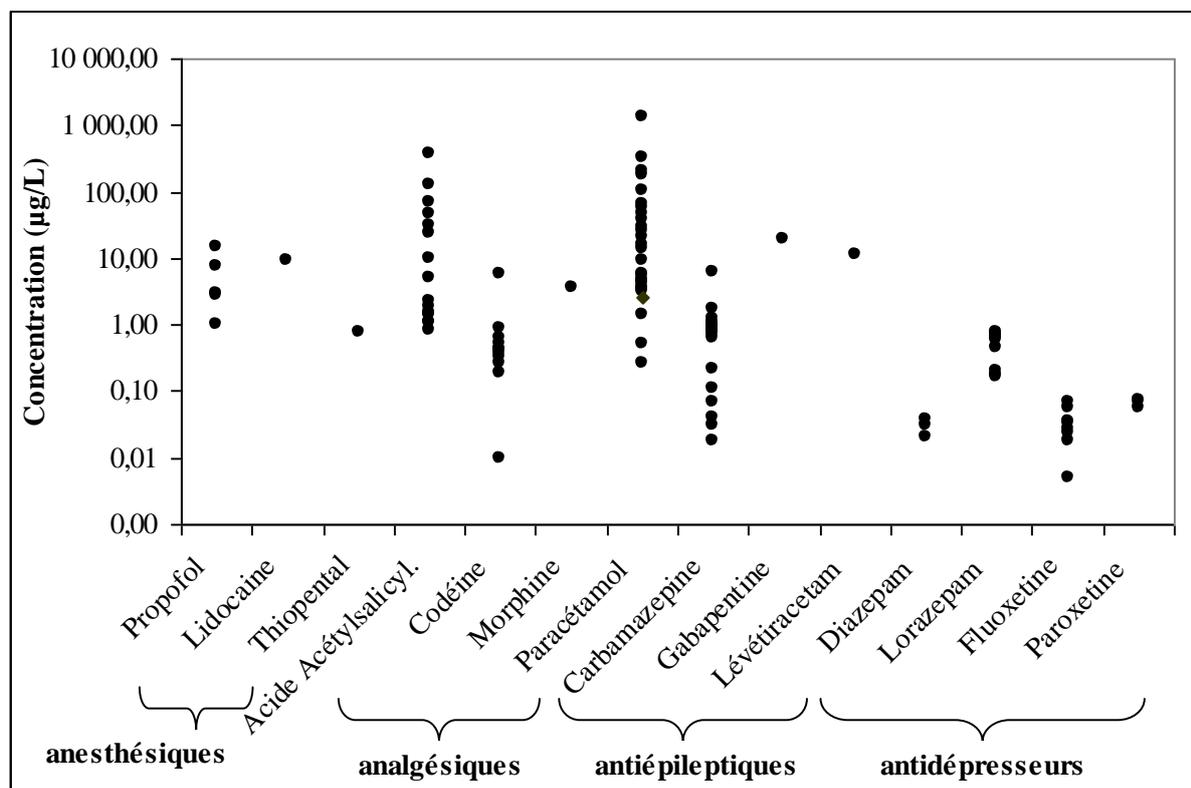


**Figure 20. Concentrations, relevées dans la littérature, pour 6 anti-inflammatoires mesurées dans des effluents hospitaliers.**

➤ Les analgésiques (sous-classe N02) sont les représentants de la classe N les plus étudiés, avec en particulier le paracétamol et l'acide acétylsalicylique dont les concentrations maximales rapportées sont respectivement de 1 400 µg/L (Norvège) [Thomas *et al.*, 2007] et de 384 µg/L (Corée) [Sim *et al.*, 2011]. Par contre, une seule valeur est rapportée pour la morphine, à 4 µg/L.

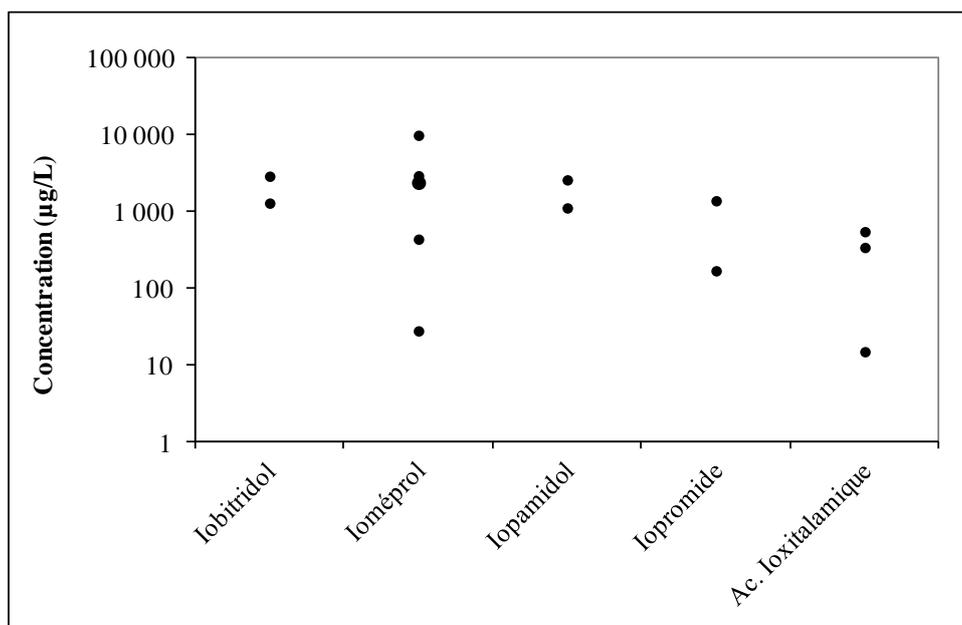
Les médicaments des sous-classes N03 (antiépileptiques) et N05/N06 (psycholeptiques /psychoanaleptiques) sont retrouvés à des concentrations inférieures à 10 µg/L voire 1 µg/L. La carbamazépine est le produit le plus étudié, probablement en raison de sa persistance dans l'environnement liée à sa très faible biodégradabilité et au manque d'efficacité des STEP pour la dégrader.

Parmi les anesthésiques (N01), le propofol est le produit le plus étudié et les teneurs rapportées varient entre 1 et 12 µg/L (Figure 21).



**Figure 21. Concentrations, relevées dans la littérature, pour les médicaments du système nerveux (N) mesurées dans des effluents hospitaliers.**

➤ Les activités de diagnostic à l'hôpital génèrent l'utilisation de grandes quantités de produits de contraste, avec au premier plan les agents de contraste iodés, utilisés pour l'imagerie par rayons X. Les concentrations rapportées pour l'iobitridol, l'ioméprol, l'iopamidol et l'iopromide dépassent le mg/L [Mullot, 2009; Mullot *et al.*, 2010 ; Weissbrodt *et al.*, 2009 ; Kovalova *et al.*, 2012] (Figure 22). Une concentration de 9,9 mg/L a été mesurée pour l'iobitridol en France [Mullot, 2009].



**Figure 22. Concentrations, relevées dans la littérature, pour 5 produits de contraste iodés mesurées dans les effluents hospitaliers.**

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) nécessite l'administration de Gadolinium (Gd), utilisé sous forme chélatée avec l'acide diéthylène-triamine-pentaacétique (DTPA) ou l'acide tétraazacyclo-dodécane-tétraacétique (DOTA) pour réduire sa toxicité. Kümmerer et Helmers (2000) rapportent des concentrations en gadolinium (Gd) comprises entre 1 et 55 µg/L avec des moyennes annuelles de 20,5 µg/L en 1996 et 10,5 µg/L en 1997.

Le tableau XII regroupe les concentrations relevées pour une sélection de médicaments dans les effluents hospitaliers et les affluents de STEP.

**Tableau XII. Concentrations minimales et maximales mesurées pour une sélection de médicaments dans les effluents hospitaliers et dans les affluents de STEP.**

Molécules	Concentrations effluents hospitaliers			Concentrations affluents STEP		
	n	Min. µg/L	Max. (µg/L)	n	Min. (µg/L)	Max. (µg/L)
Aténolol	23	0,10	14,5	35	0,030	33,5
Ofloxacine	23	0,06	37,0	27	0,030	5,6
Sulfaméthoxazole	37	0,10	25,3	53	0,013	7,9
Cyclophosphamide	17	0,02	3,6	3	0,007	0,4
Diclofénac	31	0,03	70,0	32	0,002	7,0
Kétoprofène	20	0,01	30,2	40	0,012	8,6
Carbamazépine	20	0,02	6,1	27	0,037	3,1
Prednisolone	2	0,32	1,9	6	0,002	0,03
Méthylprednisolone	4	0,60	2,1	4	0,001	0,002
Iopromide	2	170,00	1 390,0	4	0,020	3,8

## **Conclusion**

- **Les concentrations en médicaments dans les effluents hospitaliers sont plus élevées que dans les affluents de STEP, généralement comprises entre 0,1 et 100 µg/L ;**
- **Les produits les plus analysés dans la littérature sont les antibiotiques, les analgésiques, les β-bloquants et les anticancéreux ;**
- **Les données de la littérature sont moins nombreuses que pour les affluents de STEP, probablement en raison de la difficulté pour effectuer des prélèvements dans les effluents hospitaliers.**

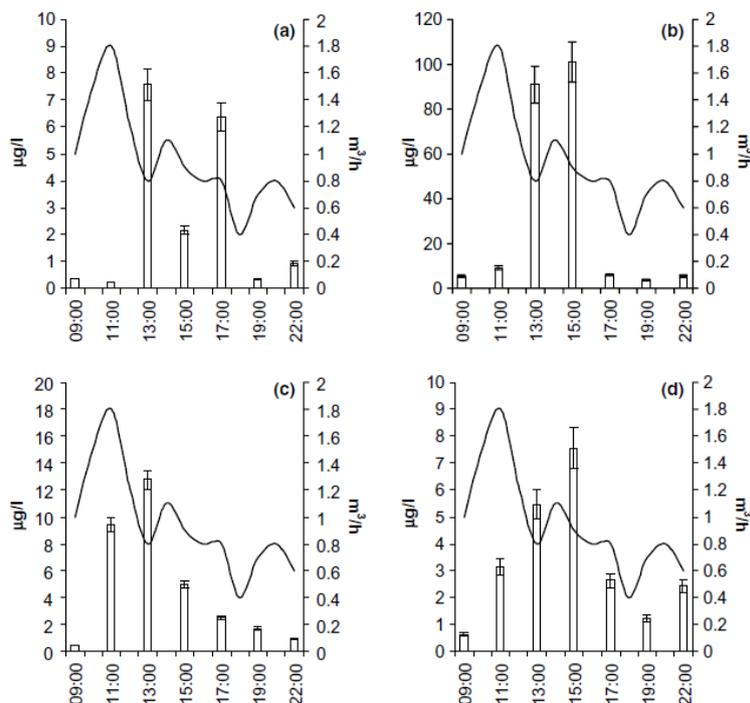
### III. Dosage des résidus de médicaments dans les effluents hospitaliers

Le dosage des résidus de médicaments dans les effluents hospitaliers est délicat à mettre en œuvre compte-tenu de la complexité du milieu analysé et des niveaux de concentration observés, nécessitant le recours à des techniques analytiques sensibles et spécifiques. En amont de la mesure analytique, l'échantillonnage représente un véritable défi pour assurer la bonne représentativité du milieu analysé. En effet, la composition des effluents évolue de façon continue, en raison de la variation du débit des effluents et des quantités de médicaments émises.

#### III.1 Variabilité des flux d'effluents hospitaliers

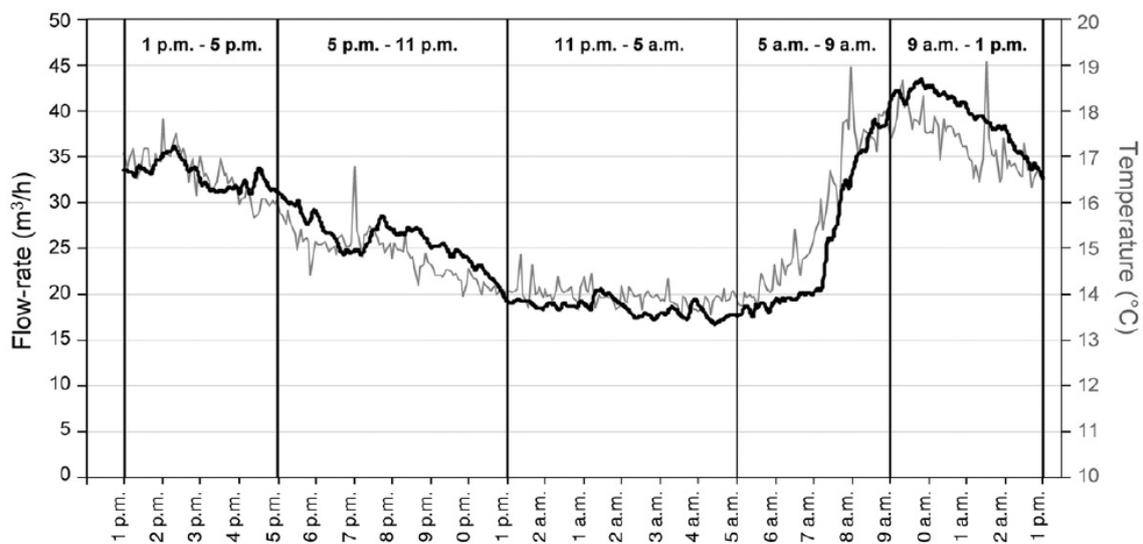
##### III.1.1 Variabilité du débit et des concentrations en médicaments au cours de la journée

Lindberg *et al.* (2004) ont mesuré le débit des effluents d'un hôpital suédois ainsi que l'évolution des concentrations en différents médicaments en réalisant sept prélèvements ponctuels au cours d'une journée. Leurs résultats (Figure 23) montrent deux pics de débit, entre 9 h et 11 h puis entre 13 h et 15 h, et un débit plus faible dans la soirée, un facteur jusqu'à quatre étant observé entre la mesure la plus faible et la mesure la plus forte. Les auteurs rapportent également de grandes fluctuations des concentrations en médicaments en cours de journée dans un rapport variant jusqu'à 25. D'une manière générale, les concentrations les plus importantes sont rapportées en journée, globalement entre 11 h et 17 h, périodes correspondant également aux débits les plus importants.



**Figure 23.** Variations journalières du débit d'un effluent hospitalier et des concentrations en antibiotiques [Lindberg *et al.*, 2004]. Légende: (a) ofloxacine, (b) ciprofloxacine, (c) sulfaméthoxazole, (d) triméthoprime. Le trait continu correspond au débit, lu sur l'axe de droite.

Boillot *et al.* (2008a, b) décrivent une variabilité comparable du flux d'effluents d'un établissement hospitalier lyonnais de 1 100 lits. Le débit augmente progressivement entre 7 h et 10 h où il atteint son maximum (45 m<sup>3</sup>/h), puis diminue progressivement pour atteindre son minimum vers minuit et reste stable jusqu'à 7 h (17 m<sup>3</sup>/h) (Figure 24). Les flux maxima sont enregistrés durant la période 9 h-13 h, correspondant au nettoyage des installations (chambres, sols, etc.), aux activités de soin et aux opérations. Un pic plus faible est observé entre 14 h et 15 h comme dans les mesures de Lindberg *et al.* (2004). Les auteurs ont également mesuré des paramètres globaux de pollution physicochimique et d'écotoxicité pendant cinq périodes au cours d'une journée et constatent à nouveau que les chiffres de pollution les plus importants sont rapportés entre 9 h et 17 h.



**Figure 24.** Fluctuation journalière du débit et de la température dans l'émissaire d'un hôpital français [Boillot *et al.*, 2008a].

### III.1.2 Variabilité du débit au cours de la semaine

L'étude MEDIFLUX [Mullot, 2009], menée au sein de notre laboratoire, a été réalisée dans trois hôpitaux français dans le but d'évaluer et de modéliser les flux de médicaments dans les effluents hospitaliers et leurs impacts dans les STEP.

L'enregistrement du débit de consommation d'eau potable d'un hôpital de 425 lits a permis de mesurer la consommation moyenne et la variabilité horaire de la consommation en eau sur 15 jours. Les consommations sont importantes en journée avec un pic de consommation le matin puis diminuent progressivement. Les profils de consommation se répètent régulièrement d'un jour à l'autre mais l'écart entre consommation maximale et consommation minimale au sein d'une journée est 2 à 3 fois plus faible le week-end qu'en semaine (Figure 25).

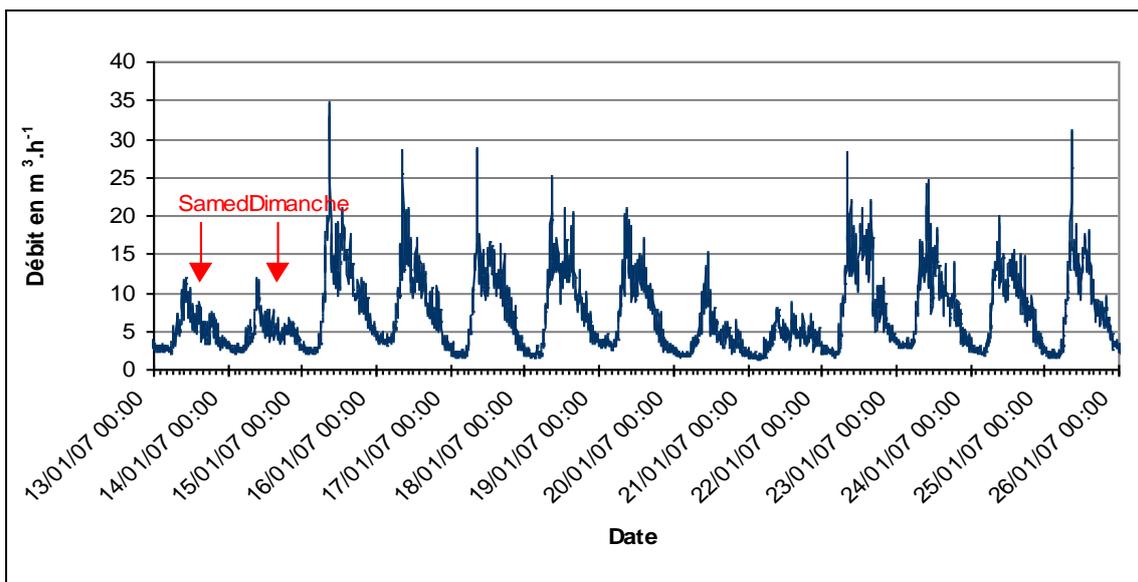


Figure 25. Mesure des débits de consommation d'EDCH au sein d'un hôpital français (pas de temps 5 minutes) [Mullot, 2009].

Lors de cette même étude, les débits d'effluents sortant de l'hôpital ont été enregistrés pendant 6 jours au niveau du point de raccordement au réseau d'assainissement. Les résultats sont superposables aux variations de débit de consommation d'EDCH avec des valeurs plus faibles la nuit et le week-end (Figure 26).

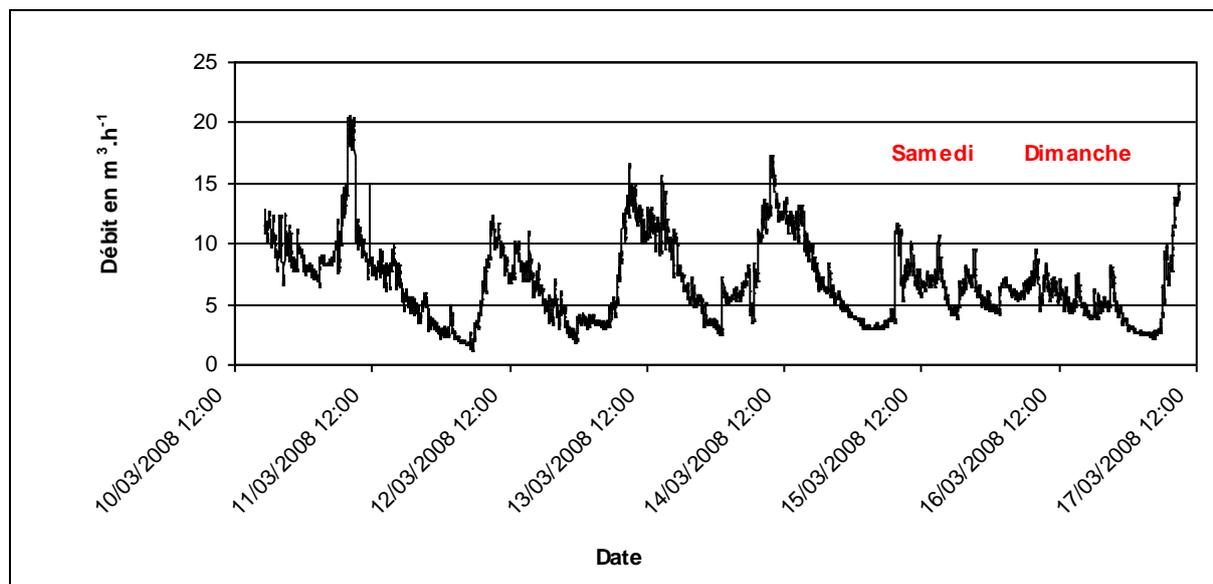
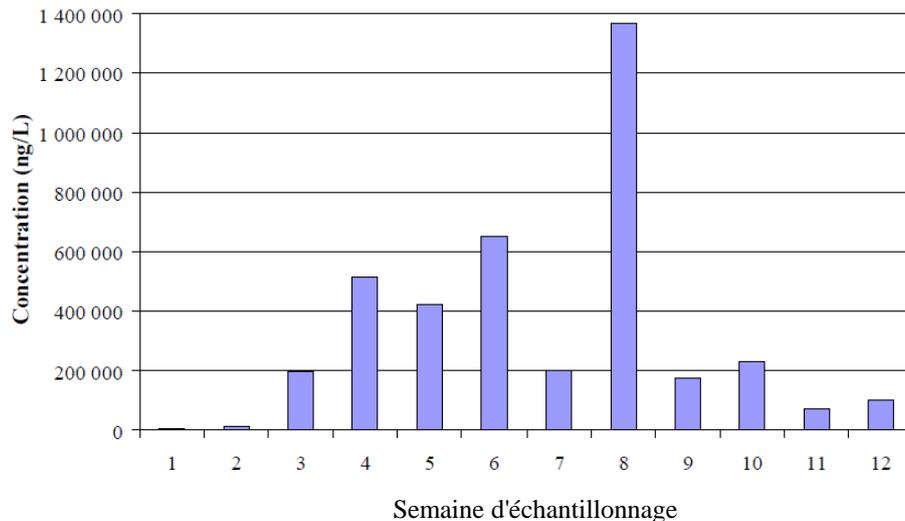


Figure 26. Variation de débit des eaux usées en sortie d'un hôpital parisien – Moyenne mobile calculée sur des séries de 10 mesures par minute pendant 6 jours [Mullot, 2009].

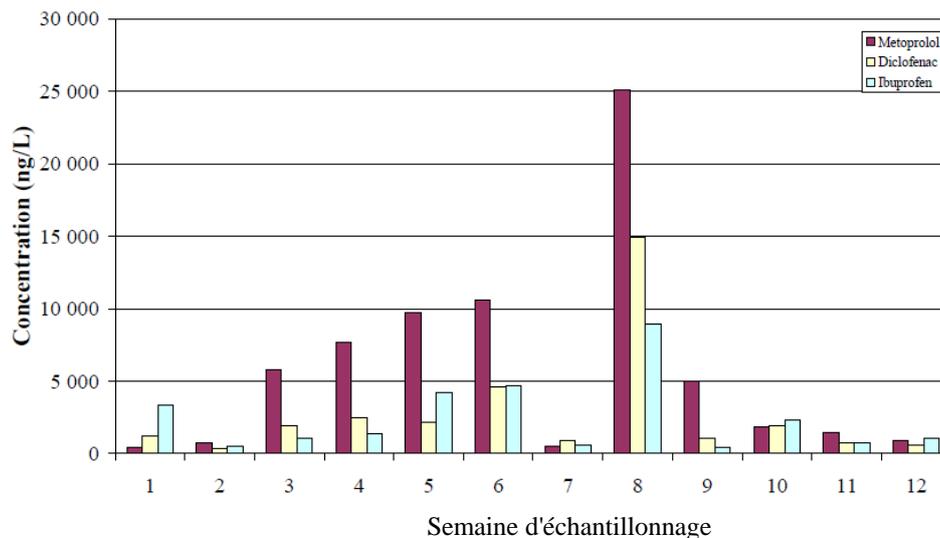
### III.1.3 Variabilité des concentrations de médicaments dans les effluents au cours du temps

Thomas *et al.* (2007) ont étudié les concentrations de 17 médicaments dans les rejets d'un hôpital norvégien sur une période de 12 semaines consécutives et montrent des fluctuations très importantes d'une semaine à l'autre pour tous les médicaments. Par exemple, le ratio est

de 250 pour le paracétamol (Figure 27). Il est compris entre 25 et 55 pour le métoprolol, le diclofénac et l'ibuprofène (Figure 28).



**Figure 27.** Variations des concentrations en paracétamol dans des échantillons (2,5 L) moyennés sur 24 h en sortie d'un hôpital norvégien au cours de 12 semaines consécutives [Thomas *et al.*, 2007].



**Figure 28.** Variations des concentrations en métoprolol, diclofénac et ibuprofène dans des échantillons moyennés sur 24h d'effluents d'un hôpital norvégien au cours de 12 semaines consécutives [Thomas *et al.*, 2007].

Seifrtová *et al.*, (2008) observent un effet saisonnier pour les concentrations en ofloxacine en sortie de 3 hôpitaux portugais durant l'automne et le printemps. Les concentrations sont 4 fois plus élevées en automne, correspondant à une période où le nombre de malades traités pour maladies infectieuses est plus important.

Compte tenu des variations de débits des effluents et des concentrations de résidus *in situ*, les protocoles d'échantillonnage doivent permettre d'obtenir un échantillon le plus représentatif possible sur de longues périodes.

## III.2 Techniques d'échantillonnage des effluents hospitaliers

### III.2.1 Échantillonnage par prélèvement d'eau

L'échantillonnage le plus classique consiste à prélever un volume d'échantillon directement dans le milieu étudié. Cette technique est utilisée en routine par les organismes en charge de la surveillance de la qualité de l'eau mais la question de la représentativité des échantillons se pose.

Dans le cas d'un échantillonnage ponctuel, le prélèvement peut avoir lieu durant un pic de pollution, générant alors des résultats indiquant un niveau élevé de contamination ou inversement. Ce biais est particulièrement élevé dans le cas du dosage des résidus de médicaments dans les effluents hospitaliers comme l'a montré le paragraphe précédent.

Une alternative au prélèvement ponctuel consiste à réaliser un échantillonnage moyenné sur le temps. Un volume d'eau précis est prélevé à une fréquence définie au préalable et les dosages sont réalisés, soit dans les échantillons successifs, soit dans un échantillon moyen composé à partir des échantillons successifs. Ce type d'échantillonnage peut se faire de façon manuelle ou à l'aide d'un préleveur automatique. Les échantillons sont en général prélevés sur une période d'une journée [Ohlsen, 2003], éventuellement répétée sur plusieurs jours [Tauxe-Wüersch, 2006 ; Mullot, 2009 ; Verlicchi *et al.*, 2012b], semaines ou mois [Thomas *et al.*, 2007]. Certains auteurs limitent l'échantillonnage à une période de la journée (entre 6 h et 10 h [Brown *et al.*, 2006], entre 8 h et 22 h [Gómez *et al.*, 2006 ; Martins *et al.*, 2008]) ou à une durée (18 h [Kovalova *et al.*, 2009]). Cependant, cette technique ne tient pas compte des variations de débit durant la période de collecte et nécessite d'être adaptée pour calculer les flux de médicaments émis.

Pour pallier les variations de débit, l'échantillonnage peut être asservi au débit, la durée de prélèvement étant alors inversement proportionnelle au débit. Les échantillons composites sont réalisés soit manuellement à partir d'échantillons ponctuels mélangés proportionnellement au débit, soit automatiquement à l'aide de préleveurs directement pilotés par un débitmètre dont la sonde est installée dans le rejet [Weissbrodt *et al.*, 2009 ; Mullot, 2009 ; Kovalova *et al.* 2012]. Ce type de prélèvement maximise la probabilité de recueil d'un échantillon représentatif de la composition moyenne de l'effluent au cours du prélèvement et permet de calculer les flux.

Dans le cas des effluents hospitaliers, les techniques d'échantillonnage utilisant des préleveurs automatiques sont coûteuses et complexes à mettre en œuvre en raison de certaines contraintes. En effet, les préleveurs automatiques sont des dispositifs lourds et encombrants qui ont besoin d'une source d'énergie pour fonctionner et les sites sont souvent difficiles d'accès et dangereux.

Les volumes à prélever sont de plusieurs litres afin de permettre la concentration de l'échantillon nécessaire à l'analyse de traces. Il est également nécessaire de réfrigérer les échantillons pendant la procédure d'échantillonnage, celle-ci étant programmée sur plusieurs heures.

Une alternative à l'échantillonnage par prélèvements d'eau consiste à immerger des dispositifs/échantillonneurs dans le milieu à prélever : ces dispositifs présentent le double avantage d'intégrer la contamination sur toute la durée de leur exposition et de pré-concentrer

les molécules d'intérêt. Ils répondent également aux problèmes soulevés dans le paragraphe précédent liés à l'utilisation des préleveurs automatiques.

### III.2.2 Échantillonnage passif

La technique de l'échantillonnage passif est basée sur le flux libre des molécules du milieu échantillonné vers un milieu récepteur. Elle ne nécessite aucune source d'énergie extérieure mais dépend de différentes forces et paramètres tels que la température, la pression et le gradient des concentrations entre le milieu échantillonné et le milieu récepteur. Le flux des molécules d'un milieu à l'autre se poursuit jusqu'à l'obtention d'un équilibre chimique entre les deux milieux ou jusqu'au retrait du dispositif [Górecki et Namieśnik, 2002 ; Vrana *et al.*, 2005 ; Seethapathy *et al.*, 2008].

Les échantillonneurs passifs sont utilisés depuis le début des années 70 pour la surveillance de la qualité de l'environnement. Les premiers dispositifs ont été conçus pour mesurer les concentrations en gaz polluants dans l'air. Cette technologie est maintenant largement utilisée pour évaluer la qualité de l'air ambiant et les expositions aux contaminants sur les lieux de travail. Les échantillonneurs ont ensuite été développés pour des applications dans l'eau, et plus récemment dans les matrices solides comme les sols et les sédiments.

Le premier échantillonneur passif adapté à l'analyse des micropolluants dans l'eau est apparu en 1987 : il s'agissait d'un sac de dialyse hydrophile en cellulose régénérée, rempli d'hexane, adapté à l'échantillonnage des contaminants non polaires [Södergren, 1987].

Les différents types d'échantillonneurs passifs ont des caractéristiques de conception communes, à savoir la présence d'une barrière, le plus souvent une membrane, entre le milieu échantillonné et le milieu récepteur. La membrane va déterminer la vitesse à laquelle les analytes vont être collectés et définir, en association avec la nature du milieu récepteur, la sélectivité de l'échantillonneur, notamment en termes de taille de molécules et de polarité [Górecki et Namieśnik, 2002].

L'accumulation de l'analyte dans la phase réceptrice de l'échantillonneur suit le modèle présenté dans la figure 29, avec deux régimes principaux : un régime cinétique et un régime d'équilibre [Vrana *et al.*, 2005].

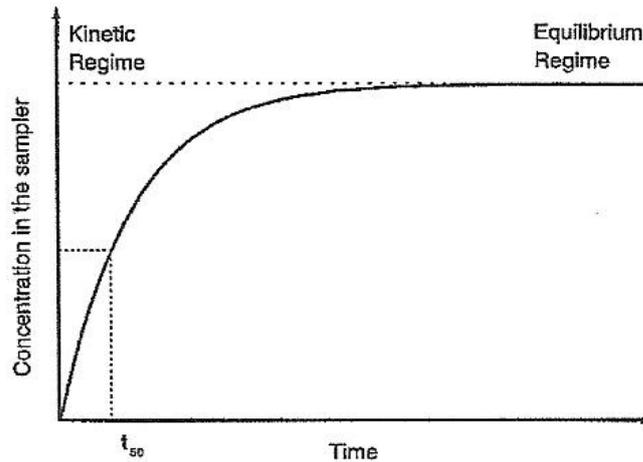


Figure 29. Régimes d'accumulation des échantillonneurs passifs [Vrana *et al.*, 2005].

Les échanges entre la phase réceptrice et la phase aqueuse peuvent être modélisés par l'équation suivante [Vrana *et al.*, 2005] :

$$C_s(t) = C_{eau} \times \frac{k_U}{k_e} \times (1 - \exp(-k_e \times t)) \quad \text{Eq [1]}$$

avec :

$C_s(t)$  : la concentration de l'analyte dans l'échantillonneur à un temps donné ( $\mu\text{g/g}$ ),

$C_{eau}$  : la concentration de l'analyte dans l'eau ( $\mu\text{g/L}$ ),

$k_U$  ( $\text{L/g/jour}$ ) et  $k_e$  ( $1/\text{jour}$ ) : les constantes cinétiques correspondant respectivement à l'accumulation et à la désorption de l'analyte.

→ En régime d'équilibre, le temps d'exposition de l'échantillonneur est suffisamment long pour permettre l'atteinte d'un équilibre thermodynamique entre la phase aqueuse et la phase réceptrice. Dans cette situation, l'Eq [1] peut être réduite à :

$$C_s(t) = C_{eau} \times \frac{k_U}{k_e} = C_{eau} \times K \quad \text{Eq [2]}$$

avec  $K$  : le coefficient de partage échantillonneur-eau exprimé en  $\text{L/g}$ .

La connaissance de  $K$  et de  $C_s$  permet d'estimer la concentration de l'analyte dans l'eau.

→ En régime cinétique, le dispositif est utilisé en début de cinétique où l'accumulation de l'analyte dans l'échantillonneur est linéaire et proportionnelle à sa concentration dans l'eau et au temps d'exposition. Dans cette phase initiale d'exposition, la constante de désorption de l'analyte de la phase réceptrice vers la phase aqueuse est négligeable et l'Eq [1] peut être réduite à :

$$C_s(t) = C_{eau} \times k_U \times t \quad \text{Eq [3]}$$

Ces deux modes de fonctionnement distinguent deux types d'échantillonneurs [Vrana *et al.* 2005] :

- les échantillonneurs en régime d'équilibre [Mayer *et al.*, 2003], permettant d'estimer la concentration en analyte du milieu au moment du retrait du dispositif,
- les échantillonneurs intégratifs (régime cinétique), qui accumulent en continu les contaminants au cours de la période d'exposition, permettant d'évaluer la concentration moyenne sur une période de temps définie (TWA, Time-Weighted Average).

➤ Les principaux échantillonneurs passifs en régime d'équilibre sont [Seethapathy *et al.*, 2008 ; INERIS, 2011] (Tableau XIII):

- de type PDB (Polyethylene Diffusion Bag sampler). La principale application est la surveillance à long terme des concentrations en Composés Organiques Volatils (COV) dans les eaux souterraines ;
- à membrane de dialyse (Regenerated cellulose dialysis membrane samplers) développés pour échantillonner les constituants inorganiques et organiques dans les eaux souterraines ;
- en polyéthylène rigide poreux, RPP (Rigid Porous Polyethylene samplers) utilisés pour prélever les composés dissous dans les eaux souterraines ;
- à filet de diffusion en nylon, NSPD (Nylon-Screen Passive Diffusion samplers) dont la principale application est la surveillance des eaux souterraines en métaux oxydo-réductibles ;
- à diffusion de vapeur, PVD (Passive Vapor Diffusion samplers) utilisés pour localiser les zones de sorties des eaux souterraines contaminées en COV.

Ces échantillonneurs sont principalement utilisés pour la surveillance des eaux souterraines et les durées d'exposition varient de une à plusieurs semaines.

**Tableau XIII. Échantillonneurs passifs à l'équilibre adaptés à l'échantillonnage en milieu aqueux.**

Échantillonneurs passifs	Description	Type de barrière	Phase réceptrice	Analytes	Durée d'exposition	Références
PDB (Polyethylene diffusion bag samplers)	Membrane de dialyse ou sac en polyéthylène de faible densité (PEBD) rempli d'eau désionisée	Polyéthylène de faible densité (PEBD)	eau désionisée	Composés Organiques Volatils (COV) dissous	2 semaines à 1 an	[Vroblesky, 2001; ITRC, 2004]
Dialysis membrane samplers	Membrane hydrophile en cellulose régénérée, remplie d'eau désionisée	Membrane de dialyse en cellulose régénérée	eau désionisée	Composés organiques et inorganiques	1 à 2 semaines	[Vroblesky <i>et al.</i> , 2002; ITRC, 2006, 2007]
RPP (Rigid porous polyethylene samplers)	Cylindre rigide de polyéthylène avec une épaisseur de 2 mm, rempli d'eau désionisée	Polyéthylène poreux (taille des pores 6 -15 µm)	eau désionisée	Composés organiques et inorganiques, COV, COSV, anions, métaux	14 jours pour la plupart des composés	[ITRC, 2006, 2007]
NSPD (Nylon-screen passive diffusion samplers)	Bouteille en polypropylène à larges ouvertures de 175 mL, remplie d'eau désionisée, avec une grille de nylon placée sur l'ouverture	Grille de nylon (pores approximativement 125 µm)	eau désionisée	Composés organiques et inorganiques, (COV, métaux et anions)	quelques semaines	[ITRC, 2006; Vroblesky <i>et al.</i> , 2002]
PVD (Passive vapor diffusion samplers)	Flacon en verre (20 à 40 mL) à l'extrémité fileté, vide et non fermée, incluse dans une enveloppe de deux couches de PEBD	Polyéthylène de faible densité (PEBD)	air propre	COV	1 à 3 semaines	[Vroblesky et Campbell, 2001; Church <i>et al.</i> , 2002]

➤ Les principaux échantillonneurs passifs intégratifs sont les suivants [Vrana *et al.*, 2005 ; Seethapathy *et al.*, 2008 ; INERIS, 2011] (Tableau XIV) :

- « **Dosimètre** » en céramique (**ceramic dosimeter**)

Le dosimètre en céramique a été breveté en 1999. Il est constitué d'un tube en céramique mesurant 1 cm de diamètre extérieur et 5 cm de long, avec des pores de 5 nm. Le tube sert de barrière de diffusion et contient un adsorbant solide. Il est scellé avec une capsule en polytétrafluoroéthylène (PTFE) à chaque extrémité.

Différentes résines échangeuses d'ions sont utilisées en fonction des analytes ciblés :

- Dowex<sup>®</sup> Optipore L-943 (Dow Water & Process Solutions) pour le dosage des solvants organiques : benzène, toluène, éthylbenzène, xylène (BTEX) et les naphthalènes, sur une durée d'exposition de 90 jours [Martin *et al.*, 2003],
- Amberlite<sup>®</sup> IRA-743 (Rohm et Haas) pour le dosage des Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAP) [Bopp *et al.*, 2005].

→ Exemples d'application : mesure des flux de contaminants (HAP, BTEX, Composés Organiques Halogénés Volatils COHV) et leurs concentrations moyennes dans les eaux souterraines [Martin *et al.*, 2003 ; Bopp *et al.*, 2005].

- **Chemcatcher<sup>®</sup> (Universal passive sampler using Empore disk)**

Le Chemcatcher est un dispositif d'échantillonnage passif breveté en 2006 (US Patent 7 059 206 B1 [Kingston *et al.*, 2006] et basé sur l'utilisation d'un disque de phase adsorbante « Empore<sup>™</sup> » de 47 mm, contenu dans un boîtier en PTFE. Trois versions différentes existent dont les deux premières sont adaptées à l'échantillonnage de composés organiques [Kingston *et al.*, 2000]:

- pour les composés organiques non polaires ( $\log K_{OW} > 4$ ), la phase réceptrice est un disque C18 Empore<sup>™</sup> séparé d'une membrane en polyéthylène de faible densité (PEBD) par une couche d'octanol ;
- pour les composés organiques plus polaires ( $2 < \log K_{OW} < 4$ ), la phase utilisée est un disque SDB-RPS ou SDB-XC Empore<sup>™</sup> recouvert par une membrane de diffusion en polyéthersulfone (PES) ;
- pour le dosage des métaux, le dispositif comprend un disque d'extraction chélatant de 47 mm de diamètre et une membrane de diffusion en acétate de cellulose [Vrana *et al.*, 2005].

→ Exemples d'application : surveillance des polluants organiques : herbicides, pesticides organochlorés, HAP, PCB dans les eaux de surface [Kingston *et al.*, 2000 ; Vrana *et al.*, 2006a], des herbicides et médicaments dans les effluents de STEP [Vermeirssen *et al.*, 2009], des perturbateurs endocriniens dans l'eau de surface [Camilleri *et al.*, 2012].

- **MESCO (Membrane-Enclosed Sorptive Coating)**

L'échantillonneur MESCO est une adaptation de la technique de microextraction sur phase solide (SPME) pour l'échantillonnage des contaminants organiques hydrophobes. Il est constitué d'une membrane (en tube ou en sac) faite de cellulose régénérée (membrane de dialyse) ou de PEBD. Le tube (ou sac) est rempli d'eau désionisée et contient en tant que phase réceptrice, un barreau agitateur recouvert de PolyDiMéthylSiloxane (PDMS) ou une tige en polymère de silicone [Vrana *et al.*, 2001]. Le barreau est ensuite récupéré et permet une analyse directe par chromatographie en phase gazeuse (CG) après désorption des composés fixés sur la phase adsorbante. L'échantillonneur MESCO n'est pas disponible sur le marché, mais grâce à sa simplicité, il peut facilement être construit.

Il est adapté pour l'analyse des polluants organiques hydrophobes résistants, comme les HAP, PCB et pesticides organochlorés.

→ Exemples d'application : suivi des polluants organiques persistants HAP, PCB pendant 20 jours dans une rivière [Vrana *et al.*, 2006b]

#### - **SPMD (Semi-Permeable Membrane Device)**

Le dispositif à membrane semi-perméable a été conçu par Huckins *et al.* en 1990 et a fait l'objet de deux brevets (US Patent 5 098 573 et 5 395 426), qui sont détenus par Environmental Sampling Technologies (EST) Inc. (St Joseph, MO) [Huckins *et al.*, 1990, 1992, 1995]. Il est composé d'une poche en polyéthylène de faible densité (PEBD), de 91,4 cm de long, 2,5 cm de large et d'une épaisseur de 50 ou 100  $\mu\text{m}$ . La porosité du PEBD est de 10  $\text{\AA}$  environ et seuls les contaminants dissous et non-ionisés diffusent au travers. Cette poche est remplie de trioléine (lipide de haut poids moléculaire  $> 600$  daltons) et scellée aux deux extrémités. La trioléine est une phase réceptrice présentant une haute affinité pour les composés organiques hydrophobes apolaires avec des coefficients de partage octanol-eau ( $\log K_{\text{OW}}$ )  $> 3$ . Parmi ceux-ci se trouvent les HAP, les PCB, les pesticides organochlorés, les dioxines ainsi que la plupart des composés organiques semi-volatils (COSV) hydrophobes et quelques composés organiques volatils (COV).

→ Exemples d'application : détermination des concentrations en pesticides organochlorés dans des sources naturelles [Petty *et al.*, 1995], ou des concentrations en HAP dans des zones humides recevant des eaux usées [Petty *et al.*, 2004].

#### - **POCIS (Polar Organic Chemical Integrative Sampler)**

Le POCIS a été développé par Alvarez en 1999 et breveté en novembre 2002 (US Patent 6 478 961) [Petty *et al.*, 2002]. Il est constitué d'une phase adsorbante solide, contenue entre deux membranes en polyéthersulfone (PES) microporeuses (diamètre des pores 0,1  $\mu\text{m}$ ) (Figure 30). Ces membranes sont perméables aux molécules dissoutes qui diffusent vers la phase adsorbante et ne laissent pas passer les éléments plus gros, tels que les sédiments et les particules. Les membranes PES ne peuvent pas être thermo-scellées (technique de fermeture habituelle) et sont donc maintenues entre deux anneaux de compression en acier inoxydable, sertis entre eux par des vis et des écrous (Figure 30). Le POCIS est conçu pour échantillonner des molécules organiques polaires hydrophiles ( $\log K_{\text{OW}} < 4$ ).

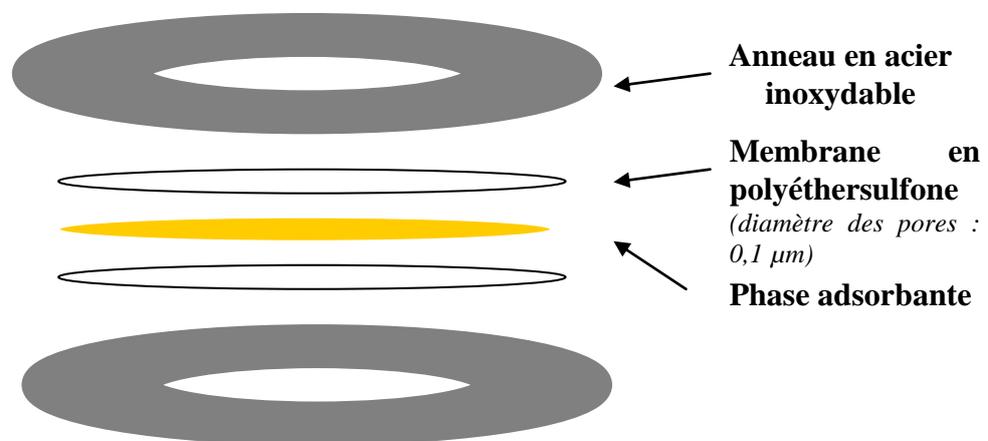


Figure 30. Schéma d'un POCIS.

Deux configurations de POCIS sont proposées dans le commerce en fonction des composés ciblés [Alvarez *et al.*, 2004; Alvarez *et al.*, 2005] :

- une configuration dite « générique » contenant un mélange de trois adsorbants utilisés pour les contaminants organiques hydrophiles comme les herbicides, les pesticides, les hormones estrogènes naturelles ou synthétiques. Le mélange triphasique d'origine est constitué de 80 % d'une résine de polystyrène-divinylbenzène hydroxylée (Isolute<sup>®</sup> ENV+) et de 20 % d'un adsorbant carboné (Ambersorb 1500) déposé sur un copolymère d'exclusion stérique, du styrène divinylbenzène (S-X3 Bio-Beads).
- une configuration dite « pharmaceutique », vendue comme adaptée pour le dosage des principes actifs de médicaments. L'adsorbant est un copolymère de divinylbenzène et de N-vinylpyrrolidone (Oasis<sup>®</sup> Hydrophilic Lypophilic Balance (HLB) produit par la société Waters).

→ Exemples d'application : détermination des concentrations en pesticides, herbicides et médicaments dans les eaux de surface et les effluents de STEP [Alvarez *et al.*, 2004 ; 2005 ; MacLeod *et al.*, 2007 ; Togola et Budzinski, 2007 ; Zhang *et al.*, 2008 ; Martinez-Bueno *et al.*, 2009 ; Li *et al.*, 2010a ; Jacquet *et al.*, 2012 ; Miège *et al.*, 2012].

Les POCIS classiquement utilisés ont un diamètre extérieur de 10 cm et un diamètre de membrane exposée au milieu échantillonné de 5,4 cm, ce qui correspond à une surface exposée de 45,8 cm<sup>2</sup> pour 200 mg de phase adsorbante.

**Tableau XIV. Échantillonneurs passifs intégratifs adaptés à l'échantillonnage en milieu aqueux.**

Échantillonneurs passifs	Description du dispositif	Type de barrière	Adsorbant/phase réceptrice	Analytes	Durée d'exposition	Références
<b>Dosimètre en céramique</b>	Tube de céramique (5 × 1 cm) rempli d'un adsorbant solide, fermé par des capsules en polytétrafluoroéthylène (PTFE)	Membrane céramique poreuse (1 nm)	Diverses résines échangeuses d'ions (Amberlite® IRA-743, Dowex® Optipore L-943)	HAP, BTEX, COHV, naphtalènes et alkylnaphtalènes	14 jours à 1 an	[Martin <i>et al.</i> , 2003; Bopp <i>et al.</i> , 2005]
<b>Chemcatcher (Universal passive sampler using Empore disk)</b>	Boîtier en plastique inerte (ex: PTFE) contenant un disque de phase réceptrice solide (Empore disk) lié dans un polymère poreux, et un disque de membrane à diffusion modulable	membrane PES pour composés organiques polaires; membrane PEBD pour les non polaires	C <sub>18</sub> Empore™ disk	Composés organiques polaires ou non polaires, POP: pesticides organochlorés, PCB, HAP	14 jours à 1 mois	[Kingston <i>et al.</i> , 2000; Vrana <i>et al.</i> , 2006a]
<b>MESCO (Membrane Enclosed Sorptive Coating)</b>	Sac membranaire en cellulose régénérée ou en PEBD, rempli d'eau et contenant un barreau d'agitation, entouré de PDMS	Cellulose ou PEBD	Polydiméthylsiloxane (PDMS) enrobant un barreau aimanté	HAP, PCB, pesticides organochlorés	Plusieurs heures à 1 semaine	[Vrana <i>et al.</i> , 2001, 2006b]
<b>SPMD (Semi-Permeable Membrane Device)</b>	Bande de polyéthylène de faible densité (91,4 cm × 2,5 cm × 50 µm) remplie de trioléine, fermée par des extrémités hydrophobes	Polyéthylène de faible densité (PEBD)	Trioléine	Composés organiques hydrophobes: HAP, PCB, pesticides, dioxines et furanes, la plupart des COSV	10 - 30 jours	[Huckins <i>et al.</i> , 1990, 1995, 2002]
<b>POCIS (Polar Organic Chemical Integrative Sampler)</b>	Matériau solide entouré par deux membranes en polyéthersulfone (PES), le tout maintenu par deux anneaux en acier inoxydable	Membrane en Polyéthersulfone (PES)	3 types d'adsorbant configuration « générique »; un adsorbant (Oasis® HLB) configuration « pharmaceutique »	Composés organiques polaires: herbicides, pesticides, médicaments, produits de soins corporels avec log K <sub>OW</sub> < 3	14 - 30 jours	[Alvarez, 1999; Alvarez <i>et al.</i> , 2004]

Il existe des échantillonneurs spécifiques pour les composés inorganiques tels que les métaux, [Seethapathy *et al.*, 2008] :

- de type SLMD (Stabilized liquid membrane device) pour les ions métalliques divalents,
- de type PIMS (Passive Integrative Mercury Sampler), pour les vapeurs de mercure,
- de type PLM (Permeation Liquid Membrane sampler) pour le cuivre, le plomb et le zinc,
- de type DGT (Diffusion gradient in thin-film) pour les métaux dissous sous forme dite « labile », exemple: aluminium, cuivre, fer, nickel, plomb, zinc...

La majorité des intégrateurs passifs sont adaptés à l'échantillonnage de substances plutôt hydrophobes et seuls le Chemcatcher et le POCIS sont utilisables pour des molécules plus polaires.

Dans le cas des résidus de médicaments, les échantillonneurs passifs principalement utilisés sont les POCIS.

### III.3 Méthodes analytiques pour le dosage des résidus de médicaments dans les effluents hospitaliers

Les méthodes de dosage utilisées pour l'analyse des résidus de médicaments dans les eaux usées doivent être particulièrement sélectives et sensibles. En effet, il importe de pouvoir séparer le composé d'intérêt des autres constituants de la matrice très chargée en matières organiques et de pouvoir quantifier des niveaux de concentration inférieurs au  $\mu\text{g/L}$ . Les procédures d'analyse associent donc en général une technique de séparation chromatographique à une détection par spectrométrie de masse.

La procédure analytique complète comprend 5 étapes : l'échantillonnage ou prélèvement, la préparation de l'échantillon, la séparation chromatographique, la détection et l'analyse des données.

L'échantillonnage est souvent réalisé sur une période de temps de plusieurs heures, souvent 24 heures, et les principales difficultés rencontrées sont relatives à la représentativité et l'intégrité de l'échantillon. Il est nécessaire de conserver les échantillons dans des conditions préservant la stabilité des molécules analysées, depuis le prélèvement jusqu'à l'analyse. Ainsi, la conservation est conduite à faible température ( $4^\circ\text{C}$  ou  $-18^\circ\text{C}$ ) et à l'abri de la lumière, de façon à ralentir l'activité bactérienne et à protéger les composés d'intérêt de la photo-dégradation. L'ajout d'acide (acide chlorhydrique, acide sulfurique) pour inhiber la croissance bactérienne ou de chélatant (EDTA, acide oxalique, acide citrique) pour empêcher la complexation des antibiotiques comme celle des tétracyclines avec les ions  $\text{Ca}^{2+}$  et  $\text{Mg}^{2+}$ , sont des méthodes complémentaires souvent utilisées.

Nous verrons en détail dans les chapitres suivants la préparation de l'échantillon, la séparation chromatographique et la détection par spectrométrie de masse.

#### III.3.1 Préparation de l'échantillon

La préparation de l'échantillon est une étape cruciale dont le but est d'isoler les composés d'intérêt des interférents de la matrice et de les concentrer. Le protocole utilisé dépend des propriétés physiques et chimiques des analytes étudiés et de la nature de la matrice. Nous nous intéresserons ici uniquement à la matrice eaux usées.

##### III.3.1.1 Filtration

La première étape de traitement des échantillons correspond à la filtration pour débarrasser la phase liquide de ses matières en suspension et protéger les outils d'extraction mis en œuvre par la suite. Le choix de travailler sur la phase liquide uniquement peut se justifier par la faible adsorption des médicaments sur les matières en suspension. Soulier *et al.* (2011) ont mis en évidence que les molécules avec des faibles  $\log K_{\text{OW}}$  sont majoritairement présentes dans la phase dissoute.

Des filtres en fibre de verre de porosité 0,7 à 2,7  $\mu\text{m}$  ou des filtres à membrane de porosité 0,2 à 0,45  $\mu\text{m}$  sont souvent utilisés successivement afin d'éliminer progressivement les MES tout en évitant l'obturation du dispositif.

##### III.3.1.2 Extraction

L'extraction peut être réalisée en phase solide (SPE) ou liquide (LLE) mais c'est la SPE qui est la technique la plus appropriée pour l'analyse des eaux usées.

Les cartouches d'extraction en phase solide contiennent une phase adsorbante susceptible de retenir sélectivement les composés d'intérêt. Les autres éléments ou interférents ne sont pas retenus sur la phase adsorbante ou alors en sont décrochés lors d'une étape de rinçage. Les

composés d'intérêt sont ensuite élués de la phase adsorbante et récupérés dans un faible volume de solvant. Par rapport à la LLE, la SPE présente une meilleure sélectivité et une bonne reproductibilité et permet de réduire la consommation en solvant organique ainsi que le temps de préparation.

Les deux principaux paramètres pris en compte pour établir un protocole SPE sont la nature de la phase adsorbante et des solvants.

Une synthèse des conditions d'extraction par SPE publiées pour les effluents hospitaliers est présentée dans le tableau XV. Une synthèse concernant le cas des affluents et effluents de STEP est présentée en annexe 3 (tableau A3-I et II).

Tableau XV. **Conditions et techniques d'extraction appliquées à l'analyse des résidus de médicaments dans les effluents hospitaliers** (nombre entre parenthèses = nombre de composés étudiés).

Référence	Classe/famille molécules	Nature de la phase	pH de l'échantillon	Volume d'échantillon	Solvant de récupération
<b>Brown <i>et al.</i>, 2006</b>	antibiotiques (11)	Oasis <sup>®</sup> HLB (Waters)	9,5 ou 3,5	100 mL	MeOH (2 mL)
<b>Gómez <i>et al.</i>, 2006</b>	analgésiques/AINS (8), antibiotiques (3), antidépresseurs (2), $\beta$ -bloquants (2)	Oasis <sup>®</sup> HLB (Waters)	7	100 mL	MeOH (2 $\times$ 4 mL)
<b>Thomas <i>et al.</i>, 2007</b>	antibiotiques (9), anticancéreux (2)	Oasis <sup>®</sup> HLB (Waters)	acidifié	2 L	MeOH/acétate d'éthyle
<b>Lin <i>et al.</i>, 2008</b>	antibiotiques (60), $\beta$ -bloquants (5), antidépresseurs (3), AINS (12), lipolipémiant (5)	Oasis <sup>®</sup> HLB (Waters)	4	400 mL	MeOH (4 mL), MeOH-diéthylether (50:50, v/v) (4 mL)
<b>Lin <i>et al.</i>, 2009</b>	$\beta$ -bloquant (1), AINS (5), lipolipémiant (1)	Oasis <sup>®</sup> HLB (Waters)	7	250 mL	MeOH/H <sub>2</sub> O (50:50, v/v) (8 mL)
	antibiotiques (11)	Oasis <sup>®</sup> HLB (Waters)	4	250 mL	MeOH (4 mL)
<b>Watkinson <i>et al.</i>, 2009</b>	antibiotiques (28)	Oasis <sup>®</sup> HLB (Waters)	3	100 mL	MeOH (2 $\times$ 4 mL)
<b>Mulot, 2009</b>	antibiotique, $\beta$ -bloquant, glucocorticoïdes	Oasis <sup>®</sup> HLB (Waters)	7	50 mL	MeOH (2 $\times$ 4 mL)
<b>Mulot, 2009</b>	produits de contraste	Oasis <sup>®</sup> HLB (Waters)	7	10 mL	MeOH (2 $\times$ 4 mL)
<b>Mulot, 2009</b>	AINS	Isolute <sup>®</sup> ENV + (Interchim)	4	100 mL	MeOH (2 $\times$ 5 mL), acétate d'éthyle (2 $\times$ 5 mL)
<b>Mulot, 2009</b>	anticancéreux	Isolute <sup>®</sup> ENV + (Interchim)	4	100 mL	MeOH (2 $\times$ 5 mL)

Référence	Classe/famille molécules	Nature de la phase	pH de l'échantillon	Volume d'échantillon	Solvant de récupération
<b>Kovalova et al., 2009</b>	anticancéreux	Isolute <sup>®</sup> ENV+	11,2	50 mL	MeOH (4,5 mL)
<b>Lindberg et al., 2004</b>	antibiotiques (10)	C <sub>2</sub> /ENV+ (IST)	3	500 mL	MeOH/triéthylamine (95:5, v/v) (5 mL)
<b>Mullot, 2009</b>	antibiotique	Lichrolut <sup>®</sup> EN (VWR)	3	100 mL	MeOH/ACN/AF (20/75/5) (2 × 5 mL)
<b>Mullot, 2009</b>	anticancéreux	Lichrolut <sup>®</sup> EN (VWR)	7	100 mL	MeOH (6 mL), acétate d'éthyle (6 mL)
<b>Kosma et al., 2010</b>	AINS (5), hypolipémiants (2), antiépileptique	HR-P (Chromabond)	3	100 mL	acétate d'éthyle (2 × 5 mL)
<b>Seifrtová et al., 2008</b>	antibiotiques (4)	AccuBond II SAX en tandem avec Oasis <sup>®</sup> HLB	4,5	200 ml	MeOH (4 mL)
<b>Sim et al., 2011</b>	antibiotiques (10), AINS (6), antiépileptique	Oasis <sup>®</sup> HLB et MCX en tandem (Waters)	3	500 mL	MeOH (2 × 8 mL) pour Oasis HLB, MeOH + 5 % NH <sub>4</sub> OH (4 mL)

Le choix du type de phase est fonction des propriétés physico-chimiques des molécules étudiées. La phase la plus utilisée est la phase Oasis<sup>®</sup> HLB « Hydrophilic Lipophilic Balance » (Waters), constituée de groupements N-vinyl-pyrrolidone qui interagissent avec les groupements hydrophiles des molécules et de groupements divinyl-benzène qui interagissent avec les groupements hydrophobes des molécules. Ce type de phase permet de retenir un large spectre de molécules et de travailler dans une gamme étendue de pH (1 à 14). La phase Oasis<sup>®</sup> HLB est utilisée dans la majorité des études, particulièrement pour les analyses multi-résidus où les propriétés physico-chimiques des composés sont très différentes (Tableau XV).

D'autres phases polymériques sont utilisées comme la phase Isolute<sup>®</sup> ENV+ (copolymère de polystyrène-divinylbenzène hydroxylée), qui permet l'extraction des médicaments polaires, non retenus sur des phases C8 ou C18. La phase Oasis se présente également sous forme mixte, Oasis<sup>®</sup> MCX « Mixed mode Cation eXchange » avec des groupements « acide benzène-sulfonique » pour l'échange de cations et Oasis<sup>®</sup> MAX « Mixed mode Anion eXchange » avec des groupements « amine » pour l'échange d'anions.

Dans certaines études, pour améliorer la sélectivité et le rendement d'extraction, deux cartouches avec des propriétés différentes sont utilisées en tandem : par exemple, SAX et Oasis<sup>®</sup> HLB [Seifrtová et al., 2008] ou Oasis<sup>®</sup> HLB et MCX [Sim et al., 2011], pour l'extraction des antibiotiques.

A pH 4,5, les fluoroquinolones se présentent sous forme cationique par protonation du groupement amine pipérazinyle et ne sont pas retenues sur la cartouche SAX, alors qu'elles le sont sur le polymère de la phase adsorbante Oasis<sup>®</sup> HLB. La cartouche SAX permet de réduire les interférents de la matrice en adsorbant les matières humiques et la matière organique naturelle des eaux usées chargées négativement [Seifrtová et al., 2008].

Avant extraction, le pH de l'échantillon peut être ajusté (souvent acidifié, parfois alcalinisé), de façon à optimiser les échanges entre les solutés et la phase adsorbante. Ainsi, dans le cas de l'utilisation de supports mixtes Oasis<sup>®</sup> MCX, l'acidification de l'échantillon est nécessaire à l'ionisation des analytes basiques qui vont se lier aux groupements  $-SO_3^-$  et les composés acides non ionisés et neutres seront adsorbés par la phase polymérique.

Le solvant d'élution doit permettre d'éluer les molécules d'intérêt sans décrocher les interférents retenus sur la cartouche et non éliminés lors de la phase de rinçage. L'élution est généralement menée avec des solvants organiques comme le méthanol (MeOH), l'acétate d'éthyle ou l'acétonitrile (ACN), utilisés seuls ou en mélange. Le MeOH est le plus couramment employé.

Les éluats sont ensuite évaporés à sec sous azote et repris dans un solvant approprié à l'analyse chromatographique, souvent la phase mobile. Les facteurs de concentration les plus fréquents sont de 200 ou 500, correspondant à un volume d'échantillon de 100 ou 250 mL pour les effluents hospitaliers ou affluents de STEP et 500 mL ou 1 L pour les effluents de STEP.

La SPE est généralement effectuée de façon manuelle ou automatique en phase préparatoire à l'analyse chromatographique, notamment en raison de l'utilisation de larges volumes d'échantillon et de l'étape d'évaporation. Depuis quelques années sont apparus des dispositifs d'extraction « on-line », c'est-à-dire couplés à l'analyse chromatographique. L'étape d'évaporation est alors supprimée et les volumes d'échantillons sont réduits à la dizaine de mL [Chang *et al.*, 2010 ; Kovalova *et al.*, 2012]. Ces couplages SPE-analyse chromatographique apportent plusieurs avantages dont la réduction du volume d'échantillons, un gain de temps et la réduction de consommation de solvants organiques.

### *III.3.2 Techniques chromatographiques*

Les deux modes d'analyse les plus utilisés après l'étape d'extraction sont la chromatographie en phase gazeuse (CG) et la chromatographie en phase liquide (CL), soit à haute pression (CLHP) soit à ultra hautes pressions (UPLC, RRLC, U<sub>H</sub>PLC).

Un récapitulatif des conditions et des techniques d'analyse appliquées aux médicaments est présenté dans le tableau XVI dans le cas des effluents des hopitaux et dans le tableau A3-II en annexe 3 dans le cas des affluents et effluents de STEP.

**Tableau XVI. Conditions et techniques d'analyse des résidus de médicaments dans les effluents hospitaliers** (nombre entre parenthèses = nombre de composés étudiés).

Référence	Classe/famille molécules	Technique	Phase colonne	Phase mobile
<b>Lindberg <i>et al.</i>, 2004</b>	antibiotiques (10)	CL-SM/SM	Hydrosphere C <sub>18</sub> (YMC)	A: H <sub>2</sub> O + 0,1 % AF B: ACN + 0,1 % AF
<b>Gómez <i>et al.</i>, 2006</b>	antibiotiques, antidépresseurs, antiépileptique, β-bloquants (11)	CL-SM/SM	Purospher Star RP-18 (Merck)	A: ACN B: H <sub>2</sub> O + 0,1 % AF
	analgésiques, AINS (5)			A: ACN B: H <sub>2</sub> O
<b>Thomas <i>et al.</i>, 2007</b>	antibiotiques (9), anticancéreux (2)	CL-SM/SM	Atlantis C <sub>18</sub> (Waters)	A: H <sub>2</sub> O + 0,075 % AF B: ACN + 0,075 % AF
<b>Lin <i>et al.</i>, 2008</b>	antibiotiques (60), β-bloquants (5), antidépresseurs (3), AINS (12), lipolipémiant (5)	CL-SM/SM	Luna C <sub>18</sub> (Phenomenex)	A: H <sub>2</sub> O + 0,1 % AF B: MeOH + 0,1 % AF
<b>Lin <i>et al.</i>, 2009</b>	β-bloquant (1), AINS (5), lipolipémiant (1)	CL-SM/SM	ZORBAX Eclipse XDB-C <sub>18</sub> (Agilent)	A: H <sub>2</sub> O + 0,1 % AF B: MeOH + 0,1 % AF
	antibiotiques (11)			
<b>Sim <i>et al.</i>, 2011</b>	antibiotiques (10), antiépileptique	CL-SM/SM	ZORBAX Eclipse XDB-C18	A: H <sub>2</sub> O + 0,1 % AF B: ACN + 0,1 % AF
	AINS (6)			A: H <sub>2</sub> O + 0,1 % AAc. B: ACN + 0,1 % AAc
<b>Watkinson <i>et al.</i>, 2009</b>	antibiotiques (28)	CL-SM/SM	Synergo Hydro RP 50 (Phenomenex)	A: H <sub>2</sub> O + 0,1 % AF B: MeOH
<b>Mullot, 2009</b>	antibiotique, β-bloquant, glucocorticoïdes	CL-SM/SM	Nucléodur Pyramid (Macherey-Nagel)	A: H <sub>2</sub> O + 0,1 % AF B: ACN + 0,1 % AF
<b>Kovalova <i>et al.</i>, 2012</b>	antibiotiques, analgésiques, AINS, anticancéreux, β-bloquants.. (56)	CL-SM/SM	Atlantis T <sub>3</sub> (Waters)	A: H <sub>2</sub> O + 0,1 % AF B: MeOH
<b>Steger-Hartmann <i>et al.</i>, 1996</b>	anticancéreux (2)	CG-SM/SM	Permabond SE-52-DF (Macherey-Nagel)	Hélium
<b>Mullot, 2009</b>	anticancéreux	CG-SM/SM	VF-5ms (Varian)	Hélium
<b>Kosma <i>et al.</i>, 2010</b>	AINS (5), hypolipémiant (2)	CG-SM/SM	DB-5-MS (J&W Scientific)	Hélium

En CLHP, compte-tenu de la polarité de la majorité des médicaments et de leurs métabolites, les phases stationnaires utilisées sont des silices greffées avec des groupements alkyles (C<sub>8</sub>, C<sub>18</sub>). Les phases mobiles généralement utilisées sont des mélanges MeOH-eau ou ACN-eau, souvent acidifiés à un pH proche de 4 avec de l'acide acétique (AAc) ou de l'acide formique (AF). Cette acidification conditionne l'état d'ionisation de la molécule, permettant d'améliorer la séparation chromatographique et surtout de favoriser l'ionisation des molécules dans le spectromètre de masse. Les phases mobiles sont utilisées en mode gradient afin de permettre une élution complète de tous les composés contenus dans l'extrait.

Les techniques « ultra hautes pressions » utilisent des colonnes plus courtes avec des particules de plus faible diamètre (1,7 µm), générant des pertes de charge élevées dans le système chromatographique (> 500 bars) et nécessitant de ce fait des pompes dimensionnées. L'intérêt de l'UPLC est de réduire le temps d'élution des composés en apportant une meilleure résolution chromatographique [Petrovic *et al.*, 2006 ; Chang *et al.*, 2007 ; Xiao *et al.*, 2008 ; Batt *et al.*, 2008 ; Kasprzyk-Hordern *et al.*, 2009 ; Gracia-Lor *et al.*, 2010 ; Huerta-Fontela *et al.*, 2010 ; Herrero *et al.*, 2012 ; Gros *et al.*, 2012, cf. tableau A3-II en annexe 3].

### III.3.3 Détection par spectrométrie de masse

La CLHP était initialement associée à une détection par photométrie moléculaire UV-visible ou par fluorimétrie si le composé d'intérêt possédait des propriétés optiques adaptées [Seifrtová *et al.*, 2008 ; Mullot, 2009]. Cependant, ces techniques de détection ne sont pas spécifiques et donc peu adaptées à l'analyse des eaux usées contrairement à la spectrométrie de masse.

La spectrométrie de masse repose sur l'ionisation suivie ou non de la fragmentation d'une molécule avec analyses des rapports masse sur charge (m/z) des ions générant le signal mesuré. Le mode le plus simple correspond à l'analyse d'un ion qui peut être l'ion moléculaire et permet la quantification d'analytes présents dans des matrices simples, comme l'eau du robinet. La spectrométrie de masse en tandem (SM/SM) permettant de confirmer l'identité des molécules dosées est préférée pour des mélanges complexes.

La SM/SM consiste à sélectionner un ion par une première spectrométrie de masse (SM), de le fragmenter au niveau d'une cellule de collision remplie d'un gaz inerte (argon), puis d'effectuer une seconde spectrométrie de masse (SM/SM) sur les fragments générés. L'ion fragment le plus intense est utilisé pour la quantification (transition 1). Un deuxième ion fragment est utilisé comme critère de confirmation de l'identité de la molécule (transition 2). D'après la Décision 2002/657/EC de la commission européenne [CE, 2002], relative à l'analyse quantitative de résidus organiques, un minimum de quatre points d'identification est nécessaire pour une technique CL-SM/SM : le temps de rétention de l'analyte en comparaison à une référence, les deux transitions et le rapport de ces deux transitions. La SM/SM est souvent appliquée en utilisant une source d'ionisation par électrospray (ESI) en mode positif ou négatif [Petrovic *et al.*, 2006].

Une difficulté particulière des dosages de traces dans des milieux chargés comme les eaux usées est l'effet de matrice. Celui-ci correspond généralement à une atténuation du signal bien qu'une surexpression puisse se produire dans certains cas.

La diminution du signal peut être due :

- à l'ionisation des composés de la matrice provoquant une augmentation du niveau de la ligne de base qui masque les composés ciblés ;

- une compétition entre les analytes et les interférents dans la source au moment de l'ionisation réduisant l'efficacité d'ionisation des analytes [Gómez *et al.*, 2006].

Gros *et al.* (2006) décrivent un effet de matrice compris entre 40 % et 60 % en ionisation négative et supérieur à 60 % en mode positif pour les affluents de STEP. Pour Vieno *et al.* (2006), la suppression du signal atteint jusqu'à 40 % pour les échantillons d'affluent de STEP.

Ces effets de diminution de signal peuvent être atténués :

- en appliquant une méthode d'extraction sélective et en incluant des étapes de purification de l'échantillon pendant la SPE pour enlever les composés interférents ;
- en diluant l'extrait final.

Les « effets de matrice » ne pouvant être totalement éliminés, différentes approches ont été développées pour les compenser lors d'analyses quantitatives :

- l'ajout de standards internes ou étalons internes en quantité connue avant l'extraction. Ils doivent être chimiquement équivalents aux composés d'intérêt pour subir de la même façon les effets de matrice. Le meilleur étalon interne correspond à la molécule radiomarquée du composé analysé (ex : aténolol-d<sub>7</sub>). Cependant, ce type de molécule n'est pas toujours disponible et présente un coût très élevé ;
- la méthode des ajouts dosés consistant à séparer l'échantillon en plusieurs aliquots dont un sera analysé directement et les autres seront surchargés en concentrations croissantes du composé d'intérêt avant l'analyse. L'ajout de la molécule directement dans l'échantillon permet de tenir compte des effets liés à la matrice mais cette technique suppose un minimum de quatre analyses pour un seul dosage.

#### III.3.4 Validation de la méthode analytique

Les différents critères de validation à étudier sont les suivants :

- Les limites instrumentales de détection (LID) et de quantification (LIQ) qui correspondent aux plus petites quantités injectées qui peuvent être respectivement détectées et quantifiées par le système analytique utilisé. Elles sont déterminées par un rapport signal/bruit de 3 et 10 respectivement, après injection de points de gamme de faibles concentrations dans la phase mobile ;
- Les limites de détection (LD) et de quantification (LQ) qui correspondent aux plus petites concentrations mesurées dans un échantillon ayant subi l'ensemble du protocole analytique et qui peuvent être détectées ou quantifiées. Ces limites prennent en compte les performances de la méthode dans sa totalité. Dans cette étude, elles sont mesurées à partir d'échantillons dopés à des concentrations environnementales pertinentes (quelques ng/L) subissant l'ensemble du protocole (extraction, concentration, analyse). Comme les limites instrumentales, elles correspondent à un rapport signal/bruit de 3 et 10 respectivement ;
- La linéarité qui correspond à la proportionnalité entre le signal et les quantités injectées, est évaluée à partir d'une gamme de concentration comportant, au minimum, 5 points de concentrations différentes et suppose une ordonnée à l'origine non significativement différente de 0 ;
- La précision, qui correspond à la dispersion des mesures effectuées sur un même échantillon. La répétabilité est étudiée par des conditions opératoires identiques montrant la variabilité intra-jour et la reproductibilité en conditions opératoires différentes indiquant la variabilité inter-jour.
- La justesse, qui correspond à l'étroitesse de l'accord entre la moyenne de plusieurs valeurs obtenues et la valeur théorique de la concentration d'une solution échantillon.

En plus de ces critères, sont étudiés le rendement d'extraction et l'effet de matrice évalués conjointement lors de la mise au point du protocole d'extraction.

- Le rendement, correspondant à l'efficacité du protocole d'extraction, est évalué par comparaison du signal obtenu pour une solution aqueuse dopée et extraite à celui obtenu pour une solution témoin méthanolique à la même concentration.
- L'effet de matrice est évalué par comparaison du signal obtenu pour une solution échantillon dopée après extraction à celui obtenu pour une solution témoin méthanolique à la même concentration.

- L'efficacité, qui correspond à la prise en compte du rendement d'extraction et de l'effet de matrice, est évaluée par comparaison du signal obtenu pour une solution échantillon dopée puis extraite à celui obtenu pour une solution témoin méthanolique à la même concentration.

Le tableau XVII présente des valeurs rapportées pour les paramètres de validation de méthodes de dosage de résidus de médicaments dans les effluents hospitaliers ou les affluents de STEP.

Pour les analyses multi-résidus, le protocole d'extraction ne peut être optimisé pour chaque molécule et les rendements d'extraction sont compris entre 30 % et 120 %.

Les LQ varient de quelques dixièmes de ng/L à quelques centaines de ng/L et la répétabilité est inférieure à 15 %.

**Tableau XVII. Paramètres de validation des méthodes analytiques pour le dosage des résidus de médicaments dans les effluents des hôpitaux et les affluents de STEP.**

Référence	Nombre de molécules	Rendement (%)	Matrice/Conc.	LID (pg injectés)	LD (ng/L)	LQ (ng/L)	Répétabilité d'injection (%)	Répétabilité méthode (%)
<b>Lindberg <i>et al.</i>, 2004</b>	10 antibiotiques	48 - 90	eaux usées dopées à 2,5 µg/L	/	/	/	< 10 (n = 5)	/
<b>Brown <i>et al.</i>, 2006</b>	11 antibiotiques	20 - 180	/	/	10 - 20	/	/	/
<b>Gómez <i>et al.</i>, 2006</b>	16 médicaments	76 - 113	eaux usées dopées à 1 µg/L	2 - 27	4 - 47	11 - 132	/	0,3 - 4,9 (n = 4)
<b>Lin <i>et al.</i>, 2009</b>	20 médicaments	91 - 142	eau désionisée, effluent hospitalier à 500 ng/L	/	0,5 - 10	/	/	0,9 - 8,7 (n = 3)
<b>Kosma <i>et al.</i>, 2010</b>	9 médicaments	44 - 101 46 - 96	eaux usées à 0,5 µg/L à 5 µg/L	/	14 - 184	/	5,4 - 12,4 (n = 5)	/
<b>Sim <i>et al.</i>, 2011</b>	24 médicaments	60 - 120	eaux usées	/	/	1 - 122	/	/
<b>Gros <i>et al.</i>, 2006</b>	29 médicaments	50 - 115	eaux usées à 10 µg/L	2 - 200	2 - 60	6 - 160	0,2 - 6 (n = 5)	1 - 12 (n = 3)
<b>Vieno <i>et al.</i>, 2006</b>	8 médicaments	32 - 108	eaux usées à 2 µg/L	/	/	3,5 - 163	< 7 (n = 4)	/
<b>Chang <i>et al.</i>, 2007</b>	6 glucocorticoïdes	73 - 99	eaux usées (affluent)	/	/	0,08 - 0,2	/	/
<b>Xiao <i>et al.</i>, 2008</b>	20 antibiotiques	80 - 127	eaux usées (affluent)	0,2 - 3,3	1,6 - 50	/	/	2,8 - 10 (n = 3)
<b>Gracia-Lor <i>et al.</i>, 2010</b>	20 médicaments	70 - 120	eaux usées (affluent)	/	/	8,6 - 900	/	1 - 8 (n = 5)
<b>Martínez-Bueno <i>et al.</i>, 2012</b>	50 médicaments	55 - 120	eaux usées (affluent)	/	/	0,2 - 500	2 - 12 (n = 5)	/
<b>Gros <i>et al.</i>, 2012</b>	81 médicaments	40 - 150	eaux usées (affluent)	0,01 - 12,5	0,6 - 50	0,7 - 140	< 6 (n = 5)	1 - 15 (n = 3)
<b>Castiglioni <i>et al.</i>, 2005</b>	21 médicaments	31 - 131	eaux usées (affluent)	/	/	/	< 15 (n = 5)	< 8 (n = 5)
<b>Herrero <i>et al.</i>, 2012</b>	9 glucocorticoïdes	88 - 97	eaux usées (affluent)	/	7,5	/	/	2 - 8 (n = 3)

## IV. Principe de l'échantillonnage à l'aide de POCIS et mode d'utilisation

### IV.1 Principe d'échantillonnage à l'aide de POCIS

Le principe de l'accumulation des contaminants dans les POCIS est basé sur celui des SPMDs décrit par Huckins *et al.* (1993, 2002). Trois régimes d'accumulation des molécules sont distingués pendant l'exposition des POCIS :

- une première phase intégrative dans le temps avec une cinétique d'accumulation linéaire. La fin de cette phase est estimée par le temps qualifié de « demi-vie » par les auteurs,  $t_{1/2}$  (jours), et qui correspond au temps pour lequel la concentration adsorbée sur la phase est égale à la moitié de celle mesurée à l'équilibre ;
- une deuxième phase correspondant à un régime curvilinéaire ;
- une troisième phase correspondant à un équilibre thermodynamique des concentrations entre l'échantillonneur et le milieu à échantillonner (Figure 31).

Les durées des phases dépendent des molécules échantillonnées et des conditions d'exposition.

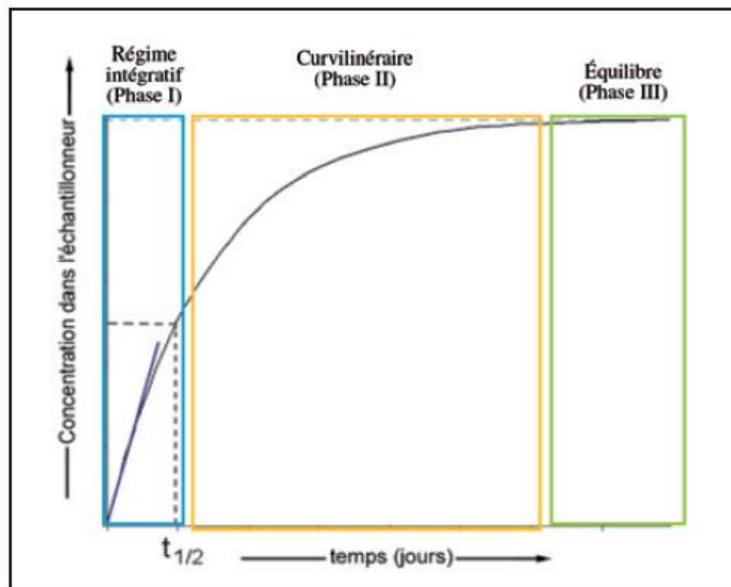


Figure 31. Profil cinétique d'accumulation d'une molécule dans la phase adsorbante d'un POCIS [Vrana *et al.*, 2005].

Selon Alvarez *et al.* (2004), les cinétiques d'échange entre l'échantillonneur passif et l'eau peuvent être modélisées par l'équation [4] suivante :

$$C_{\text{POCIS}}(t) = C_{\text{eau}} \times \frac{k_U}{k_e} \times (1 - \exp(-k_e \times t)) \quad \text{Eq [1]}$$

avec

$C_{\text{POCIS}}$  ( $\mu\text{g/g}$ ) : concentration de l'analyte contenu dans la phase du POCIS après incubation,

$C_{\text{eau}}$  ( $\mu\text{g/L}$ ) : concentration de l'analyte dans l'eau,

$k_U$  (L/g/jour) : constante cinétique d'accumulation,

$k_e$  (1/jour) : constante cinétique de désorption de l'analyte,

$t$  (jours) : durée d'exposition.

Durant la phase intégrative, l'accumulation des analytes est linéaire en fonction du temps. La constante de désorption  $k_e$  est jugée négligeable par rapport à la constante d'accumulation  $k_U$  et l'équation [1] se simplifie comme suit [Alvarez *et al.*, 2004, 2007] :

$$C_{\text{POCIS}}(t) = C_{\text{eau}} \times k_U \times t \quad \text{Eq [3]}$$

En tenant compte de la masse d'adsorbant contenue dans le POCIS  $M_{\text{POCIS}}$  (g), l'équation [3] est modifiée en introduisant le coefficient d'échantillonnage  $R_S$  (L/jour):

$$C_{\text{POCIS}}(t) = \frac{C_{\text{eau}} \times R_S \times t}{M_{\text{POCIS}}} \quad \text{Eq [4]} \quad \text{avec } R_S = k_U \times M_{\text{POCIS}} \quad \text{Eq [5]}$$

Le coefficient d'échantillonnage  $R_S$  est décrit comme le volume d'eau épuré d'un analyte par unité de temps d'exposition. Ce paramètre est spécifique d'un composé et des conditions d'exposition du POCIS mais indépendant des concentrations de l'analyte dans le milieu échantillonné [Alvarez, 1999].

Alvarez (1999) a étudié l'accumulation de l'atrazine, du diazinon et du 17 $\alpha$ -éthynylestradiol, en immergeant des POCIS (configuration « générique ») dans de l'eau désionisée dopée à 1,4  $\mu\text{g/L}$ . Il montre que l'accumulation des molécules est toujours en phase linéaire après 28 jours d'exposition, et que la phase adsorbante du POCIS fonctionne selon le principe d'un « puits » de contaminants (adsorption des composés d'intérêt sans saturation).

Ainsi, durant la phase linéaire, il est possible d'estimer la concentration moyenne dans l'eau d'incubation à partir de la concentration mesurée dans l'échantillonneur et sous réserve de connaître la constante  $R_S$  de la molécule recherchée :

$$C_{\text{eau}} = \frac{C_{\text{POCIS}} \times M_{\text{POCIS}}}{R_S \times t} \quad \text{Eq [4]}$$

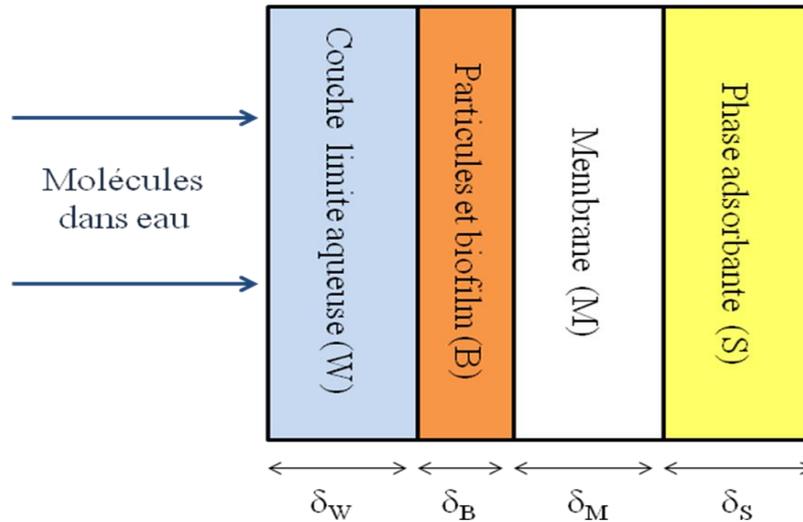
Selon Huckins *et al.* (2002), l'utilisation de l'équation [4] est valide pour des périodes d'exposition inférieures au  $t_{1/2}$  estimé par  $\ln(2)/k_e$ .

L'accumulation des molécules organiques dans les POCIS est le résultat de transferts successifs (Figure 32) :

→ Les analytes dissous dans l'eau doivent d'abord traverser la couche limite aqueuse (W) résultant de frictions entre l'eau et la surface de l'échantillonneur. L'épaisseur de cette couche limite est dépendante du régime hydraulique au niveau de l'échantillonneur : de ce fait, les conditions de traversée de la couche limite font partie des paramètres influant sur les valeurs de  $R_S$ . Booij *et al.* (1998) ont observé que les coefficients d'échantillonnage pour les SPMD et les molécules apolaires (HAP, PCB) étaient 3 fois plus faibles dans des conditions de faible turbulence ;

→ Après la couche limite aqueuse, les analytes doivent traverser une couche composée de particules ou de biofilm à la surface de la membrane (B) et la matrice polymérique de la membrane (M) ;

→ Les analytes sont ensuite transférés de la membrane vers la phase adsorbante par un phénomène concentration-dépendant à travers la couche limite associée à la face interne de la membrane [Alvarez *et al.*, 2004].



**Figure 32. Schéma des barrières contrôlant le transfert d'un analyte vers la phase adsorbante du POCIS.  $\delta$  = épaisseur de chaque barrière.**

La couche limite interne entre la face interne de la membrane et la phase adsorbante n'est pas représentée sur ce schéma.

Le transport de l'analyte à travers la membrane microporeuse en PES est complexe en raison des deux modes de transfert possibles : soit à travers les pores de la membrane remplis d'eau, soit par diffusion au sein du matériau constituant la membrane. L'épaisseur moyenne de la membrane en PES hydratée est de 130  $\mu\text{m}$  et le volume estimé des pores représente 76,5 % du volume total [Alvarez *et al.*, 2004].

La résistance globale ( $R_0$ ) au transfert de masse d'un analyte est la somme des résistances liées à chaque barrière et est donnée par l'équation suivante [Huckins *et al.*, 2002] :

$$R_0 = \frac{\delta_W}{D_W} + \frac{\delta_B}{D_B K_{BW}} + \frac{\delta_M}{D_M K_{MW}} \quad \text{Eq [6]}$$

Où  $\delta$ ,  $D$  et  $K$  sont respectivement l'épaisseur, le coefficient de diffusion et le coefficient de partage relatifs à chaque barrière.

D'après Huckins *et al.* (2002, 2006), la détermination du  $R_S$  varie selon que l'accumulation est sous contrôle de la couche limite aqueuse (W) ou sous contrôle de la membrane (M).

→ Sous contrôle de la couche limite aqueuse,  $R_S$  est égal à :

$$R_S = \frac{D_W}{\delta_W} \times A \quad \text{Eq [7]}$$

où  $D_W$  est le coefficient de diffusion aqueuse ( $\text{m}^2/\text{s}$ ),  $\delta_W$  l'épaisseur de la couche limite (m) et  $A$  la surface de la membrane de l'échantillonneur ( $\text{m}^2$ ).

→ Sous contrôle de la membrane,  $R_S$  est égal à :

$$R_S = \frac{D_M}{\delta_M} \times K_{MW} \times A \quad \text{Eq [8]}$$

où  $D_M$  est le coefficient de diffusion dans la matrice de la membrane ( $\text{m}^2/\text{s}$ ),  $\delta_M$  l'épaisseur de la membrane (m),  $K_{MW}$  le coefficient de partage membrane-eau et  $A$  la surface de la membrane de l'échantillonneur ( $\text{m}^2$ ).

- Le contrôle de l'accumulation par la couche limite aqueuse est généralement illustré par une augmentation des  $R_S$  quand la turbulence de l'eau augmente à la surface de la membrane. Dans ce cas, l'épaisseur de la couche limite diminue, ce qui réduit la résistance au transfert de masse et entraîne ainsi une augmentation du  $R_S$ . La turbulence réduit probablement l'épaisseur de la couche limite interne associée à la phase adsorbante du POCIS, mais cet effet n'est pas différencié de l'effet de la couche limite externe. Cet effet peut être différent entre les couches limites externes (membrane) et internes (phase adsorbante) à cause de l'effet tampon de la membrane et du système entourant le POCIS [Alvarez *et al.*, 2004, 2007].

Le coefficient de diffusion dans l'eau ( $D_W$ ) peut être calculé par le modèle de Hayduk et Laudie (1974) :

$$D_W = \frac{13.26 \times 10^{-5}}{(\eta_W^{1.14} \times V_B^{0.589})} \quad \text{Eq [9]}$$

Où  $\eta_W$  est la viscosité de l'eau pour une température spécifique (kg/s/m), inversement proportionnelle à la température et  $V_B$  est le volume molaire de l'analyte (L/mol). Ainsi, les  $D_W$  des analytes dans la couche limite aqueuse sont directement proportionnels à la température, une modification de la température influencera le transfert par modification de la viscosité de l'eau.

En se basant sur cette relation, Alvarez *et al.* (2004) ont calculé les valeurs de  $D_W$  pour plusieurs composés testés à 10, 20 et 30°C et montrent que les  $D_W$  augmentent d'un facteur 1,75 entre 10°C et 30°C. En utilisant ces valeurs et la relation entre  $D_W$  et  $R_S$  (Eq [7]), ils concluent qu'une augmentation d'un facteur 2 des  $D_W$  serait corrélée à une augmentation de 50 % des  $R_S$  entre 10 et 30°C.

Quand la turbulence augmente, la résistance au transfert de masse au niveau de la couche limite diminue jusqu'à devenir négligeable devant le transport à travers la membrane en PES, qui devient alors le facteur limitant de l'accumulation par le POCIS.

- Sous le contrôle de la membrane, le  $R_S$  d'un analyte ne sera pas modifié par une augmentation de la turbulence à la surface de la membrane, en supposant la température et le biofouling constant [Alvarez *et al.*, 2007], mais pourra être influencé par les variations de température.

## IV.2 Paramètres influençant le coefficient d'échantillonnage

### IV.2.1 Paramètres liés à la constitution du POCIS

#### IV.2.1.1 Membrane

Le choix du type et de la nature de la membrane est important car il va influencer le coefficient d'échantillonnage ( $R_S$ ) et déterminer la taille des particules exclues.

Au cours de ces premiers travaux sur les POCIS, Alvarez (1999) a évalué différents types de membrane : en polyéthylène de basse densité (PEBD), en polyfluorure de vinylidène (PVDF), en cellulose régénérée, en Nylon 6,6, en polypropylène hydrophile et en polyéthersulfone (PES) afin de choisir le type le plus approprié pour l'accumulation des contaminants organiques polaires. Les propriétés des différentes membranes sont présentées en annexe 4 (tableau A4-I).

Ces membranes ont été utilisées dans la fabrication de POCIS de type « générique » avec une phase adsorbante triphasique. Les dispositifs ont été exposés dans de l'eau dopée avec du  $17\alpha$ -éthynylestradiol, du diazinon et de l'atrazine pendant une semaine.

Après avoir déterminé les concentrations des analytes dans la phase, il est apparu que les membranes en PEBD et en PVDF, de nature hydrophobe, n'avaient pas d'affinité suffisante avec les composés testés. La cellulose régénérée, membrane hydrophile communément utilisée pour la dialyse a été écartée en raison de sa biodégradabilité. Enfin, le Nylon 6,6 et le polypropylène hydrophile n'ont pas été suffisamment résistants pour des expositions prolongées. A l'inverse, le type PES a permis d'obtenir une accumulation élevée des analytes, un biocolmatage superficiel minimal et une durabilité adéquate pour l'échantillonnage intégratif sur le long terme [Alvarez, 1999]

Zhang *et al.* (2008) ont comparé les performances des POCIS fabriqués avec des membranes en PES (pores de  $0,1 \mu\text{m}$  de diamètre) ou en polysulfone (PS) (pores de  $0,2 \mu\text{m}$  de diamètre) et contenant 100 mg de phase adsorbante Oasis<sup>®</sup> HLB. Ils ont observé que les valeurs de  $R_S$  obtenues pour les 4 molécules étudiées (bisphénol A, estrone,  $17 \beta$ -estradiol,  $17\alpha$ -éthynylestradiol) étaient comprises entre  $0,033 \text{ L/j}$  et  $0,048 \text{ L/j}$  pour les membranes en PES, et entre  $0,004 \text{ L/j}$  et  $0,017 \text{ L/j}$  pour les membranes en PS. La membrane en PES donnant des  $R_S$  significativement supérieurs a donc été sélectionnée.

La surface totale d'exposition de la membrane est également un paramètre important. Les premiers POCIS ont été fabriqués avec une surface d'échange de  $18 \text{ cm}^2$  et une masse d'adsorbant de 100 mg, soit une surface d'échange par masse d'adsorbant de  $180 \text{ cm}^2/\text{g}$  [Alvarez *et al.*, 2004]. Des membranes et des anneaux plus larges ont ensuite été utilisés pour augmenter la surface d'échange ( $41 \text{ cm}^2$ ) tout en gardant le même rapport de surface par masse d'adsorbant, en augmentant la masse d'adsorbant à 200 mg [Alvarez *et al.*, 2005].

Zhang *et al.* (2008) ont testé des POCIS avec 3 surfaces d'exposition différentes  $5,72$ ;  $11,33$  et  $22,89 \text{ cm}^2$  et ont montré que les valeurs de  $R_S$  étaient proportionnelles à la surface d'exposition des échantillonneurs pour les 4 molécules étudiées.

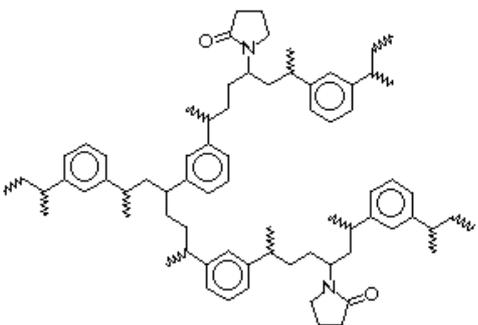
Actuellement, les POCIS conventionnels présentent un diamètre de membrane exposée de  $5,4 \text{ cm}$ , soit une surface totale d'exposition de  $45,8 \text{ cm}^2$  et contiennent 200 mg de phase adsorbante équivalent à une surface totale d'exposition par masse d'adsorbant de  $229 \text{ cm}^2/\text{g}$ .

#### IV.2.1.2 Phase adsorbante

Au cours de ses premiers travaux sur les POCIS, Alvarez (1999) montre que la phase Isolute ENV+ (polymère de polystyrene-divinylbenzène hydroxylé) offre des recouvrements de 107,6 % pour le 17 $\alpha$ -éthinylestrodiol et de 100,9 % pour l'atrazine et que l'Ambersorb 1500 (adsorbant carboné, Supelco Inc.) présente une capacité d'adsorption supérieure pour ces mêmes composés, mais des recouvrements plus faibles de 65 % et 92,3 % respectivement pour l'17 $\alpha$ -éthinylestrodiol et l'atrazine. La combinaison de l'Isolute ENV+ et de l'Ambersorb 1500 dans un mélange 20:80 (masse/masse), déposée sur un copolymère de polystyrene-divinylbenzène S-X3 correspondant au mélange tri-phasique a donné des résultats supérieurs aux résines individuelles pour l'accumulation et le recouvrement des trois molécules testées. La stabilité des analytes fixés sur la phase a été confirmée après une période de 28 jours.

Certaines molécules organiques ont tendance à se lier fortement au mélange tri-phasique et nécessitent l'utilisation d'adsorbants alternatifs [Alvarez *et al.*, 2004]. L'adsorbant alternatif retenu par Alvarez *et al.* (2004) est la phase Oasis<sup>®</sup> HLB dont les propriétés sont présentées dans le tableau XVIII.

**Tableau XVIII. Propriétés de la phase adsorbante Oasis<sup>®</sup> HLB (Hydrophilic Lipophilic balance) [Waters, 2012]**

	Formule développée	Propriétés
Oasis <sup>®</sup> HLB (Hydrophilic Lipophilic Balanced)		Surface spécifique : 810 m <sup>2</sup> /g ; Diamètre moyen des pores: 80 Å ; Diamètre moyen des particules: 60 μm ; Volume total des pores : 1,3 cm <sup>3</sup> /g ; Forces d'attraction contrôlant la rétention du soluté ou sa liaison avec les surfaces internes de la phase adsorbante : liaisons π-π, électrostatiques et hydrogènes.

La capacité d'adsorption de la phase Oasis<sup>®</sup> HLB et le taux de récupération ont été évalués par Alvarez *et al.*, (2004) pour 4 produits (azithromycine, fluoxétine, levothyroxine et oméprazole) et par Zhang *et al.* (2008) pour 9 principes actifs (sulfaméthoxazole, propranolol, diclofénac, indométhacine, acide méclofénamique, carbamazépine, meberverine, tamoxifène, thioridazine) : les taux de récupération rapportés par les auteurs sont supérieurs à 80 %.

Li *et al.* (2011) ont évalué les phases Oasis mixtes, Oasis<sup>®</sup> MCX et Oasis<sup>®</sup> MAX présentées précédemment (paragraphe III.3.1) afin d'évaluer l'intérêt d'ajouter des interactions ioniques pour l'adsorption des molécules polaires ionisables. Ces phases mixtes n'ont pas permis d'améliorer les R<sub>s</sub> par rapport à ceux obtenus avec la phase Oasis<sup>®</sup> HLB. Ainsi, pour le propranolol à pH 9 (composé basique), le R<sub>s</sub> est de 0,596 L/j pour le POCIS-HLB et de 0,437 L/j pour le POCIS-MCX. De même, pour le naproxène à pH 3 (composé acide), le R<sub>s</sub> est 1,18 L/j pour le POCIS-HLB et de 0,749 L/j pour le POCIS-MCX.

Bäuerlein *et al.* (2012) ont étudié l'adsorption de 10 molécules organiques polaires chargées ou neutres sur 5 phases Oasis<sup>®</sup> différentes HLB, MCX, MAX, WCX, WAX en déterminant le coefficient de distribution adsorbant-eau ( $K_D$ , L/kg), qui est défini comme le rapport entre la concentration du soluté dans l'adsorbant ( $C_S$ , µg/kg) et celle dans la phase aqueuse ( $C_W$ , µg/L). En parallèle, ils ont modélisé l'adsorption selon l'équation de Langmuir :

$$C_S = \frac{K_L \times C_{\max} \times C_W}{1 + K_L \times C_W} \quad \text{Eq [10]}$$

qui suppose que l'adsorbant présente un nombre limité de sites d'adsorption avec une affinité similaire, permettant de définir une concentration maximale dans l'adsorbant ( $C_{\max}$ , mmol/kg). Le paramètre  $K_L$  est la constante reflétant l'affinité de l'adsorption (L/mmol).

La comparaison des  $C_{\max}$  entre les différentes molécules étudiées indique que les interactions apolaires (de van der Waals ou  $\pi$ - $\pi$ ) sont prépondérantes pour l'adsorption sur la phase Oasis<sup>®</sup> HLB et que les groupements donneurs ou accepteurs d'hydrogène sont moins importants. La comparaison des  $K_L$  montre que les groupements aromatiques favorisent l'adsorption sur la phase HLB. Ils concluent que la phase Oasis<sup>®</sup> HLB dispose de l'affinité d'adsorption la plus élevée pour les composés neutres. Pour ces composés, les interactions de van der Waals, apparaissent être le facteur prédominant déterminant l'adsorption, plus que les liaisons hydrogènes, alors que les interactions de Coulomb semblent déterminantes pour les composés ioniques.

#### IV.2.2 Paramètres environnementaux

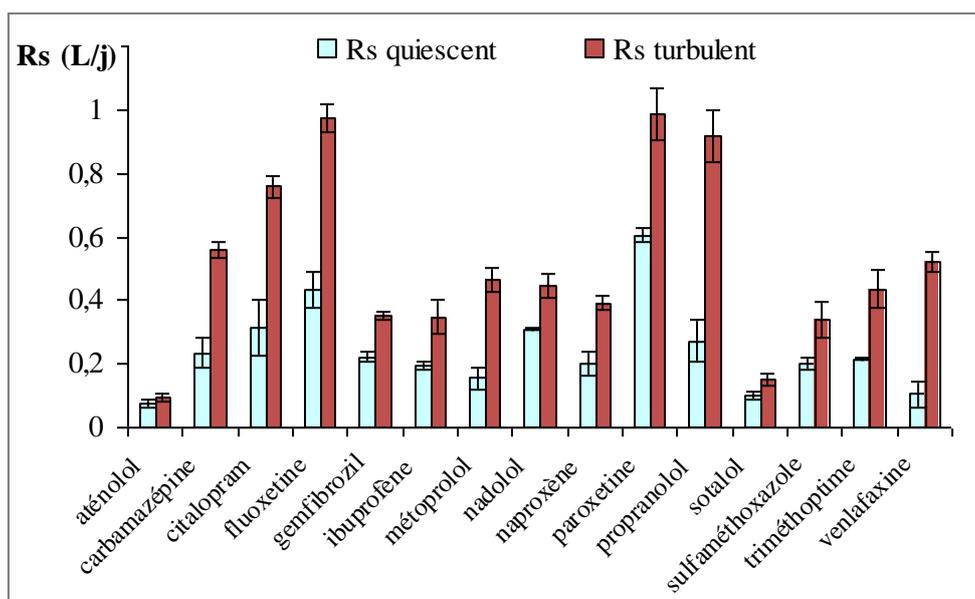
Comme précisé dans le paragraphe IV.1, le  $R_S$  est influencé par les paramètres environnementaux, notamment le régime hydraulique et la température. Le pH peut agir en modifiant les caractéristiques physicochimiques des molécules, notamment celles présentant des fonctions ionisables. Enfin, les matières dissoutes et les développements biologiques peuvent engendrer un colmatage des membranes et le développement d'un biofilm susceptible de modifier le transfert de l'analyte de l'eau vers la phase adsorbante du POCIS.

##### IV.2.2.1 Le régime hydraulique

Alvarez *et al.* (2004) ont déterminé les  $R_S$  pour l'azithromycine, la fluoxétine, la lévothyroxine et l'oméprazole et noté une multiplication d'un facteur 4 à 7 du  $R_S$  entre un milieu non agité et un milieu turbulent avec des valeurs respectives comprises entre 0,007 L/j et 0,021 L/j (milieu non agité) et entre 0,003 L/j et 0,120 L/j (milieu agité).

MacLeod *et al.* (2007) montrent que les valeurs de  $R_S$  de 25 médicaments sont comprises entre 0,040 L/j et 2,46 L/j ( $n = 3$  POCIS) en milieu turbulent et entre 0,016 L/j et 0,223 L/j ( $n = 3$  POCIS) en milieu quiescent. L'augmentation des  $R_S$  en milieu turbulent est significative pour 13 des 25 analytes.

Li *et al.* (2010a) ont conduit la même étude que MacLeod *et al.* (2007) sur 15 médicaments et observent une augmentation d'un facteur 1 à 5 selon les composés entre un milieu agité ou quiescent (Figure 33).



**Figure 33.** Coefficients d'échantillonnage Rs (L/j) déterminés pour différents médicaments en condition de régime hydraulique quiescent ou turbulent [Li *et al.*, 2010a].

Dans une autre étude portant sur 12 médicaments, les mêmes auteurs (Li *et al.*, 2010b) ont étudié la quantité accumulée au sein du POCIS après incubation pendant 21 jours dans 4 canaux d'effluents de STEP avec des vitesses de courant de 2,6; 5,5; 15 et 37 cm/s.

Les résultats révèlent que l'augmentation de la vitesse de l'eau augmente la masse accumulée sur la phase du POCIS pour la plupart des composés étudiés (Tableau XIX). Ceci n'est pas vérifié pour l'aténolol mais est très significatif pour le triméthopime, la carbamazépine, le métoprolol ou le propranolol (facteur 1 à 3 entre les 2 vitesses extrêmes).

**Tableau XIX.** Quantité moyenne (ng/POCIS) retrouvée sur les POCIS après implantation 21 jours dans 4 canaux d'effluent d'eaux usées circulant à des vitesses de 2,6 ; 5,5 ; 15 et 37 cm/s [Li *et al.*, 2010b].

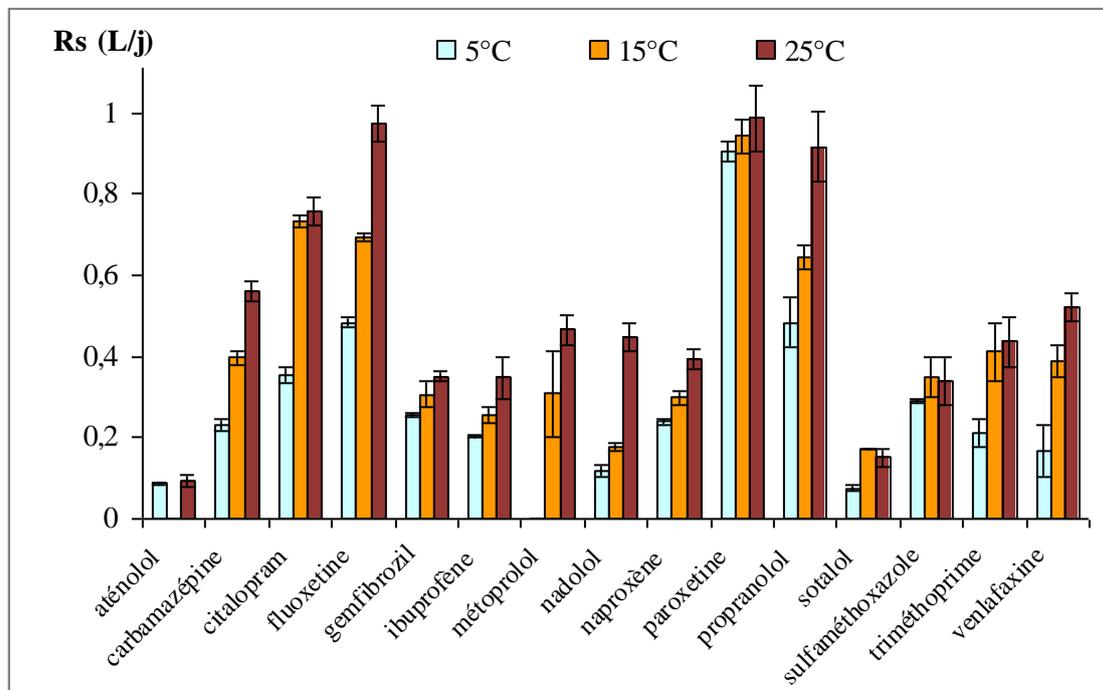
Quantité (ng/POCIS)	Vitesse				log K <sub>ow</sub>
	2,6 cm/s (n = 2)	5,5 cm/s (n = 2)	15 cm/s (n = 2)	37 cm/s (n = 1)	
acétaminophène	9	10	13	14	0,46
sulfapyridine	100	102	100	124	0,35
sulfaméthoxazole	160	172	183	213	0,89
triméthopime	532	644	704	1 830	0,91
carbamazépine	1 440	1 540	1 590	2 020	2,45
naproxène	746	727	750	879	3,18
ibuprofène	337	358	382	432	3,97
gemfibrozil	18	23	27	31	4,77
aténolol	354	375	313	351	0,16
sotalol	199	213	221	233	0,24
métoprolol	602	621	714	876	1,88
propranolol	580	616	765	927	3,48

L'augmentation de la valeur des  $R_S$  avec l'augmentation de la vitesse de l'eau suggère le contrôle de l'accumulation par la couche limite [Alvarez *et al.*, 2004, 2007]. Cependant, cet effet varie selon le composé et apparaît plus important pour les molécules hydrophobes dans l'étude de Li *et al.* (2010b).

#### IV.2.2.2 La température de l'eau

Togola et Budzinski (2007) observent une augmentation de la valeur du  $R_S$  quand la température augmente de 15°C à 21°C pour 15 médicaments sur 16 étudiés, l'effet n'étant pas observé pour la carbamazépine.

Les expériences de calibrage de POCIS en laboratoire effectuées par Li *et al.* (2010a) révèlent également que les valeurs de  $R_S$  augmentent d'un facteur 1 à 4 entre 5 et 25°C et d'un facteur 1 à 2,5 entre 5 et 15°C et entre 15 et 25°C (Figure 34). Les différences de  $R_S$  sont statistiquement significatives ( $p < 0,05$  ; test de student) entre 5 et 25°C, excepté pour l'aténolol et le sulfaméthoxazole.



**Figure 34.** Coefficients d'échantillonnage  $R_S$  (L/jour) déterminés en condition de régime hydraulique turbulent à des températures de 5, 15 et 25°C pour 15 molécules à usage thérapeutique (moyenne  $\pm$  écart-type) [Li *et al.*, 2010a].

Cette dépendance entre les  $R_S$  et la température peut s'expliquer par une variation de la viscosité du milieu dont dépendent les coefficients de diffusion.

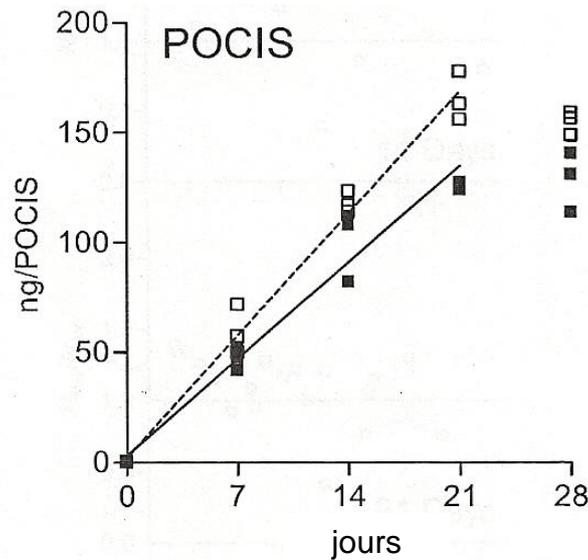
#### IV.2.2.3 Le colmatage des membranes

Le colmatage (fouling) correspond à l'accumulation de matières de nature minérale ou organique, inerte ou vivante sur les surfaces solides. Le développement d'organismes vivants et de leurs métabolites est évoqué sous le terme de bio-colmatage ou bio-fouling.

Huckins *et al.* (2002) ont mis en évidence que la présence d'un fin biofilm sur la surface des SPMD induit des diminutions significatives de l'accumulation des composés hydrophobes.

Alvarez (1999) a exposé des membranes en PES et en polyéthylène pendant 30 jours dans une mare et constaté un colmatage plus faible avec les membranes en PES. Celles-ci ont été utilisées pour fabriquer des POCIS et aucune variation significative de la valeur de  $R_s$  du 17  $\alpha$ -éthynylestradiol n'a été observée par rapport à la valeur obtenue avec des POCIS propres.

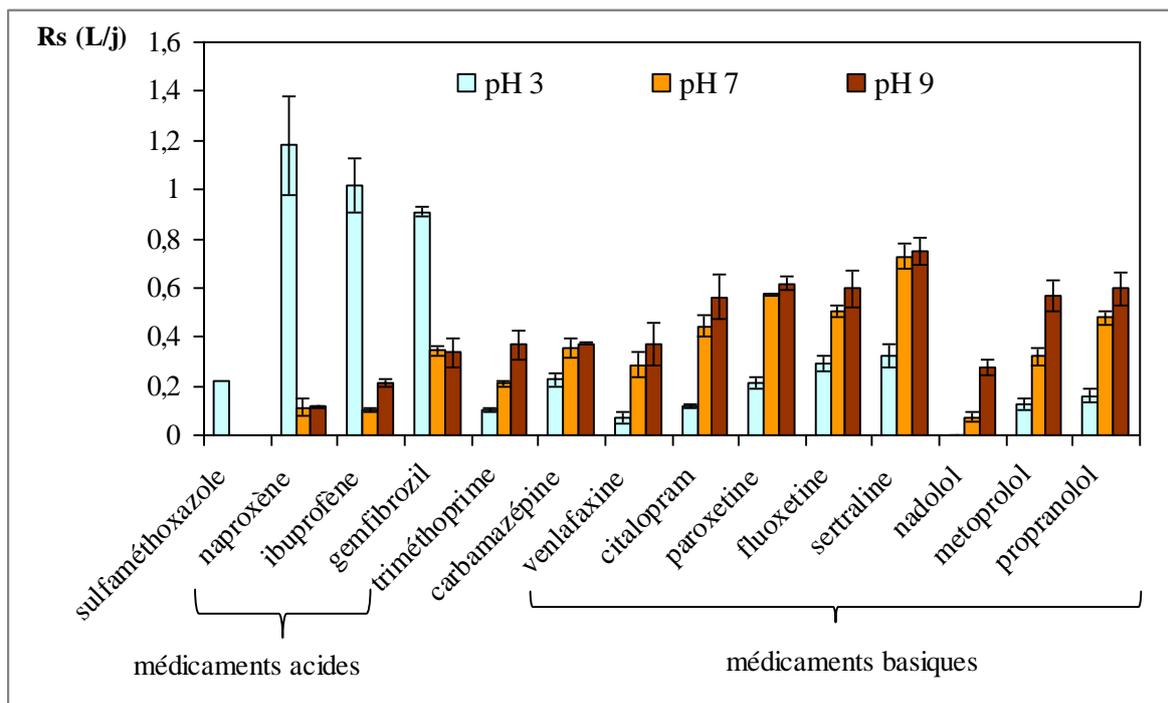
Un protocole similaire mené par Harman *et al.* (2009) avec des membranes préalablement exposées dans un étang pendant 39 jours, montre que l'accumulation des alkylphénols étudiés est supérieure dans les POCIS fabriqués avec des membranes colmatées (figure 35). Les valeurs de  $R_s$  déterminées sur une période de 21 jours augmentent jusqu'à + 55 % par rapport à celles déterminées pour les POCIS fabriqués avec des membranes neuves.



**Figure 35.** Cinétiques d'accumulation du 2,5-diisopropylphénol au sein des POCIS fabriqués avec des membranes neuves (symboles ■, modélisation ligne pleine) ou exposés 39 jours en milieu naturel (□, modélisation ligne pointillée) [Harman *et al.*, 2009].

#### IV.2.2.4 Le pH

Les molécules organiques peuvent présenter des groupes fonctionnels ionisables et, de ce fait, le comportement de la molécule peut varier avec le pH du milieu et entraîner une modification du  $R_s$ . Li *et al.* (2011) montrent que les valeurs de  $R_s$  mesurés pour des POCIS « pharmaceutiques » diminuent pour les produits acides quand le pH augmente de 3 à 9 et inversement pour les produits basiques (Figure 36).



**Figure 36. Coefficients d'échantillonnage  $R_s$  (L/j) (moyenne  $\pm$  écart-type) des médicaments déterminés sur une période de 8 jours, en fonction du pH (3, 7 ou 9) [Li *et al.*, 2011].**

Les  $R_s$  n'ont pas pu être déterminés à pH 7 et 9 pour le sulfaméthoxazole en raison d'un manque de linéarité à pH 7 et 9.

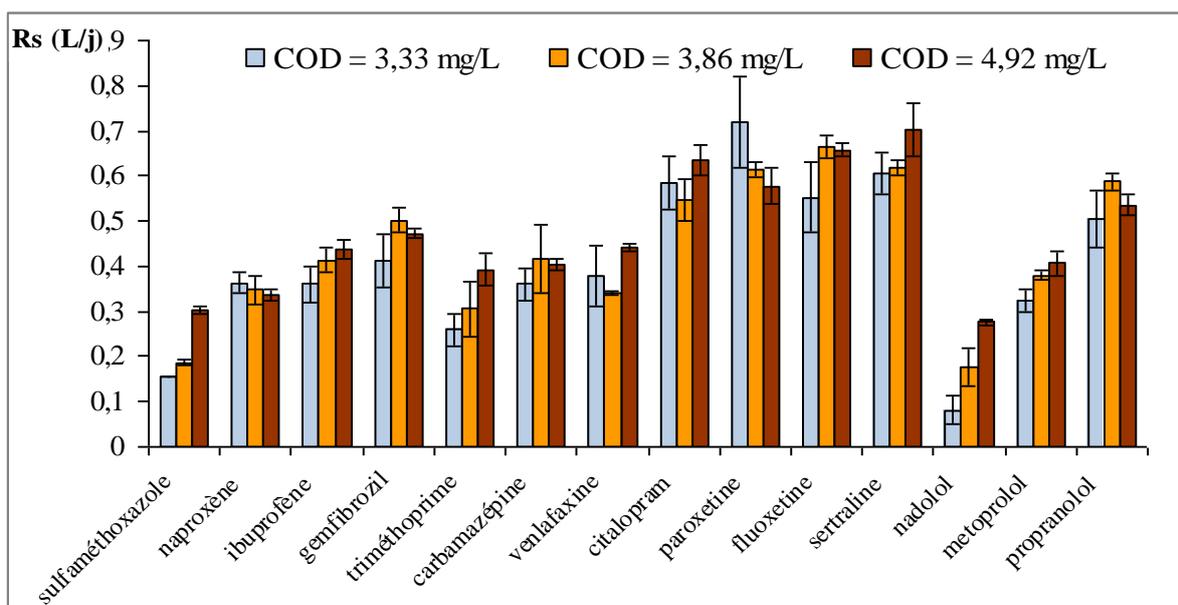
Pour les médicaments acides, dont les valeurs de  $pK_a$  sont inférieures à 5, les molécules sont protonées (espèces neutres) à pH 3 et déprotonées (espèces ionisées) à pH 7 et 9. Le sulfaméthoxazole possède plusieurs groupements ionisables, les valeurs de  $pK_{a1}$  (1,6) et  $pK_{a2}$  (5,7) correspondant respectivement à la protonation du groupement aniline et à la déprotonation du groupement sulfonamide. La molécule est sous forme neutre à pH 3 et sous forme anionique à pH 7 et 9.

Les  $R_s$  des médicaments acides sont plus élevés à pH 3, alors qu'ils ne sont pas significativement différents entre pH 7 et 9. Ceci montre que la forme neutre des composés franchit plus facilement la membrane du POCIS et/ou que la forme neutre est mieux retenue sur la phase adsorbante HLB que les formes ionisées. La même observation est faite avec les molécules basiques dont les valeurs de  $R_s$  à pH 7 et 9 plus élevées correspondent à leur forme non ionisée.

Pour la carbamazépine, molécule neutre, le  $R_s$  ne varie pas en fonction du pH du milieu.

#### IV.2.2.5 Les matières organiques

Li *et al.* (2011) ont dopé de l'eau avec des quantités de matières organiques naturelles (MON), correspondant à des concentrations finales de Carbone Organique Dissous (COD) de 3,33 mg/L; 3,86 mg/L et 4,92 mg/L. Les valeurs de  $R_s$  ont tendance à augmenter quand la valeur de COD augmente, notamment pour le sulfaméthoxazole (facteur 2) et le nadolol (facteur 3) mais les différences ne sont en général pas significatives (Figure 37).



**Figure 37. Coefficients d'échantillonnage  $R_s$  (L/j) (moyenne  $\pm$  écart-type) de médicaments étudiés en fonction des concentrations en Carbone Organique Dissous (COD 3,33 mg/L; 3,86 mg/L et 4,92 mg/L) [Li *et al.*, 2011].**

Chiou *et al.* (1986) et Mayer *et al.* (2005, 2007) ont observé que le transfert de masse des composés organiques hydrophobes par diffusion à travers les couches limites aqueuses pouvait être augmenté par la présence de MOD.

Li *et al.* (2011) précisent avoir utilisé un mélange de MOD naturelles provenant de l'eau d'un lac filtrée sur des membranes de porosité de 0,45  $\mu\text{m}$ . La nature colloïdale des MOD permet aux petits complexes [MOD-contaminants] de traverser la membrane.

Ils ont également comparé les  $R_s$  déterminés dans trois types d'eau différents : eau désionisée, eau provenant d'un lac et eau du robinet déchlorée. Les différences principales entre les 3 types d'eau sont les teneurs en carbone inorganique et en COD qui diminuent dans l'ordre eau du robinet déchlorée > eau du lac > eau désionisée. Les valeurs de  $R_s$  de la plupart des composés à pH 7 diminuent dans l'ordre eau désionisée > eau du lac > eau du robinet déchlorée donc quand les teneurs en carbone augmentent. Ces résultats divergeants par rapport aux précédents peuvent s'expliquer par d'autres différences existant entre ces trois types d'eau, notamment l'alcalinité, la dureté ou la concentration en nitrates.

#### IV.2.2.6 La salinité

Togola et Budzinski (2007) ont confirmé que l'augmentation de la salinité diminue la solubilité dans l'eau des composés organiques et favorise leur adsorption sur la phase adsorbante. L'effet est plus marqué pour les produits acides que pour les produits basiques.

#### IV.2.3 Propriétés des molécules ciblées

De nombreux auteurs ont cherché à établir une relation entre le caractère hydrophobe des molécules et les valeurs de  $R_s$ . Ainsi, Togola et Budzinski (2007) décrivent une dépendance linéaire entre les  $R_s$  et les coefficients de partage octanol-eau ( $\log K_{OW}$ ) pour 7 médicaments basiques. Par contre, cette relation linéaire n'est pas observée pour les médicaments acides.

Li *et al.* (2010) confirment cette relation linéaire après avoir éliminé les médicaments acides et les sulfonamides.

Le pH du milieu influence la solubilité des molécules. Le log Dow correspond au log Kow pour un pH donné et se détermine par la formule suivante :

$$D_{OW} = \frac{K_{OW}}{1+10^{(\text{abs}(\text{pH}-\text{pKa}))}} \text{ Eq [11]}$$

Li *et al.* (2011) montrent que les valeurs de log Dow diminuent avec le pH pour les médicaments acides (naproxène, ibuprofène, gemfibrozil) et augmentent avec le pH pour les médicaments basiques. Quand le pH augmente, les valeurs de Rs augmentent pour les composés basiques et diminuent pour les composés acides. Les auteurs ont mis en évidence une relation linéaire positive entre les Rs et les log Dow aux 3 pH étudiés et concluent que les Rs augmentent avec les valeurs de log Dow.

#### IV.2.4 Durée d'exposition et concentrations dans le milieu

Ardistoglou et Voutsas (2008) ont étudié les cinétiques d'accumulation de 14 perturbateurs endocriniens au sein de POCIS (configuration « générique » et « pharmaceutique »), exposés dans l'eau ultrapure dopée à une concentration de 0,5 µg/L pour chacun des composés et sur des périodes d'exposition de 7, 14 et 28 jours. Pour les deux types de POCIS, les cinétiques d'accumulation sont linéaires quelle que soit la durée d'exposition et les valeurs de Rs sont les mêmes à 7, 14 et 28 jours.

En parallèle, les auteurs observent des valeurs de Rs similaires après une exposition de 7 jours dans des solutions faiblement et fortement dosées (0,5 µg/L ou 5 µg/L). Ceci souligne que les Rs ne sont pas influencés par la concentration des molécules dans le milieu d'exposition.

Alvarez *et al.* (2004) ainsi que Togola et Budinski, (2007) présentent les mêmes conclusions.

Les observations mentionnées dans ce paragraphe IV.2 ont révélé que les paramètres comme le régime hydraulique, la température, le colmatage des membranes ou les matières en suspension avaient une influence non négligeable sur l'accumulation des médicaments au sein des POCIS et donc sur les Rs.

Avant d'exposer les POCIS dans l'environnement, il importe donc de déterminer les coefficients d'échantillonnage Rs des molécules étudiées dans des conditions proches de celles attendues sur le site sélectionné. Cette phase préliminaire de calibrage, généralement en laboratoire, peut s'avérer délicate à réaliser dans le cas de milieux complexes comme les eaux usées. Les effluents hospitaliers étant caractérisés par une variation des vitesses jour/nuit et une forte teneur en matières en suspension, il sera nécessaire de bien prendre en compte ces paramètres pour estimer au mieux les Rs.

### IV.3 Utilisation des POCIS

#### IV.3.1 Construction et conditionnement

Alvarez *et al.* (2004) détaillent les étapes de fabrication de leurs POCIS à partir de membranes en PES de porosité moyenne de 0,1 µm fournies par Pall Gelman Sciences (Ann Arbor, MI, USA) et de la phase Oasis<sup>®</sup> HLB fournie par Waters (Milford, MA, USA). Les membranes sont préalablement lavées avec 40 mL d'un mélange H<sub>2</sub>O/MeOH (80:20, v/v) pendant 24 h à la température de 40°C, puis deux fois avec 100 % de MeOH. Une fois séchées, elles sont enveloppées dans des feuilles d'aluminium et conservées dans une boîte métallique sous argon à -20°C jusqu'à leur utilisation.

La phase adsorbante est lavée successivement par des volumes de 250 mL de MeOH, de méthyl-tert-butyl-éther, de dichlorométhane puis à nouveau de MeOH dans une colonne en verre par écoulement gravitaire. Les solvants sont éliminés avec un roto-évaporateur à la température de 50°C.

La construction du POCIS se fait en plusieurs étapes avec, successivement :

- la mise en place d'une membrane sur l'un des anneaux en acier inoxydable,
- le dépôt de la quantité appropriée de phase adsorbante au centre de la membrane,
- la pose de la seconde membrane sur la phase adsorbante,
- l'ajout du second anneau,
- le serrage des deux anneaux avec des vis et des écrous pour éviter la perte de l'adsorbant.

Les POCIS sont conservés dans des boîtes métalliques sous argon à -20°C jusqu'à leur utilisation. Les deux fournisseurs principaux de POCIS sont : Environmental Sampling Technologies (St Joseph, MO, États-Unis) et Exposmeter (Tavelsjö, Suède).

Certains auteurs fabriquent leurs POCIS afin de pouvoir modifier le type de membrane ou remplacer les anneaux en acier inoxydable par des anneaux en polytétrafluoréthylène (PTFE) [Zhang *et al.*, 2008]. Jacquet *et al.* (2012) fabriquent des POCIS dont la phase adsorbante est dopée avec des molécules deutérées avant exposition. Leur protocole de fabrication est simplifié. Préalablement à l'assemblage, 200 mg ( $\pm$  1 mg) de phase adsorbante Oasis<sup>®</sup> HLB dopée sont pesés dans une cartouche SPE en verre équipée de frittés en PTFE et rincés avec 5 mL de MeOH puis 5 mL d'eau. Après séchage sous vide, la phase stationnaire est récupérée et placée entre 2 membranes de PES, elles-mêmes entourées des deux anneaux vissés ensemble. Les POCIS sont emballés dans des feuilles d'aluminium et conservés à -20°C.

Alvarez (1999) a observé une accumulation plus rapide des molécules les premiers jours d'exposition des POCIS. Cette accélération pourrait être due à une humidification progressive de la membrane qui pourrait conduire à une séquestration additionnelle d'analyte au début de l'exposition. Pour éviter cette première phase de stabilisation, l'auteur propose de tremper les membranes dans l'eau ou un solvant organique (MeOH, isopropanolol) avant d'exposer les POCIS. En prenant l'exemple du 17 $\alpha$ -éthynylestradiol, il met en évidence que le coefficient d'échantillonnage est relativement stable sur la période d'exposition quand les disques de membrane sont préalablement immergés dans l'eau distillée. Par contre, le lavage au MeOH durcit les membranes et des augmentations de R<sub>s</sub> sont toujours observées en début d'exposition. Suite à ces observations, Alvarez a décidé de conditionner les POCIS dans l'eau distillée avant exposition.

Macleod *et al.* (2007) ou Li *et al.* (2010a) ont adopté le procédé d'Alvarez et indiquent que les POCIS sont préalablement immergés dans l'eau distillée pendant 24h avant leur utilisation.

#### IV.3.2 Protocole de récupération de la phase adsorbante

Après exposition, les POCIS sont rincés à l'eau ultra-pure afin d'éliminer toute matière adhérent à la surface des membranes (particules, biofilm..) avant d'être désassemblés. La phase adsorbante est transférée dans une cartouche SPE vide bouchée par un fritté en polyéthylène, par entrainement avec de l'eau ou du MeOH et un second fritté est posé sur la phase [Alvarez *et al.*, 2004 ; MacLeod *et al.*, 2007 ; Togola et Budzinski, 2007 ; Zhang *et al.*, 2008 ; Bartelt-Hunt *et al.*, 2009 ; Martínez-Bueno *et al.*, 2009 ; Li *et al.*, 2010 ; Harman *et al.*, 2011 ; Jacquet *et al.*, 2012] (Tableau XX). Après séchage de la phase sous vide, l'élution des analytes est majoritairement effectuée avec du MeOH, parfois acidifié et des volumes variables compris entre 20 mL et 50 mL. Les éluats sont évaporés et repris dans un solvant adapté pour l'analyse (MeOH, MeOH/H<sub>2</sub>O). Ils sont parfois dilués dans un solvant adapté pour diminuer les effets de matrice. Les étalons internes nécessaires à la quantification, sont ajoutés soit sur la phase avant élution, soit dans les éluats avant évaporation.

Le tube SPE vide et les deux frittés sont pesés avant et après le transfert de la phase adsorbante afin de pouvoir déterminer la masse d'adsorbant récupérée et ainsi rapporter la quantité d'analytes accumulés à la masse exacte d'adsorbant.

**Tableau XX. Protocoles de traitement des POCIS avant analyse rapportés dans la littérature. Étapes de transfert et de rinçage de la phase adsorbante, d'éluion des analytes et de reprise des extraits avant analyse.**

Références	Transfert de la phase	Rinçage	Éluion	Ajout étalon interne	Reprise de l'extrait	Molécules étudiées
Alvarez <i>et al.</i> , 2004	/	/	2 × 20 mL MeOH	/	/	azithromycine, fluoxetine, levothyroxine, oméprazole
MacLeod <i>et al.</i> , 2007	/	MeOH	40 mL MeOH	dans les éluats	1 mL MeOH	31 médicaments dont 9 antibiotiques, 4 antihypertenseurs, 9 AINS, 2 antidépresseurs, 1 antiépileptique...
Togola et Budzinski, 2007	Eau ultrapure	/	18 mL acétate d'éthyle/acétone (50/50, v/v)	sur la phase avant éluion, concentration 1 µg/L	50 - 100 µL d'acétate d'éthyle	16 médicaments dont 6 AINS/analgésiques, 2 anxiolitiques, 2 antidépresseurs, 1 antiépileptique, 1 antihistaminique...
Zhang <i>et al.</i> , 2008	/	/	20 mL MeOH	/	/	9 médicaments dont 3 AINS, 1 antibiotique, 1 bêta-bloquant, 1 antiépileptique...
Bartelt-Hunt <i>et al.</i> , 2009	20 mL MeOH	/	50 mL MeOH	dans les éluats (1 ng de chaque EI)	1 mL MeOH	12 médicaments dont 9 antibiotiques, 1 analgésique, 1 antiépileptique, 1 antihistaminique
Martínez Bueno <i>et al.</i> , 2009	/	/	5 mL MeOH, 5 mL MeOH (HCl 0,1N), 5 mL MeOH (HCl 1N)	sur la phase, 0,1 µg de chaque composé (10 µL solution à 10 µg/L)	1 mL MeOH/H <sub>2</sub> O (20:80, v/v)	11 antibiotiques et 1 anesthésiant
Li <i>et al.</i> , 2010	MeOH	/	50 mL MeOH	sur la phase	300 µL MeOH	18 médicaments dont 5 bêta-bloquants, 5 anti-dépresseurs, 3 analgésiques, 3 antibiotiques, 1 antiépileptique...
Harman <i>et al.</i> , 2011	Eau	2 × 6 mL MeOH	6 mL MeOH/0,5% NH <sub>4</sub> OH 6 mL MeOH/1% CH <sub>3</sub> COOH	/	1 mL CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub>	11 drogues illicites
Jacquet <i>et al.</i> , 2012	/	/	10 mL MeOH, 10 mL MeOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (50/50, v/v)	dans les éluats avant évaporation	1 mL ACN/H <sub>2</sub> O (15:85, v/v)	10 bêta-bloquants

Les auteurs utilisent des protocoles assez similaires mais des volumes d'élution variables entre 15 et 50 mL. Les taux de récupération ont été calculés par plusieurs d'entre eux et les valeurs rapportées (tableau XXI) sont comparables pour les différents protocoles, et ce quelle que soit la quantité effectivement déposée sur la phase.

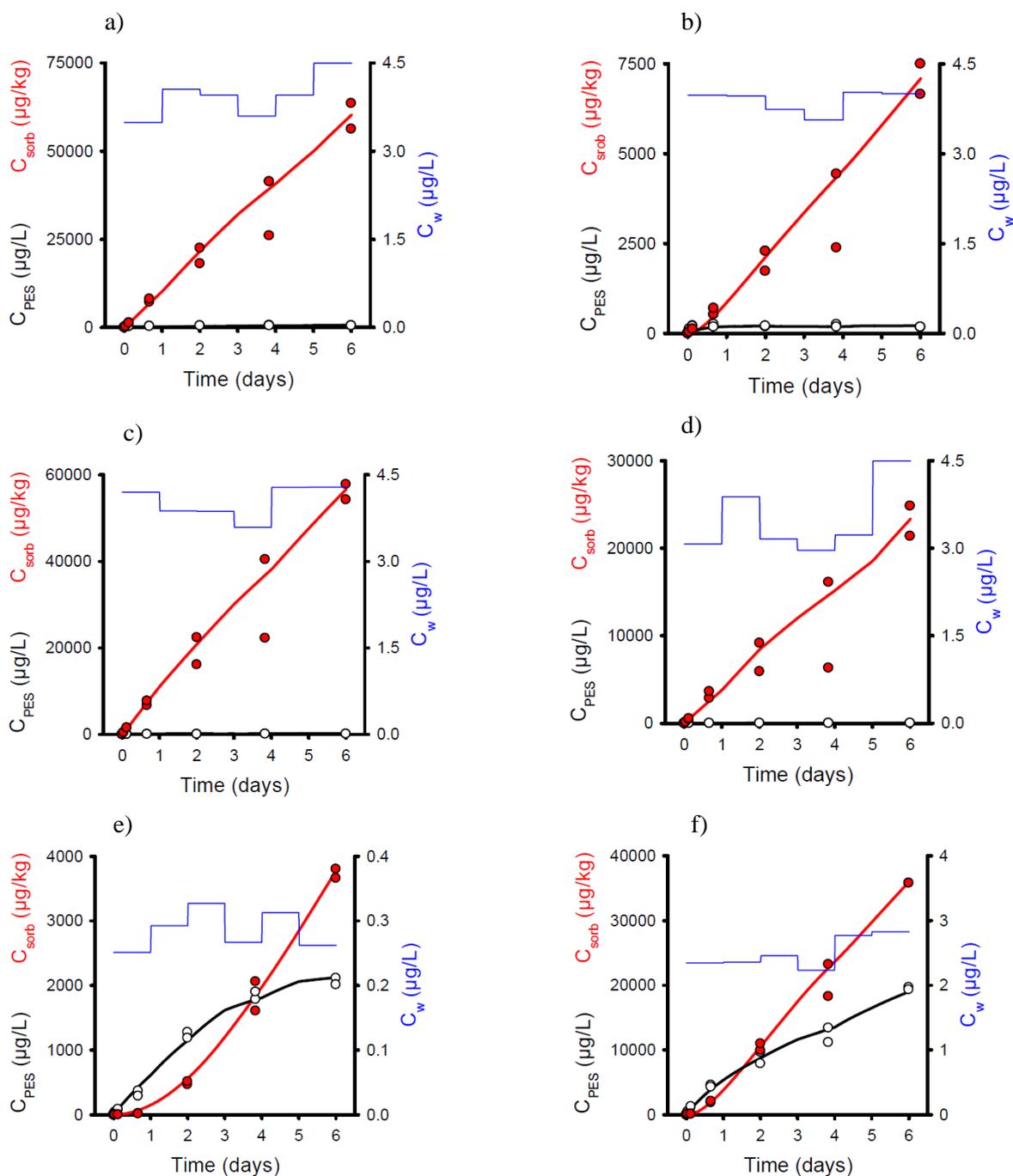
**Tableau XXI. Taux de récupération des molécules à partir de la phase Oasis<sup>®</sup> HLB après dépôt direct.**

Références	Quantité déposée (µg)	Taux de récupération (%)	Molécules étudiées
Alvarez <i>et al.</i> , 2004	1 à 5	86 - 110	4 médicaments
Togola et Budzinski, 2007	1	66 - 111	16 médicaments
Zhang <i>et al.</i> , 2008	5	80 - 87	9 médicaments
Martínez Bueno <i>et al.</i> , 2009	0,1	76 - 105	12 médicaments
Li <i>et al.</i> , 2010	0,1	80 - 95	18 médicaments
Harman <i>et al.</i> , 2011	/	93 - 110	drogues illicites
Jacquet <i>et al.</i> , 2012	/	94 - 110	10 bêta-bloquants

Certains auteurs se sont intéressés à l'analyse des membranes en PES.

Togola et Budzinski (2007) ont extrait les membranes par sonication dans le MeOH (trois fois 20 mL pendant 10 min) et n'ont détecté aucun des 16 médicaments étudiés (aspirine, paracétamol, diclofénac, ibuprofène, kétoprofène, naproxène, carbamazépine, amitriptyline, doxépine, diazépam, nordiazépam, gemfibrozil, imipramine, clenbutérol, salbutamol, terbutaline).

Vermeirssen *et al.* (2012) ont analysé les concentrations en analytes sur la phase adsorbante ( $C_{\text{sorb}}$ ) et sur les membranes en PES ( $C_{\text{PES}}$ ) des POCIS, exposés pendant 6 jours dans l'eau de rivière dopée avec 22 molécules organiques avec des log  $K_{\text{OW}}$  compris entre -2,6 et 3,8, incluant 4 médicaments, des herbicides et des insecticides. Les POCIS sont retirés à intervalles réguliers, les membranes sont extraites avec 2 fois 5 mL de MeOH et l'adsorbant avec 2 mL de MeOH et 7 mL d'un mélange dichlorométhane, MeOH et toluène (8 :1 :1, v/v). Les résultats ont révélé que les 4 médicaments, la carbamazépine, le diclofénac, la phénazone et le sulfaméthoxazole ne sont pas retenus par les membranes en PES alors que le diazinon (insecticide) ou le diuron (herbicide) le sont (Figure 38).



**Figure 38. Évolution de la distribution des concentrations : dans les membranes en PES ( $C_{PES}$ ,  $\mu\text{g/L}$  ; ronds vides, axe gauche), dans la phase adsorbante des POCIS ( $C_{sorb}$ ,  $\mu\text{g/g}$  ; ronds rouges, axe gauche), dans l'eau ( $C_w$ ,  $\mu\text{g/L}$ , ligne bleue, axe droit) pour a) carbamazépine, b) diclofénac, c) phénazone, d) sulfaméthoxazole, e) diazinon, f) diuron. Les traits correspondent à la modélisation des données : trait noir pour la membrane en PES et trait rouge pour la phase adsorbante [Vermeirssen *et al.*, 2012].**

À partir de la modélisation des données expérimentales, Vermeirssen *et al.* (2012) ont déterminé les coefficients de partage pour chaque molécule entre l'eau et la membrane en PES ( $K_{PESw}$ ) et montrent que ces coefficients augmentent proportionnellement avec le log  $K_{ow}$  de la molécule (Tableau XXII).

**Tableau XXII. Valeurs des coefficients de partage entre l'eau et la membrane en PES ( $\log K_{PESw}$ ) déterminés au cours de l'exposition des POCIS pendant 6 jours dans l'eau dopée avec les molécules étudiées [Vermeirssen *et al.*, 2012].**

	$\log K_{ow}$	$\log K_{PESw}$
Phénazone	0,38	1,95
Diclofénac	0,66	2,17
Sulfaméthoxazole	0,89	2,06
Carbamazépine	2,45	2,47
Diuron	2,68	4,61
Diazinon	3,81	4,07

Les résultats ont mis en évidence des comportements distincts :

- les molécules chargées et de faible hydrophobicité ne se fixent pas sur la membrane en PES et diffusent rapidement vers l'adsorbant. Tel est le cas des 4 molécules étudiées (phénazone, diclofénac, sulfaméthoxazole et carbamazépine) dont les  $\log K_{OW}$  sont compris entre 0,38 et 2,45.
- les molécules plus hydrophobes s'accumulent fortement dans la membrane PES et apparaissent dans l'adsorbant après une période de latence (ex: diazinon,  $\log K_{OW}$  de 2,68 et diuron,  $\log K_{OW}$  de 3,81).

#### IV.3.3 Calibrage des POCIS

Les études de calibrage sont généralement réalisées en laboratoire afin de déterminer le  $R_S$  des composés ciblés dans des conditions opératoires données. Elles impliquent l'exposition des POCIS à chaque analyte dans des conditions proches de celles rencontrées sur le site d'étude sélectionné, ce dernier pouvant être une eau de surface, un effluent de STEP ou une eau souterraine par exemple.

##### IV.3.3.1 Description des dispositifs de calibrage

Différentes installations de calibrage sont réalisées, se distinguant notamment par leurs tailles et les modes de renouvellement de l'eau.

→ Les modèles les plus simples se composent d'un béccher en verre contenant 1 L à 3 L d'eau dopée avec les analytes testés et renouvelée à des intervalles de temps réguliers afin de maintenir constantes les concentrations dans l'eau. Celles-ci sont choisies de façon à être représentatives des teneurs observées sur le terrain. La température de l'eau est régulée. Les essais sont menés soit en eau stagnante soit sous agitation contrôlée par l'intermédiaire d'un barreau magnétique ou d'une pale, et les durées d'exposition varient de 7 à 56 jours [Alvarez, 1999 ; Alvarez *et al.*, 2004 ; MacLeod *et al.*, 2007 ; Togola et Budzinski, 2007 ; Arditoglou et Voutsas, 2008 ; Martínez-Bueno *et al.*, 2009].

→ Des systèmes d'exposition plus élaborés permettent de disposer de plus grands volumes d'eau (aquarium de 30 L) pour contenir un nombre plus élevé de POCIS. Ceux-ci sont alors soumis à un flux continu d'eau dopée par l'intermédiaire de pompes péristaltiques [Zhang *et al.*, 2008]. Miège *et al.* (2011 ; 2012) utilisent un carrousel rotatif sur lequel sont placés les POCIS de façon à pouvoir faire varier la vitesse de l'eau à l'interface avec les POCIS.

Le tableau XXIII illustre les différents protocoles de calibrage des POCIS en laboratoire relevés dans la littérature.

**Tableau XXIII. Protocoles de calibrage des POCIS en laboratoire détaillés dans la littérature.**

Références	Protocole	Volume d'eau et quantité	Agitation	Température moyenne	Renouvellement de l'eau	Durée d'exposition
<i>Alvarez et al.</i> , 2004	1 POCIS par bécher (triplicat) 1 POCIS dans eau non dopée (blanc)	1 L + 5 µg de chaque composé testé	Avec	27°C	tous les jours	7, 14, 28 et 56 jours
			Sans	23°C	chaque lundi et chaque vendredi	
<i>MacLeod et al.</i> , 2007	1 POCIS par bécher (triplicat) 1 bécher sans POCIS (contrôle positif)	3 L eau distillée + 1 µg/L de chaque composé dans MeOH	Avec un agitateur magnétique : vitesse de l'eau entre 3-12 cm/s	28°C	4 fois au cours des 25 jours	25 jours (soit 4 périodes de 6 jours)
			Sans	22°C	3 fois au cours des 29 jours	29 jours (soit 3 périodes de 9 jours)
<i>Togola et Budzinski</i> , 2007	Expérience 1 : 1 POCIS par bécher	2 L eau ultrapure (pH ajusté à 7,2) + 5 µg/L de chaque composé testé	Avec un agitateur magnétique	Expériences à 15 et 27°C	tous les jours	7, 14 et 21 jours
	Expérience 2 : 1 POCIS par bécher (triplicat)	2 L eau ultrapure (pH ajusté à 7,2) + 0,5 ou 5 µg/L de chaque composé testé	Avec un agitateur magnétique	21°C	tous les jours	7 jours
<i>Zhang et al.</i> , 2008	POCIS (en triplicat)	30 L Eau désionisée + mélange des composés (entre 10 et 1 000 ng/L)	Eau désionisée et solution aqueuse avec mélange des composés pompés en continu avec pompes péristaltiques (20 mL/min et 1 mL/min)	15°C	Renouvellement équivalent à toutes les 23,8 h	10 jours
<i>Martinez Bueno et al.</i> , 2009	1 POCIS par bécher (triplicat) 1 POCIS dans eau non dopée (blanc)	2 L eau de mer + 5 µg/L de chaque composé testé	Avec un agitateur magnétique	21°C	tous les jours	1, 3 et 7 jours

Références	Protocole	Volume d'eau et quantité	Agitation	Température moyenne	Renouvellement de l'eau	Durée d'exposition
Li <i>et al.</i> , 2010a	1 POCIS par bécher (triplicat), 1 bécher sans POCIS (contrôle positif)	3 L eau distillé + 2-10 µg/L de chaque composé testé	Avec un agitateur magnétique : 800-900 tr/min	5, 15 et 25°C (± 1°C)	/	8 jours
			Avec un agitateur magnétique : 60 tr/min	25°C	/	8 jours
Bartelt-Hunt <i>et al.</i> , 2011	1 POCIS par bécher (triplicat) 1 bécher sans POCIS (contrôle positif)	2 L eau distillée + 5 µg/L de chaque composé testé	Avec agitation : vitesse de l'eau 4,5 m/s	25°C	/	28 jours
Miège <i>et al.</i> , 2012	24 POCIS placés sur un carrousel rotatif dans un aquarium	70 L eau du robinet	selon la distance à l'axe de rotation (2 ou 10 cm), vitesse 0,21 ou 0,46 m/s	20,5 ± 2°C	/	3, 7, 10 et 14 jours

#### IV.3.3.2 Modes de détermination du coefficient d'échantillonnage, $R_s$

Les méthodes de calcul du  $R_s$  se basent sur la mesure de l'augmentation de la quantité d'analyte fixée dans les POCIS ou sur la diminution de la concentration des analytes dans le milieu d'incubation :

- Suivi de la quantité d'analyte fixée dans les POCIS

La quantité de chaque analyte accumulée dans les POCIS ( $Q_{\text{POCIS}}$ ,  $\mu\text{g}$ ) est mesurée après différentes périodes d'exposition afin d'estimer la relation:

$$Q_{\text{POCIS}} = C_{\text{eau}} \times R_s \times t \quad \text{Eq [12]}$$

Cette méthode nécessite de vérifier la linéarité de l'accumulation, condition nécessaire pour que l'équation soit applicable. Le suivi de la concentration dans l'eau ( $C_{\text{eau}}$ ) est réalisé en parallèle [Alvarez *et al.*, 2004 ; Togola et Budzinski, 2007 ; Martínez-Bueno *et al.*, 2009 ; Miège *et al.*, 2012]. La valeur de  $R_s$  est déterminée soit à partir de la pente obtenue par modélisation linéaire de la relation  $Q_{\text{POCIS}}/C_{\text{eau}} = f(t)$  soit par application de l'Eq [12] pour un temps  $t$  défini.

- Suivi des concentrations dans le milieu d'incubation

La diminution de la concentration de chaque analyte dans l'eau ( $C_{\text{eau}}$ ,  $\mu\text{g/L}$ ) est mesurée au cours du temps. Cette décroissance suit l'équation suivante :

$$C_{\text{eau}}(t) = C_{\text{eau}}(0) \times \exp [-(k_U + k_D) \times t] = C_{\text{eau}}(0) \times \exp [-k \times t] \quad \text{Eq [13]}$$

Avec  $C_{\text{eau}}(0)$  : la concentration initiale dans l'eau,

$k_U$  : la constante d'accumulation au sein du POCIS,

$k_D$  : la constante de dissipation dans l'eau,

$k$  : la constante globale observée (1/jour).

L'équation peut être linéarisée par transformation logarithmique :

$$\ln \frac{C_{\text{eau}}(t)}{C_{\text{eau}}(0)} = -k \times t \quad \text{Eq [14]}$$

La valeur de la constante globale  $k$  correspond à la valeur de la pente de l'Eq [14]. En parallèle, la constante de dissipation dans l'eau ( $k_D$ ) est estimée avec le contrôle positif, correspondant au suivi des concentrations dans un bécher contenant de l'eau dopée mais en absence de POCIS afin d'évaluer la dissipation autre que celle due à l'accumulation dans le POCIS (exemples : perte de l'analyte due à l'hydrolyse, la photolyse, la thermolyse ou l'adsorption sur les parois du verre). La valeur de  $k_D$  est soustraite à la constante globale ( $k$ ) pour obtenir la constante d'accumulation  $k_U$  et ainsi déterminer le  $R_s$  suivant l'équation :

$$R_s = k_U \times V_T \quad \text{Eq [15]}$$

où  $V_T$  (L) est le volume total de l'eau dans le bécher [MacLeod *et al.*, 2007 ; Li *et al.*, 2010a ; Bartelt-Hunt *et al.*, 2011].

Les études de calibrage peuvent également être effectuées *in situ* dans les eaux de surface et les effluents de STEP [Zhang *et al.*, 2008 ; Jacquet *et al.*, 2012 ; Miège *et al.*, 2011, 2012] ou les affluents de STEP [Harman *et al.*, 2011]. Elles offrent l'avantage de ne pas avoir à simuler les conditions environnementales. Elles nécessitent le suivi en parallèle des concentrations de chaque analyte dans l'eau et dans le POCIS à intervalles réguliers de façon à vérifier la linéarité de l'accumulation.

Pour une même molécule, les valeurs de  $R_s$  mesurées en laboratoire dépendent des conditions opératoires utilisées induisant des différences selon les études.

Les valeurs rapportées dans des études réalisées sur le même type de POCIS (phase Oasis<sup>®</sup> HLB et surface d'exposition de 45,8 cm<sup>2</sup>), avec un protocole de calibrage similaire (eau ultrapure, température entre 15 et 25°C, milieu agité), sont en général proches. C'est le cas des études de MacLeod *et al.* (2007), Togola et Budzinski (2007), Li *et al.* (2010) et Miège *et al.* (2012), pour lesquelles les valeurs de  $R_s$  obtenues pour 5 molécules (le diclofénac, le kétoprofène, l'aténolol, le propranolol et le triméthoprime) sont concordantes (tableau XXIV). Par contre, des différences importantes peuvent être observées quand les protocoles de calibrage varient : c'est le cas pour la carbamazépine et le naproxène entre les études de MacLeod *et al.* (2007) et Li *et al.* (2010) ou pour le sulfaméthoxazole entre les études de Li *et al.* (2010) et Bartelt-Hunt *et al.* (2011). Les différences pourraient être expliquées par les différences de durées des périodes d'accumulation, de plus de 25 jours pour les études de Macleod *et al.* (2007) et Bartelt-Hunt *et al.* (2011) et seulement 8 jours dans l'étude de Li *et al.* (2010). La période linéaire de l'accumulation a sans doute été dépassée.

**Tableau XXIV. Coefficients d'échantillonnage ( $R_s$ , L/j) déterminés en laboratoire pour des POCIS « pharmaceutiques », exposés dans des conditions standards : eau ultrapure, température entre 15 et 25°C, milieu agité ou non (spécifié<sup>a</sup>).**

Molécules	$R_s$ (L/j) ± écart-type	Références	Nombre de jours
Diclofénac (AINS)	0,166 ± 0,052	MacLeod <i>et al.</i> , 2007	25
	0,092 ± 0,055 <sup>a</sup>		29
	0,134 ± 0,037	Miège <i>et al.</i> , 2012	14
Kétoprofène (AINS)	0,135 ± 0,035	MacLeod <i>et al.</i> , 2007	25
	0,083 ± 0,078 <sup>a</sup>		29
	0,18	Togola et Budzinski, 2007	7
	0,139 ± 0,042	Miège <i>et al.</i> , 2012	14
Aténolol (bétabloquant)	0,040 ± 0,07	MacLeod <i>et al.</i> , 2007	25
	0,037 ± 0,064 <sup>a</sup>		29
	0,087 ± 0,03	Li <i>et al.</i> , 2010	8
	0,073 ± 0,013 <sup>a</sup>		8
Propranolol (bétabloquant)	0,980 ± 0,345	MacLeod <i>et al.</i> , 2007	25
	0,147 ± 0,129 <sup>a</sup>		29
	0,917 ± 0,084	Li <i>et al.</i> , 2010	8
	0,271 ± 0,066 <sup>a</sup>		8
Triméthoprim (antibiotique)	0,360 ± 0,210	MacLeod <i>et al.</i> , 2007	25
	0,090 ± 0,074 <sup>a</sup>		29
	0,436 ± 0,06	Li <i>et al.</i> , 2010	8
	0,215 ± 0,003 <sup>a</sup>		8
Carbamazépine (antiépileptique)	0,348 ± 0,116	MacLeod <i>et al.</i> , 2007	25
	0,112 ± 0,023 <sup>a</sup>		29
	0,561 ± 0,024	Li <i>et al.</i> , 2010	8
	0,235 ± 0,046 <sup>a</sup>		8
	0,332 ± 0,043	Miège <i>et al.</i> , 2012	14
Naproxène (AINS)	0,116 ± 0,053	MacLeod <i>et al.</i> , 2007	25
	0,083 ± 0,055 <sup>a</sup>		29
	0,392 ± 0,024	Li <i>et al.</i> , 2010	8
	0,200 ± 0,037 <sup>a</sup>		8
	0,144 ± 0,044	Miège <i>et al.</i> , 2012	14
Sulfaméthoxazole (antibiotique)	0,339 ± 0,057	Li <i>et al.</i> , 2010	8
	0,202 ± 0,019 <sup>a</sup>		8
		0,118 ± 0,012	Bartelt-Hunt <i>et al.</i> , 2011

Pour une même molécule, les  $R_S$  mesurés *in situ* varient d'un facteur 1 à 2 en fonction du type d'eau (eau de surface, effluent de STEP) (Tableau XXV).

Jacquet *et al.* (2012) observent que les  $R_S$  déterminés dans des effluents de STEP ont tendance à être inférieurs à ceux obtenus dans des eaux de surface en aval de STEP. Ils précisent que l'effluent était caractérisé par une conductivité plus importante et des concentrations en matières en suspension et carbone organique dissous plus élevées.

**Tableau XXV. Coefficients d'échantillonnage ( $R_S$ , L/j) déterminés *in situ* (eaux de surface ou effluents de STEP) pour des POCIS « pharmaceutiques ».**

Molécules	$R_S$ (L/j) $\pm$ écart-type	Milieu d'exposition	Références	Nombre de jours
Carbamazépine (antiépileptique)	0,100 0,210	rivière effluent de STEP	Zhang <i>et al.</i> , 2008	15
Diclofénac (AINS)	0,120 0,160	rivière effluent de STEP	Zhang <i>et al.</i> , 2008	15
Aténolol (bétabloquant)	0,060 $\pm$ 0,042 0,060 $\pm$ 0,027 0,140 $\pm$ 0,056	rivière (en amont de STEP) effluent de STEP rivière (en aval de STEP)	Jacquet <i>et al.</i> , 2012	15
Propranolol (bétabloquant)	0,060 0,120	rivière effluent de STEP	Zhang <i>et al.</i> , 2008	15
	0,220 $\pm$ 0,070 0,220 $\pm$ 0,176 0,320 $\pm$ 0,109	rivière (en amont de STEP) effluent de STEP rivière (en aval de STEP)	Jacquet <i>et al.</i> , 2012	15
Sulfaméthoxazole (antibiotique)	0,430 0,220	rivière effluent de STEP	Zhang <i>et al.</i> , 2008	15

Pour une même molécule, les  $R_S$  déterminés en laboratoire ou *in situ* sont en général proches, des différences apparaissant en fonction des conditions d'agitation. Pour la carbamazépine et le propranolol, les valeurs de  $R_S$  mesurées *in situ* se rapprochent de celles déterminées en laboratoire en condition stagnante.

Certains auteurs proposent de corriger les  $R_{S\text{labo}}$  en utilisant des composés de référence et de performance (Performance Reference Compound, PRC) introduits dans l'échantillonneur intégratif avant son exposition *in situ*. Les PRC sont des composés non interférents et absents du milieu (molécules deutérées par exemple) dont la désorption durant la période d'exposition permet de corriger les variations de  $R_S$  *in situ*. D'après les travaux de Petty *et al.* (2004), après avoir déterminé la cinétique de désorption d'un PRC en laboratoire ( $k_{e\text{labo}}$ , L/j) et sur le terrain ( $k_{e\text{in situ}}$ , L/j), il est possible de corriger les  $R_S$  *in situ* de chaque molécule à partir de la relation suivante :

$$R_{S\text{in situ}} = \frac{k_{e\text{in situ}}}{k_{e\text{labo}}} \times R_{S\text{labo}} \quad \text{Eq [16]}$$

La principale difficulté consiste à trouver des composés pouvant être désorbés significativement pendant les périodes d'exposition, ce qui n'est pas le cas pour la majorité des molécules adsorbées sur la phase Oasis<sup>®</sup> HLB contenue dans les POCIS.

Des travaux récents ont mis en évidence que la déisopropylatrazine deutérée (DIA-d5) pouvait servir de PRC pour l'analyse des triazines dans les eaux de surface avec des POCIS [Mazzella *et al.*, 2007]. Lors des campagnes menées dans le cadre du projet AMPERES, trois  $\beta$ -bloquants deutérés (aténolol-d7, métoprolol-d7 et propranolol-d7) ont été testés comme PRC potentiels. Seul l'aténolol s'est révélé utilisable comme PRC avec une décroissance des concentrations dans le POCIS de 50 % à 60 % après 15 jours d'exposition.

#### IV.4 Application

La majorité des travaux publiés concernent des applications de POCIS dans des eaux de surface ou des effluents de STEP.

Pour l'exposition *in situ*, les POCIS sont souvent fixés sur un support installé dans une cage en inox afin de les protéger (Figure 39).



Figure 39. Dispositif d'exposition des POCIS *in situ* [EST-lab, 2012].

##### IV.4.1 Comparaison des échantillonnages par POCIS et ponctuels

Alvarez *et al.* (2005) ont comparé les résultats obtenus avec des POCIS « générique » et « pharmaceutique » aux résultats obtenus par prélèvement ponctuel. Ils ont recherché 96 contaminants (incluant 42 résidus de médicaments) dans une rivière du New Jersey (États-Unis), recevant des eaux usées urbaines et des eaux de secteurs agricole et industriel sur une période de 54 jours. 32 des contaminants ont été identifiés dans les extraits de POCIS alors que seuls 24 ont été détectés dans les échantillons ponctuels. Ceci démontre l'utilité des POCIS pour détecter des contaminants dont les occurrences sont transitoires ou en-dessous des limites de détection analytique. Cependant, faute de  $R_S$  déterminés au préalable, les concentrations moyennes des analytes dans l'eau n'ont pu être estimées à partir des quantités accumulées sur les POCIS.

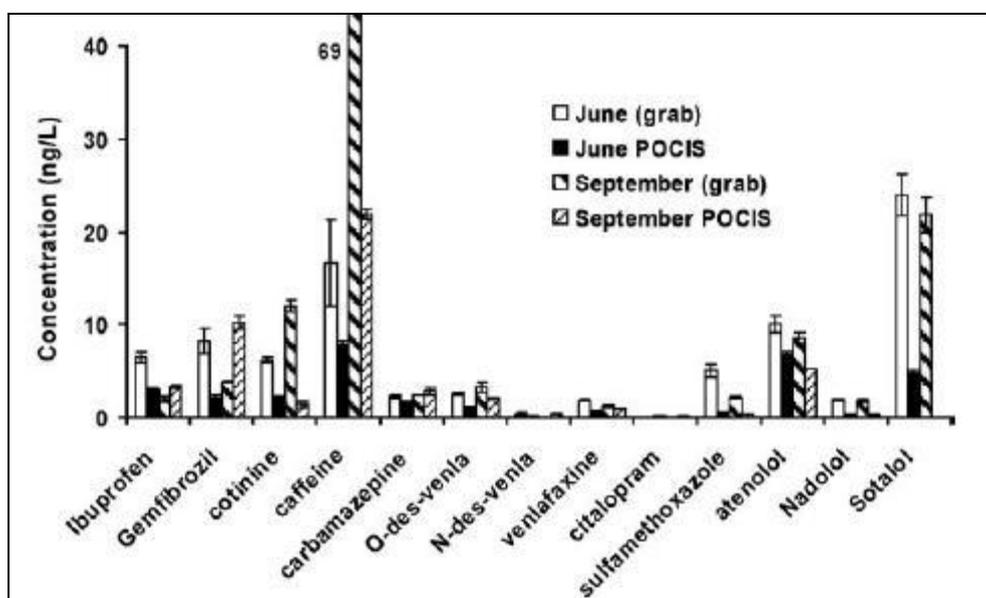
Togola et Budzinski (2007) ont exposé des POCIS « pharmaceutiques » dans l'estuaire de la Seine pendant des périodes de 3 et 34 jours. Une bonne reproductibilité de l'accumulation des analytes a été observée ( $CV < 20\%$ ) entre 3 POCIS exposés sur une même période. Après 3 jours d'exposition, les concentrations mesurées à partir des POCIS sont en accord avec celles obtenues par échantillonnage ponctuel (par exemple pour la carbamazépine : concentration avec les POCIS =  $41 \pm 5$  ng/L et par échantillonnage ponctuel =  $35 \pm 3$  ng/L). Par contre, les résultats sont peu concordants après 34 jours d'exposition. Avec une période d'exposition 11 fois plus longue, les quantités d'analyte accumulées après 34 jours auraient dû être 10 fois plus importantes, ce qui n'était pas le cas, mettant en évidence que l'accumulation n'était sans doute plus dans la phase linéaire.

Zhang *et al.* (2008) ont réalisé une étude comparable dans une rivière en Angleterre sur une semaine. Les concentrations moyennes mesurées par échantillonnage ponctuel sont légèrement supérieures à celles obtenues par les POCIS « pharmaceutiques », en utilisant les valeurs de  $R_s$  déterminées par calibrage *in situ* (Tableau XXVI).

**Tableau XXVI. Concentrations moyennes (ng/L) mesurées par échantillonnage ponctuel et par utilisation de POCIS « pharmaceutiques » [Zhang *et al.* (2008)].**

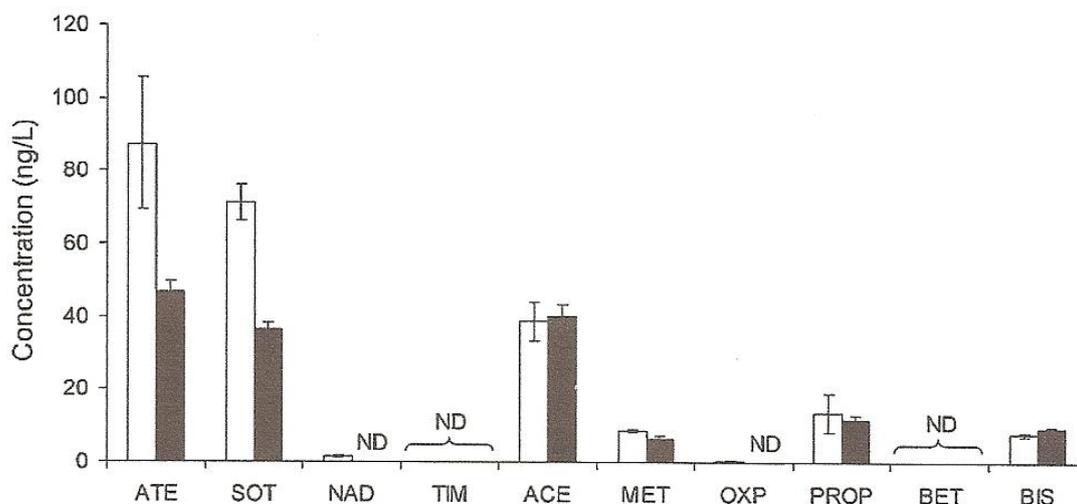
Concentrations (ng/L)	Mesurées	Estimées POCIS
Carbamazépine	16,6 - 539	26,3 - 427
Diclofénac	2,4 - 65,2	4,4 - 165
Indométacine	0,4 - 7,2	0,5 - 11,9
Propranolol	3,0 - 45,6	2,8 - 40,5
Sulfaméthoxazole	<LD - 17,6	<LD - 18,2

Après avoir testé différents paramètres (température, vitesse) lors du calibrage en laboratoire, Li *et al.* (2010a) ont exposé des POCIS en différents sites du lac Ontario (Canada) pendant 26 à 29 jours et comparé les résultats avec ceux obtenus par prélèvements ponctuels collectés aux mêmes endroits au début et à la fin de la période d'exposition. Les concentrations estimées avec les POCIS sont inférieures à celles des échantillons ponctuels pour la plupart des médicaments (Figure 40). A la fin de l'exposition, les auteurs ont observé un dépôt de matières biologiques et minérales sur la surface des membranes en PES pouvant limiter l'accumulation au sein des POCIS. De plus, les auteurs soulignent que les POCIS (avec un diamètre de pores de 0,1  $\mu\text{m}$ ) échantillonnent uniquement les contaminants de la phase dissoute alors que les extraits issus des échantillons ponctuels, préalablement filtrés sur des filtres de diamètre de pores 1  $\mu\text{m}$ , peuvent contenir les molécules de la phase colloïdale ou celles adsorbées sur les matières organiques dissoutes.



**Figure 40. Moyennes des concentrations ( $\pm$  écart-type) en médicaments mesurées dans les échantillons ponctuels d'eau et concentrations moyennées sur le temps en médicaments calculées à partir des POCIS au cours de 2 périodes d'exposition (juin et septembre 2008) dans le lac Ontario (Canada). Les échantillons ponctuels ont été collectés au début et à la fin de la période d'exposition des POCIS et les concentrations sont les moyennes de ces 2 échantillons, chacun analysé en triplicat [Li *et al.*, 2010a].**

Après avoir déterminé la linéarité de l'accumulation au sein des POCIS et les  $R_S$  *in situ* (eau de surface et effluent de STEP) pour 10 bêtabloquants, Jacquet *et al.* (2012) ont réalisé une campagne dans la Seine. Trois POCIS ont été exposés pendant 14 jours et des prélèvements ponctuels ont été réalisés à 0, 7 et 14 jours. Les concentrations moyennes calculées avec les POCIS sont équivalentes aux concentrations moyennes mesurées dans les échantillons ponctuels pour l'acébutolol, le métoprolol, le propranolol et le bisoprolol (Figure 41). Par contre, les concentrations calculées pour l'aténolol et le sotalol sont sous-estimées par les POCIS et représentent respectivement 54 % et 50 % des concentrations moyennes mesurées. Ces deux molécules sont les plus hydrophiles parmi les 10 bêtabloquants étudiés. Les concentrations en nadolol et bétoprolol, bien que ces molécules soient quantifiées au sein des POCIS (2 et 3 ng/POCIS, respectivement), n'ont pas été calculées car les  $R_S$  n'étaient pas connus.



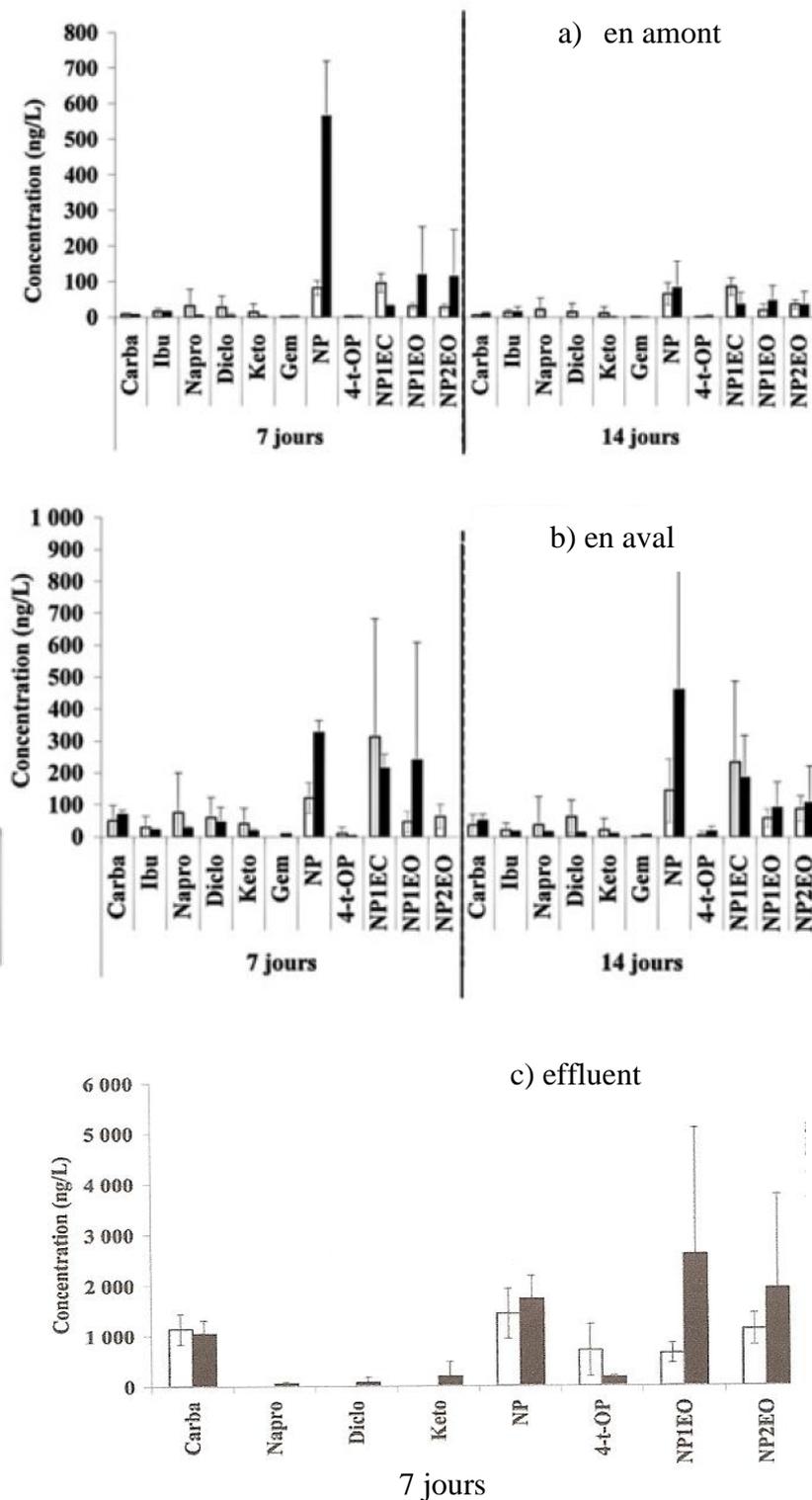
**Figure 41. Comparaison entre les concentrations moyennes mesurées en bêtabloquants dans la Seine par échantillonnage ponctuel ( $n = 3$ , échantillonnage à 0, 7 et 14j) et les concentrations moyennes calculées par échantillonnage avec les POCIS ( $n = 3$ , exposition de 14j) en utilisant les  $R_S$  obtenus *in situ* [Jacquet *et al.*, 2012].**

ATE : aténolol, SOT : sotalol, NAD : nadolol, TIM : timolol, ACE : acébutalol, MET : métoprolol, OXP : oxprolol, PROP : propranolol, BET : bétoprolol, BIS : bisoprolol.

En France, dans le cadre du projet AMPERES [Miège *et al.*, 2011 ; 2012], des POCIS (triplicat) ont été exposés dans la Jalle d'Eysines (rivière en Gironde) en amont et en aval d'une STEP pendant 7 et 14 jours, ainsi que dans l'effluent de cette station pendant 7 jours. En parallèle, des prélèvements ponctuels ont été effectués à 0, 2, 7, 9, 12 et 14 jours, aux mêmes endroits dans la Jalle d'Eysines et dans la STEP à 0, 2 et 7 jours.

Les concentrations moyennes en médicaments calculées avec les POCIS sont en général inférieures ou égales aux concentrations moyennes mesurées par échantillonnage ponctuel après 7 et 14 jours d'exposition. Les écarts types obtenus sur les concentrations sont plus faibles avec l'échantillonnage par POCIS pour les médicaments (Figure 42 a) et b)).

Dans l'effluent de STEP, les concentrations calculées pour la carbamazépine et le 4-nonylphénol sont proches des concentrations mesurées après une période d'exposition de 7 jours. Le naproxène, le diclofénac et le kétoprofène ont été quantifiés à partir des POCIS alors qu'ils n'ont pas été détectés par échantillonnage ponctuel (Figure 42 c), mettant à nouveau en évidence que l'échantillonnage avec les POCIS permet de détecter des niveaux de concentration non mesurables par prélèvement ponctuel.



**Figure 42.** Comparaison entre les concentrations moyennes mesurées en médicaments et en alkylphénols par échantillonnage ponctuel (□ n = 3 à 7 jours, n = 6 à 14 jours) et les concentrations moyennes calculées par échantillonnage avec les POCIS (■ n = 3 pour chaque période d'exposition 7 et 14 jours) en utilisant les  $R_s$  obtenus en laboratoire, dans la rivière Jalle d'Eysines (a) en amont et (b) en aval, (c) dans l'effluent de STEP [Miège *et al.*, 2012].

Carba : carbamazépine, Ibu : ibuprofène, Napro : naproxène, Diclo : diclofénac, Kéto : kétoprofène, Gem : gemfibrozil, NP : 4-nonylphénol, 4-t-OP : 4-tert-octylphénol, NP1EC : acide 4-nonylphénoxyacétique, NP1EO : 4-nonylphénolmonoéthoxylate, NP2EO : 4-nonylphénoldiéthoxylate.

L'ensemble de ces études montre que les concentrations moyennes calculées à partir des POCIS sont inférieures ou égales à celles obtenues par échantillonnage ponctuel pour la plupart des médicaments étudiés. Lorsque des différences sont observées, les auteurs les justifient par plusieurs raisons :

- la caractéristique peu représentative de la nature de l'échantillon ponctuel alors que les POCIS permettent une moyenne mesurée sur la période d'exposition ;
- des différences entre les paramètres environnementaux sur le terrain et les conditions d'exposition en laboratoire.

La comparaison des résultats obtenus par POCIS avec ceux obtenus par prélèvement moyenné à l'aide d'un préleveur automatique permettrait de s'affranchir du manque de représentativité de l'échantillon ponctuel. Cependant, les périodes d'exposition des POCIS sont souvent trop longues pour permettre ce type de prélèvement et les sites étudiés sont rarement sécurisés face au vandalisme du matériel (surtout dans le cas des eaux de surface : rivières, lacs).

L'utilisation d'un préleveur automatique est plus envisageable dans le cas des études au niveau d'une STEP. Jacquet *et al.* (2012) ont réalisé des prélèvements moyennés et asservis au débit à l'aide d'un préleveur automatique dans le cas de l'effluent de STEP mais seulement une fois par semaine et non sur la période totale d'exposition des POCIS.

#### *IV.4.2 Application des POCIS in situ : synthèse des études publiées*

Dans la majorité des études, les POCIS sont utilisés pour déterminer des concentrations moyennées (TWA) des micropolluants dans le milieu d'exposition, comme dans les études présentées dans le paragraphe IV.4.1 ainsi que dans le tableau XXVII. Les études rapportées dans la littérature concernant les médicaments ont été conduites dans différents types d'eaux et sur des périodes d'exposition variables (tableau XXVII).

**Tableau XXVII. Application des POCIS pour la quantification des résidus de médicaments dans différentes eaux.**

Références	Matrice	Durée	Molécules	Cmin - Cmax (ng/L)	Cmoyenne (ng/L)
Jones-Lepp <i>et al.</i> , 2004	effluents STEPs (USA)	30 jours	azithromycine methamphétamine	15 - 66 0,8 - 1,3	
Togola et Budzinski, 2007	estuaire Seine (France)	3 jours	carbamazépine		41 ± 5
Zhang <i>et al.</i> , 2008	rivière (UK)	5 jours	carbamazépine diclofenac indométhacine propranolol sulfaméthoxazole	26,3 - 427 4,4 - 165 0,5 - 11,9 2,8 - 40,5 <LOD - 18,2	
Bartelt-Hunt <i>et al.</i> , 2009	eau de surface (USA)	7 jours	paracétamol carbamazépine sulfaméthoxazole	2,6 - 63,4 3,1 - 296 1,4 - 343	
	effluent de STEP	7 jours	carbamazépine sulfaméthoxazole		119,5 ± 15,6 141,4 ± 22,3
Martínez Bueno <i>et al.</i> , 2009	mer méditerranée	14 - 15 jours	érythromycine métronidazole	0,01 - 0,03 13,4	0,02
Li <i>et al.</i> , 2010	eau de surface (Lac Ontario, Canada)	26 - 29 jours	aténolol paracétamol carbamazépine ibuprofène métoprolol nadolol naproxène sulfaméthoxazole triméthoprime	12,4 - 28,2 1,8 - 17,1 0,84- 16,3 1,1 - 34,6 0,7 - 4,7 1,2 - 2,2 0,9 - 6,7 0,05 - 1,4 0,1 - 5,5	
MacLeod <i>et al.</i> , 2010	effluent STEP 1 (Canada) (n = 6)	35 - 51 jours	aténolol carbamazépine clarithromycine codéine diclofenac gemfibrozil métoprolol naproxène triméthoprime	27 - 140 150 - 250 170 - 260 390 - 520 1 100 - 1 300 130 - 180 47 - 69 31 - 110 35 - 39	72 ± 270 200 ± 130 220 ± 140 450 ± 380 1 200 ± 680 150 ± 59 58 ± 47 66 ± 58 38 ± 39
	effluent STEP 2 (Canada) (n = 6)	35 - 51 jours	aténolol carbamazépine clarithromycine codéine diclofenac gemfibrozil métoprolol naproxène triméthoprime	69 - 230 190 - 360 380 - 450 460 - 710 1 400 - 2 500 180 - 200 50 - 73 120 - 830 57 - 77	120 ± 440 290 ± 190 420 ± 270 920 ± 710 2 000 ± 1 300 190 ± 72 65 ± 52 530 ± 510 65 ± 70
Metcalfe <i>et al.</i> , 2011	eau souterraine (Mexique)	28 - 32 jours	ibuprofène naproxène		4,3 3,2

Les POCIS peuvent aussi être utilisés pour des applications qualitatives sans calcul de la concentration moyennée dans le milieu pendant la durée d'exposition, ces études ne rapportent que les quantités accumulées sur la phase des POCIS (Tableau XXVIII).

**Tableau XXVIII. Quantification des principes actifs sur la phase des POCIS.**

Références	Matrice	Durée	Molécules	Qmoyenne (ng/POCIS)
Bidwell <i>et al.</i> , 2010	eau de surface	28 - 35 jours	azithromycine	77
			carbamazepine	189
			érythromycine-H <sub>2</sub> O	6,3
			ibuprofène	224
			lincomycine	12
			sulfaméthoxazole	129
			triméthoprim	22
	eau souterraine	28 - 35 jours	carbamazepine	54
			sulfaméthoxazole	157
Grabic <i>et al.</i> , 2010	Rivière Svitava	21-28 jours	sulfonamides	112
			autres médicaments	282
	Rivière Svatka	21-28 jours	sulfonamides	930
			autres médicaments	1 580
	entrée STEP	21-28 jours	sulfonamides	1 970
			autres médicaments	9660
	sortie STEP	21-28 jours	sulfonamides	11 700
			autres médicaments	27 200

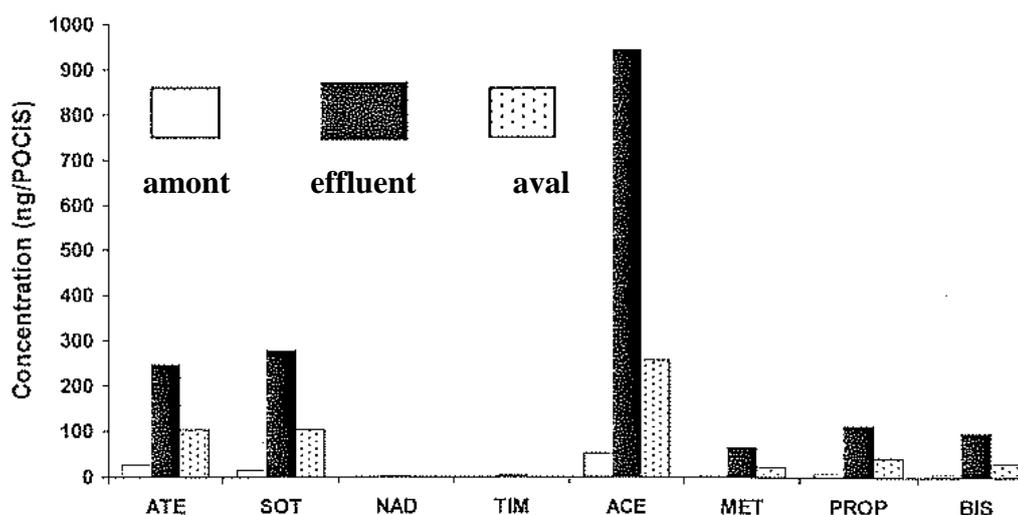
L'analyse de la quantité de contaminants accumulés sur la phase des POCIS permet :

- d'identifier une source de contamination et de mettre en évidence des gradients de concentration entre les différents sites contaminés [Bidwell *et al.*, 2010 ; Grabic *et al.*, 2010 ; Jacquet *et al.*, 2012].
- d'étudier l'évolution temporelle de la contamination du milieu aquatique [Alvarez *et al.*, 2007].

Bidwell *et al.* (2010) ont analysé des eaux de surface et souterraines aux États-Unis sur des périodes de 28 à 35 jours. Ils ont détecté 8 molécules dans l'eau de surface avec des quantités comprises entre 6 et 224 ng/POCIS contre seulement 2 dans les eaux souterraines (carbamazépine 54 ng/POCIS, sulfaméthoxazole 157 ng/POCIS).

Grabic *et al.* (2010) ont déployé des POCIS dans deux rivières ainsi qu'en entrée et sortie d'une STEP sur des périodes de 21 à 28 jours. Les résultats révèlent que les eaux usées sont identifiées comme étant la source principale de médicaments dans l'environnement.

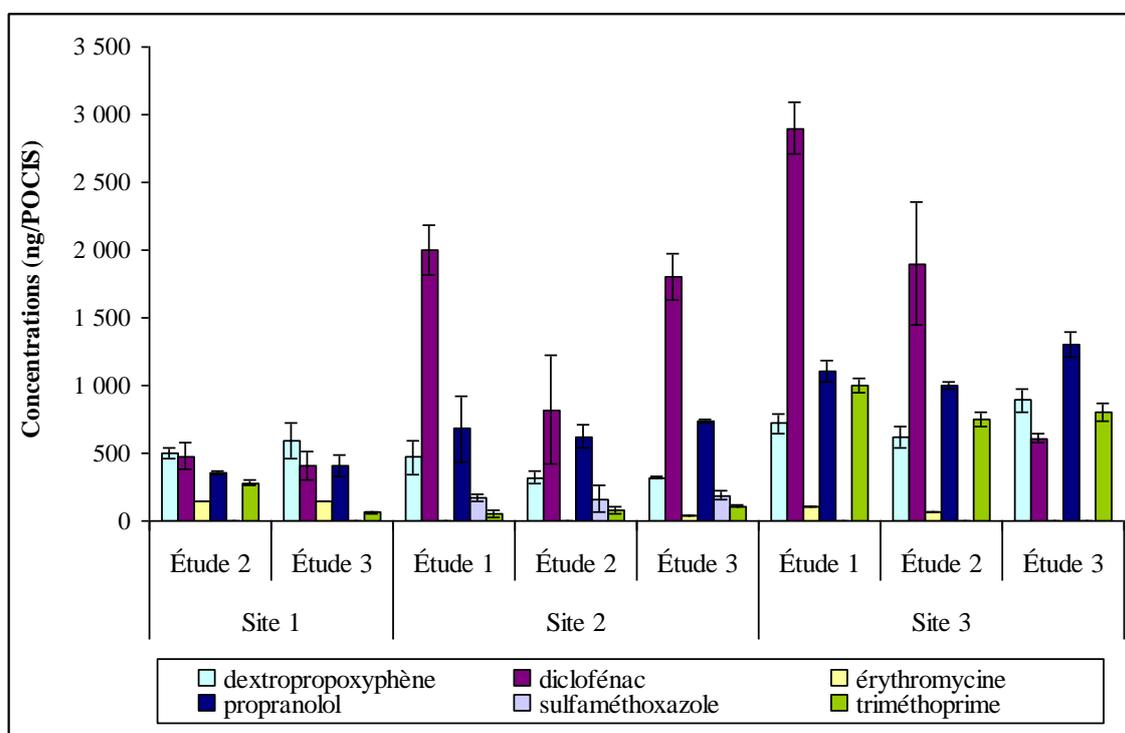
De manière similaire pour des  $\beta$ -bloquants, Jacquet *et al.* (2012) ont mis en évidence l'impact du rejet d'une STEP sur le milieu naturel récepteur, une rivière (Figure 43).



**Figure 43. Quantités accumulées en bêtabloquants par POCIS (n = 1, exposition de 21 j) pour l'effluent de la STEP de Bourgoin-Jallieu et pour la rivière Bourbre en amont et en aval de la station [Jacquet *et al.*, 2012].**

ATE : aténolol, SOT : sotalol, NAD : nadolol, TIM : timolol, ACE : acébutalol, MET : métoprolol, PROP : propranolol, BIS : bisoprolol.

Dans une étude menée sur les effluents de 3 STEP, Alvarez *et al.* (2007) ont déployé des POCIS pendant 28 jours sur 3 mois successifs pour mesurer les différences temporelles de la présence et/ou des concentrations des médicaments ciblés. Les données révèlent que les concentrations des médicaments détectés sont relativement constantes sur les 3 périodes d'échantillonnage pour chaque site (Figure 44).



**Figure 44. Quantités accumulées en médicaments par POCIS (n = 3, exposition de 28 j) pour les effluents de 3 STEP (site 1 à 3) et pour chaque étude [Alvarez *et al.*, 2007].**

En parallèle de l'analyse chimique, les extraits des POCIS peuvent être couplés à des essais toxicologiques pour évaluer la toxicité des mélanges de micropolluants organiques présents dans le milieu [Alvarez *et al.*, 2008; Liscio *et al.*, 2009; Vermeirssen *et al.*, 2010].

Alvarez *et al.* (2008) ont ainsi réalisé deux tests sur des extraits des POCIS, obtenus après exposition dans l'eau de surface : le test Microtox<sup>®</sup> basé sur l'inhibition de la bioluminescence des bactéries *Vibrio fischeri* pour évaluer la toxicité des échantillons et le test « Yeast Estrogen Screen » (YES) pour mettre en évidence un effet estrogéno-mimétique. Vermeirssen *et al.* (2010) ont effectué le test Microtox<sup>®</sup> et un test de toxicité sur la croissance algale *Pseudokirchneriella subcapitata* sur les extraits des POCIS, exposés dans 21 effluents de STEP.

Les concentrations en médicaments moyennées sur le temps (TWA) obtenues à partir des POCIS peuvent être mises en rapport avec les résultats des tests réalisés sur les extraits POCIS ou sur des organismes biologiques. Liscio *et al.* (2009) ont mis en évidence que les valeurs d'équivalents estradiol (EEQ) calculées à partir des données des analyses chimiques des POCIS sont corrélées avec les valeurs d'EEQ mesurées par le test YES et avec les mesures réalisées sur les moules considérées comme des bio-accumulateurs.

Le POCIS permet de collecter des extraits représentatifs d'une période d'exposition pour aider à évaluer la toxicité.

En conclusion, le tableau XXIX présente les avantages et les inconvénients de l'échantillonnage par POCIS en comparaison avec les prélèvements d'eau.

**Tableau XXIX. Avantages et inconvénients de l'échantillonnage par POCIS par rapport aux prélèvements d'eau.**

Avantages	Inconvénients
Dispositifs de petites tailles, légers et simples à utiliser par comparaison aux préleveurs automatiques, pas besoin d'énergie	Fraction échantillonnée limitée à la fraction dissoute, les particules ne franchissant pas la membrane
Concentration des analytes <i>in situ</i> : - préparation des échantillons rapide, - transport et conservation des échantillons plus faciles comparés à des prélèvements d'eau, - les masses de contaminants accumulées durant toute la période d'exposition permet d'atteindre la gamme de concentrations quantifiables	R <sub>S</sub> spécifique à chaque molécule et dépendant des paramètres environnementaux (vitesse de l'eau, température, biofouling...)
Détermination des concentrations moyennées sur le temps (TWA)	Détermination préalable des R <sub>S</sub> : calibrage en laboratoire ou <i>in situ</i>

## Conclusion

- La présence des résidus de médicaments dans l'environnement résulte principalement de la consommation humaine (rejets d'eaux usées, traitées ou non, épandage des boues résiduelles de STEP) ou animale des médicaments. Elle a principalement été étudiée dans les affluents et effluents de STEP ou dans les eaux de surface.
- Les établissements de soins représentent une source de rejets de résidus de médicaments. L'évaluation de leur contribution à la contamination globale des eaux usées urbaines par cette famille de molécules est basée sur des mesures analytiques ou sur des données de consommation, voire en combinant les 2. Leur contribution varie de moins de 10 % pour les molécules à usage ambulatoire à plus de 25 % pour les usages exclusifs à l'hôpital.
- La difficulté majeure du dosage de ces contaminants dans les effluents liquides des hôpitaux est liée à la pratique de l'échantillonnage et à l'obtention d'un échantillon représentatif, en raison des fortes variations du débit des effluents et des quantités de médicaments émises. Les techniques d'échantillonnage par prélèvement d'eau avec un préleveur automatique sont difficiles et souvent dangereuses à mettre en œuvre sur ces sites.
- L'alternative est l'échantillonnage passif avec les POCIS, dans leur configuration dite « pharmaceutique », permettant de déterminer les concentrations moyennées sur la période d'exposition. Cependant l'estimation des concentrations dans le milieu repose sur la détermination préalable du coefficient d'échantillonnage  $R_s$ , qui est spécifique de chaque molécule et dépendant des paramètres environnementaux tels que la vitesse de l'eau, la température, le biofouling...

# **MATÉRIELS ET MÉTHODES**

## Matériels et méthodes

---

### I. Molécules sélectionnées pour l'étude

Ce travail a été mené sur une sélection de molécules cibles représentatives de la pollution médicamenteuse des effluents hospitaliers. Le choix s'est basé sur les résultats de la priorisation élaborée par J-U Mullot (2009) pour son doctorat portant sur la « Modélisation des flux de médicaments dans les effluents hospitaliers ».

J-U. Mullot a utilisé une démarche à plusieurs étapes permettant de filtrer progressivement les molécules candidates les plus pertinentes. Il a calculé un rapport entre un score d'exposition calculé à partir des quantités dispensées pondérées par des données de métabolisme, et un score de danger estimé à partir des posologies recommandées. La procédure a été appliquée sur la liste de toutes les molécules à usage thérapeutique et de diagnostic utilisées par trois hôpitaux militaires de la région parisienne au cours de l'année 2004.

Un premier filtre a permis d'éliminer des molécules

- qui ne constituent pas strictement des principes actifs et/ou qui sont fortement biodégradables : des sels minéraux (chlorure de sodium), des sucres (glucose), des protéines (nutrition parentérale ou facteurs de croissance), des vitamines et hormones naturelles (cortisol) ;
- dont la dose n'est pas exprimée sous forme massique ;
- correspondant à des antidotes.

A l'issue de ce tri, il restait 431 molécules candidates sur les 1 500 de la liste initiale. Pour chacune de ces molécules et chaque hôpital, un score intermédiaire a été calculé en appliquant la formule suivante :

$$\text{Score intermédiaire} = \frac{\text{Quantité annuelle utilisée}}{\text{Dose maximale thérapeutique recommandée}}$$

Le choix de la dose maximale thérapeutique recommandée (Maximum Recommended Therapeutic Dose, MRTD) a été retenu en raison de la disponibilité des données pour toutes les classes de médicaments puisque la Food and Drug Administration (FDA) propose une base de données des MRTD pour près de 1 300 molécules. Lorsque la MRTD ne figurait pas dans la base de données de la FDA, elle était calculée conformément aux indications données par cet organisme en utilisant les données pharmacologiques de la base de données *Thériaque* [CNHIM, 2009]. À l'issue du calcul des scores intermédiaires, il est apparu que les premières molécules appartenaient majoritairement à un nombre limité de familles thérapeutiques. C'est pourquoi, il a été décidé de regrouper les molécules par premier niveau de la classification ATC, établie par l'OMS.

Dans cette démarche de priorisation, il est apparu important de tenir compte du métabolisme chez l'Homme. Il n'existe pas de base de données compilant les fractions non métabolisées des molécules pharmaceutiques. C'est pourquoi, compte tenu de l'ampleur de la tâche de recherche des données de métabolisme, il a été décidé de limiter le raisonnement aux 10 molécules obtenant le score le plus élevé dans chacun des niveaux de la classification ATC.

Un score final a donc été calculé pour chacune des molécules selon la formule suivante :

$$\text{Score final} = \sum_{\text{hôpitaux}} (\text{fraction non métabolisée} \times \text{score intermédiaire})$$

En retenant les 2 molécules obtenant le score final le plus important dans chaque niveau de la classification ATC et utilisées dans les trois hôpitaux, il a été possible de proposer une liste intermédiaire de molécules prioritaires.

Des considérations complémentaires ont conduit à éliminer les molécules instables dans l'environnement et celles dont les concentrations environnementales prédites (Predicted Environmental Concentration, PEC) se situaient sous la limite de détection analytique (LD).

Un ultime choix pragmatique a été effectué dans la liste des molécules restantes afin d'assurer la représentativité d'un maximum de familles thérapeutiques. Il a également été tenu compte des impératifs de développement/validation analytique à effectuer dans le temps imparti et en fonction du matériel disponible. Les molécules suivantes ont été retenues :

- 5-Fluorouracile (anticancéreux) ;
- Cyclophosphamide et ifosfamide (anticancéreux) ;
- Ciprofloxacine (antibiotique) ;
- Sulfaméthoxazole (antibiotique) ;
- Aténolol (bétabloquant) ;
- Kétoprofène (anti-inflammatoire) ;
- Méthylprednisolone et Prednisolone (glucocorticoïdes) ;
- Propofol (anesthésique) ;
- Acide gadopentétique (dosé sous forme de gadolinium total) (agent de contraste) ;
- Iobitridol et Ioméprol (agents de contraste).

Le schéma de principe de la méthode de priorisation [Mullot, 2009] est présenté en annexe 5.

Pour le présent travail, la liste des molécules a été réduite en éliminant les produits retrouvés à de faibles teneurs dans les eaux usées hospitalières ainsi que les produits dont l'utilisation présentait un risque reconnu, notamment en prévision des manipulations de calibrage au laboratoire. Les 6 molécules suivantes ont été retenues (tableau XXX) :

- Ciprofloxacine, mais suite à des problèmes analytiques lors du dosage de cette molécule, nous l'avons remplacé par l'Ofloxacine (OFLO), antibiotique de la même famille. ;
- Sulfaméthoxazole (SMX) ;
- Aténolol (ATE) ;
- Kétoprofène (KETO) ;
- Méthylprednisolone (MPN) et Prednisolone (PN).

Les produits de contraste iodés très polaires (log Kow proches de - 2,3) n'ont pas été sélectionnés car peu compatibles avec les protocoles analytiques envisagés de même que le gadolinium dont le dosage est réalisé par ICP/AES.

La MPN et la PN, généralement non détectées dans les effluents hospitaliers, ont été retenues afin d'évaluer la capacité de l'échantillonnage passif à mieux les quantifier.

**Tableau XXX. Présentation des 6 molécules sélectionnées.**

Molécules	Code	Classe, famille	N° CAS	code ATC (niveau 2)	Formule brute	Formule développée
Ofloxacin	OFLO	Antibiotique, quinolone	82419-36-1	J01, S01, S02	$C_{18}H_{20}FN_3O_4$	
Sulfaméthoxazole	SMX	Antibiotique, sulfamide	723-46-6	J01	$C_{10}H_{11}N_3O_3S$	
Aténolol	ATE	β-bloquant	29122-68-7	C07	$C_{14}H_{22}N_2O_3$	
Kétoprofène	KETO	Anti-inflammatoire	22071-15-4	M01, M02	$C_{16}H_{14}O_3$	
Prednisolone	PN	Glucocorticoïde	50-24-8	H02, A07, C05, D07	$C_{21}H_{28}O_5$	
MéthylPrednisolone	MPN	Glucocorticoïde	83-43-2	H02, D07, D10	$C_{22}H_{30}O_5$	

### **I.1 Ofloxacin**

L'ofloxacin (OFLO) (Exocine<sup>®</sup>, Monoflocet<sup>®</sup>, Oflocet<sup>®</sup>) est un antibiotique de la famille des quinolones, mélange racémique des deux énantiomères, la levofloxacin qui est le composé biologiquement actif et la dextrofloxacin. Elle est généralement efficace contre les bactéries Gram-négatives et souvent utilisée dans le traitement des infections urinaires et digestives. Son activité est fortement bactéricide par inhibition de l'ADN-gyrase bactérienne, empêchant la synthèse de l'ADN chromosomique bactérien [Vidal, 2012].

La biodisponibilité par voie orale (VO) est de 98 % et la concentration sérique maximale est comprise entre 2,5 et 3 µg/mL, après une prise unique de 200 mg. La demi-vie sérique d'élimination est de 7 heures et la biotransformation est très faible avec moins de 5 % de métabolites retrouvés dans les urines. L'excrétion est essentiellement rénale et 80 % de la dose administrée sont retrouvés dans les urines sous forme inchangée et entre 4 et 8 % sont excrétés inchangés dans les féces [Clarks Analysis of Drugs and Poisons, 2012 ; Vidal 2012]. La dose définie journalière (DDJ) définie par l'OMS est de 0,4 g pour la VO et la voie parentérale (VP) [OMS, 2012].

### **I.2 Sulfaméthoxazole**

Le sulfaméthoxazole (SMX) (Bactrim<sup>®</sup>, Bactrim forte<sup>®</sup>, Cotrimoxazole<sup>®</sup>...) est un antibiotique de la famille des sulfamides, actif contre les bactéries Gram-positives (comme *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*) et Gram-négatives (comme *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Salmonella*). Il est utilisé en traitement des maladies infectieuses, notamment les infections respiratoires, ORL, digestives ou urinaires. Son activité antibiotique résulte de la perturbation de l'activité de la dihydroptéroate synthase, empêchant la synthèse d'acide folique nécessaire à la croissance des bactéries sensibles. Le SMX est le plus souvent utilisé dans le cadre d'une association synergique avec le triméthoprime, inhibiteur de la dihydrofolate réductase, enzyme également impliquée dans la synthèse de l'acide folique bactérien. L'administration se fait sous forme orale et injectable.

Administrés par VO, la biodisponibilité est de 90 %. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 2 à 4 heures et sont comprises entre 40 et 60 µg/mL pour le SMX après une dose orale de 800 mg de SMX et 160 mg de triméthoprime.

Après administration par voie intraveineuse (IV) d'une dose de 400 mg de SMX et 80 mg de triméthoprime, la concentration plasmatique maximale est de 40 µg/mL et la demi-vie plasmatique est de 9 à 11 heures.

Le SMX est fortement métabolisé au niveau hépatique (85 %) conduisant à la formation de métabolites, dont le plus important résulte d'une acétylation (N4-acétylsulfaméthoxazole). L'élimination est principalement urinaire avec 80 % de la dose administrée éliminée en 72 h dont 20 à 30 % sous forme inchangée, 50 à 70 % sous forme acétylée et 15 à 20 % sous forme glucuroconjugée [Vidal, 2012]. La DDJ est de 2 g par VO [OMS, 2012].

### **I.3 Aténolol**

L'aténolol (ATE) (Betatop<sup>®</sup>, Tenormine<sup>®</sup>, Tenordate<sup>®</sup>, Tenoretic<sup>®</sup>...) est un bêta-bloquant, utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle et de certains troubles du rythme cardiaque comme les tachycardies supraventriculaires et ventriculaires, les extrasystoles ventriculaires, la fibrillation auriculaire. L'activité antagoniste des récepteurs β-adrénergiques génère une bradycardie avec réduction de la contractilité myocardique et une diminution du débit cardiaque.

Un pic plasmatique de 600 µg/L est atteint 2 à 4 heures après une dose orale de 100 mg. La biodisponibilité est de 40 à 50 %. La demi-vie plasmatique est de 6 à 8 heures et l'élimination

est majoritairement urinaire sous forme inchangée [BIAM, 2012]. La DDJ est de 75 mg par VO et VP [OMS, 2012].

#### **I.4 Kétoprofène**

Le kétoprofène (KETO) (Bi-profenid<sup>®</sup>, Profenid<sup>®</sup>, Ketum<sup>®</sup>, Toprec<sup>®</sup>...) est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), dérivé de l'acide propionique, dont l'activité pharmacologique résulte de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. Il est utilisé pour réduire l'inflammation et la douleur, notamment dans les traitements de courte durée des rhumatismes inflammatoires et des arthroses, et pour les traitements au long cours des rhumatismes inflammatoires chroniques.

Après administration par voie orale (VO), rectale ou intra-musculaire, la biodisponibilité du KETO est d'environ 90 %. La demi-vie plasmatique est de 1 à 4 heures. Le KETO est hydroxylé et glucuronoconjugué au niveau hépatique, puis éliminé par voie urinaire. Environ 75 % de la dose orale administrée sont excrétés dans les urines en 24 h, majoritairement sous forme glucuronoconjuguée (environ 90 %) et à moins de 1 % sous forme inchangée [Clarks Analysis of Drugs and Poisons, 2012 ; Vidal 2012]. La DDJ est de 150 mg par VO, parentérale et rectale [OMS, 2012].

#### **I.5 Prednisolone et méthylprednisolone**

La prednisolone (PN) (Cortisal<sup>®</sup>, Deliproct<sup>®</sup>, Derinox<sup>®</sup>, Solupred<sup>®</sup>) et la méthylprednisolone (MPN) (Depu-Medrol<sup>®</sup>, Medrol<sup>®</sup>, Solu-medrol<sup>®</sup>...) sont des corticostéroïdes de synthèse, utilisés principalement pour leurs effets anti-inflammatoires. Leur formule chimique et leur configuration spatiale très proches de celles du cortisol, leur confèrent leurs propriétés d'anti-inflammatoire stéroïdien (AIS). À forte dose, ces produits diminuent la réponse immunitaire [CNHIM, 2009].

La PN est essentiellement administrée par VO mais il existe une forme injectable et des formes locales (pulvérisateurs destinés au traitement des rhinites, crèmes).

Après administration par VO, sa biodisponibilité est comprise entre 75 et 98 % et la demi-vie plasmatique est de 2 à 4 heures. Le métabolisme est essentiellement hépatique et entre 11 et 24 % de la dose administrée sont éliminés sous forme inchangée dans les urines [Druglib, 2012]. La DDJ de la PN est de 10 mg par VO [OMS, 2012].

La MPN est administrée par VO mais il existe des formes injectables en intramusculaire (IM) et par IV. La biodisponibilité de la MPN est comprise entre 80 et 90 % par VO et proche de 50 % par voie IM. A la suite de l'administration orale, la MPN est absorbée rapidement et le pic plasmatique est atteint en 1,5 à 2,3 heures selon la dose. Elle se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion d'environ 77 %. Elle est transformée dans le foie en métabolites inactifs, dont les principaux sont la 20 $\alpha$ -hydroxyméthylprednisolone et la 20 $\beta$ -hydroxyméthylprednisolone. 5 à 12 % de la dose administrée sont éliminés sous forme inchangée dans les urines. La demi-vie d'élimination moyenne de la méthylprednisolone est de l'ordre de 1,8 à 5,2 heures [Pfizer Canada, 2012]. La DDJ de la MPN est de 7,5 mg par VO et de 20 mg par VP [OMS, 2012].

Les principales propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques des molécules sélectionnées sont résumées dans le tableau XXXI.

**Tableau XXXI. Principales propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques des molécules sélectionnées.**

Molécule	Classe pharmaceutique	M (g/mol)	Propriétés acido-basiques	Log Kow <sup>a</sup> (exp.)	Log Kow <sup>b</sup> (prédit)	DDJ <sup>c</sup> (mg)	Fraction éliminée sous forme inchangée	Principaux métabolites et fraction éliminée
OFLO	Antibiotique	361,37	Acide faible pKa1 (-COOH) = 5,45 pKa2 (-N-CH <sub>3</sub> ) = 6,2	-0,39	0,65	400 (VO) 400 (VP)	80%	Desméthyl-ofloxacine, N-oxide-ofloxacine
SMX	Antibiotique	253,28	Acide faible pKa1 (-NH <sub>2</sub> ) = 1,97 pKa2 (-NH) = 6,16	0,89	0,79	2 000 (VO)	20 à 30 %	Glucuroconjugués (15 à 20 %), forme acétylée (50 à 70 %)
ATE	β-bloquant	266,34	Base faible pKa (-NH) = 9,67	0,16	0,43	75 (VO) 75 (VP)	90%	/
KETO	Anti-inflammatoire	254,30	Acide faible pKa (-COOH) = 3,88	3,12	3,61	150 (VO) 150 (VP) 150 (VR)	<1 %	Glucuroconjugué (45-80 %)
PN	Glucocorticoïde	360,44	non ionisé de pH 1 à 12	1,62	1,27	10 (VO)	11 à 24 %	Hydroxy-prednisolone
MPN	Glucocorticoïde	374,50		1,9	1,56	7,5 (VO) 20 (VP)	5 à 12 %	Hydroxy-méthyl-prednisolone

<sup>a</sup> valeurs log K<sub>OW</sub> expérimentales, source: pubchem, 2012

<sup>b</sup> valeurs log K<sub>OW</sub> prédites, source: logiciel chemsketch de Chemaxon

<sup>c</sup> DDJ : Dose Définie Journalière, source: OMS, 2012.

VO = voie orale; VP = voie parentérale; VR = voie rectale

## II. Hôpital site de l'étude

### II.1 Présentation générale

L'hôpital Antoine Béclère de Clamart (Hauts-de-Seine) est un centre hospitalier universitaire (CHU) de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP), rattaché à la Faculté de médecine de l'Université Paris-Sud. Cet hôpital, qui a accepté notre demande de collaboration, présente l'avantage d'être situé à proximité de notre laboratoire.

La figure 45 présente le site de l'hôpital et son réseau de canalisation sur lequel a été figuré en rouge le point réunissant l'ensemble des eaux usées de l'établissement et sur lequel ont été réalisés les prélèvements et l'installation des POCIS.

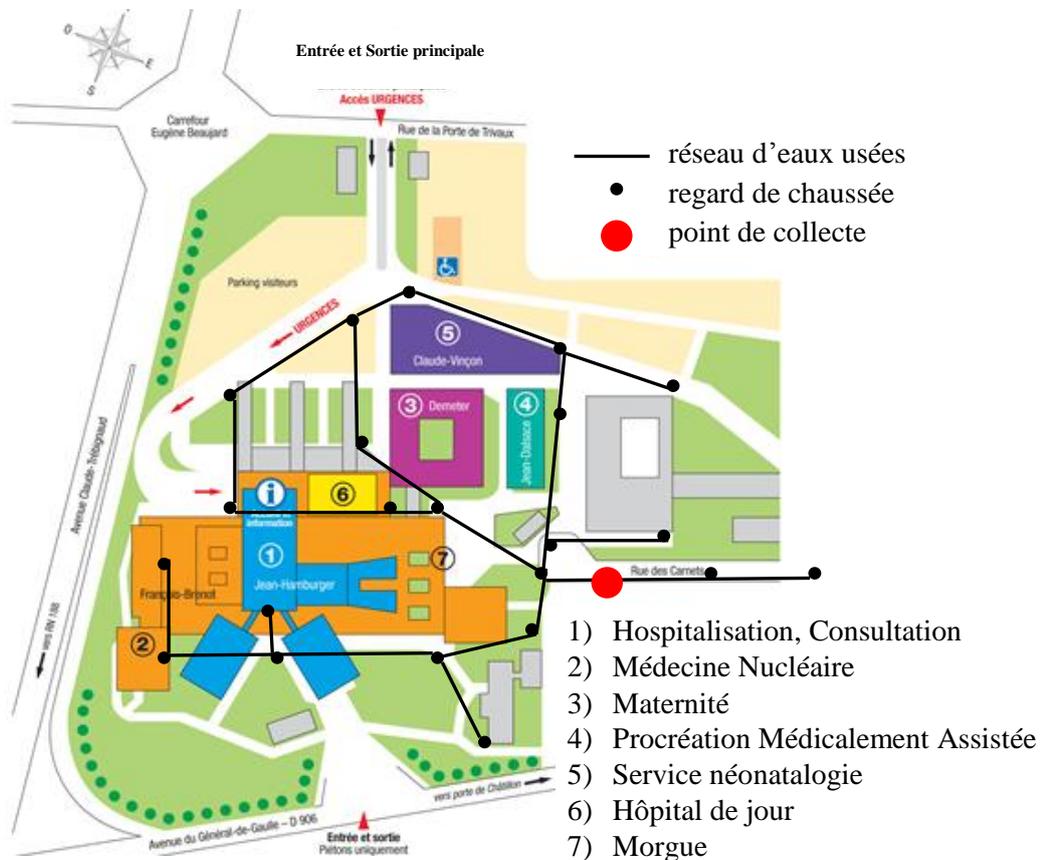


Figure 45. Plan de l'hôpital Antoine Béclère (AP-HP) et de son réseau d'eaux usées [APHP, 2012].

Cet hôpital, d'une capacité théorique d'accueil de 411 lits et 25 places de jour, est spécialisé dans l'hypertension artérielle pulmonaire, la procréation médicale assistée, les maladies métaboliques du foie chez l'enfant et les troubles du sommeil. Il possède l'ensemble des activités médico-chirurgicales d'un CHU avec des lits d'hospitalisation en Hématologie, Cardiologie, Hépatogastro-Entérologie, Pédiatrie, Néonatalogie. Les activités chirurgicales concernent les domaines digestif et viscéral, l'orthopédie, la traumatologie et la gynécologie.

## II.2 Mesure de la consommation d'eau potable

Afin de connaître avec précision les consommations d'eau potable au sein de l'établissement, la contribution technique gracieuse du Syndicat des Eaux d'Ile de France (SEDIF) et de son délégué Veolia, a permis de placer, pendant 8 jours, deux enregistreurs sur les compteurs principaux d'alimentation permettant d'enregistrer la consommation moyenne et la variabilité horaire de la consommation en eau potable avec un pas de temps de 1 h. Les tableaux XXXII et XXXIII présentent les débits moyens horaires et quotidiens pour les deux compteurs d'eau.

**Tableau XXXII. Statistiques des mesures des débits d'eau potable au niveau du compteur n°1 de l'hôpital Antoine Bécclère de Clamart.**

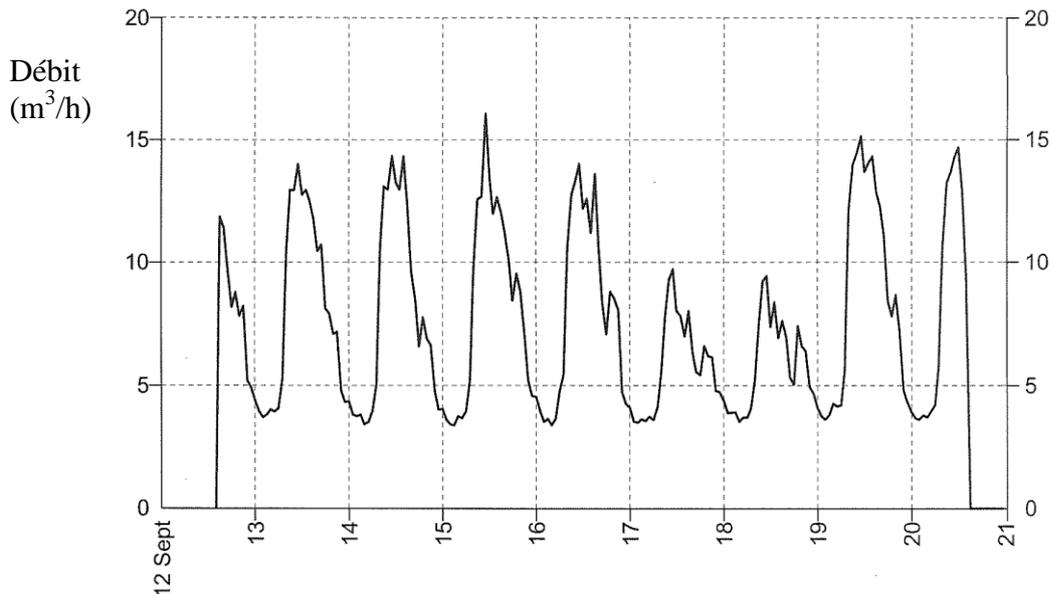
Jour	Dates (minuit à minuit)	Débit moyen (m <sup>3</sup> /h)	Débit moyen (m <sup>3</sup> /j)
Lundi	12-13/09/2011	8,1	
Mardi	13-14/09/2011	8,1	194
Mercredi	14-15/09/2011	7,9	190
Jeudi	15-16/09/2011	8,2	198
Vendredi	16-17/09/2011	8,1	193
Samedi	17-18/09/2011	5,8	139
Dimanche	18-19/09/2011	5,8	140
Lundi	19-20/09/2011	8,7	209
Moyenne globale		7,6 (1,1)	180,4 (28,6)
Moyenne jours de semaine (écart type)		8,2 (0,3)	196,8 (7,1)
Moyenne samedi et dimanche (écart type)		5,8 (0,02)	139,5 (0,6)

**Tableau XXXIII. Statistiques des mesures des débits d'eau potable au niveau du compteur n°2 de l'hôpital Antoine Bécclère de Clamart.**

Jour	Dates (minuit à minuit)	Débit moyen (m <sup>3</sup> /h)	Débit moyen (m <sup>3</sup> /j)
Lundi	12-13/09/2011	2,3	
Mardi	13-14/09/2011	2,4	58
Mercredi	14-15/09/2011	2,4	57
Jeudi	15-16/09/2011	2,3	56
Vendredi	16-17/09/2011	2,5	59
Samedi	17-18/09/2011	1,8	43
Dimanche	18-19/09/2011	1,8	44
Lundi	19-20/09/2011	2,7	65
Moyenne globale		2,3 (0,3)	54,8 (8,0)
Moyenne jours de semaine (écart type)		2,4 (0,1)	59,1 (3,4)
Moyenne samedi et dimanche (écart type)		1,8 (0,02)	43,8 (0,6)

Ces enregistrements confirment une plus forte consommation d'eau potable en semaine que durant le week-end, avec des moyennes respectives de 256 et 183 m<sup>3</sup>/j. Rapportée à la capacité d'accueil de l'hôpital, la consommation quotidienne est de l'ordre de 620 L/lit/jour en semaine et 446 L/lit/jour le week-end.

L'enregistrement des débits d'eau potable au niveau du compteur n°1 montre que les valeurs sont plus faibles entre 22 h et 7 h avec des débits moyens de 4 m<sup>3</sup>/h comparés à la période 8 h - 21 h avec des débits moyens de 11-12 m<sup>3</sup>/h (Figure 46). Les débits au niveau du compteur n°2 suivent les mêmes évolutions quotidiennes (Figure A6-1 en annexe 6).

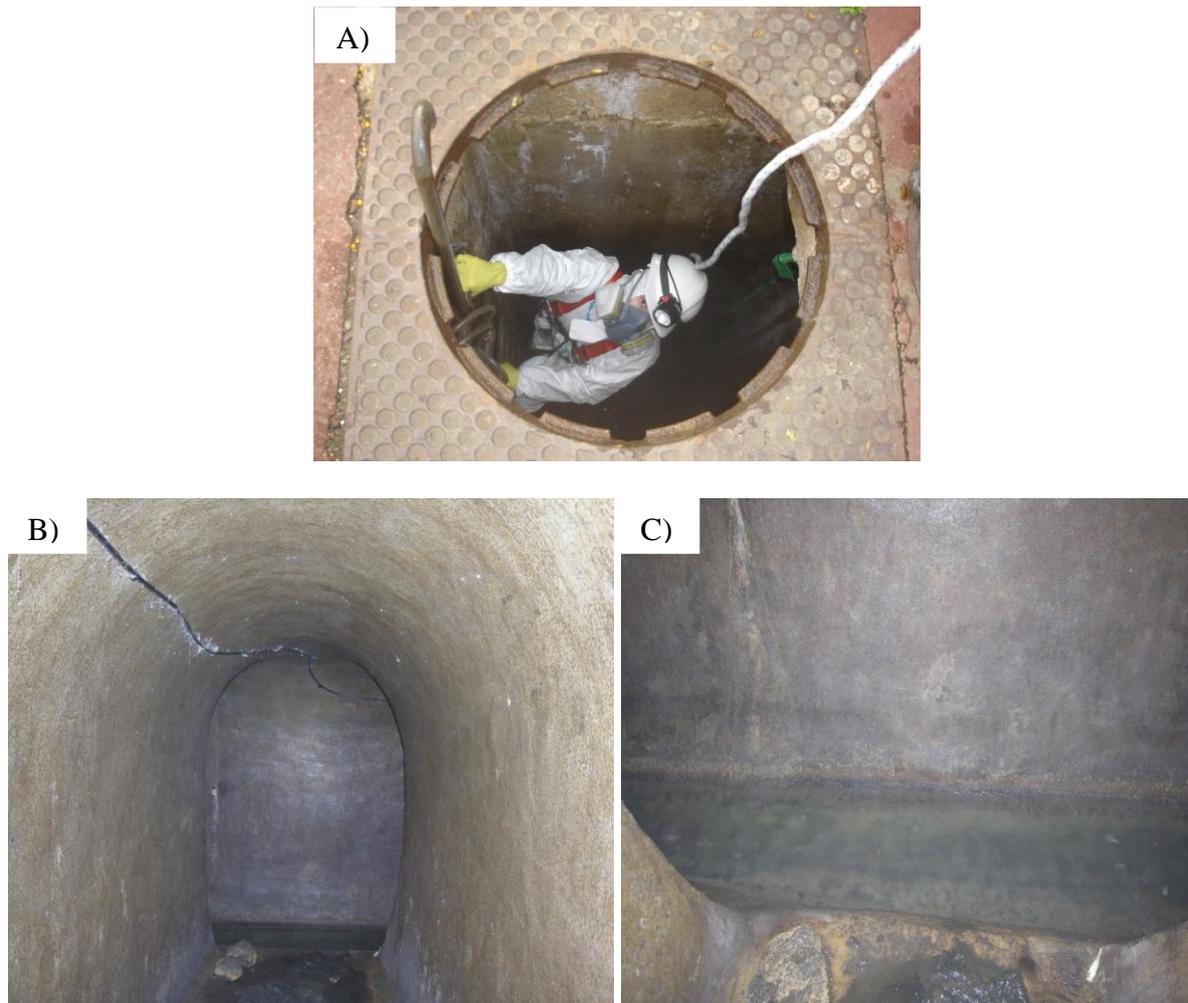


**Figure 46. Évolution temporelle des débits d'eau potable à l'entrée du réseau de l'hôpital Antoine Bécère, compteur n°1.**

La mesure des variations de consommation d'eau potable est un moyen indirect d'estimer celle des débits de rejet des eaux usées de l'hôpital, variabilité dont il convient de tenir compte dans la mise en œuvre d'un protocole d'échantillonnage.

### **II.3 Caractéristiques du site d'échantillonnage des eaux usées**

Le site d'étude se situe après le point de raccordement de toutes les canalisations d'eaux usées des différents services de l'hôpital (Figure 45). Cet émissaire de collecte général se situe sur le domaine municipal, à l'entrée de l'hôpital (impasse des Carnets) et enterré à 8 m de profondeur. Il est accessible via un regard de chaussée et une descente équipée d'une échelle (Figure 47). Un couloir souterrain perpendiculaire permet de rejoindre l'émissaire qui se trouve en dessous de l'axe de la chaussée.



**Figure 47. Photos A) Accès au site d'étude via un regard et une échelle ; B) Couloir conduisant à l'émissaire de collecte ; C) partie inférieure de l'émissaire dans lequel circule l'effluent.**

Les prélèvements dans le réseau ont été effectués sous notre responsabilité, en accord et avec la collaboration du service technique de l'hôpital et en prenant le maximum de précautions relatives à la sécurité des personnes :

- balisage de la zone de travail ;
- présence de deux personnes au minimum dont l'une ne pénétrant pas dans l'émissaire et assurant la surveillance de la personne en cours d'opération ;
- port de gants à usage unique résistants aux produits chimiques, d'une tenue de protection à usage unique résistante aux produits chimiques et éclaboussures (type Tyvek<sup>®</sup>), d'un casque muni d'une lampe frontale, d'un demi-masque facial de protection respiratoire équipé de deux cartouches filtrantes de niveau minimum A2P3, de bottes, d'un baudrier avec cordage assurant la liaison continue avec une personne en surface et limitant les risques de chutes ;
- port d'un détecteur/analyseur de gaz pour les paramètres oxygène, monoxyde de carbone, hydrogène sulfuré et explosivité étalonné par le fournisseur Industrial Scientific (Arras, France). Après ouverture du trou d'homme et respect d'une période d'aération, une mesure des émanations gazeuses était effectuée en introduisant le détecteur au sein du réseau. Le détecteur était ensuite porté en permanence par la personne évoluant dans l'émissaire. Deux alertes pour faible niveau d'oxygène ont été décelées au cours de nos campagnes de prélèvement.

Au laboratoire, les précautions habituelles pour limiter l'exposition aux effluents chimiquement et microbiologiquement contaminés, ont été respectées : port de gants à usage unique, masque à usage unique, blouse, lunettes de protection, travail sous sorbonne aspirante, nettoyage de la verrerie et du matériel de prélèvement.

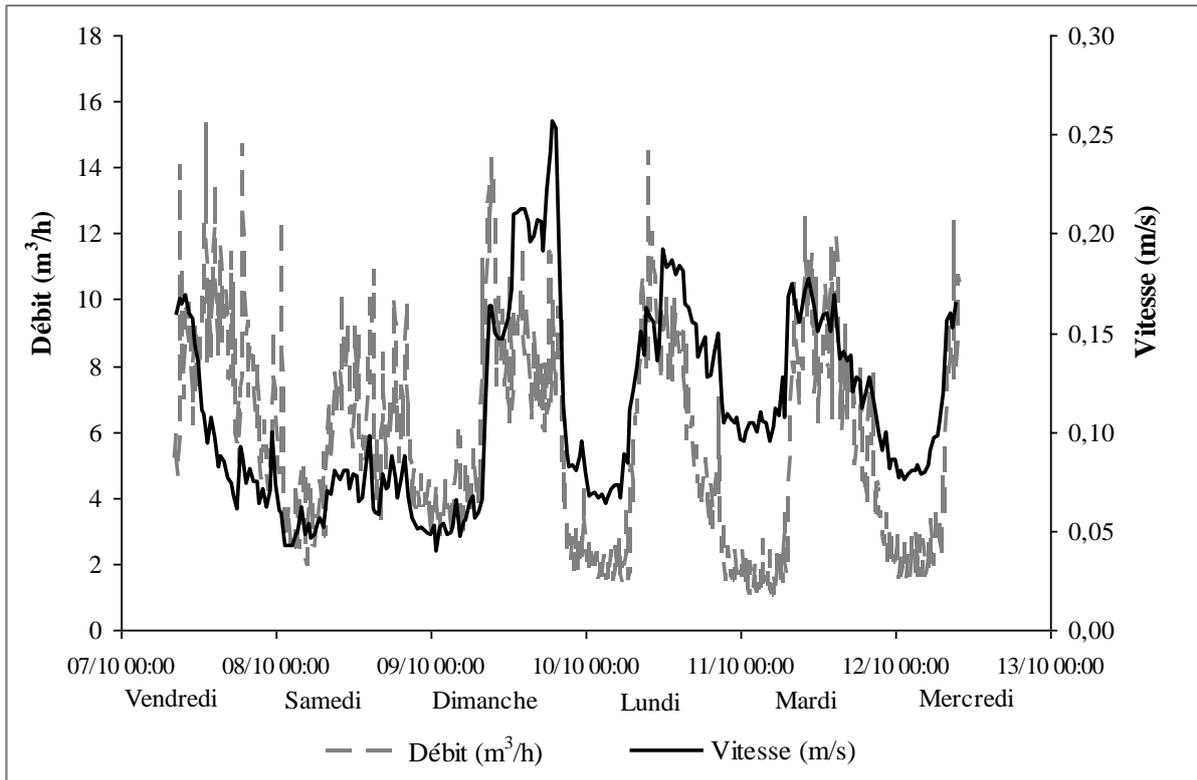
La vitesse et la hauteur de l'effluent ont été mesurées en continu sur une période de 5 jours du 5 au 10 Octobre 2011, en utilisant un capteur par cinémomètre d'air (effet Doppler), modèle 2150 ISCO (Ponsel Mesure, Caudan, France), présenté sur la figure 48. Le transfert des données a été effectué avec le logiciel Flowlink (Ponsel Mesure, Caudan, France). Les températures de l'air et de l'effluent ont été enregistrées simultanément avec un thermomètre à 2 sondes, programmé avec le logiciel Windows log Graph (Roth, Lauterbourg, France).



**Figure 48. Débitmètre portable « hauteur/vitesse », modèle 2150 ISCO [Ponsel Mesure, 2012].**

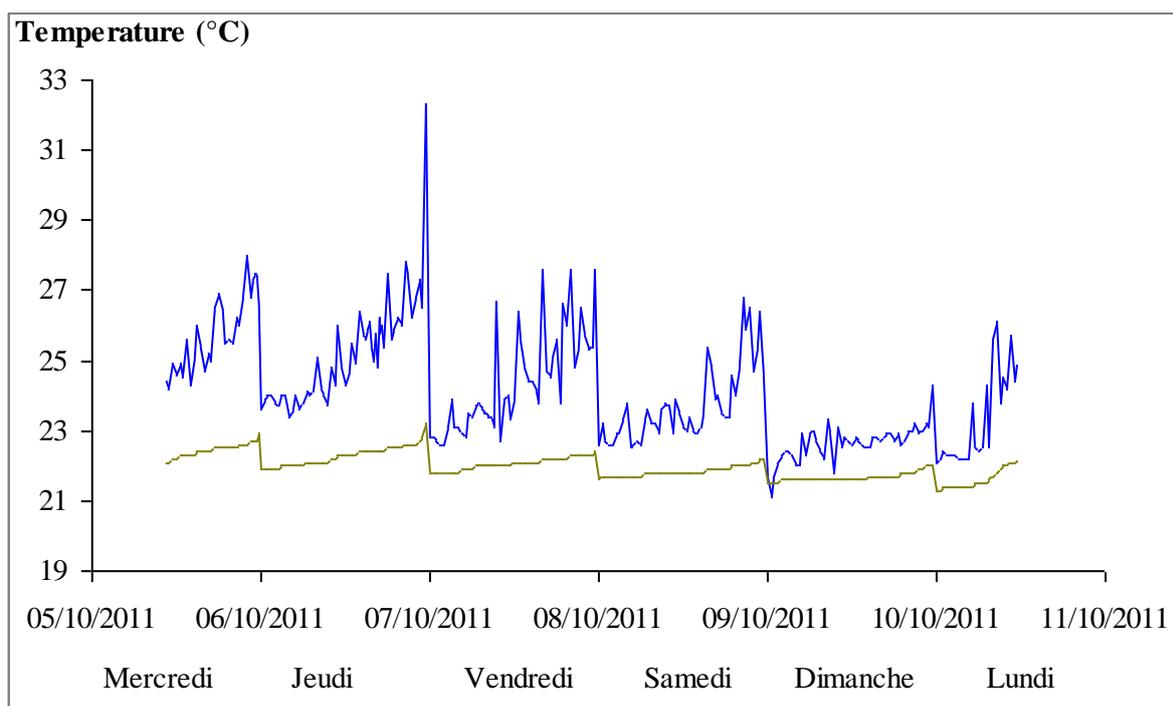
Au cours de ces mesures, nous avons constaté la présence importante de lingettes de nettoyage en complément des autres matières en suspension conduisant à une accumulation de dépôts au niveau de la sonde « hauteur/vitesse » du capteur, nécessitant une descente dans le réseau tous les 2 jours pour la nettoyer. Ces lingettes très résistantes ne devraient pas être jetées dans les toilettes.

La vitesse de l'effluent est comprise entre 0,03 et 0,26 m/s avec des valeurs généralement plus faibles la nuit. Le débit de l'effluent varie entre 1 et 15 m<sup>3</sup>/h (Figure 49). Ces résultats sont en bonne adéquation avec les débits d'eau potable enregistrés au préalable (Figure 46).



**Figure 49.** Évolution du débit (pas de temps : 10 min) et de la vitesse de circulation des eaux usées (pas de temps des enregistrements : 2 min ; moyenne mobile de 15 mesures réalisées toutes les 30 min) dans l'émissaire de l'hôpital Antoine Béchère au cours d'une période de 5 jours (5 au 10 octobre 2011).

Au cours de cette période de mesures (octobre), les températures de l'air dans l'émissaire variaient de 21 à 23°C alors que celles de l'effluent fluctuaient de 21 à 32°C autour d'une moyenne de 24°C (Figure 50).



**Figure 50. Évolution des températures de l’effluent (ligne bleue) et de l’air (ligne verte) dans l’émissaire de collecte principal des eaux usées de l’hôpital Antoine Bécclère du 5 au 10 octobre 2011 (Pas de temps des enregistrements : 15 min).**

Les paramètres globaux caractérisant l’effluent hospitalier sont présentés en Annexe 6 (Tableau A6-I).

#### **II.4 Consommation annuelle de médicaments**

M. Rieutord, pharmacien en chef de l’hôpital Antoine Bécclère, a gracieusement fourni les données de consommation sur l’année 2011 des médicaments relatifs aux 6 molécules sélectionnées. Les données détaillées sont présentées dans le tableau A7-I (annexe 7) ainsi que les calculs des quantités de principes actifs correspondantes.

Les consommations annuelles varient de 35 g pour la prednisolone à 2 410 g pour le kétoprofène (Tableau XXXIV).

**Tableau XXXIV. Consommations annuelles des six molécules cibles de l’étude au sein de l’hôpital Antoine Bécclère pour l’année 2011, exprimées en grammes.**

<b>Molécules</b>	<b>Consommation annuelle (g)</b>
<b>Ofloxacine</b>	1 291
<b>Sulfaméthoxazole</b>	1 619
<b>Aténolol</b>	926
<b>Kétoprofène</b>	2 410
<b>Prednisolone</b>	35
<b>MéthylPrednisolone</b>	76

Le rapport de la quantité journalière de principe actif consommée au volume moyen de 180 m<sup>3</sup> d'eaux usées émis chaque jour, permet d'estimer grossièrement les concentrations des médicaments étudiés, comprises entre 0,5 µg/L pour la prednisolone et 36,7 µg/L pour le kétoprofène. Ceci constitue une approche très simpliste, les données de métabolisme n'étant pas considérées.

## II.5 Mesure des concentrations des molécules cibles dans les eaux usées

Une première campagne de prélèvement, destinée à vérifier la présence des 6 molécules sélectionnées dans l'effluent principal de l'hôpital, a été réalisée en juin 2011 : un échantillon ponctuel a été prélevé à 8 h 30 et un prélèvement moyenné sur 8 h a été programmé simultanément avec le préleveur automatique SIGMA 900P, Hach Lange (Marne La Vallée, France) (Figure 51).



Figure 51. Préleveur automatique portable SIGMA 900P [Hach Lange, 2012].

## III. Dosage par couplage CLHP-SM/SM

### III.1 Matériel et réactifs

➤ **Molécules cibles :**

- Aténolol, poudre (pureté  $\geq 98$  %), Ofloxacine, poudre (pureté  $\geq 99\%$ ), Sulfaméthoxazole, poudre (pureté  $\geq 98$  %) : Sigma-Aldrich (Saint-Quentin Fallavier, France) ;
- Kétoprofène, poudre (pureté  $> 98$  %), Prednisolone, poudre (pureté  $> 99$  %), Méthylprednisolone, poudre (pureté  $> 98$  %) : Molekula distribué par VWR (Strasbourg, France).

Des solutions mères sont fabriquées à la concentration de 1 g/L dans du méthanol (MeOH) pour chacune des molécules. Pour l'ofloxacine, 1 % d'acide formique est ajouté pour obtenir une dissolution complète. Ces solutions sont conservées à -18°C et renouvelées tous les mois.

➤ **Étalons internes :**

- Aténolol-d<sub>7</sub>, 2 mg, poudre (pureté ≥ 95 %), Ofloxacine-d<sub>3</sub>, 10 mg, poudre (pureté > 99,7 %), Sulfaméthoxazole-phenyl-13C<sub>6</sub>, 10 mg, poudre (pureté ≥ 95 %), Kétoprofène-d<sub>3</sub>, 10 mg, poudre (pureté ≥ 99,2 %) : Fluka distribué par Sigma-Aldrich (Saint-Quentin Fallavier, France) ;
- Cortisol- d<sub>4</sub>, poudre (pureté > 98 %) : LGC Standards (Molsheim, France).

Des solutions mères sont fabriquées à la concentration de 1 g/L dans le MeOH pour chacun des étalons internes et conservées à -18°C.

➤ **Solvants :**

- MeOH de qualité CLHP (HiPerSolv Chromanorm<sup>®</sup>) : VWR (Strasbourg, France) ;
- MeOH de qualité CLHP-SM, eau de qualité CLHP-SM : Fisher Scientific (Illkirch, France) ;
- Acide formique, AnalaR NORMAPUR<sup>®</sup> : VWR BDH Prolabo ;
- Eau purifiée obtenue avec un système combiné Milli RIOS (osmoseur) suivi d'un purificateur Milli-QPlus 185, QPAK<sup>®</sup> (Millipore).

➤ **Matériels analytiques :**

- Couplage CLHP-SM/SM : pompe et passeur d'échantillons Accela couplés à un spectromètre de masse TSQ Quantum Access Max (Figure 52), pilotage et traitement des données par le logiciel XCalibur : ThermoFisher Scientific (Courtaboeuf, France) ;
- Colonne de chromatographie XBridge C<sub>18</sub> (150 mm × 3 mm - 3 µm de taille des particules) : Waters (Saint-Quentin-en-Yvelines, France) ;
- Colonne Hypersil GOLD (50 mm × 2,1 mm - 1,9 µm de taille des particules) : ThermoFisher Scientific (Courtaboeuf, France) ;
- Flacons d'injection avec inserts silanisés : VWR (Strasbourg, France).



**Figure 52. Couplage CLHP-SM/SM : pompe et passeur d'échantillons Accela couplés au spectromètre de masse TSQ Quantum Access Max, ThermoFisher Scientific.**

### III.2 Développement de la méthode

Les premiers développements analytiques ont été réalisés par couplage CLHP-SM/SM en utilisant une colonne XBridge C<sub>18</sub> (150 × 3 mm, 3 µm de diamètre des particules, Waters) et un gradient de phase mobile méthanol (MeOH)/eau purifiée additionnée de 0,1 % d'acide formique (AF), élué à un débit de 400 µL/min.

Les fluoroquinolones comme la ciprofloxacine ou l'ofloxacine sont des molécules qui s'adsorbent sur le verre nécessitant de travailler avec du matériel silanisé. Nous avons mis en évidence une meilleure sensibilité analytique lors de l'utilisation de vials avec des inserts silanisés. Cependant, une mauvaise reproductibilité d'analyse et d'extraction pour la ciprofloxacine malgré tous les essais d'amélioration, a conduit à sélectionner une autre molécule de la même famille : l'ofloxacine.

La chaîne chromatographique employée (Accela, Thermofisher Scientific) supportant des pressions plus élevées qu'une chaîne CLHP classique, nous avons transposé la séparation sur une colonne chromatographique plus courte Hypersil Gold avec un diamètre de particules de 1,9 µm. Le changement de la méthode vers une modalité « UPLC » a permis de réduire le temps d'analyse de 35 min à 6 min.

La séparation chromatographique est réalisée avec un gradient des solvants A) eau CLHP-SM + 0,1% AF et B) MeOH + 0,1% AF selon le programme précisé dans le tableau XXXV élué à un débit de 550 µL/min. Le volume d'échantillon injecté est de 10 µL.

**Tableau XXXV. Conditions chromatographiques**

Colonne	Hypersil Gold (50 × 2,1 mm; 1,9 µm (dp))	
Solvants	A: H <sub>2</sub> O + 0,1% AF et B: MeOH + 0,1 % AF	
Gradient	temps (en minutes)	% B
	0	2
	3,5	98
	4	98
	4,1	2
	6	2
Débit	550 µL/min	
Volume d'injection	10 µL	

L'ionisation est réalisée par électro-nébulisation (ElectroSpray Ionisation, ESI) en mode positif et la quantification utilise le mode MRM (Multi Reaction Monitor). Conformément aux critères de la décision 2002/657/CE de la Commission Européenne [CE, 2002], les composés analysés sont identifiés par 4 paramètres : le temps de rétention, les rapports m/z de deux transitions (une pour la quantification et une pour la confirmation) et le rapport d'intensité entre ces deux transitions.

Les composés de référence ont été infusés individuellement au sein de la source d'ionisation dans un mélange eau/MeOH acidifié avec 0,1 % d'AF pour identifier l'ion précurseur et sélectionner les ions produits les plus intenses ainsi que les conditions optimales pour les obtenir (énergie et température du capillaire, température de la sonde ESI, pression des gaz, énergies de collision). Les paramètres de réglage du spectromètre de masse sont résumés dans le tableau XXXVI et les caractéristiques des transitions retenues pour chaque molécule dans le tableau XXXVII.

Pour pallier les effets de matrice lors des étapes d'extraction et de dosage, la quantification est réalisée par étalonnage interne avec addition dans chaque échantillon des analogues deutérés des molécules analysées : aténolol-d<sub>7</sub>, ofloxacine-d<sub>3</sub>, sulfaméthoxazole-C<sub>6</sub>, cortisol-d<sub>4</sub> (pour PN et MPN) et kétoprofène-d<sub>3</sub>.

**Tableau XXXVI. Paramètres de réglage du spectromètre de masse.**

Énergie du capillaire	3 000 V
Température du capillaire	300°C
Température de la sonde	450°C
Sheath Gas pressure	55 psi
Aux Gas pressure	20 psi
Mode d'acquisition	MRM
Temps de cycle	300 ms

**Tableau XXXVII. Conditions d'analyse en mode MRM des 6 molécules : rapports m/z des ions précurseurs et des ions produits, avec les énergies de collision (EC) et les temps de rétention.**

Molécules	Ion précurseur (m/z)	Ion produit 1 (m/z)	EC (eV)	Ion produit 2 (m/z)	EC (eV)	Temps de rétention (min)	Tube Lens
Aténolol	267,1	145,1	26	190,1	18	1,2	105
Aténolol-d <sub>7</sub>	274,2	145,1	26	190,1	19		107
Ofloxacine	362,1	318,2	18	261,1	26	1,6	109
Ofloxacine-d <sub>3</sub>	365,1	321,2	19	261,1	26		119
Sulfaméthoxazole	254,0	92,3	27	108,2	23	1,8	100
Sulfaméthoxazole-C <sub>6</sub>	260,0	98,3	28	114,2	25		102
Prednisolone	361,1	147,2	24	171,1	24	2,75	62
Méthylprednisolone	375,2	161,2	26	253,1	23	3,00	66
Cortisol-d <sub>4</sub>	367,0	121,1	26	271,1	19	2,75	84
Kétoprofène	255,0	209,2	13	105,2	20	3,05	104
Kétoprofène-d <sub>3</sub>	258,0	212,2	25	105,3	13		127

### III.3 Protocole de quantification

Une gamme d'étalonnage est réalisée pour chaque série de mesures, avec au minimum 5 niveaux de concentration différents répartis entre 20 µg/L et 400 µg/L. Les EI sont ajoutés à une concentration de 200 µg/L pour les extraits d'eau et de 100 µg/L pour les extraits de POCIS.

Afin d'éviter les contaminations croisées, des « blancs analytiques » (solvant de reprise, phase mobile) sont analysés après chaque groupe de 5 injections.

L'identification des molécules cibles est confirmée par l'étude complémentaire du temps de rétention et des rapports de transition en respectant les règles fixées dans la décision 2002/657/CE de la commission européenne [CE, 2002].

## IV. Méthodes d'extraction

### IV.1 Matériels et réactifs pour la préparation des échantillons

- Filtres Whatman en fibres de verre de diamètre 47 mm, GF/D de porosité moyenne de 2,7 µm et GF/B de porosité moyenne de 1 µm : VWR (Strasbourg, France) ;
- Cartouches d'extraction Oasis HLB<sup>®</sup> 6cc (150 mg, 6 mL) : Waters (Saint-Quentin-en-Yvelines, France) ;
- Systèmes manuels pour extraction sur phase solide (cartouches) 12 postes Visiprep<sup>®</sup> DL, Supelco distribué par Sigma-Aldrich (Saint-Quentin Fallavier, France) et Phenomenex (Sartrouville, France) ;
- Évaporateur chauffant pour concentration des échantillons sous azote, Liebig<sup>®</sup> Labortechnik EVTF-130-36-13,2-65 distribué par Ateliers Cloup (Champagny-sur-Marne, France) ;
- Azote de qualité industrielle (U), Messer (Puteaux, France).
- MeOH de qualité CLHP (HiPerSolv Chromanorm<sup>®</sup>) : VWR (Strasbourg, France) ;
- « Eau purifiée » obtenue avec un système combiné Milli RIOS (osmoseur) suivi d'un purificateur Milli-QPlus 185, QPAK<sup>®</sup> (Millipore).

### IV.2 Mise au point de la méthode

L'extraction a été mise au point sur des cartouches Oasis<sup>®</sup> HLB par analogie avec la constitution des POCIS « pharmaceutiques ». Le choix du solvant d'élution s'est porté sur le MeOH en raison des recommandations du fabricant de la phase et des protocoles détaillés dans la littérature.

Les cartouches sont conditionnées par passages successifs de deux volumes de 5 mL de MeOH puis de deux volumes de 5 mL d'eau osmosée purifiée. Après percolation de l'échantillon, la cartouche est rincée avec 5 mL d'eau osmosée purifiée.

Les conditions d'élution et de reprise ont été optimisées en tenant compte des paramètres suivants :

- Choix du solvant d'élution: MeOH, MeOH acidifié à pH 3 et MeOH alcalinisé à pH 11 ;
- Volume d'élution : 2 × 5 mL ou 3 × 5 mL. Dans le deuxième cas, l'élution conduit à deux éluats évaporés jusqu'à environ 1 mL puis réunis pour une évaporation complète ;
- Solvant de reprise : mélange H<sub>2</sub>O/MeOH en proportions variables (50:50 ; 75:25 ; 80:20 ; 90:10, v/v) avec 0,1 % d'AF.

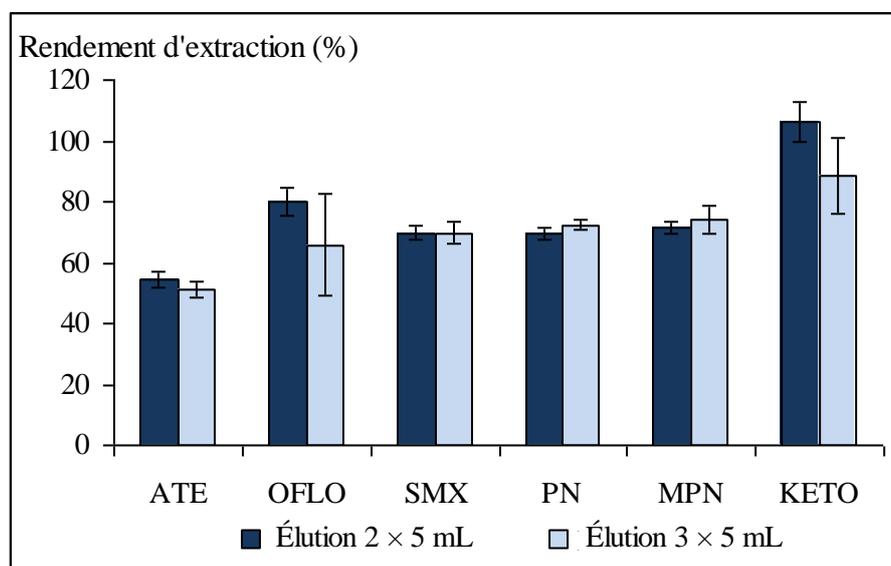
Le rendement d'extraction est calculé pour chaque analyte par le rapport entre l'aire du pic obtenu pour l'extrait et l'aire du pic obtenu pour une solution de référence à la concentration attendue.

**Tableau XXXVIII. Rendements d'extraction obtenus sur la phase Oasis<sup>®</sup> HLB pour les analytes ciblés, en fonction du solvant d'élution.**

Rendement (%)	MeOH	MeOH acidifié à pH 3	MeOH alcalinisé à pH 11
<b>ATE</b>	88	86	82
<b>OFLO</b>	89	93	100
<b>SMX</b>	104	85	98
<b>PN</b>	87	84	84
<b>MPN</b>	91	88	92
<b>KETO</b>	96	90	91

Les rendements obtenus sont compris entre 82 et 100 % (Tableau XXXVIII) et il n'apparaît pas de grande différence entre les solvants d'élution : en conséquence, nous avons retenu le MeOH.

L'augmentation du volume d'élution n'améliore pas le rendement, voire le diminue pour OFLO et KETO. Le protocole le plus simple a donc été retenu, soit un volume de 10 mL (Figure 53). Il est à noter que la méthode analytique a été modifiée au cours du développement ce qui peut expliquer les différences de rendement d'extraction observés entre les différentes études.

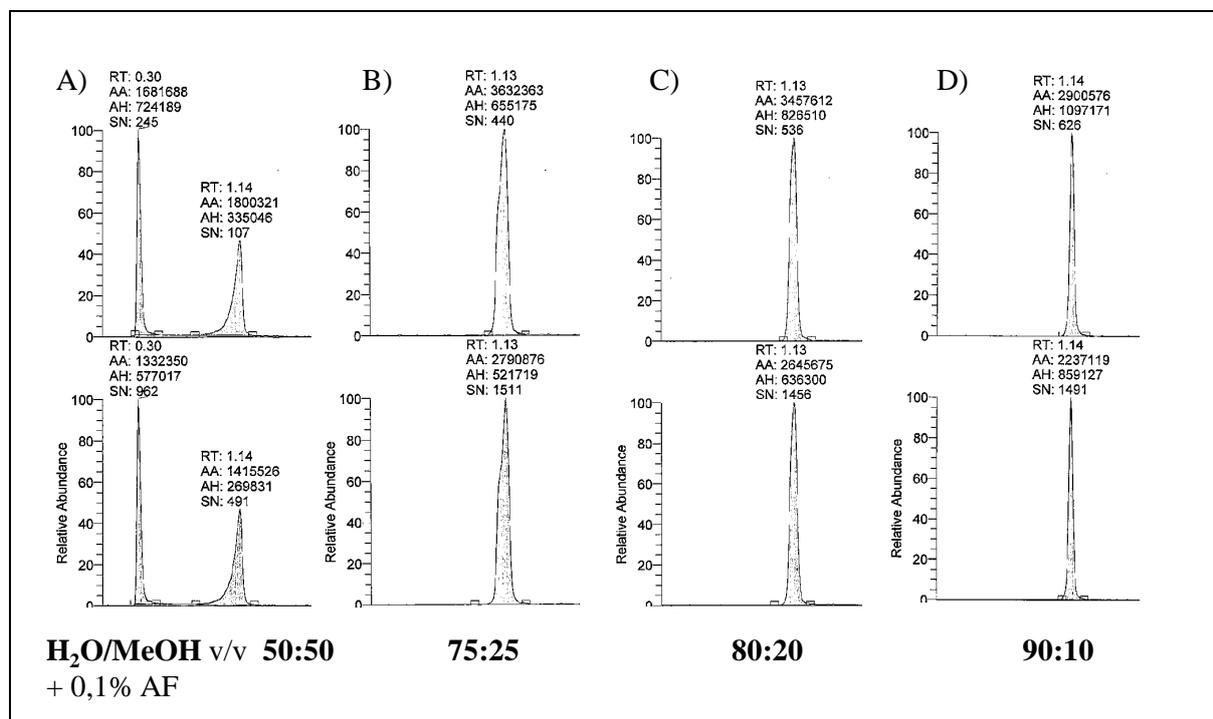


**Figure 53. Rendements d'extraction (moyenne  $\pm$  écart-type, n = 3) pour les analytes ciblés avec élution des cartouches Oasis HLB<sup>®</sup> par 2 x 5 mL de MeOH ou 3 x 5 mL de MeOH.**

**Rendement d'extraction calculé pour chaque analyte par le rapport entre l'aire du pic obtenu pour l'extrait et l'aire du pic obtenu pour une solution de référence à la concentration attendue.**

La reprise de l'extrait par un mélange 50:50 (v/v) H<sub>2</sub>O/MeOH + 0,1 % d'AF conduit à deux pics chromatographiques distincts pour l'aténolol. Nous avons fait varier le rapport H<sub>2</sub>O/MeOH et observé une élution sous forme d'un seul pic, d'autant plus fin que le pourcentage de MeOH diminue (Figure 54). Les aires des autres analytes ciblés n'étant pas

altérées par l'augmentation du pourcentage d'eau dans la phase de reprise, il a été décidé de procéder à la dissolution des extraits secs avec un mélange H<sub>2</sub>O/MeOH (80:20, v/v) + 0,1% d'AF.



**Figure 54.** Chromatogrammes obtenus pour une solution d'aténolol à 100 µg/L pour les 2 transitions (145,1 en haut et 190,1 en bas) par UPLC-SM/SM après reprise de l'extrait sec : A) dans H<sub>2</sub>O/MeOH (50 : 50, v/v) + 0,1% d'AF ; B) dans H<sub>2</sub>O/MeOH (75 : 25, v/v) + 0,1% d'AF ; C) dans H<sub>2</sub>O/MeOH (80 : 20, v/v) + 0,1% d'AF ; D) dans H<sub>2</sub>O/MeOH (90 : 10, v/v) + 0,1% d'AF.

### IV.3 Protocole d'extraction

Le protocole d'extraction retenu est donc le suivant :

- Conditionnement des cartouches Oasis HLB<sup>®</sup> avec 2 × 5 mL de MeOH et 2 × 5 mL d'eau osmosée purifiée ;
- Ajout des EI puis percolation de l'échantillon à un débit de 2 mL/min ;
- Rinçage avec 5 mL d'eau osmosée purifiée ;
- Séchage par aspiration sous vide 30 min ;
- Éluion avec 2 × 5 mL de MeOH ;
- Évaporation à sec sous flux d'azote ;
- Reprise de l'extrait dans 500 µL d'un mélange H<sub>2</sub>O/MeOH (80:20, v/v) + 0,1% d'AF

Les extraits sont ensuite transférés dans des flacons avec inserts silanisés (250 µL).

Les analyses d'échantillons d'eau du robinet et d'eaux usées ont été réalisées dans les conditions suivantes :

- Durant la phase de calibrage des POCIS en laboratoire, des échantillons d'eaux sont prélevés au sein de l'incubateur pour suivre l'évolution des concentrations des analytes au

cours du temps. Les échantillons d'eaux usées sont filtrés sur des membranes en fibres de verre (GFB, 1  $\mu\text{m}$ , Whatman). Les échantillons de 10 mL d'eau du robinet ou d'eaux usées filtrées sont dopés avec 0,1  $\mu\text{g}$  de chaque étalon interne avant extraction induisant un facteur de concentration de 20.

- Lors de l'application des POCIS sur site, des échantillons d'eaux usées sont filtrés sur des membranes en fibres de verre successivement GFD (2,7  $\mu\text{m}$ , Whatman) puis GFB (1  $\mu\text{m}$ , Whatman). Les échantillons de 250 mL d'eaux usées filtrées sont dopés avec 0,5  $\mu\text{g}$  de chaque étalon interne avant extraction, le facteur de concentration étant alors de 500.

## V. Construction des POCIS et récupération de la phase

### V.1 Construction des POCIS

#### ➤ Matériel :

- Échantillonneurs passifs POCIS « Hydrophilic Pharmaceutical for water » commercialisés par la société Exposmeter (Tavelsjö, Suède) ;
- Membranes hydrophiles en Polyethersulfone (PES), SUPOR 100, de porosité moyenne 0,1  $\mu\text{m}$ , présentées sous forme de disques de 293 mm : Pall France distribué par VWR (Strasbourg, France) ;
- Cartouches Oasis HLB<sup>®</sup> 35 cc (6 g) et phase Oasis HLB<sup>®</sup> en vrac (60 g, 60  $\mu\text{m}$ ) : Waters (Saint-Quentin-en-Yvelines, France) ;
- Vis de longueur 2 cm, de diamètre 6 mm et boulons : Standers (Leroy Merlin).

Le protocole de fabrication des POCIS a été adapté des modes opératoires décrits dans la littérature [Alvarez *et al.*, 2004 ; Jacquet *et al.*, 2012]. Certaines étapes ont été simplifiées, notamment la préparation des membranes en PES avant assemblage ou le rinçage de la phase Oasis HLB.

Au cours de la mise au point de la construction des POCIS, nous avons testé le lavage préalable des membranes et de la phase adsorbante avec du MeOH. Les POCIS fabriqués sont exposés dans 4 litres d'eau du robinet dopée, les quantités de molécules fixées sur la phase adsorbante sont comparées après une même période d'exposition. Les quantités fixées sur les POCIS dont les membranes et la phase ont été préalablement lavées avec du MeOH sont plus faibles de 3 à 27 % par rapport à celles mesurées pour les POCIS dont seulement la phase adsorbante a été préalablement lavée. La comparaison entre un POCIS dont la phase a été préalablement lavée au MeOH puis séchée avant d'être déposée sur les membranes et un POCIS sans lavage préalable de la phase montre que les quantités fixées sont équivalentes.

Les membranes ayant tendance à se rigidifier et ces lavages n'améliorant pas les résultats, la technique retenue n'inclut pas de lavage préalable des membranes ou de la phase.

En revanche, comme le suggérait Alvarez (1999), les POCIS sont conditionnés dans l'eau osmosée purifiée pendant une nuit avant utilisation.

Les principales étapes de la construction du POCIS sont les suivantes:

- découpage des disques de membrane PES (diamètre de 293 mm) à la dimension des anneaux du POCIS ;
- pesée de 200 mg de phase Oasis HLB<sup>®</sup> et dépôt sur la membrane (Figure 55) ; les POCIS sont identifiés et la masse exacte de phase introduite dans le dispositif est notée pour chacun d'eux ;



**Figure 55.** Photo d'un POCIS en construction, dépôt de 200 mg de phase adsorbante sur la membrane.

- fermeture du POCIS avec les vis et écrous (Figure 56) ;



**Figure 56.** Fermeture du POCIS.

L'étanchéité du dispositif est vérifiée durant la phase de conditionnement dans l'eau purifiée. Après exposition, la phase adsorbante est récupérée et pesée afin de s'assurer de l'absence de perte. Cette pesée est également indispensable pour l'expression finale des résultats en  $\mu\text{g/g}$  de phase.

La comparaison que nous avons effectuée entre les POCIS fabriqués au laboratoire et les POCIS commercialisés par la société Exposmeter montre, qu'après déploiement dans des conditions similaires, les quantités d'analytes accumulées sur les deux types de POCIS sont équivalentes (Tableau XXXIX).

**Tableau XXXIX.** Quantités d'analytes accumulées sur les POCIS fabriqués au laboratoire et les POCIS fournis par Exposmeter, après 3 jours d'exposition dans l'eau du robinet dopé en médicaments.

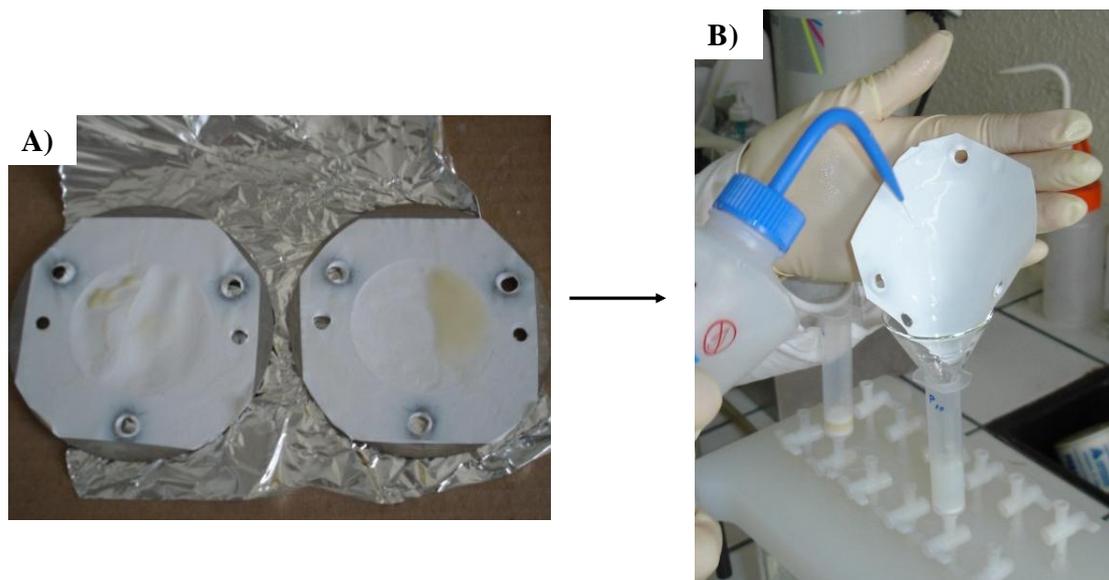
	POCIS fabriqués (n = 2)		POCIS achetés (n = 2)	
	Quantités ( $\mu\text{g/g}$ )	Écart-type	Quantités ( $\mu\text{g/g}$ )	Écart-type
<b>ATE</b>	14,8	0,4	15,0	4,1
<b>SMX</b>	18,4	1,6	19,3	6,4
<b>KETO</b>	50,1	0,1	54,0	0,5

## V.2 Récupération de la phase et extraction des produits fixés

### ➤ Matériel :

- Cartouches SPE vides (6 mL) et frittés en polyéthylène : Supelco distribué par Sigma-Aldrich (Saint-Quentin Fallavier, France)

Après exposition, le POCIS est récupéré et rincé à l'eau purifiée avant d'être désassemblé. La phase adsorbante est transférée dans un corps de cartouche vide muni d'un premier fritté, en rinçant chacune des membranes à l'eau purifiée au-dessus d'un entonnoir en verre (Figure 57).



**Figure 57.** A) POCIS ouvert ; B) transfert de la phase adsorbante du POCIS dans une cartouche.

Les étalons internes (EI) ( $5 \mu\text{g}$  de chaque molécule deutérée) sont ensuite ajoutés par dépôt direct de  $250 \mu\text{L}$  d'une solution aqueuse et un deuxième fritté est positionné sur la phase afin de procéder à l'extraction.

Le protocole de dépôt des EI a été validé par comparaison à la percolation sur la cartouche de  $10 \text{ mL}$  d'une solution aqueuse à  $0,5 \text{ mg/L}$  de chaque EI. Les aires chromatographiques obtenues pour les 2 essais étant équivalentes, la technique de dépôt direct des EI sur la phase a été retenue.

Deux volumes d'élution ont été comparés :  $2 \times 5 \text{ mL}$  et  $3 \times 5 \text{ mL}$  de MeOH. Un gain de  $6 \%$  en moyenne sur le taux de récupération a été obtenu avec le volume de  $15 \text{ mL}$  qui a donc été retenu. Les taux de récupération dans ce cas sont compris entre  $56$  et  $70 \%$ .

Le protocole de récupération retenu pour la phase adsorbante du POCIS est donc le suivant :

- Transfert et rinçage de la phase adsorbante à l'eau purifiée
- Addition des EI
- Séchage par aspiration sous vide  $30 \text{ min}$  ;
- Éluion avec  $3 \times 5 \text{ mL}$  de MeOH ;
- Evaporation à sec sous flux d'azote à  $35^\circ\text{C}$  ;

- Reprise de l'extrait dans 500 µL d'un mélange H<sub>2</sub>O/MeOH (80:20, v/v) + 0,1% d'AF.
- Durant la phase de calibrage des POCIS en laboratoire, l'extrait est dilué au centième avec le même mélange.
- Lors de l'application des POCIS sur site, l'extrait est dilué au vingtième avec le même mélange pour une première analyse et au cinquantième pour une autre analyse.

Les quantités d'analytes étant rapportées à la masse de phase contenue dans le POCIS, il importe de peser la quantité de phase effectivement récupérée du dispositif. A cette fin, la cartouche vide et les 2 frittés sont pesés avant le transfert de la phase adsorbante. Puis, après élution et séchage, l'ensemble « cartouche remplie + frittés » est pesé et la masse déduite par différence.

## **VI. Validation des méthodes d'extraction et d'analyse**

### **VI.1 Stabilité des solutions**

La stabilité des solutions de référence et des solutions d'EI a été vérifiée.

Différentes solutions ont été préparées contenant :

- chaque molécule cible à la concentration de 100 mg/L dans le MeOH ;
- chaque EI à la concentration de 10 mg/L dans le MeOH ;
- chaque EI à la concentration de 20 mg/L dans l'eau purifiée ;
- le mélange des molécules et des EI à la concentration de 200 µg/L dans la phase mobile H<sub>2</sub>O/MeOH (80:20, v/v) + 0,1% d'AF.

Chaque solution a été transférée dans deux flacons distincts, l'un étant conservé au réfrigérateur à 4°C et l'autre au congélateur à -18°C.

A différents temps (0, 1, 5, 10, 30 et 55 jours), des solutions filles ont été fabriquées par dilution des solutions conservées à 4°C ou -18°C dans le mélange H<sub>2</sub>O/MeOH (50:50, v/v) + 0,1% d'AF et analysées en CLHP-SM/SM. Les résultats révèlent que les différentes solutions sont stables sur 30 jours, quelle que soit leur concentration et la température de conservation.

Les solutions mères de chaque molécule (1 g/L) ainsi que les mélanges des molécules ou des EI à 10 mg/L dans le MeOH sont conservés au congélateur à -18°C et renouvelés tous les mois. La solution aqueuse d'EI servant à doper la phase adsorbante des POCIS est conservée à 4°C et renouvelée pour chaque expérience de calibrage, soit tous les 15 jours. Les solutions de la gamme dans la phase mobile sont conservées à 4°C.

### **VI.2 Validation des protocoles d'extraction**

#### *VI.2.1 Extraction des échantillons d'eaux usées*

La validation du protocole d'extraction des eaux usées a été réalisée avec des échantillons d'eaux usées prélevés à l'hôpital Antoine Bécclère.

- Les rendements d'extraction ont été déterminés à partir d'échantillons dopés avant ou après extraction avec les EI et estimés par le rapport des aires des signaux obtenus respectivement pour l'échantillon d'eaux usées surchargé avant extraction et l'échantillon surchargé après extraction.

- Les effets de matrice ont été évalués en ajoutant une quantité connue d'EI dans un échantillon extrait et en comparant les signaux entre l'échantillon dopé après extraction et la solution méthanolique de référence. Ces effets sont exprimés par le pourcentage de suppression du signal et sont calculés avec l'équation suivante :

$$\text{Suppression du signal (\%)} = \frac{(A_{\text{solution de référence}} - A_{\text{extrait dopé après extraction}})}{A_{\text{solution de référence}}} \times 100$$

Avec  $A_{\text{solution de référence}}$  : aire du signal de l'EI dans la solution de référence,  $A_{\text{extrait dopé après extraction}}$  : aire du signal de l'EI dans l'échantillon extrait puis dopé.

Les effets de matrice pouvant être diminués par dilution de l'extrait, des essais ont été réalisés pour l'analyse des gros volumes d'eaux usées (250 mL) en diluant l'extrait au 1/2, au 1/5<sup>e</sup> et au 1/10<sup>e</sup>.

- Les efficacités de préparation des extraits (rendement d'extraction + effet de matrice) ont été évaluées à partir d'échantillons dopés avant extraction avec les EI et calculées par le rapport de l'aire du signal de la molécule deutérée dans l'extrait sur l'aire du signal de cette même molécule dans une solution méthanolique de référence. Dans le cas de l'extraction de 10 mL d'eaux usées, les échantillons ont été dopés avec 0,1 µg de chaque EI. Dans le cas de l'extraction de 250 mL, les échantillons ont été dopés avec 0,5 µg de chaque EI.

Tous les essais ont été réalisés en triplicat afin d'en déterminer la répétabilité.

#### *VI.2.2 Taux de récupération à partir de la phase utilisée au sein des POCIS*

Pour déterminer les taux de récupération des analytes, nous avons procédé à la surcharge directe de 200 mg de phase adsorbante Oasis HLB<sup>®</sup> à une concentration de 25 µg/g (par ajout de 250 µL d'une solution aqueuse contenant les analytes ciblés à 20 mg/L) puis à l'extraction selon le protocole décrit dans le paragraphe V.2.

Les taux de récupération sont calculés par le rapport entre l'aire du signal de la molécule dans l'extrait et l'aire du signal de la molécule dans une solution méthanolique de référence.

### **VI.3 Validation de la méthode de quantification**

- Limites de quantification

La limite instrumentale de quantification (LIQ) est évaluée à partir de l'analyse d'une solution à 5 µg/L fabriquée dans la phase mobile et correspond à un rapport signal/bruit égal à 10. Elle est exprimée en µg injectés.

La limite de quantification (LQ) correspond à un rapport signal/bruit de 10 estimé à partir de l'analyse de solutions échantillon obtenues par extraction de 10 mL d'eau du robinet ou d'eaux usées dopées à 0,5 µg/L et de 250 mL d'eaux usées dopées à 0,5 µg/L. Elle est exprimée en µg/L et tient compte du protocole de préparation de l'échantillon.

- Linéarité

La linéarité a été étudiée sur une gamme de concentrations comprises entre 20 et 400 µg/L et estimée par le coefficient de corrélation (r).

- Précision

La fidélité d'une procédure analytique exprime l'étroitesse de l'accord (mesure de la dispersion) entre une série de mesures obtenues à partir de plusieurs prises d'essai provenant d'un même échantillon homogène, dans les conditions prescrites [ICH Q2R(1)].

La répétabilité d'injection a été calculée à partir de l'injection répétée 5 fois d'une même solution de référence.

La répétabilité de mesure a été estimée par l'analyse complète (extraction + séparation chromatographique) répétée 3 fois d'un même échantillon.

Compte-tenu des difficultés de conservation des échantillons, nous n'avons pas réalisé d'étude de reproductibilité sur le temps.

- Justesse

La justesse correspond à l'étroitesse de l'accord entre la moyenne de plusieurs valeurs obtenues et la valeur acceptée comme conventionnellement vraie [ICH Q2R(1)]. Elle est exprimée par le recouvrement, c'est-à-dire le rapport entre la concentration observée et la concentration théorique d'une solution de référence.

## VII. Mise au point du système de calibrage en laboratoire

### ➤ Matériel :

- Réacteur d'incubation en acier inoxydable PROFISTAR, d'un diamètre de 40 cm et d'une capacité de 34 L, BEKA (Sélestat, France) ;
- Agitateur à tige RZR 2021 Heidolph Instruments (Schwabach, Allemagne) muni d'une pale rotative de 7 cm de large distribué par Roth (Lauterbourg, France) ;
- Système régulateur de température à circulation Haake DC10-K10 Thermo Electron (France) ;
- Pompe péristaltique Prolabo (VWR, Strasbourg, France).

### VII.1 Système de calibrage

L'examen des caractéristiques du site de prélèvement à l'hôpital (vitesse et hauteur de l'eau) a montré que le niveau d'eaux usées dans la canalisation était au maximum de 12 cm (Figure A6-2, Annexe 6) et que la vitesse de l'effluent variait entre 0,03 et 0,26 m/s. De ce fait, les POCIS doivent être positionnés à l'horizontale dans la canalisation, parallèlement à l'écoulement des rejets et non perpendiculairement comme souvent dans les installations *in situ*, notamment avec les containers prévus à cet effet.

Les expériences ont été réalisées dans l'incubateur protégé de la lumière et de l'évaporation par un couvercle. Des supports en acier inoxydable ont été fabriqués, afin de pouvoir exposer simultanément 8 POCIS à la verticale dans le réacteur (Figure 58). La vitesse de l'eau à la surface du POCIS est contrôlée par la vitesse de rotation de la pale et le mouvement de l'eau simule celui observé à l'horizontale dans la canalisation.

Le renouvellement des 20 L d'eau s'effectue grâce à la pompe péristaltique permettant de vider et de remplir rapidement le réacteur.



**Figure 58. Dispositif expérimental de calibrage en laboratoire.**  
Le couvercle a été retiré pour visualiser les POCIS et la pale dans l'incubateur.

En supposant que la vitesse de l'eau à la surface du POCIS est proche de celle à l'extrémité de la pale, le réglage de la vitesse d'agitation ( $N$ , tr/min) a été basé sur la relation suivante :

$$N = \frac{60}{2\pi} \times \frac{v}{l} \quad \text{Eq [17]}$$

avec  $v$  : vitesse de l'eau recherchée (m/s),  $l$  = moitié de la largeur de la pale.

Nous avons mesuré la vitesse de l'eau au sein du réacteur à l'aide d'une sonde hauteur/vitesse et comparé les valeurs mesurées aux valeurs calculées avec l'Eq [17]. Cette vérification a été réalisée dans l'eau du robinet et dans les eaux usées. Le tableau XL présente l'écart relatif entre les valeurs mesurées et calculées.

**Tableau XL. Vitesses de circulation de l'eau mesurées à la surface du POCIS et calculées selon l'équation [17] dans l'eau du robinet et dans de l'eau usée de l'hôpital.**

	Rotation trs/min	Vitesse (m/s)		Écart Relatif
		Mesurée	Calculée	
<b>Eau du robinet</b>	30	0,11	0,11	-5%
	58	0,18	0,21	-15%
	80	0,25	0,29	-15%
<b>Eaux usées</b>	30	0,09	0,11	-18%
	52	0,16	0,21	-16%
	60	0,19	0,22	-14%
	80	0,25	0,29	-15%

Les vitesses mesurées sont légèrement inférieures à celles calculées, ce qui est logique, la surface du POCIS n'étant pas en contact direct avec la pale alors que la vitesse calculée correspond à la vitesse à l'extrémité de la pale. Il n'apparaît pas de différence entre les mesures dans l'eau du robinet et celles dans les eaux usées.

Les vitesses minimale et maximale de l'effluent hospitalier enregistrées au sein du collecteur étant respectivement de 0,03 m/s et 0,26 m/s, les rotations de la pale auraient du être réglées à 8 tr/min et 80 tr/min. La vitesse de rotation minimale admise par le moteur étant de 30 tr/min, la vitesse minimale de l'eau étudiée a donc été de 0,11 m/s.

Les études de calibrage en laboratoire ont été réalisées en utilisant une concentration en médicaments de 10 µg/L déterminée en se basant sur les valeurs rapportées par Mullot (2009) et sur les résultats des analyses préliminaires des rejets de l'hôpital présentés dans le chapitre « résultats et discussion », § II.4.

Préalablement au calibrage, la stabilité des composés en fonction du temps a été étudiée dans l'eau du robinet puis dans les eaux usées à la température 20°C, de façon à définir la fréquence de renouvellement du milieu pendant les expériences de calibrage.

## **VII.2 Étude de stabilité dans le réacteur**

Un volume de 20 L d'eau du robinet (20°C, pH 7,8) a été dopé à 10 µg/L pour chacun des analytes et placé sous agitation pendant 7 jours dans le réacteur.

Des volumes de 10 mL d'eau en triplicat ont été prélevés au début (T<sub>0</sub>) puis après 1, 2 et 7 jours et analysés suivant le protocole décrit aux paragraphes III.3 et IV.3.

Une étude similaire a été effectuée dans les eaux usées de l'hôpital. Un litre d'eau usée non filtrée (20°C, pH 8) a été dopé à une concentration de 10 µg/L pour chacun des analytes et placé sous agitation. La concentration de chaque molécule a été déterminée après dopage afin de tenir compte des quantités d'analytes déjà présentes dans l'échantillon. Des volumes de 10 mL d'eaux usées en duplicat ont été prélevés après 2 et 5 jours et analysés suivant le protocole décrit aux paragraphes III.3 et IV.3.

Une étude complémentaire a été effectuée pour évaluer la fraction adsorbée sur les matières en suspension (MES). Un échantillon de 1 L d'eaux usées a été dopé directement ou après filtration sur filtres GF/D puis GF/B à une concentration de 10 µg/L. La comparaison des concentrations en analytes à T<sub>0</sub> et T<sub>30min</sub> met en évidence des pertes de composés de 13 à 25 % dans la phase dissoute pour l'échantillon non filtré (mais filtré avant extraction), soulignant ainsi qu'une fraction non négligeable de chaque molécule reste adsorbée sur les MES. Cette fraction n'est pas disponible lors de l'exposition d'un POCIS car c'est la fraction libre en phase liquide qui participe aux échanges avec l'intégrateur.

## **VII.3 Calibrage des POCIS en laboratoire**

Le calibrage des POCIS a été réalisé dans l'eau du robinet dopée avec les 6 molécules sélectionnées à la concentration de 10 µg/L, avec une vitesse de l'eau de 0,11 m/s, une température de 20°C et un pH de 7,8. Ceci a permis de déterminer le profil d'accumulation de chaque composé et de calculer leurs coefficients d'échantillonnage (R<sub>S</sub>) respectifs. L'eau dopée a été renouvelée chaque 48 h, parfois 60 h lors des week-ends.

Des études ont été menées pour évaluer l'influence de la vitesse de l'eau (0,11 et 0,29 m/s) et de la température (entre 15°C et 25°C) sur les profils d'accumulation ainsi que sur les valeurs de  $R_s$ .

Le calibrage a ensuite été réalisé en parallèle dans l'eau du robinet et dans les eaux usées de l'hôpital Antoine Bécclère, à 25°C et à une vitesse de 0,16 m/s, la température et la vitesse correspondant aux moyennes mesurées dans l'effluent de l'hôpital. Les concentrations des médicaments dans les eaux usées étaient mesurées avant de doper l'eau.

Au cours de chaque expérience, les POCIS ont été prélevés à des temps définis pour évaluer la cinétique d'accumulation des médicaments. Le nombre de places dans l'incubateur étant limité à 8, le remplacement des POCIS au-fur-et-à mesure de leur prélèvement a permis de couvrir l'ensemble des périodes d'incubation souhaitées. Un exemple illustre cette organisation en annexe 8 (Tableau A8-I).

Le suivi des concentrations en analytes dans l'eau a été réalisé par un prélèvement quotidien de 10 mL (en triplicat) sauf les dimanches. La concentration moyenne dans l'eau ( $C_{\text{eau}}$ ) pour chacun des composés a ensuite été calculée et a permis de déterminer le rapport  $C_{\text{POCIS}}/C_{\text{eau}}$  pour chaque composé au cours du temps.

L'interprétation des résultats a été réalisée à l'aide du logiciel Graph Pad (GraphPad Software, Inc., USA) en utilisant l'équation [1] définie dans le chapitre « synthèse bibliographique », paragraphe IV.1 :

$$\frac{C_{\text{POCIS}}}{C_{\text{eau}}} = \frac{k_U}{k_e} \times (1 - \exp^{-k_e t}) \quad \text{Eq [1]}$$

Pour chaque cinétique, les paramètres suivants ont été déterminés :

- $k_U$  (L/g/jour),
- $k_e$  (1/jour) permettant d'estimer la fin de la phase linéaire par le  $t_{1/2} = \ln(2)/k_e$  [Huckins *et al.*, 2006],
- $r^2$ , pour évaluer la qualité du lissage.

Durant la phase linéaire délimitée par le  $t_{1/2}$  déterminé précédemment pour chacune des molécules, les données expérimentales peuvent être modélisées par régression linéaire et l'équation [4] définie dans le chapitre « synthèse bibliographique », paragraphe IV.1 :

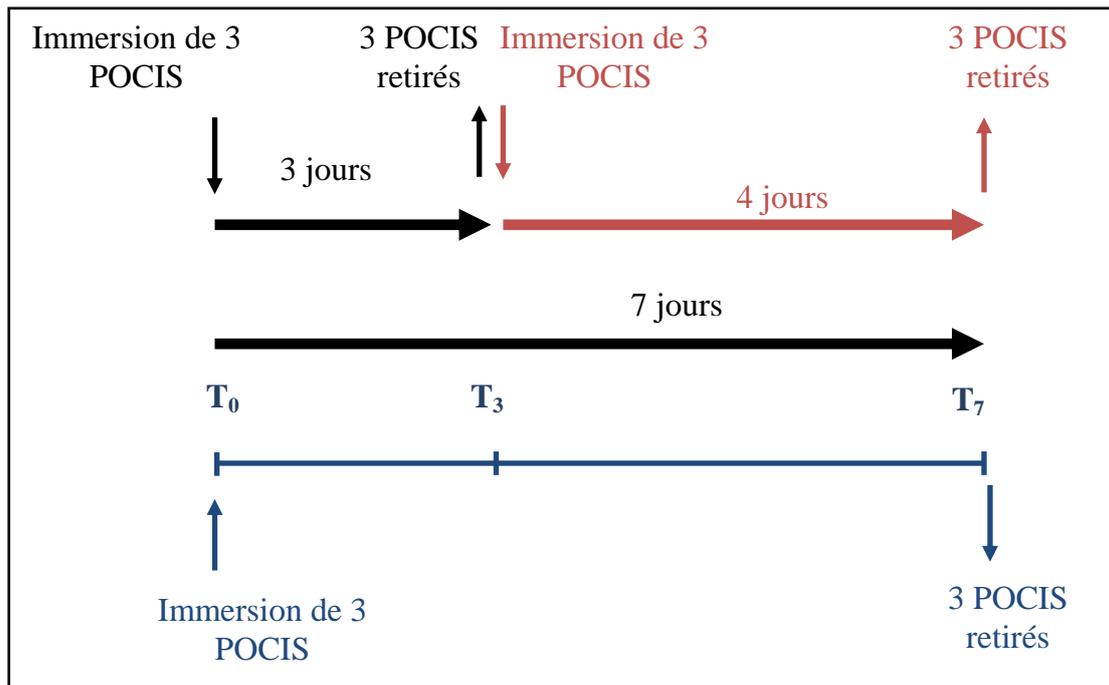
$$\frac{C_{\text{POCIS}}}{C_{\text{eau}}} = \frac{R_s}{M_{\text{POCIS}}} \times t \quad \text{Eq [4]}$$

La valeur de  $R_s$  (L/j) est alors calculée à partir de la pente pour chacun des composés, selon la formule :

$$R_s = \text{pente} \times M_{\text{POCIS}} \quad \text{Eq [5]}$$

où  $M_{\text{POCIS}}$  est la masse de phase adsorbante en g.

Une étude de répétabilité dans les eaux usées, à 25 °C et 0,16 m/s a également été réalisée, en collectant 3 POCIS à 3 périodes différentes (3, 4 et 7 jours) (Figure 59). Elle a permis de vérifier la durée de la période linéaire d'accumulation des molécules sur la phase adsorbante du POCIS.



**Figure 59.** Protocole de calibration en laboratoire pour évaluer la répétabilité avec 3 POCIS exposés à 3 périodes différentes (3, 4 et 7 jours) dans les eaux usées, à 25 °C et 0,16 m/s.

Pour le calibration dans les eaux usées, la difficulté résidait dans la récupération des 20 L d'eaux nécessaires et ce, tous les 2 jours. Cette étape supposait une organisation complexe liée à l'accessibilité des lieux de prélèvements et aux strictes procédures de sécurité que nous devions respecter.

#### VII.4 Étude de désorption

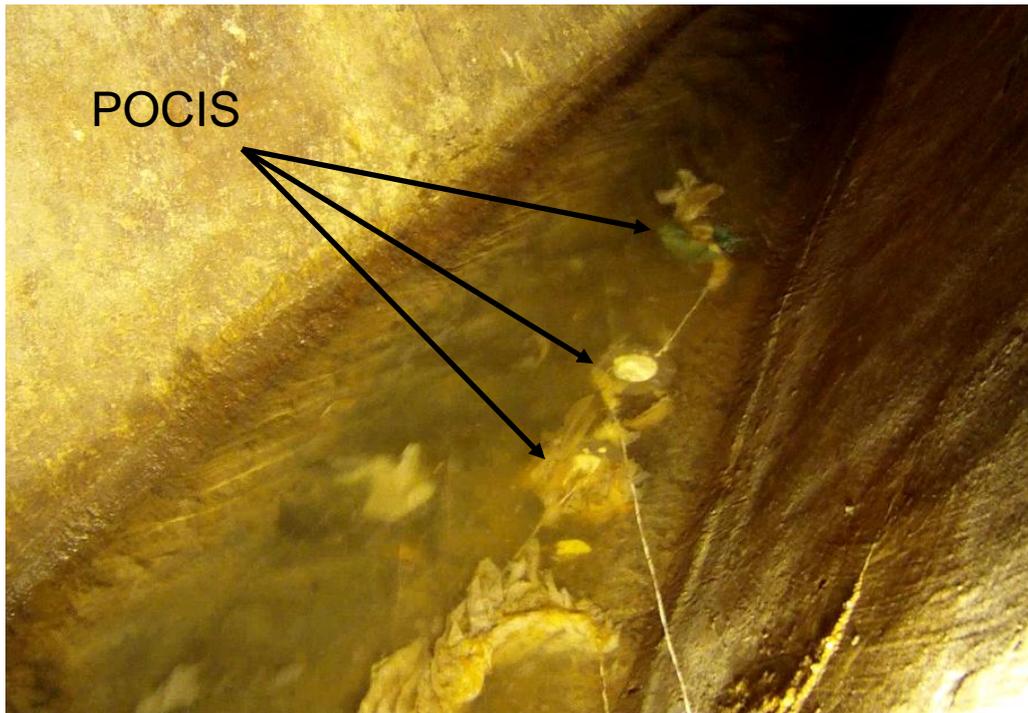
Afin de vérifier l'absence de relargage des composés après leur fixation sur la phase adsorbante, des POCIS, dont la phase a été préalablement dopée à la concentration de 50  $\mu\text{g/g}$  avec les six composés, ont été exposés dans l'eau du robinet non dopée, à 25°C et une vitesse de l'eau de 0,16 m/s, pendant respectivement 1, 2 et 3 jours (2 POCIS pour chaque temps d'exposition). Un témoin correspondant à un POCIS surchargé a été analysé au temps  $T_0$ , afin de servir de référence pour calculer le pourcentage de diminution des concentrations des composés dans les POCIS en fonction du temps.

L'essai décrit précédemment a également été réalisé dans les eaux usées en utilisant les analogues deutérés des composés pour réaliser les surcharges.

## VIII. Application des POCIS au sein du collecteur de l'hôpital

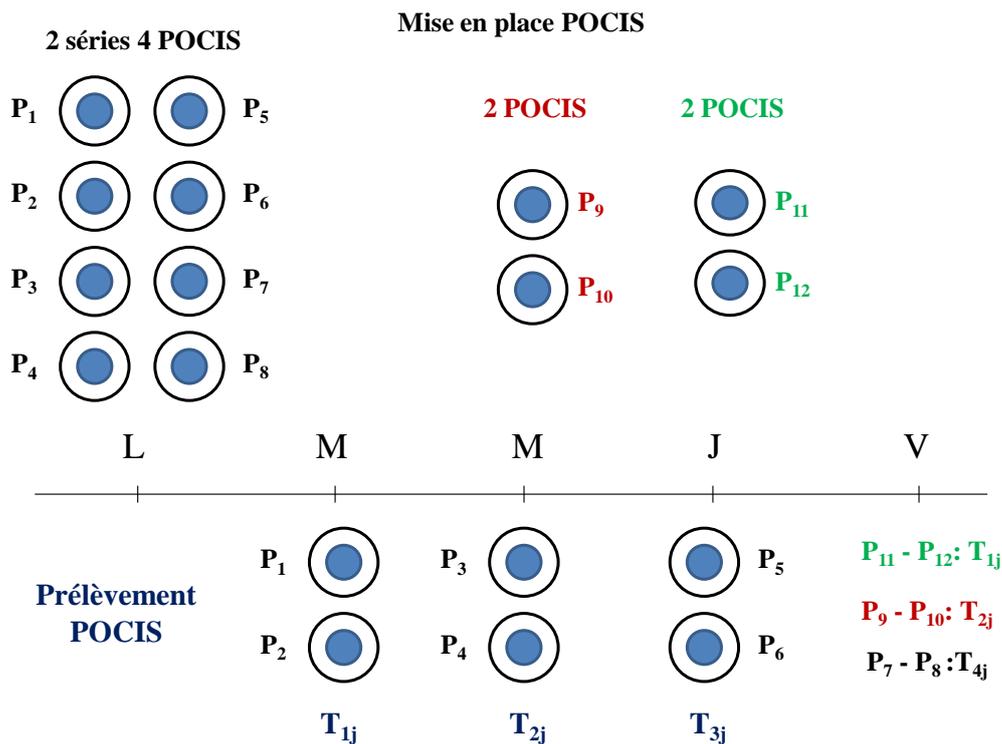
Les POCIS ont été implantés au sein de l'émissaire collecteur des eaux usées de l'hôpital. Des boulons de 2 cm ont été utilisés pour la fabrication des POCIS afin de les surélever et permettre le passage de l'effluent sur les deux faces du dispositif quand celui-ci est posé au fond de l'émissaire.

Deux séries de 4 POCIS, reliés entre eux par une ficelle ont été attachés à un point fixe pour ne pas être emportés par le flux (Figure 60).



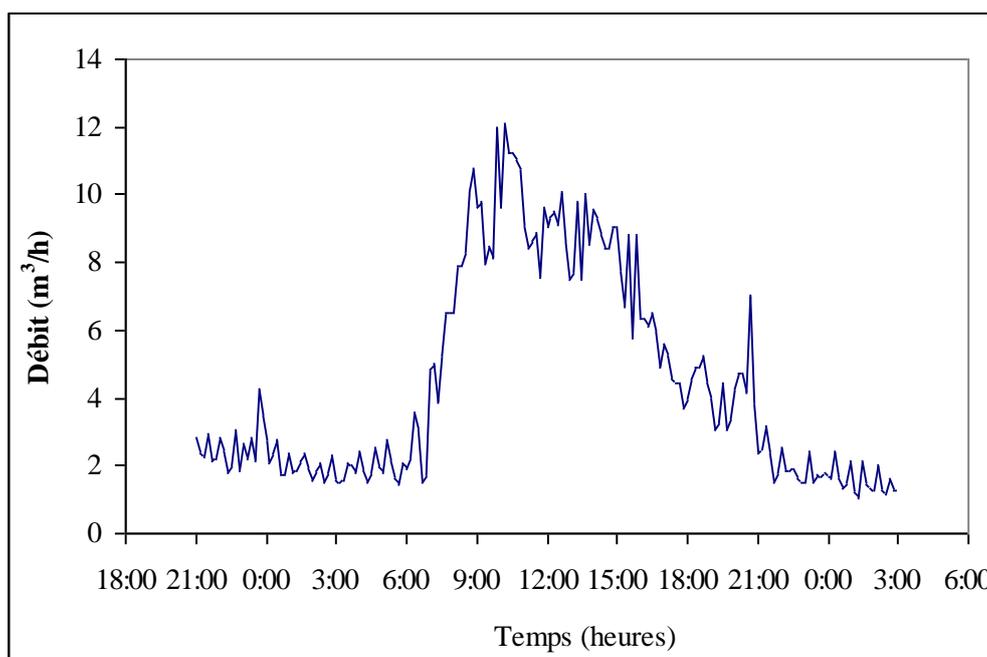
**Figure 60. POCIS implantés dans l'émissaire collecteur de l'hôpital.**

L'expérimentation s'est déroulée sur une semaine et, chaque jour, 2 POCIS ont été prélevés et remplacés par deux nouveaux. A la fin de la semaine, tous les POCIS restants ont été prélevés. La figure 61 schématise le protocole expérimental.



**Figure 61. Protocole expérimental du déploiement des POCIS sur site.**

Des prélèvements moyennés d'eaux usées ont été effectués en parallèle. Le préleveur HACH, gracieusement mis à notre disposition par l'hôpital, n'étant pas équipé d'un asservissement au débit, sa programmation a été réalisée à partir du profil du débit sur 24 h (Figure 62) pour qu'il effectue des prélèvements de 100 mL toutes les 15 min entre 7 h et 21 h et toutes les 30 min entre 21 h et 7 h.



**Figure 62. Profil sur 24 heures du débit de l'effluent principal de l'hôpital Antoine Bécèle (Pas de temps des enregistrements: 10 min).**

Les échantillons moyennés ainsi que les POCIS étaient récupérés chaque matin, puis extraits et analysés. Le préleveur a été réfrigéré à l'aide de paillettes de glace placées dans le bac du préleveur et renouvelées tous les jours.

Les concentrations mesurées dans les échantillons moyennés constituaient la valeur de référence. Les concentrations dans les eaux usées ont été estimées à partir des quantités mesurées dans les POCIS en utilisant l'Eq [4] et les valeurs de  $R_S$  déterminées lors du calibrage dans les eaux usées.

## IX. Étude complémentaire : application des POCIS dans l'affluent d'une STEP

Une étude complémentaire a été effectuée pour mesurer nos molécules cibles dans l'affluent de la station d'épuration (STEP) Seine Grésillons (Triel-sur-Seine, Yvelines) en collaboration avec le Syndicat interdépartemental d'assainissement de l'agglomération parisienne (SIAAP). Cette STEP, mise en service en 2008, présente une capacité de traitement de 100 000 m<sup>3</sup> par jour. Elle permet de diminuer les volumes d'eaux usées envoyés vers les autres STEP parisiennes et dépollue les eaux de 18 communes du Val-d'Oise et des Yvelines [SIAAP, 2012].

Les POCIS ont été exposés dans l'affluent après dégrillages grossier et fin (Figure 63).

L'expérience s'est déroulée sur 8 jours : 3 POCIS ont été exposés du 19 au 23 avril 2012 (période 1) et 3 autres du 23 au 27 avril 2012 (période 2). En parallèle, des prélèvements moyennés ont été effectués par le personnel de la STEP.

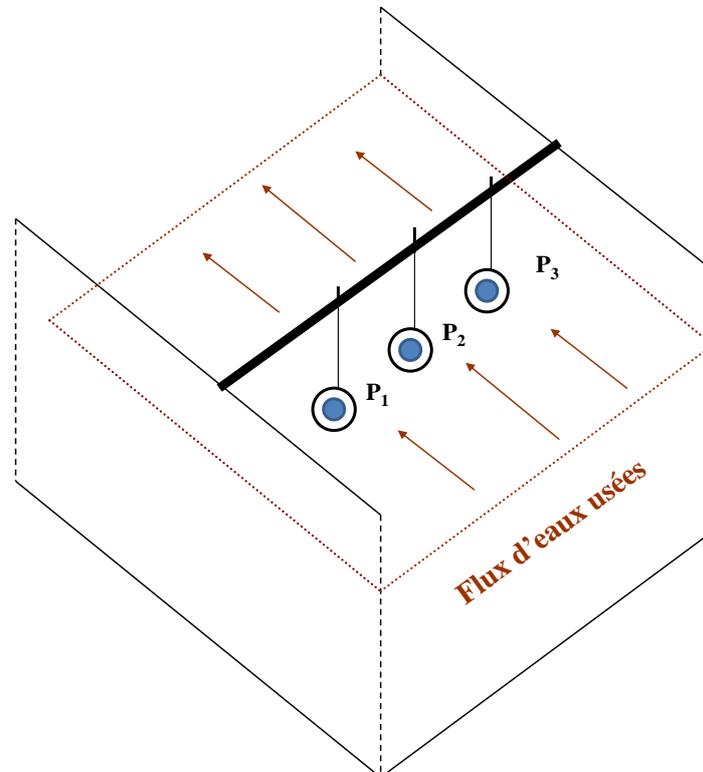


Figure 63. POCIS implantés en entrée de la STEP dans le bassin après dégrillages grossier et fin.

## **RÉSULTATS - DISCUSSION**

# RÉSULTATS - DISCUSSION

---

## I. Validation des méthodes

### I.1 Validation des méthodes de préparation des échantillons

#### I.1.1 Préparation des échantillons sur cartouches SPE

- Extraction des échantillons d'un volume de 10 mL d'eau purifiée dopée et d'eaux usées dopées ou non.

Les performances ont été évaluées selon la procédure décrite dans le chapitre « Matériels et méthodes », § IV.3 et § VI.2 et les résultats sont résumés dans les tableaux XLI et XLII.

- Dans l'eau purifiée, les rendements d'extraction sont compris entre 80 et 98 % avec des coefficients de variation inférieurs à 6 %.

- Dans les eaux usées, les rendements d'extraction évalués à partir des molécules deutérées afin de s'affranchir des quantités de molécules déjà présentes dans les prélèvements, varient de 91 % à 98 % pour l'ensemble des molécules, avec des coefficients de variation inférieurs à 5 %.

**Tableau XLI. Rendements d'extraction, sur cartouche SPE Oasis<sup>®</sup> HLB, de 10 mL d'échantillon d'eau purifiée dopée à 10 µg/L avec les 6 molécules.**

	<b>Rendement d'extraction (%)</b>	<b>CV (%) (n = 3)</b>
ATE	84,3	4,5
OFLO	80,4	6,0
SMX	90,2	3,2
PN	90,8	2,6
MPN	86,7	2,7
KETO	98,2	6,1

**Tableau XLII. Paramètres de validation de l'extraction sur cartouche SPE Oasis® HLB de 10 mL d'eaux usées dopées à 10 µg/L avec 5 molécules deutérées.**

	<b>Rendement d'extraction<sup>a</sup> (%)</b>	<b>CV (%) (n = 3)</b>	<b>Suppression du signal<sup>b</sup> (%)</b>	<b>Efficacité<sup>c</sup> (%)</b>
ATE-d <sub>7</sub>	91	1,9	65	32
OFLO-d <sub>3</sub>	94	2,9	62	36
SMX-C <sub>6</sub>	96	5,0	33	64
CORT-d <sub>4</sub>	94	5,1	22	74
KETO-d <sub>3</sub>	98	5,5	-11	114

<sup>a</sup>rendement d'extraction = aire du signal dans l'extrait d'eau usée surchargée avant extraction/aire du signal dans l'extrait d'eau usée surchargé après extraction, n = 3.  
<sup>b</sup>suppression du signal = (aire du signal dans la solution de référence - aire du signal de l'extrait d'eau usée surchargé après extraction)/aire du signal dans la solution de référence, n = 3.  
<sup>c</sup>efficacité = aire du signal dans l'extrait d'eau usée surchargée avant extraction/aire du signal dans la solution de référence, n = 3.

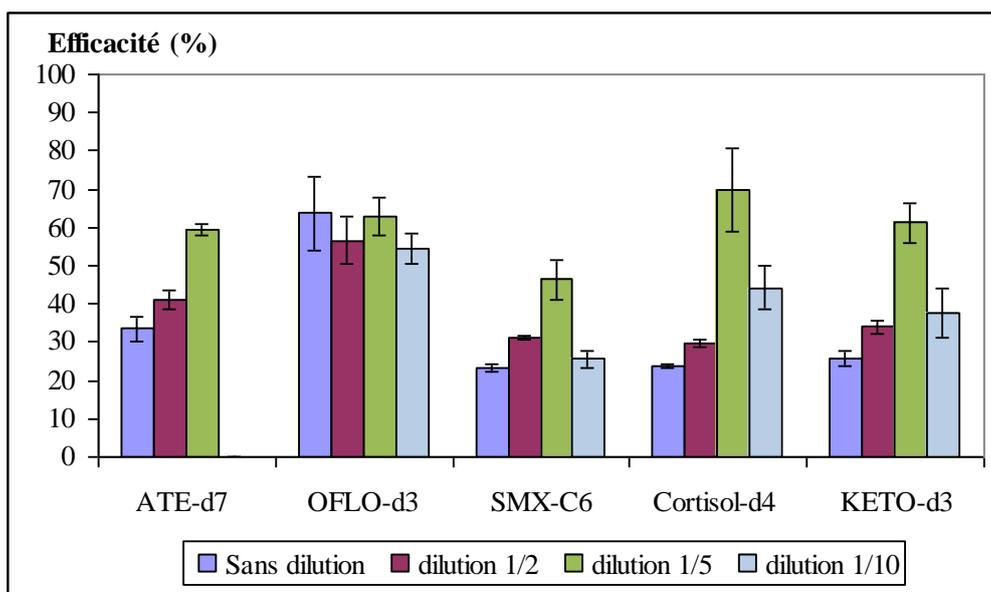
Les effets de matrice montrent une suppression du signal importante pour l'ATE-d<sub>7</sub> (65 %) et l'OFLO-d<sub>3</sub> (62 %) et plus modérée pour le SMX-C<sub>6</sub> et le CORT-d<sub>4</sub>. Une augmentation du signal (11%) est observée pour le KETO-d<sub>3</sub>.

Ce phénomène d'amplification a déjà été observé pour des antidépresseurs (fluoxétine, paroxétine et sertraline) en CL/SM par Gros *et al.* (2012) et pour certains pesticides en CG/SM par Poole (2007). Ce dernier indique que l'augmentation du signal est induite par la matrice pour 2 types de composés : ceux qui sont thermiquement labiles aux températures nécessaires pour leur vaporisation et ceux prédisposés à s'adsorber sur les surfaces en contact avec l'échantillon. La matrice augmenterait le transfert des pesticides par l'injecteur en réduisant le choc thermique pour les composés labiles et en masquant les sites actifs dans l'injecteur responsables de l'adsorption ou de la décomposition des pesticides polaires.

Les efficacités, prenant en compte le rendement d'extraction et l'effet de matrice, sont donc plus faibles pour l'ATE-d<sub>7</sub> et l'OFLO-d<sub>3</sub> (34 % et 40 %, respectivement) que pour les autres composés (entre 64 % et 114 %).

#### - Extraction des échantillons de 250 mL d'eaux usées

Pour pallier les effets de matrice amplifiés par l'extraction d'un plus grand volume d'eau usée, nous avons mesuré l'effet de la dilution de l'extrait dans la phase mobile dans les proportions de un demi, 1/5<sup>e</sup> ou 1/10<sup>e</sup> (Figure 64).



**Figure 64. Comparaison des efficacités d'extraction pour des extraits de 250 mL d'eaux usées, analysés directement ou après dilution dans la phase mobile (demi, 1/5 et 1/10) pour les 5 molécules deutérées.**

La dilution permet d'améliorer significativement l'efficacité jusqu'au seuil de dilution au 1/5<sup>e</sup> au-delà duquel l'efficacité décroît par diminution trop importante des quantités injectées. La dilution au 1/5<sup>e</sup> permettant d'obtenir des efficacités comprises entre 46 % et 70 % a donc été retenue.

Les résultats de validation présentés dans le tableau XLIII tiennent compte de cette dilution.

**Tableau XLIII. Paramètres de validation de l'extraction sur cartouche SPE Oasis<sup>®</sup> HLB de 250 mL d'eaux usées dopées à 10 µg/L de chacune des molécules deutérées. Les données ont été obtenues après dilution au 1/5<sup>e</sup>.**

	Rendement d'extraction <sup>a</sup> (%) (n = 3)	CV (%) (n = 3)	Suppression du signal <sup>b</sup> (%) (n = 3)	Efficacité <sup>c</sup> (%) (n = 3)
ATE-d <sub>7</sub>	89	1,4	50	44
OFLO-d <sub>3</sub>	74	4,6	41	44
SMX-C <sub>6</sub>	76	5,5	51	37
CORT-d <sub>4</sub>	95	6,1	56	42
KETO-d <sub>3</sub>	97	4,9	41	58

<sup>a</sup> rendement d'extraction = aire du signal dans l'extrait d'eau usée surchargée avant extraction/aire du signal dans l'extrait d'eau usée surchargé après extraction

<sup>b</sup> suppression du signal = (aire du signal dans la solution de référence - aire de l'extrait d'eau usée surchargé après extraction)/aire du signal dans la solution de référence

<sup>c</sup> efficacité = aire du signal dans l'extrait d'eau usée surchargée avant extraction/aire du signal dans la solution de référence

Les rendements d'extraction sont compris entre 74 % et 97 % et sont proches de ceux obtenus avec des échantillons de 10 mL sauf pour l'OFLO-d<sub>3</sub> et le SMX-C<sub>6</sub> pour lesquels on observe des rendements inférieurs de 20 % à ceux observés avec des échantillons de 10 mL.

Les effets de matrice induisent une perte de moitié du signal pour l'ensemble des molécules et, associés à la performance d'extraction, conduisent à des efficacités comprises entre 37 % et 58 %.

Les études de validation ont nécessité de se procurer des échantillons d'eaux usées. Les prélèvements ont été réalisés à chaque fois de façon ponctuelle, dans un effluent hospitalier dont la composition peut varier rapidement. Il est donc raisonnable de considérer l'existence d'un effet de matrice mais dont l'intensité peut varier d'un prélèvement à l'autre. L'utilisation des étalons internes deutérés permet de pallier ces variations.

Ces performances sont en accord avec celles rapportées dans la littérature pour des échantillons d'eaux usées extraits sur le même type de cartouche et pour les 6 molécules étudiées (Tableau XLIV).

**Tableau XLIV. Comparaison des paramètres de validation de l'extraction d'échantillons d'eaux usées sur cartouche Oasis® HLB déterminés dans cette étude avec ceux rapportés dans la littérature pour les 6 molécules sélectionnées.**

	<b>Cette étude</b>	<b>Gros <i>et al.</i>, 2006</b>	<b>Chang <i>et al.</i>, 2007</b>	<b>Herrero <i>et al.</i>, 2012</b>	<b>Martínez-Bueno <i>et al.</i>, 2012</b>	<b>Gros <i>et al.</i>, 2012</b>
<b>Volume et pH de l'échantillon</b>	250 mL - 8	100 mL - 7	70 mL - 4	100 mL - 3	100 mL - 8	25 mL - 8
<b>Rendement (%)</b>	ATE-d <sub>7</sub> = 89 ± 1 OFLO-d <sub>3</sub> = 74 ± 5 SMX-C6 = 76 ± 5 KETO-d <sub>3</sub> = 97 ± 5 CORT-d <sub>4</sub> = 95 ± 6	ATE = 82 ± 5 OFLO = 95 ± 4 SMX = 80 ± 4 KETO = 89 ± 7	PN = 79 ± 2 MPN = 73 ± 2	PN = 96 MPN = 93	ATE = 83 ± 11 OFLO = 102 ± 5 SMX = 57 ± 2 KETO = 100 ± 7 MPN = 95 ± 5	ATE = 109 ± 15 OFLO = 74 ± 5 SMX = 84 ± 5 KETO = 88 ± 13
<b>Suppression du signal<sup>a</sup> (%)</b>	ATE-d <sub>7</sub> = 50 OFLO-d <sub>3</sub> = 59 SMX-C6 = 49 KETO-d <sub>3</sub> = 59 CORT-d <sub>4</sub> = 44	> 60 (mode positif); 40 - 60 (mode négatif)	/	jusqu'à 65	/	20 - 90

<sup>a</sup> Suppression du signal = (aire du signal dans la solution de référence - aire du signal dans l'extrait d'eau usée surchargé après extraction) / aire du signal dans la solution de référence)

### I.1.2 Taux de récupération à partir de la phase Oasis HLB

Les taux de récupération, calculés après dépôt direct de 25 µg/g de chaque molécule sur la phase Oasis<sup>®</sup> HLB, sont compris entre 64 % et 95 % avec des coefficients de variation inférieurs à 5 % (Tableau XLV).

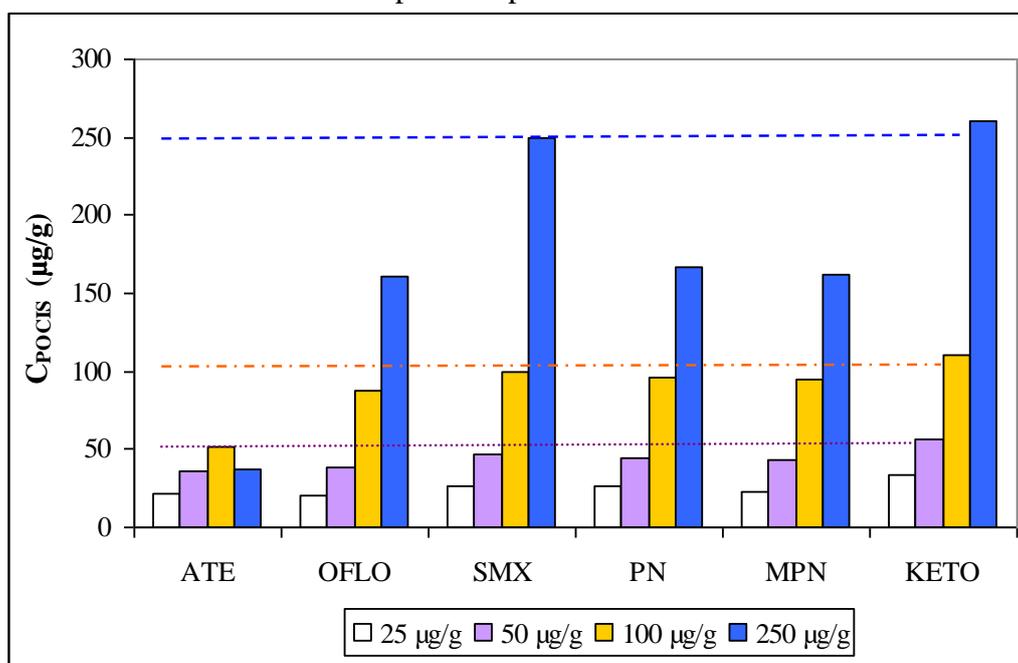
**Tableau XLV. Taux de récupération à partir de la phase Oasis<sup>®</sup> HLB.**

Molécule	Taux de récupération (%)	CV (%)
ATE	88	3,8
OFLO	64	2,0
SMX	90	4,2
PN	94	2,3
MPN	71	2,2
KETO	95	1,7

Une récupération incomplète à partir de la phase est notamment constatée pour l'OFLO et la MPN. Les valeurs observées sont fortement corrélées aux valeurs de rendements d'extraction déterminées à partir de solutions aqueuses.

Le calcul des taux de récupération suppose une adsorption sur la phase de la totalité des quantités déposées et ceci a été vérifié en recherchant le seuil de saturation d'une quantité de phase correspondant à celle contenue dans le POCIS.

Des volumes de 500 µL de solutions aqueuses de concentration croissante en molécules cibles ont été déposés sur 200 mg de phase Oasis<sup>®</sup> HLB disposés dans des cartouches, correspondant respectivement à des dépôts de 25, 50, 100 et 250 µg de chacune des molécules en mélange par gramme de phase. La figure 65 montre que les quantités accumulées de SMX et de KETO correspondent aux quantités théoriques déposées pour toute la gamme de concentrations étudiée et confirment les taux de récupération proches de 100 %.



**Figure 65. Quantité accumulée de chaque molécule étudiée sur 200 mg de phase Oasis<sup>®</sup> HLB (exprimée en µg/g) en fonction des quantités déposées (25, 50, 100 et 250 µg/g).**

Pour l'OFLO, la PN et la MPN, les quantités récupérées varient proportionnellement avec les quantités déposées jusqu'à 100 µg/g : au-delà, les quantités accumulées sont nettement inférieures aux quantités déposées attestant de l'atteinte d'un seuil de saturation de la capacité d'adsorption de la phase. Pour ces trois molécules, les taux de récupération sont compris entre 76 % et 95 %. Enfin, pour l'ATE, le seuil de saturation apparaît à partir de 50 µg/g.

Lors des études de calibrage, les quantités maximales mesurées sur les POCIS sont de l'ordre de 30 µg/g pour l'ATE et le SMX, entre 60 et 80 µg/g pour l'OFLO, la PN et la MPN et de l'ordre de 100 µg/g pour le KETO, soit dans la gamme de proportionnalité pour l'ensemble des produits étudiés.

## I.2 Validation de la méthode de dosage

### I.2.1 Limites de quantification

Les limites instrumentales de quantification (LIQ) sont comprises entre 10 pg et 80 pg injectés (Tableau XLVI).

Les limites de quantification (LQ), rapportées à l'analyse d'un extrait de 10 mL d'eau purifiée ou d'eaux usées ou de 250 mL d'eaux usées, sont comprises entre 50 ng et 1 000 ng par litre : les valeurs obtenues pour l'analyse de 10 mL d'eaux usées sont 2 à 10 fois supérieures à celles obtenues pour l'analyse de 10 mL d'eau purifiée et cette différence est imputable aux effets de matrice. L'augmentation du volume d'eaux usées analysé à 250 mL, associé à la dilution de l'extrait final permet de se rapprocher des LQ obtenues dans l'eau purifiée.

**Tableau XLVI. Limites instrumentales de quantification (LIQ) et limites de quantification (LQ) déterminées après l'extraction de 10 mL d'eau purifiée dopée, 10 mL d'eaux usées dopées et 250 mL d'eaux usées dopées.**

	LIQ (pg injectés)		LQ (µg/L)		
			10 mL Eau purifiée	10 mL Eaux usées	250 mL Eaux usées
ATE	50	ATE-d <sub>7</sub>	0,6	1,0	0,1
OFLO	15	OFLO-d <sub>3</sub>	0,1	0,4	0,5
SMX	40	SMX-C <sub>6</sub>	0,2	0,4	0,1
PN	40	CORT-d <sub>4</sub>	0,3	1,2	0,1
MPN	45	KETO-d <sub>3</sub>	0,4	0,5	0,1
KETO	100				

Ces valeurs de LQ sont en adéquation avec les niveaux de concentration attendus dans ce travail. Elles sont du même ordre de grandeur que celles obtenues dans d'autres études pour la matrice « eaux usées » avec des valeurs comprises entre le centième et quelques dixièmes de µg/L (Tableau XLVII).

**Tableau XLVII. Limites de Quantification (LQ) obtenues après extraction de 250 mL d'eaux usées et comparaison avec les LQ rapportées dans la littérature pour la matrice « eaux usées » pour les 6 molécules sélectionnées.**

	<b>Cette étude</b>	<b>Gros <i>et al.</i>, 2006</b>	<b>Vieno <i>et al.</i>, 2006</b>	<b>Mullot, 2009</b>	<b>Martínez-Bueno <i>et al.</i>, 2012</b>	<b>Gros <i>et al.</i>, 2012</b>
<b>LQ (µg/L)</b>	ATE = 0,10 OFLO = 0,50 SMX = 0,10 KETO = 0,10 PN, MPN = 0,10	ATE = 0,14 OFLO = 0,11 SMX = 0,12 KETO = 0,09	ATE = 0,05 OFLO = 0,02	ATE = 0,50 SMX = 0,10 PN, MPN = 0,50	ATE = 0,01 OFLO = 0,07 SMX = 0,03 KETO = 0,20 MPN = 0,07	ATE = 0,01 OFLO = 0,01 SMX = 0,02 KETO = 0,14
<b>Volume d'échantillon</b>	250 mL	100 mL	100 mL	50 mL	100 mL	25 mL
<b>Facteur de concentration</b>	500	100	200	100	100	25
<b>Méthode analytique</b>	UPLC-SM/SM	CLHP-SM/SM	CLHP-SM/SM	CLHP-SM/SM	CLHP-SM/SM	UPLC-SM/SM

Concernant l'analyse des POCIS, il est possible de rapporter les LQ à la quantité de molécules fixée dans la phase du dispositif : ainsi, pour 200 mg de phase, les plus petites concentrations de molécules fixées quantifiables varient de 0,2 µg/g pour l'OFLO à 11,5 µg/g pour la MPN après exposition 24 heures dans l'eau du robinet dopée et de 1,3 µg/g pour l'ATE à 12,6 µg/g pour la MPN après exposition 24 heures dans l'eau usée (Tableau XLVIII). Cependant, il n'est pas possible de remonter aux concentrations dans l'eau d'immersion des POCIS car celles-ci sont dépendantes des valeurs de Rs et de la durée d'exposition.

**Tableau XLVIII. Limites de Quantification (LQ) exprimées en quantité de molécules fixée sur la phase du POCIS après exposition dans l'eau du robinet dopée et dans l'eau usée, pour une dilution de l'extrait au 1/100<sup>e</sup>.**

POCIS	LQ (µg/g)	
	Eau du robinet	Eau usée
ATE	1,9	1,3
OFLO	0,2	7,0
SMX	3,9	2,8
PN	10,0	11,9
MPN	11,5	12,6
KETO	7,8	6,3

### 1.2.2 Linéarité

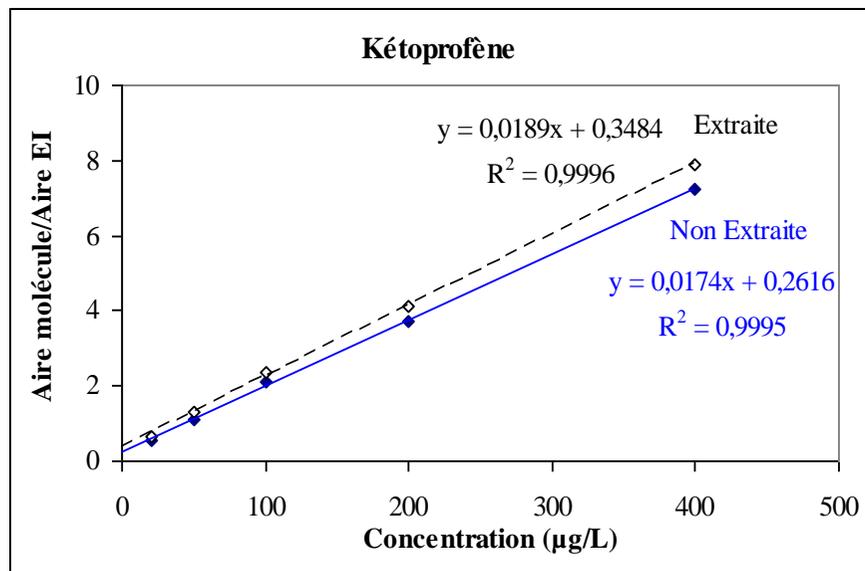
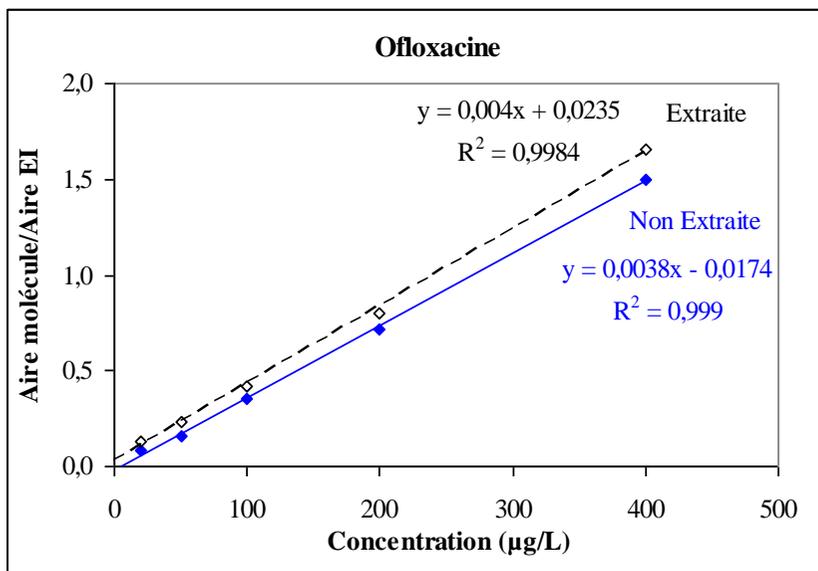
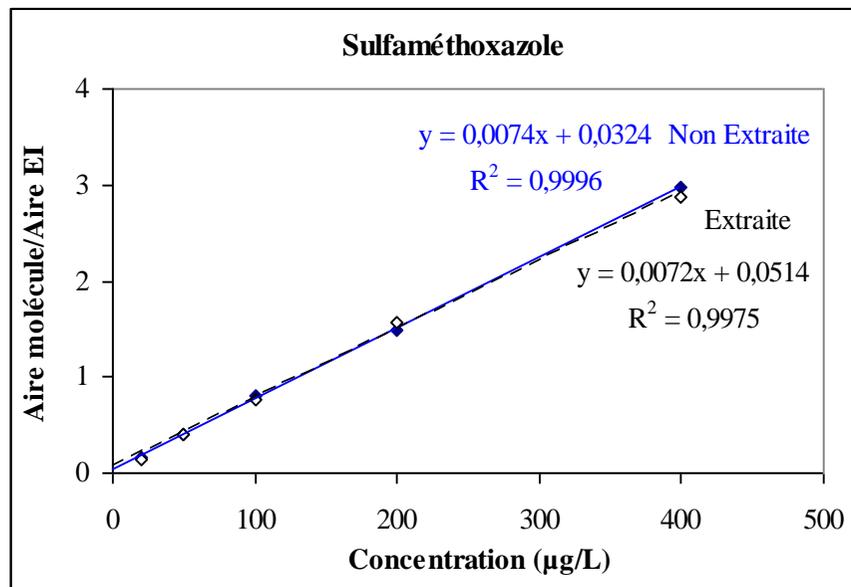
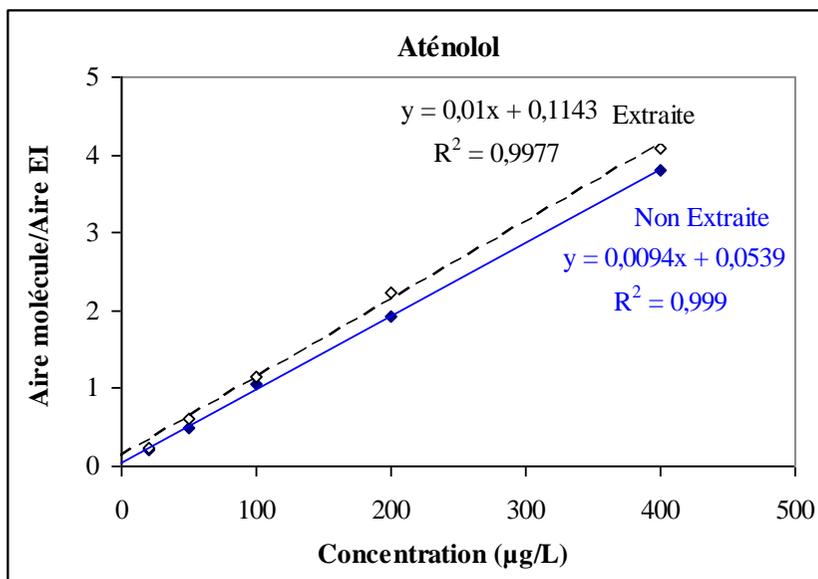
La linéarité a été étudiée entre 20 µg/L et 400 µg/L à partir de solutions préparées dans la phase mobile. En parallèle, 10 mL de solutions aqueuses dopées à des concentrations comprises entre 1 µg/L et 20 µg/L ont été extraites sur des cartouches SPE Oasis<sup>®</sup> HLB selon le protocole décrit en IV.3, conduisant à des extraits concentrés aux mêmes concentrations que la gamme non extraite.

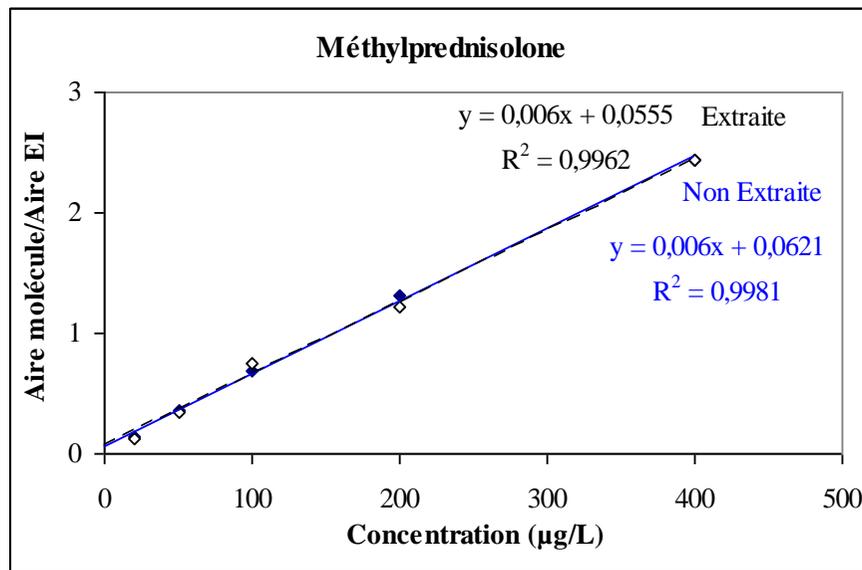
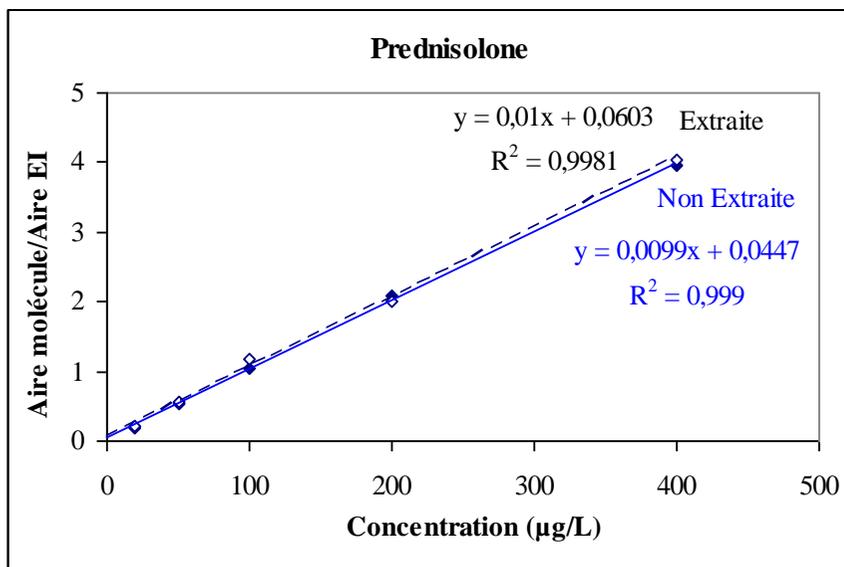
Les droites de régression ont été estimées à partir des rapports (aire du signal de la molécule / aire du signal de la molécule deutérée) déterminés pour chaque niveau de concentration.

Les paramètres de régression obtenus pour les gammes non extraite et extraite sont proches, quelle que soit la molécule (Tableau XLIX ; Figure 65). Les droites sont parfaitement superposées pour SMX, PN et MPN. Une légère différence de pente est observée pour les autres produits.

**Tableau XLIX. Paramètres de régression des gammes d'étalonnage non extraite et extraite.**

y = a x + b	Gamme non extraite			Gamme extraite		
	r <sup>2</sup>	Coefficient directeur	Ordonnée à l'origine	r <sup>2</sup>	Coefficient directeur	Ordonnée à l'origine
ATE	0,999	0,00938	0,0539	0,998	0,01005	0,1143
OFLO	0,999	0,00377	-0,0174	0,998	0,00404	0,0235
SMX	1,000	0,00737	0,0324	0,998	0,00715	0,0514
PN	0,999	0,00988	0,0447	0,998	0,00998	0,0603
MPN	0,998	0,00600	0,0621	0,996	0,00597	0,0555
KETO	0,999	0,01744	0,2616	1,000	0,01890	0,3484





**Figure 66.** Droites de régression linéaire obtenues pour les gammes d'étalonnage non extraite (trait plein) et extraite (pointillés) pour chaque molécule.

### I.2.3 Répétabilité

La répétabilité d'injection est comprise entre 1,3 % et 3,4 % (Tableau L), soit des valeurs conformes aux spécifications du fournisseur (<1 %) et du même ordre de grandeur que les valeurs rapportées dans la littérature (Tableau XVII).

**Tableau L. Répétabilité d'injection (n = 5) d'une solution de référence contenant 200 µg/L de chaque molécule.**

Molécule	CV (%)
ATE	1,3
OFLO	3,4
SMX	2,7
PN	2,9
MPN	2,8
KETO	2,5

Les CV de répétabilité de mesure sont inférieurs à 5 % (sauf une valeur de 9,6 % pour la PN) et il n'apparaît pas de différence entre l'analyse d'eau purifiée ou d'eaux usées ou entre les volumes d'eaux usées analysés (Tableau LI).

**Tableau LI. Répétabilité de mesure d'un échantillon extrait et analysé (n = 3), dans le cas de 10 mL d'eau purifiée dopée, 10 mL d'eaux usées dopées et de 250 mL d'eaux usées dopées.**

CV (%)	10 mL Eau purifiée	10 mL Eaux usées	250 mL Eaux usées
<b>ATE</b>	2,3	2,5	1,9
<b>OFLO</b>	2,1	2,4	3,5
<b>SMX</b>	3,5	2,9	3,7
<b>PN</b>	5,2	5,8	9,6
<b>MPN</b>	5,4	3,9	/
<b>KETO</b>	4,0	2,9	3,0

Ces valeurs sont du même ordre de grandeur que celle rapportées dans la littérature (Tableau LII).

**Tableau LII. Répétabilité de mesure d'un échantillon extrait et analysé (n = 3 ou 4) dans le cas d'eaux usées dopées.**

	Répétabilité (%)	n
<b>Cette étude</b>	1,9 - 9,6	3
<b>Gómez <i>et al.</i>, 2006</b>	0,3 - 4,9	4
<b>Lin <i>et al.</i>, 2009</b>	0,9 - 8,7	3
<b>Gros <i>et al.</i>, 2006</b>	1 - 12	3
<b>Xiao <i>et al.</i>, 2008</b>	2,8 - 10	3
<b>Gros <i>et al.</i>, 2012</b>	1 - 15	3

## II. Calibrage des POCIS

### II.1 Concentration en médicaments dans le réacteur

La stabilité au cours du temps de la concentration des différentes molécules a été vérifiée dans une solution d'eau du robinet dopée, sous agitation continue, à 20°C, à pH 7,8 et à l'obscurité. Les pourcentages de dégradation après 1, 2 et 7 jours sont présentés dans la figure 67.

Les variations des concentrations en ATE, SMX et KETO sont faibles, inférieures à 10 %. Par contre, une dégradation rapide de la PN et la MPN est observée, proche de 20 % après 48 heures et supérieure à 35 % après 7 jours (Figure 67).

L'évolution des concentrations de chaque molécule au cours du temps est présentée en annexe 9 (Figure A9-1).

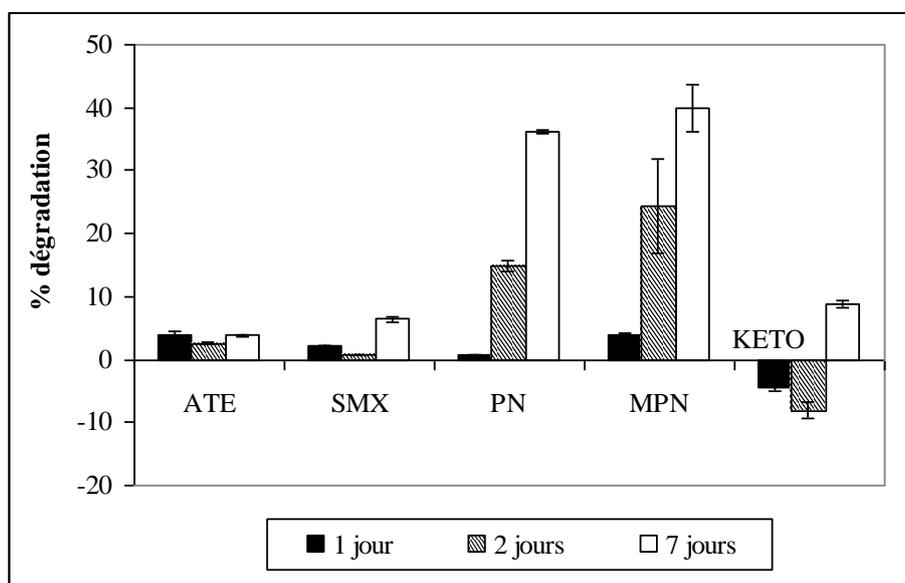


Figure 67. Évolution au cours du temps, à 20°C et à l'obscurité, des concentrations en médicaments dans 20 litres de solution aqueuse dopée à 10 µg/L de chaque molécule.

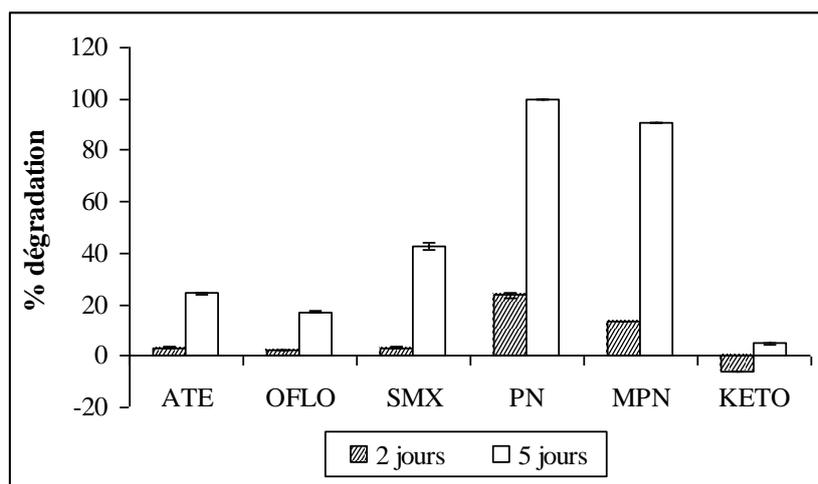
La même étude de stabilité a été conduite dans les eaux usées prélevées dans les égouts de l'hôpital et incubées dans les mêmes conditions d'agitation et de température.

Les concentrations en médicaments ont été mesurées au début de l'étude, après le dopage, et variaient entre 12 µg/L pour la MPN et 52 µg/L pour l'OFLO.

Un profil de dégradation similaire à celui observé dans l'eau du robinet a été obtenu, avec des teneurs stables pour ATE, OFLO, SMX et KETO après 48 heures, alors que les teneurs en PN et MPN ont diminué de 24 % et 13 % (Figure 68).

L'évolution des concentrations de chaque molécule au cours du temps est présentée en annexe 9 (Figure A9-2).

Après 5 jours, les pourcentages de dégradation de la PN et de la MPN sont supérieurs à 90 % et ceux des autres molécules compris entre 5 % (KETO) et 40 % (SMX).



**Figure 68.** Évolution au cours du temps, à 20°C et à l'obscurité, des concentrations en médicaments dans 20 litres d'eaux usées dopées à 10 µg/L de chaque molécule.

Ces études de stabilité nous ont conduits à définir la fréquence de renouvellement de l'eau du réacteur. Compte-tenu des difficultés rencontrées pour réaliser les prélèvements d'eaux usées, nous avons opté pour un renouvellement toutes les 48 heures, avec un suivi quotidien des teneurs dans le réacteur.

## II.2 Calibrage dans l'eau du robinet

### II.2.1 Calibrage à la température de 20°C avec une vitesse de l'eau de 11 cm/s

Les profils d'accumulation des composés ont été étudiés pendant 21 jours avec une vitesse de l'eau de 11 cm/s, une température de 20°C et un pH de 7,8 à l'obscurité.

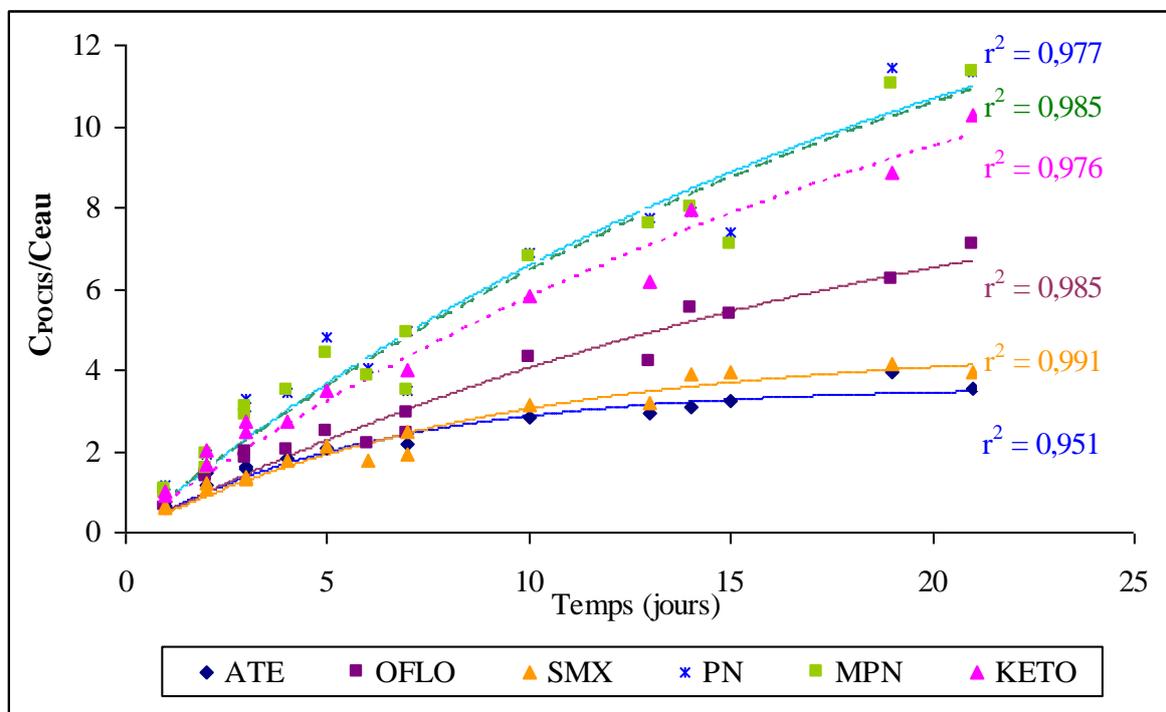
Les concentrations dans l'eau, pendant la durée de l'expérimentation, sont stables, proches de  $10 \pm 1$  µg/L pour ATE, SMX, PN et MPN et de  $14 \pm 1$  µg/L pour OFLO et KETO (Tableau LIII). Les résultats détaillés du suivi des concentrations pendant les 21 jours de l'expérimentation, sont présentés en annexe 10 (Figure A10-1).

**Tableau LIII.** Concentration moyenne (µg/L) mesurée dans l'eau (n = 25) pour chaque composé pendant toute la durée de l'expérimentation (21 jours), à 20°C à l'obscurité.

Molécule	Moyenne (µg/L)	Écart-type	CV (%)
ATE	10,2	1,1	10,4
SMX	10,6	0,7	6,3
OFLO	14,0	0,9	6,4
PN	9,7	0,7	7,1
MPN	9,9	0,7	7,4
KETO	14,1	0,9	6,2

La modélisation des données expérimentales avec l'Eq [1] (Figure 69) est caractérisée par des coefficients de détermination ( $r^2$ ) supérieurs à 0,95.

Les profils d'accumulation présentent une première phase linéaire suivie d'une phase curvilinéaire apparaissant après 4 à 5 jours pour l'ATE et le SMX et 10 à 13 jours pour les quatre autres molécules. Seuls les profils de l'ATE et du SMX atteignent un plateau au-delà de 15 jours.



**Figure 69.** Profils d'accumulation des différentes molécules au sein des POCIS exposés dans une eau potable dopée. T = 20°C, vitesse de l'eau = 11 cm/s. Les points correspondent aux données expérimentales et les lignes aux modélisations selon l'Eq [1].

Les constantes d'accumulation  $k_U$  et de désorption  $k_e$  ont été déterminées selon l'Eq [1] pour chaque molécule (Tableau LIV). Les valeurs des constantes  $k_e$  varient entre les différentes molécules, proches de 0,1 pour ATE et SMX et proches de 0,06 pour les quatre autres produits. Les temps de demi-vie sont de 4 et 5 jours pour l'ATE et le SMX et sont compris entre 10 et 13 jours pour les autres molécules.

**Tableau LIV. Paramètres de modélisation des profils d'accumulation selon l'Eq [1].**  
Conditions d'exposition : T = 20°C, vitesse de l'eau = 11 cm/s, durée = 21 jours.

	ATE	SMX	OFLO	PN	MPN	KETO
$k_U$ (L/g/jour)	0,65	0,57	0,60	0,94	0,90	0,76
$k_e$ (1/jour)	0,18	0,13	0,07	0,06	0,06	0,05
<b>Estimation <math>t_{1/2}</math> (jours)</b>	<b>3,8</b>	<b>5,4</b>	<b>10,0</b>	<b>11,4</b>	<b>12,3</b>	<b>13,1</b>
$r^2$	0,951	0,991	0,985	0,977	0,985	0,976

$k_U$  : constante d'accumulation,  $k_e$  : constante de désorption et  $t_{1/2}$  : temps de demi-vie

Les temps de demi-vie permettent de délimiter la phase linéaire d'accumulation durant laquelle la modélisation peut se faire selon un modèle linéaire Eq [4]. Les figures 70 et 71 montrent les modélisations selon les équations [1] et [4] pour l'ATE et le KETO, qui présentent respectivement les demi-vies la plus courte et la plus longue parmi les 6 molécules.

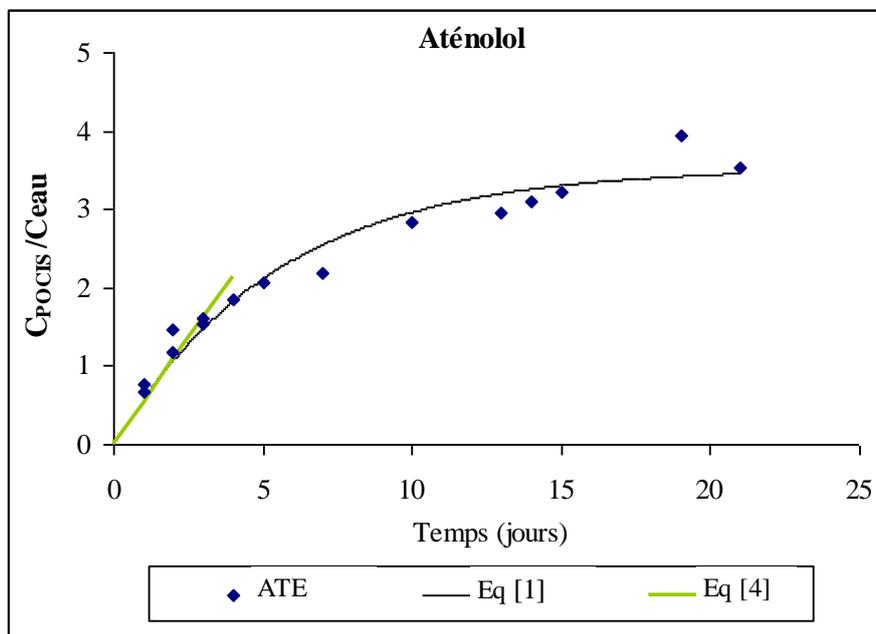


Figure 70. Modélisation de l'accumulation de l'aténolol au sein du POCIS selon l'Eq [1] sur 21 jours et l'Eq [4] sur les 4 premiers jours d'exposition.  $T = 20^{\circ}\text{C}$ , vitesse de l'eau = 11 cm/s.

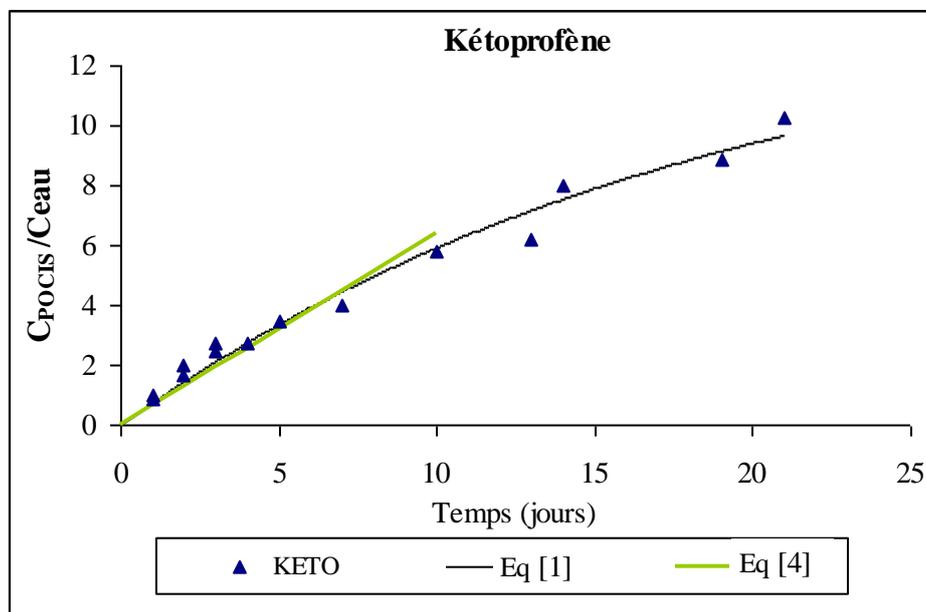


Figure 71. Modélisation de l'accumulation du kétoprofène au sein du POCIS selon l'Eq [1] sur 21 jours et selon l'Eq [4] sur les 10 premiers jours d'exposition.  $T = 20^{\circ}\text{C}$ , vitesse de l'eau = 11 cm/s.

Les valeurs de  $R_s$  (L/j) ont été déterminées pour chaque molécule à partir du coefficient directeur de la droite de régression linéaire selon l'Eq [4]. Les  $R_s$  sont compris entre 0,092 L/j pour le SMX et 0,156 L/j pour la PN (Tableau LV).

**Tableau LV. Paramètres de modélisation des profils d'accumulation par régression linéaire selon l'Eq [4]. Conditions d'exposition : T = 20°C, vitesse de l'eau = 11 cm/s.**

	<b>ATE</b>	<b>SMX</b>	<b>OFLO</b>	<b>PN</b>	<b>MPN</b>	<b>KETO</b>
<b>Durée estimée de la phase linéaire (jours)</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>10</b>	<b>10</b>	<b>10</b>
Coefficient directeur	0,537	0,458	0,472	0,781	0,758	0,641
r <sup>2</sup>	0,974	0,986	0,970	0,972	0,979	0,973
<b>Rs (L/j)</b>	<b>0,107</b>	<b>0,092</b>	<b>0,094</b>	<b>0,156</b>	<b>0,152</b>	<b>0,128</b>
Écart-type	0,007	0,004	0,006	0,009	0,007	0,007

Rs : coefficient d'échantillonnage

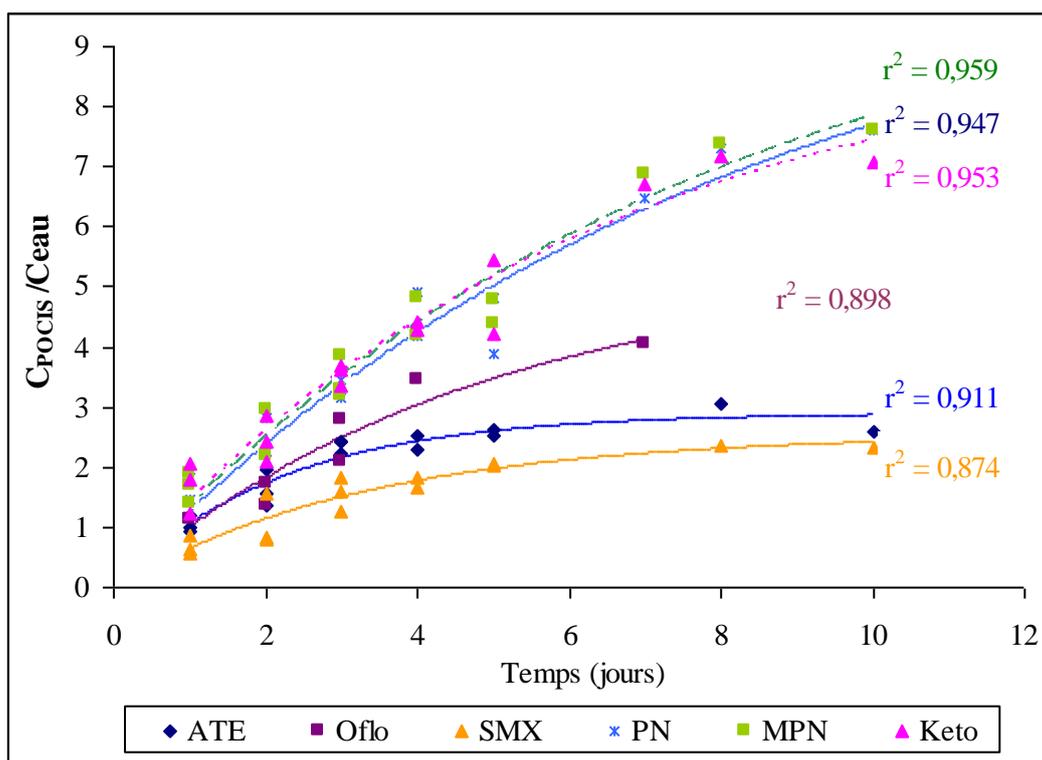
Ces premiers résultats permettent de classer les molécules en 3 catégories :

- ATE et SMX, présentant des périodes linéaires courtes et des valeurs de Rs proches de 0,1 L/j ;
- OFLO, présentant une période linéaire de 10 jours et une valeur de Rs proche de 0,1 L/j ;
- PN, MPN et KETO, présentant des périodes linéaires de 10 jours et des valeurs de Rs supérieures à 0,12 L/j.

### *II.2.2 Effet de la vitesse de l'eau*

Une étude de calibrage a été effectuée dans les mêmes conditions opératoires que la précédente mais avec une vitesse de l'eau de 29 cm/s.

Les profils d'accumulation au sein des POCIS montrent une atteinte du plateau d'équilibre dès le 6<sup>e</sup> jour pour l'ATE et le SMX (Figure 72).



**Figure 72.** Profils d'accumulation des différentes molécules au sein des POCIS exposés dans une eau potable dopée.  $T = 20^{\circ}\text{C}$ , vitesse de l'eau = 29 cm/s. Les points correspondent aux données expérimentales et les lignes aux modélisations selon l'Eq [1].

Les valeurs de  $k_e$  obtenues par modélisation avec l'Eq [1] sont plus élevées que celles observées précédemment, attestant d'un raccourcissement de la phase linéaire : les  $t_{1/2}$  sont compris entre 2 et 5 jours à la vitesse de 29 cm/s contre 4 et 13 jours à 11 cm/s. Les valeurs de  $k_U$  sont également plus élevées (Tableau LVI).

**Tableau LVI. Paramètres de modélisation des profils d'accumulation selon l'Eq [1].**  
Conditions d'exposition :  $T = 20^{\circ}\text{C}$ , vitesse de l'eau = 29 cm/s, durée = 10 jours.

	ATE	SMX	OFLO	PN	MPN	KETO
$k_U$ (L/g/jour)	1,33	0,77	1,12	1,36	1,41	1,50
$k_e$ (1/jour)	0,46	0,30	0,21	0,13	0,13	0,16
<b>Estimation <math>t_{1/2}</math> (jours)</b>	<b>1,5</b>	<b>2,3</b>	<b>3,3</b>	<b>5,5</b>	<b>5,3</b>	<b>4,3</b>
$r^2$	0,911	0,874	0,898	0,947	0,959	0,953

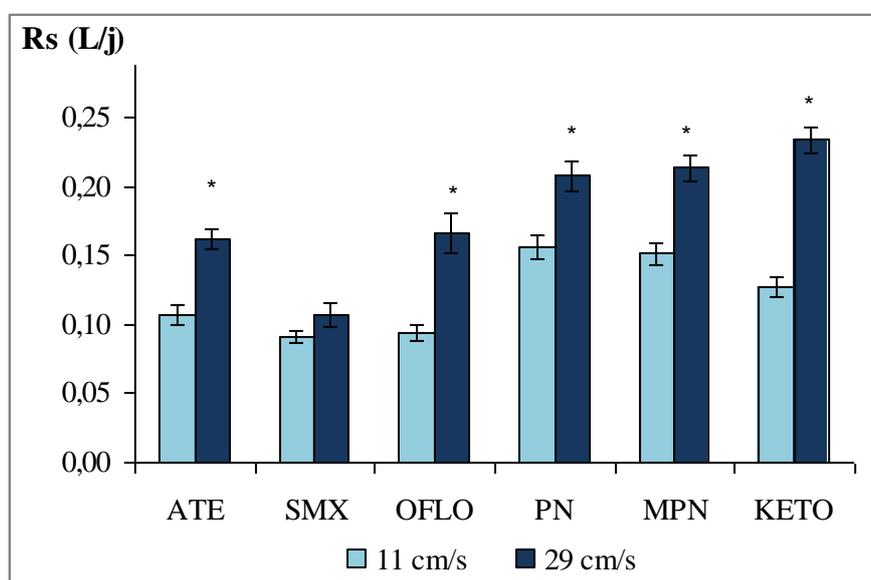
$k_U$  : constante d'accumulation,  $k_e$  : constante de désorption et  $t_{1/2}$  : temps de demi-vie

Les valeurs de  $R_s$  obtenues par modélisation linéaire Eq [4] sont significativement plus élevées que celles obtenues précédemment, sauf pour le SMX (tableau LVII, figure 73).

**Tableau LVII. Paramètres de modélisation des profils d'accumulation par régression linéaire selon l'Eq [4]. Conditions d'exposition : T = 20°C, vitesse de l'eau = 29 cm/s.**

	<b>ATE</b>	<b>SMX</b>	<b>OFLO</b>	<b>PN</b>	<b>MPN</b>	<b>KETO</b>
<b>Durée estimée de la phase linéaire (jours)</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>4</b>
Coefficient directeur	0,810	0,536	0,835	1,041	1,069	1,171
<b>r<sup>2</sup></b>	0,985	0,947	0,963	0,967	0,974	0,982
<b>Rs (L/j)</b>	<b>0,162</b>	<b>0,107</b>	<b>0,167</b>	<b>0,208</b>	<b>0,214</b>	<b>0,234</b>
Écart-type	0,007	0,009	0,015	0,011	0,010	0,010

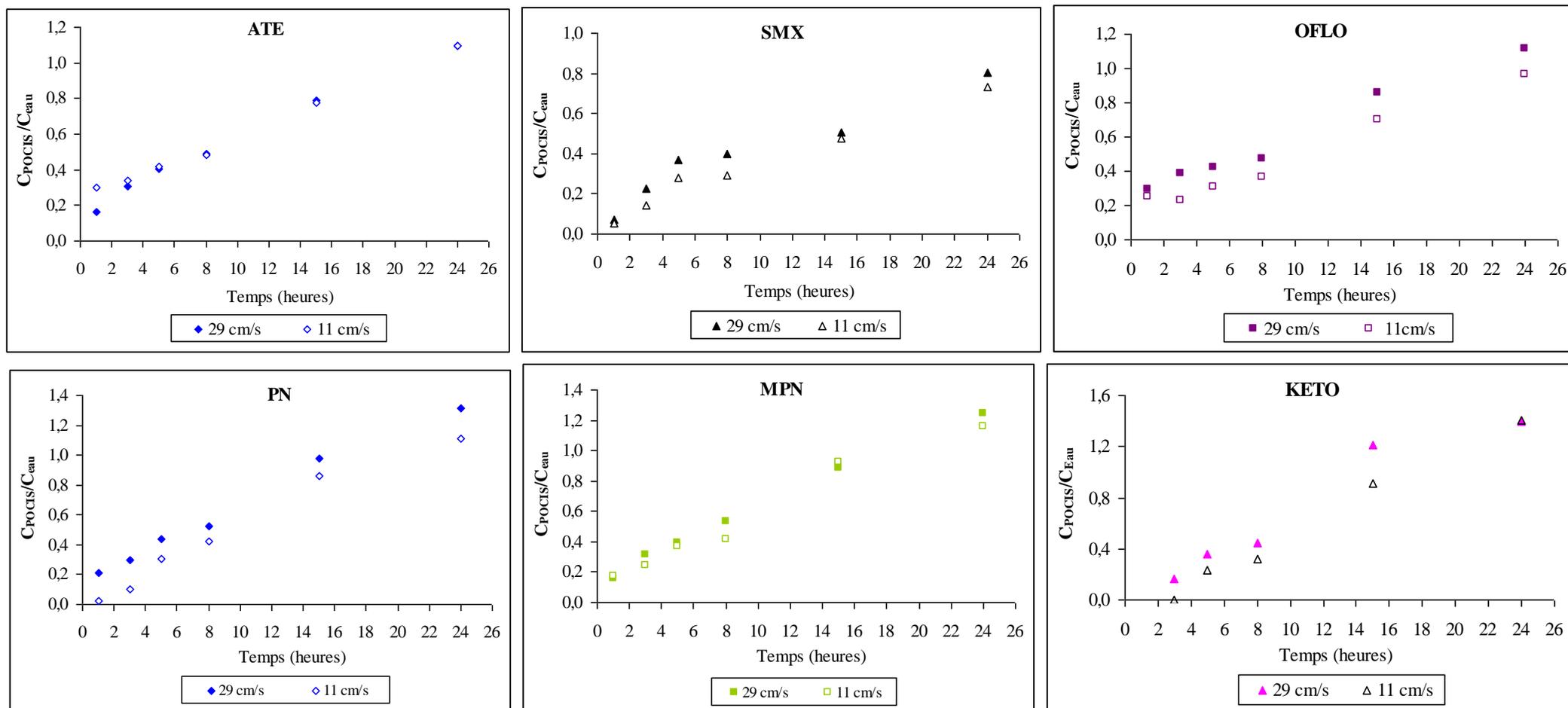
Rs : coefficient d'échantillonnage



**Figure 73. Valeurs des  $R_s$  calculées pour des POCIS exposés dans de l'eau dopée avec des vitesses de l'eau de 11 cm/s et 29 cm/s. T = 20°C, \*test de Student, p < 0,05.**

Afin d'affiner la détermination des profils d'accumulation et de rechercher l'existence d'une phase de latence, nous avons réalisé des incubations pendant 24 heures avec les deux vitesses de l'eau préalablement étudiées. Les prélèvements ont été réalisés aux temps 1 h, 3 h, 5 h, 7 h, 15 h et 24 h (Figure 74).

Les profils présentent une allure linéaire et, hormis pour le KETO, une accumulation des molécules est observée après la première heure. Pour le KETO, l'accumulation devient effective au bout de 3 h à 29 cm/s et 5 h à 11 cm/s. Les valeurs de  $C_{\text{POCIS}}/C_{\text{eau}}$  sont plus élevées à 29 cm/s qu'à 11 cm/s, confirmant les valeurs de  $R_s$  plus élevées quand la vitesse augmente.



**Figure 74.** Profils d'accumulation des différentes molécules au sein des POCIS exposés 24 heures dans de l'eau du robinet dopée. 20°C, vitesse de l'eau 29 cm/s ou 11 cm/s.

### II.2.3 Influence de la température

L'influence de la température a été étudiée en exposant les POCIS dans de l'eau du robinet dopée à 10 µg/L de chaque composé, à une température de 15°C ou 25°C et une vitesse de l'eau de 29 cm/s.

Les concentrations dans l'eau, mesurées pendant toute la durée des expérimentations, sont stables, sans différence entre les deux températures (Figure A11-1, Annexe 11).

Les paramètres de modélisation selon l'Eq [1] sont présentés dans les tableaux LVIII et LIX.

**Tableau LVIII. Paramètres de modélisation des profils d'accumulation selon l'Eq [1]. Conditions d'exposition : T = 15°C, vitesse de l'eau = 29 cm/s, durée = 10 jours.**

	<b>ATE</b>	<b>SMX</b>	<b>OFLO</b>	<b>PN</b>	<b>MPN</b>	<b>KETO</b>
$k_U$ (L/g/jour)	0,60	0,57	0,75	0,95	0,93	0,94
$k_e$ (1/jour)	0,17	0,13	0,09	0,06	0,07	0,08
<b>Estimation <math>t_{1/2}</math> (jours)</b>	<b>4,2</b>	<b>5,5</b>	<b>7,4</b>	<b>11,2</b>	<b>10,4</b>	<b>8,7</b>
$r^2$	0,976	0,919	0,964	0,972	0,963	0,955

$k_U$  : constante d'accumulation,  $k_e$  : constante de désorption et  $t_{1/2}$  : temps de demi-vie

**Tableau LIX. Paramètres de modélisation des profils d'accumulation selon l'Eq [1]. Conditions d'exposition : T = 25°C, vitesse de l'eau = 29 cm/s, durée = 10 jours.**

	<b>ATE</b>	<b>SMX</b>	<b>OFLO</b>	<b>PN</b>	<b>MPN</b>	<b>KETO</b>
$k_U$ (L/g/jour)	0,77	0,65	1,20	1,45	1,23	1,43
$k_e$ (1/jour)	0,26	0,32	0,16	0,15	0,13	0,12
<b>Estimation <math>t_{1/2}</math> (jours)</b>	<b>2,6</b>	<b>2,2</b>	<b>4,3</b>	<b>4,5</b>	<b>5,2</b>	<b>5,6</b>
$r^2$	0,957	0,935	0,983	0,994	0,989	0,980

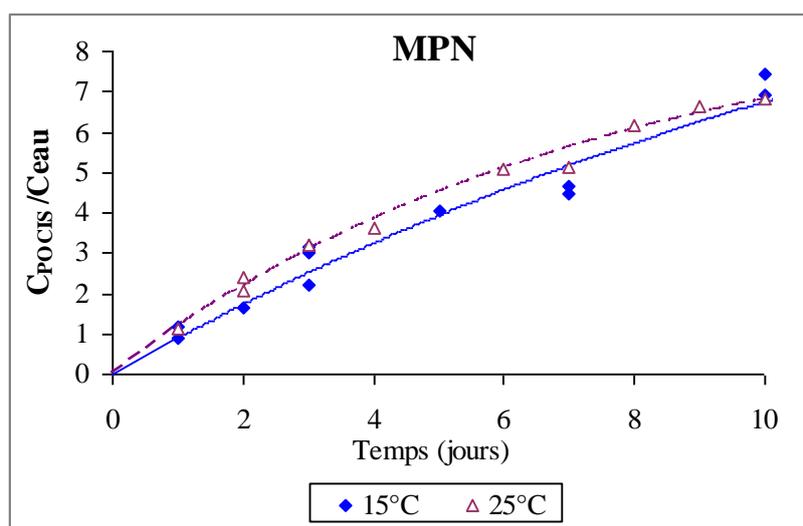
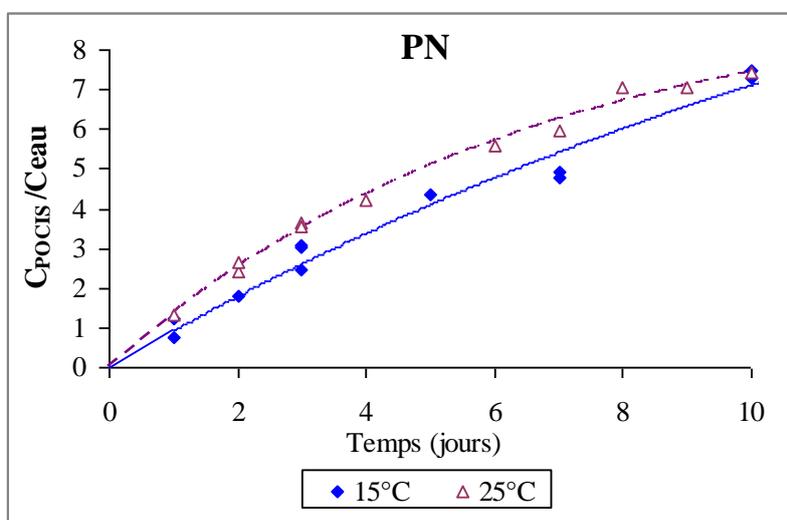
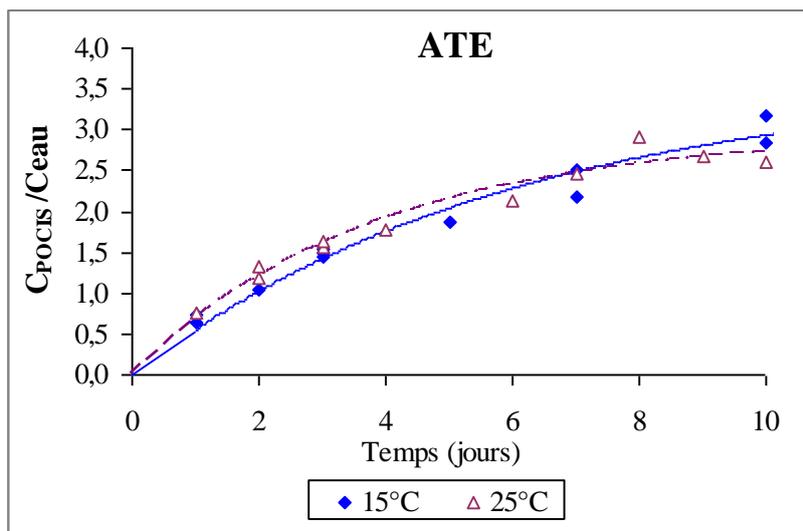
$k_U$  : constante d'accumulation,  $k_e$  : constante de désorption et  $t_{1/2}$  : temps de demi-vie

Les profils d'accumulation ( $C_{\text{POCIS}}/C_{\text{eau}}$ ) mesurés pour chaque molécule aux 2 températures sont présentés dans les figures 75 et 76.

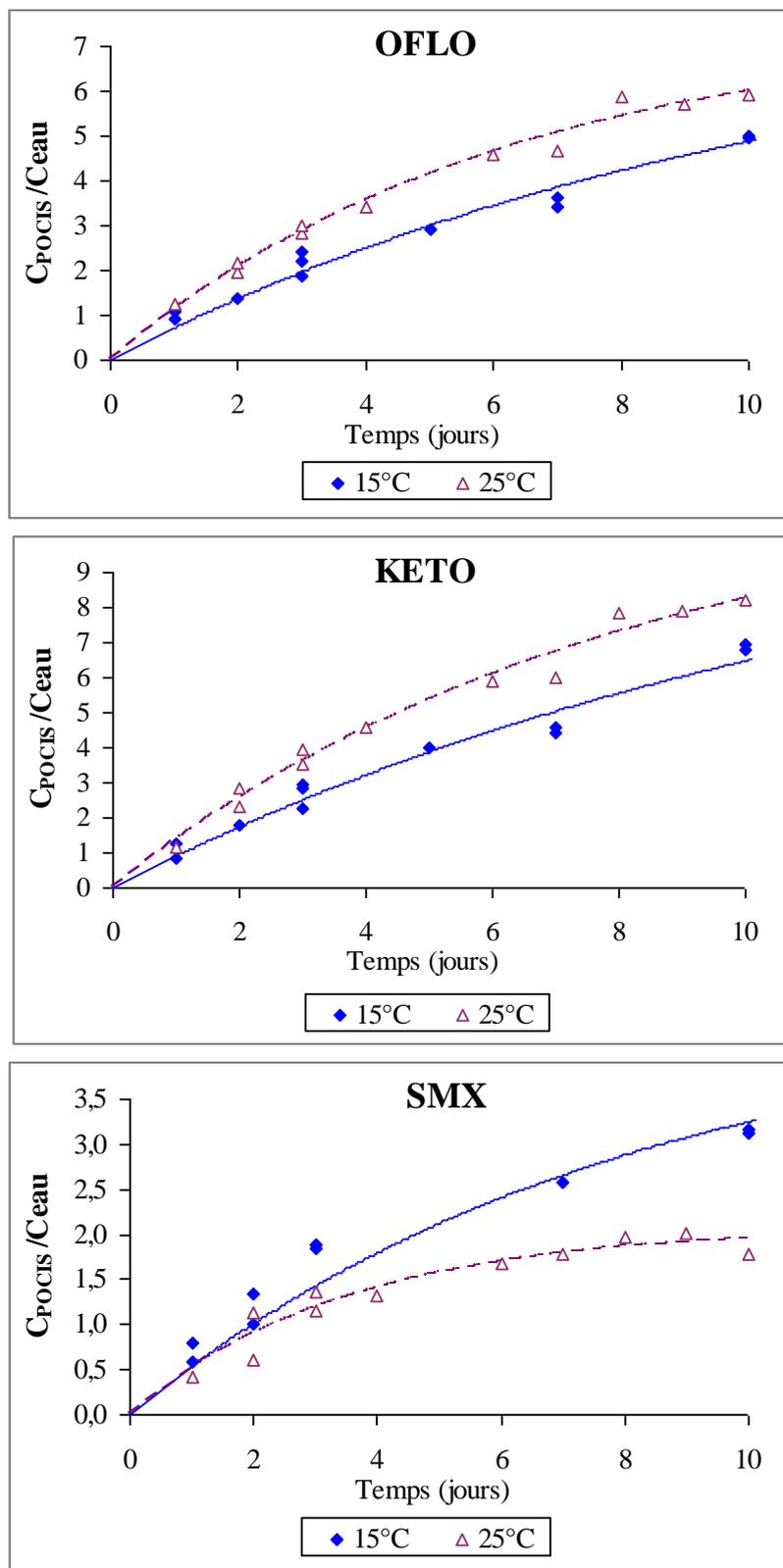
Les profils d'accumulation observés à 15°C et 25°C sont superposables pour l'ATE.

Pour PN et MPN, les valeurs des rapports  $C_{\text{POCIS}}/C_{\text{eau}}$  mesurés à 10 jours sont les mêmes mais les profils montrent un léger décalage avec des valeurs de  $C_{\text{POCIS}}/C_{\text{eau}}$  supérieures à 25°C par rapport à 15°C dans les premiers jours de l'accumulation.

Pour les trois autres molécules, les profils d'accumulation sont bien distincts aux deux températures, avec des valeurs  $C_{\text{POCIS}}/C_{\text{eau}}$  supérieures à 25°C par rapport à celles observées à 15°C pour OFLO et KETO et inversement pour SMX. Il est à noter que c'est pour cette molécule que la différence entre les profils est la plus marquée, avec un rapport  $C_{\text{POCIS}}/C_{\text{eau}}$  inférieur d'un tiers à 25°C par rapport à celui mesuré à 15°C.



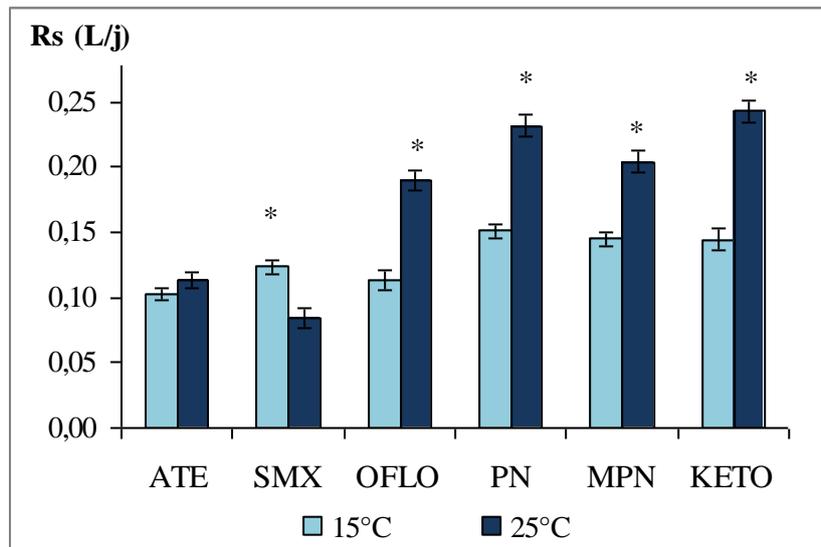
**Figure 75.** Comparaison des profils d'accumulation des différentes molécules au sein des POCIS exposés dans de l'eau du robinet dopée à 10 µg/L pour chaque molécule. Température de 15 ou 25 °C, vitesse de l'eau 29 cm/s, 10 jours. Les points correspondent aux données expérimentales et les lignes (trait plein à 15°C et pointillés à 25°C) aux modélisations suivant l'Eq [1].



**Figure 76.** Comparaison des profils d'accumulation des différentes molécules au sein des POCIS exposés dans de l'eau du robinet dopée à 10 µg/L pour chaque molécule. Température de 15 ou 25 °C, vitesse de l'eau 29 cm/s, 10 jours. Les points correspondent aux données expérimentales et les lignes (trait plein à 15°C et pointillés à 25°C) aux modélisations suivant l'Eq [1].

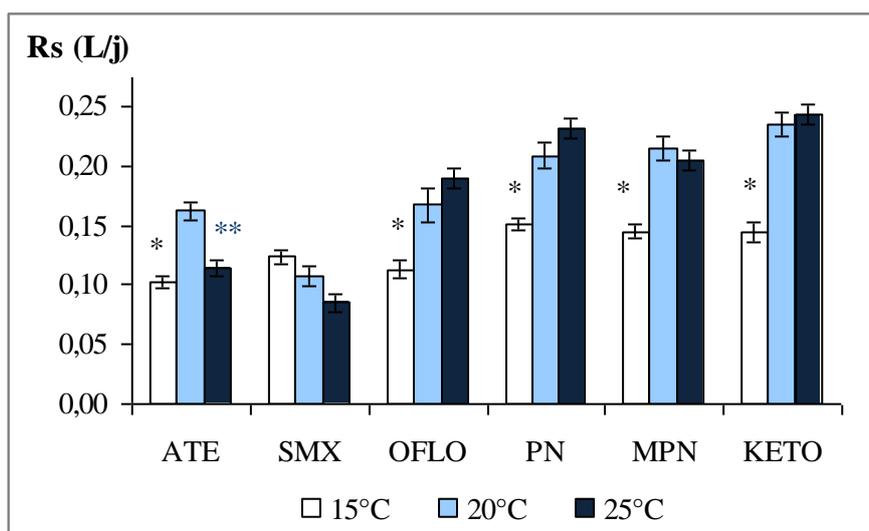
Les paramètres de modélisation des profils d'accumulation selon l'Eq [4] sont présentés en annexe 11 (Tableaux A11-I et A11-II).

La modification des profils d'accumulation en fonction de la température se traduit par des variations des  $R_s$  : ainsi, les valeurs de  $R_s$ , calculées après modélisation linéaire selon l'Eq [4], sont significativement plus élevées d'environ 50 % à 25°C qu'à 15°C pour OFLO, PN, MPN et KETO. Pour ATE, l'augmentation est de 12 % sans être significative. Quant au SMX, il apparaît une diminution significative de 31 % de la valeur de  $R_s$  quand la température augmente de 15 à 25°C (Figure 77).



**Figure 77.** Valeurs des  $R_s$  calculées après expositions des POCIS dans de l'eau du robinet dopée à 10  $\mu\text{g/L}$ , à des températures de 15°C et 25°C avec une vitesse de l'eau de 29 cm/s.  
\*test de Student,  $p < 0,05$ .

La prise en compte des valeurs de  $R_s$  déterminées lors du calibrage à 20°C et à la même vitesse de l'eau, confirme les observations précédentes pour OFLO, PN et KETO, les différences de  $R_s$  entre 20°C et 25°C étant cependant plus faibles qu'entre 15°C et 20°C. Pour MPN et ATE, une diminution de  $R_s$  entre 20°C et 25°C est observée, plus importante pour ATE. Enfin, la diminution du  $R_s$  du SMX avec l'augmentation de la température est confirmée, soulignant ainsi le comportement différent de cette molécule par rapport aux autres (Figure 78).



**Figure 78.** Valeurs des  $R_s$  calculées après expositions des POCIS dans de l'eau du robinet dopée à 10  $\mu\text{g/L}$  pour chaque molécule, à des températures de 15°C, 20°C et 25°C et à une vitesse de l'eau de 29 cm/s. \* test de student ( $p < 0,05$ ) entre 15 °C et 20 °C; \*\* test de student ( $p < 0,05$ ) entre 20 °C et 25 °C.

#### II.2.4 Synthèse des études de calibrage dans l'eau du robinet

Les valeurs de  $R_s$  obtenues lors des différentes expériences de calibrage sont reportées dans le tableau LX.

**Tableau LX.** Valeurs des  $R_s$  ( $\pm$  écart-type) obtenues lors du calibrage dans de l'eau du robinet dopée à 10  $\mu\text{g/L}$ , avec des vitesses de l'eau de 11 ou 29 cm/s et des températures de 15°C, 20°C et 25°C. Les valeurs entre parenthèse correspondent à la durée de la phase linéaire de la cinétique et  $r^2$  est le coefficient de détermination.

Molécule	Calibrage eau du robinet - Conditions (vitesse, température)							
	11 cm/s; 20°C		29 cm/s; 20°C		29 cm/s; 15°C		29 cm/s; 25°C	
	$R_s$ (L/j)	$r^2$	$R_s$ (L/j)	$r^2$	$R_s$ (L/j)	$r^2$	$R_s$ (L/j)	$r^2$
ATE	0,107 $\pm$ 0,007 (4)	0,974	0,162 $\pm$ 0,007 (3)	0,985	0,102 $\pm$ 0,004 (3)	0,991	0,114 $\pm$ 0,006 (3)	0,988
SMX	0,092 $\pm$ 0,004 (5)	0,986	0,107 $\pm$ 0,009 (3)	0,947	0,123 $\pm$ 0,005 (3)	0,991	0,085 $\pm$ 0,008 (3)	0,968
OFLO	0,094 $\pm$ 0,006 (10)	0,970	0,167 $\pm$ 0,015 (3)	0,963	0,113 $\pm$ 0,007 (7)	0,968	0,189 $\pm$ 0,008 (4)	0,992
PN	0,156 $\pm$ 0,009 (10)	0,972	0,208 $\pm$ 0,011 (5)	0,967	0,151 $\pm$ 0,005 (10)	0,988	0,232 $\pm$ 0,008 (4)	0,994
MPN	0,152 $\pm$ 0,007 (10)	0,979	0,214 $\pm$ 0,010 (5)	0,974	0,145 $\pm$ 0,006 (10)	0,985	0,204 $\pm$ 0,008 (4)	0,992
KETO	0,128 $\pm$ 0,007 (10)	0,973	0,234 $\pm$ 0,010 (4)	0,982	0,144 $\pm$ 0,009 (7)	0,972	0,243 $\pm$ 0,008 (4)	0,994

Nous observons :

- Une modélisation satisfaisante des cinétiques d'accumulation des analytes au sein des POCIS en utilisant l'Eq [1] ;
- Des profils d'accumulation différents selon les molécules : ceux de l'ATE et du SMX atteignent rapidement un plateau alors que ceux des autres molécules sont en phase curvilinéaire après la même période d'exposition ;
- Des valeurs de  $R_S$ , déterminées par régression linéaire au cours de la phase linéaire ( $t \leq t_{1/2}$ ), plus faibles pour l'ATE, le SMX et l'OFLO que pour le KETO, la PN et la MPN dans les mêmes conditions opératoires (vitesse, température) ;
- Que l'augmentation de 11 à 29 cm/s de la vitesse de l'eau induit une réduction de la durée de la phase linéaire et une augmentation des valeurs de  $R_S$ , significative pour tous les composés sauf pour le SMX ;
- Que l'augmentation de la température induit des variations de  $R_S$  différentes selon les produits : une augmentation pour l'OFLO, la PN et le KETO ; une augmentation suivie d'une diminution pour la MPN et l'ATE, une diminution pour le SMX.

### II.3 Discussion sur le calibrage effectué dans l'eau du robinet

#### II.3.1 Comparaison des valeurs de $R_S$ obtenues dans cette étude avec celles rapportées dans la littérature

Bien que les conditions et les durées d'expositions des POCIS soient rarement les mêmes d'une étude à l'autre, les valeurs de  $R_S$  calculées par les différents auteurs dans des études réalisées sur des POCIS identiques (phase Oasis<sup>®</sup> HLB, surface d'exposition de 45,8 cm<sup>2</sup>) avec un protocole de calibrage similaire (eau du robinet ou désionisée, température entre 15 et 25°C, milieu agité ou non), sont cohérentes avec celles déterminées dans cette étude.

Les valeurs de  $R_S$ , rapportées dans la littérature pour l'ATE, le SMX et le KETO sont présentées dans le Tableau LXI.

**Tableau LXI. Comparaison des valeurs de  $R_s$  obtenues dans cette étude avec celles rapportées dans la littérature pour l'ATE, le SMX et le KETO avec la même configuration de POCIS.**

Molécule	$R_s$ (L/j)	Nombre de jours	Conditions	Référence
ATE	$0,107 \pm 0,007$	4	eau du robinet; 10 $\mu\text{g/L}$ ; 20°C; 0,11 m/s	Cette étude
	$0,040 \pm 0,070$	25	eau désionisée; 1 $\mu\text{g/L}$ ; 28°C; 0,03 - 0,12 m/s	MacLeod <i>et al.</i> , 2007
	$0,037 \pm 0,064$	29	eau désionisée; 1 $\mu\text{g/L}$ ; 28°C; quiescent	
	$0,094 \pm 0,015$	8	eau désionisée; 2 - 10 $\mu\text{g/L}$ ; 25°C; milieu agité	Li <i>et al.</i> , 2010
	$0,073 \pm 0,013$		eau désionisée 2 - 10 $\mu\text{g/L}$ ; 25°C; quiescent	
SMX	$0,092 \pm 0,004$	5	eau du robinet; 10 $\mu\text{g/L}$ ; 20°C; 0,11 m/s	Cette étude
	$0,118 \pm 0,012$	28	eau désionisée; 5 $\mu\text{g/L}$ ; 25°C; 4,5 m/s	Bartelt-Hunt <i>et al.</i> , 2011
	$0,339 \pm 0,057$	8	eau désionisée; 2 - 10 $\mu\text{g/L}$ ; 25°C; milieu agité	Li <i>et al.</i> , 2010
$0,202 \pm 0,019$	eau désionisée; 2 - 10 $\mu\text{g/L}$ ; 25°C; quiescent			
KETO	$0,128 \pm 0,007$	10	eau du robinet; 10 $\mu\text{g/L}$ ; 20°C; 0,11 m/s	Cette étude
	$0,139 \pm 0,042$	14	eau du robinet; 20,5°C; 0,46 m/s	Miège <i>et al.</i> , 2012
	$0,135 \pm 0,035$	25	eau désionisée; 1 $\mu\text{g/L}$ ; 28°C; 0,03 - 0,12 m/s	MacLeod <i>et al.</i> , 2007
	$0,083 \pm 0,078$	29	eau désionisée; 1 $\mu\text{g/L}$ ; 28°C; quiescent	
	0,18	7	eau désionisée; 5 $\mu\text{g/L}$ ; 15°C; milieu agité	Togola et Budzinski, 2007

De façon générale, les valeurs de  $R_s$  rapportées pour l'ATE sont plus faibles que celles rapportées pour le SMX ou le KETO.

Les auteurs ayant comparé les modes quiescent et agité, obtiennent des valeurs de  $R_s$  plus élevées en milieu agité, sauf pour l'ATE dans l'étude de MacLeod *et al.* (2007). Toutefois cette étude a été conduite sur une longue période et les écart-types très importants limitent l'interprétation des résultats.

Les études ont été conduites à une température supérieure à 20°C sauf celle de Togola et Budzinski (2007), conduite à 15°C.

Le type d'eau utilisé pour le calibrage varie entre les études : eau du robinet ou eau désionisée. Li *et al.* (2011) ont constaté que le  $R_s$  à pH 7 pour une même molécule est plus faible dans l'eau du robinet déchlorée que dans l'eau désionisée.

- Pour l'ATE, les valeurs de MacLeod *et al.* (2007) sont plus faibles que celle obtenue dans ce travail ou celles rapportées par Li *et al.* (2010a). Cet écart pourrait s'expliquer par la plus longue période d'exposition avec dépassement de la phase d'accumulation linéaire, biaisant ainsi le calcul du  $R_s$  quand celui-ci est fait à partir du coefficient directeur de la régression estimée.

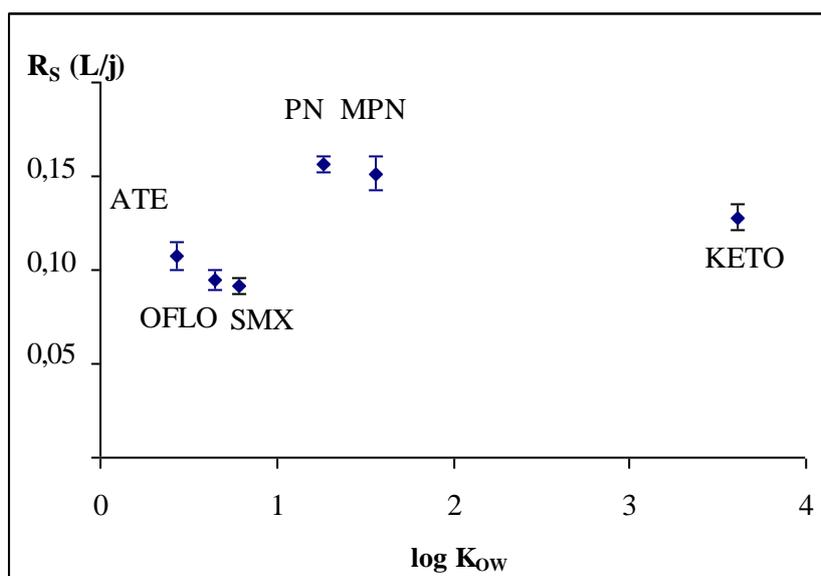
Jacquet *et al.* (2012) ont également constaté lors du calibrage des POCIS *in situ* (rivière et effluent de STEP) pendant trois semaines que l'ATE présentait une phase linéaire réduite par rapport aux autres bêta-bloquants étudiés. Les auteurs suggèrent que sa faible hydrophobicité ( $\log K_{ow} = 0,16$ ) pourrait expliquer l'atteinte plus rapide de l'équilibre.

- Pour le SMX, les valeurs de  $R_S$  rapportées par Li *et al.* (2010) sont 2 à 3 fois supérieures à celle obtenue dans notre étude. La valeur rapportée par Bartelt-Hunt *et al.* (2011) est également supérieure mais dans un moindre rapport. Ces deux auteurs ont utilisé une méthode différente puisqu'ils ont suivi la diminution des concentrations des analytes dans l'eau ( $C_{eau}$ ) au cours du temps et non l'accumulation des analytes sur la phase des POCIS, ce qui pourrait expliquer une part de la différence. Il importe également de constater l'écart important entre les valeurs rapportées par ces deux auteurs, écart qui pourrait être imputable à la différence de durée d'exposition, 8 jours pour Li *et al.* (2010) et 28 jours pour Bartelt-Hunt *et al.* (2011). Dans ce mode de calcul, une valeur plus élevée de  $R_S$  signifie une diminution plus importante des concentrations dans le milieu d'exposition, diminution en partie liée à l'accumulation dans le POCIS mais également à la dégradation dans le milieu.

- Pour le KETO, la valeur de  $R_S$  obtenue est similaire à celles obtenues par MacLeod *et al.* (2007) et Miège *et al.* (2012) mais inférieure à celle rapportée par Togola et Budzinski (2007), qui ont conduit la calibration à 15°C et sur une période plus courte.

### II.3.2 Influence des caractéristiques de la molécule sur la valeur de $R_S$

Dans une première approche, nous avons recherché une relation entre les valeurs des  $R_S$  et des  $\log K_{OW}$  des molécules étudiées. Les  $\log K_{OW}$  varient de 0,4 pour l'ATE à 3,6 pour le KETO. La figure 79 ne révèle pas de corrélation entre les valeurs des  $R_S$  et les  $\log K_{OW}$ .



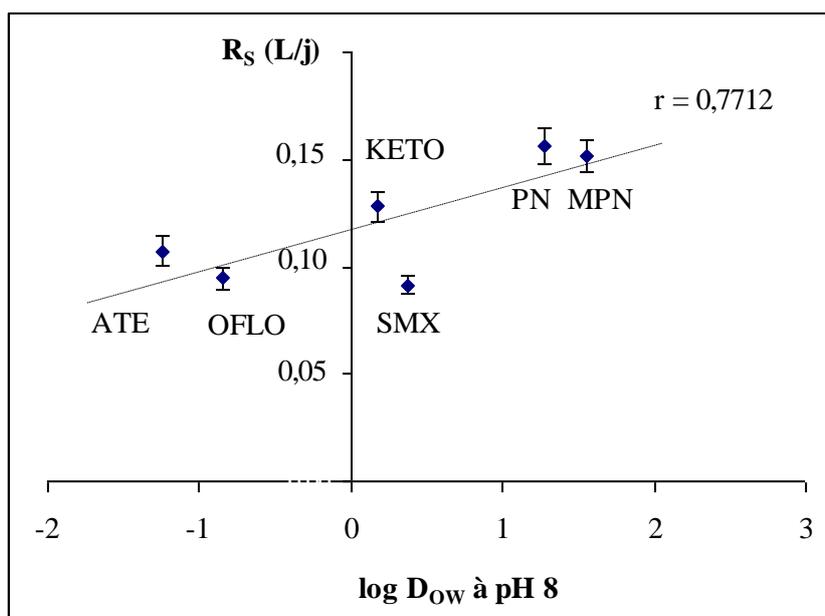
**Figure 79.** Relation entre les valeurs de  $R_S$  déterminées dans l'eau du robinet, à 20°C et à une vitesse de l'eau de 11 cm/s, et les valeurs des  $\log K_{OW}$  des 6 molécules.

Certaines molécules étant sous forme ionisée au pH de l'eau lors du calibrage (pH = 8), nous avons calculé les valeurs de  $\log Dow$  à pH 8 avec le logiciel Chemsketch de la société Chemaxon. Les valeurs varient de -1,24 pour l'ATE et 1,56 pour la MPN (Tableau LXII).

**Tableau LXII. Détermination du log Dow à pH 8 avec le logiciel Chemskech de Chemaxon pour les 6 molécules étudiées.**

Molécule	Propriétés acido-basiques	log K <sub>ow</sub>	Forme à pH 7-8	log D <sub>ow</sub> (pH 8)
ATE	Base faible pKa (-NH) = 9,67	0,43	cation	-1,24
SMX	Acide faible pKa1 (-NH <sub>2</sub> ) = 1,97 pKa2 (-NH) = 6,16	0,79	anion	0,38
OFLO	Acide faible pKa1 (-COOH) = 5,45 pKa2 (-N-CH <sub>3</sub> ) = 6,2	0,65	zwitterion	-0,84
PN	/	1,27	neutre	1,27
MPN	/	1,56	neutre	1,56
KETO	Acide faible pKa (-COOH) = 3,88	3,61	anion	0,18

La figure 80, montre cette fois une corrélation positive ( $r = 0,77$ ) entre les valeurs de  $R_s$  et le log Dow à pH 8 pour les 6 molécules étudiées. Nous verrons par la suite que le SMX a un comportement particulier, quand on exclut la valeur du  $R_s$  correspondant au SMX, le coefficient de corrélation est égal à 0,95. Les valeurs de  $R_s$  sont d'autant plus élevées que le log Dow est élevé, attestant l'influence de la polarité de la molécule sur le transfert de l'eau vers la phase adsorbante : moins la molécule est polaire, plus elle est accumulée dans le POCIS, ce qui se traduit par des valeurs de rapport  $C_{\text{POCIS}}/C_{\text{eau}}$  plus élevées.



**Figure 80. Relation entre les valeurs de  $R_s$  déterminées dans l'eau du robinet, à 20°C et à une vitesse de l'eau de 11 cm/s et les valeurs des log Dow à pH 8 des 6 molécules.**

Ces résultats sont en accord avec ceux de Li *et al.* (2011) qui montrent une relation linéaire positive entre les  $R_s$  et les log Dow calculés pour des molécules ionisables à pH 3, 7 et 9. Li *et al.* (2011) concluent que les formes neutres franchissent plus facilement la membrane et/ou sont mieux retenues sur la phase Oasis<sup>®</sup> HLB que les espèces ionisées (cf. chapitre synthèse bibliographique, § IV.2.3).

Bäuerlein *et al.* (2012) rapportent que les groupements donneurs ou accepteurs d'hydrogène des solutés présentent une affinité plus élevée pour l'eau que pour l'adsorbant. En parallèle, ils ont mis en évidence que les interactions apolaires de van der Waals ou  $\pi$ - $\pi$  déterminent majoritairement l'adsorption des composés neutres sur la phase adsorbante. Ces observations justifient la capacité d'adsorption plus importante observée pour la PN et la MPN qui sont neutres à pH 8 ainsi que les valeurs de  $R_s$  plus faibles observées pour les quatre autres molécules qui sont sous forme ionisée à pH 8.

L'affinité pour l'adsorbant n'est pas le seul facteur à considérer car les interactions avec la membrane en PES peuvent influencer les transferts du milieu d'exposition vers le POCIS. Vermeirssen *et al.* (2012) ont mis en évidence que les molécules chargées et de faible hydrophobicité ne se fixent pas sur la membrane en PES et diffusent rapidement vers l'adsorbant alors que les molécules plus hydrophobes apparaissent dans l'adsorbant après une période de latence. Nous avons effectivement pu constater une période de latence pour le KETO dans les premières heures d'exposition des POCIS (Figure 74).

### II.3.3 Influence de la vitesse

Nous observons que les valeurs des  $R_s$  augmentent quand la vitesse de l'eau varie de 0,11 à 0,29 m/s, de façon significative sauf pour le SMX, où la différence n'est pas significative.

Alvarez *et al.* (1999, 2004) suggèrent que l'accumulation sur la phase peut être contrôlée par la couche limite et que, dans ce cas, une augmentation de la vitesse entraîne une augmentation des  $R_s$ . Nos observations conduisent à supposer que l'accumulation des molécules étudiées est sous contrôle de la couche limite, sauf celle du SMX. L'accumulation du SMX n'étant pas modifiée significativement par la vitesse de l'eau, celle-ci pourrait donc être sous contrôle de la membrane.

Li *et al.* (2010b) ont constaté que l'effet de la vitesse de l'eau sur l'accumulation sur la phase du POCIS est plus important pour les molécules hydrophobes, suggérant que le transfert de ces molécules est sans doute plus influencé par la couche limite que celui des molécules polaires. Ces auteurs ont trouvé un effet significatif de la vitesse pour le SMX [Li *et al.*, 2010a et b].

### II.3.4 Influence de la température

L'effet de la température est différent selon les molécules : nous observons une augmentation des  $R_s$  avec la température sauf pour le SMX pour lequel la valeur de  $R_s$  décroît avec la température. Pour ATE et MPN, l'évolution n'est pas continue et les  $R_s$  diminuent après avoir augmenté.

Ces observations confirment le comportement différent du SMX, déjà observé par Li *et al.* (2010a), pour lequel les valeurs de  $R_s$  n'étaient pas différentes entre 15 et 25°C. Pour cette molécule, l'accumulation est probablement sous contrôle de la membrane et, pour ce type de transfert, l'effet de la température n'est pas renseigné. Par contre, lorsque l'accumulation est sous contrôle de la couche limite, l'augmentation de la température entraîne une diminution

de la viscosité et ainsi une augmentation du coefficient de diffusion dans l'eau ( $D_w$ ) et une augmentation du  $R_s$  [Huckins *et al.*, 2002].

## II.4 Calibrage dans les eaux usées de l'hôpital

La campagne préliminaire de prélèvement et d'analyse des rejets de l'hôpital Antoine Béclère en juin 2011 a révélé la présence de 5 molécules sur les 6 recherchées à des concentrations inférieures au  $\mu\text{g/L}$  dans le cas du prélèvement ponctuel et à des concentrations plus élevées, comprises entre 0,6 et 13,8  $\mu\text{g/L}$  dans le cas du prélèvement moyenné de 8 h 30 à 16 h 30 (Tableau LXIII).

**Tableau LXIII. Concentrations en molécules dans les eaux usées de l'hôpital (pH 8) Antoine Béclère déterminées par prélèvement ponctuel et par prélèvement moyenné.**

Molécule	Prélèvement ponctuel		Prélèvement moyenné	
	$C_{\text{eau}}$ ( $\mu\text{g/L}$ )	CV (%) (n = 3)	$C_{\text{eau}}$ ( $\mu\text{g/L}$ )	CV (%) (n = 3)
ATE	0,2	7	2,7	6
SMX	0,1	4	3,0	4
OFLO	0,8	7	13,8	5
PN	0,1	10	0,6	15
KETO	1,0	6	7,4	4

A partir de ces premiers résultats, nous avons choisi de doper les eaux usées de l'hôpital de façon à obtenir des concentrations proches de la dizaine de  $\mu\text{g/L}$  pour le calibrage dans les eaux usées : ainsi, 200  $\mu\text{g}$  de chacune des molécules ATE, SMX, PN et MPN et 100  $\mu\text{g}$  de KETO sont ajoutés aux 20 L d'eaux usées. La concentration en OFLO mesurée dans les eaux usées par prélèvement moyenné étant déjà de l'ordre de la dizaine de  $\mu\text{g/L}$ , l'OFLO n'a pas été ajoutée.

### II.4.1 Comparaison des profils d'accumulation dans l'eau du robinet et dans l'eau usée

Les profils d'accumulation ont été étudiés simultanément sur 12 jours dans deux incubateurs, l'un rempli d'eau du robinet et le second rempli d'eaux usées prélevées tous les deux jours à l'hôpital.

Les conditions retenues pour cette étude comparative devaient se rapprocher le plus possible des conditions environnementales *in situ* et nous avons retenu une vitesse de 16 cm/s et une température de 25°C, correspondant aux valeurs moyennes mesurées sur une semaine.

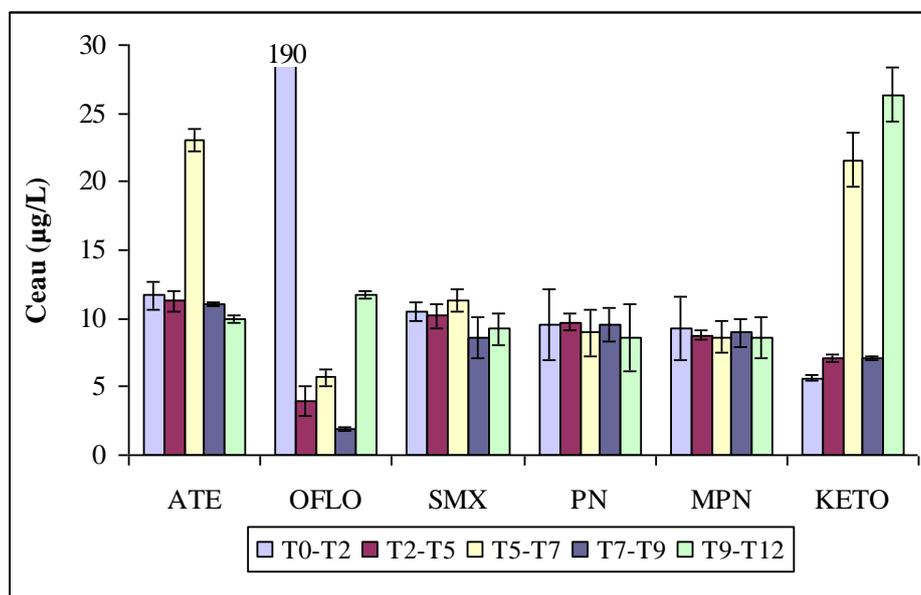
Les concentrations en médicaments dans l'eau du robinet dopée ont été fixées à 10  $\mu\text{g/L}$ .

Pour les eaux usées, il a fallu tenir compte des concentrations en médicaments déjà existantes avant de réaliser les dopages, et ce à chaque renouvellement du milieu. Les concentrations dans les rejets de l'hôpital ont varié de 1 à 24  $\mu\text{g/L}$  pour l'ATE, de 0,5 à 20  $\mu\text{g/L}$  pour le KETO et de 2  $\mu\text{g/L}$  à 190  $\mu\text{g/L}$  pour l'OFLO. Ces variations s'expliquent par le fait que nous faisons des prélèvements ponctuels. Pour les trois autres molécules, les concentrations *in situ* étaient inférieures à 2  $\mu\text{g/L}$  voire non détectables pour la MPN.

Sur l'ensemble des 12 jours, les concentrations dans les eaux usées ont été maintenues proches de 10  $\mu\text{g/L}$  pour le SMX, la PN et la MPN et proches de 15  $\mu\text{g/L}$  pour l'ATE et le

KETO. Les concentrations en OFLO ont été beaucoup plus variables avec une moyenne de 43  $\mu\text{g/L}$ .

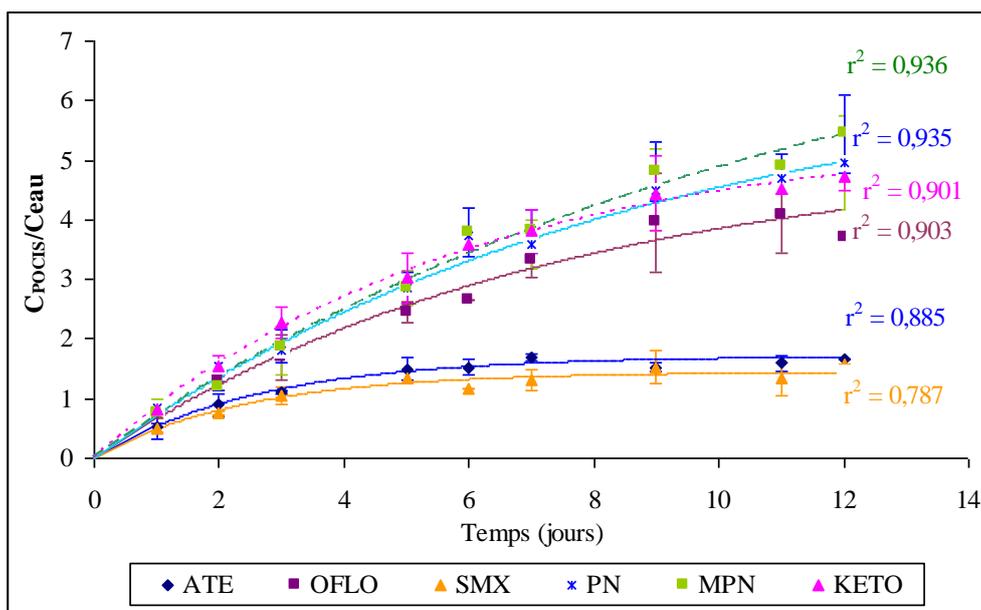
La figure 81 présente les variations des concentrations dans les eaux usées pendant toute la durée d'exposition.



**Figure 81. Évolution des concentrations des 6 molécules dans l'eau usée de l'hôpital après dopage, si besoin, pendant les 12 jours d'exposition des POCIS.**  
**T = 25°C, vitesse de l'eau=16 cm/s.**

Ces variations illustrent la nécessité de prendre en compte la concentration moyenne de l'eau sur chaque période d'exposition des POCIS pour déterminer le profil d'accumulation. Les valeurs de  $R_s$  n'étant pas influencées par la concentration des médicaments dans le milieu d'exposition [Alvarez *et al.*, 2004 ; Togola et Budzinski, 2007], ces variations n'auront pas d'impact sur l'estimation des profils d'accumulation qui sont bâtis sur les rapports  $C_{\text{POCIS}}/C_{\text{eau}}$ .

Les profils d'accumulation obtenus dans l'eau usée (pH 8) et modélisés à partir de l'Eq [1] sont présentés dans la figure 82, ceux dans l'eau du robinet sont présentés en Annexe 12 (Figure A12-1).



**Figure 82.** Profils d'accumulation des différentes molécules au sein des POCIS exposés dans l'eau usée dopée. T = 25°C, pH 8, vitesse de l'eau = 16 cm/s. Les points correspondent aux données expérimentales et les lignes aux modélisations suivant l'Eq [1].

Les profils d'accumulation sont comparables à ceux obtenus dans l'eau du robinet et deux groupes de molécules sont à nouveau distingués : l'ATE et le SMX, dont les profils atteignent rapidement un plateau d'équilibre et le groupe des quatre autres dont les profils sont en phase curvilinéaire après les 12 jours d'exposition.

Les paramètres de modélisation sont présentés dans les tableaux LXIV et LXV.

**Tableau LXIV.** Paramètres de modélisation des profils d'accumulation selon l'Eq [1] dans le cas des POCIS exposés dans l'eau potable dopée à 10 µg/L. Conditions d'exposition : T = 25°C, vitesse de l'eau = 16 cm/s, durée = 12 jours, pH 7,8.

	ATE	SMX	OFLO	PN	MPN	KETO
$k_U$ (L/g/jour)	0,64	0,57	1,21	1,25	1,09	1,36
$k_e$ (1/jour)	0,18	0,18	0,12	0,10	0,08	0,10
<b>Estimation <math>t_{1/2}</math> (jours)</b>	<b>4,0</b>	<b>4,0</b>	<b>5,7</b>	<b>6,7</b>	<b>9,1</b>	<b>7,0</b>
$r^2$	0,897	0,918	0,910	0,904	0,943	0,912

$k_U$  : constante d'accumulation,  $k_e$  : constante de désorption et  $t_{1/2}$  : temps de demi-vie

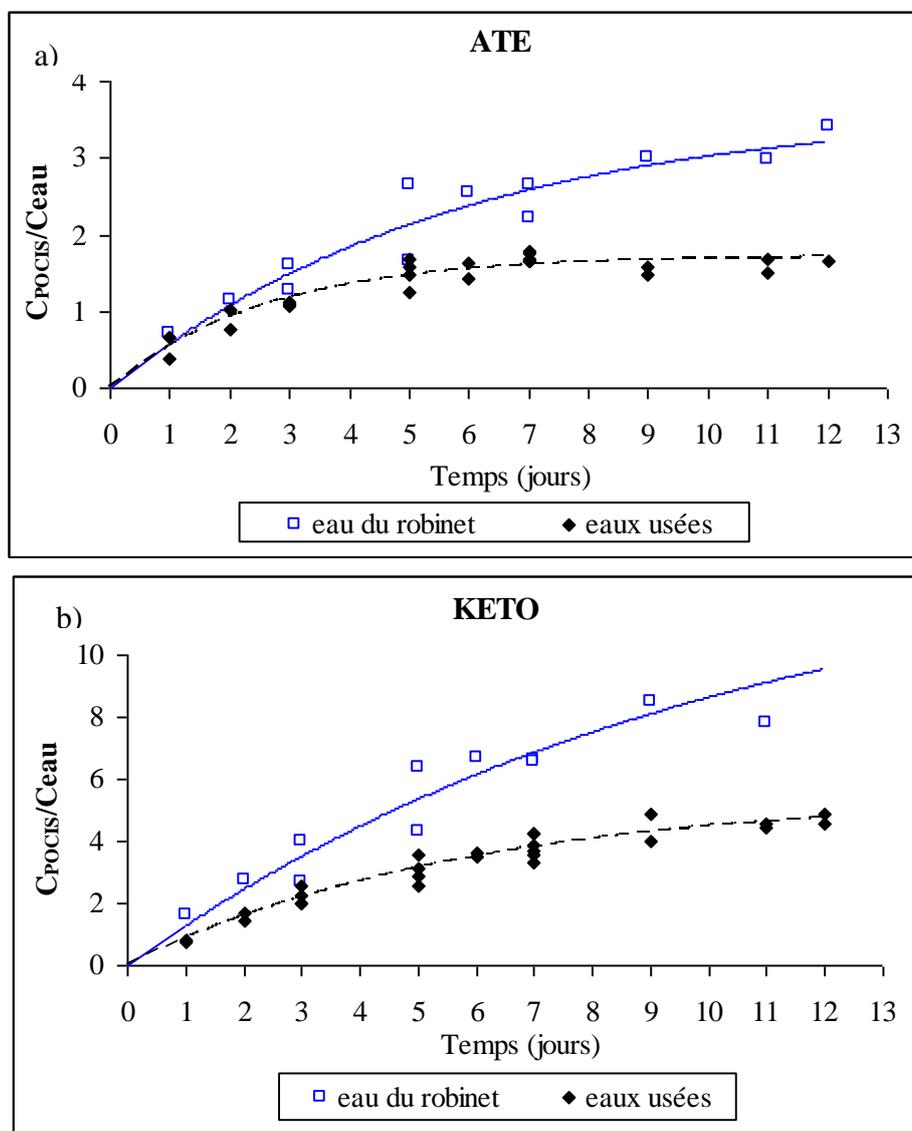
**Tableau LXV.** Paramètres de modélisation des profils d'accumulation selon l'Eq [1] dans le cas des POCIS exposés dans l'eau usée dopée. Conditions d'exposition : T = 25°C, vitesse de l'eau = 16 cm/s, durée = 12 jours, pH 8.

	ATE	SMX	OFLO	PN	MPN	KETO
$k_U$ (L/g/jour)	0,65	0,60	0,71	0,76	0,74	0,92
$k_e$ (1/jour)	0,38	0,41	0,14	0,11	0,09	0,17
<b>Estimation <math>t_{1/2}</math> (jours)</b>	<b>1,8</b>	<b>1,7</b>	<b>5,0</b>	<b>6,1</b>	<b>7,8</b>	<b>3,8</b>
$r^2$	0,885	0,787	0,903	0,936	0,935	0,901

$k_U$  : constante d'accumulation,  $k_e$  : constante de désorption et  $t_{1/2}$  : temps de demi-vie

La comparaison des cinétiques d'adsorption mesurées dans l'eau du robinet et dans l'eau usée révèle que la phase linéaire est plus courte dans l'eau usée, proche de 2 jours pour ATE et SMX et entre 5 et 7 jours pour les autres molécules.

La figure 83 présente les profils obtenus dans les 2 milieux pour l'ATE et le KETO et montre que les ratios  $C_{\text{POCIS}}/C_{\text{eau}}$  après 12 jours sont deux fois plus faibles dans les eaux usées que dans l'eau du robinet.



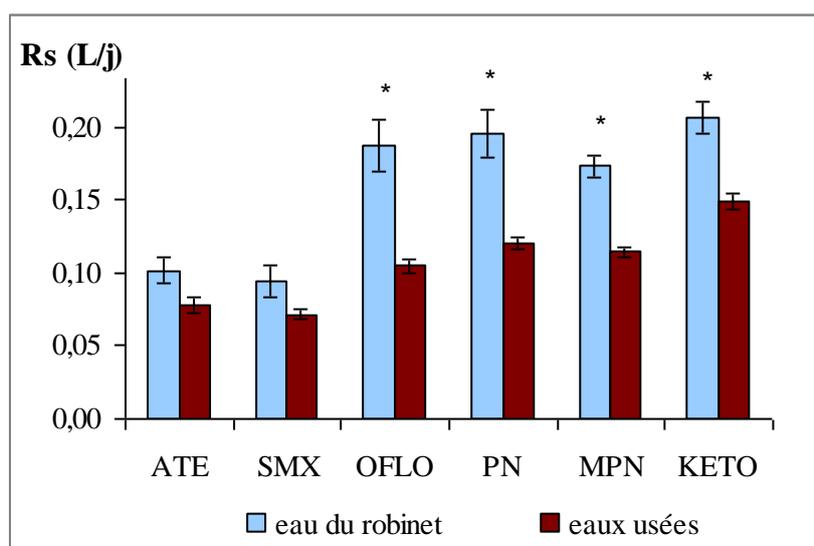
**Figure 83.** Profils d'accumulation a) de l'aténolol et b) du kétoprofène dans l'eau du robinet et dans l'eau usée dopée.  $T = 25^{\circ}\text{C}$ , vitesse de l'eau = 16 cm/s. Les points correspondent aux données expérimentales et les lignes (traits pleins: eau du robinet; pointillés: eaux usées) aux modélisations suivant l'Eq [1].

Les valeurs de  $R_s$ , calculées par régression linéaire, sont présentées dans le tableau LXVI. Les valeurs de  $R_s$  observées dans l'eau du robinet à une vitesse de circulation de 16 cm/s sont plus faibles que celles observées à 29 cm/s à la même température, **confirmant l'effet de la vitesse de l'eau sur les valeurs des  $R_s$ , sauf pour le SMX.**

**Tableau LXVI. Valeurs des rapports  $C_{\text{POCIS}}/C_{\text{eau}}$  et des  $R_S$  (L/j) ( $\pm$  écart-type) obtenues lors du calibrage sur 12 jours dans l'eau du robinet ou dans l'eau usée dopées, avec une vitesse de l'eau de 16 cm/s et une température de 25°C. Les valeurs entre parenthèses correspondent à la durée d'exposition utilisée pour la régression linéaire.**

Molécule	Eau du robinet			Eaux usées		
	$C_{\text{POCIS}}/C_{\text{eau}}$ à J12	$R_S$ (L/j)	$r^2$	$C_{\text{POCIS}}/C_{\text{eau}}$ à J12	$R_S$ (L/j)	$r^2$
ATE	3,4	0,101 $\pm$ 0,009 (4)	0,977	1,7	0,078 $\pm$ 0,005 (3)	0,973
SMX	2,8	0,094 $\pm$ 0,011 (4)	0,962	1,6	0,072 $\pm$ 0,003 (3)	0,983
OFLO	8,3	0,187 $\pm$ 0,018 (5)	0,955	3,7	0,105 $\pm$ 0,005 (5)	0,974
PN	9,0	0,195 $\pm$ 0,017 (6)	0,957	5,0	0,120 $\pm$ 0,004 (6)	0,986
MPN	8,6	0,173 $\pm$ 0,007 (9)	0,984	5,5	0,114 $\pm$ 0,003 (7)	0,985
KETO	10,6	0,206 $\pm$ 0,011 (7)	0,977	4,7	0,149 $\pm$ 0,006 (4)	0,978

Les valeurs de  $R_S$  sont significativement plus faibles dans les eaux usées, approximativement de 40 % pour l'OFLO, la PN, de 30 % pour la MPN et le KETO ( $p < 0,05$ ). Pour l'ATE et le SMX, les valeurs de  $R_S$  sont plus faibles de 20 % mais de façon non significative ( $p > 0,05$ ) (Figure 84).



**Figure 84. Comparaison des valeurs de  $R_S$  (L/j) obtenues lors du calibrage dans l'eau du robinet et dans l'eau usée dopée. Conditions d'exposition :  $T = 25^\circ\text{C}$ , vitesse de l'eau = 16 cm/s. \*test de student ( $p < 0,05$ ).**

Nous avons observé le développement d'un (bio)-film sur la surface des membranes des POCIS exposés dans l'eau usée (Figure 85).



**Figure 85.** Aspect extérieur d'un POCIS avant et après 12 jours d'exposition dans de l'eau usée de l'hôpital. T = 25°C, vitesse de l'eau = 16 cm/s.

La mesure du colmatage des membranes en PES a été évaluée en mesurant la vitesse de filtration de l'eau purifiée : le temps de filtration était 4 à 5 fois supérieur pour les membranes exposées 5 jours dans l'eau usée que pour celles exposées pendant la même durée dans l'eau du robinet. Ceci atteste d'une diminution de la capacité de filtration des membranes exposées dans l'eau usée imputable à une réduction de la taille des pores et de la perméabilité de la membrane. De plus, la biomasse accumulée est susceptible de dégrader les molécules ce qui réduit leur transfert vers la phase adsorbante.

Bien que la membrane utilisée pour les POCIS soit considérée comme résistante au colmatage [Alvarez *et al.*, 2005], lors de l'exposition des POCIS dans des eaux de surface (rivières, lacs) ou des eaux traitées (effluents de STEP) sur des périodes de 3 à 4 semaines, MacLeod *et al.* (2007), Togola et Budzinski (2007), Li *et al.* (2010a) et Miège *et al.* (2012) ont observé un dépôt de matières inorganiques et/ou biologiques à la surface des POCIS. L'effet de ce colmatage des membranes n'est pas connu et reste peu étudié.

Harman *et al.* (2009) ont décrit un colmatage des membranes des POCIS de 0,2 à 2,8 g de poids sec par  $\text{dm}^2$  après exposition 6 semaines dans des mares peu profondes, conduisant à une augmentation des valeurs de  $R_s$  pour les alkylphénols. Cette augmentation serait due à un traitement différent des membranes. En effet, les POCIS fabriqués avec les membranes colmatées ont été exposés déjà mouillés alors que ceux fabriqués avec des membranes non colmatées ont été exposés sans immersion préalable dans l'eau. Le transfert à travers les pores de la membrane étant faible avant que la membrane soit mouillée, les auteurs suggèrent que cette différence de conditionnement des POCIS pourrait expliquer une part des variations de  $R_s$  observées.

Lors de l'étude d'exposition des POCIS pendant 5 semaines dans l'affluent d'une STEP après dégrillage, Harman *et al.* (2011) nettoient les POCIS avec de l'eau du robinet une fois par semaine pour limiter le colmatage des membranes.

#### II.4.2 Vérification de la linéarité de l'accumulation au sein des POCIS

Trois POCIS ont été exposés dans l'eau usée pendant 7 jours (T0-T7), 3 autres POCIS durant les 3 premiers jours (T0-T3) et 3 autres du 3<sup>e</sup> jour au 7<sup>e</sup> jour (T3-T7) avec une vitesse de l'eau de 16 cm/s et une température de 25°C.

Les quantités mesurées accumulées dans les différents POCIS sont regroupées dans le tableau LXVII.

**Tableau LXVII. Concentrations accumulées de chaque molécule au sein des POCIS exposés pendant les périodes T0-T7, T0-T3 et T3-T7. T = 25°C, vitesse de l'eau = 16 cm/s.**

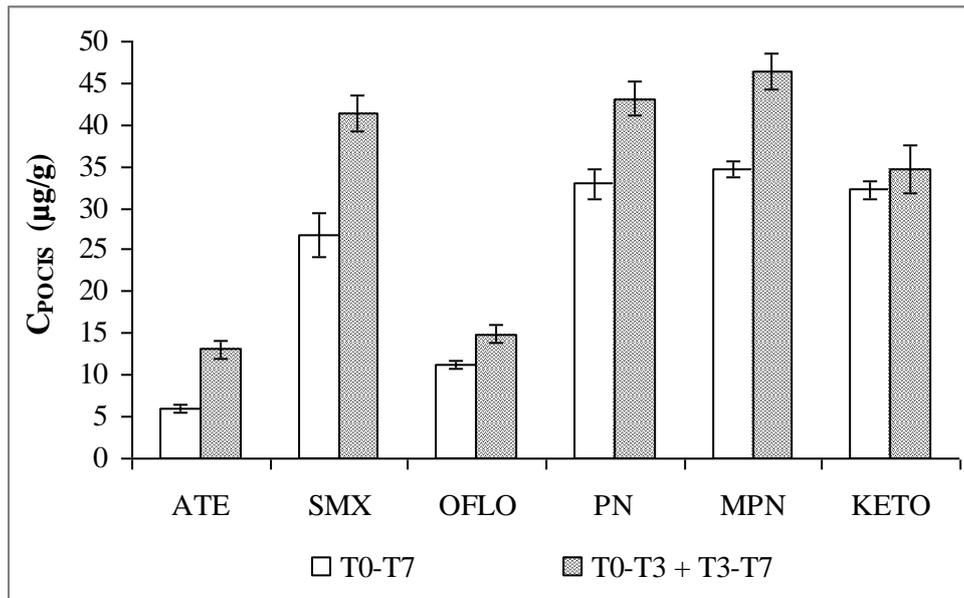
	<b>Période T0-T7 (7 jours)</b>	<b>Période T0-T3 (3 jours)</b>	<b>Période T3-T7 (4 jours)</b>
<b>C<sub>Pocis</sub> (µg/g)</b>	Moyenne ± Ecart-Type (n = 3)	Moyenne ± Ecart-Type (n = 3)	Moyenne ± Ecart-Type (n = 3)
<b>ATE</b>	6,0 ± 0,6	7,1 ± 1,0	6,0 ± 0,7
<b>SMX</b>	26,7 ± 2,7	20,1 ± 2,0	21,2 ± 0,9
<b>OFLO</b>	11,2 ± 0,5	7,3 ± 0,9	7,6 ± 0,6
<b>PN</b>	32,9 ± 1,8	21,2 ± 1,4	22,0 ± 1,4
<b>MPN</b>	34,7 ± 1,0	23,3 ± 0,9	23,1 ± 1,9
<b>KETO</b>	32,2 ± 1,1	17,7 ± 1,2	17,0 ± 2,6

La variabilité des quantités accumulées au sein des 3 POCIS exposés pendant une même période est comprise entre 3 et 15 % quel que soit le composé ou la période d'exposition.

En supposant une accumulation linéaire, la somme des C<sub>POCIS</sub> mesurées pour les échantillonneurs exposés durant les périodes T0-T3 et T3-T7 devrait correspondre à celle mesurée pour les échantillonneurs exposés durant les 7 jours (T0-T7).

Pour toutes les molécules, la somme calculée (T0-T3 + T3-T7) est toujours supérieure, de 20 % à 50 %, à la quantité mesurée à T0-T7 (Figure 86). Les quantités accumulées pendant la période T0-T7 au sein des POCIS sont donc inférieures à celles attendues, attestant d'un écart à la linéarité qui peut être associé à la fin de la phase linéaire du profil d'accumulation durant la période T0-T7. La différence est plus importante pour l'ATE et le SMX, les deux molécules caractérisées par les phases linéaires les plus courtes.

Ces résultats confirment que la phase linéaire des profils d'accumulation des molécules étudiées dans les eaux usées est inférieure à 7 jours.



**Figure 86.** Comparaison entre les concentrations en médicaments mesurées dans les POCIS exposés pendant la période T0-T7 avec les sommes des C<sub>POCIS</sub> obtenues pour les POCIS exposés pendant les périodes T0-T3 et T3-T7. T = 25°C, vitesse de l'eau = 16 cm/s.

#### II.4.3 Calcul des concentrations dans l'eau usée à partir des R<sub>S</sub> obtenus lors du calibrage

A partir de l'expérience précédente et des masses de composés mesurées dans les POCIS (Tableau LXVI) lors des différentes périodes d'exposition, les concentrations (C<sub>eau Calc</sub>) dans les eaux usées ont été calculées en utilisant l'Eq [4] :

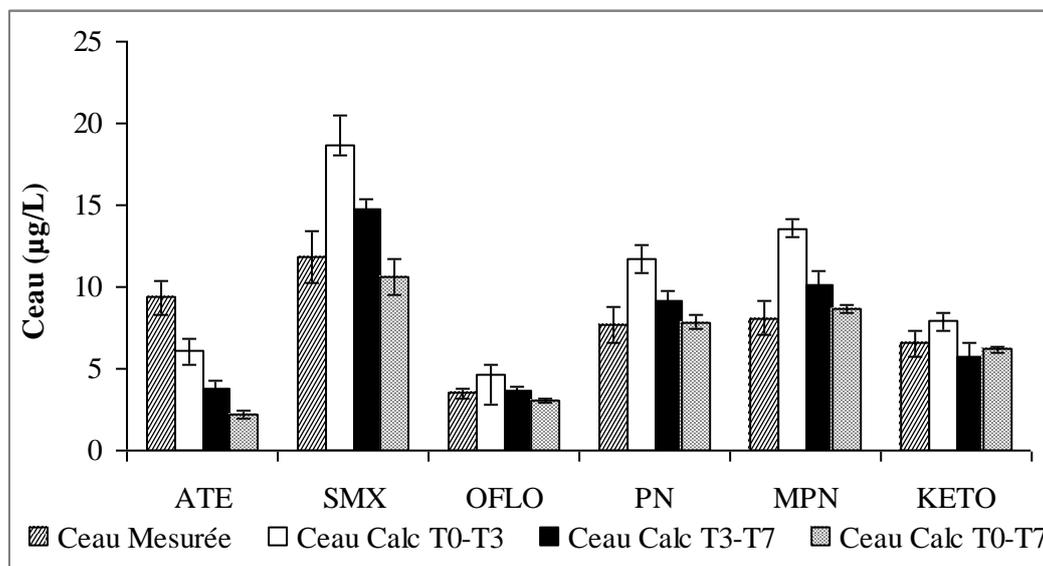
$$C_{\text{eau Calc}} = \frac{C_{\text{POCIS}} \times M_{\text{POCIS}}}{R_S \times t}$$

Les valeurs de R<sub>S</sub> utilisées sont celles issues du calibrage réalisé précédemment dans l'eau usée (Tableau LXVI).

Les concentrations calculées ont été comparées aux moyennes des concentrations mesurées dans l'eau (C<sub>eau Mes</sub>) pendant les périodes d'exposition correspondantes (Tableau LXVIII et Figures A13 Annexe 13).

**Tableau LXVIII. Comparaison des concentrations mesurées et des concentrations calculées à partir des quantités fixées au sein des POCIS pour les différentes périodes T0-T3, T3-T7, T0-T7. T= 25°C, vitesse de l'eau = 16 cm/s.**

Période	T0-T3 (3 jours)		T3-T7 (4 jours)		T0-T7 (7 jours)	
	Mesurée	Calculée	Mesurée	Calculée	Mesurée	Calculée
<b>ATE</b>	9,6 ± 0,6	6,0 ± 0,8	9,1 ± 0,9	3,8 ± 0,4	9,3 ± 1,0	2,2 ± 0,2
<b>SMX</b>	12,2 ± 1,4	18,6 ± 1,9	12,5 ± 1,2	14,7 ± 0,6	11,8 ± 1,6	10,6 ± 1,1
<b>OFLO</b>	3,4 ± 0,3	4,6 ± 0,6	3,6 ± 0,3	3,6 ± 0,3	3,5 ± 0,3	3,1 ± 0,1
<b>PN</b>	8,2 ± 1,0	11,7 ± 0,8	7,4 ± 0,6	9,1 ± 0,6	7,7 ± 1,1	7,8 ± 0,4
<b>MPN</b>	8,6 ± 0,9	13,6 ± 0,5	7,6 ± 0,5	10,1 ± 0,9	8,1 ± 1,0	8,7 ± 0,3
<b>KETO</b>	7,1 ± 0,7	7,9 ± 0,6	6,1 ± 0,3	5,7 ± 0,9	6,6 ± 0,8	6,2 ± 0,2



**Figure 87. Comparaison des concentrations mesurées et des concentrations calculées à partir des quantités fixées au sein des POCIS sur les périodes d'exposition T0-T3, T3-T7, T0-T7. T= 25°C, vitesse de l'eau = 16 cm/s.**

La figure 87 montre que les valeurs des concentrations calculées diminuent quand la période d'exposition des POCIS augmente alors que les concentrations dans l'eau usée, mesurées quotidiennement, restent stables pendant les 7 jours.

Pour l'ATE, les concentrations calculées sont toujours inférieures aux concentrations mesurées, avec des différences entre  $C_{\text{eau Calc}}$  et  $C_{\text{eau Mes}}$  comprises entre 40 % à 80 % selon les périodes d'exposition.

Pour les autres composés, les  $C_{\text{eau Calc}}$  sont généralement supérieures aux  $C_{\text{eau Mes}}$  et les différences sont comprises entre 0 et 30 % sur les périodes T0-T3 et T3-T7 et entre 2 % et 12 % sur la période T0-T7.

Les périodes T0-T3 et T3-T7 qui ne diffèrent que d'une durée de 24 heures conduisent à des résultats différents, les écarts entre les concentrations calculées et mesurées étant plus importants pour la période T0-T3. Ces deux périodes correspondent toutefois à des journées différentes, donc à des prélèvements d'eaux usées différents. Les prélèvements pour alimenter l'incubateur étant ponctuels, il est possible que la nature des eaux soit modifiée par les différents types de rejets susceptibles de s'écouler au moment du prélèvement d'autant plus que l'activité de l'hôpital évolue très rapidement en début de matinée au moment où nous avons effectué les prélèvements.

En résumé, les études de calibrage dans les eaux usées ont montré :

- **Une forte influence du colmatage des membranes sur les cinétiques d'accumulation avec une réduction de la durée de la phase linéaire ;**
- **Des rapports  $C_{\text{POCIS}}/C_{\text{eau}}$  plus faibles dans les eaux usées que dans l'eau du robinet pour un même temps d'exposition ;**
- **20 à 40 % de diminution des valeurs de  $R_s$  des différentes molécules après incubation des POCIS dans les eaux usées par rapport à l'eau du robinet ;**
- **Que la cinétique d'accumulation des molécules au sein des POCIS n'est plus linéaire à partir de 5 jours d'incubation ;**
- **La bonne adéquation des concentrations estimées à partir des quantités mesurées au sein des POCIS avec les concentrations mesurées dans les échantillons d'eau, sauf pour l'ATE.**

#### II.4.4 Discussion

Les rapports  $C_{\text{POCIS}}/C_{\text{eau}}$  à l'équilibre après 12 jours d'exposition, sont inférieurs dans l'eau usée, probablement en raison de la compétition des molécules d'intérêt pour les sites d'adsorption de la phase adsorbante du POCIS avec la matière organique de l'eau usée [Harman *et al.*, 2012].

Nous avons montré des niveaux de saturation de la quantité de phase contenue dans le POCIS supérieurs à 100  $\mu\text{g/g}$  pour l'ensemble des molécules sauf pour l'ATE pour lequel le seuil de saturation apparaît à partir de 50  $\mu\text{g/g}$ . Ceci pourrait justifier en partie les résultats différents obtenus pour cette molécule, avec des concentrations calculées inférieures aux concentrations mesurées.

Jacquet *et al.* (2012) ont constaté lors du calibrage *in situ* que la courbe d'accumulation de l'ATE présente une légère inflexion après 15 jours d'exposition, révélant l'atteinte plus rapide de l'équilibre par rapport aux autres bêta-bloquants étudiés. Les auteurs justifient ce comportement par la faible hydrophobicité de l'ATE ( $\log K_{ow} = 0,16$ ). Lors de la comparaison des concentrations obtenues par échantillonnage avec les POCIS et par échantillonnage ponctuel, ils ont également observé une différence plus importante pour l'ATE, d'un facteur 2 entre les  $C_{\text{eau Calc}}$  et les  $C_{\text{eau Mes}}$ .

Des études de type mécanistique seraient nécessaires pour comprendre le procédé d'adsorption et de transport des molécules à travers les membranes ainsi que l'adsorption compétitive pour les molécules interférentes.

Le raccourcissement de la phase linéaire peut s'expliquer par le colmatage progressif des membranes, diminuant la capacité de transfert vers la phase adsorbante. A part l'étude de

Harman *et al.* (2009) dans le cas des alkylphénols, l'effet du colmatage des membranes est très peu étudié.

Des expériences supplémentaires sont nécessaires pour déterminer l'importance du colmatage des membranes sur l'accumulation sur la phase adsorbante des POCIS. Une étude plus approfondie de la nature des matières biologiques et inorganiques déposées sur la membrane serait intéressante.

L'étude de Wunder *et al.* (2011) apporte des informations sur l'adsorption de trois antibiotiques (sulfaméthoxazole, ciprofloxacine et érythromycine) sur un biofilm bactérien.

Les auteurs ont mis en évidence que l'adsorption sur le biofilm n'est pas corrélée avec les valeurs de log K<sub>ow</sub>, suggérant que les interactions hydrophobes interviennent peu dans l'adsorption des trois composés sur le biofilm. En revanche, la spéciation (ex : charge) et la taille moléculaire des antibiotiques sont des facteurs importants affectant les interactions entre les antibiotiques et le biofilm. Les auteurs indiquent que les caractéristiques physico-chimiques du biofilm bactérien sont contrôlées par les propriétés des substances polymériques extracellulaires. Ces substances possédant des groupes anioniques et cationiques vont pouvoir interagir avec ceux des antibiotiques.

Par ailleurs, la composition des eaux usées peut modifier le comportement physicochimique des molécules, notamment leur degré d'ionisation ou de fixation sur les matières en suspension et influencer le transfert vers la phase adsorbante du POCIS.

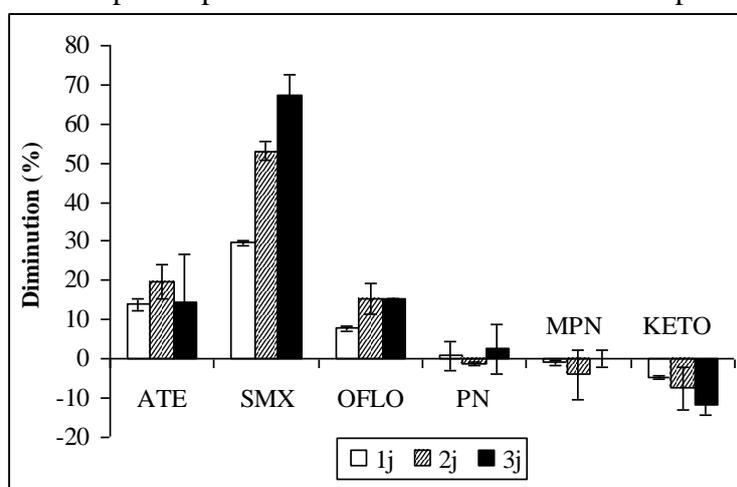
**Ces résultats nous ont conduits à proposer une période de déploiement des POCIS dans les eaux usées qui ne devrait pas dépasser 5 jours, notamment pour limiter l'influence du colmatage.**

## II.5 Étude de désorption

### II.5.1 Étude de désorption dans l'eau du robinet

Compte-tenu de la durée assez brève des périodes linéaires observée durant les études de calibrage, nous avons voulu vérifier l'absence de relargage des composés après leur fixation sur la phase adsorbante des POCIS.

La figure 88 présente le pourcentage de diminution des concentrations des composés dans les POCIS en fonction du temps d'exposition dans l'eau du robinet non dopée.



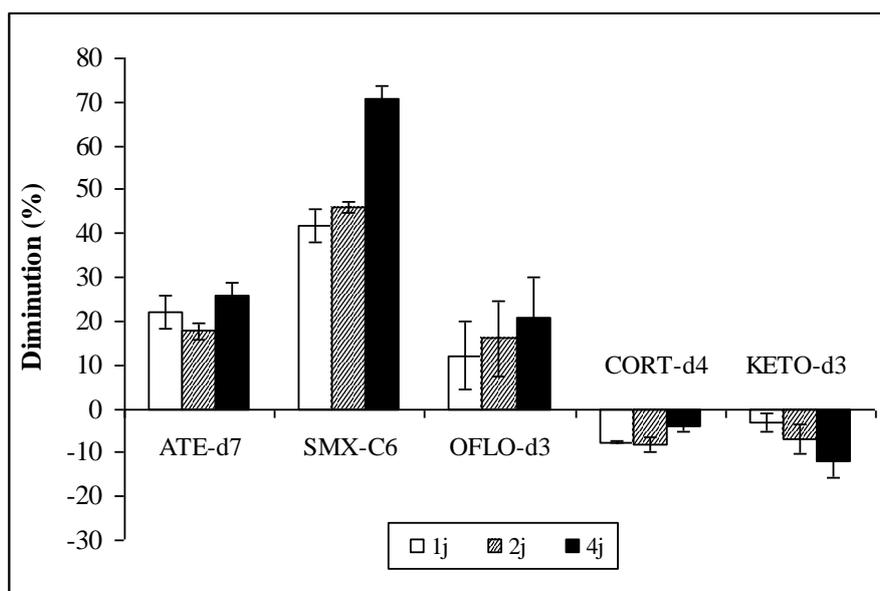
**Figure 88.** Pourcentage de diminution des quantités d'analytes fixés sur la phase des POCIS ( $C_{\text{POCIS}}$ ,  $\mu\text{g/g}$ ) en fonction du temps d'exposition dans l'eau du robinet non dopée.

Aucune variation significative n'est observée pour la PN, la MPN et le KETO. Des diminutions progressives atteignant 15 % de la masse sont observées après 3 jours d'exposition pour l'ATE et l'OFLO. Les concentrations en SMX diminuent nettement, et ce dès le premier jour, atteignant 70 % de perte après 3 jours.

Cette étude met en évidence le comportement différent du SMX par rapport aux autres molécules, avec une diminution des quantités fixées sur la phase adsorbante dès les premiers jours, pouvant traduire une désorption de la phase du POCIS et/ou une dégradation de la molécule. L'analyse des prélèvements d'eau du réacteur effectués en parallèle du prélèvement des POCIS n'a pas permis de confirmer la présence de la molécule dans l'eau, les concentrations étant toutes inférieures aux limites de détection. L'hypothèse d'un possible relargage du SMX pourrait expliquer la durée réduite de la phase linéaire et l'atteinte rapide de l'équilibre ainsi que les différences de comportement observées sous l'influence des paramètres environnementaux (vitesse, température).

### II.5.2 Étude de désorption dans l'eau usée

La même étude a été réalisée dans l'eau usée en utilisant les analogues deutérés des molécules pour réaliser les surcharges des phases des POCIS.



**Figure 89.** Pourcentage de diminution des quantités d'analytes deutérés fixés sur la phase des POCIS ( $C_{\text{POCIS}}$ ,  $\mu\text{g/g}$ ) en fonction du temps d'exposition dans l'eau usée.

Aucune variation significative n'est observée pour le CORT-d4 et le KETO-d3. Des diminutions atteignant 20 à 25 % de la masse sont observées après 4 jours d'exposition pour l'ATE-d7 et l'OFLO-d3. Les concentrations en SMX-C6 diminuent nettement, et ce dès le premier jour, atteignant 70 % de perte après 4 jours.

Cette étude confirme le comportement particulier du SMX.

Pour l'ATE-d7, Jacquet *et al.* (2012) ont constaté une perte de 60 % de l'ATE-d7 après 15 jours d'exposition, les POCIS ayant été préalablement dopés avec trois bêta-bloquants deutérés, les résultats restant à confirmer en laboratoire.

### III. Application sur site

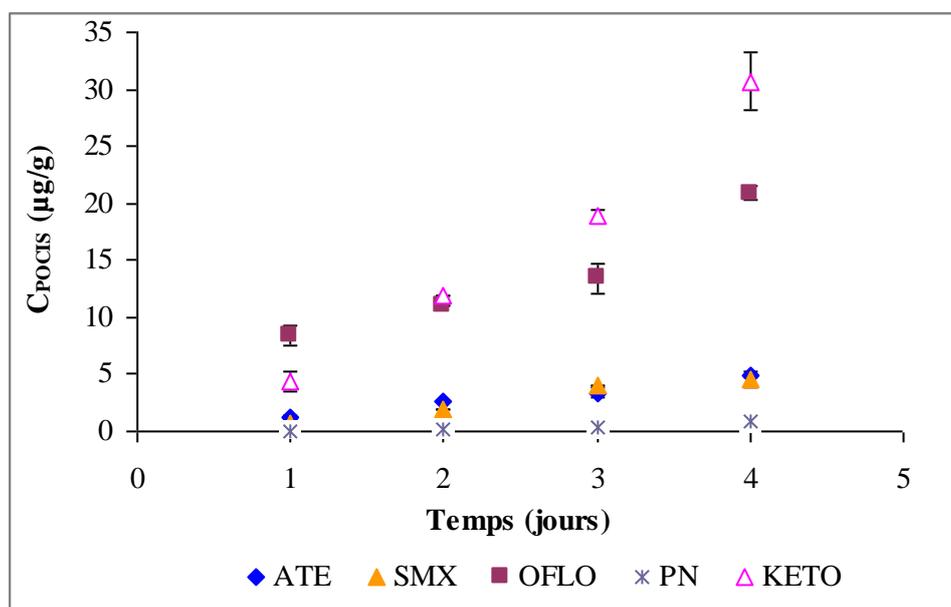
#### III.1 Suivi de l'accumulation dans les POCIS

Douze POCIS ont été exposés dans le collecteur général des rejets des eaux usées de l'hôpital et ont été prélevés par paires selon le planning présenté dans le tableau LXIX.

**Tableau LXIX. Planning d'exposition des POCIS sur 4 jours, pour chaque période d'exposition (n = 2 POCIS par durée)**

Période d'exposition	J1	J2	J3	J4
1 jour (P1a et P1b)	X			
1 jour (P6a et P6b)	-	-	-	X
2 jours (P2a et P2b)	X	X		
2 jours (P5a et P5b)	-	-	X	X
3 jours (P3a et P3b)	X	X	X	
4 jours (P4a et P4b)	X	X	X	X

Les masses de médicaments mesurées au sein des POCIS en fonction de la durée d'exposition sont présentées sur la figure 90.

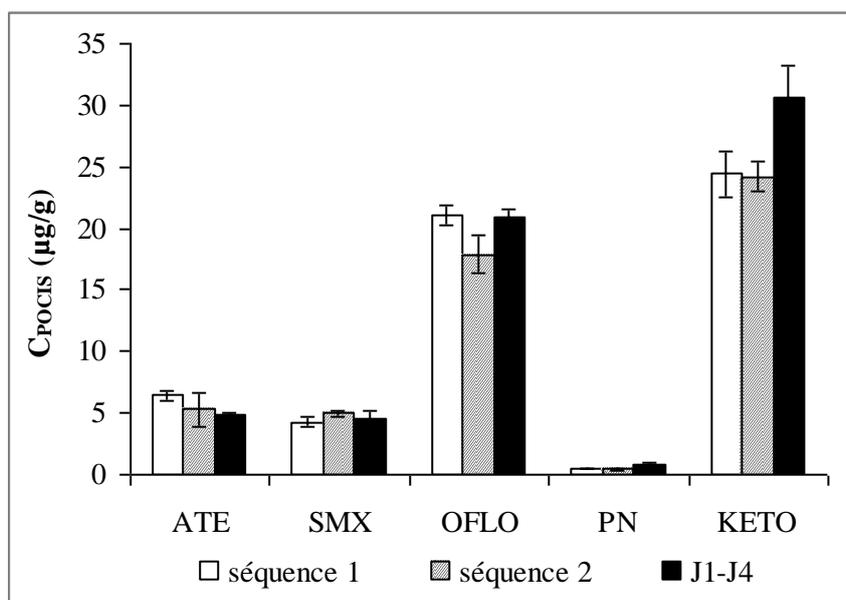


**Figure 90. Évolution de la masse de médicaments accumulés dans les POCIS en fonction de leur durée d'exposition dans le collecteur des eaux usées de l'hôpital.**

Le KETO et l'OFLO sont les composés retrouvés en plus grande quantité alors que la MPN n'est pas quantifiable. L'accumulation sur la phase adosbrante du POCIS augmente linéairement en fonction du temps mais de façon beaucoup plus faible pour l'ATE et le SMX.

Les quantités cumulées pour les périodes J1-J2 (POCIS 2a et 2b) et J3-J4 (POCIS 5a et 5b) (séquence 1) ainsi que pour les périodes J1-J3 (POCIS 3a et 3b) et J4 (POCIS 6a et 6b) (séquence 2) ont été calculées et comparées aux quantités accumulées pendant 4 jours d'exposition (POCIS 4a et 4b) (Figure 91). Les quantités cumulées pour les deux séquences ne sont pas significativement différentes sauf pour l'OFLO avec la quantité cumulée pour la séquence 2 inférieure de 14 % à celle de la séquence 1. Les quantités cumulées sont équivalentes aux quantités mesurées après 4 jours d'exposition sauf pour le KETO pour lequel la quantité mesurée après 4 jours d'exposition est supérieure de 17 % aux quantités cumulées calculées.

Ces résultats montrent que l'exposition des POCIS pendant 4 jours a bien été conduite pendant la phase linéaire d'accumulation, y compris pour l'ATE.



**Figure 91.** Comparaison des quantités de médicaments mesurées dans les POCIS ( $C_{\text{POCIS}}$ ,  $\mu\text{g/g}$ ) après 4 jours d'exposition avec la somme des quantités mesurées sur les POCIS exposés pendant 2 fois 2 jours (J1-J2 et J3-J4 = séquence 1) ou pendant 3 jours et 1 jour (J1-J3 et J4 = séquence 2) dans le collecteur des eaux usées de l'hôpital.

### III.2 Estimation des concentrations dans les eaux usées de l'hôpital

Les concentrations des molécules cibles ont été calculées à partir des concentrations retrouvées au sein des POCIS ( $C_{\text{eau Calc.}}$ ), en utilisant les valeurs de  $R_S$  déterminées lors du calibrage en laboratoire (Tableau LXVI). La MPN n'a pas été détectée et les concentrations en PN sont inférieures à  $1 \mu\text{g/L}$ . Les concentrations en ATE et SMX sont de l'ordre de  $3 \mu\text{g/L}$  et celles de l'OFLO et du KETO proches de  $10 \mu\text{g/L}$ . Les concentrations sont assez stables sur les différentes périodes de mesure, les variations entre les périodes étant comprises entre  $0,2 \mu\text{g/L}$  pour la PN et  $2,1 \mu\text{g/L}$  pour l'OFLO.

En parallèle, les concentrations en résidus de médicaments ont été mesurées tous les jours dans les échantillons moyennés récupérés par le préleveur automatique installé sur le site ( $C_{\text{eau Mes}}$ ) et sont présentées sur la Figure 92.

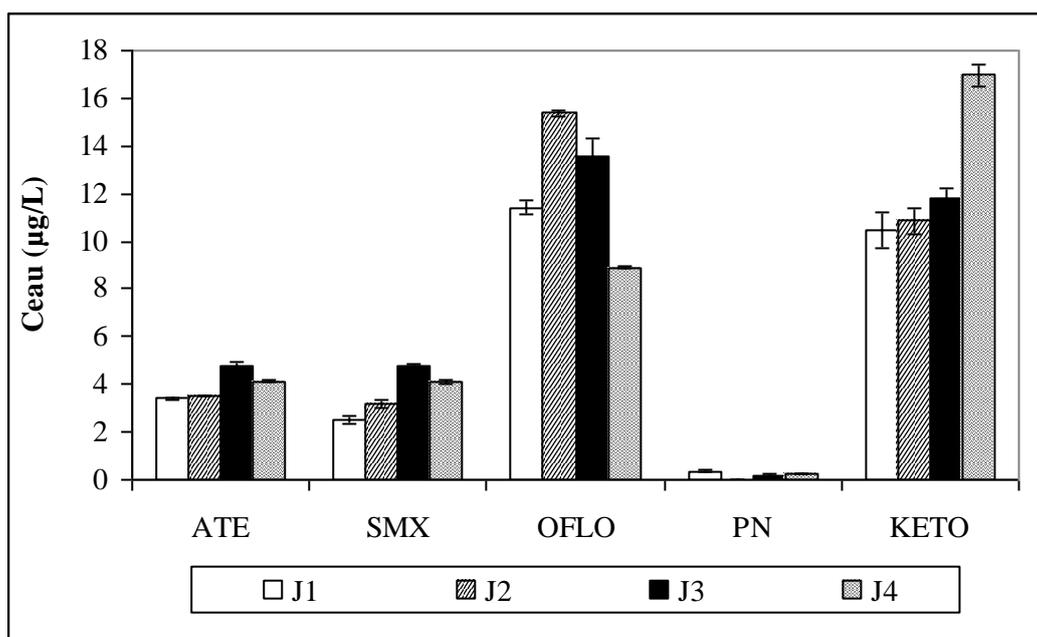


Figure 92. Concentrations en molécules cibles mesurées dans les échantillons d'eaux usées moyennés sur 24h dans le collecteur des eaux usées de l'hôpital Antoine Bécère.

La figure 93 présente les moyennes des  $C_{\text{eau Mes}}$  obtenues pendant les 4 jours et les  $C_{\text{eau Calc}}$  à partir des extraits de POCIS prélevés au quatrième jour.

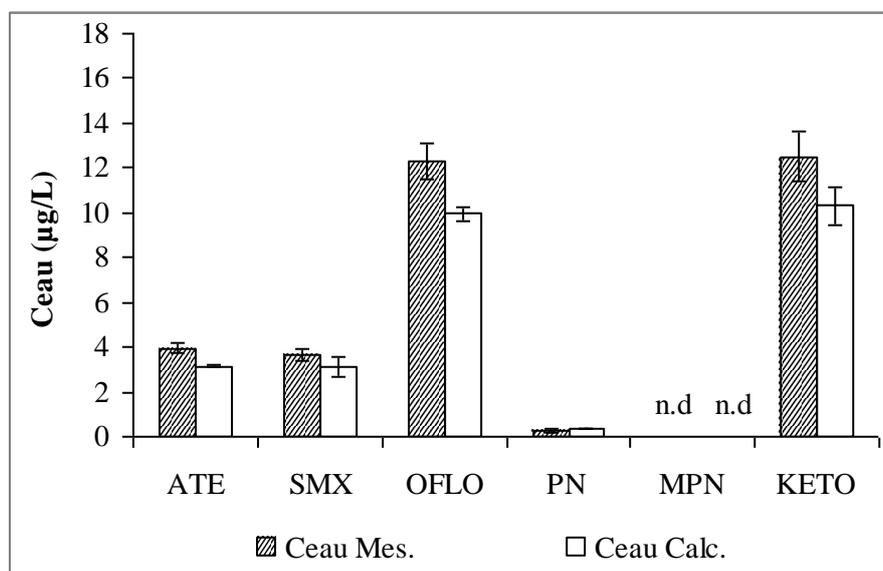


Figure 93. Concentrations moyennes en molécules cibles mesurées ( $C_{\text{eau Mes}}$ ) dans les prélèvements d'eaux usées moyennés sur 24h et concentrations calculées ( $C_{\text{eau Calc}}$ ) à partir des extraits de POCIS après 4 jours d'exposition.

Les profils des concentrations sont similaires pour les deux méthodes d'échantillonnage : les concentrations moyennes sont comprises entre 0,5 et 12 µg/L et la MPN n'a jamais été détectée ni dans les extraits de POCIS ni dans les échantillons d'eaux usées.

Les  $C_{\text{eau Calc.}}$  sont inférieures de 14 % à 20 % aux  $C_{\text{eau Mes.}}$  sauf pour la PN pour laquelle la  $C_{\text{eau Calc.}}$  est supérieure de 30 % à la  $C_{\text{eau Mes.}}$ , ses concentrations étant cependant proches de la LQ. En tenant compte des limites instrumentales de quantification (LIQ) et des Rs pour

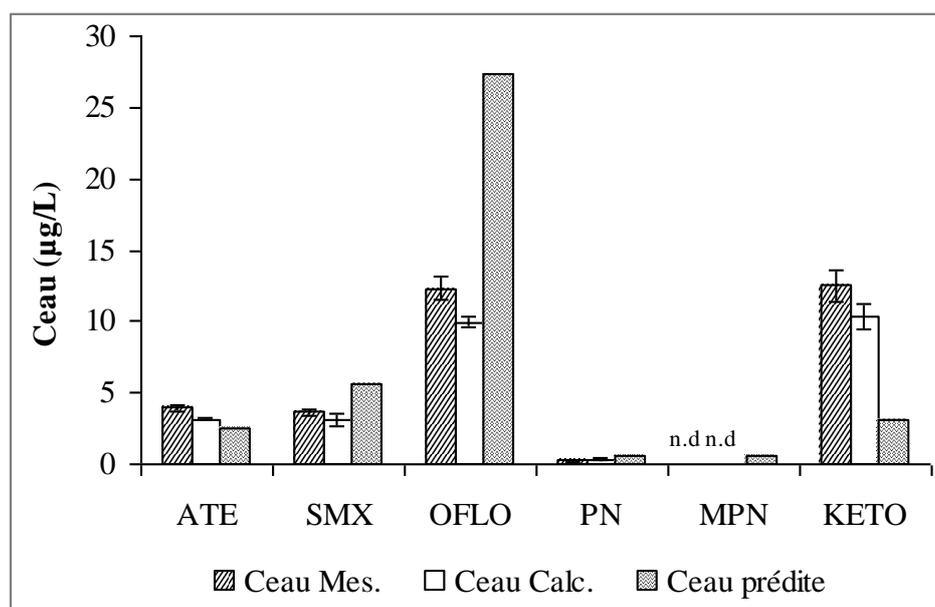
chaque molécule, nous avons estimé les limites de quantification liées à l'échantillonnage par POCIS. Pour une exposition de 4 jours, les LQ sont comprises entre 0,1 et 0,4 µg/L. Elles sont du même ordre de grandeur que celles obtenues pour des échantillons de 250 mL d'eaux usées qui elles étaient comprises entre 0,1 et 0,5 µg/L.

### III.3 Prédiction des concentrations dans les eaux usées à partir des données de consommation

A partir des données de consommation fournies par le pharmacien chef de l'hôpital pour la période correspondante (Tableau A15-I, annexe 15), nous avons estimé les concentrations en molécules attendues dans les eaux usées en tenant compte de la fraction excrétée inchangée pour chaque molécule (Tableau XXXI) et du volume total d'effluent estimé à 120 000 L par jour, suivant l'équation :

$$\text{Concentration prédite } (\mu\text{g/L}) = \frac{\text{Quantité administrée } (\mu\text{g}) \times \text{Fraction excrétée inchangée } (\%)}{\text{Volume total d'effluent (L)}}$$

La figure 94 présente la comparaison des concentrations prédites ( $C_{\text{eau prédite}}$ ) à partir des données de consommation à celles mesurées par prélèvements d'eau moyennés ( $C_{\text{eau Mes}}$ ) ou calculées à partir des extraits de POCIS après 4 jours d'exposition ( $C_{\text{eau Calc.}}$ ).



**Figure 94.** Comparaison des concentrations prédites ( $C_{\text{eau prédite}}$ ) d'après les données de consommation avec les concentrations mesurées dans les prélèvements d'eau moyennés sur 24h ( $C_{\text{eau Mes}}$ ) ou calculées à partir des extraits de POCIS après 4 jours d'exposition ( $C_{\text{eau Calc.}}$ ).

Les concentrations prédites à partir des données de consommation sont concordantes avec celles mesurées par prélèvements d'eau moyennés ou calculées à partir des extraits de POCIS après 4 jours d'exposition pour l'ATE, le SMX et la PN.

Des différences importantes sont constatées pour l'OFLO et le KETO :

- la concentration prédite pour l'OFLO représente le double des concentrations mesurée ou calculée. Cela signifie qu'une partie de l'OFLO distribuée aux patients n'est pas retrouvée

dans les eaux usées. Une explication pourrait être liée aux traitements de certains patients en ambulatoire, l'OFLO serait éliminée au domicile des patients et non à l'hôpital.

- à l'inverse, la concentration prédite pour le KETO est beaucoup plus faible que les concentrations mesurée ou calculée. La fraction excrétée sous forme inchangée considérée pour le calcul est de 1 %. Cependant, environ 90 % du KETO sont éliminés sous forme glucuroconjuguée et il est possible qu'une fraction des métabolites conjugués soit hydrolysée dans les eaux usées. Cette fraction n'est pas prise en compte dans notre calcul ce qui pourrait expliquer une part de la différence.

Lors de l'étude MEDIFLUX, Mullot (2009) avait mis en évidence que la « fraction conjuguée » influait de manière importante sur la modélisation des concentrations et l'avait pris en compte dans son modèle même si celle-ci n'est pas connue avec précision.

Concernant la MPN, la concentration prédite à partir des données de consommation est estimée à 0,6 µg/L alors que celle-ci n'a pas été détectée dans les prélèvements moyennés d'eaux usées ni dans la phase des POCIS. Cette concentration est proche de la LQ, ce qui peut expliquer sa non quantification. Une autre explication est la dégradation plus rapide de la PN et de la MPN constatée lors des études de stabilité des molécules dans l'eau usée.

Notons que les différences entre les  $C_{\text{eau Mes}}$  et les  $C_{\text{eau Calc}}$  à partir des extraits de POCIS sont plus faibles que celles entre les  $C_{\text{eau prédite}}$  à partir des données de consommation et les  $C_{\text{eau Mes}}$ .

### III.4 Discussion

Les différences entre les  $C_{\text{eau Calc}}$  et les  $C_{\text{eau Mes}}$  sont du même ordre de grandeur que celles rapportées par Togola et Budzinski (2007), MacLeod *et al.* (2007), Zhang *et al.* (2008), Li *et al.* (2010a) pour les eaux de surface et les effluents de STEP. Cependant, les  $C_{\text{eau Mes}}$  par les différents auteurs avaient été obtenues par échantillonnage ponctuel au début et à la fin de chaque période de déploiement alors que dans notre étude, elles ont été mesurées par échantillonnage moyenné.

Les POCIS accumulent seulement les molécules présentes dans la phase liquide filtrée par la membrane en PES d'une porosité moyenne de 0,1 µm. Les extraits issus des échantillons d'eau usée sont filtrés à 1 µm et peuvent donc contenir les particules inférieures à ce seuil de filtration et la phase colloïdale. La fraction de molécules fixées sur ces particules est récupérée lors de l'extraction SPE, pouvant ainsi justifier des concentrations mesurées supérieures aux concentrations calculées. Cependant, nous avons implicitement tenu compte de ce biais lors de la détermination du  $R_S$  faite à partir des rapports  $C_{\text{POCIS}}/C_{\text{eau}}$ .

Les conditions rencontrées dans le milieu ne sont pas exactement les mêmes que celles utilisées lors des expériences de calibrage en laboratoire. En effet, nous avons constaté la présence de solides dans la canalisation comme du papier toilette ou des lingettes, qui avaient tendance à s'accumuler à la surface des POCIS et qui ont pu modifier les cinétiques d'adsorption et ainsi les valeurs de  $R_S$ . De même, comme déjà évoqué précédemment pour l'étude de calibrage en laboratoire, la variation de la composition des effluents peut engendrer des modifications des propriétés physicochimiques des molécules et modifier leur transfert vers la phase adsorbante du POCIS.

Par ailleurs, nous avons décrit les fortes variations de vitesse des effluents entre le jour et la nuit. Les expériences de calibrage en laboratoire ont été réalisées à une vitesse constante car il n'était pas possible de programmer le moteur d'agitation pour changer la vitesse au cours du temps et ainsi respecter les variations de vitesse observées dans les conditions de terrain. Compte-tenu de la dépendance du  $R_s$  avec la vitesse de l'effluent, il est fort probable que les variations de la vitesse de l'effluent aient influencé l'accumulation des molécules dans les POCIS.

Néanmoins, le facteur le plus limitant rencontré lors de cette étude est la présence des lingettes difficilement désagrégables, qui ne devraient pas être retrouvées dans les effluents hospitaliers, et qui vont s'accumuler sur les POCIS.

Lors de l'expérience *in situ* sur une semaine, malgré des tentatives de protection, nous avons retiré les lingettes présentes dans la canalisation et sur les POCIS chaque jour. Cette intervention quotidienne **limite les avantages du POCIS (simplicité d'usage, réduction des coûts) et compromet son implantation directement dans la canalisation de l'hôpital pour un suivi hebdomadaire des concentrations en médicaments.** Certains hôpitaux disposent de bâches de relèvement des eaux usées au sein desquelles, l'implantation serait plus adaptée.

### III.5 Étude complémentaire : exposition des POCIS dans l'affluent d'une STEP

Parallèlement aux études en sortie de l'hôpital, des POCIS ont été exposés dans les eaux usées en entrée de STEP après dégrillage grossier et fin pour évaluer les niveaux de contamination de nos molécules cibles dans l'effluent majoritairement issu de la ville de Paris.

L'expérience s'est déroulée pendant 8 jours : 3 POCIS ont été exposés du 19 au 23 avril 2012 (période 1) et 3 autres du 23 au 27 avril 2012 (période 2). Lors de la période 2, un POCIS s'est décroché et n'a pas été retrouvé.

Le tableau LXX présente les quantités de médicaments extraites des POCIS après les 2 périodes d'exposition.

**Tableau LXX. Quantités dosées au sein des POCIS exposés dans les eaux usées en entrée de STEP lors de deux périodes successives de 4 jours.**

	Période 1	Période 2
$C_{\text{Pocis}}$ ( $\mu\text{g/g}$ )	Moyenne $\pm$ Écart-type (n = 3)	Moyenne $\pm$ Écart-type (n = 2)
<b>ATE</b>	3,2 $\pm$ 0,8	3,9 $\pm$ 1,1
<b>SMX</b>	0,8 $\pm$ 0,3	0,8 $\pm$ 0,2
<b>OFLO</b>	1,4 $\pm$ 0,4	2,0 $\pm$ 0,2
<b>PN</b>	n.d.	n.d.
<b>MPN</b>	n.d.	n.d.
<b>KETO</b>	6,4 $\pm$ 1,1	9,9 $\pm$ 0,1

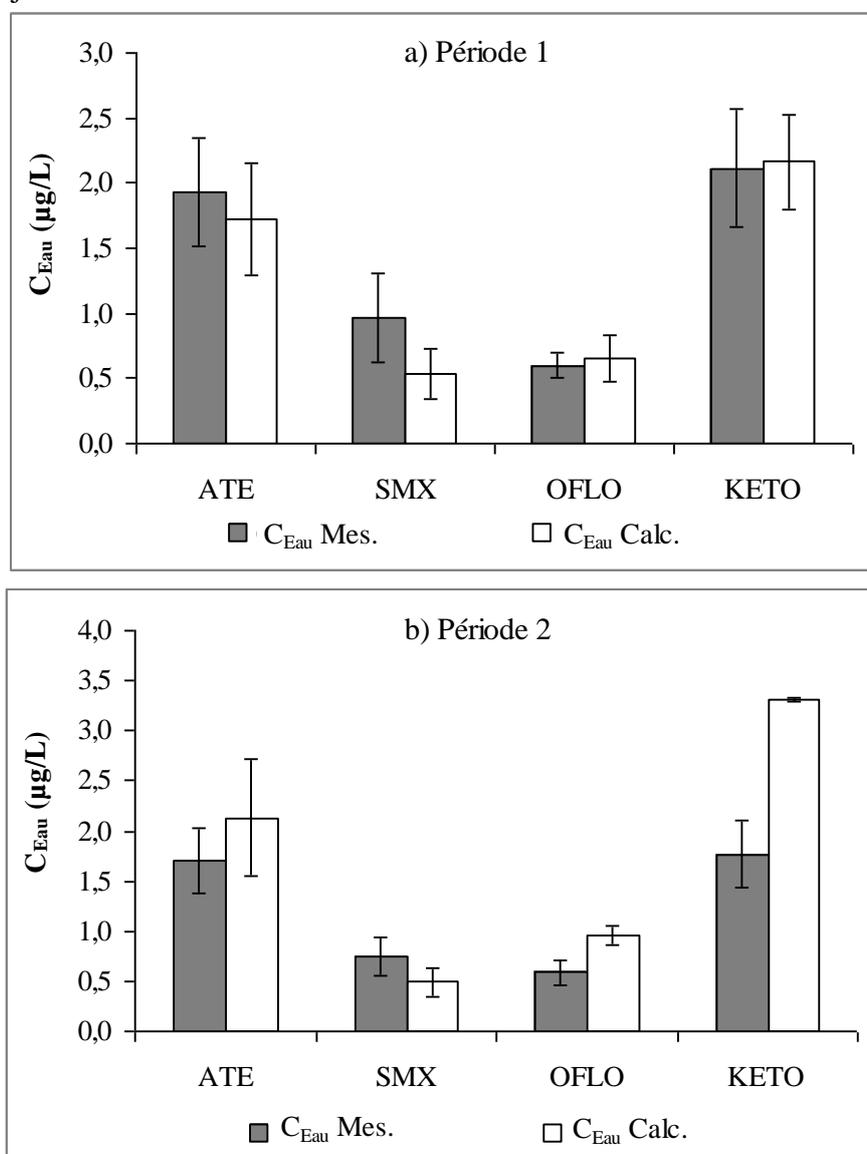
Les quantités retrouvées dans les POCIS sont similaires entre les 2 périodes et la PN et la MPN ne sont pas détectables.

Les concentrations dans l'eau ont été calculées en utilisant les valeurs de  $R_s$  déterminées lors du calibrage en laboratoire (Tableau LXVI) et sont présentées dans le Tableau LXXI.

**Tableau LXXI. Concentrations calculées ( $\mu\text{g/L}$ ) à partir des POCIS après 4 jours d'exposition lors des périodes 1 et 2.**

Molécule	Période 1	Période 2
ATE	$1,7 \pm 0,4$	$2,1 \pm 0,6$
SMX	$0,5 \pm 0,2$	$0,5 \pm 0,1$
OFLO	$0,6 \pm 0,2$	$1 \pm 0,1$
PN	n.d.	n.d.
MPN	n.d.	n.d.
KETO	$2,2 \pm 0,4$	$3,3 \pm 0,02$

En parallèle, les concentrations ont été mesurées dans les échantillons moyennés prélevés sur site chaque jour. La figure 95 présente, pour chaque période, les moyennes des  $C_{\text{eau Mes}}$  obtenues pendant les 4 jours en parallèle des  $C_{\text{eau Calc}}$  déterminées à partir des POCIS prélevés au quatrième jour.



**Figure 95. Moyenne des concentrations en médicaments mesurées ( $C_{\text{eau Mes}}$ ) dans les prélèvements moyennés d'eau usée prélevés en entrée de STEP et concentrations calculées ( $C_{\text{eau Calc}}$ ) à partir des POCIS après 4 jours d'exposition : a) période 1 et b) période 2.**

Les profils des concentrations sont similaires pour les deux méthodes d'échantillonnage et pour les 2 périodes, excepté un écart significatif important pour le KETO lors de la période 2. Les concentrations moyennes sont comprises entre 0,5 et 3,3 µg/L et la PN et la MPN n'ont jamais été détectées.

Pour la période 1, les  $C_{\text{eau Calc.}}$  ne sont pas différentes des  $C_{\text{eau Mes.}}$  pour l'OFLO et le KETO. Par contre, les  $C_{\text{eau Calc.}}$  sont inférieures aux  $C_{\text{eau Mes.}}$  pour l'ATE (-11 %) et le SMX (-45 %).

Pour la période 2, les  $C_{\text{eau Calc.}}$  sont supérieures aux  $C_{\text{eau Mes.}}$  pour l'ATE (+25 %), l'OFLO (+63 %) et le KETO (+87 %). Pour le SMX, on observe une différence inverse avec la  $C_{\text{eau Calc.}}$  inférieure de 34 % à la  $C_{\text{eau Mes.}}$ .

Les écarts entre les  $C_{\text{eau Calc.}}$  et les  $C_{\text{eau Mes.}}$  paraissent donc aléatoires et variables d'une période à l'autre.

Il est à noter que les affluents de la STEP sont divisés en 2 flux et les concentrations mesurées correspondent à la moyenne des concentrations mesurées dans chaque flux. Les POCIS étaient installés dans un bassin recevant les deux flux mais dans lequel il n'a pas pu être possible de réaliser les dosages. L'interprétation des résultats a été réalisée sur l'hypothèse d'un mélange en proportions égales des deux flux ce qui n'est pas vérifié en pratique mais les concentrations dans les deux flux étaient équivalentes.

Les écarts entre  $C_{\text{eau Calc.}}$  et les  $C_{\text{eau Mes.}}$  peuvent être également expliqués par l'utilisation de valeurs de  $R_s$  déterminées dans des conditions environnementales ( $T^{\circ}\text{C}$ , vitesse de l'effluent) plus ou moins différentes des conditions réelles dans la STEP.

Par ailleurs, les POCIS présentaient un colmatage important de la membrane (Figure 96). L'essai de mesure du colmatage a mis en évidence un temps de filtration de l'eau purifiée 4 à 10 fois supérieur lorsque les membranes en PES ont été exposées 4 jours dans l'eau usée de la STEP par rapport à une membrane exposée dans l'eau du robinet



**Figure 96.** Aspect extérieur de deux POCIS après 4 jours d'exposition dans de l'eau usée en entrée de STEP.

Ces résultats sont en accord avec ceux de Harman *et al.* (2011) qui ont obtenu des estimations raisonnables des flux de drogues lors de l'application des POCIS dans un affluent de STEP sur des périodes de deux semaines, confirmant l'applicabilité des POCIS dans les eaux usées mais sur des périodes de temps réduites par rapport aux applications des POCIS dans les eaux de surface. L'effet du colmatage des membranes reste un paramètre à mieux appréhender. Dans l'étude de Harman *et al.* (2011), les POCIS ont été rincés à l'eau du robinet une fois par semaine pour limiter le colmatage des membranes. Ces auteurs ayant à disposition un site « pilote », avaient effectué le calibrage directement *in situ* afin de s'affranchir du travail fastidieux du calibrage en laboratoire.

# **CONCLUSION - PERSPECTIVES**

## Conclusion et perspectives

---

Dans la continuité de l'étude « MÉDIFLUX », ce travail a été mené en retenant six molécules identifiées comme représentatives des grandes familles de médicaments utilisés à l'hôpital (aténolol, sulfaméthoxazole, ofloxacine, prednisolone, méthylprednisolone, kétoprofène).

La première étape de mise au point analytique a permis d'établir et valider les protocoles de dosage des six molécules ciblées dans l'eau, l'eau usée et dans la phase adsorbante des POCIS, indispensables pour le suivi des concentrations durant les phases de calibrage et durant l'exposition des POCIS sur site. La complexité de la matrice des effluents hospitaliers a nécessité des efforts particuliers pour limiter les effets de matrice.

Le suivi des cinétiques d'adsorption des molécules sur la phase adsorbante des POCIS avec un système de calibrage en laboratoire permettant de contrôler les paramètres tels que la vitesse de l'eau, la température, le milieu (eau potable ou eaux usées) a permis de déterminer le coefficient d'échantillonnage  $R_s$  pour chaque molécule. Il a mis en évidence des différences de comportement suivant les molécules : ATE et OFLO présentent des  $R_s$  plus faibles que ceux de PN, MPN et KETO. L'augmentation de la vitesse de l'écoulement entraîne une augmentation des valeurs de  $R_s$  pour ces cinq molécules, confirmant le contrôle de l'accumulation par la couche limite. Seule, le SMX présente une cinétique d'accumulation particulière, peu modifiée par la vitesse de l'effluent mais sensible à la température dans le milieu.

Suite à ces études de calibrage, il est apparu que la durée optimale d'exposition des POCIS dans l'eau usée est de 4-5 jours, une période plus longue s'accompagnant d'un colmatage des membranes et d'un développement d'un biofilm trop important.

L'étape d'application sur le terrain a été lourde à mettre en œuvre. Elle a nécessité l'utilisation d'une unité de prélèvement portable adaptée, permettant de réaliser des échantillons moyennés les plus représentatifs possibles de ce milieu complexe (matrice chargée en matières organiques, site difficile d'accès, variabilité des débits) afin de valider l'échantillonnage par POCIS. Sur les six molécules étudiées, cinq ont pu être quantifiées par les POCIS et les concentrations calculées sont concordantes avec les mesures analytiques effectuées directement dans les échantillons d'eau moyennés. La MPN n'a pas été détectée, quel que soit le mode d'échantillonnage, contrairement à l'hypothèse que nous avons formulée au début du travail, les POCIS ayant permis de diminuer le seuil de quantification dans les eaux de surface ou les effluents de STEP. Cependant, la concentration prédite de MPN dans l'effluent hospitalier est très proche de la limite de quantification et les études de stabilité ont montré la forte dégradabilité de cette molécule dans l'eau usée.

Lors de ce déploiement sur site, nous avons constaté la présence de solides imprévus (lingettes), qui ne devraient pas être jetés dans les toilettes et qui viennent s'accumuler sur les POCIS : ceci constitue un facteur limitant, en plus des difficultés d'accès, quant à l'applicabilité des POCIS directement dans la canalisation de l'hôpital.

Pour répondre à ces difficultés, il faudrait pouvoir installer les POCIS dans une bache recevant les eaux usées avec un dispositif en amont pour retenir ou détourner les matières solides, de manière à limiter les variations de vitesse et l'accumulation des flottants sur les POCIS.

Ce travail donne néanmoins des résultats encourageants, favorables à l'utilisation des POCIS dans les eaux usées, les concentrations calculées à partir des extraits de POCIS étant proches de celles mesurées par prélèvements d'échantillons d'eau. Pour ce type d'application, la période d'exposition ne devra pas dépasser 4 à 5 jours en raison du colmatage des membranes et d'une teneur élevée en particules organiques dissoutes, l'effet du colmatage restant à approfondir.

Dans l'optique d'un suivi hebdomadaire de la pollution, les POCIS présentent de nombreux avantages comparés aux prélèvements conventionnels d'eau :

- Une logistique simplifiée avec l'extraction *in situ* des molécules présentes dans l'eau permettant de s'affranchir de certaines difficultés du prélèvement ponctuel comme le volume important ou le manque de représentativité des échantillons ;
- Un faible coût qui permettrait d'augmenter la fréquence du suivi et/ou du nombre de site échantillonné ;
- L'absence du besoin en alimentation électrique.

L'inconvénient principal reste le calibrage, indispensable pour pouvoir calculer les concentrations en molécules dans le milieu à partir des extraits de POCIS. Le calibrage *in situ* serait une alternative dans le cas où cela est possible, permettant de tenir compte des conditions du milieu d'exposition et des variations.

La standardisation des protocoles de calibrage serait nécessaire pour permettre une mise en commun des valeurs de Rs. Ce travail pourrait aboutir à l'élaboration d'une liste des valeurs de Rs pour les molécules à rechercher. A défaut de cette liste, il pourrait également être établi une relation mathématique entre Rs et log Dow des molécules permettant d'estimer le Rs d'une molécule pour procéder à son échantillonnage.

L'utilisation des POCIS est généralement abordée en tant qu'outil de suivi des pollutions de différents milieux. A ce stade, il n'est pas forcément nécessaire de calculer la concentration dans le milieu échantillonné et un simple enregistrement des quantités fixées dans le POCIS pourrait servir d'éléments de comparaison à une échelle temporelle ou géographique.

Les extraits de POCIS peuvent servir à la mise en œuvre de tests biologiques de mesure de toxicité, outils d'estimation des impacts toxicologiques et écotoxicologiques des sources de pollution. Parmi ces sources, l'hôpital revêt une place particulière et la surveillance des effluents des établissements hospitaliers à l'aide d'échantillonneurs passifs constitue donc une perspective de développement de ces outils.

## **RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

## Références bibliographiques

---

- Al-Oldaini, N.A., Zakaria, M.P., Yaziz, M.I., Surif, S., (2010). Multi-residue analytical method for human pharmaceuticals and synthetic hormones in river water and sewage effluents by solid-phase extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1217, 6791-6806.
- Alvarez, D., (1999). Development of an integrative sampling device for hydrophilic organic contaminants in aquatic environments. PhD thesis. University of Missouri-Columbia, Columbia, MO, USA.
- Alvarez, D.A., Petty, J.D., Huckins, J.N., Jones-Lepp, T.L., Getting, D.T., Goddard, J.P., Manahan, S.E., (2004). Development of a passive, in situ, integrative sampler for hydrophilic organic contaminants in aquatic environments. *Environ. Toxicol. Chem.* 23, 1640-1648.
- Alvarez, D.A., Stackelberg, P.E., Petty, J.D., Huckins, J.N., Furlong, E.T., Zaugg, S.D., Meyer, M.T., (2005). Comparison of a novel passive sampler to standard water-column sampling for organic contaminants associated with wastewater effluents entering a New Jersey stream. *Chemosphere* 61 (5), 610-622.
- Alvarez, D.A., Huckins, J.N., Petty, J.D., Jones-Lepp, T., Stuer-Lauridsen, F., Getting, D.T., Goddard, J.P., Gravell, A., (2007). Tool for monitoring hydrophilic contaminants in water: polar organic chemical integrative sampler (POCIS). *Compr. Anal. Chem.* 48, Chapter 8, 171-197.
- Alvarez, D.A., Cranor, W.L., Perkins, S.D., Clark, R.C., Smith, S.B., (2008). Chemical and toxicological assessment of organic contaminants in surface water using passive samplers. *J. Environ. Qual.* 37, 1024-1033.
- Amperes, (2009). « Analyses de Micropolluants prioritaires et émergents dans les rejets et les eaux de surface ». <https://projetamperes.cemagref.fr/>
- Andreozzi, R., Raffaele, M., Nicklas, P., (2003). Pharmaceuticals in STP effluents and their solar photodegradation in aquatic environment. *Chemosphere* 50, 1319-1330.
- ANP (2008). Médicaments et Environnement. Rapport, Académie Nationale de Pharmacie: 103 p.  
[www.acadpharm.org/dos\\_public/1\\_Rapport\\_Med\\_Env\\_version\\_JMH\\_def\\_JPC.pdf](http://www.acadpharm.org/dos_public/1_Rapport_Med_Env_version_JMH_def_JPC.pdf)
- Anses (2009). Synthèse des résultats de campagnes d'analyses de résidus de médicaments dans les eaux effectuées par les DRASS dans trois bassins pilotes. Rapport : 95 p. Novembre 2009.  
[www.anses.fr/Documents/EAUX-Ra-MedicamentsEauxAnalyses.pdf](http://www.anses.fr/Documents/EAUX-Ra-MedicamentsEauxAnalyses.pdf)
- Anses (2011a). Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux 1999- 2009. 11<sup>e</sup> édition. Rapport d'expertise : 132 p.  
[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/6949f3707b826ada566544613ee8dafe.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6949f3707b826ada566544613ee8dafe.pdf)
- Anses (2011b). Campagne Nationale d'occurrence des résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine. Rapport : 36 p.  
[www.anses.fr/Documents/LABO-Ra-EtudeMedicamentsEaux.pdf](http://www.anses.fr/Documents/LABO-Ra-EtudeMedicamentsEaux.pdf)
- Anses (2012a). Analyse des ventes de médicaments en France en 2011. Rapport : 21 p.  
[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/0e689f733291d5d5dbb09f0cccf93e438.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0e689f733291d5d5dbb09f0cccf93e438.pdf)
- Anses (2012b). Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2011. Volumes et estimation de la consommation d'antibiotiques chez les animaux.

- [http://hal-anses.archives-ouvertes.fr/docs/00/75/26/00/PDF/ANMV-Ra-Antibiotiques\\_2011\\_1\\_.pdf](http://hal-anses.archives-ouvertes.fr/docs/00/75/26/00/PDF/ANMV-Ra-Antibiotiques_2011_1_.pdf)
- APHP, (2012). [www.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/1/files/2012/01/PLAN\\_ABCseul.jpg](http://www.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/1/files/2012/01/PLAN_ABCseul.jpg)
- AQUAREF (2009). Les substances émergentes dans l'environnement. Note de synthèse sur l'état de l'art concernant les produits pharmaceutiques, les cosmétiques et les produits d'hygiène corporelle. Ref. DRC-09-95687-0638C : 66 p.  
[www.aquaref.fr/system/files/R\\_09\\_06381C\\_Action29\\_VF.pdf](http://www.aquaref.fr/system/files/R_09_06381C_Action29_VF.pdf)
- Arrêté du 8 janvier 1998 fixant les prescriptions techniques applicables aux épandages de boues sur sols agricoles en application du décret n° 97-1133 du 8 décembre 1997 relatif à l'épandage des boues issues du traitement des eaux usées. *Journal officiel*, n°26, 1563-1571.  
[http://assainissement.developpement-durable.gouv.fr/recueil/07\\_boues/11.pdf](http://assainissement.developpement-durable.gouv.fr/recueil/07_boues/11.pdf)
- Arditsoglou, A., Voutsas, D., (2008). Passive sampling of selected endocrine disrupting compounds using polar organic chemical integrative samplers. *Environ. Pollut.* 156, 316-324.
- Assurance Maladie, (2011). Consommation et dépenses de médicaments en France et en Europe : évolutions 2006 – 2009. 15 p.  
[www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/DP\\_Consommation\\_medicaments\\_en\\_Europe\\_vdef\\_01.pdf](http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/DP_Consommation_medicaments_en_Europe_vdef_01.pdf)
- Barnes, K., Kolpin, D., Furlong, E., Zaugg, S., Meyer, M., Barber, L., (2008). A national reconnaissance of pharmaceuticals and other organic wastewater contaminants in the United States - I) Groundwater. *Sci. Total Environ.* 402, 192-200.
- Bartelt-Hunt, S.L., Snow, D.D., Damon, T., Shockley, J., Hoagland, K., (2009). The occurrence of illicit and therapeutic pharmaceuticals in wastewater effluent and surface waters in Nebraska. *Environ. Pollut.* 157, 786-791.
- Bartelt-Hunt, S.L., Snow, D.D., Damon-Powell, T., Brown, D.L., Prasai, G., Schwarz, M., Kolok, A.S., (2011). Quantitative evaluation of laboratory uptake rates for pesticides, pharmaceuticals, and steroid hormones using POCIS. *Environ. Toxicol. Chem.* 30,1412-1420.
- Batt, A. L., Kostich, M. S., Lazorchak, J. M., (2008). Analysis of ecologically relevant pharmaceuticals in wastewater and surface water using selective solid-phase extraction and UPLC-MS/MS. *Anal. Chem.* 80, 5021-5030.
- Bäuerlein, P.S., Mansell, J.E., ter Laak, T.L., de Voogt, P., (2012). Sorption behavior of charged and neutral polar organic compounds on solid phase extraction materials: which functional group governs sorption? *Environ. Sci. Technol.* 46, 954-961.
- Behera, S.K., Kim, H.W., Oh, J-E., Park, H-S., (2011). Occurrence and removal of antibiotics, hormones and several other pharmaceuticals in wastewater treatment plants of the largest industrial city Korea. *Sci. Tot. Environ.* 409, 4351-4360.
- BIAM, (2012). [www.biam.fr/substance/atenolol.asp](http://www.biam.fr/substance/atenolol.asp) Dernière consultation le 23 Janvier 2013.
- Bidwell, J.R., Becker, C., Hensley, S., Stark, R., Meyer, M.T., (2009). Occurrence of organic wastewater and other contaminants in cave streams in northeastern Oklahoma and Northwestern. *Arch. Environ. Contamin. Toxicol.* 58, 286-298.
- Boillot, C., Bazin, C., Tissot-Guerraz, F., Droguet, J., Perraud, M., Cetre, J.C., Trepo, D., Perrodin, Y., (2008a). Daily physicochemical, microbiological and ecotoxicological fluctuations of a hospital effluent according to technical and care activities. *Sci. Total Environ.* 403, 113–129.
- Boillot, C., (2008b). Évaluation des risques écotoxicologiques liés aux rejets d'effluents hospitaliers dans les milieux aquatiques. Contribution à l'amélioration de la phase de

- « caractérisation des effets ». Thèse INSA de Lyon – Spécialité Sciences de l'Environnement Industriel et Urbain. Lyon. 301p.
- Booij, K., Sleiderink H.M., Smedes, F., (1998). Calibrating the uptake kinetics of semipermeable membrane devices using exposure standards. *Environ. Toxicol. Chem.* 17, 1236-1245.
- Bopp, S., Weiss, H., Schirmer, K., (2005). Time-integrated monitoring of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in groundwater using the Ceramic Dosimeter passive sampling device. *J. Chromatogr. A.* 1072, 137-147.
- Bound, J.P., Voulvoulis, N., (2005). Household disposal of pharmaceuticals as a pathway for aquatic contamination in the United Kingdom. *Environ. Health Perspect.* 113(12), 1705-1711.
- Brown, K.D., Kulis, J., Thomson, B., Chapman, T.H., Mawhinney, D.B., (2006). Occurrence of antibiotics in hospital, residential, and dairy effluent, municipal wastewater, and the Rio Grande in New Mexico. *Sci. Total Environ.* 366, 772-783.
- Cabello, F.C., (2006). Heavy use of prophylactic antibiotics in aquaculture: a growing problem for human and animal health and for the environment. *Environ. Microbiol.* 8, 7, 1137-1144.
- Camilleri, J., Morin, N., Miège, C., Coquery, M., Cren-Olivé, C., (2012). Determination of the uptake release rates of multifamilies of endocrine disruptor compounds on the polar C18 Chemcatcher. Three potential performance reference compounds to monitor polar pollutants in surface water by integrative sampling. *J. Chromatogr. A* 1237, 37-45.
- Capdeville, M.J., (2011). Étude des cycles biogéochimiques des contaminants dits « émergents » dans les systèmes aquatiques. Thèse Université Bordeaux 1.  
[http://ori-oai.u-bordeaux1.fr/pdf/2011/CAPDEVILLE\\_MARION-JUSTINE\\_2011.pdf](http://ori-oai.u-bordeaux1.fr/pdf/2011/CAPDEVILLE_MARION-JUSTINE_2011.pdf)
- Castiglioni, S., Bagnati, R., Calamari, D., Fanelli, R., Zuccato, E., (2005). A multiresidue analytical method using solid-phase extraction and high-pressure liquid chromatography tandem mass spectrometry to measure pharmaceuticals of different therapeutic classes in urban wastewaters. *J. Chromatogr. A* 1092, 206-215.
- Catastini, C., Mullot, J.U., Boukari, S., Mazelier, P., Levi, Y., Cervantes, P., Ormsby, J.N., (2008). Identification de molécules anti-cancéreuses dans les effluents hospitaliers. *Eur. J. water qual.* 39(2), 171-180.
- CE, (2002). Décision 2002/657/CE de la commission du 12 août 2002 portant modalités d'application de la directive 96/23/CE du Conseil en ce qui concerne les performances des méthodes d'analyse et l'interprétation des résultats. *Journal Officiel* L 221 du 17 août 2008, 29 p.  
<http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2002:221:0008:0036:FR:PDF>
- Chang, H., Hu, J., Shao, B., (2007). Occurrence of natural and synthetic glucocorticoids in sewage treatment plants and receiving river waters. *Environ. Sci. Technol.* 41, 3462-3468.
- Chang, X., Meyer, M. T., Liu, X., Zhao, Q., Chen, H., Chen, J.A., Qiu, Z., Yang, L., Cao, J., Shu, W., (2010). Determination of antibiotics in sewage treatment plant and source water in Chongqing region of Three Gorge Reservoir in China. *Environ. Pollut.* 158, 1444-1450.
- Chen, M., Ohman, K., Metcalfe, C., Ikonomou, M., Amatya, P., Wilson, J. (2006). Pharmaceuticals and endocrine disruptors in wastewater treatment effluents and in the water supply system of Calgary, Alberta, Canada. *Water Qual. Res. J. Canada* 41(4), 351-364.

- Chen, H.C., Wang, P-L., Ding, W-H., (2008). Using liquid chromatography-ion trap mass spectrometry to determine pharmaceutical residues in Taiwanese rivers and wastewaters. *Chemosphere* 72, 863-869.
- Chiou, C.T., Malcolm, R.L., Brinton, T.I., Kile, D.E., (1986). Water solubility enhancement of some organic pollutants and pesticides by dissolved humic and fulvic acids. *Environ. Sci. Technol.* 20, 502-508.
- Church, P.E., Vroblesky, D.A., Lyford, F.P., Willey, R.E., (2002). Guidance on the Use of Passive-Vapor-Diffusion Samplers to Detect Volatile Organic Compounds in Ground Water Discharge Areas, and Example Applications in New England: *United States Geological Survey Water-Resources Investigations Report 02-4186*. 90 p.  
<http://water.usgs.gov/pubs/wri/wrir024186/>
- Clarke Analysis of Drug and Poisons, (2012).  
[www.medicinescomplete.com/mc/clarke/current.htm](http://www.medicinescomplete.com/mc/clarke/current.htm)
- CNHIM (2009). Thériaque - Banque de données sur le médicament. Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament. [www.theriaque.org/](http://www.theriaque.org/)
- CYCLAMED (2011). Rapport Annuel 2011. 24 p.  
[www.cyclamed.org/images/fichier/rapport-annuel-2011.pdf](http://www.cyclamed.org/images/fichier/rapport-annuel-2011.pdf)
- Débat Avenir de la Santé (2009). La consommation de médicaments en France. Fiche pratique 3 p.  
[www.gsk.fr/avenirdelasante/fiche\\_pratique/medicament/conso\\_medicament.htm](http://www.gsk.fr/avenirdelasante/fiche_pratique/medicament/conso_medicament.htm)
- Décision n° 2455/2001/CE du Parlement européen et du Conseil du 20 novembre 2001 établissant la liste des substances prioritaires dans le domaine de l'eau et modifiant la directive 2000/60/CE. *Journal officiel* L 331 du 15 décembre 2001 5 p.  
<http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32001D2455:FR:HTML>
- Demouliere, R., Bensaid Schemba, J., Berger, J., Aït Kaci, A., Rougier, F., (2012). Les services publics d'eau et d'assainissement en France. Données économiques, sociales et environnementales. 5<sup>ème</sup> édition. Mars 2012. BIPE – FP2E Les entreprises de l'eau éd.
- Directive 98/83/CE du Conseil du 3 novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine. *Journal Officiel* L 330 du 5 décembre 1998, 23 p.  
<http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:1998:330:0032:0054:FR:PDF>
- Directive 2000/60/CE du Parlement européen et du Conseil du 23 octobre 2000 établissant un cadre pour une politique communautaire dans le domaine de l'eau. *Journal officiel* n° L 327 du 22 décembre 2000, 73 p.  
<http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:327:0001:0072:fr:PDF>
- Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. *Journal officiel* L 311 du 28 novembre 2001, 62 p.  
<http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:311:0067:0067:FR:PDF>
- Directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage vétérinaire. *Journal officiel* L 311 du 28 novembre 2001, 66 p.  
<http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:311:0001:0066:en:PDF>

- Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. *Journal Officiel* L 136 du 30 avril 2004. 24 p. <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0034:0057:FR:PDF>
- Directive 2008/105/CE du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 établissant notamment des normes de qualité environnementale dans le domaine de l'eau. *Journal Officiel* L 348 du 24 décembre 2008, 14 p. <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:348:0084:0097:FR:PDF>
- Druglib, (2012). [www.druglib.com/druginfo/prednisolone/description\\_pharmacology/](http://www.druglib.com/druginfo/prednisolone/description_pharmacology/) Dernière consultation le 23 janvier 2013.
- Duong, H. A., Pham, N. H., Nguyen, H. T., Hoang, T. T., Pham, H. V., Pham, V. C., (2008). Occurrence, fate and antibiotic resistance of fluoroquinolone antibacterials in hospital wastewaters in Hanoi, Vietnam. *Chemosphere* 72, 968-973.
- EMA/CHMP/SWP/4447, (2006). Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. 12 p. [www.emea.europa.eu/pdfs/human/swp/444700en.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/swp/444700en.pdf)
- EMA/CVMP/ERA/418282/2005-Rev.1, (2008). Revised Guideline on the environmental impact assessment for veterinary medicinal products in support of the VICH guidelines GL6 and GL38 draft. 65 p. [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/10/WC500004389.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004389.pdf)
- Emmanuel, E., (2004). Évaluation des risques sanitaires et écotoxicologiques liés aux effluents hospitaliers. Thèse INSA de Lyon - Spécialité Sciences et Techniques du Déchet. Lyon: 259p. <http://theses.insa-lyon.fr/publication/2004ISAL0004/these.pdf>
- Emmanuel, E., Perrodin, Y., Keck, G., Blanchard, J. M., Vermande, P., (2005). Ecotoxicological risk assessment of hospital wastewater: a proposed framework for raw effluents discharging into urban sewer network. *J. Hazard. Mater.* 117, 1-11.
- EST-lab, (2012). [est-lab.com/pocis.php](http://est-lab.com/pocis.php)
- Feldmann, D. F., Zuehlke, S., Heberer, T., (2008). Occurrence, fate and assessment of polar metamizole (dipyrone) residues in hospital and municipal wastewater. *Chemosphere* 71, 1754-1764.
- Fick, J., Söderström, H., Lindberg, R.H., Phan, C., Tysklind, M., Larsson, D.G.J., (2009). Contamination of surface, ground, and drinking water from pharmaceutical production. *Environ. Toxicol. Chem.* 28, 12, 2522-2527.
- Fick, J., Lindberg, R.H., Kaj, L., Brorström-Lundén, E., (2011). Results from the Swedish National Screening Program 2010. Subreport 3. Pharmaceuticals. Décembre 2011. [www.naturvardsverket.se/upload/02\\_tillstandet\\_i\\_miljon/Miljoovervakning/rapporter/miljogift/B2014\\_NV\\_Screen\\_2010\\_Pharma.pdf](http://www.naturvardsverket.se/upload/02_tillstandet_i_miljon/Miljoovervakning/rapporter/miljogift/B2014_NV_Screen_2010_Pharma.pdf)
- Fram, M.S., Belitz, K., (2011). Occurrence and concentrations of pharmaceutical compounds in groundwater used for drinking-water supply in California. *Sci. Total Environ.* 409, 3409-3417.
- Gao, L., Shi, Y., Li, W., Niu, H., Liu, J., Cai, Y., (2012). Occurrence of antibiotics in eight sewage treatment plants in Beijing, China. *Chemosphere* 86, 665-671.
- Gómez, M. J., Petrovic, M., Fernández-Alba, A. R., Barceló, D., (2006). Determination of pharmaceuticals of various therapeutic classes by solid-phase extraction and liquid chromatography–tandem mass spectrometry analysis in hospital effluent wastewaters. *J. Chromatogr. A* 1114, 224-233.

- Górecki, T., Namieśnik, J., (2002). Passive sampling. *Trends Anal. Chem.* 21, 276-291.
- Grabic, R., Jurcikova, J., Tomsejova, S., Ocelka, T., Halirova, J., Hypr, D., Kodes, V., (2010). Passive sampling methods for monitoring endocrine disruptors in the Svatka and Svitava rivers in the Czech Republic. *Environ. Toxicol. Chem.* 29, 550-555.
- Gracia-Lor, E., Sancho, J.V., Hernández, F., (2010). Simultaneous determination of acidic, neutral and basic pharmaceuticals in urban wastewater by ultra high-pressure liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1217, 622-632.
- Gracia-Lor, J., Sancho, J.V., Serrano, R., Hernández, F., (2012). Occurrence and removal of pharmaceuticals in wastewater treatment plants at the Spanish Mediterranean area of Valencia. *Chemosphere* 87,453-462.
- Grenelle de l'Environnement (2007). Les engagements du Grenelle de l'Environnement. Ministère de l'Écologie, du Développement et de l'Aménagement Durables. 35 p. [www.legrenelle-environnement.fr/IMG/pdf/engagements\\_grenelle.pdf](http://www.legrenelle-environnement.fr/IMG/pdf/engagements_grenelle.pdf)
- Gros, M., Petrović, M., Barceló, D., (2006). Development of a multi-residue analytical methodology based on liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) for screening and trace level determination of pharmaceuticals in surface and wastewaters. *Talanta* 70, 678-690.
- Gros, M., Petrović, M., Barceló, D., (2009). Tracing pharmaceutical residues of different therapeutic classes in environmental waters by using liquid chromatography/quadrupole-linear ion trap mass spectrometry and automated library searching. *Anal. Chem.* 81, 898-912.
- Gros, M., Rodríguez-Mozaz, S., Barceló, D., (2012). Fast and comprehensive multi-residue analysis of a broad range of human and veterinary pharmaceuticals and some of their metabolites in surface and treated waters by ultra-high-performance liquid chromatography coupled to quadrupole-linear ion trap tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1248, 104-121.
- Grujić, S., Vasiljević, T., Lausević, M., (2009). Determination of multiple pharmaceutical classes in surface and ground waters by liquid chromatography-ion trap-tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1216, 4989-5000.
- Hach Lange, (2012). [hach-lange.fr](http://hach-lange.fr)
- Harman, C., Bøyum, O., Thomas, K.V., Grung, M., (2009). Small but different effect of fouling on the uptake rates of semipermeable membrane devices and polar organic chemical integrative samplers. *Environ. Toxicol. Chem.* 28, 2324-2332.
- Harman, C., Reid, M., Thomas, K.V., (2011). *In situ* calibration of a passive sampling device for selected illicit drugs and their metabolites in wastewater, and subsequent year-long assessment of community drug usage. *Environ. Sci. Technol.* 45, 5676-5682.
- Harman, C., Allan, I.J., Vermeirssen, E.L.M., (2012). Calibration and use of the Polar Organic Chemical Integrative Sampler- A critical review. *Environ. Toxicol. Chem.* 31(12), 2724-2738.
- Hayduk, W., Laudie, H., (1974). Prediction of diffusion coefficients for nonelectrolytes in dilute aqueous solutions. *AIChE J.* 20, 611-615.
- Heberber, T., (2002). Tracking persistent pharmaceutical residues from municipal sewage to drinking water. *J. Hydrol.* 266, 175-189.
- Heberer, T., Feldmann, D., (2005). Contribution of effluents from hospitals and private households to the total loads of diclofenac and carbamazepine in municipal sewage effluents—modeling versus measurements. *J. Hazard. Mater.* 122, 211-218.
- Herrero, P., Borrull, F., Pocurull, E., Marcé, R.M., (2012). Determination of glucocorticoids in sewage and river waters by ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1224, 19-26.

- Hirsch, R., Ternes, Thomas, Haberer, K., Kratz, K.L., (1999). Occurrence of antibiotics in the aquatic environment. *Sci. Total Environ.* 225, 109-118.
- Huckins, J.N., Tubergen, M.W., Manuweera, G.K., (1990). Semipermeable membrane devices containing model lipid: a new approach to monitoring the availability of lipophilic contaminants and estimating their bioconcentration potential. *Chemosphere* 20, 533–552.
- Huckins, J.N., Lebo, J.A., Tubergen, M.W., Manuweera, G.K., Gibson, V.L., Petty, J.D., (1992). Binary concentration and recovery process, U.S. Patent 5 098 573, 24 mars 1992.
- Huckins, J.N., Manuweera, G.K., Petty, J.D., Mackay, D., Lebo, J.A., (1993). Lipid-containing semipermeable membrane devices for monitoring organic contaminants in water. *Environ. Sci. Technol.* 27, 2489–2496.
- Huckins, J.N., Petty, J.D., Zajicek, J.A., Gibso, V.L., (1995). Device for the removal and concentration of organic compounds from the atmosphere, U.S. Patent, 5 395 426, 7 mars 1995.
- Huckins, J., Petty, J., Prest, H., Clark, R., Alvarez, D., Orazio, C., Lebo, J., Cranor, W., Johnson, B., (2002). A guide for the use of semipermeable membrane devices (SPMDs) as samplers of waterborne hydrophobic organic contaminants. API Publication 4690. American Petroleum Institute, Washington, DC.
- Huckins, J.N., Petty, J.D., Booij, K., (2006). Monitors of organic chemicals in the environment, Semipermeable membrane devices. Springer, XV, 223 p.
- Huerta-Fontela, M., Galceran, M.T., Ventura, F., (2010). Fast liquid chromatography-quadrupole-linear ion trap mass spectrometry for the analysis of pharmaceuticals and hormones in water resources. *J. Chromatogr. A* 1217, 4212-4222.
- Huerta-Fontela, M., Galceran, M.T., Ventura, F., (2011). Occurrence and removal of pharmaceuticals and hormones through drinking water treatment. *Water Res.* 45, 1432-1442.
- ICH Q2R(1). International Conference on Harmonization (ICH) of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human use. Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology ICH Q2(R1). Geneva (Nov. 2005).
- INERIS, (2011). Projet Metrocap – Synthèse bibliographique relative aux capteurs passifs utilisés pour la mesure de la qualité des eaux souterraines. N°INERIS DRC-11-105722-05324A, 29/05/2011. 121 p.
- ITRC, (2004). Technical and Regulatory Guidance for Using Polyethylene Diffusion BagSamplers to Monitor Volatile Organic Compounds in Groundwater. 78 p. [www.itrcweb.org/documents/DSP-3.pdf](http://www.itrcweb.org/documents/DSP-3.pdf)
- ITRC, (2006). Technical Overview of Passive Sampler Technologies. *Technical and Regulatory Guidance*. 115 p. [www.itrcweb.org/documents/dsp\\_4.pdf](http://www.itrcweb.org/documents/dsp_4.pdf)
- ITRC, (2007). Protocol for Use of Five Passive Samplers to sample for a variety of contaminants in groundwater, *ITRC Technical and Regulatory Guidance*. 121 p. <http://www.itrcweb.org/Documents/DSP-5.pdf>
- Jacquet, R., Miège, C., Bados, P., Schiavone, S., Coquery, M., (2012). Evaluating the Polar Organic Chemical Integrative Sampler for the monitoring of beta-blockers and hormones in wastewater treatment plant effluents and receiving surface waters. *Environ. Toxicol. Chem.* 31, 279-288.
- Jiang, L., Hu, X., Yin, D., Zhang, H., Yu, Z., (2011). Occurrence, distribution and seasonal variation of antibiotics in the Huangpu river, Shanghai, China. *Chemosphere* 82, 822-828.

- Jones-Lepp, T.L., Alvarez, D.A., Petty, J.D., Huckins, J.N., (2004). Polar Organic Chemical Integrative Sampler and liquid chromatography-electrospray/ion-trap mass spectrometry for assessing selected prescription and illicit drugs in treated sewage effluents. *Arch. Environ. Contamin. Toxicol.* 47, 427-439.
- Kasprzyk-Hordern, B., Dinsdale, R.M., Guwy, A.J., (2007). Multi-residue method for the determination of basic/neutral pharmaceuticals and illicit drugs in surface water by solid-phase extraction and ultra performance liquid chromatography-positive electrospray ionisation tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1161, 132-145.
- Kasprzyk-Hordern, B., Dinsdale, R., Guwy, A., (2009). The removal of pharmaceuticals, personal care products, endocrine disruptors and illicit drugs during wastewater treatment and its impact on the quality of receiving waters. *Water Res.* 43, 363-380.
- Kemper, N., (2008). Veterinary antibiotics in the aquatic and terrestrial environment. *Ecol. Indic.* 8, 1-13.
- Kim, S.D., Cho, J., Kim, In S., Vanderfors, B.J., Snyder, S.A., (2007). Occurrence and removal of pharmaceuticals and endocrine disruptors in South Korean surface, drinking, and waste waters. *Water Res.* 41, 1013-1021.
- Kingston, J.K., Greenwood, R., Mills, G.A., Morrison, G.M., Persson, B. L., (2000). Development of a novel passive sampling system for the time-averaged measurement of a range of organic pollutants in aquatic environments. *J. Environ. Monit.* 2 (5), 487-495.
- Kingston, J., Greenwood, R., Mills, G., Morrison, G.M., Bjoeklund Persson, L.B., (2006). Aquatic passive sampling device and methods for its use. US Patent 7 059 206 B1.
- Kitaichi, Y., Miyamoto, A., Uchikura, K., (2010). Determination of selected corticosteroids in sewage-treatment-plant samples by liquid chromatography-mass spectrometry. *J. Health Sci.* 56, 547-556.
- Kleywegt, S., Pileggi, V., Yang, P., Hao, C., Zhao, X., Rocks, C., Thach, S., Cheung, P., Whitehead, B., (2011). Pharmaceuticals, hormones and bisphenol A in untreated source and finished drinking water in Ontario, Canada – Occurrence and treatment efficiency. *Sci. Total Environ.* 409, 1481-1488.
- Kolpin, D. W., Furlong, E. T., Meyer, M. T., Thurman, E. M., Zaugg, S. D., Barber, L. B., *et al.*, (2002). Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999-2000: a national reconnaissance. *Environ. Sci. Technol.* 36, 1202-1211.
- Kools, S., Moltman, J.F., Knacker, T., (2008). Estimating the use of veterinary medicines in the European Union. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 50, 59–65.
- Kosma, C.I., Lambropoulou, D.A., Albanis, T.A., (2010). Occurrence and removal of PPCPS in municipal and hospital wastewaters in Greece. *J. Hazard. Mater. Environ.* 179, 804-817.
- Kovalova, L., Mc Ardell, C.S., Hollender, J., (2009). Challenge of high polarity and low concentrations in analysis of cytostatics and metabolites in wastewater by hydrophilic interaction chromatography/tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1216, 1100-1108.
- Kovalova, L., Siegrist, H., Singer, H., Wittmer, A., Mc Ardell, C.S., (2012). Hospital wastewater treatment by membrane bioreactor: performance and efficiency for organic micropollutant elimination. *Environ. Sci. Technol.* 46, 1536-1545.
- Kümmerer, K., Steger-Hartmann, T., Meyer, M. T., (1997). Biodegradability of the anti-tumour agent ifosfamide and its occurrence in hospital effluents and communal sewage. *Water Res.* 31(11), 2705-2710.

- Kümmerer, K., Erbe, T., Gartiser, S., Brinker, L., (1998). AOX-emissions from hospitals into municipal waste water. *Chemosphere* 11 (36), 2437-2445.
- Kümmerer, K., Helmers, E., Hubner, P., Mascart, G., Milandri, M., Reinthaler, F., (1999). European hospitals as a source for platinum in the environment in comparison with other sources. *Sci. Total Environ.* 225, 155-165.
- Kümmerer, K., Helmers, E., (2000). Hospitals as a source of gadolinium in the aquatic environment. *Environ. Sci. Technol.* 34, 573-577.
- Langford, K.H., Thomas, K.V., (2009). Determination of pharmaceutical compounds in hospital effluents and their contribution to wastewater treatment works. *Environ Int* 35, 766-770.
- Larsson, D.G.J., de Pedro, C., Paxeus, N., (2007). Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals. *J. Hazards. Mater.* 148, 751-755.
- Lavén, M., Alsberg, T., Yu, Y., Adolfsson-Erici, M., Sun, H., (2009). Serial mixed-mode cation- and anion-exchange solid-phase extraction for separation of basic, neutral and acidic pharmaceuticals in wastewater and analysis by high-performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1216, 49-62.
- Le Corre, K.S., Ort, C., Kateley, D., Allen, B., Escher, B.I., Keller, J., (2012). Consumption-based approach for assessing the contribution of hospitals towards the load of pharmaceutical residues in municipal wastewater. *Environ. Int.* 45, 99-111.
- Lee, H. B., Peart, T. E., Svoboda, M. L., (2007). Determination of ofloxacin, norfloxacin, and ciprofloxacin in sewage by selective solid-phase extraction, liquid chromatography with fluorescence detection, and liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1139, 45-52.
- Leprat, P., (1998). Les rejets liquides hospitaliers, quels agents et quelles solutions techniques? *Revue Techniques hospitalières* 632, 49-52
- Lenz, K., Hann, S., Koellensperger, G., Stefanka, Z., Stinger, G., Weissenbacher, N., (2005). Presence of cancerostatic platinum compounds in hospital wastewater and possible elimination by adsorption to activated sludge. *Sci. Total Environ.* 345, 141-152.
- Li, B., Zhang, T., Xu, Z., Ping Fang, H.H., (2009). Rapid analysis of 21 antibiotics of multiple classes in municipal wastewater using ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal. Chim. Acta* 645, 64-72.
- Li, H., Helm, P.A., Metcalfe, C.D., (2010a). Sampling in the Great Lakes for pharmaceuticals, personal care products, and endocrine disrupting substances using the passive polar organic chemical integrative sampler. *Environ. Toxicol. Chem.* 29, 751–762.
- Li, H., Vermeirssen, E.L.M., Helm, P.A., Metcalfe, C., (2010b). Controlled field evaluation of water flow rate effects on sampling polar organic chemical integrative samplers. *Environ. Toxicol. Chem.* 29, 2461–2469.
- Li, H., Helm, P.A., Paterson, G., Metcalfe, C.D., (2011). The effects of dissolved organic matter and pH on sampling rates for polar organic chemical integrative samplers (POCIS). *Chemosphere* 83, 271-280.
- Lin, A. Y.C., Yu, T.H., Lin, C.F., (2008). Pharmaceutical contamination in residential, industrial and agricultural waste streams: risk to aqueous environments in Taiwan. *Chemosphere* 74, 131-141.
- Lin, A.Y., Tsai, Y.T., (2009). Occurrence of pharmaceuticals in Taiwan's surface waters: impact of waste streams from hospitals and pharmaceutical production facilities. *Sci. Total Environ.* 407, 3793-3802.

- Lindberg, R., Jarnheimer, P.A., 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.
- Liscio, C., Magi, E., Di Carro, M., Suter, M.J.F., Vermeirssen, E.L.M., (2009). Combining passive samplers and biomonitors to evaluate endocrine disrupting compounds in a wastewater treatment plant by LC/MS/MS and bioassay analyses. *Environ. Pollut.* 157, 2716-2721.
- Loffler, D., Ternes, T. A., (2003). Analytical method for the determination of the aminoglycoside gentamicin in hospital wastewater via liquid chromatography-electrospray-tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1000, 583-588.
- Loos, R., Gawlik, B.M., Locoro, G., Rimaviviute, E., Contini, S., Bidoglio, G., (2009). EU-wide survey of polar organic persistent pollutants in European river waters. *Environ. Pollut.* 157, 561-568.
- Macleod, S.L., McClure, E.L., Wong, C.S., (2007). Laboratory calibration and field deployment of the polar organic chemical integrative sampler for pharmaceuticals and personal care products in wastewater and surface water. *Environ. Toxicol. Chem.* 26, 2517-2529.
- MacLeod, S.L., Wong, C.S., (2010). Loadings, trends, comparisons, and fate of achiral and chiral pharmaceuticals in wastewaters from urban tertiary and rural aerated lagoon treatments. *Water Res.* 44, 533-544.
- Mahnik, S.N., Rizovski, B., Fuerhacker, M., Mader, R.M., (2004). Determination of 5-fluorouracil in hospital effluents. *Anal. Bioanal. Chem.* 380, 31-35.
- Mahnik, S. N., Lenz, K., Weissenbacher, N., Mader, R. M., Fuerhacker, M., (2007). Fate of 5-fluorouracil, doxorubicin, epirubicin, and daunorubicin in hospital wastewater and their elimination by activated sludge and treatment in a membrane-bio-reactor system. *Chemosphere* 66, 30-37.
- Martin, H., Patterson, B.M., Davis, G.B., Grathwohl, P., (2003). Field trial of contaminant groundwater monitoring: comparing time-integrating ceramic dosimeters and conventional water sampling. *Environ. Sci. Technol.* 37, 1360-1364.
- Martínez-Bueno, M.J., Hernando, M.D., Agüera, A., Fernández-Alba, A.R., (2009). Application of passive sampling devices for screening of micro-pollutants in marine aquaculture using LC-MS/MS. *Talanta* 77, 1518-1527.
- Martínez-Bueno, M.J., Gomez, M.J., Herrera, S., Hernando, M.D., Agüera, A., (2012). Occurrence and persistence of organic emerging contaminants and priority pollutants in five sewage treatment plants of Spain: two years pilot survey monitoring. *Environ. Pollut.* 164, 267-273.
- Martins, A. F., Vasconcelos, T. G., Henriques, D. M., Frank, C. S., König, A., Kümmerer, K., (2008). Concentration of Ciprofloxacin in Brazilian Hospital Effluent and Preliminary Risk Assessment: A Case Study. *Clean* 36, 3, 264-269.
- Mayer, P., Tolls, J., Hermens, J.L.M., Mackay, D., (2003). Equilibrium sampling devices. *Environ. Sci. Technol.* 37, 185-191.
- Mayer, P., Karlson, U., Christensen, P.S., Johnsen, A.R., Trapp, S., (2005). Quantifying the effect of medium composition on the diffusive mass transfer of hydrophobic organic chemicals through unstirred boundary layers. *Environ. Sci. Technol.* 39, 6123-6129.
- Mayer, P., Fernqvist, M.M., Christensen, P.S., Karlson, U., Trapp, S., (2007). Enhanced diffusion of polycyclic aromatic hydrocarbons in artificial and natural aqueous solutions. *Environ. Sci. Technol.* 41, 6148-6155.

- Metcalf, C.D., Beddows, P.A., Bouchot, G.G., Metcalfe, T.L., Li, H., Van Lavieren, H., (2011). Contaminants in the coastal karst aquifer system along the Caribbean coast of the Yucatan Peninsula, Mexico. *Environ. Pollut.* 159, 991-997.
- Miège, C., Choubert, J.M., Ribeiro, L., Eusèbe, M., Coquery, M., (2009). Fate of pharmaceuticals and personal care products in wastewater treatment plants – Conception of a database and first results. *Environ. Pollut.* 157, 1721-1726.
- Miège, C., Budzinski, H., Jacquet, R., Soulier, C., Pelte, T., Coquery, M., (2011). L'échantillonnage intégratif par POCIS - Application pour la surveillance des micropolluants organiques dans les eaux résiduelles traitées et les eaux de surface. *TSM* 1/2, 80-94.
- Miège, C., Budzinski, H., Jacquet, R., Soulier, C., Pelte, T., Coquery, M., (2012). Polar organic chemical integrative sampler (POCIS): application for monitoring organic micropollutants in wastewater effluent and surface water. *J. Environ. Monitor.* 14, 626-635.
- Mulot, J.U., (2009). Modélisation des flux de médicaments dans les effluents hospitaliers. Faculté de pharmacie de Chatenay-Malabry, Thèse Université Paris-Sud 11. [www.lspe.u-psud.fr/These Ju Mulot.pdf](http://www.lspe.u-psud.fr/These%20Ju%20Mulot.pdf)
- Mulot, J.U., Karolak, S., Fontova, A., Levi, Y., (2010). Modeling of hospital wastewater pollution by pharmaceuticals: first results of Mediflux study carried out in three French hospitals. *Water Sci Technol.* 62(12), 2912-2919.
- Nödler, K., Licha, T., Bester, K., Sauter, M., (2010). Development of a multi-residue analytical method, based on liquid chromatography-tandem mass spectrometry, for the simultaneous determinations of 46 micro-contaminants in aqueous samples. *J. Chromatogr. A* 1217, 6511-6521.
- OCDE, (2011). « Consommation de médicaments », dans *Panorama de la santé 2011 : Les indicateurs de l'OCDE*, Éditions OCDE. [http://dx.doi.org/10.1787/health\\_glance-2011-39-fr](http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2011-39-fr)
- Ohlsen, K., Ternes, T., Werner, G., Wallner, U., Löffler, D., Ziebuhr W., Witte, W., Hacker, J., (2003). Impact of antibiotics on conjugational resistance gene transfer in *Staphylococcus aureus* in sewage. *Environ. Microbiol.* 5 (8), 711-716.
- Öllers, S., Singer, H.P., Fassler, P., Müller, S.R., (2001). Simultaneous quantification of neutral and acidic pharmaceuticals and pesticides at the low-ng/l level in surface and waste water. *J. Chromatogr. A* 911, 225-234.
- OMS, (2012). Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2012. WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology and Norwegian Institute of Public Health. 15ème édition. 288 p. [www.whocc.no/filearchive/publications/2012\\_guidelines\\_with\\_front\\_pa.pdf](http://www.whocc.no/filearchive/publications/2012_guidelines_with_front_pa.pdf)
- Ort, C., Lawrence, M.G., Reungoat, J., Eaglesham, G., Carter, S., Keller, J., (2010). Determining the fraction of pharmaceutical residues in wastewater originating from a hospital. *Water Res.* 44, 605-615.
- Pailler, J.Y., Krein, A., Hoffman, L., Guignard, C., (2009). Solid phase extraction coupled to liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis of sulfonamides, tetracyclines, analgesics and hormones in surface water and wastewater in Luxembourg. *Sci. Tot. Environ.* 407, 4736-4743.
- Pal, A., Gin, K.Y.H., Lin, A.Y.C., Reinhard, M., (2010). Impacts of emerging organic contaminants on freshwater resources: review of recent occurrences, sources, fates and effects. *Sci. Total Environ.* 408, 6062-6069.
- Peng, X., Wang, Z., Kuang, W., Tan, J., Li, K., (2006). A preliminary study on the occurrence and behavior of sulfonamides, ofloxacin and chloramphenicol antimicrobials in

- wastewaters of two sewage treatment plants in Guangzhou, China. *Sci. Total Environ.* 371, 314-322.
- Petrovic, M., Gros, M., Barceló, D., (2006). Multi-residue analysis of pharmaceuticals in wastewater by ultra-performance liquid chromatography-quadrupole-time-of-flight mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1124, 68-81.
- Petty, J.D., Huckins, J.N., Martin, D.B., Adornato, T.G., (1995). Use of semipermeable membrane devices (SPMDS) to determine bioavailable organochlorine pesticide residues in streams receiving irrigation drainwater. *Chemosphere* 30, 1891-1903.
- Petty, J.D., Huckins, J.N., Alvarez, D.A., (2002). Device for sequestration and concentration of polar organic chemicals from water. US Patent 6 478 961.
- Petty, J.D., Huckins, J.N., Alvarez, D.A., Brumbaugh, W.G., Cranor, W.L., Gale, R.W., Rastall, A.C., Jones-Lepp, T.L., Leiker, T.J., Rostad, C.E., Furlong, E.T., (2004). A holistic passive integrative sampling approach for assessing the potential impact of waterborne environmental contaminants. *Chemosphere* 54, 695-705.
- Pfizer, (2012). [www.pfizer.ca/fr/our\\_products/products/monograph/253](http://www.pfizer.ca/fr/our_products/products/monograph/253) Dernière consultation le 23 janvier 2013.
- Phillips, P.J., Smith, S.G., Kolpin, D.W., Zaugg, S.D., Buxton, H.T., Furlong, E.T., Esposito, K., Stinson, B., (2010). Pharmaceutical formulation facilities as sources of opioids and other pharmaceuticals to wastewater treatment plant effluents. *Environ. Sci. Technol.* 44, 4910-4916.
- Piram, A., Salvador, A., Gauvrit, J.Y., Lanteri, P., Faure, R., (2008). Development and optimisation of a single extraction procedure for the LC/MS/MS analysis of two pharmaceutical class residues in sewage treatment plant. *Talanta* 74, 1463-1475.
- PNAR, (2010-2013). Plan National d'action contre la pollution des milieux aquatiques par les micropolluants pour la période 2010-2013. Ministère de l'Écologie, de l'Énergie, du Développement durable et de la Mer en charge des Technologies vertes et des Négociations sur le climat. 47 p.  
[www.developpementdurable.gouv.fr/IMG/pdf/plan\\_micropolluants\\_dv.pdf](http://www.developpementdurable.gouv.fr/IMG/pdf/plan_micropolluants_dv.pdf)
- PNRM, (2009). Mise en place du Comité de pilotage et de suivi du du Plan National sur les Résidus de Médicaments, Dossier de presse, 23 Novembre 2009.  
[www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Dossier\\_de\\_presse\\_Plan\\_National\\_sur\\_les\\_Residus\\_de\\_Medicaments\\_dans\\_l\\_Eau\\_PNRM.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Dossier_de_presse_Plan_National_sur_les_Residus_de_Medicaments_dans_l_Eau_PNRM.pdf)
- PNRM, (2011). Plan National sur les Résidus de Médicaments dans les eaux. Ministère de l'Écologie, du Développement durable, des Transports et du Logement. Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. 40 p.  
[www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan\\_national\\_sur\\_les\\_residus\\_de\\_medicaments\\_dans\\_les\\_eaux\\_PNRM\\_.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_national_sur_les_residus_de_medicaments_dans_les_eaux_PNRM_.pdf)
- PNSE 1, (2004-2008). Plan National Santé Environnement > 2004 > 2008. Franchir une nouvelle étape dans la prévention des risques sanitaires dus aux pollutions des milieux de vie. Ministère de la Santé et de la Protection sociale. Ministère de l'Écologie et du Développement durable. Ministère de l'Emploi, du Travail et de la Cohésion sociale. Ministère délégué à la Recherche. 92 p.  
[www.afsset.fr/upload/bibliotheque/671153651285392730416751058375/pnse\\_2004\\_2\\_008.pdf](http://www.afsset.fr/upload/bibliotheque/671153651285392730416751058375/pnse_2004_2_008.pdf)
- PNSE 2 (2009). Deuxième Plan National Santé-Environnement (PNSE 2) 2009-2013. Version finale 26 juin 2009. Ministère de l'Écologie, de l'Énergie, du Développement durable et de la Mer, République Française: 86 pages.  
[www.afsset.fr/upload/bibliotheque/094912144641342077427033523214/deuxieme\\_plan\\_national\\_sante\\_environnement\\_pnse\\_2\\_2009\\_2013.pdf](http://www.afsset.fr/upload/bibliotheque/094912144641342077427033523214/deuxieme_plan_national_sante_environnement_pnse_2_2009_2013.pdf)

- Ponsel Mesure, (2012). [ponsel.fr/cbx/ficheproduit\\_2150\\_aq.pdf](http://ponsel.fr/cbx/ficheproduit_2150_aq.pdf)
- PubChem, (2012). <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov> Dernière consultation le 3 décembre 2012
- Règlement (CE) n°726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 qui établit les procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et qui institue l'Agence Européenne des Médicaments (EMA).  
<http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0001:0001:FR:PDF>
- Règlement (CE) n°1907/2006 du parlement européen et du conseil du 18 décembre 2006 concernant notamment l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), 849 p.  
<http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=oj:l:2006:396:0001:0849:fr:pdf>
- Renew, J.E., Huang, C.H., (2004). Simultaneous determination of fluoroquinolone, sulfonamide, and trimethoprim antibiotics in wastewater using tandem solid phase extraction and liquid chromatography-electrospray mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1042, 113-121.
- Rosal, R., Rodríguez, A., Perdígón-Melón, J.A., Petre, A., García-Calvo, E., Gómez, M.J., Agüera, A., Fernández-Alba, A.R., (2010). Occurrence of emerging pollutants in urban wastewater and their removal through biological treatment followed by ozonation. *Water Res.* 44, 578-588.
- Sacher, F., Lange, F.T., Brauch, H.J., Blankenhorn, I., (2001). Pharmaceuticals in groundwaters: Analytical methods and results of a monitoring program in Baden-Württemberg, Germany. *J. Chromatogr. A* 938, 199-210.
- Sapkota, A., Sapkota, A.R., Kucharski, M., Burke, J., McKenzie, S., Walker, P., Lawrence, R., (2008). Aquaculture practices and potential human health risks: current knowledge and future priorities. *Environ. Int.* 34, 1215-1226.
- Sanchez, W., Sremski, W., Piccini, B., Palluel, O., Maillot-Maréchal, E., Betoulle, S. *et al.*, (2011). Adverse effects in wild fish living downstream from pharmaceutical manufacture discharges. *Environ. Int.* 37, 1342-1348.
- Santos, J. L., Aparicio, I., Alonso, E., Callejon, M., (2005). Simultaneous determination of pharmaceutically active compounds in wastewater samples by solid phase extraction and high performance liquid chromatography with diode array and fluorescence detectors. *Anal. Chim. Acta.* 550, 116-122.
- Santos, J. L., Aparicio, I., Callejon, M., Alonso, E., (2009). Occurrence of pharmaceutically active compounds during 1-year period in wastewaters from four wastewater treatment plants in Seville (Spain). *J. Hazard. Mater.* 164, 1509-1516.
- Schriks, M., Van Leerdam, J.A., Van der Linden, S.C., Van der Burg, B., Van Wezel, A.P., De Voogt, P., (2010). High resolution mass spectrometric identification and quantification of glucocorticoid compounds in various wastewaters in the Netherlands. *Environ. Sci. Technol.* 44, 4766-4774.
- Seethapathy, S., Górecki, T., Li, X., (2008). Passive sampling in environmental analysis. *J. Chromatogr. A* 1184, 234-253.
- Seifrtová, M., Pena, A., Lino, C. M., Solich, P., (2008). Determination of fluoroquinolone antibiotics in hospital and municipal wastewaters in Coimbra by liquid chromatography with a monolithic column and fluorescent detection. *Anal. Bioanal. Chem.* 391, 799-805.
- SIAAP, (2012). [www.siaap.fr/nos-equipements/les-usines/seine-gresillons/](http://www.siaap.fr/nos-equipements/les-usines/seine-gresillons/)

- Sim, W.J., Lee, J.W., Lee, E. S., Shin, S.K., Hwang, S.R., Oh, J.E., (2011). Occurrence and distribution of pharmaceuticals in wastewater from households, livestock farms, hospitals and pharmaceutical manufactures. *Chemosphere* 82, 179-186.
- Södergren, A., (1987). Solvent-filled dialysis membranes simulate uptake of pollutants by aquatic organisms. *Environ. Sci. Technol.* 21, 855-859.
- Soulier, C., Gabet, V., Lemenach, K., Pardon, P., Esperanza, M., Miège, C., *et al.*, (2011). Zoom sur les substances pharmaceutiques: présence, partition, devenir en station d'épuration. *TSM* 1-2, 63-77.
- Stackelberg, P.E., Furlong, E.T., Meyer, M.T., Zaugg, S.D., Henderson, A.K., Reissman, D.B., (2004). Persistence of pharmaceutical compounds and other organic wastewater contaminants in a conventional drinking-water treatment plant. *Sci. Total Environ.* 329, 99-113.
- Stackelberg, P.E., Gibs, J., Furlong, E.T., Meyer, M.T., Zaugg, S.D., Lippincott, R.L., (2007). Efficiency of conventional drinking-water-treatment processes in removal of pharmaceuticals and other organic compounds. *Sci. Total Environ.* 377, 255-272.
- Start, (2008). Management Strategies for pharmaceutical residues in drinking water. Pharmaceuticals for human use: options of action for reducing the contamination of water bodies. A practical guide: 51 p.  
[www.start-project.de/downloads/start\\_Practical\\_Guide.pdf](http://www.start-project.de/downloads/start_Practical_Guide.pdf)
- Steger-Hartmann, T., Kummerer, K., Schecker, J., (1996). Trace analysis of the antineoplastics ifosfamide and cyclophosphamide in sewage water by twostep solid-phase extraction and gas chromatography-mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 726, 179-184.
- Steger-Hartmann, T., Kümmerer, K., Hartmann, A. (1997). Biological Degradation of Cyclophosphamide and Its Occurrence in Sewage Water. *Ecotoxicol. and Environ. Saf.*, 36, 2, 174-179.
- Stumpf, M., Ternes, T. A., Wilken, R.D., Rodrigues, S.V., Baumann, W., (1999). Polar drug residues in sewage and natural waters in the state of Rio de Janeiro, Brazil. *Sci. Total Environ.* 225, 135-141.
- Tauxe Wuersch, A. T., De Alencastro, L. P. L., Grandjean, D., Tarradellas, J., (2006). Trace determination of tamoxifen and 5-fluorouracil in hospital and urban wastewaters. *Int. J. Environ. Anal. Chem.* 86, 473-485.
- Tamtam, F., Mercier, F., Le Bot, B., Eurin, J., Tuc Dinh, Q., Clément, M., et Chevreuil, M., (2008). Occurrence and fate of antibiotics in the Seine River in various hydrological conditions. *Sci. Total Environ.* 393, 84-95.
- Ternes, T.A., (1998). Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. *Water Res.* 32, 3245-3260.
- Thomas, K.V., Dye, C., Schlabach, M., Langford, K.H., (2007). Source to sink tracking of selected human pharmaceuticals from two Oslo city hospitals and a wastewater treatment works. *J. Environ. Monit.* 9, 1410-1418.
- Togola, A., Budzinski, H., (2007). Development of Polar Organic Integrative Samplers for Analysis of Pharmaceuticals in Aquatic Systems. *Anal. Chem.* 79, 6734-6741.
- Togola, A., Budzinski, H., (2008). Multi-residue analysis of pharmaceutical compounds in aqueous samples. *J. Chromatogr. A*, 1177, 150-158.
- Tölgyesi, A., Verebey, Z., Sharma, V.K., Kovacsics, L., Fekete, J., (2010). Simultaneous determination of corticosteroids, androgens and progesterone in river water by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Chemosphere* 78, 972-979.

- Valcárcel, Y., Alonso, S.G., Rodríguez-Gil, J.L., Gil, A., Catalá, M., (2011). Detection of pharmaceutically active compounds in the rivers and tap water of the Madrid Region (Spain) and potential ecotoxicological risk. *Chemosphere* 84, 1336-1348.
- Vanderford, B.J., Snyder, S.A., (2006). Analysis of Pharmaceuticals in Water by Isotope Dilution Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry. *Environ. Sci. Technol.* 40, 7312-7320.
- Verlicchi, P., Galletti, A., Petrovic, M., Barceló, D., (2010). Hospital effluents as a source of emerging pollutants: an overview of micropollutants and sustainable treatment options. *J. Hydrol.* 389, 416-428
- Verlicchi, P., Al Aukidy, M., Zambello, E., (2012a). Occurrence of pharmaceutical compounds in urban wastewater: removal, mass load and environmental risk after a secondary treatment – a review. *Sci. Total Environ.* 429, 123-155.
- Verlicchi, P., Al Aukidy, M., Galletti, A., Petrovic, M., Barceló, D., (2012b). Hospital effluent: investigation of the concentrations and distribution of pharmaceuticals and environmental risk assessment. *Sci. Total Environ.* 430, 109-118.
- Vermeirssen, E.L.M., Bramaz, N., Hollender, J., Singer, H., Escher, B.I., (2009). Passive sampling combined with ecotoxicological and chemical analysis of pharmaceuticals and biocides- evaluation of three Chemcatcher™ configurations. *Water Res.* 43, 903-914.
- Vermeirssen, E.L.M., Hollender, J., Bramaz, N., Van der Voet, J., Escher, B.I., (2010). Linking toxicity in algal and bacterial assays with chemical analysis in passive samplers deployed in 21 treated sewage effluents. *Environ. Toxicol. Chem.* 29, 2575-2582.
- Vermeirssen, E.L.M., Dietschweiler, C., Escher, B.I., van der Voet, J., Hollender, J., (2012). Transfer kinetics of polar organic compounds over polyethersulfone membranes in the passive samplers POCIS and Chemcatcher. *Environ. Sci. Technol.* 46, 6759-6766.
- Vidal, (2012). Site use.evidal.net Dernière consultation le 24 janvier 2013.
- Vieno, N. M., Tuhkanen, T., Kronberg, L., (2006). Analysis of neutral and basic pharmaceuticals in sewage treatment plants and in recipient rivers using solid phase extraction and liquid chromatography–tandem mass spectrometry detection. *J. Chromatogr. A* 1134, 101-111.
- Vrana, B., Popp, P., Paschke, A., Schüürmann, G., (2001). Membrane-enclosed sorptive coating. An integrative passive sampler for monitoring organic contaminants in water. *Anal. Chem.* 73, 5191–5200.
- Vrana, B., Mills, G.A., Allan, I.J., Dominiak, E., Svensson, K., Knutsson, J., Morrison, G., (2005). Passive sampling techniques for monitoring pollutants in water. *TrAC ou Trends Anal. Chem.* 24(10), 845-868.
- Vrana, B., Mills, G.A., Dominiak, E., Greenwood, R., (2006a). Calibration of the Chemcatcher passive sampler for the monitoring of priority organic pollutants in water. *Environ. Pollut.* 142, 333-343.
- Vrana, B., Paschke, A., Popp, P., (2006b). Calibration and field performance of membrane enclosed sorptive coating for integrative passive sampling of persistent organic pollutants in water. *Environ. Pollut.* 144, 296–307.
- Vroblecky, D.A., (2001). User's Guide for Polyethylene-Based Passive Diffusion Bag Samplers to Obtain Volatile Organic Compounds Concentration in Wells, Part 1. *US Geological Survey Water Resources Investigation Reports 01-4060*. 25 p. <http://costperformance.org/pdf/wrir014060.pdf>
- Part 2. *US Geological Survey Water Resources Investigation Reports 01-4061*. 102 p. <http://sc.water.usgs.gov/publications/pdf/WRIR01-4061.pdf>

- Vroblesky, D.A., Campbell, T.R., (2001). Equilibration Times, Compound Selectivity, and Stability of Diffusion Samplers for Collection of Ground-Water VOC Concentrations. *Adv. Environ. Res.* 5(1), 1 – 12.
- Vroblesky, D.A., Petkewich, M.D., Campbell, T. R., (2002). Field tests of diffusion samplers or inorganic constituents in wells and at a ground-water discharge zone. *U.S Geological Survey Water-Resources investigations Report 02-4031*. 31 p.  
<http://pubs.usgs.gov/wri/wri024031/pdf/wrir02-4031.pdf>
- Vulliet, E., Cren-Olivé, C., et Grenier-Loustalot, M.F. (2011). Occurrence of pharmaceuticals and hormones in drinking water treated from surface waters. *Environ. Chem. Lett.* 9(1), 103-114.
- Waters, (2012). [www.waters.com/webassets/cms/library/docs/lcSP.pdf](http://www.waters.com/webassets/cms/library/docs/lcSP.pdf)
- Watkinson, A.J., Murby, E.J., Kolpin, D.W., Costanzo, S.D., (2009). The occurrence of antibiotics in an urban watershed: From wastewater to drinking water. *Sci. Total Environ.* 407(8), 2711-2723.
- Webb, S., Ternes, T., Gibert, M., Olejniczak, K., (2003). Indirect human exposure to pharmaceuticals via drinking water. *Toxicol. Lett.* 142, 157-167.
- Weissbrodt, D., Kovalova, L., Ort, C., Pazhepurackel, V., Moser, R., Hollender, J., Siegrist, H., Mc Ardell, C.S., (2009). Mass flows of X-ray contrast media and cytostatics in hospital wastewater. *Environ. Sci. Technol.* 43, 4810-4817.
- Wiegel, S., Aulinger, A., Brockmeyer, R., Harms, H., Löffler, J., Reincke, H., Schmidt, R., Stachel, B., von Tümpling, W., Wanke, A., (2004). Pharmaceuticals in the river Elbe and its tributaries. *Chemosphere* 57, 107-126.
- Wunder, D.B., Bosscher, V.A., Cok, R.C., Hozalski, R.M., (2011). Sorption of antibiotics to biofilm. *Water Res.* 45, 2270-2280.
- Xiao, Y., Chang, H., Jia, A., Hu, J., (2008). Trace analysis of quinolone and fluoroquinolone antibiotics from wastewaters by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1214, 100-108.
- Ye, Z., Weinberg, H., Meyer, M., (2007). Trace Analysis of Trimethoprim and Sulfonamide, Macrolide, Quinolone, and Tetracycline Antibiotics in Chlorinated Drinking Water Using Liquid Chromatography Electrospray Tandem Mass Spectrometry. *Anal. Chem.* 79, 1135-1144.
- Zhang, Z., Hibberd, A., Zhou, J.L., (2008). Analysis of emerging contaminants in sewage effluent and river water: comparison between spot and passive sampling. *Anal. Chim. Acta* 607, 37-44.
- Zorita S., Martensson, L., Mathiasson, L., (2009). Occurrence and removal of pharmaceuticals in a municipal sewage treatment system in the south of Sweden. *Sci. Total Environ.* 407, 2760-2770.
- Zuccato, E., Calamari, D., Natangelo, M., Fanelli, R. (2000). Presence of therapeutic drugs in the environment. *Lancet* 355, 1789-1790.
- Zuccato, Ettore, Castiglioni, S., Fanelli, Roberto. (2005). Identification of the pharmaceuticals for human use contaminating the Italian aquatic environment. *J. Hazard. Mater.* 122, 205-209.

# ANNEXES

**Tableau A1-I. Concentrations mesurées dans les affluents de STEP pour 8 molécules sélectionnées (données relevées dans la littérature, exprimées en ng/L).**

Matrice	Pays	Concentrations (ng/L)			Médiane	Référence
		Min.	Max.	Moyenne		
<b>OFLOXACINE</b>						
Affluents 3 STEP	Finlande	30	130			Vieno <i>et al.</i> , 2006
Affluent STEP	Chine	3 520	5 560			Peng <i>et al.</i> , 2006
Affluents 8 STEP	Canada	42	2 148		148	Lee <i>et al.</i> , 2007
Affluents STEP	Chine			1 208		Xiao <i>et al.</i> , 2008
Affluents 3 STEP	Espagne	37	1 095	219		Gros <i>et al.</i> , 2009
Affluents STEP	Espagne	848	5 286	2 275		Rosal <i>et al.</i> , 2010
Affluents 4 STEP	Suède	10	17			Fick <i>et al.</i> , 2011
Affluents 2 STEP	Espagne	202	309			Gros <i>et al.</i> , 2012
Affluents 8 STEP	Chine	440	3 100			Gao <i>et al.</i> , 2012
Affluent STEP	Italie	450	2 200	1 000		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012
Affluents 5 STEP	Espagne		2 200			Martínez-B. <i>et al.</i> , 2012
Affluent STEP	Espagne	290	960		760	Gracia-Lor <i>et al.</i> , 2012
<b>SULFAMÉTHOXAZOLE</b>						
Affluent STEP	Chine	5 450	7 910			Peng <i>et al.</i> , 2006
Affluent STEP	Etats-Unis			2 060		Vanderford et Snyder, 2006
Affluents 5 STEP	Croatie	<150	960		450	Petrovic <i>et al.</i> , 2006
Affluent STEP	Norvège	<4	391	125		Thomas <i>et al.</i> , 2007
Affluent STEP	Australie		3 000		250	Watkinson <i>et al.</i> , 2009
Affluents 2 STEP	Chine	147	355			Li <i>et al.</i> , 2009
Affluent STEP 1	Royaume-Uni	<3	150	29		Kasprzyk-H. <i>et al.</i> , 2009
Affluent STEP 2	Royaume-Uni	20	274	115		Kasprzyk-H. <i>et al.</i> , 2009
Affluent STEP	Luxembourg	13	155			Paillet <i>et al.</i> , 2009
Affluents 3 STEP	Espagne	163	909	354		Gros <i>et al.</i> , 2009
Affluent STEP	France	400	700	600		Mullot, 2009
Affluents STEP	n = 10	20	1 250	340	160	Miège <i>et al.</i> , 2009
Affluents STEP	Espagne	162	530	279		Rosal <i>et al.</i> , 2010
Affluents 12 STEP	Corée	49	410	254	295	Sim <i>et al.</i> , 2011
Affluents 5 STEP	Corée	79	216	120		Behera <i>et al.</i> , 2011
Affluents 4 STEP	Suède	110	1 500			Fick <i>et al.</i> , 2011
Affluent 1 STEP	Espagne			768		Gros <i>et al.</i> , 2012
Affluents 8 STEP	Chine	290	1 000			Gao <i>et al.</i> , 2012
Affluent STEP	Italie	280	740	440		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012
Affluents 5 STEP	Espagne		1 300			Martínez-Buena <i>et al.</i> , 2012
Affluent STEP	Espagne	220	640		450	Gracia-Lor <i>et al.</i> , 2012

Matrice	Pays	Concentrations (ng/L)			Médiane	Référence
		Min.	Max.	Moyenne		
<b>ATÉNOLOL</b>						
Affluents 3 STEP	Finlande	510	800			Vieno <i>et al.</i> , 2006
Affluent STEP	Etats-Unis			3 060		Vanderford et Snyder, 2006
Affluents 5 STEP	Croatie	<50	1 000		230	Petrovic <i>et al.</i> , 2006
Affluent STEP 1	Royaume-Uni	3 090	33 105	12 910		Kasprzyk-H. <i>et al.</i> , 2009
Affluent STEP 2	Royaume-Uni	8 100	25 145	14 220		Kasprzyk-H. <i>et al.</i> , 2009
Affluent STEP	Suède			1 400		Lavén <i>et al.</i> , 2009
Affluent STEP	France	2 200	3 900	3 100		Mulot, 2009
Affluents 3 STEP	Espagne	120	1 310	779		Gros <i>et al.</i> , 2009
Affluents STEP	n = 1			30		Miège <i>et al.</i> , 2009
Affluents STEP	Espagne	660	2 432	1 197		Rosal <i>et al.</i> , 2010
Affluents 5 STEP	Corée	5 113	11 239	7 801		Behera <i>et al.</i> , 2011
Affluents 4 STEP	Suède	330	4 900			Fick <i>et al.</i> , 2011
Affluents 2 STEP	Espagne	2 644	3 856			Gros <i>et al.</i> , 2012
Affluent STEP	Italie	1 800	2 400	2 100		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012
Affluents 5 STEP	Espagne	700	25 000			Martínez-Bueno <i>et al.</i> , 2012
<b>KÉTOPROFÈNE</b>						
Affluents 4 STEP	Espagne	<70	2 100	1 100		Santos <i>et al.</i> , 2005
Affluents 5 STEP	Croatie	150	960		230	Petrovic <i>et al.</i> , 2006
Affluents 4 STEP	Espagne	<20	8 560	1 740		Santos <i>et al.</i> , 2009
Affluent STEP 1	Royaume-Uni	<4	119	28		Kasprzyk-H. <i>et al.</i> , 2009
Affluent STEP 2	Royaume-Uni	620	3 504	1 173		Kasprzyk-H. <i>et al.</i> , 2009
Affluent STEP	Suède			1 200		Lavén <i>et al.</i> , 2009
Affluents STEP	Espagne	500	2 270	1 496		Gros <i>et al.</i> , 2009
Affluent STEP	France		6 100	3 200		Mulot, 2009
Affluents STEP	n = 55	80	5 700	1 030	340	Miège <i>et al.</i> , 2009
Affluents STEP	Espagne		801	441		Rosal <i>et al.</i> , 2010
Affluents 3 STEP	Espagne		1 170			Gracia-Lor <i>et al.</i> , 2010
Affluents 4 STEP	Suède	110	270			Fick <i>et al.</i> , 2011
Affluents 5 STEP	Corée	81	202	286		Behera <i>et al.</i> , 2011
Affluents 2 STEP	Espagne	412	1 128			Gros <i>et al.</i> , 2012
Affluent STEP	Italie	130	190	170		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012
Affluents 3 STEP	Espagne	110	1 170		480	Gracia-Lor <i>et al.</i> , 2012
Affluent STEP	Espagne	250	410		370	Gracia-Lor <i>et al.</i> , 2012

Matrice	Pays	Concentrations (ng/L)			Médiane	Référence
		Min.	Max.	Moyenne		
<b>DICLOFÉNAC</b>						
Affluents 5 STEP	Croatie	50	500		250	Petrovic <i>et al.</i> , 2006
Affluent STEP	Etats-Unis			116		Vanderford et Snyder, 2006
Affluent STEP 1	Royaume-Uni	25	255	70		Kasprzyk-H. <i>et al.</i> , 2009
Affluent STEP 2	Royaume-Uni	60	1 160	260		Kasprzyk-H. <i>et al.</i> , 2009
Affluent STEP	Luxembourg	2	43			Pailler <i>et al.</i> , 2009
Affluents STEP	n = 91	105	4 110	1 340	997	Miège <i>et al.</i> , 2009
Affluents 3 STEP	Espagne	270	1 250	730		Gros <i>et al.</i> , 2009
Affluents 5 STEP	Corée	59	243	131		Behera <i>et al.</i> , 2011
Affluents 4 STEP	Suède	120	7 000			Fick <i>et al.</i> , 2011
Affluents 2 STEP	Espagne	400	440			Gros <i>et al.</i> , 2012
Affluents 3 STEP	Espagne	25	1 490		560	Gracia-Lor <i>et al.</i> , 2012
Affluent STEP	Espagne	<140	740		530	Gracia-Lor <i>et al.</i> , 2012
<b>CARBAMAZÉPINE</b>						
Affluents 3 STEP	Finlande	290	400			Vieno <i>et al.</i> , 2006
Affluents 5 STEP	Croatie	<10	950		400	Petrovic <i>et al.</i> , 2006
Affluent STEP	Etats-Unis			232		Vanderford et Snyder, 2006
Affluent STEP 1	Royaume-Uni	710	2 930	1 695		Kasprzyk-H. <i>et al.</i> , 2009
Affluent STEP 2	Royaume-Uni	105	3 110	950		Kasprzyk-H. <i>et al.</i> , 2009
Affluents 5 STEP	Corée	43	127	72		Behera <i>et al.</i> , 2011
Affluents STEP	n = 64	100	1 900	968	732	Miège <i>et al.</i> , 2009
Affluents 3 STEP	Espagne	37	277	157		Gros <i>et al.</i> , 2009
Affluents 4 STEP	Suède	370	2 600			Fick <i>et al.</i> , 2011
Affluents 2 STEP	Espagne	50	95			Gros <i>et al.</i> , 2012
Affluents 5 STEP	Espagne		160			Martínez-Bueno <i>et al.</i> , 2012
<b>PREDNISOLONE</b>						
Affluents 7 STEP	Chine	1,5	7,5	3		Chang <i>et al.</i> , 2007
Affluents STEP	France	nd				Piram <i>et al.</i> , 2008
Affluent STEP	Japon			17		Kitaichi <i>et al.</i> , 2010
Affluents 2 STEP	Espagne	<20	33			Herrero <i>et al.</i> , 2012
<b>MÉTHYLPREDNISOLONE</b>						
Affluents 7 STEP	Chine	<0,08	2	0,6		Chang <i>et al.</i> , 2007
Affluents 2 STEP	Espagne	<20				Herrero <i>et al.</i> , 2012

**Tableau A1-II. Concentrations mesurées dans les effluents de STEP pour 8 molécules sélectionnées (données relevées dans la littérature, exprimées en ng/L).**

Matrice	Pays	Concentrations (ng/L)			Médiane	Référence
		Min.	Max.	Moyenne		
<b>OFLOXACINE</b>						
Effluents STEP	France	330	510			Andreozzi <i>et al.</i> , 2003
Effluents STEP	Grèce			460		Andreozzi <i>et al.</i> , 2003
Effluents STEP	Italie	290	580			Andreozzi <i>et al.</i> , 2003
Effluents STEP	Suède			120		Andreozzi <i>et al.</i> , 2003
Effluents II <sup>aires</sup> STEP1	Etats-Unis	<30	350		305	Renew et Huang, 2004
Effluents II <sup>aires</sup> STEP2	Etats-Unis	140	260		205	Renew et Huang, 2004
Effluents 8 STEP	Italie	150	1 080			Castiglioni <i>et al.</i> , 2005
Effluents 3 STEP	Finlande	<5,8	10			Vieno <i>et al.</i> , 2006
Effluent STEP	Chine	<80	740			Peng <i>et al.</i> , 2006
Effluents 8 STEP	Canada	32	548		179	Lee <i>et al.</i> , 2007
Effluents STEP	Chine			503		Xiao <i>et al.</i> , 2008
Effluents 3 STEP	Espagne	13	367	95		Gros <i>et al.</i> , 2009
Effluents STEP	Espagne		1 651	816		Rosal <i>et al.</i> , 2010
Effluents 4 STEP	Suède		14			Fick <i>et al.</i> , 2011
Effluents 2 STEP	Espagne	157	191			Gros <i>et al.</i> , 2012
Effluents 8 STEP	Chine	150	1 200			Gao <i>et al.</i> , 2012
Effluent STEP	Italie	220	520	390		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012
Effluents 5 STEP	Espagne	55	2 800			Martínez-B. <i>et al.</i> , 2012
Effluent STEP	Espagne	330	500		440	Gracia-Lor <i>et al.</i> , 2012
<b>SULFAMÉTHOXAZOLE</b>						
Effluents STEP	Allemagne		2 000		400	Hirsch <i>et al.</i> , 1999
Effluents STEP	France	70	90			Andreozzi <i>et al.</i> , 2003
Effluents STEP	Grèce			90		Andreozzi <i>et al.</i> , 2003
Effluents STEP	Italie	10	30			Andreozzi <i>et al.</i> , 2003
Effluents STEP	Suède			20		Andreozzi <i>et al.</i> , 2003
Effluents 8 STEP	Italie	46	320			Castiglioni <i>et al.</i> , 2005
Effluent STEP	Chine	<400	740			Peng <i>et al.</i> , 2006
Effluent STEP	Etats-Unis			5		Vanderford et Snyder, 2006
Effluents 5 STEP	Croatie	<150	800		400	Petrovic <i>et al.</i> , 2006
Effluents 7 STEP	Etats-Unis	98	2 200			Batt <i>et al.</i> , 2008
Effluent STEP	Norvège	<4	211	49		Thomas <i>et al.</i> , 2007
effluents de 7 STEP	Corée	4	407	136		Kim <i>et al.</i> , 2007
Effluent STEP	Australie		200		50	Watkinson <i>et al.</i> , 2009
Effluents 2 STEP	Chine	15	47			Li <i>et al.</i> , 2009
Effluent STEP 1	Royaume-Uni	<3	23	10		Kasprzyk-H. <i>et al.</i> , 2009
Effluent STEP 2	Royaume-Uni	4	44	19		Kasprzyk-H. <i>et al.</i> , 2009
Effluent STEP	Luxembourg	4	39			Pailler <i>et al.</i> , 2009
Effluents 3 STEP	Espagne	13	448	208		Gros <i>et al.</i> , 2009
Effluent STEP	France	200	600	300		Mullot, 2009
Effluents STEP	n = 11	20	320	115	70	Miège <i>et al.</i> , 2009

Matrice	Pays	Concentrations (ng/L)			Médiane	Référence
		Min.	Max.	Moyenne		
<b>SULFAMÉTHOXAZOLE</b>						
Effluents STEP	Espagne	104	370	231		Rosal <i>et al.</i> , 2010
Effluent STEP	Allemagne			509		Nödler <i>et al.</i> , 2010
Effluents 12 STEP	Corée	47	397	175	155	Sim <i>et al.</i> , 2011
Effluents 5 STEP	Corée	20	162	57		Behera <i>et al.</i> , 2011
Effluents 4 STEP	Suède	30	290			Fick <i>et al.</i> , 2011
Effluent 1 STEP	Espagne			222		Gros <i>et al.</i> , 2012
Effluents 8 STEP	Chine	130	460			Gao <i>et al.</i> , 2012
Effluent STEP	Italie	170	240	210		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012
Effluents 5 STEP	Espagne	210	550			Martínez-Bueno <i>et al.</i> , 2012
Effluent STEP	Espagne	40	60		50	Gracia-Lor <i>et al.</i> , 2012
<b>ATÉNOLOL</b>						
Effluents 8 STEP	Italie	27	1 170			Castiglioni <i>et al.</i> , 2005
Effluents 3 STEP	Finlande	40	440			Vieno <i>et al.</i> , 2006
Effluent STEP	Etats-Unis			879		Vanderford et Snyder, 2006
Effluents 5 STEP	Croatie	<50	1 200		280	Petrovic <i>et al.</i> , 2006
Effluents 7 STEP	Etats-Unis	120	960			Batt <i>et al.</i> , 2008
Effluent STEP 1	Royaume-Uni	1 260	7 600	2 870		Kasprzyk-H. <i>et al.</i> , 2009
Effluent STEP 2	Royaume-Uni	1 290	3 170	2 120		Kasprzyk-H. <i>et al.</i> , 2009
Effluent STEP	Suède			1 100		Lavén <i>et al.</i> , 2009
Effluent STEP	France	700	3 600	1 700		Mullot, 2009
Effluents 3 STEP	Espagne	104	1 160	452		Gros <i>et al.</i> , 2009
Effluents STEP	n = 18	10	380	150	150	Miège <i>et al.</i> , 2009
Effluents STEP	Espagne	517	2 438	1 025		Rosal <i>et al.</i> , 2010
Effluent STEP	Allemagne			245		Nödler <i>et al.</i> , 2010
Effluents 5 STEP	Corée	261	5 911	2 771		Behera <i>et al.</i> , 2011
Effluents 4 STEP	Suède	130	920			Fick <i>et al.</i> , 2011
Effluents 2 STEP	Espagne	16	822			Gros <i>et al.</i> , 2012
Effluent STEP	Italie	550	980	730		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012
Effluents 5 STEP	Espagne	1 100	15 000			Martínez-Bueno <i>et al.</i> , 2012
<b>KÉTOPROFÈNE</b>						
Effluents 5 STEP	Allemagne		380		200	Ternes, 1998
Effluents STEP	France		1 620			Andreozzi <i>et al.</i> , 2003
Effluents 4 STEP	Espagne	<70	1 760	980		Santos <i>et al.</i> , 2005
Effluents 5 STEP	Croatie	200	750		200	Petrovic <i>et al.</i> , 2006
Effluents 3 STEP	Taiwan	330	700			Chen <i>et al.</i> , 2008
effluents STEP	France	22	1 080			Togola et Budzinski, 2008
Effluents 4 STEP	Espagne	<10	3 920	840		Santos <i>et al.</i> , 2009
Effluent STEP 1	Royaume-Uni	<3	33	16		Kasprzyk-H. <i>et al.</i> , 2009
Effluent STEP 2	Royaume-Uni	<2	269	170		Kasprzyk-H. <i>et al.</i> , 2009
Effluent STEP	Suède			660		Lavén <i>et al.</i> , 2009
Effluents STEP	Espagne	<7	690	290		Gros <i>et al.</i> , 2009
Effluent STEP	France		900	300		Mullot, 2009
Effluents STEP	n = 53	40	1 620	325	210	Miège <i>et al.</i> , 2009

Matrice	Pays	Concentrations (ng/L)			Médiane	Référence
		Min.	Max.	Moyenne		
<b>KÉTOPROFÈNE</b>						
Effluents STEP	Espagne	277	539	392		Rosal <i>et al.</i> , 2010
Effluents 3 STEP	Espagne		620			Gracia-Lor <i>et al.</i> , 2010
Effluents 4 STEP	Suède	18	220			Fick <i>et al.</i> , 2011
Effluents 5 STEP	Corée		37	12		Behera <i>et al.</i> , 2011
Effluents 2 STEP	Espagne	31	560			Gros <i>et al.</i> , 2012
Effluent STEP	Italie	56	110	85		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012
Effluents 5 STEP	Espagne	12	80			Martínez-Bueno <i>et al.</i> , 2012
Effluents 3 STEP	Espagne	150	620		300	Gracia-Lor <i>et al.</i> , 2012
Effluent STEP	Espagne	120	420		330	Gracia-Lor <i>et al.</i> , 2012
<b>DICLOFÉNAC</b>						
Effluents 5 STEP	Allemagne		2 100		800	Ternes, 1998
Effluents STEP	France	250	410			Andreozzi <i>et al.</i> , 2003
Effluents STEP	Grèce			890		Andreozzi <i>et al.</i> , 2003
Effluents STEP	Italie	470	5 450			Andreozzi <i>et al.</i> , 2003
Effluents STEP	Suède			n.d.		Andreozzi <i>et al.</i> , 2003
Effluent de STEP	Suisse	100	700			Öllers <i>et al.</i> , 2001
Effluents 5 STEP	Croatie	<50	500		200	Petrovic <i>et al.</i> , 2006
Effluent STEP	Etats-Unis			< 0,5		Vanderford et Snyder, 2006
effluents de 7 STEP	Corée	9	127	40		Kim <i>et al.</i> , 2007
Effluents 3 STEP	Taiwan	<2	30			Chen <i>et al.</i> , 2008
effluents STEP	France	210	485			Togola et Budzinski, 2008
Effluents 3 STEP	Espagne	10	640	323		Gros <i>et al.</i> , 2009
Effluent STEP 1	Royaume-Uni	30	140	100		Kasprzyk-H. <i>et al.</i> , 2009
Effluent STEP 2	Royaume-Uni	6	500	180		Kasprzyk-H. <i>et al.</i> , 2009
Effluent STEP	Luxembourg	1	78			Pailler <i>et al.</i> , 2009
Effluents STEP	n = 101	35	1 950	680	420	Miège <i>et al.</i> , 2009
Effluent STEP	Allemagne			1 492		Nödler <i>et al.</i> , 2010
Effluents 5 STEP	Corée	13	49	24		Behera <i>et al.</i> , 2011
Effluents 4 STEP	Suède	280	3 900			Fick <i>et al.</i> , 2011
Effluents 2 STEP	Espagne	34	376			Gros <i>et al.</i> , 2012
Effluents 5 STEP	Espagne	80	3 500			Martínez-Bueno <i>et al.</i> , 2012
Effluents 3 STEP	Espagne	60	740		330	Gracia-Lor <i>et al.</i> , 2012
Effluent STEP	Espagne	210	620		340	Gracia-Lor <i>et al.</i> , 2012
<b>CARBAMAZÉPINE</b>						
Effluents 5 STEP	Allemagne		6 300		2100	Ternes, 1998
Effluent de STEP	Suisse	100	700			Öllers <i>et al.</i> , 2001
Effluents STEP	France	980	1 200			Andreozzi <i>et al.</i> , 2003
Effluents STEP	Grèce			1 030		Andreozzi <i>et al.</i> , 2003
Effluents STEP	Italie	300	500			Andreozzi <i>et al.</i> , 2003
Effluents STEP	Suède			870		Andreozzi <i>et al.</i> , 2003
Effluents 6 STEP	Italie	33	1 320			Castiglioni <i>et al.</i> , 2005
Effluents 3 STEP	Finlande	380	470			Vieno <i>et al.</i> , 2006
Effluents 5 STEP	Croatie	<10	600		360	Petrovic <i>et al.</i> , 2006

Matrice	Pays	Concentrations (ng/L)			Médiane	Référence
		Min.	Max.	Moyenne		
<b>CARBAMAZÉPINE</b>						
Effluent STEP	Etats-Unis			187		Vanderford et Snyder, 2006
Effluents 7 STEP	Corée	73	730	226		Kim <i>et al.</i> , 2007
Effluents 7 STEP	Etats-Unis	70	800			Batt <i>et al.</i> , 2008
Effluents 3 STEP	Taiwan	290	960			Chen <i>et al.</i> , 2008
effluents STEP	France	158	293			Togola et Budzinski, 2008
Effluents 3 STEP	Espagne	114	277	198		Gros <i>et al.</i> , 2009
Effluent STEP 1	Royaume-Uni	645	4 595	2 500		Kasprzyk-H. <i>et al.</i> , 2009
Effluent STEP 2	Royaume-Uni	150	2 325	825		Kasprzyk-H. <i>et al.</i> , 2009
Effluents STEP	n = 63	150	2 300	675	520	Miège <i>et al.</i> , 2009
Effluent de STEP	Allemagne			1 429		Nödler <i>et al.</i> , 2010
Effluents 5 STEP	Corée	40	74	55		Behera <i>et al.</i> , 2011
Effluents 4 STEP	Suède	460	1 100			Fick <i>et al.</i> , 2011
Effluents 2 STEP	Espagne	13	160			Gros <i>et al.</i> , 2012
Effluents 5 STEP	Espagne	85	270			Martínez-Bueno <i>et al.</i> , 2012
<b>PREDNISOLONE</b>						
Effluents 7 STEP	Chine	0,5	0,7	0,56		Chang <i>et al.</i> , 2007
Effluents 7 STEP	Etats-Unis	nd				Batt <i>et al.</i> , 2008
Effluents STEP	France	nd				Piram <i>et al.</i> , 2008
Effluent STEP	Japon			nd		Kitaichi <i>et al.</i> , 2010
Effluents 2 STEP	Espagne	nd				Herrero <i>et al.</i> , 2012
<b>MÉTHYLPREDNISOLONE</b>						
Effluents 7 STEP	Chine	<0,02				Chang <i>et al.</i> , 2007
Effluents 2 STEP	Espagne	nd				Herrero <i>et al.</i> , 2012

**Tableau A1-III. Concentrations mesurées dans les eaux de surface pour 8 molécules sélectionnées (données relevées dans la littérature, exprimées en ng/L).**

Matrice	Pays	Concentrations (ng/L)			Médiane	Référence
		Min.	Max.	Moyenne		
<b>OFLOXACINE</b>						
rivière (7 sites)	Italie		37		33	Zuccato <i>et al.</i> , 2005
rivière	Canada	5	57			Chen <i>et al.</i> , 2006
rivière	Chine	150	535			Xiao <i>et al.</i> , 2008
rivière	France		55	30	30	Tamtam <i>et al.</i> , 2008
n = 1	France			3		Anses, 2009
lacs		2 000	11 000			Fick <i>et al.</i> , 2009
rivière en amont STEP	Inde	180	910			Fick <i>et al.</i> , 2009
rivière en aval STEP		600	10 000			Fick <i>et al.</i> , 2009
15 rivières	Espagne	0	50	11		Gros <i>et al.</i> , 2009
rivières en aval STEP	Espagne	32	88		325	Valcárcel <i>et al.</i> , 2011
rivières		20	33			Gros <i>et al.</i> , 2012
eau de mer	Espagne			2		Gros <i>et al.</i> , 2012
réservoir				6		Gros <i>et al.</i> , 2012

Matrice	Pays	Concentrations (ng/L)			Médiane	Référence
		Min.	Max.	Moyenne		
<b>SULFAMÉTHOXAZOLE</b>						
rivières	Allemagne		480		30	Hirsch <i>et al.</i> , 1999
139 cours d'eau	Etats-Unis		1 900		150	Kolpin <i>et al.</i> , 2002
Rivière	Allemagne	<30	70			Wiegel <i>et al.</i> , 2004
rivière	Etats-Unis			6		Vanderford et Snyder, 2006
rivière	Canada	2	48			Chen <i>et al.</i> , 2006
rivière	Pologne	26	60			Kasprzyk-H. <i>et al.</i> , 2007
3 rivières	Corée	2	36	20		Kim <i>et al.</i> , 2007
rivière	Etats-Unis			140		Batt <i>et al.</i> , 2008
rivière	France	40	140			Tamtam <i>et al.</i> , 2008
6 rivières	Australie		2 000		8	Watkinson <i>et al.</i> , 2009
rivière	Royaume-Uni	<0,5	8	2		Kasprzyk-H. <i>et al.</i> , 2009
rivière	Royaume-Uni	<0,5	4	1		Kasprzyk-H. <i>et al.</i> , 2009
n = 17	France	0,2	5			Anses, 2009
15 rivières	Espagne	1	50	11		Gros <i>et al.</i> , 2009
rivière	Luxembourg	1	22			Pailler <i>et al.</i> , 2009
122 rivières, cours d'eau	Europe		4 070	76	15	Loos <i>et al.</i> , 2009
rivière	Allemagne			93		Nödler <i>et al.</i> , 2010
rivière (juin)	Chine	5	14		7	Jiang <i>et al.</i> , 2011
rivière (décembre)	Chine	17	55		28	Jiang <i>et al.</i> , 2011
rivières et lacs (n = 125)	Canada		284		0,2	Kleywegt <i>et al.</i> , 2011
rivières en aval STEP	Espagne	49	552		180	Valcárcel <i>et al.</i> , 2011
rivière (n = 6 sites)	Suède	50	620			Fick <i>et al.</i> , 2011
rivière (n = 3 sites)	Suède	20	150			Fick <i>et al.</i> , 2011
rivières	Espagne	10	80			Gros <i>et al.</i> , 2012
eau de mer	Espagne			9		Gros <i>et al.</i> , 2012
<b>ATÉNOLOL</b>						
2 rivières	Italie	50	240			Zuccato <i>et al.</i> , 2000
rivière (7 sites)	Italie		42		17	Zuccato <i>et al.</i> , 2005
rivière	Finlande	12	25			Vieno <i>et al.</i> , 2006
rivière	Espagne	<10	250	72		Gros <i>et al.</i> , 2006
rivière	Etats-Unis			6		Vanderford et Snyder, 2006
rivière	Royaume-Uni	3	60			Kasprzyk-H. <i>et al.</i> , 2007
rivière	Pologne	3	22			Kasprzyk-H. <i>et al.</i> , 2007
rivière	Etats-Unis			35		Batt <i>et al.</i> , 2008
rivière	Royaume-Uni	5	258	63		Kasprzyk-H. <i>et al.</i> , 2009
rivière	Royaume-Uni	190	560	388		Kasprzyk-H. <i>et al.</i> , 2009
rivière	Royaume-Uni	<1	150	50		Kasprzyk-H. <i>et al.</i> , 2009
rivière	Royaume-Uni	103	510	275		Kasprzyk-H. <i>et al.</i> , 2009
n = 16	France	0,2	34			Anses, 2009
15 rivières	Espagne		27	9		Gros <i>et al.</i> , 2009
rivière	Allemagne			66		Nödler <i>et al.</i> , 2010
rivière (n = 12)	Espagne		900	470		Huerta-Fontela <i>et al.</i> , 2011
rivière (n = 6 sites)	Suède	11	390			Fick <i>et al.</i> , 2011
rivière (n = 5 sites)	Suède	24	360			Fick <i>et al.</i> , 2011
rivières	Espagne	6	26			Gros <i>et al.</i> , 2012
eau de mer	Espagne			6		Gros <i>et al.</i> , 2012

Matrice	Pays	Concentrations (ng/L)			Médiane	Référence
		Min.	Max.	Moyenne		
<b>KÉTOPROFÈNE</b>						
rivières	Allemagne		120		n.d.	Ternes, 1998
rivière	Canada	110	620			Chen <i>et al.</i> , 2008
rivière	France	0,7	15			Togola et Budzinski, 2008
rivière	Royaume-Uni	<0,5	7	2		Kasprzyk-H. <i>et al.</i> , 2009
rivière	Royaume-Uni	<0,5	12	4		
n = 9	France	0,5	22			Anses, 2009
122 rivières, cours d'eau	Europe		240	10	0	Loos <i>et al.</i> , 2009
rivière (n = 3 sites)	Suède	13	42			Fick <i>et al.</i> , 2011
rivière (n = 5 sites)		13	110			Fick <i>et al.</i> , 2011
<b>DICLOFÉNAC</b>						
rivières	Allemagne		1 200		150	Ternes, 1998
	Brésil	20	60			Stumpf <i>et al.</i> , 1999
Lacs	Suisse		10			Öllers <i>et al.</i> , 2001
Rivières	Suisse	20	150			Öllers <i>et al.</i> , 2001
Rivière	Allemagne	10	50			Wiegel <i>et al.</i> , 2004
	Canada			21		Chen <i>et al.</i> , 2006
rivière	Espagne	<5	60	30		Gros <i>et al.</i> , 2006
3 rivières	Corée	1	7	3		Kim <i>et al.</i> , 2007
rivière	Taiwan	24	62			Chen <i>et al.</i> , 2008
rivière	France	1,4	33			Togola et Budzinski, 2008
n = 18	France	0,2	49			Anses, 2009
rivière	Royaume-Uni	<0,5	85	12		Kasprzyk-H. <i>et al.</i> , 2009
rivière	Royaume-Uni	9	40	24		
rivière	Royaume-Uni	<0,5	260	50		Kasprzyk-H. <i>et al.</i> , 2009
rivière	Royaume-Uni	9	119	30		
rivière	Luxembourg	1	55			Pailler <i>et al.</i> , 2009
rivière	Allemagne			156		Nödler <i>et al.</i> , 2010
15 rivières	Espagne	7	219	51		Gros <i>et al.</i> , 2009
rivière (n = 4 sites)	Suède	20	230			Fick <i>et al.</i> , 2011
rivière (n = 4 sites)	Suède	30	880			Fick <i>et al.</i> , 2011
rivières	Espagne	16	52			Gros <i>et al.</i> , 2012
eau de mer	Espagne			4		Gros <i>et al.</i> , 2012

Matrice	Pays	Concentrations (ng/L)			Médiane	Référence
		Min.	Max.	Moyenne		
<b>CARBAMAZÉPINE</b>						
Rivières	Allemagne		1 100		250	Ternes, 1998
Lacs		35	60			Öllers <i>et al.</i> , 2001
Rivières	Suisse	30	250			Öllers <i>et al.</i> , 2001
Rivière	Allemagne	<30	140			Wiegel <i>et al.</i> , 2004
rivière (7 sites)	Italie		34		23	Zuccato <i>et al.</i> , 2005
Rivière	Canada	1	94			Chen <i>et al.</i> , 2006
Rivière	Finlande	20	65			Vieno <i>et al.</i> , 2006
Rivière	Espagne	<2	110	30		Gros <i>et al.</i> , 2006
Rivière	Etats-Unis			6		Vanderford et Snyder, 2006
rivière	Royaume-Uni	1	9			Kasprzyk-H. <i>et al.</i> , 2007
rivière	Pologne	310	795			Kasprzyk-H. <i>et al.</i> , 2007
Rivière	Etats-Unis		600			Stackelberg <i>et al.</i> , 2007
3 rivières	Corée	5	61	25		Kim <i>et al.</i> , 2007
rivière	Taiwan	<0,5	120			Chen <i>et al.</i> , 2008
rivière	Etats-Unis			20		Batt <i>et al.</i> , 2008
rivière	France	1,4	57			Togola et Budzinski, 2008
122 rivières, cours d'eau n = 20	Europe		11 560	250	75	Loos <i>et al.</i> , 2009
rivière	France	0,1	42			Anses, 2009
rivière	Royaume-Uni	1	27	11		Kasprzyk-H. <i>et al.</i> , 2009
rivière		70	330	200		
rivière	Royaume-Uni	<0,5	495	140		Kasprzyk-H. <i>et al.</i> , 2009
rivière		650	185	30		
15 rivières	Espagne	1	60	20		Gros <i>et al.</i> , 2009
Rivière	Allemagne			265		Nödler <i>et al.</i> , 2010
rivière (n = 12)	Espagne		54	12		Huerta-Fontela <i>et al.</i> , 2011
rivières et lacs (n = 125)	Canada		750		3,0	Kleywegt <i>et al.</i> , 2011
rivières (aval STEP)	Espagne	112	3 000		455	Valcárcel <i>et al.</i> , 2011
rivière (n = 6 sites)		5	550			Fick <i>et al.</i> , 2011
rivière (n = 5 sites)	Suède	30	760			Fick <i>et al.</i> , 2011
rivières		8	41			Gros <i>et al.</i> , 2012
eau de mer	Espagne			8		Gros <i>et al.</i> , 2012
<b>PREDNISOLONE</b>						
rivières	Hongrie	<0,04	0,58			Tölgyesi <i>et al.</i> , 2010

**Tableau A1-IV. Concentrations mesurées dans les eaux souterraines pour 8 molécules sélectionnées (données relevées dans la littérature, exprimées en ng/L).**

	Pays		Concentrations (ng/L)			Référence
			Min.	Max.	Médiane	
<b>SMX</b>	Allemagne	n = 11		470		Hirsch <i>et al.</i> , 1999
	Allemagne			410		Sacher <i>et al.</i> , 2001
	Etats-Unis	n = 32		1 100		Barnes <i>et al.</i> , 2008
	France		0,2	7		Anses, 2009
	Etats-Unis			170	160	Fram et Belitz, 2011
<b>ATE</b>	France	n = 4	0,5	13		Anses, 2009
<b>KETO</b>	Allemagne			30		Heberber, 2002
	France	n = 16	0,2	9		Anses, 2009
<b>DICLO</b>	Allemagne	n = 4		590		Sacher <i>et al.</i> , 2001
	Allemagne			380		Heberber, 2002
	France	n = 6		3		Togola et Budzinski, 2008
	France	n = 14	0,2	94		Anses, 2009
<b>CARBA</b>	Allemagne	n = 13		900		Sacher <i>et al.</i> , 2001
	France	n = 34	0,1	23		Anses, 2009
	Etats-Unis			420	40	Fram et Belitz, 2011

**Tableau A1-V. Concentrations mesurées dans les EDCH pour 8 molécules sélectionnées (données relevées dans la littérature, exprimées en ng/L).**

	Pays	Concentrations (ng/L)				Référence
		Min.	Max.	Moyenne	Médiane	
<b>OFLO</b>	Canada	0,7	2			Chen <i>et al.</i> , 2006
	Suède	< 10	22			Fick <i>et al.</i> , 2011
<b>SMX</b>	Canada	0,3	0,5			Chen <i>et al.</i> , 2006
	Etats-Unis	3	3,4			Ye <i>et al.</i> , 2007
	France			0,8		Vulliet <i>et al.</i> , 2011
	Canada		2			Kleywegt <i>et al.</i> , 2011
	Suède			< 5		Fick <i>et al.</i> , 2011
	Espagne			1		Gros <i>et al.</i> , 2012
<b>ATE</b>	France	0,4	7			Anses, 2009
	Etats-Unis			< 0,25		Vanderford et Snyder, 2006
	Espagne		23	12		Huerta-Fontela <i>et al.</i> , 2011
	Suède			< 5		Fick <i>et al.</i> , 2011
<b>KETO</b>	France	0,6	7			Anses, 2009
	France		3			Togola et Budzinski, 2008
	Suède			< 10		Fick <i>et al.</i> , 2011
<b>DICLO</b>	Allemagne		6			Webb <i>et al.</i> , 2003
	France	0,2	1			Anses, 2009
	France		2,5			Togola et Budzinski, 2008
	Suède	< 10	140			Fick <i>et al.</i> , 2011
<b>CARBA</b>	Allemagne		30,0			Webb <i>et al.</i> , 2003
	Canada			24		Tauber, 2003
	Canada	0,8	135			Chen <i>et al.</i> , 2006
	Etats-Unis			258		Stackelberg <i>et al.</i> , 2004
	Etats-Unis			140		Stackelberg <i>et al.</i> , 2007
	France		43			Togola et Budzinski, 2008
	France	1,0	32			Anses, 2009
	Canada		600		0,2	Kleywegt <i>et al.</i> , 2011
	Suède	2	19			Fick <i>et al.</i> , 2011
	Espagne			2		Gros <i>et al.</i> , 2012

Tableau A2-I. Concentrations en médicaments mesurées dans les effluents hospitaliers selon la classification ATC (données relevées dans la littérature, exprimées en ng/L).

Classe ATC	Composés	Pays	Concentrations (ng/L)			Médiane	Référence
			Min.	Max.	Moyenne		
<b>A</b> <b>A02</b> <b>Antagonistes des récepteurs</b>	Famotidine	Italie	87	290	160		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
		Italie	35	48	42		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
		Italie	75	130	100		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
	Ranitidine	Italie	240	2 200	1 500		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
		Italie	1 100	1 500	1 300		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
		Italie	1 400	4 100	3 000		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
<b>C</b> <b>C03</b> <b>Diurétiques</b>	Furosemide	Italie	11 000	18 000	14 000		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
		Italie	6 400	7 700	7 100		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
		Italie	5 300	6 300	5 800		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
<b>C07</b> <b><math>\beta</math>-bloquants</b>	Aténolol	Espagne	100	12 200	3 400	1 607	Gómez <i>et al.</i> , 2006
		Taiïwan					Lin <i>et al.</i> , 2008
		France	900	4 000	1 900		Mullot, 2009
		France	800	14 500	4 100		Mullot, 2009
		France	1 500	6 200	3 600		Mullot, 2009
		Suisse			2 315		Kovalova <i>et al.</i> , 2012
		Italie	3 500	6 200	5 100		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
		Italie	2 200	2 600	2 400		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
		Italie	5 100	6 600	5 800		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
	Métoprolol	Norvège	419	2 232	1 072	951 3 408	Thomas <i>et al.</i> , 2007
		Norvège	455	25 097	5 811		Thomas <i>et al.</i> , 2007
		Suisse			1 325		Kovalova <i>et al.</i> , 2012
		Italie	580	990	830		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
		Italie	510	970	740		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
		Italie	860	1 200	1 100		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
	Propranolol	Espagne	200	6 500	1 350	54	Gómez <i>et al.</i> , 2006
		Taiïwan		225			Lin <i>et al.</i> , 2009
		Suisse			116		Kovalova <i>et al.</i> , 2012
		Italie		51	23		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
		Italie	76	94	85		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
Italie		30	61	43	Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b		
Sotalol	Italie	3 800	5 900	4 800		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b	
	Italie	350	610	480		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b	
	Italie	3 300	6 700	5 100		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b	
<b>C10</b> <b>Régulateur des lipides</b>	Atorvastatine	Italie	62	100	83		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
		Italie	80	170	130		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
		Italie	240	310	270		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
	Bezafibrate	Italie	57	2 900	950		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
	Mevastatine	Italie	380	2 000	1 100		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
		Italie	450	530	490		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
		Italie	68	200	150		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
	Pravastatine	Italie	190	1 100	620		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
		Italie	64	80	77		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
Italie		91	270	170		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b	

Classe ATC	Composés	Pays	Concentrations (ng/L)			Médiane	Référence	
			Min.	Max.	Moyenne			
<b>D</b> <b>D07</b>	Methylprednisolone	France Suisse	600	2 100	1 600 1 420		Mullot, 2009 Kovalova et al., 2012	
	Prednisolone	Pays-Bas	315	1 918			Schriks et al., 2010	
<b>J</b> <b>J01A</b> <b>Cyclines</b>	Chlortétracycline	Norvège		69	11		Thomas et al., 2007	
		Taiwan		11			Lin et al., 2009	
		Italie	20	60	40		Verlicchi et al., 2012b	
		Italie	63	94	77		Verlicchi et al., 2012b	
	Doxycycline	Suède	600	6 700			Lindberg et al., 2004	
		Norvège		403	124		Thomas et al., 2007	
		Norvège		336	72		Thomas et al., 2007	
		Australie		200	130		Watkinson et al., 2009	
		Italie	100	270	170		Verlicchi et al., 2012b	
		Italie	56	97	78		Verlicchi et al., 2012b	
	Oxytétracycline	Norvège		3 743	750		Thomas et al., 2007	
		Norvège		2 294	435		Thomas et al., 2007	
		Australie		200	130		Watkinson et al., 2009	
Taiwan			14		3	Lin et al., 2009		
Italie		300	1 300	780		Verlicchi et al., 2012b		
Italie		74	100	89		Verlicchi et al., 2012b		
Tétracycline	Norvège		1 537	519	210	Thomas et al., 2007		
	Norvège		4 178	1 385	1 252	Thomas et al., 2007		
	Taiwan		455		89	Lin et al., 2009		
	Italie		26	14		Verlicchi et al., 2012b		
	Italie		33	17		Verlicchi et al., 2012b		
<b>J01C</b> <b>Pénicillines</b>	Amoxicilline	Australie		900		90	Watkinson et al., 2009	
	Ampicilline	Taiwan		5 080		21	Lin et al., 2009	
	Pénicilline	Australie		10			Watkinson et al., 2009	
<b>J01D</b> <b>Céphalosporines</b>	Céphalexine	Australie		10 000		4 100	Watkinson et al., 2009	
		Taiwan				2 457	Lin et al., 2008	
<b>J01E</b> <b>Sulfonamidés et triméthoprime</b>	Sulfadiazine	Chine	48	253			Chang et al., 2010	
		Suisse			1 896		Kovalova et al., 2012	
		Italie	29	33	32		Verlicchi et al., 2012b	
		Italie	77	120	100		Verlicchi et al., 2012b	
		Italie	270	380	330		Verlicchi et al., 2012b	
	Sulfaméthoxazole	Allemagne			6 000		1 000	Ohlsen et al., 2003
		Suède	400	12 800				Lindberg et al., 2004
		Etats-Unis	400	2 100				Brown et al., 2006
		Norvège		1 375	404	260		Thomas et al., 2007
		Norvège		4 107	1 389	1 076		Thomas et al., 2007
		Australie		300	100			Watkinson et al., 2009
Taiwan			7 350		1 335		Lin et al., 2009	
Chine		195	1 060				Chang et al., 2010	
Corée			25 300			Sim et al., 2011		
France			2 100	600		Mullot, 2009		
France	1 000	6 500	3 100			Mullot, 2009		
France	1 700	6 100	4 000			Mullot, 2009		
Suisse				3 476		Kovalova et al., 2012		

Classe ATC	Composés	Pays	Concentrations (ng/L)			Médiane	Référence	
			Min.	Max.	Moyenne			
<b>J01E</b> suite	Sulfaméthoxazole	Italie	3 000	6 500	4 200		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b	
		Italie	900	2 700	1 800		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b	
		Italie	940	3 400	2 000		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b	
	Triméthopri- me	Allemagne			6 000	2 000		Ohlsen <i>et al.</i> , 2003
		Suède		600	7 600			Lindberg <i>et al.</i> , 2004
		Etats-Unis		2 900	5 000			Brown <i>et al.</i> , 2006
		Espagne		10	30	25		Gomez <i>et al.</i> , 2006
		Norvège		50	14 993	4 302	1 813	Thomas <i>et al.</i> , 2007
		Norvège			11 899	3 896	2 668	Thomas <i>et al.</i> , 2007
		Taiwan					1 040	Lin <i>et al.</i> , 2008
		Australie			300	300		Watkinson <i>et al.</i> , 2009
		Chine		61	174			Chang <i>et al.</i> , 2010
		Corée		28	7 260	1 620	229	Sim <i>et al.</i> , 2011
		Suisse				930		Kovalova <i>et al.</i> , 2012
		Italie		800	1 800	1 200		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
Italie		450	860	650		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b		
Italie		68	360	180		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b		
<b>J01F</b> <b>Macrolides,</b> <b>lincosamides</b>	Erythromycine	Allemagne		27 000		1 000	Ohlsen <i>et al.</i> , 2003	
		Espagne		10	30	19	Gomez <i>et al.</i> , 2006	
		Corée		4	858	330	128	Sim <i>et al.</i> , 2011
		Chine		13	261			Chang <i>et al.</i> , 2010
		Suisse				188*		Kovalova <i>et al.</i> , 2012
		Italie		60	320	160		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
		Italie		80	86	82		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
		Italie		91	230	160		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
	Erythromycine-H <sub>2</sub> O	Allemagne			83 000		23 000	Ohlsen <i>et al.</i> , 2003
		Taiwan			6 110		938	Lin <i>et al.</i> , 2009
		Chine		448	827			Chang <i>et al.</i> , 2010
	Roxithromycine	Australie			400	50		Watkinson <i>et al.</i> , 2009
		Chine		1 190	2 189			Chang <i>et al.</i> , 2010
		Italie		20	140	79		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
	Clindamycine	Australie			90		4	Watkinson <i>et al.</i> , 2009
Taiwan						341	Lin <i>et al.</i> , 2008	
Lincomycine	Suisse				983		Kovalova <i>et al.</i> , 2012	
	Australie			1 700		6	Watkinson <i>et al.</i> , 2009	
	Chine		63	174			Chang <i>et al.</i> , 2010	
	Corée		4 570	4 820	4 690		Sim <i>et al.</i> , 2011	
<b>J01M</b> <b>Quinolones</b>	Ciprofloxacine	Allemagne			51 000		2 000	Ohlsen <i>et al.</i> , 2003
		Suède		3 600	101 000			Lindberg <i>et al.</i> , 2004
		Etats-Unis		850	2 000			Brown <i>et al.</i> , 2006
		Norvège			54 049	23 336	24 030	Thomas <i>et al.</i> , 2007
		Norvège			39 843	15 531	14 028	Thomas <i>et al.</i> , 2007
		Vietnam		1 100	44 000			Duong <i>et al.</i> , 2008
		Brésil		19 000	155 000	59 500		Martins <i>et al.</i> , 2008
		Australie			15 000		2 500	Watkinson <i>et al.</i> , 2009
		Portugal		1 554	2 893			Seifrtová <i>et al.</i> , 2008
		Portugal		726	2 927			Seifrtová <i>et al.</i> , 2008
		Suède		3 300	9 300			Zorita <i>et al.</i> , 2009

Classe ATC	Composés	Pays	Concentrations (ng/L)			Médiane	Référence
			Min.	Max.	Moyenne		
<b>J01M</b> <b>Quinolones</b>	Ciprofloxacine	Chine	11	217		1 210	Chang <i>et al.</i> , 2010
		Corée	460	5 030	1 980		Sim <i>et al.</i> , 2011
		France	6 700	20 400	12 300		Mullot, 2009
		France	13 500	95 600	34 900		Mullot, 2009
		France	7 100	22 000	14 800		Mullot, 2009
		Suisse			32 000		Kovalova <i>et al.</i> , 2012
		Italie	10 000	15 000	12 000		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
		Italie	1 400	1 900	1 600		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
		Italie	15 000	26 000	21 000		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
	Loméfloxacin	Chine	190	1 162	-		Chang <i>et al.</i> , 2010
	Norfloxacine	Allemagne			44 000		Ohlsen <i>et al.</i> , 2003
		Australie			200	90	Watkinson <i>et al.</i> , 2009
		Portugal	135	229			Seifrtová <i>et al.</i> , 2008
		Portugal	89	334			Seifrtová <i>et al.</i> , 2008
		Suède				22	Zorita <i>et al.</i> , 2009
		Chine	136	1 620			Chang <i>et al.</i> , 2010
		Suisse				5 933	Kovalova <i>et al.</i> , 2012
		Italie	40	100	70		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
		Italie	23	44	34		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
	Italie	220	510	350		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b	
Ofloxacine	Allemagne			31 000		Ohlsen <i>et al.</i> , 2003	
	Suède	200	7 600			Lindberg <i>et al.</i> , 2004	
	Etats-Unis	25 500	35 500			Brown <i>et al.</i> , 2006	
	Taiwan					Lin <i>et al.</i> , 2008	
	Portugal	353	3 008			Seifrtová <i>et al.</i> , 2008	
	Portugal	1 585	9 452			Seifrtová <i>et al.</i> , 2008	
	Suède	58	840			Zorita <i>et al.</i> , 2009	
	Chine	1 600	4 240			Chang <i>et al.</i> , 2010	
	Italie	13 000	22 000	19 000		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b	
	Italie	3 300	4 100	3 700		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b	
	Italie	25 000	37 000	31 000		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b	
<b>J01X</b> <b>Imidazoles</b>	Métronidazole	Suède	100	90 200		1 591	Lindberg <i>et al.</i> , 2004
		Espagne	1 800	9 400	5 900		Gomez <i>et al.</i> , 2006
		Taiwan					Lin <i>et al.</i> , 2008
		Suisse			3 388		Kovalova <i>et al.</i> , 2012
		Italie	330	1 640	720		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
		Italie	260	390	330		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
		Italie	850	1 100	960		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
<b>L</b> <b>L01</b> <b>anticancéreux</b>	Cyclophosphamide	Allemagne			146		Steger-Hartmann <i>et al.</i> , 1996
		Allemagne	19	4 500			Steger-Hartmann <i>et al.</i> , 1997
		Norvège			21		Thomas <i>et al.</i> , 2007
		France	300	900			Catastini <i>et al.</i> , 2009
		France		1 600	200		Mullot, 2009
		France		2 000	600		Mullot, 2009
		France		1 300	200		Mullot, 2009
		France		3 600	1 500		Mullot, 2009
		France		2 200	1 300		Mullot, 2009
		Suisse			161		Kovalova <i>et al.</i> , 2012

Classe ATC	Composés	Pays	Concentrations (ng/L)			Médiane	Référence	
			Min.	Max.	Moyenne			
<b>L01</b> anticancéreux suite	Ifosfamide	Allemagne			24		Steger-Hartmann <i>et al.</i> , 1996	
		Allemagne		1 914		109	Kummerer <i>et al.</i> , 1997	
		Norvège		338	56	12	Thomas <i>et al.</i> , 2007	
		Norvège		291	44	5	Thomas <i>et al.</i> , 2007	
		France	200	900			Catastini <i>et al.</i> , 2009	
	Suisse			895			Kovalova <i>et al.</i> , 2012	
	5-fluorouracil	Autriche	20 000	122 000				Mahnik <i>et al.</i> , 2004
		Autriche	11 500	122 000	55 600			Mahnik <i>et al.</i> , 2007
		Autriche		40 100	21 000			Mahnik <i>et al.</i> , 2007
		Autriche	18 000	123 500	91 000			Mahnik <i>et al.</i> , 2007
		Autriche	17 100	29 100	23 800			Mahnik <i>et al.</i> , 2007
		France			30			Catastini <i>et al.</i> , 2009
		France		4 000	800			Mullot, 2009
		France		800	100			Mullot, 2009
France			800	200			Mullot, 2009	
France			5 800	1 700			Mullot, 2009	
France		1 900	500			Mullot, 2009		
Doxorubicine	Autriche		1 350	600			Mahnik <i>et al.</i> , 2007	
	Autriche		500	300			Mahnik <i>et al.</i> , 2007	
Etoposide	France		600	110			Catastini <i>et al.</i> , 2009	
Méthotrexate	France		120				Catastini <i>et al.</i> , 2009	
<b>M</b> <b>M01</b> anti- inflammatoires et anti- rhumatismaux	Diclofénac	Espagne	60	1 900	1 400			Gomez <i>et al.</i> , 2006
		Norvège	238	1 629	819	784		Thomas <i>et al.</i> , 2007
		Norvège	365	14 934	2 737	1 550		Thomas <i>et al.</i> , 2007
		Taiïwan		70 000		328		Lin <i>et al.</i> , 2009
		Suède	210	380				Zorita <i>et al.</i> , 2009
		Grèce		6 300	2 900			Kosma <i>et al.</i> , 2010
		Corée	28	6 880	1 920	392		Sim <i>et al.</i> , 2011
		Suisse			833			Kovalova <i>et al.</i> , 2012
		Italie	170	460	300			Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
		Italie	180	270	220			Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
		Italie	480	530	510			Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
		Ibuprofène	Espagne	1 500	151 000	19 770		
	Norvège		69	987	499	417		Thomas <i>et al.</i> , 2007
	Norvège		392	8 957	2 440	1 220		Thomas <i>et al.</i> , 2007
	Taiïwan			300		119		Lin <i>et al.</i> , 2009
	Suède		8 800	10 800				Zorita <i>et al.</i> , 2009
	Grèce		7 000	8 900	7 800			Kosma <i>et al.</i> , 2010
	Italie		1 000	2 500	1 700			Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
	Italie		380	810	600			Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
	Italie		2 200	3 200	2 600			Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
Kétoprofène	Taiïwan		231		10		Lin <i>et al.</i> , 2009	
	France	1 100	3 400	1 700			Mullot, 2009	
	France	3 700	14 000	7 900			Mullot, 2009	
	France	2 200	30 200	14 500			Mullot, 2009	
	Italie	2 200	9 800	5 000			Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b	
	Italie	830	1 400	1 100			Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b	
	Italie	1 100	1 800	1 400			Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b	
Kétorolac	Espagne	200	59 500	4 200			Gomez <i>et al.</i> , 2006	

Classe ATC	Composés	Pays	Concentrations (ng/L)			Médiane	Référence	
			Min.	Max.	Moyenne			
<b>M</b> <b>M01</b>	Ac. Méfénamique	Suisse			6 140		Kovalova <i>et al.</i> , 2012	
		Italie	180	500	330		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b	
		Italie	100	130	120		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b	
		Italie	330	750	550		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b	
	Naproxène	Taïwan		1 010			698	Lin <i>et al.</i> , 2009
		Suède	6 600	9 300				Zorita <i>et al.</i> , 2009
		Grèce		21 800	11 600			Kosma <i>et al.</i> , 2010
		Corée	306	6 040	3 170		3 170	Sim <i>et al.</i> , 2011
		Italie	1 200	3 200	2 300			Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
		Italie	340	480	410			Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
Italie		1 100	11 000	4 900			Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b	
<b>N</b> <b>N01</b> <b>Anesthésiques</b>	Propofol	France	1 000	7 600	2 800		Mullot, 2009	
		France		15 300	2 900		Mullot, 2009	
		France		1 500	600		Mullot, 2009	
	Lidocaïne	Suisse			9 133		Kovalova <i>et al.</i> , 2012	
Thiopental	Suisse			763		Kovalova <i>et al.</i> , 2012		
<b>N02</b> <b>Analgésiques</b>	Acide Acétylsalicylique (aspirine)	Grèce	23 400	70 100	45 300		30 600	Kosma <i>et al.</i> , 2010
		Corée	1 540	384 000	126 000			Sim <i>et al.</i> , 2011
		Italie	2 200	9 800	5 000			Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
		Italie	830	1 400	1 100			Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
		Italie	1 100	1 800	1 400			Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
	Codéine	Espagne	10	5 700	900			Gomez <i>et al.</i> , 2006
		Italie	260	430	360			Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
		Italie	420	640	530			Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
		Italie	410	320	190			Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
	Morphine	Suisse			3 679		Kovalova <i>et al.</i> , 2012	
	Paracétamol (acétaminophène)	Espagne	500	29 000	16 020,0			Gomez <i>et al.</i> , 2006
		Norvège	13 874	177 674	58 372		46 928	Thomas <i>et al.</i> , 2007
		Norvège	5 421	1 368 474	329 852		197 258	Thomas <i>et al.</i> , 2007
Taïwan						36 950	Lin <i>et al.</i> , 2008	
Grèce		3 100	21 200	9 300			Kosma <i>et al.</i> , 2010	
Corée		271	63 100	25 500			Sim <i>et al.</i> , 2011	
Suisse				107 000			Kovalova <i>et al.</i> , 2012	
Italie		3 300	5 900	4 500			Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b	
Italie		3 500	4 700	4 100			Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b	
Italie	1 400	3 400	2 500			Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b		
<b>N03</b> <b>Antiépileptiques</b>	Carbamazépine	Espagne	30	70	40			Gomez <i>et al.</i> , 2006
		Taïwan					163	Lin <i>et al.</i> , 2008
		Grèce		1 700	1 000			Kosma <i>et al.</i> , 2010
		Corée	18	6 080	827		110	Sim <i>et al.</i> , 2011
		Suisse			222			Kovalova <i>et al.</i> , 2012
		Italie	640	870	730			Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
		Italie	760	1 200	970			Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
		Italie	750	1 100	950			Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
	Gabapentine	Suisse			19 400		Kovalova <i>et al.</i> , 2012	
	Lévétiracetam	Suisse			11 020		Kovalova <i>et al.</i> , 2012	

Classe ATC	Composés	Pays	Concentrations (ng/L)			Médiane	Référence
			Min.	Max.	Moyenne		
<b>N05</b> <b>Psycholeptiques</b>	Diazepam	Italie	21	38	31		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
	Lorazepam	Italie	620	790	670		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
		Italie	170	200	180		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
<b>N06</b> <b>Psychoanaleptiques</b>	Fluoxetine	Italie		18	5		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
		Italie	24	33	27		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
		Italie	35	69	56		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
	Paroxetine	Italie	56	76	67		Verlicchi <i>et al.</i> , 2012b
<b>V</b> <b>V08</b> <b>Agents de contraste</b>	Iobitridol	France		2 900 000	1 294 000		Mullot, 2009
	Ioméprol	France		9 900 000	2 942 000		Mullot, 2009
		Suisse	28 000	2 400 000			Weissbrodt <i>et al.</i> , 2009
		Suisse			439 000		Kovalova <i>et al.</i> , 2012
	Iopamidol	Suisse		1 120 000			Weissbrodt <i>et al.</i> , 2009
		Suisse			2 599 000		Kovalova <i>et al.</i> , 2012
	Iopromide	Suisse		1 390 000			Weissbrodt <i>et al.</i> , 2009
	Suisse			170 600		Kovalova <i>et al.</i> , 2012	
Ac. Ioxitalamique	Suisse	15 000	550 000			Weissbrodt <i>et al.</i> , 2009	
	Suisse			342 000		Kovalova <i>et al.</i> , 2012	

**Tableau A3-I. Conditions et techniques d'extraction appliquées à l'analyse des résidus de médicaments dans les eaux usées (affluents et effluents de STEP).** (nombre entre parenthèses = nombre de composés étudiés)

Référence	Classe/famille molécules	Nature de la phase	pH de l'échantillon	Volume d'échantillon	Solvant de récupération
<b>Gros et al., 2006</b>	29 médicaments : antibiotiques (5), $\beta$ -bloquants (4), analgésiques et AINS (8), antidépresseurs...	Oasis <sup>®</sup> HLB (Waters)	neutre	100 mL (affluent) 200 mL (effluent)	MeOH (2 $\times$ 4 mL)
<b>Vieno et al., 2006</b>	8 médicaments : antibiotiques (3), $\beta$ -bloquants (4), antiépileptique...	Oasis <sup>®</sup> HLB (Waters)	10	100 (affluent)- 250 mL (effluent)	MeOH (4 $\times$ 1 mL)
<b>Chang et al., 2007</b>	glucocorticoïdes (6)	Oasis <sup>®</sup> HLB (Waters)	4	200 mL (affluent)	Acétate d'éthyle/ACN (1:1, v/v) (6 mL)
<b>Xiao et al., 2008</b>	antibiotiques (20)	Oasis <sup>®</sup> HLB (Waters)	3	200 mL (affluent) 400 mL (effluent)	MeOH + 0,1% AF (6 mL)
<b>Gracia-Lor et al., 2010</b>	20 médicaments : analgésiques, AINS, hypolipémiants, antidépresseurs	Oasis <sup>®</sup> HLB (Waters)	7	100 mL	MeOH (5 mL)
<b>Martínez-Bueno et al., 2012</b>	70 médicaments : analgésiques/AINS (11), antibiotiques (16), bêtabloquants (5), antidépresseurs (6)...	Oasis <sup>®</sup> HLB (Waters)	8	100 mL (affluent) 200 mL (effluent)	MeOH (2 $\times$ 4 mL)
<b>Gros et al., 2012</b>	81 médicaments : antibiotiques (13), analgésiques/AINS (14), $\beta$ -bloquants (6)...	Oasis <sup>®</sup> HLB (Waters)	8	25 mL (affluent) 50 mL (effluent)	MeOH (6 mL)
<b>Castiglioni et al., 2005</b>	21 médicaments : antibiotiques (8), $\beta$ -bloquants (2), AINS (2) ...	Oasis <sup>®</sup> MCX (Waters)	1,5 - 2	500 mL	MeOH (2 mL), MeOH/2 % NH <sub>3</sub> (2 mL), MeOH/0,2 % NaOH (2 mL)
<b>Batt et al., 2008</b>	48 médicaments : antibiotiques, antidépresseurs, $\beta$ -bloquants, glucocorticoïdes	Oasis <sup>®</sup> MCX (Waters)	neutre	500 mL	a) ACN (2 $\times$ 4 mL) b) ACN/NH <sub>4</sub> OH (2 $\times$ 4 mL)

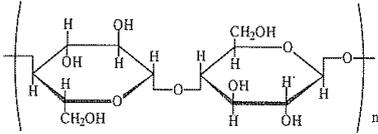
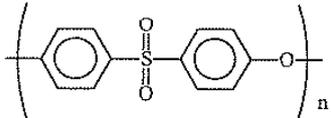
Référence	Classe/famille molécules	Nature de la phase	pH de l'échantillon	Volume d'échantillon	Solvant de récupération
<b>Kasprzyk-Hordern et al., 2009</b>	37 médicaments : antibiotiques, analgésiques, AINS, $\beta$ -bloquants...	Oasis <sup>®</sup> MCX (Waters)	4	250 mL	MeOH (1 mL), MeOH/5% NH <sub>4</sub> OH (2 mL)
<b>Castiglioni et al., 2005</b>	7 médicaments : antibiotiques (4), antiépileptique, anticancéreux, diurétique	Lichrolut <sup>®</sup> EN (Merck)	7	500 mL	MeOH (3 mL), acétate d'éthyle (3 mL)
<b>Herrero et al., 2012</b>	glucocorticoïdes (9)	Bond Elut Plexa (Varian)	3	100 (affluent)	MeOH (10 mL)

**Tableau A3-II. Conditions et techniques d'analyse des résidus de médicaments dans les eaux usées (affluents et effluents de STEP).**

Référence	Classe/famille molécules	Technique	Phase colonne	Phase mobile	Ionisation
<b>Gros et al., 2006</b>	29 médicaments : antibiotiques (5), $\beta$ -bloquants (4), analgésiques et AINS (8), antidépresseurs...	CL-SM/SM	Purospher Star RP-18 (Merck)	mode +: A: ACN/MeOH (2:1), B: NH <sub>4</sub> Ac 5 mM/CH <sub>3</sub> COOH (pH = 4,7); mode - A: ACN, B: MeOH	ESI
<b>Vieno et al., 2006</b>	8 médicaments	CL-SM/SM	ZORBAX XDB-C <sub>18</sub> (Agilent)	A: ACN, B: H <sub>2</sub> O + 1 % Ac.A	ESI+
<b>Castiglioni et al., 2005</b>	28 médicaments	CL-SM/SM	Luna C <sub>8</sub> (Phenomenex)	A: ACN, B: H <sub>2</sub> O + 0,1 % AF	ESI+/-
<b>Martínez-Bueno et al., 2012</b>	70 médicaments : analgésiques/AINS (11), antibiotiques (16), bêtabloquants (5)...	CL-SM/SM	ZORBAX SB-C <sub>18</sub> (Agilent)	A: ACN + 0,1 % AF, B: H <sub>2</sub> O + 0,1 % AF; A: ACN, B: H <sub>2</sub> O	ESI+ ESI-
<b>Petrovic et al., 2006</b>	29 médicaments : antibiotiques (5), $\beta$ -bloquants (4), analgésiques et AINS (8), antidépresseurs...	UPLC-SM/SM	Acquity C <sub>18</sub> (Waters)	mode +: A: ACN/MeOH (2:1), B: NH <sub>4</sub> Ac 5 mM/CH <sub>3</sub> COOH (pH = 4,7); mode - A: ACN, B: MeOH	ESI
<b>Chang et al., 2007</b>	glucocorticoïdes (6)	UPLC-SM/SM	Acquity UPLC BEH C <sub>18</sub> (Waters)	A: H <sub>2</sub> O + 0,1 % AF, B: MeOH	ESI-
<b>Xiao et al., 2008</b>	antibiotiques (20)	CLUP-SM/SM	Acquity UPLC BEH C <sub>18</sub> (Waters)	A: MeOH, B: H <sub>2</sub> O + 0,1 % AF	ESI+

Référence	Classe/famille molécules	Technique	Phase colonne	Phase mobile	Ionisation
<b>Kasprzyk-Hordern <i>et al.</i>, 2009</b>	37 médicaments : antibiotiques, analgésiques, AINS, $\beta$ -bloquants,..	UPLC-SM/SM	Acquity UPLC BEH C <sub>18</sub> (Waters)	A: H <sub>2</sub> O + 0,5 % AcA, B: MeOH	ESI+/-
<b>Gracia-Lor <i>et al.</i>, 2010</b>	20 médicaments	UPLC-SM/SM	Acquity UPLC BEH C <sub>18</sub> (Waters)	A: MeOH et B: H <sub>2</sub> O avec 0,1 mM NH <sub>4</sub> Ac/0,01 % AF	ESI+/-
<b>Huerta-Fontela <i>et al.</i>, 2010</b>	49 médicaments : $\beta$ -bloquants (10), antidépresseurs (16)...	CLUP-SM/SM	Acquity BEH C <sub>18</sub> (Waters)	A: ACN + 0,1 % AF, B: 10 mM AF/NH <sub>4</sub> HCOOH (pH 3,5); A: ACN/MeOH (90:10), B: H <sub>2</sub> O	ESI+ ESI-
<b>Herrero <i>et al.</i>, 2012</b>	glucocorticoïdes (9)	CLUP-SM/SM	Zorbax Eclipse XDB-C <sub>18</sub> (Agilent)	A: H <sub>2</sub> O/ACN (78:22, v/v) + 0,1 % AF, B: MeOH/ACN (78:22, v/v) + 0,1 % AF	ESI-
<b>Gros <i>et al.</i>, 2012</b>	81 médicaments : antibiotiques (13), analgésiques/AINS (14), $\beta$ -bloquants (6)...	UPLC-SM/SM	Acquity HSS T3 (Waters)	A: MeOH, B: H <sub>2</sub> O 10 mM AF/NH <sub>4</sub> HCOOH (pH 3,2)	ESI+
			Acquity BEH C <sub>18</sub> (Waters)	A: ACN, B: H <sub>2</sub> O 5 mM AF/NH <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> COO (pH 8)	ESI-

Tableau A4-I. Propriétés des membranes testées.

Matières	Formule développée	Propriétés de la membrane
Polyéthylène de basse densité (PBDE)	$\left( \text{---CH}_2\text{---} \right)_n$	hydrophobe, non poreuse
Polyfluorure de vinylidène (PVDF)	$\left( \text{---CH}_2\text{---CF}_2\text{---} \right)_n$	hydrophobe, non poreuse, poids moléculaire seuil $\approx 80\ 000$ daltons
Cellulose régénérée		hydrophile, utilisée comme membrane de dialyse, poids moléculaire seuil $\approx 1\ 000$ daltons
Copolymère d'acide acrylique	$\left( \text{---CH}=\underset{\text{R}}{\text{C}}\text{---} \right)_n$	hydrophile, diamètre des pores $0,2\ \mu\text{m}$
Nylon 6,6	$\left( \text{---C(=O)---(CH}_2\text{)}_4\text{---C(=O)---N---(CH}_2\text{)}_6\text{---N---} \right)_n$	hydrophile, diamètre des pores $0,2\ \mu\text{m}$
Polypropylène hydrophile (Hy-PP)	$\left( \text{---CH}_2\text{---}\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}\text{---} \right)_n$	hydrophile, diamètre des pores $0,2\ \mu\text{m}$
Polyéthersulfone (PES)		hydrophile, diamètre des pores $0,1\ \mu\text{m}$

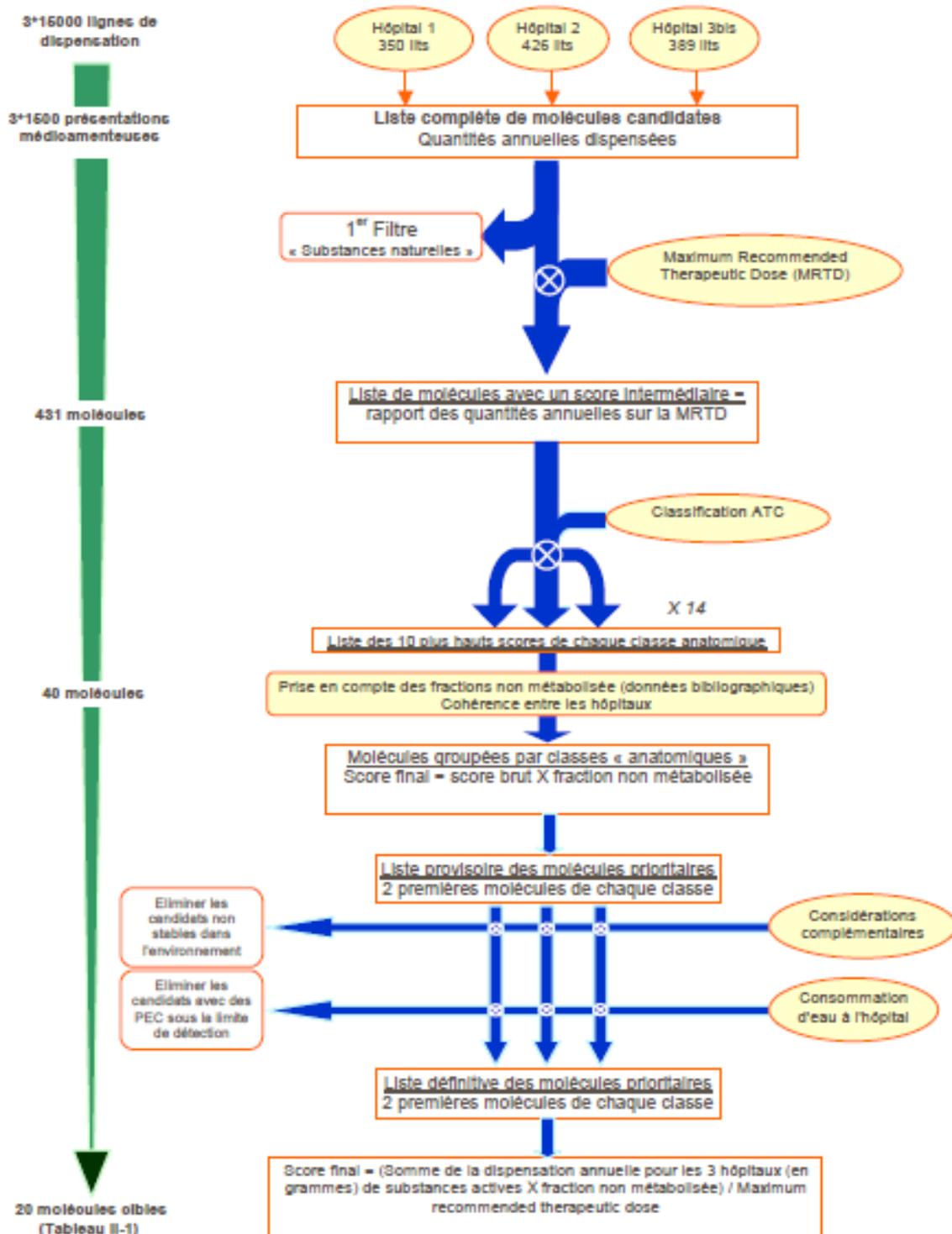
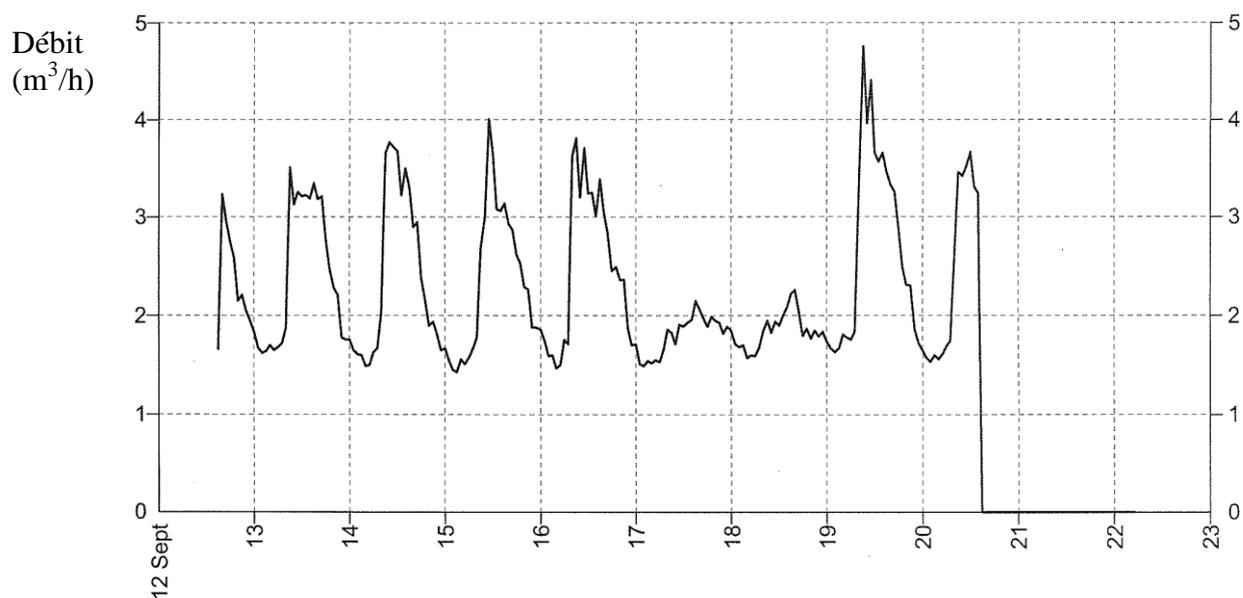
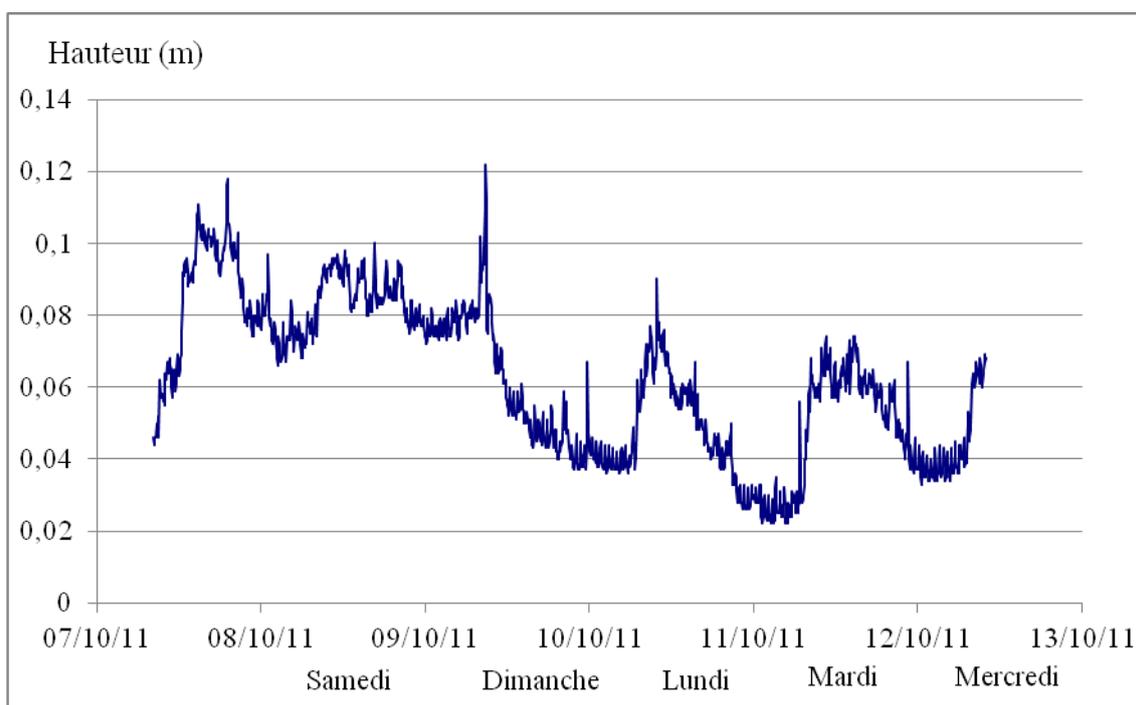


Figure A5-1. Schéma de principe de la méthode de priorisation des médicaments susceptibles de contaminer les eaux usées des hôpitaux développée au sein de notre laboratoire [Mullot, 2009].



**Figure A6-1. Évolution temporelle des débits d'eau potable à l'entrée du réseau de l'hôpital Antoine Bécclère, compteur n°2.**



**Figure A6-2. Mesure des hauteurs de l'effluent dans la canalisation principale de l'hôpital Antoine Bécclère sur une période de 5 jours (Pas de temps des enregistrements : 5 min).**

**Tableau A6-I. Paramètres globaux caractérisant l'effluent de l'hôpital Antoine Bécère, d'après un rapport d'analyse fourni par le service technique de l'hôpital et datant du 14 juin 2010.**

<b>Paramètre</b>	<b>Unité</b>	<b>Effluent de l'hôpital</b>
<b>DCO</b>	mg O <sub>2</sub> /L	<b>397</b>
<b>DBO<sub>5</sub></b>	mg O <sub>2</sub> /L	<b>180</b>
<b>MES*</b>	mg/L	<b>130</b>
<b>Azote Total Kjeldahl (NTK)</b>	mg/L	<b>70</b>
<b>Nitrites (NO<sub>2</sub>)</b>	mg/L	<b>0,04</b>
<b>Nitrates (NO<sub>3</sub>)</b>	mg/L	<b>&lt;0,4</b>
<b>Azote Global (N)</b>	mg/L	<b>70</b>
<b>Phosphore total (P)</b>	mg/L	<b>6,8</b>
<b>Sulfates (SO<sub>4</sub>)</b>	mg/L	<b>50</b>
<b>AOX (Cl)</b>	mg/L	<b>1,1</b>
<b>Agents de surface anioniques</b>	mg/L	<b>0,1</b>

\*filtre whatman GF/C

**Tableau A7-I. Consommation de médicaments contenant les 6 molécules ciblées pour l'année 2011, au sein de l'Hôpital Antoine Béchère.**

Spécialité	Quantité (unité de prise)	Quantité (g)	Total(g)	
OFLOCET *CPR*O/*200 mg**CP	4 604	920,8	<b>1 291</b>	<b>OFLO</b>
OFLOCET *INJ*P/*200 mg*40 mL*Poudre	28	5,6		
OFLOXACINE 1,5 mg/0,5 mL SOL AURICULAIRE	120	1,8		
OFLOXACINE 200 mg CPR	534	106,8		
OFLOXACINE 200 mg/40 mL SOL INJ POCHE	165	33,0		
OFLOXACINE WINTHR *INJ*P/*200 mg*40 mL*PO	1 113	222,6		
SULFA + TRIMETHOPRIME AD CPR 400 mg	1 565	626,0	<b>1766</b>	<b>SMX</b>
SULFA TRIMETHOPRIME SUSP BUV 200 mg/c-mesure	11	44,0		
SULFA TRIMETOPRIME IV INJ 400 mg	816	326,4		
SULFA/TRIMETHOPRIME FORTE CP 800 mg	962	769,6		
ATENOLOL 100 mg CPR	906	90,6	<b>926</b>	<b>ATE</b>
ATENOLOL 50 mg CPR	4 220	211,0		
ATENOLOL 5 mg/10 mL SOL INJ IV	589	2,7		
ATENOLOL SDZ 100 mg CPR (X30)	207	621,0		
ATENOLOL SDZ 50 mg CPR	4	0,2		
KETOPROFENE 100 mg SUPPO	516	51,6	<b>2 410</b>	<b>KETO</b>
KETOPROFENE 150 mg CPR	3 397	509,6		
KETOPROFENE 50 mg GELULE	30 891	1544,6		
KETOPROFENE IM 100 mg/2 mL SOL INJ	86	7,9		
KETOPROFENE IV 100 mg PDR INJ	2 720	272,0		
KETOPROFENE LP ARW *CAP*O/*200 mg**GELULE	122	24,4		
PREDNISOLONE 20 mg CPR ORODISPERSIBLE	1 429	28,6	<b>35</b>	<b>PN</b>
PREDNISOLONE 5 mg CPR ORODISPERSIBLE	1 189	5,9		
PREDNISOLONE ACETATE 2,5% SUSP INJ 5ML 125 mg	4	0,5		
METHYLPREDNISOLONE 120 mg PDR INJ	296	35,5	<b>76</b>	<b>MPN</b>
METHYLPREDNISOLONE 16 mg CPR	98	1,6		
METHYLPREDNISOLONE 20 mg/2 mL PDR INJ	1 450	29,0		
METHYLPREDNISOLONE 40 mg/1 mL SUSP INJ	11	0,4		
METHYLPREDNISOLONE 40 mg/2 mL PDR INJ	2 457	9,8		
METHYLPREDNISOLONE 4 mg CPR	22	0,1		

CPR: comprimé; SOL INJ : solution injectable; SUSP BUV: suspension buvable; CAP: Capsule  
IV: Intra-veineuse; O: Oral; P: parentéral

## Annexe 8

Tableau A8-I. Protocole de mise en place et de prélèvement des POCIS au cours d'une expérience de calibrage en laboratoire sur 15 jours.

J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	J11	J12	J13	J14	J15	
Pocis 1	prélevé															1 jour
Pocis 2		prélevé														2 jours
Pocis 3			prélevé													3 jours
Pocis 4						prélevé										6 jours
Pocis 5							prélevé									7 jours
Pocis 6										prélevé						10 jours
Pocis 7														prélevé		14 jours
	Pocis 8														prélevé	14 jours
		Pocis 9												prélevé		12 jours
			Pocis 10										prélevé			10 jours
						Pocis 11							prélevé			7 jours
							Pocis 12			prélevé						3 jours
										Pocis 13					prélevé	5 jours
										Pocis 14			prélevé			3 jours
													Pocis 15		prélevé	2 jours
													Pocis 16	prélevé		1 jour

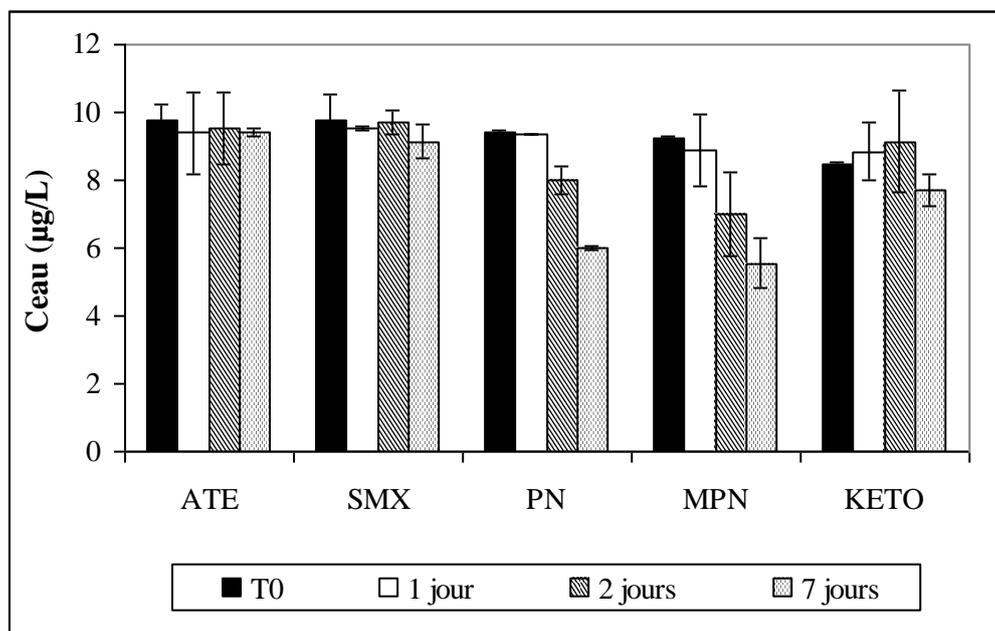


Figure A9-1. Evolution de la concentration de chaque molécule dans l'incubateur (eau du robinet dopée), au cours du temps, à 20°C et à l'obscurité.

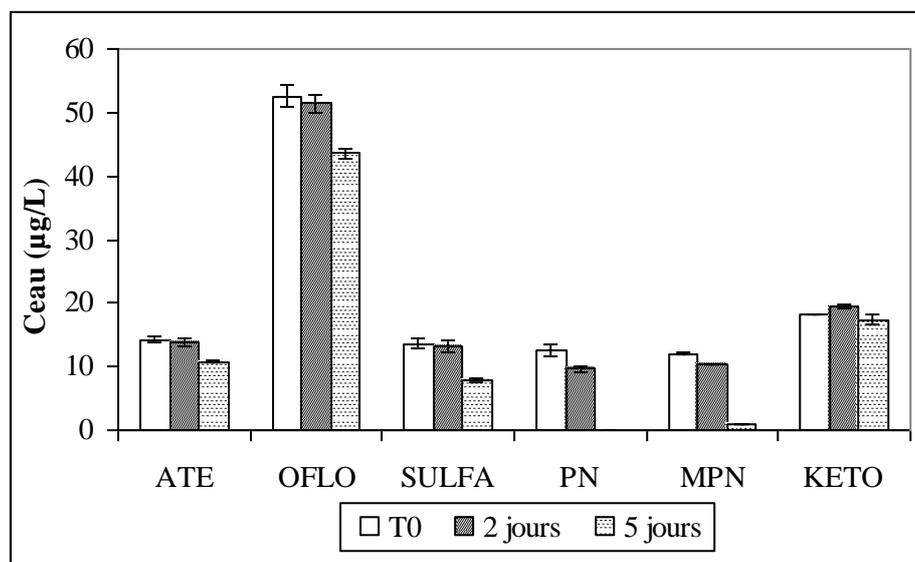


Figure A9-2. Evolution de la concentration de chaque molécule dans l'incubateur (eaux usées), au cours du temps, à 20°C et à l'obscurité.

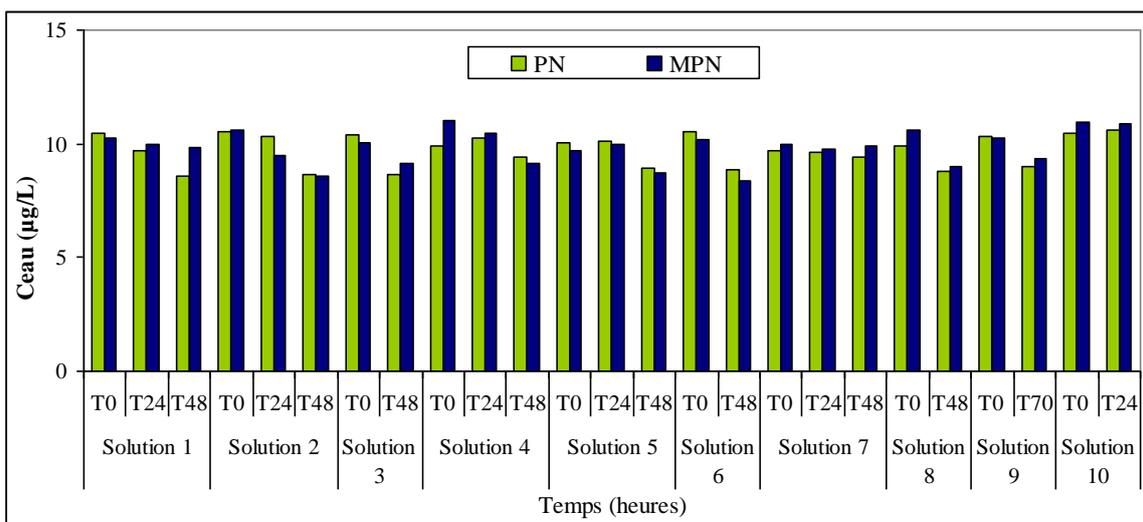
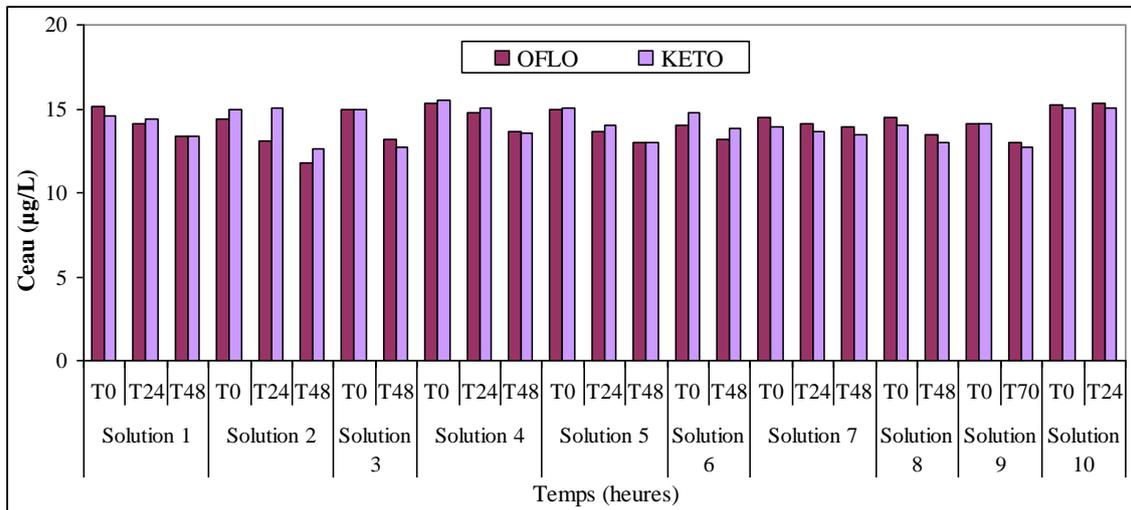
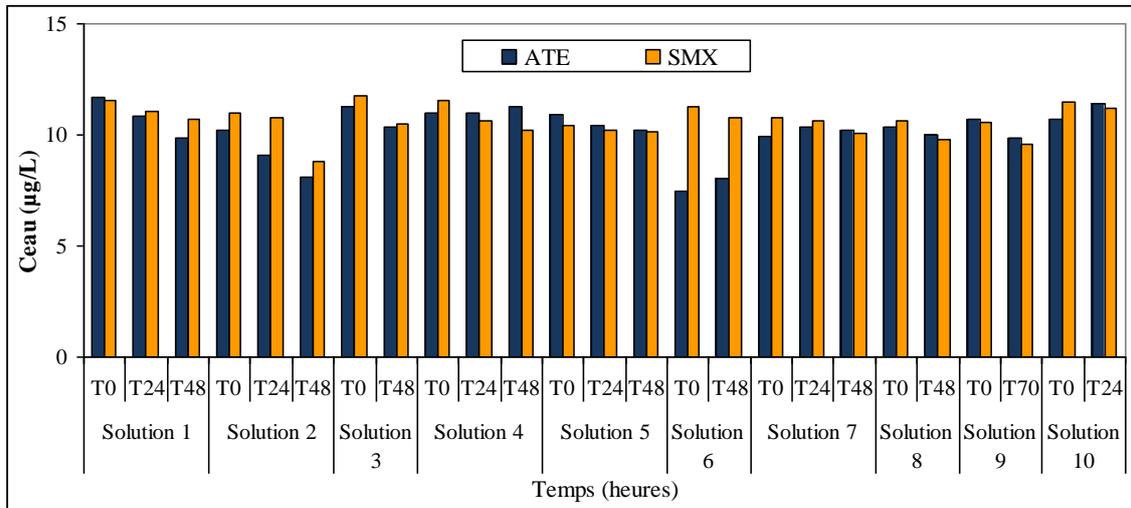


Figure A10-1. Suivi des concentrations dans l'eau ( $C_{eau}$ ,  $\mu\text{g/L}$ ) au cours du temps en tenant compte du renouvellement des solutions.  $20^\circ\text{C}$ , vitesse de l'eau 11 cm/s, 21 jours.

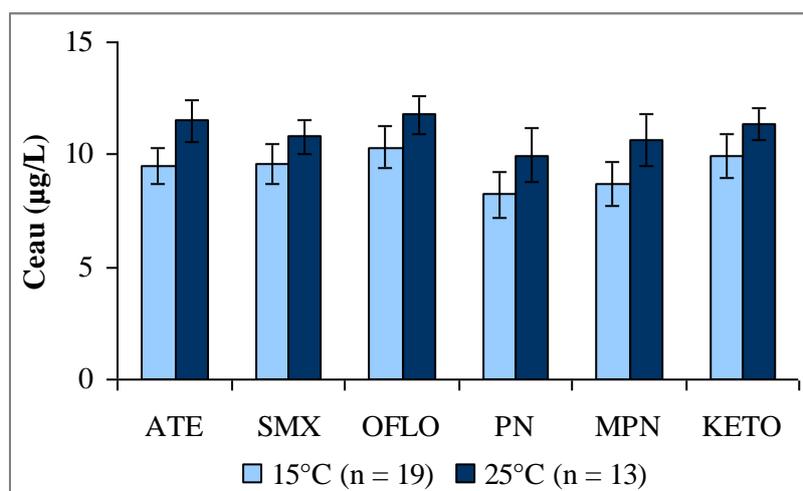


Figure A11-1. Concentrations moyennes ( $\mu\text{g/L}$ ) en médicaments mesurées sur toute la durée des expériences de calibrage en laboratoire. Conditions d'exposition:  $T = 15^\circ\text{C}$  ou  $25^\circ\text{C}$ , vitesse de l'eau = 29 cm/s, durée = 10 jours.

Tableau A11-I. Paramètres de modélisation des profils d'accumulation par régression linéaire selon l'Eq [4]. Conditions d'exposition à  $15^\circ\text{C}$ , vitesse de l'eau 29 cm/s.

	ATE	SMX	OFLO	PN	MPN	KETO
<b>Durée estimée de la phase linéaire (jours)</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>7</b>	<b>10</b>	<b>10</b>	<b>7</b>
Coefficient directeur	0,511	0,617	0,564	0,754	0,724	0,722
$r^2$	0,991	0,991	0,968	0,988	0,985	0,972
<b>Rs (L/j)</b>	<b>0,102</b>	<b>0,123</b>	<b>0,113</b>	<b>0,151</b>	<b>0,145</b>	<b>0,144</b>
Ecart-type	0,004	0,005	0,007	0,005	0,006	0,009

Tableau A11-II. Paramètres de modélisation des profils d'accumulation par régression linéaire selon l'Eq [4]. Conditions d'exposition à  $15^\circ\text{C}$  ou  $25^\circ\text{C}$ , vitesse de l'eau 29 cm/s.

	ATE	SMX	OFLO	PN	MPN	KETO
<b>Durée estimée de la phase linéaire (jours)</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>5</b>
Coefficient directeur	0,568	0,424	0,946	1,159	1,020	1,216
$r^2$	0,988	0,968	0,992	0,994	0,992	0,994
<b>Rs (L/j)</b>	<b>0,114</b>	<b>0,085</b>	<b>0,189</b>	<b>0,232</b>	<b>0,204</b>	<b>0,243</b>
Ecart-type	0,006	0,008	0,008	0,008	0,008	0,008

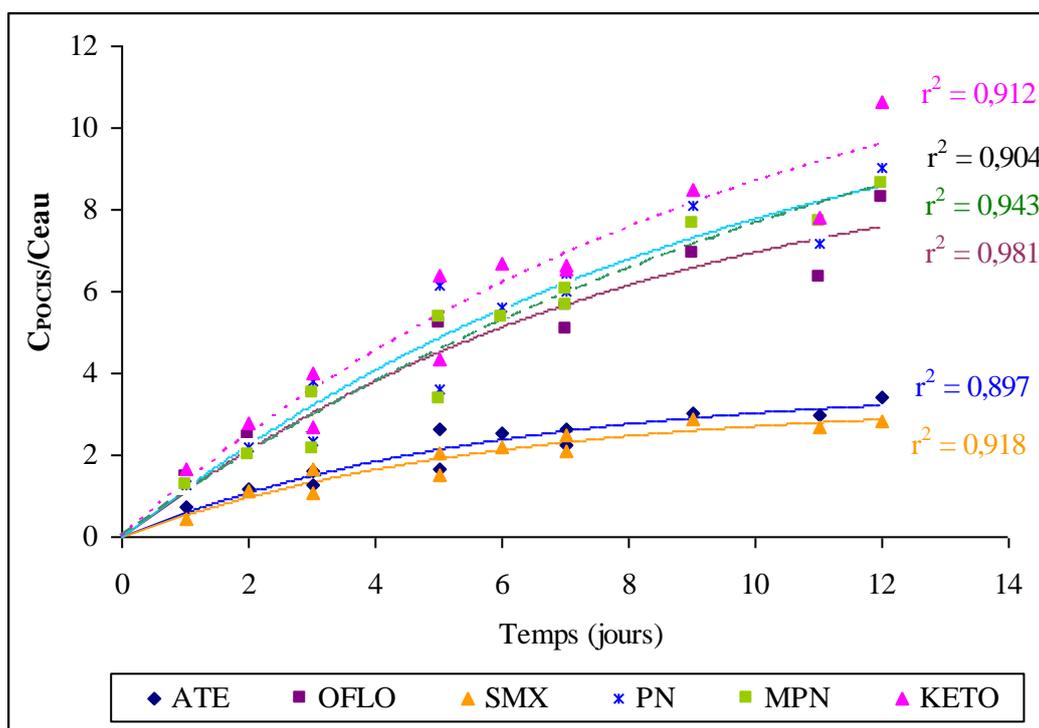
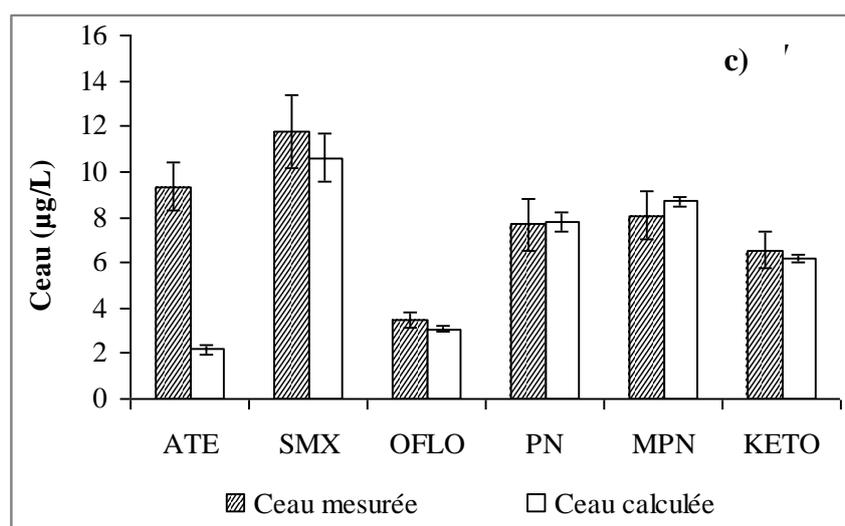
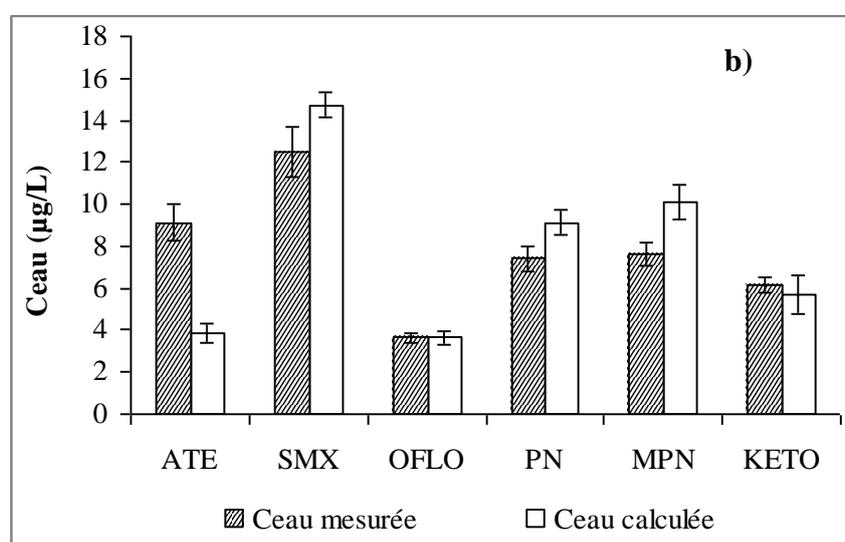
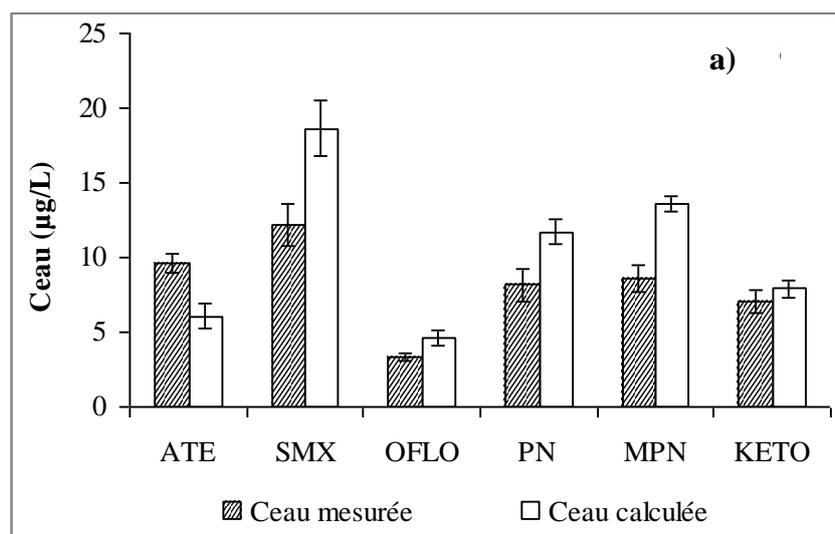


Figure A12-1. Profils d'accumulation des différentes molécules au sein des POCIS exposés dans l'eau potable dopée. T=25°C, vitesse de l'eau=16 cm/s. Les points correspondent aux données expérimentales et les lignes aux modélisations suivant l'Eq [1].



**Figure A13-1. Comparaison des concentrations mesurées et des concentrations calculées à partir des quantités fixées au sein des POCIS a) après 3 jours d'exposition (T0-T3), b) après 4 jours d'exposition (T3-T7), c) après 7 jours d'exposition (T0-T7). T= 25°C, vitesse de l'eau = 16 cm/s.**

**Tableau A14-I. Consommation des médicaments contenant les 6 molécules ciblées pour la période du 25 au 30 mars 2012 au sein de l'Hôpital Antoine Béchère.**

Spécialité	Quantité administrée (unité de prise)	Quantité administrée (g)	Quantité (g/jour)	
ATENOLOL ARW 50 MG CPR PELL SEC PU	40	2	0,33	<b>ATE</b>
OFLOXACINE ARW 200MG CPR PEL SEC PU	120	24	4,00	<b>OFLO</b>
OFLOXACINE AGT 200MG/40ML SOL PERF POC	4	0,8	0,13	
BACTRIM FORTE CPR 800 MG	10	8	1,33	<b>SMX</b>
BACTRIM AD CPR 400 MG	30	12	2,00	
BACTRIM TUTTI FRUTTI SIROP 100 ML 200 MG	1	0,2	0,03	
PROFENID 50MG GELULE	554	221,6	36,93	<b>KETO</b>
PREDNISOLONE 20MG	100	2	0,33	<b>PN</b>
METHYLPREDNISOLONE PDRE INJ 120MG	20	2,4	0,40	<b>MPN</b>
METHYLPREDNISOLONE PDRE INJ 20MG	15	0,3	0,05	
METHYLPREDNISOLONE PDRE INJ 40MG	33	1,32	0,22	

## Valorisation scientifique de l'étude

### Communication orales

Calibrage et évaluation des échantillonneurs passifs POCIS « Polar Organic Chemical Integrative Sampler » pour l'analyse des résidus de médicaments dans les effluents hospitaliers. Bailly E., Karolak S., Levi Y. 20<sup>ème</sup> Journées Information Eaux (JIE), Poitiers, 25-27 septembre 2012.

Calibration and field evaluation of Polar Organic Chemical Integrative Sampler (POCIS) for monitoring pharmaceuticals in hospital wastewaters. Bailly E., Levi Y., Karolak S. 22<sup>e</sup> congrès annuel européen et 6<sup>e</sup> congrès mondial de la « Society of Environmental Toxicology and Chemistry » (SETAC), Berlin, Allemagne, 20- 24 mai 2012.

Calibration and *in situ* evaluation of Polar Organic Chemical Integrative Sampler (POCIS) for monitoring pharmaceuticals in hospital wastewaters. Bailly E., Karolak S., Levi Y. 3<sup>ème</sup> séminaire des jeunes doctorants européens sur « Eau et Santé », Cannes, 27-29 juin 2011.

### Communication affichées

Calibration and *in situ* evaluation of Polar Organic Chemical Integrative Sampler (POCIS) for monitoring pharmaceuticals in hospital wastewaters. Bailly E., Levi Y., Karolak S. Congrès « EuCheMS International Conference on Chemistry and the Environment », Zurich, Suisse, 12-14 septembre 2011.

Résidus de médicaments dans les eaux usées des hôpitaux. Développement d'un protocole d'échantillonnage intégratif *in situ* par capteurs passifs de type POCIS (Polar Organic Chemical Integrative Sampler). Bailly E., Karolak S., Levi Y. Colloque « Chimie et Santé », Cité Internationale Universitaire, Paris, 5 mai 2011.

Développement d'un protocole d'échantillonnage intégratif *in situ* par capteurs passifs de type POCIS (Polar Organic Chemical Integrative Sampler) pour l'évaluation des sources de contamination par les résidus de médicaments. Bailly E., Karolak S., Levi Y. Journées de l'École Doctorale « Innovation Thérapeutique : du fondamental à l'appliqué », Orsay, 25-26 mai 2010.

### Communication écrite

Calibration and Field Evaluation of Polar Organic Chemical Integrative Sampler (POCIS) for Monitoring Pharmaceuticals in Hospital Wastewater. Bailly E., Levi Y., Karolak S. *Environmental Pollution* 174 [2013], 100-105.

### Liste des équations

$$\text{Eq [1]} : C_{\text{POCIS}}(t) = C_{\text{eau}} \times \frac{k_U}{k_e} \times (1 - \exp(-k_e \times t))$$

$$\text{Eq [2]} : C_s(t) = C_{\text{eau}} \times \frac{k_U}{k_e} = C_{\text{eau}} \times K$$

$$\text{Eq [3]} : C_{\text{POCIS}}(t) = C_{\text{eau}} \times k_U \times t$$

$$\text{Eq [4]} : C_{\text{POCIS}}(t) = \frac{C_{\text{eau}} \times R_S \times t}{M_{\text{POCIS}}} \quad C_{\text{eau}} = \frac{C_{\text{POCIS}} \times M_{\text{POCIS}}}{R_S \times t}$$

$$\text{Eq [5]} : R_S = k_U \times M_{\text{POCIS}}$$

$$\text{Eq [6]} : R_0 = \frac{\delta_W}{D_W} + \frac{\delta_B}{D_B K_{BW}} + \frac{\delta_M}{D_M K_{MW}}$$

$$\text{Eq [7]} : R_S = \frac{D_W}{\delta_W} \times A$$

$$\text{Eq [8]} : R_S = \frac{D_M}{\delta_M} \times K_{MW} \times A$$

$$\text{Eq [9]} : D_W = \frac{13,26 \times 10^{-5}}{(\eta_W^{1,14} \times V_B^{0,5889})}$$

$$\text{Eq [10]} : C_S = \frac{K_L \times C_{\text{max}} \times C_W}{1 + K_L \times C_W}$$

$$\text{Eq [11]} : D_{OW} = \frac{K_{OW}}{1 + 10^{(\text{abs}(\text{pH} - \text{pKa}))}}$$

$$\text{Eq [12]} : Q_{\text{POCIS}} = C_{\text{eau}} \times R_S \times t$$

$$\text{Eq [13]} : C_{\text{eau}}(t) = C_{\text{eau}}(0) \times \exp[-(k_U + k_D) \times t] = C_{\text{eau}}(0) \times \exp[-k \times t]$$

$$\text{Eq [14]} : \ln \frac{C_{\text{eau}}(t)}{C_{\text{eau}}(0)} = -k \times t$$

$$\text{Eq [15]} : R_S = k_U \times V_T$$

$$\text{Eq [16]} : R_{S \text{ in situ}} = \frac{k_e \text{ in situ}}{k_e \text{ labo}} \times R_{S \text{ labo}}$$

$$\text{Eq [17]} : N = \frac{60}{2\pi} \times \frac{v}{l}$$

# **PUBLICATION**



## Calibration and field evaluation of polar organic chemical integrative sampler (POCIS) for monitoring pharmaceuticals in hospital wastewater

Emilie Bailly, Yves Levi, Sara Karolak\*

Public Health and Environment Laboratory, UMR 8079, Univ. Paris Sud, CNRS, AgroParisTech, Faculty of Pharmaceutical Sciences, 5 rue Jean-Baptiste Clément, 92290 Châtenay-Malabry, France

### ARTICLE INFO

**Article history:**  
Received 9 July 2012  
Received in revised form  
9 October 2012  
Accepted 27 October 2012

**Keywords:**  
POCIS  
Pharmaceuticals  
Hospital wastewaters  
Water pollution  
Modeling

### ABSTRACT

The Polar Organic Chemical Integrative Sampler (POCIS) is a new tool for the sampling of organic pollutants in water. We tested this device for the monitoring of pharmaceuticals in hospital wastewater. After calibration, a field application was carried out in a French hospital for six pharmaceutical compounds (Atenolol, Prednisolone, Methylprednisolone, Sulfamethoxazole, Ofloxacin, Ketoprofen).

POCIS were calibrated in tap water and wastewater in laboratory conditions close to relevant environmental conditions (temperature, flow velocity). Sampling rates ( $R_s$ ) were determined and we observed a significant increase with flow velocity and temperature. Whatever the compound, the  $R_s$  value was lower in wastewater and the linear phase of uptake was shorter.

POCIS were deployed in a hospital sewage pipe during four days and the estimated water concentrations were close to those obtained with twenty-four hour composite samples.

© 2012 Elsevier Ltd. All rights reserved.

### 1. Introduction

Pharmaceuticals are an important group of emerging contaminants that have raised great concern due to their continuous release into the environment and their biological activity (Farré et al., 2008; Cooper et al., 2008; Kümmerer, 2009; Cunningham et al., 2009). After human consumption, pharmaceuticals and their metabolites are excreted through feces and urine and enter the sewage system. Although collected urban sewage is treated at wastewater treatment plants (WWTP), some compounds and/or their metabolites are not efficiently removed and are discharged into receiving water leading to the contamination of surface and ground waters.

In order to assess the environmental and public health risks due to pharmaceutical residues, it is necessary to identify the main sources and quantify the most biologically active compounds in water resources. Hospitals generate large volumes of wastewater containing active substances such as iodinated contrast agents at mg/L levels for iobitridol, iomeprol, iopamidol or antineoplastic drugs at  $\mu\text{g/L}$  level for 5-fluorouracil or at ng/L level for cyclophosphamide and ifosfamide (Steger-Hartmann et al., 1996; Mahnik et al., 2004, 2007; Thomas et al., 2007; Mullot et al., 2010; Kovalova et al., 2012). Large amounts of antibiotics are

administered and concentrations between 10 and 100  $\mu\text{g/L}$  have been quantified for ciprofloxacin (Thomas et al., 2007; Mullot et al., 2010) or ofloxacin (Brown et al., 2006). Concentrations from the ng/L to  $\mu\text{g/L}$  levels were reported for anti-inflammatory drugs (diclofenac, ibuprofen) and beta blockers (atenolol) (Comez et al., 2006; Thomas et al., 2007; Mullot et al., 2010).

The contribution of hospital effluents to the load of pharmaceuticals found in the aquatic environment can be estimated either from analytical measurements or from consumption data. Analytical data obtained by Ort et al. (2010) in an Australian hospital showed that the hospital contribution was over 15% for only two pharmaceuticals out of 30 analyzed and this was confirmed using consumption data. In Italy, Verlicchi et al. (2012) observed a contribution over 15% for 12 pharmaceuticals out of 78 analyzed and the highest contributions were found for 2 antibiotics: ofloxacin and azithromycin (67%). Le Corre et al. (2012) used a consumption-based approach to predict the contribution of six Australian hospitals to the load of 589 pharmaceuticals in municipal wastewater and found that for 63–84% of the compounds, the contributions of an individual hospital are likely to be less than 15%. Using a modeling approach, Mullot (2009) estimated that less than 5% of the atenolol load came from hospital while the contribution was more than 70% for cytostatic or X-ray contrast agents.

In this context, monitoring the pharmaceutical loads in hospital sewage is a great challenge because of the difficulties which have to be overcome to obtain representative samples: difficult access to sampling sites associated to health and safety hazards for workers,

\* Corresponding author.  
E-mail address: [sara.karolak@u-psud.fr](mailto:sara.karolak@u-psud.fr) (S. Karolak).

wastewater flow variations, high organic content and suspended solids. Moreover, pharmaceutical concentrations are linked both to wastewater flow rate variations (Fig. S1, Supporting information) and to pharmaceutical release throughout the day resulting from hospital activities. Indeed, Lindberg et al. (2004) observed that the concentration of two antibiotics in sewage was maximal between 9:00 a.m. and 11:00 a.m. A representative sample requires collecting proportionally to wastewater flow rate and, for that, the installation of an automatic sampler linked to a flow meter and equipped with a cooling system to avoid sample degradation during a 24 h–72 h sampling period. However, this type of sampler is heavy, bulky, electrically powered, and calls for daily intervention in the case of a sampling period of several days or weeks. An interesting alternative way is to use passive samplers, which allow for the measurement of Time Weighted Average (TWA) concentrations over exposure periods that can last from a few days to several weeks.

The Polar Organic Chemical Integrative Sampler (POCIS) was first documented by Alvarez et al. (2004) for the monitoring of hydrophilic environmental contaminants such as pesticides, pharmaceuticals and personal care products in aquatic environments. Alvarez et al. (2005) demonstrated that the POCIS made it possible to detect 32 contaminants in a river while grab sampling enabled the detection of only 24.

The POCIS, in its "pharmaceutical" configuration, consists of an Oasis HLB solid sorbent phase (Waters Corp.), contained between two microporous polyethersulfone (PES) membranes which allow dissolved pharmaceuticals to pass through to the sorbent where they are sequestered whereas larger materials such as particles are excluded (Alvarez et al., 2004).

The overall equation describing the accumulation of the contaminant in passive samplers was established for SPMD (Huckins et al., 2002) and first applied for the POCIS by Alvarez (1999):

$$C_{\text{POCIS}}(t) = C_w \times \frac{k_u}{k_e} \times (1 - \exp^{-k_e t}) \quad (1)$$

where  $C_{\text{POCIS}}$ : concentration of the contaminant in the POCIS at sampling time ( $\mu\text{g/g}$ );  $C_w$ : time weighted average concentration of the contaminant in water over exposure time ( $\mu\text{g/L}$ );  $k_u$ : uptake rate constant ( $\text{L/g/d}$ ) and  $k_e$ : desorption or elimination rate constant ( $\text{L/d}$ ), and  $t$ : time of exposure (d).

During the integrative phase of uptake, the sorbent is assumed to act as an infinite sink for contaminants, the elimination rate  $k_e$  is negligible compared to the uptake rate  $k_u$  and the Eq. (1) can be reduced to (Huckins et al., 2002; Alvarez et al., 2007):

$$C_w = \frac{C_{\text{POCIS}} \times M_{\text{POCIS}}}{R_s \times t} \quad (2)$$

where  $M_{\text{POCIS}}$ : mass of the sorbent (g) and  $R_s$ : sampling rate (L/d).

The sampling rate is specific to each compound and depends on the environmental conditions, in particular water velocity, temperature (Alvarez et al., 2004; Togola and Budzinski, 2007; Li et al., 2010a) and fouling (Harman et al., 2009). The use of Eq. (2) requires calibration of  $R_s$  prior to environmental exposure, which is generally carried out in controlled laboratory conditions.

Some studies were reported including  $R_s$  calibration in laboratory followed by POCIS deployment in surface water or WWTP effluents (Alvarez et al., 2004; Macleod et al., 2007; Togola and Budzinski, 2007; Zhang et al., 2008; Li et al., 2010a). Togola and Budzinski (2007) used POCIS to assess the contamination of surface water by pharmaceuticals and found a good correlation between TWA concentrations calculated from the POCIS and the

average of several spot sampling values for carbamazepine, diazepam and caffeine after a 3-day exposure. They observed that POCIS made it possible to quantify amitriptyline that had not been detected with grab sampling. Similarly, Macleod et al. (2007) observed good agreement for the concentration of 13 pharmaceuticals, between POCIS deployed for several weeks in a river or WWTP effluent and grab samples collected during the same period. Zhang et al. (2008) reported the ability of POCIS to measure the pharmaceutical pollution due to WWTP in a receiving river in the United Kingdom.

If POCIS are mainly used to sample WWTP effluent or surface water, their use to sample raw sewage water is not well documented. Harman et al. (2011) used POCIS to assess illicit drugs at the inlet of a sewage treatment plant in Norway. They reported linear uptake for amphetamine-like compounds, cocaine and its metabolites – except benzoylecgonine – over a four-week period. As the fouling was qualitatively removed from samplers weekly, its effects on POCIS  $R_s$  could not be determined. In a previous paper, Harman et al. (2009) observed an increase of  $R_s$  for alkylphenols when POCIS were first exposed in a shallow pool to develop fouling.

The aim of this study was to evaluate the use of POCIS for the assessment of pharmaceutical contamination in hospital sewage taking into account water velocity, temperature and (bio)-fouling. This work was conducted on six compounds previously selected as representative of some of the main classes of pharmaceuticals used in Paris (France) hospitals (atenolol, prednisolone, methylprednisolone, sulfamethoxazole, ofloxacin, ketoprofen) (Mullot et al., 2010).

## 2. Materials and methods

### 2.1. Materials and chemicals

POCIS, in pharmaceutical configuration, were purchased from Exposmeter AB (Taveljög, Sweden). They contained 200 mg of Oasis HLB (Waters) sorbent enclosed between two PES membranes (pore size 0.1  $\mu\text{m}$ ), held by two stainless steel rings. POCIS were soaked in tap water overnight before use, as suggested by Alvarez (1999), to wet the membranes thus avoiding an increase of sampling at the beginning of the experiments. Empty Solid Phase extraction (SPE) cartridges (6 mL) and polyethylene frits were obtained from Sigma–Aldrich (St. Quentin Fallavier, France). Oasis HLB SPE cartridges, 150 mg, were purchased from Waters (Guyancourt, France). Atenolol (ATE), ofloxacin (OFLO), sulfamethoxazole (SULFA), atenolol-d7, ofloxacin-d3, sulfamethoxazole-C8, ketoprofen-d3 were obtained from Sigma–Aldrich (St. Quentin Fallavier, France, purity > 98%). Prednisolone (PRED), methylprednisolone (MethylP) and ketoprofen (KETO) were purchased from VWR (Strasbourg, France, purity > 98%) and cortisol-d4 from LGC Standards (Molsheim, France, purity > 98%). Stock solutions of individual compounds (1 g/L) were prepared in methanol (MeOH) and stored at  $-20^\circ\text{C}$ . HPLC reagent grade MeOH and formic acid (purity > 99%) were purchased from VWR. MS grade MeOH and water were obtained from Fisher Scientific (Illkirch, France). Ultra-pure water was produced using successively Milli-RO reverse osmosis filtration and Milli-Q Plus water purification system (Millipore, Molsheim, France).

Quantitative analyses were carried out on Accela Ultra Performance Liquid Chromatography (UPLC) with Hypersil GOLD column coupled to TSQ Quantum Access Max equipped with XCalibur software (ThermoFisher Scientific, Courcouronnes, France).

### 2.2. Extraction procedures

#### 2.2.1. POCIS extraction

After exposure, each outer surface of the POCIS was rinsed with ultra-pure water. The POCIS were dismantled and the inner membranes were rinsed with ultra-pure water to transfer the sorbent into an empty SPE cartridge. 5  $\mu\text{g}$  of each internal standard (IS) were spiked directly onto the sorbent. After drying under vacuum for 1 h, elution was carried out with 15 mL of MeOH. The eluate was evaporated to dryness under a gentle stream of nitrogen, dissolved in 500  $\mu\text{L}$  of water and MeOH (80:20, v/v) with 0.1% of formic acid, then diluted in the same solvent and transferred into injection vials for analysis: POCIS extracts were 1:100 diluted for calibration experiments and 1:50 or 1:20 for deployment in situ. The sorbent in the SPE cartridge was then dried and weighed so that the amount of accumulated contaminants could be related to the mass of sorbent.

### 2.2.2. Water extraction

Oasis HLB cartridges were conditioned with  $2 \times 5$  mL of MeOH and  $2 \times 5$  mL of ultra-pure water and samples were percolated through the cartridges at 2 mL/min. After drying, cartridges were eluted with 10 mL of MeOH, evaporated to dryness under nitrogen and dissolved in 500  $\mu$ L of water and MeOH (80:20, v/v) with 0.1% of formic acid.

- During laboratory calibration: to avoid cartridge clogging, wastewater samples were filtered on glass-fiber filters (1  $\mu$ m, GF/B Whatman) before extraction. 10 mL samples (tap or waste waters) were spiked with 0.1  $\mu$ g of each internal standard.
- During field deployment: 250 mL of CFB filtered raw wastewater samples were spiked with 0.5  $\mu$ g of each IS. Final extracts were 1:5 diluted to reduce matrix effects.

### 2.3. GC-MS/MS analysis

Chromatographic separation was performed on an Hypersil GOLD column (50  $\times$  2.1 mm; 1.9  $\mu$ m) with mobile phase composed of A: MS grade water/0.1% formic acid and B: MeOH/0.1% formic acid, eluted at a flow rate of 350  $\mu$ L/min (0–3.5 min, 2% to 98% solvent B, 3.5–4 min, 98% B, 4–4.1 min, 98% to 2% B and 4.1–6 min, 2% B). A 10  $\mu$ L volume of the sample was injected.

Mass spectrometry was performed with positive mode electrospray ionization (ESI): Spray voltage, 3000 V; capillary temperature, 300  $^{\circ}$ C; vaporizer temperature, 450  $^{\circ}$ C; sheath gas pressure, 55 psi; aux gas pressure, 20 psi. Details of the optimized parameters (precursor ion and product ions, collision energy and tube lens) are provided in supporting information (Table S1).

Quantitative analyses were done in the selected MRM mode, according to European commission requirements 2002/657/CE, with two transitions for each compound (Table S1). A five point standard calibration curve was drawn for water extracts (200  $\mu$ g/L, deuterated compounds) and for POCIS extracts (100  $\mu$ g/L, deuterated compounds).

### 2.4. Validation of extraction and analytical methods

200 mg of 25  $\mu$ g/g spiked Oasis HLB sorbent was extracted, as previously described, to determine recovery yield from POCIS, which corresponds to the ratio of peak areas of the analyte in the extract and in a standard solution. Efficiency was studied in wastewater samples spiked, before extraction, with deuterated compounds and was calculated as the ratio of peak areas observed in the extract and in a standard solution. Matrix effects from wastewater samples were estimated using the same procedure, but with deuterated compounds spiked after extraction and were calculated as the ratio of peak areas recorded in the spiked extract and in a standard solution.

Linearity was studied in the range 20–400  $\mu$ g/L. Intra-day reproducibility was assessed by replicate measurements of spiked ultra-pure water or wastewater. Instrumental detection limits (IDL) and limits of quantification (LOQ) were determined as a signal to noise ratio of 3 and 10 respectively (ICH-Q2R1).

### 2.5. Selected hospital description

The hospital, located in a Paris suburb (France), has a 411-bed capacity catering for 11 medical services. Wastewater sampling was carried out in the sewage pipe which collects all the hospital sewage waters. Water velocity was measured continuously over a five-day period using a flow meter device (portable doppler, 2150 ISCO, Poissy Mesure (France)). Water velocity ranged from 0.03 to 0.30 m/s with a mean value of 0.16 m/s (Fig. S1, Supporting information). Temperature was recorded over the same period and ranged from 21  $^{\circ}$ C to 32  $^{\circ}$ C with mean value of 24  $^{\circ}$ C.

### 2.6. Laboratory experiments

The experimental design for calibration studies in the laboratory was a 20 L stainless steel tank, protected from light and from evaporation with a lid. A blade controlled by a stirring motor (RZR 2021, Heioldolph Instruments, Schwabach, Germany) provided the water velocity at the POCIS membrane surface as observed in the sewer. Water temperature was controlled with Haake DC10-K10 (Thermo Electron, France) regulator.

Pharmaceutical concentrations were fixed at 10  $\mu$ g/L in accordance with our previous observations (Mullot et al., 2010). Stability studies revealed that the concentration of PRED and MetyIP decreased by 15% in tap water and by 24 and 13% in wastewater after 48 h at 20  $^{\circ}$ C. The variations of concentrations for the other pharmaceuticals were lower than 5% (Fig. S2, Supporting information). This indicated that the renewal of the spiked water every two days was sufficient to provide stable pharmaceutical concentrations.

The study was carried out during a 21-day period, using tap water, at a flow velocity of 0.11 m/s and a temperature of 20  $^{\circ}$ C in order to determine the uptake profile of each compound and to calculate their related  $R_s$ . The influence of flow velocity (0.29 m/s) and temperature (between 15 and 25  $^{\circ}$ C) on uptake profiles were

then studied. Uptake profiles (25  $^{\circ}$ C, flow velocity 0.16 m/s), were studied comparatively in tap water and hospital raw wastewater where concentrations of the pharmaceutical compounds were measured before spiking.

Modeling of the uptake profile was done using Graphpad software (GraphPad Software, Inc., USA) according to Eq. (1) and in order to obtain  $k_d$ . The end of the linear phase, generally close to the "equilibrium half time", was determined as:  $t_{1/2} = \ln(2)/k_d$  (Hudcins et al., 2006). In this linear phase, data can be fitted by linear regression and the  $R_s$  (L/d) deduced from the slope:

$$R_s = \text{SLOPE} \times M_{\text{POCIS}} \quad (3)$$

A reproducibility study (25  $^{\circ}$ C, flow rate 0.16 m/s) was carried out in renewed wastewater by collecting three POCIS at three deployment periods (3, 4 and 7 days).

### 2.7. Hospital deployment

POCIS were deployed in the hospital sewage pipe for four days. 2 POCIS were removed each day and twenty-four hour composite samples were collected simultaneously using an automatic sampler (SIGMA 900P, Hach Lange), taking 100 mL every 15 min between 7:00 a.m. and 9:00 p.m. and 100 mL every 30 min during the night.

## 3. Results and discussion

### 3.1. Validation of the analytical method

Recovery yields ranged from 64 to 95% for spiked sorbent and extraction yields ranged from 74 to 97% for spiked wastewater. For wastewater samples, matrix effects were reduced by a fivefold dilution of the extract before analysis and signal suppression ranged from 41% to 56% (Table S2, Supporting information).

For SPE extraction of 250 mL of wastewater, LOQ ranged from 0.03  $\mu$ g/L (OFLO) to 0.2  $\mu$ g/L (KETO) and intra-day reproducibility ranged from 1.9 to 5.4%. For POCIS sorbent analysis, intra-day reproducibility after 4 days of exposure, ranged from 4.0% to 9.3%.

### 3.2. POCIS calibration in laboratory

#### 3.2.1. Calibration in tap water

The uptake profiles of the six pharmaceuticals by the POCIS were studied over 21 days at a water velocity of 0.11 m/s and a temperature of 20  $^{\circ}$ C. As shown in Fig. 1, the modeling using Eq. (1) fitted the experimental data well ( $r > 0.975$  for all compounds). Uptake profiles of ATE and SULFA reached equilibrium after 12 days while the accumulation was still in curvilinear phase for the other pharmaceuticals after 21 days.

The linear phase appeared shorter for ATE and SULFA (5 days) than for the other pharmaceuticals (close to 10 days). In this phase,  $R_s$  values calculated from Eq. (3) ranged from 0.092 L/d for SULFA to 0.156 L/d for PRED (Table 1).

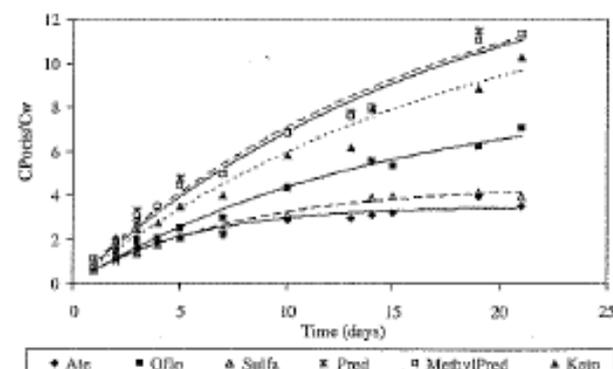


Fig. 1. Uptake profiles in POCIS studied in spiked tap water: 20  $^{\circ}$ C, water velocity 0.11 m/s. Spots correspond to experimental data and lines to modeling using Eq. (1).

Table 1

Sampling rate values ( $R_s$ , L/d) observed in tap water for different conditions of water velocity and temperature and in wastewater.

$R_s$ (L/d)	Tap water					Wastewater	
	Compound (log $K_{ow}$ ) <sup>a</sup>	0.11 m/s; 20 °C	0.29 m/s; 20 °C	0.29 m/s; 15 °C	0.29 m/s; 25 °C	0.16 m/s; 25 °C	0.16 m/s; 25 °C
Ofloxacin (-0.4)		0.084 ± 0.006	0.167 ± 0.015	0.113 ± 0.007	0.189 ± 0.008	0.187 ± 0.018	0.105 ± 0.005
Atenolol (0.2)		0.107 ± 0.007	0.171 ± 0.013	0.102 ± 0.004	0.129 ± 0.008	0.101 ± 0.009	0.092 ± 0.011
Sulfamethoxazole (0.9)		0.092 ± 0.004	0.113 ± 0.016	0.093 ± 0.012	0.085 ± 0.008	0.094 ± 0.011	0.080 ± 0.005
Prednisolone (1.6)		0.156 ± 0.009	0.208 ± 0.011	0.151 ± 0.005	0.232 ± 0.008	0.195 ± 0.017	0.120 ± 0.004
Methylprednisolone (1.9)		0.152 ± 0.007	0.214 ± 0.010	0.145 ± 0.006	0.204 ± 0.008	0.173 ± 0.007	0.114 ± 0.003
Ketoprofen (3.1)		0.128 ± 0.007	0.234 ± 0.010	0.144 ± 0.009	0.243 ± 0.008	0.206 ± 0.001	0.149 ± 0.006

<sup>a</sup> log  $K_{ow}$  values from pubchem <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>.

### 3.2.2. Influence of temperature and flow velocity on $R_s$ value

Increasing water velocity from 0.11 to 0.29 m/s at 20 °C increased  $R_s$  significantly (Student test,  $p < 0.05$ ) but not significantly for SULFA (Table 1). This could indicate that the uptake of SULFA might be controlled by the PES membrane instead of the water boundary layer (WBL). As reported previously (Alvarez, 1999), under the water boundary layer control, reduction in the thickness of the WBL in turbulent conditions systems results in increased sampling rates. Alvarez et al. (2004) observed a four to nine-fold increase of  $R_s$  when comparing quiescent and turbulent calibration experiments. However, the effect of flow rate variation was determined to be no more than a threefold increase between flowing and quiescent conditions in a study by Li et al. (2010a). These two experiments were conducted using stirred water in vessels but the facial velocity at the POCIS membrane surface was not specified. In another study, Li et al. (2010b) conducted flow-controlled field experiments in wastewater treatment plant channels. They found that the amount of compounds sequestered on the sorbent increased slightly when water velocity increased from 2.6 to 37 cm/s (less than twofold). One explanation could be a more rapid transport from the water to the sorbent as a result of a reduced aqueous boundary layer thickness at higher water velocities.

The influence of temperature was studied with two supplementary experiments at 15 and 25 °C, with a flow velocity of 0.29 m/s. Except for SULFA,  $R_s$  values increased between 15 and 25 °C but there was no significant difference between 20 and 25 °C (Table 1). Togola and Budzinski (2007) observed a slight increase of  $R_s$  between 15 and 21 °C depending on the pharmaceutical compounds. Li et al. (2010a) also reported differences with a twofold or less increase of  $R_s$  values between 5 and 25 °C for pharmaceuticals. The  $R_s$  values determined in this study are consistent with values reported in literature (Table S3, Supporting information).

In most cases,  $R_s$  are calculated from POCIS concentrations (Togola and Budzinski, 2007; Miège et al., 2012) using linear modeling of the experimental data. Bartelt-Hunt et al. (2011), Li et al. (2010a) and Macleod et al. (2007) measured the decrease of pharmaceutical concentration in water ( $C_w$ ) over time using a different methodology. The reported  $R_s$  values for ATE, were lower than those we observed. This could be related to the short linear phase meaning that the Eq. (2) is valid only during the first days of exposure. The higher  $R_s$  values obtained by Li et al. (2010a) for SULFA, could be justified by other undetermined dissipation modes than POCIS uptake but not by PES membrane uptake as shown by Vermeirssen et al. (2012).

However, comparison between reported values should be considered carefully because operating conditions can impact significantly POCIS uptake and these conditions are rarely the same from one study to another.

### 3.2.3. Calibration in hospital wastewater

#### 3.2.3.1. Comparison of POCIS uptake in tap water and wastewater. POCIS uptake profiles were studied simultaneously over 12 days in

one tank filled with tap water and a second tank filled with wastewater, with a water velocity of 0.16 m/s at 25 °C. The concentrations of pharmaceuticals were close to 10 µg/L and monitored daily.

The linear uptake phase was shorter in wastewater, close to two days for ATE and SULFA and between 5 and 7 days for the others (Fig. 2).  $C_{POCIS}/C_w$  ratios at steady-state were lower, probably due to competition for sorption sites on the POCIS sorbent with the organic matter of the wastewater.

Approximately 40% lower  $R_s$  values were observed for OFLO, XETO, PRED and MethylIP (Student test,  $p < 0.05$ ) (Table 1). For ATE and SULFA,  $R_s$  values were 10–15% lower in wastewater than in tap water but the differences were not significant.

We observed the development of fouling on the POCIS membrane surface. Although the PES membrane used in the POCIS has been reported to be fairly resistant to fouling (Alvarez et al., 2005),

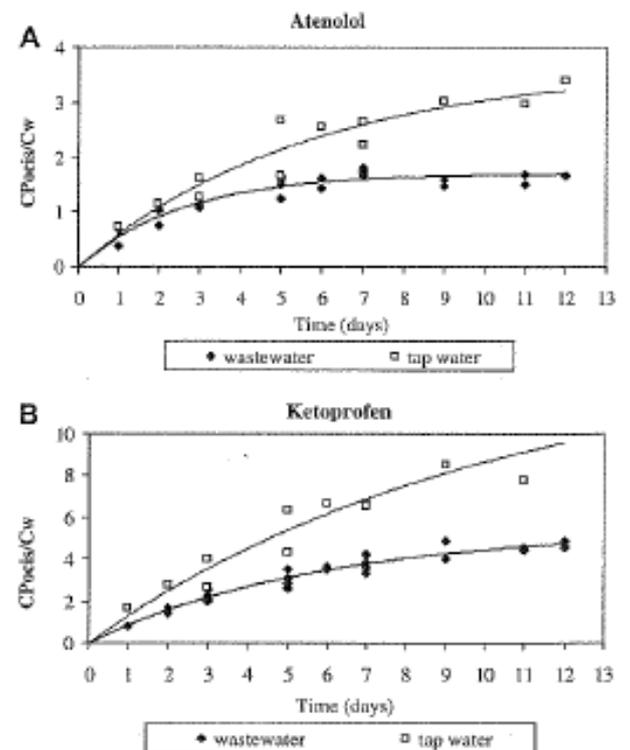


Fig. 2. Uptake profiles in POCIS for atenolol (A) and ketoprofen (B) studied in wastewater and in tap water. Deployment conditions: 25 °C, 0.16 m/s, 12 days. Spots correspond to experimental data and lines to modeling from Eq. (1).

there are a few data concerning the effects of fouling on  $R_s$  value. Harman et al. (2009) reported a fouling ranging from 0.2 to 2.8 g dry weight/dm<sup>2</sup> for POCIS exposed six weeks in shallow pools leading to an increase of  $R_s$  values for alkylphenols. Fouling may modify the analyte mass transfer by increasing the thickness of the barrier or by reducing the pore size of the membrane, leading to variations of  $R_s$  values. Additional experiments are required to determine the importance of fouling on POCIS uptake.

**3.2.3.2. Estimation of pharmaceutical concentrations in water from POCIS extracts.** The experiment was carried out in wastewater with 3 POCIS exposed for seven days (7D), 3 during the first three days (3D) and 3 others from the 4th until the 7th day (4D).

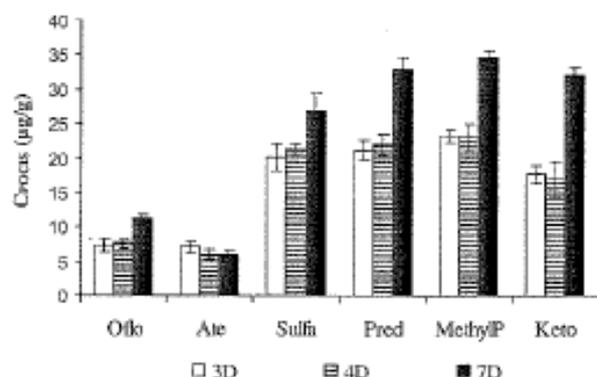
We observed a 15% variability of  $C_{POCIS}$  among the 3 POCIS exposed for the same duration. In the assumption of linear uptake, the sum of  $C_{POCIS}$  measured for samplers exposed during the periods 3D and 4D should correspond to  $C_{POCIS}$  measured for sampler exposed 7 days (7D). For all compounds, this sum was always higher meaning that the quantities sequestered were lower than supposed and this observation underlines a shortening of the linear phase. This confirmed that the linear uptake period in hospital wastewater was lower than 7 days (Fig. 3).

Pharmaceutical concentrations, calculated from Eq (2) ( $C_{WCalc}$ ), with the  $R_s$  values obtained previously during laboratory calibration in wastewater (Table 1), were compared with the average measured concentrations in the water ( $C_{WMeas}$ ) during periods 3D, 4D and 7D (Fig. 4).  $C_{WCalc}$  were close to  $C_{WMeas}$  for OFLO and KETO but they were over-estimated for SULFA, PRED and METHYLIP and under-estimated for ATE. The  $C_{WCalc}$  decreased when the deployment period increased for all compounds and this observation can be related to the competitive sorption by interfering substances. The characteristics of the wastewater may influence the exchange between wastewater and POCIS (compound properties, biofouling). This underlines the necessity to calculate the  $R_s$  in an organic content matrix and exposure duration as close as possible to the field deployment conditions.

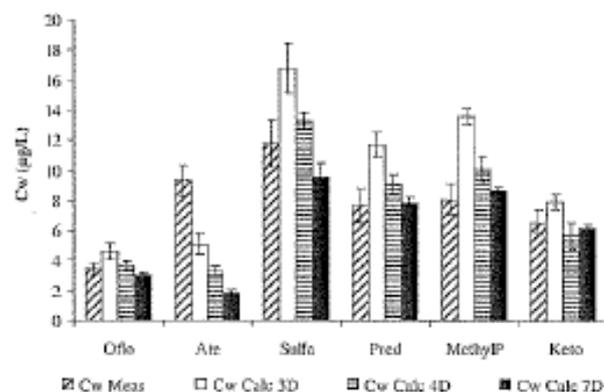
These results lead to our proposal that the deployment period should not exceed 5 days to limit the influence of fouling.

### 3.3. Field deployment

POCIS were deployed in the hospital sewage pipe for 4 days. The pharmaceutical concentrations were calculated from the POCIS



**Fig. 3.** Pharmaceutical concentrations in POCIS ( $C_{POCIS}$ , µg/g), exposed from day 1 to day 3 (3D), from day 4 to day 7 (4D) or from day 1 to day 7 (7D). Deployment conditions: 25 °C, 0.16 m/s. The 7D data should correspond to the sum of 3D and 4D data in the assumption of linear uptake.  $n = 3$  POCIS for each period.



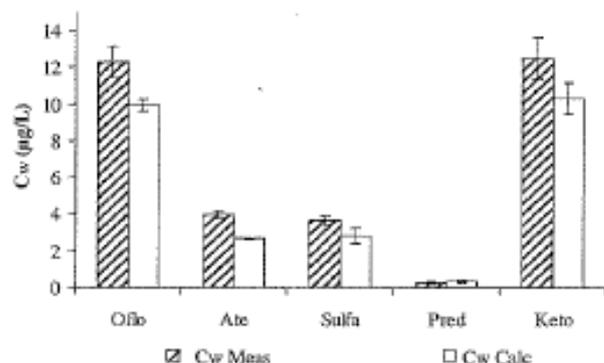
**Fig. 4.** Average measured concentrations in wastewater ( $C_{WMeas}$ ) along period 7D ( $n = 9$ ) and calculated concentrations ( $C_{WCalc}$ ) from POCIS for the periods 3D, 4D and 7D.  $n = 3$  POCIS for each period. Deployment conditions: 25 °C, 0.16 m/s.

extracts ( $C_{WCalc}$ ), using  $R_s$  values determined previously. Parallel analyses of twenty-four hour composite wastewater samples were carried out.

Concentration profiles (Fig. 5) were similar whatever the sampling method (POCIS or TWA) and concentrations ranged from 0.5 to 12 µg/L. MethylP was detected neither in POCIS extracts nor in wastewater samples.

For detected compounds,  $C_{WCalc}$  were slightly lower than  $C_{WMeas}$  and this could be related to the presence of solids in sewage such as toilet paper or wipes. In fact, wipes accumulate at the POCIS surface and can modify sampling rates. Moreover, velocity conditions were a little different and less stable than during laboratory calibration. However, the differences between  $C_{WCalc}$  and  $C_{WMeas}$  are in the same range that the ones reported for surface water or WWTP effluents (Togola and Budzinski, 2007; Macleod et al., 2007; Zhang et al., 2008; Li et al., 2010a).

Further campaigns are necessary and could include a wider range of pharmaceuticals. Hospitals have to prove their capacity to control their effluents, in particular for the potentially hazardous compounds. The POCIS is an easy tool to assess the presence of some pharmaceuticals that are (or should be) followed, as a complement to biological assays. The advocated deployment period of four to five days is in good agreement for weekly monitoring of pharmaceutical release.



**Fig. 5.** Comparison of the mean of the measured concentrations in 24 h composite wastewater samples ( $C_{WMeas}$ ) ( $n = 3$  analysis each day) with the related calculated concentrations ( $C_{WCalc}$ ) from POCIS extracts after 4 days of deployment in hospital wastewater ( $n = 3$ ).

#### 4. Conclusion

In conclusion, the POCIS is an interesting sampling tool for monitoring pharmaceuticals in hospital wastewater and offers advantages over grab sampling. But, because of the build-up of fouling, the presence of solids and the high organic dissolved content, the deployment period should be no longer than five days. It is better, in case of availability, to install POCIS in a sewage receiving tank than in a pipe. Greater understanding is needed of the effect of membrane fouling and dissolved organic matter on POCIS uptake.

#### Acknowledgments

This study was funded by Ile-de-France regional council DIM SEnT research program and French Agency for Food, Environmental and Occupational Health and Safety (ANSES). We thank technical staff of the Antoine Beclere, AP-HP hospital (Clamart, France). We appreciate the help of J.U. Mullot for his relevant advice and S. Ghouti-Baxter for the grammar correction.

#### Appendix A. Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found at <http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2012.10.025>.

#### References

- Alvarez, D., 1999. Development of an integrative sampling device for hydrophilic organic contaminants in aquatic environments. PhD thesis, University of Missouri-Columbia, Columbia, MO, USA.
- Alvarez, D.A., Petty, J.D., Huckins, J.N., Jones-Lepp, T.L., Getting, D.T., Goddard, J.P., Manahan, S.E., 2004. Development of a passive, in situ, integrative sampler for hydrophilic organic contaminants in aquatic environments. *Environmental Toxicology and Chemistry* 23, 1640–1648.
- Alvarez, D.A., Stackelberg, P.E., Petty, J.D., Huckins, J.N., Furlong, E.T., Zaugg, S.D., Meyer, M.T., 2005. Comparison of a novel passive sampler to standard water column sampling for organic contaminants associated with wastewater effluents entering a New Jersey stream. *Chemosphere* 61, 610–622.
- Alvarez, D.A., Huckins, J.N., Petty, J.D., Jones-Lepp, T., Stuenkel, F., Getting, D.T., Goddard, J.P., Gravel, A., 2007. Tool for monitoring hydrophilic contaminants in water: polar organic chemical integrative sampler (POCIS). *Comprehensive Analytical Chemistry* 48, 171–197 (Chapter 8).
- Bartel-Hunt, S.L., Snow, D.D., Damon-Powell, T., Brown, D.L., Prasad, G., Schwarz, M., Kolok, A.S., 2011. Quantitative evaluation of laboratory uptake rates for pesticides, pharmaceuticals, and steroid hormones using POCIS. *Environmental Toxicology and Chemistry* 30, 1412–1420.
- Brown, K.D., Kulis, J., Thomson, B., Chapman, T.H., Mawhinney, D.B., 2006. Occurrence of antibiotics in hospital, residential, and dairy effluent, municipal wastewater, and the Rio Grande in New Mexico. *Science of the Total Environment* 366, 772–783.
- Cooper, E.R., Siewicki, T.C., Phillips, K., 2008. Preliminary risk assessment database and risk ranking of pharmaceuticals in the environment. *Science of the Total Environment* 398, 26–33.
- Cunningham, V.L., Bails, S.P., Michael, J., Olson, M.J., 2009. Human health risk assessment from the presence of human pharmaceuticals in the aquatic environment. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 53, 39–45.
- Farré, M., Pérez, S., Iantani, L., Barceló, D., 2008. Fate and toxicity of emerging pollutants, their metabolites and transformation products in the aquatic environment. *Trends in Analytical Chemistry* 27, 901–1007.
- Gomez, M.J., Petrovic, M., Fernández-Alba, A.R., Barceló, 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.
- Harman, C., Reid, M., Thomas, K.V., 2011. In situ calibration of a passive sampling device for selected illicit drugs and their metabolites in wastewater, and subsequent year-long assessment of community drug usage. *Environmental Science and Technology* 45, 5676–5682.
- Harman, C., Bayum, O., Thomas, K.V., Grung, M., 2009. Small but different effect of fouling on the uptake rates of semipermeable membrane devices and polar organic chemical integrative samplers. *Environmental Toxicology and Chemistry* 28, 2324–2332.
- Huckins, J.N., Petty, J.D., Probst, H.F., Claré, R.C., Alvarez, D.A., Orazio, C.E., Iébo, J.A., Cranor, W.L., Johnson, B.T., 2002. A Guide for the Use of Semipermeable Membrane Devices (SPMDs) as Samplers of Waterborne Hydrophobic Organic Contaminants. American Petroleum Institute (API) 4680, Washington, DC, USA.
- Huckins, J.N., Petty, J.D., Booi, K., 2006. *Monitors of Organic Chemicals in the Environment. Semipermeable Membrane Devices*. Springer, XV, pp. 29–43.
- ICH Q2R(1), Nov. 2005. International Conference on Harmonization (ICH) of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology. ICH Q2(R1), Geneva.
- Kovalova, L., Siegrist, H., Singer, H., Wittmer, A., Mc Ardell, C.S., 2012. Hospital wastewater treatment by membrane bioreactor: performance and efficiency for organic micropollutant elimination. *Environmental Science and Technology* 46, 1536–1545.
- Kümmerer, K., 2009. The presence of pharmaceuticals in the environment due to human use – present knowledge and future challenges. *Journal of Environmental Management* 90, 2354–2366.
- Le Corre, K.S., Ort, C., Kateley, D., Allen, B., Escher, B.I., Keller, J., 2012. Consumption based approach for assessing the contribution of hospital towards the load of pharmaceutical residues in municipal wastewater. *Environmental International* 45, 99–111.
- Li, H., Helm, P.A., Metcalfe, C.D., 2010a. Sampling in the Great Lakes for pharmaceuticals, personal care products, and endocrine disrupting substances using the passive polar organic chemical integrative sampler. *Environmental Toxicology and Chemistry* 29, 751–762.
- Li, H., Verneirssen, E.L.M., Helm, P.A., Metcalfe, C., 2010b. Controlled field evaluation of water flow rate effects on sampling polar organic chemical integrative samplers. *Environmental Toxicology and Chemistry* 29, 2461–2469.
- Lindberg, R., Jarnheimer, P.A., 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.
- Macleod, S.L., McClure, E.L., Wong, C.S., 2007. Laboratory calibration and field deployment of the polar organic chemical integrative sampler for pharmaceuticals and personal care products in wastewater and surface water. *Environmental Toxicology and Chemistry* 26, 2517–2529.
- Mahnik, S.N., Rizovski, B., Fuerhacker, M., Mader, R.M., 2004. Determination of 5-fluorouracil in hospital effluents. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 380, 31–35.
- Mahnik, S.N., Lenz, K., Weissenbacher, N., Mader, R.M., Fuerhacker, M., 2007. Fate of 5-fluorouracil, doxorubicin, epirubicin, and daunorubicin in hospital wastewater and their elimination by activated sludge and treatment in a membrane-bio-reactor system. *Chemosphere* 66, 30–37.
- Milège, C., Budzinski, H., Jacquet, R., Soulier, C., Pelte, T., Coquery, M., 2012. Polar organic chemical integrative sampler (POCIS): application for monitoring organic micropollutants in wastewater effluent and surface water. *Journal of Environmental Monitoring* 14, 626–635.
- Mullot, J.U., 2008. Modélisation des flux de médicaments dans les effluents hospitaliers. PhD thesis, University Paris-Sud, Châtenay-Malabry, France.
- Mullot, J.U., Karolak, S., Fontova, A., Levi, Y., 2010. Modelling of hospital wastewater pollution by pharmaceuticals: first results of Mediflux study carried out in three French hospitals. *Water Science and Technology* 62, 2912–2919.
- Ort, C., Lawrence, M.G., Reungoat, J., Eaglesham, G., Carter, S., Keller, J., 2010. Determining the fraction of pharmaceutical residues in wastewater originating from a hospital. *Water Research* 44, 605–615.
- Steges-Hartmann, T., Kümmerer, K., Schedler, J., 1996. Trace analysis of the anti-neoplastics ifosfamide and cyclophosphamide in sewage water by two step solid-phase extraction and gas chromatography–mass spectrometry. *Journal of Chromatography A* 726, 179–184.
- Thomas, K.V., Dye, C., Schlabach, M., Langford, K.H., 2007. Source to sink tracing of selected human pharmaceuticals from two Oslo city hospitals and a wastewater treatment works. *Journal of Environmental Monitoring* 9, 1410–1418.
- Togola, A., Budzinski, H., 2007. Development of polar organic integrative samplers for analysis of pharmaceuticals in aquatic systems. *Analytical Chemistry* 79, 6734–6741.
- Verlicchi, P., Al Aukidy, M., Galletti, A., Petrovic, M., Barceló, D., 2012. Hospital effluent: investigation of the concentrations and distribution of pharmaceuticals and environmental risk assessment. *Science of the Total Environment* 430, 109–118.
- Verneirssen, E.L.M., Dietschweiler, C., Escher, B.I., van der Voer, J., Hollender, J., 2012. Transfer kinetics of polar organic compounds over polyethersulfone membranes in the passive samplers POCIS and Chemcatcher. *Environmental Science and Technology* 46, 6759–6766.
- Zhang, Z., Hibberd, A., Zhou, J.L., 2008. Analysis of emerging contaminants in sewage effluent and river water: comparison between spot and passive sampling. *Analytica Chimica Acta* 607, 37–44.

## ◆ Résumé :

L'évaluation des risques environnementaux et sanitaires liés à la présence de résidus de médicaments dans l'environnement, représente un enjeu majeur en particulier au regard de la gestion du cycle des usages de l'eau. Les effluents des établissements de soins représentent une source non négligeable de pollution et justifient le développement de techniques spécifiques de mesures des émissions de résidus de médicaments dans leurs eaux usées. Dans le cadre de ces développements de méthode, l'échantillonnage représente une des difficultés majeures. Les échantillonneurs intégratifs apparus récemment, offrent une alternative intéressante aux stratégies d'échantillonnage existantes, permettant d'effectuer un suivi moyenné sur de longues périodes d'observation associé à une simplicité d'usage et une réduction des coûts.

Ce travail porte sur l'étude de l'applicabilité des échantillonneurs intégratifs POCIS (Polar Organic Chemical Integrative Sampler) au dosage des résidus de médicaments dans les effluents hospitaliers. 6 molécules déjà identifiées comme représentatives des grandes familles de médicaments utilisés à l'hôpital (Aténolol, Prednisolone, Méthylprednisolone, Sulfaméthoxazole, Ofloxacine, Kétoprofène) ont été retenues.

Les cinétiques d'adsorption des molécules sur les POCIS ont été suivies en laboratoire en condition de maîtrise des paramètres les plus influents : température, vitesse de l'eau, charge en matière organique, colmatage... Ce calibrage a pour but de déterminer le coefficient d'échantillonnage  $R_s$  (L/j) spécifique à chaque molécule et nécessaire au calcul de la concentration dans le milieu d'exposition du POCIS. Les cinétiques d'adsorption des molécules ont également été étudiées pour évaluer la durée optimale d'implantation dans les effluents des hôpitaux.

Après calibrage dans l'eau du robinet et dans l'eau usée, les POCIS ont été exposés *in situ* dans un effluent hospitalier pour mesurer les concentrations en 6 molécules ciblées. Les concentrations calculées à partir des extraits des POCIS sont concordantes avec celles obtenues par prélèvement direct d'un échantillon moyenné d'eaux usées.

Le facteur limitant l'application des POCIS pour le dosage des résidus de médicaments dans les effluents hospitaliers réside dans les difficultés d'accès au site et la présence de solides dans la canalisation.

◆ **Mots clés** : eau, échantillonnage passif, POCIS, médicaments, effluents hospitaliers, dosage, UPLC-SM/SM

◆ **Laboratoire de rattachement** : UMR 8079 Écologie, Systématique et Évolution  
Univ. Paris sud, CNRS, AgroParisTech  
Groupe Santé Publique - Environnement

PÔLE : PHARMACOTECHNIE ET PHYSICO-CHIMIE PHARMACEUTIQUE

UNIVERSITÉ PARIS-SUD

UFR «FACULTÉ DE PHARMACIE DE CHATENAY-MALABRY »

5, rue Jean Baptiste Clément

92296 CHÂTENAY-MALABRY Cedex