



*Risques et leviers d'action relatifs
aux rejets de médicaments, détergents et biocides
dans les effluents hospitaliers et urbains*

Résidus de médicaments, métabolites et produits de dégradation : synthèse des résultats des campagnes de mesures au pas de temps horaire en entrée de station d'épuration

Tâche 2.1. Rejets et dégradation de résidus de médicaments – Livrable L1 (rapport intermédiaire)

Rédacteur du rapport : Christel SEBASTIAN, INSA Lyon, DEEP

Responsable du livrable : Jean-Luc BERTRAND-KRAJEWSKI, INSA Lyon, DEEP



Novembre 2016

Avec le soutien de :



Table des matières

1.	Introduction, contexte de l'étude	4
2.	Les campagnes de prélèvement.....	5
2.1.	Stratégie d'échantillonnage	5
2.1.1.	Paramètres étudiés	5
2.1.2.	Les campagnes de prélèvement	6
2.2.	Données quantitatives – pluviométrie et hydrogrammes	7
3.	Résultats et discussions	9
3.1.	Effluent issu du réseau urbain	9
3.1.1.	Les paramètres classiques	9
3.1.2.	Les résidus de médicaments.....	10
3.1.3.	Analyse statistique	13
3.1.4.	Les métabolites et produits de dégradation	14
3.2.	Effluent issu du réseau hôpital	17
3.2.1.	Les paramètres classiques	17
3.2.2.	Les résidus de médicaments.....	19
3.2.3.	Analyse statistique	22
3.2.4.	Les métabolites et produits de dégradation	22
3.3.	Synthèse des caractéristiques chimiques des effluents hospitalier et urbain	25
4.	Conclusions et perspectives.....	26

Liste des figures et tableaux

Figure 1. Configuration de la station d'épuration de Bellecombe entre septembre 2014 et avril 2016 et points de prélèvement étudiés.....	4
Figure 2. Préleveur automatique réfrigéré - "ENTREE STEP HOPITAL"	6
Figure 3. Hydrogrammes « Entrée STEP urbaine » et « Entrée STEP hôpital ».....	7
Figure 4. Evolution de la DBO ₅ , DCO, MES, NTK et NH ₄ ⁺ au cours de la journée - "ENTREE STEP URBAINE".....	9
Figure 5. Evolution de la concentration en DBO ₅ , DCO et MES au cours de la journée (sans les outliers) - "ENTREE STEP URBAINE"	10
Figure 6. Pollutogrammes des 9 médicaments détectés/quantifiés dans l'effluent urbain entre 8h et 8h sur 4 campagnes	11
Figure 7. Pollutogramme de l'aténolol (sans les outliers) – ENTREE STEP URBAINE	12
Figure 8. Evolution des flux normalisés des 9 médicaments détectés/quantifiés dans l'effluent urbain entre 8h et 8h sur 4 campagnes.....	12
Figure 9. ACP – ENTREE STEP URBAINE (la variance expliquée est de 36% pour le premier axe et 15% pour le second axe)	14
Figure 10. Concentrations en phase dissoute en diclofénac et ses métabolites/produits de dégradation dans l'effluent urbain	16
Figure 11. Concentrations en phase dissoute en SMX, SMX impurity A et Glucuronide dans l'effluent urbain	17
Figure 12. Evolution de la DBO ₅ , DCO, MES, NTK et NH ₄ ⁺ au cours de la journée – ENTREE STEP HOPITAL.....	18
Figure 13. Pollutogramme de la DCO (sans les outliers) – ENTREE STEP HOPITAL	18
Figure 14. Pollutogrammes des 11 médicaments détectés/quantifiés dans l'effluent hospitalier entre 8h et 8h sur 3 campagnes	19
Figure 15. Pollutogramme du propranolol et de la vancomycine (sans les outliers) - Eaux brutes issues du réseau hôpital	20
Figure 16. Comparaison des pollutogrammes de l'acide salicylique entre effluent urbain et hôpital	20
Figure 17. Evolution des flux normalisés des 11 médicaments détectés/quantifiés dans l'effluent hospitalier entre 8h et 8h sur 3 campagnes.....	21
Figure 18. Evolution des flux normalisés du propranolol, aténolol, carbamazépine et ciprofloxacine (sans les outliers) – ENTREE STEP HOPITAL	21
Figure 19. ACP – ENTREE STEP HOPITAL (la variance expliquée est de 29% pour le premier axe et 20% pour le second axe).....	22
Figure 20. Concentrations en phase dissoute en DCF et DCF Impurity E HO4 et HO5.....	23
Figure 21. Concentrations en phase dissoute en SMX et SMX impurity A et Glucuronide dans l'effluent hopital	24
Figure 22. Rapport de la concentration en SMX Impurity A sur la concentration en SMX (%)	25
Tableau 1. Paramètres étudiés dans les échantillons horaires	5
Tableau 2. Limites de détection et quantification des médicaments étudiés (en phase dissoute - ng/L)	5
Tableau 3. Limites de détection et quantification des métabolites et produits de dégradation étudiés (en phase dissoute - ng/L)...	6
Tableau 4. Campagnes réalisées sur la période 2015-2016.....	7
Tableau 5. Hauteur cumulée des précipitations du jour de la campagne, ajoutée à celle des trois jours précédant (données Météo France – station Contamine-sur-Arve).....	8
Tableau 6. Concentrations dissoutes en métabolites et produits de dégradation du diclofénac et du SMX dans les eaux urbaines (en ng/l).....	15
Tableau 7. Coefficient de corrélation entre le diclofénac et les produits de dégradation/métabolites	17
Tableau 8. Concentrations dissoutes en métabolites et produits de dégradation du diclofénac et du SMX dans l'effluent hospitalier (en ng/L)	23
Tableau 9. Coefficient de corrélation entre le sulfaméthoxazole et les produits de dégradation/métabolites.....	24

1. Introduction, contexte de l'étude

Ce livrable intermédiaire présente les premiers résultats liés au suivi horaire d'eaux brutes en entrée de station d'épuration. L'objectif premier de ce travail est de **mettre en avant les comportements des résidus de médicaments et leurs métabolites/produits de dégradation dans des eaux brutes de types urbaines et hospitalières, à pas de temps horaire**.

Jusqu'à présent, des analyses moyennes journalières réalisées dans le cadre de l'observatoire SIPIBEL ont permis de valider un modèle stochastique de simulation des flux journaliers (Pouzol *et al.* 2016). Compte tenu de la grande variabilité horaire des prescriptions et des rejets par les patients traités au sein d'un hôpital, et de celle des consommations de médicaments sur le bassin versant urbain, une échelle de temps courte est indispensable pour mieux connaître la dynamique des rejets et pouvoir **tester et valider la modélisation stochastique des rejets** établie en fonction i) des consommations journalières de médicaments et ii) de leur utilisation au cours de la journée à l'échelle horaire (probabilités horaires de rejets vers les réseaux).

Les campagnes de mesure réalisées s'inscrivent en complément des campagnes de prélèvement déjà conduites au pas de temps journalier (bilans 24 h) dans le cadre de SIPIBEL et IRMISE (Rapport SIPIBEL 2011-2015). Les deux points étudiés sont « ENTREE STEP URBAINE » et « ENTREE STEP HOPITAL », comme présenté sur la Figure 1.

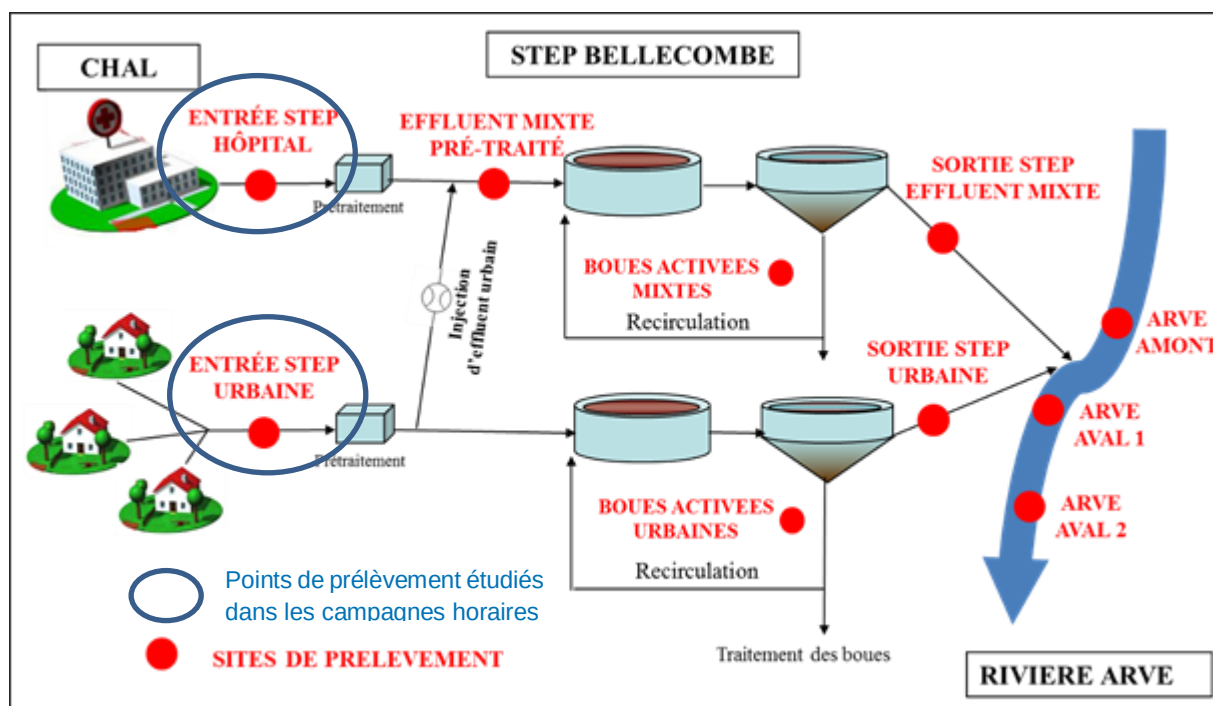


Figure 1. Configuration de la station d'épuration de Bellecombe entre septembre 2014 et avril 2016 et points de prélèvement étudiés

2. Les campagnes de prélèvement

2.1. Stratégie d'échantillonnage

2.1.1. Paramètres étudiés

L'objectif des campagnes d'échantillonnage est d'étudier au pas de temps horaire différents paramètres chimiques habituellement mesurés à un pas de temps journalier, en entrée de station d'épuration.

Les paramètres suivis sont :

- des paramètres chimiques classiques,
- des résidus de médicaments en phase dissoute,
- des métabolites et produits de dégradation du diclofénac (DCF) et du sulfaméthoxazole (SMX) en phase dissoute.

La liste complète des paramètres suivis est présentée dans le tableau ci-après.

Tableau 1. Paramètres étudiés dans les échantillons horaires

<i>Paramètres chimiques classiques</i>	DCO, DBO5, MES, azote Kjeldahl et azote ammoniacal
<i>Résidus de médicaments en phase dissoute</i>	paracétamol, acide salicylique, kétoprofène, diclofénac, ibuprofène, aténolol, propranolol, éconazole, éthinyloestradiol, carbamazépine, sulfaméthoxazole, ciprofloxacine, aztreonam, meropenem, vancomycine
<i>Métabolites et produits de dégradation du diclofénac (DCF)</i>	DCF HO4', DCF HO5', DCF CCOH, DCF glucuronide, DCF CPAB, DCF impurity B, DCF lactam, DCF impurity C, DCF impurity E
<i>Métabolites et produits de dégradation du sulfaméthoxazole (SMX)</i>	SMX impurity A, SMX hydroxylamine, SMX-NO, SMX-NO2, SMX glucuronide, SMX impurity F, SMX impurity E, SMX impurity C

Ce rapport porte sur les résultats relatifs à l'étude des résidus de médicaments et les métabolites et produits de dégradation.

Les résidus de médicaments sont analysés en phase dissoute, d'après une méthode développée par Wiest *et al.* (2016) dans le cadre de l'observatoire SIPIBEL (SPE suivi d'une HPLC-MS ou HPLC-MS/MS). Les limites de détection et quantification en phase dissoute sont disponibles dans le Tableau 2.

Les métabolites et produits de dégradation sont analysés en phase dissoute, d'après la méthode présentée dans Bergé et Vulliet (2016). Les limites de détection et quantification sont présentées dans le Tableau 3.

Tableau 2. Limites de détection et quantification des médicaments étudiés (en phase dissoute - ng/L)

Médicament	LoD	LoQ	Médicament	LoD	LoQ
paracétamol	1.1	12.2	éconazole	0.6	1.2
acide salicylique	0.7	13.3	éthinyloestradiol	0.4	7.3
kétoprofène	1.0	9.8	carbamazépine	0.2	0.6
diclofénac	1.0	5.0	sulfaméthoxazole	1.2	5.9
ibuprofène	0.2	0.5	ciprofloxacine	3.5	35.3
aténolol	0.5	4.1	aztreonam	8.0	50.0
propranolol	0.2	0.6	meropenem	8.0	50.0
			vancomycine	8.0	50.0

Tableau 3. Limites de détection et quantification des métabolites et produits de dégradation étudiés (en phase dissoute - ng/L)

Molécule	LoD	LoQ	Molécule	LoD	LoQ
SMX impurity A	0,3	1	DCF HO4'	1,7	5
SMX hydroxylamine	33,3	100	DCF HO5'	33,3	100
SMX-NO	-	-	DCF CCOH	1,7	5
SMX-NO ₂	16,7	50	DCF glucuronide	33,3	100
SMX glucuronide	3,3	10	DCF CPAB	1,7	5
SMX impurity F	1,7	5	DCF impurity B	3,3	10
SMX impurity E	-	-	DCF lactam	0,3	1
SMX impurity C	-	-	DCF impurity C	16,7	50
			DCF impurity E	3,3	10

2.1.2. Les campagnes de prélèvement

Le matériel de prélèvement (préleveurs, flaconnage) est préalablement nettoyé selon le protocole développé par l'observatoire SIPIBEL et inspiré du protocole « AQUAREF » (Eymery *et al.* 2011).

Pour éviter les risques de forte dilution liée au temps de pluie, les campagnes de mesure au pas de temps horaire ont eu lieu lorsque le débit entrant de la file urbaine de la STEP de Bellecombe était inférieur à 6 000 m³/jour. Elles ont été réalisées sur une durée de 24h (de 8h à 8h).

Pour garantir la meilleure représentativité possible des échantillons analysés en laboratoire, les prélèvements des effluents hospitalier et urbain ont été effectués au moyen de **préleveurs automatiques réfrigérés fonctionnant proportionnellement aux volumes écoulés** (cf. Figure 2).

Les prélèvements élémentaires de 100 mL ont été regroupés dans un seul récipient en verre d'1L contenant l'échantillon moyen horaire : l'échantillon moyen horaire était ainsi constitué de 5 à 9 prélèvements élémentaires. Les pas de volume des prélèvements élémentaires sont fixés à partir des données de débit de la veille de la campagne de prélèvement et en tenant compte du volume minimum nécessaire pour la réalisation des analyses de résidus de médicaments, métabolites et paramètres globaux. Dès la fin de la campagne de prélèvement, le contenu des récipients est homogénéisé puis transféré dans des flacons, qui sont conditionnés dans des glacières munies de pains de glace puis transmis aux laboratoires d'analyses partenaires.



Figure 2. Préleveur automatique réfrigéré - "ENTREE STEP HOPITAL"

Au total, **7 campagnes de prélèvement ont été réalisées** entre le 29 septembre 2015 et le 15 mars 2016 (cf. Tableau 4) :

- 4 campagnes sur les eaux brutes issues du réseau urbain
- 3 campagnes sur les eaux brutes issues du réseau hospitalier

Une seule campagne (17-18 novembre 2015) est commune aux deux files (urbain et hôpital).

Suite à différents problèmes liés aux conditions météorologiques ou au fonctionnement des préleveurs, il n'a pas été possible de réaliser davantage de campagnes en simultané sur les deux types d'eaux brutes.

Les métabolites et produits de dégradation du diclofénac et sulfaméthoxazole ont été suivis sur deux campagnes : *C4u* pour l'Entrée STEP urbaine et *C3h* pour l'Entrée STEP de l'hôpital.

Tableau 4. Campagnes réalisées sur la période 2015-2016

Entrée STEP urbaine		Entrée STEP hôpital	
<i>C1u</i>	29-30 septembre 2015	<i>C1h</i>	27-28 octobre 2015
<i>C2u</i>	17-18 novembre 2015	<i>C2h</i>	17-18 novembre 2015
<i>C3u</i>	19-20 janvier 2016	<i>C3h</i>	9-10 février 2016
<i>C4u</i>	15-16 mars 2016		

2.2. Données quantitatives – pluviométrie et hydrogrammes

A partir des débits horaires, on peut représenter les hydrogrammes des différentes campagnes.

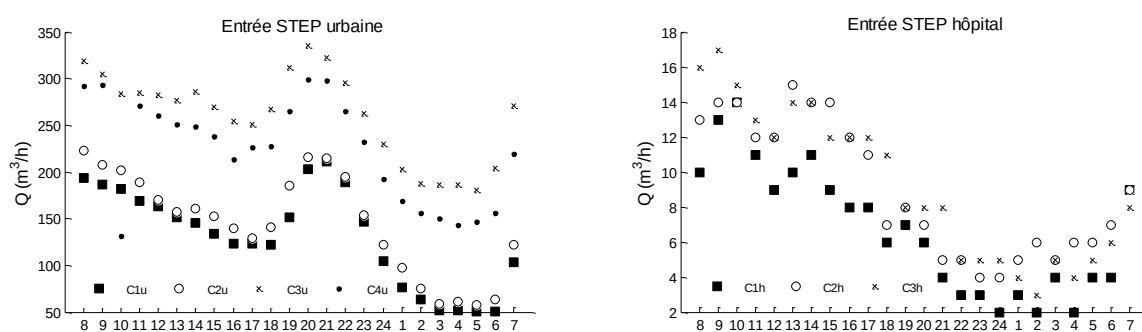


Figure 3. Hydrogrammes « Entrée STEP urbaine » et « Entrée STEP hôpital »

D'après la Figure 3, on se rend compte rapidement que **les ordres de grandeur des débits ne sont pas les mêmes**, avec des débits en sortie du réseau urbain dix à vingt fois plus élevés que les débits du réseau hospitalier. Cette constatation est à mettre en lien avec la taille des réseaux en amont de la STEP et les raccordements (16 000 EH pour le réseau urbain et 450 lits raccordés à l'hôpital).

On remarque également que **les hydrogrammes des effluents bruts urbains et issus du réseau hospitalier n'ont pas les mêmes allures**. On constate, en effet, au cours des quatre campagnes réalisées sur l'entrée STEP urbaine, que les débits présentent une même tendance à savoir un pic le matin entre 7 et 8h et un autre en soirée entre 20 et 21h. Cette évolution est caractéristique des réseaux usés domestiques avec des activités quotidiennes liées à l'utilisation de l'eau durant ces périodes (toilettes, douche, cuisine...). Concernant les hydrogrammes relatifs aux effluents issus de l'hôpital, la tendance générale des trois campagnes montre des débits horaires plus homogènes durant les heures diurnes avec toutefois une augmentation en début de journée puis une diminution progressive jusqu'en début de soirée.

Dans le cas de l'entrée STEP urbaine uniquement, les deux dernières campagnes présentent des débits horaires jusqu'à deux fois plus importants que les débits relevés lors des deux autres campagnes. Cette observation s'explique par l'influence de la pluviométrie sur les débits en entrée de STEP. En effet, bien que le réseau urbain de la STEP de Bellecombe soit séparatif et du fait de l'ancienneté du système de canalisations, il est sujet à des infiltrations d'eaux claires parasites météoriques et permanentes qui se traduisent par un débit en entrée de STEP plus élevé que par temps sec. Le Tableau 5 renseigne sur la pluviométrie cumulée du jour de la campagne ajoutée à celle des trois jours précédant.

Tableau 5. Hauteur cumulée des précipitations du jour de la campagne, ajoutée à celle des trois jours précédant
(données Météo France – station Contamine-sur-Arve)

<i>Effluent brut URBAIN</i>		<i>Effluent brut HOPITAL</i>	
<i>C1u</i>	0,1 mm	<i>C1h</i>	0,5 mm
<i>C2u</i>	0,8 mm	<i>C2h</i>	0,8 mm
<i>C3u</i>	8,6 mm	<i>C3h</i>	28,7 mm
<i>C4u</i>	2,3 mm		

Le réseau de l'hôpital est quant à lui plus récent (2011) et ne présente pas d'infiltration, comme le montre la campagne *C3h* où le cumul de pluie était très important (28,7 mm) alors que les niveaux de débit sont comparables à ceux des autres campagnes.

3. Résultats et discussions

Cette partie présente les résultats physico-chimiques obtenus par type d'effluent, les campagnes ayant été réalisées de manière indépendante. L'interprétation des données obtenues permettra de conclure sur l'utilisation des données horaires pour la partie modélisation des flux.

3.1. Effluent issu du réseau urbain

3.1.1. Les paramètres classiques

Les paramètres liés à la biodégradabilité de l'effluent brut (DBO_5 et DCO), les concentrations en matières en suspension (MES), ou encore les concentrations en azote Kjeldahl et ammoniacal ont été suivis à l'échelle horaire (Figure 4).

Si l'on s'intéresse à l'ensemble des valeurs horaires, il semblerait que les concentrations en DBO_5 , DCO ou encore MES soient homogènes. Cependant, certaines valeurs élevées ont tendance à lisser les autres données. Aussi, il a été choisi de supprimer ces points considérés comme des « outliers » afin de suivre plus finement l'évolution des paramètres (Figure 5).

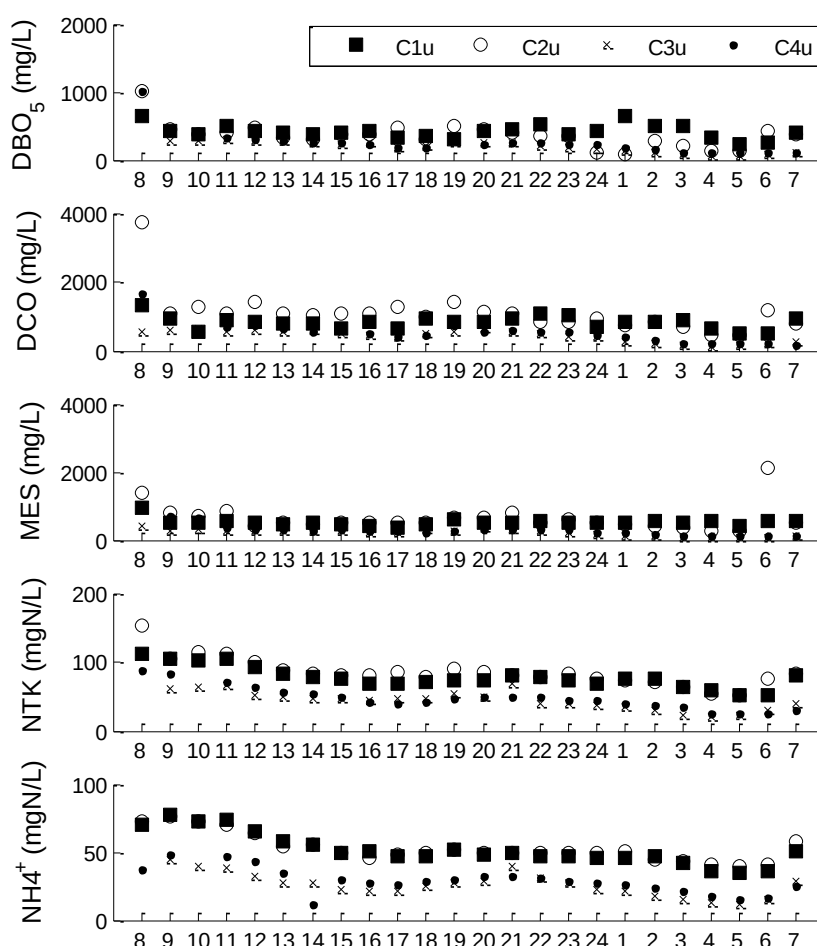


Figure 4. Evolution de la DBO_5 , DCO, MES, NTK et NH_4^+ au cours de la journée - "ENTREE STEP URBAINE"

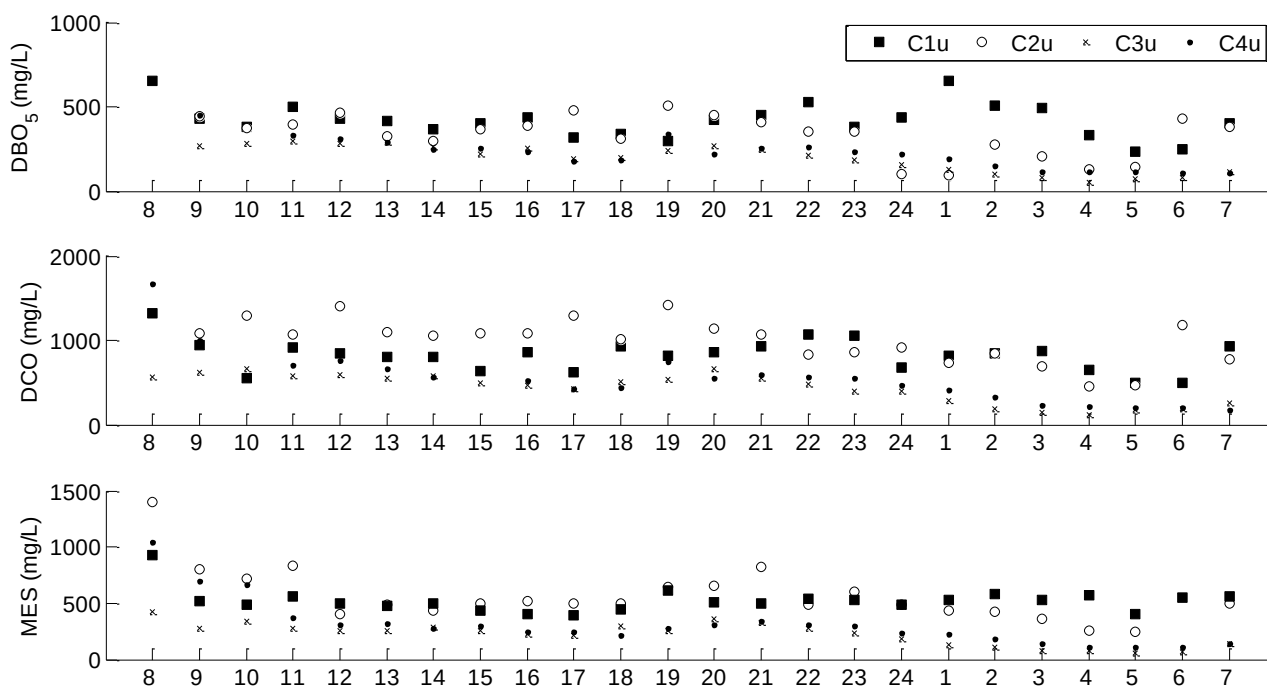


Figure 5. Evolution de la concentration en DBO₅, DCO et MES au cours de la journée (sans les outliers) - "ENTREE STEP URBAINE"

On remarque que les concentrations horaires en DBO₅ oscillent entre 50 mg/L et 700 mg/L, les concentrations en DCO entre 120 et 1700 mg/L et les concentrations en MES entre 50 et 1500 mg/L. **Il n'y a pas de tendance générale entre les paramètres et entre les campagnes.** Les concentrations les plus faibles ont été obtenues durant les heures nocturnes et lors des campagnes ayant suivi ou durant un évènement pluvieux. Le rapport DCO/DBO₅ moyen est systématiquement inférieur à 3 sur toutes les plages horaires excepté entre minuit et 1h (respectivement 3.8 et 3.4). Ces valeurs indiquent que l'effluent urbain est relativement biodégradable, ce qui est logique étant donné la nature des eaux étudiées.

Les concentrations en azote Kjeldhal sont comprises entre 40 et 150 mg/L et les valeurs de concentration en NH₄⁺ sont toujours inférieures à 100 mg/L. Les deux paramètres étant liés, les pollutogrammes ont la même allure. On peut noter enfin l'impact des infiltrations d'eaux claires météoriques sur les concentrations en NH₄⁺. En effet, l'azote ammoniacal se trouvant majoritairement dans les urines, sa concentration est diminuée par temps de pluie.

Le suivi des paramètres classiques renseigne sur les caractéristiques générales de l'effluent. Les variations horaires observées sont à présent à comparer avec les données obtenues sur les résidus de médicaments.

3.1.2. Les résidus de médicaments

3.1.2.1. Occurrence

Les résidus de médicaments ont été analysés en phase dissoute. Sur les quinze résidus de médicaments suivis, **six d'entre eux n'ont jamais été détectés dans l'effluent urbain** :

- Trois médicaments (*aztreonam*, *meropenem* et *éthinyloestradiol*), qui n'ont jamais été détectés sur l'ensemble des campagnes menées dans le cadre de l'observatoire SIPIBEL (Rapport SIPIBEL 2011-2015), en raison de leur très faible concentration et des limites de détection et quantification de la méthode d'analyse appliquée qui ne sont pas suffisamment basses.

- Trois autres médicaments n'ont pas été détectés dans l'effluent urbain prélevé dans ces campagnes de mesures horaires :
 - o la *ciprofloxacine* et la *vancomycine* : car peu/pas utilisés en dehors des établissements hospitaliers ;
 - o l'*éconazole* : qui est majoritairement présent sous forme particulaire.

L'occurrence des résidus de médicaments dans les échantillons horaires d'effluent brut urbain est cohérente avec les niveaux de détection et de quantification observés lors des campagnes classiques sur des échantillons moyens 24h.

3.1.2.2. Concentrations

Les pollutogrammes de chaque résidu de médicament ont été représentés sur la Figure 6. On constate une variation horaire quel que soit le médicament étudié. **Il n'y a pas de tendance générale entre les campagnes et entre les médicaments, les concentrations dépendant de la fréquence de la prise et de la dose administrée par une personne.** L'aténolol présente une concentration élevée sur une campagne (13,5 µg/l sur la période 11-12h lors de la campagne C2u).

Un nouveau pollutogramme a été réalisé en supprimant cet outlier. La Figure 7 confirme l'absence d'homogénéité des concentrations horaires entre les campagnes.

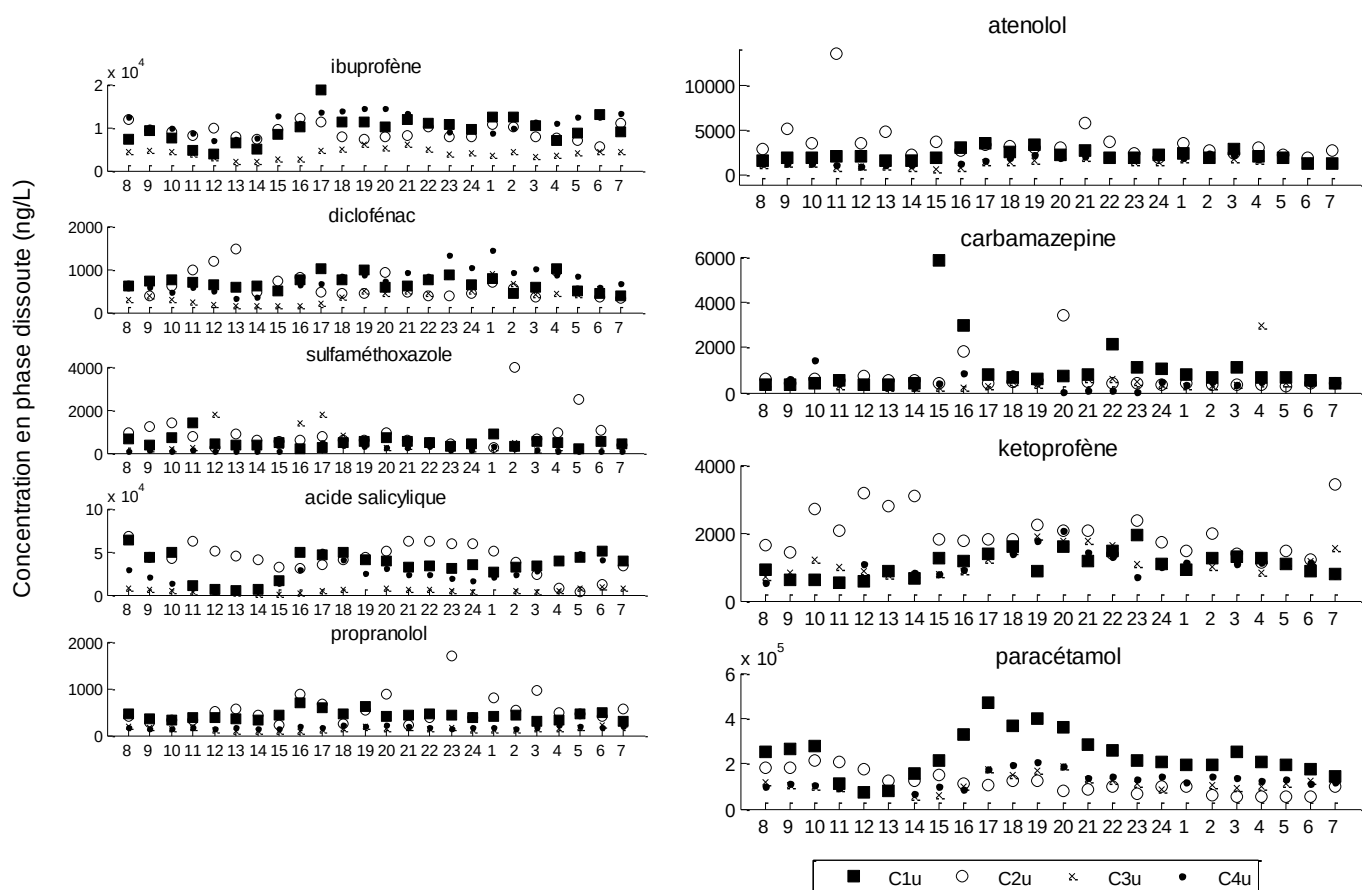


Figure 6. Pollutogrammes des 9 médicaments détectés/quantifiés dans l'effluent urbain entre 8h et 8h sur 4 campagnes

Les graphiques de la Figure 6 sont présentés plus en détails en Annexe.

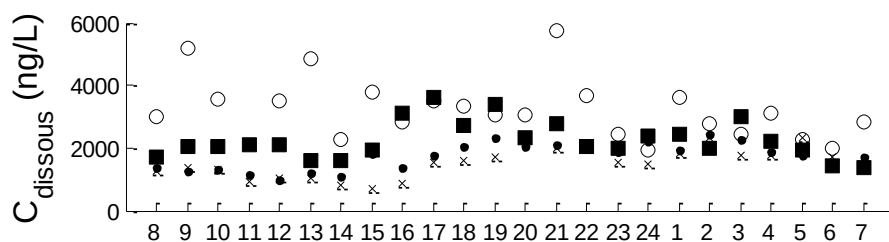


Figure 7. Pollutogramme de l'aténolol (sans les outliers) – ENTREE STEP URBAINE

3.1.2.3. Flux

La comparaison des flux de résidus de médicaments faisant intervenir concentrations et débits horaires est un outil directement exploitable dans le modèle développé lors de travaux précédents (Pouzol *et al.* 2016 ; Kopf *et al.* 2015). La présentation des flux sous forme normalisée, c'est-à-dire le flux horaire divisé par le flux horaire moyen sur 24h permet de comparer les tendances des différentes campagnes. L'évolution des flux normalisés en fonction du temps est représentée par médicament et par campagne sur la Figure 8.

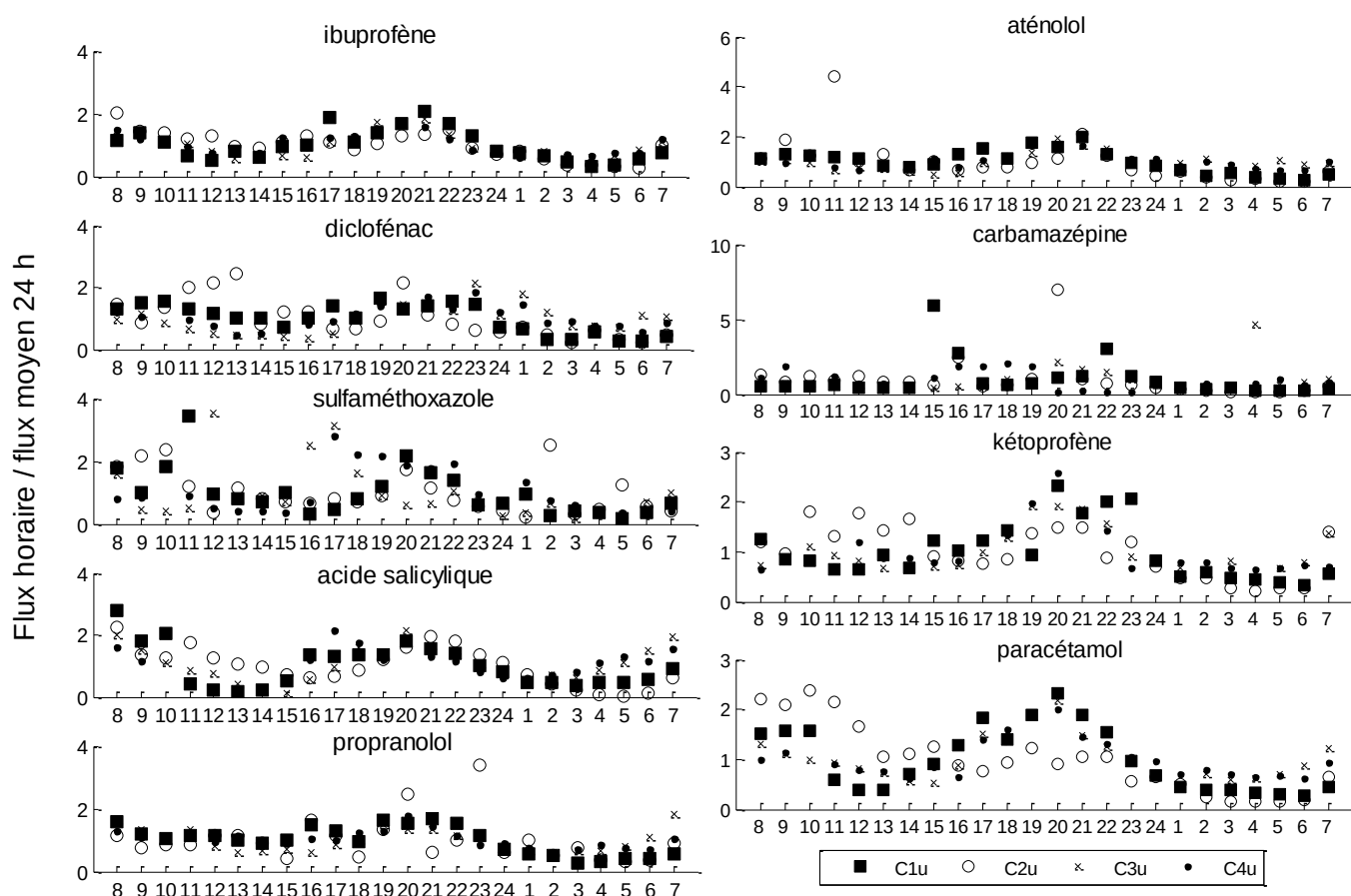


Figure 8. Evolution des flux normalisés des 9 médicaments détectés/quantifiés dans l'effluent urbain entre 8h et 8h sur 4 campagnes

On constate que pour la plupart des médicaments, l'évolution des flux suit l'allure des hydrogrammes présentés précédemment (cf. Figure 3) avec une augmentation marquée des flux entre 19h et 22h et plus légèrement entre 7h et 8h. Ces variations sont visibles par exemple pour l'ibuprofène, l'acide salicylique, le propranolol, l'aténolol, le

kétoprofène ou encore le paracétamol. Les débits horaires élevés en entrée de station d'épuration liés au nombre d'équivalents-habitants du bassin versant (16 000 EH) expliquent cette évolution des flux de médicaments dans l'effluent urbain. Les variations observées sont cohérentes avec les données de la littérature (Coutu *et al.* 2013).

Concernant les niveaux des flux entre les campagnes, on constate que **certaines valeurs horaires des 4 campagnes pourraient être moyennées et ainsi utilisées comme valeurs de référence dans le modèle de prédiction des flux**. C'est le cas par exemple de l'ibuprofène où les flux horaires normalisés sont très proches d'une campagne à l'autre, ou encore l'aténolol, l'acide salicylique ou le propranolol. Des campagnes complémentaires sur des médicaments bien ciblés permettraient de valider ces dernières observations.

3.1.3. Analyse statistique

Une analyse statistique préliminaire a été menée afin d'identifier des relations possibles entre les concentrations en résidus de médicaments, les débits ou encore les paramètres classiques. Pour cela, une Analyse en Composantes Principales (ACP) a été utilisée. L'ACP est un outil d'analyse puissant, qui permet notamment de rendre compte visuellement des corrélations existantes entre les variables d'un échantillon. Ce dernier est défini comme un ensemble d'individus, chacun caractérisé par des valeurs des variables considérées. Le principe de l'ACP consiste à construire des combinaisons linéaires des variables de départ, qui permettent de rendre compte du maximum de la variance de l'échantillon. Ces nouvelles variables sont appelées les composantes principales et sont déterminées : i) telles qu'elles n'apportent pas d'information redondante l'une par rapport à l'autre dans l'explication de la variance, ii) l'une après l'autre, dans l'ordre décroissant de la part de variance expliquée. Elles forment ainsi une base orthogonale dans l'espace des variables. Il est important de préciser que la technique de l'ACP repose toujours sur l'hypothèse de l'existence de relations linéaires entre les variables (Métadier, 2011).

Une ACP a été réalisée à partir de 1380 données horaires disponibles incluant :

- Les concentrations en 9 médicaments
- Les concentrations en paramètres classiques (DBO5, DCO, MES, NTK et NH4+)
- Les débits de l'effluent brut urbain

L'objectif était d'identifier des relations éventuelles entre les paramètres classiques, les concentrations en résidus de médicaments et le débit de l'effluent brut urbain en entrée de station. D'après la Figure 9 ci-après, on remarque qu'il n'y a **pas de relation identifiée entre les paramètres classiques et les concentrations en résidus de médicaments**. En effet, l'angle formé entre deux variables représente les coefficients de corrélation linéaire entre ces deux dernières : plus l'angle se rapproche de 0° ou 180°, plus la corrélation est grande. A l'inverse, un angle de 90° met en évidence l'absence de corrélation entre deux variables. Cela signifie que la connaissance ou la modélisation des paramètres classiques ne permet pas d'estimer les concentrations ou flux de résidus de médicaments. Par contre, on remarque que le débit de l'effluent urbain brut forme un angle de 180 °C avec la concentration en paracétamol. Aussi, plus le débit est grand, plus la concentration est faible.

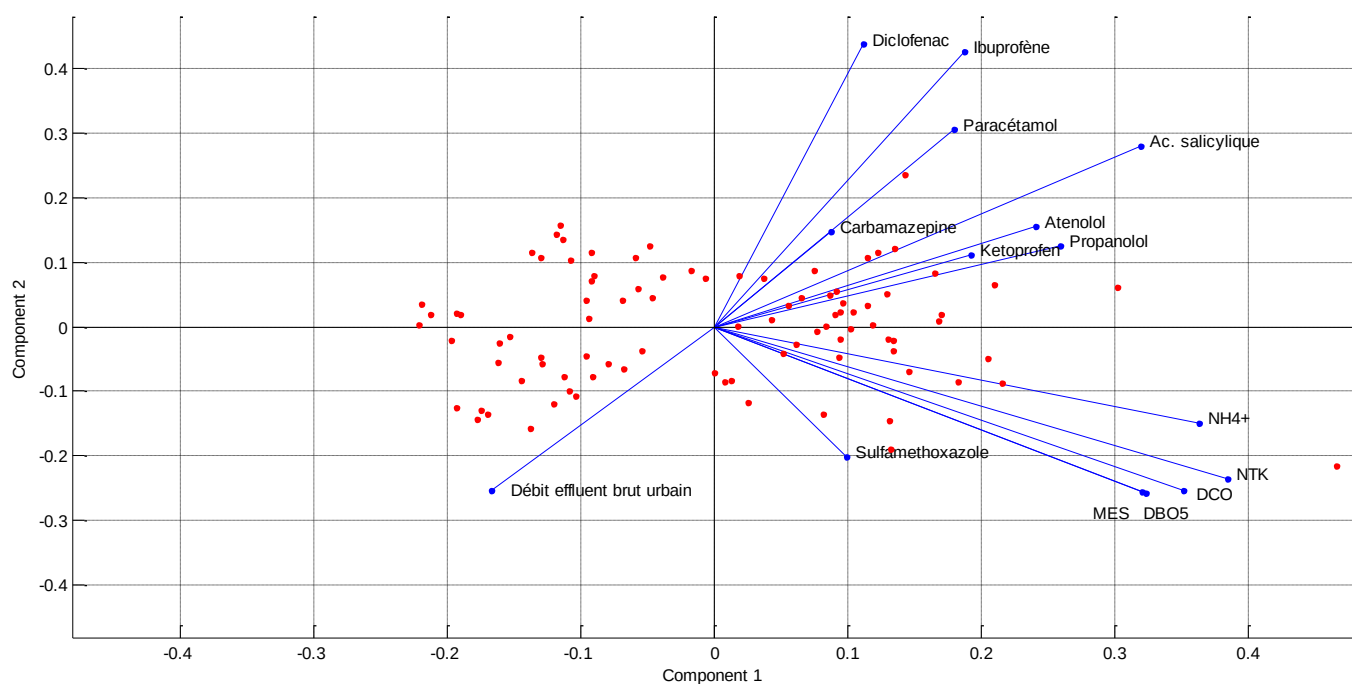


Figure 9. ACP – ENTREE STEP URBAINE (la variance expliquée est de 36% pour le premier axe et 15% pour le second axe)

3.1.4. Les métabolites et produits de dégradation

Les métabolites et produits de dégradation du diclofénac et du sulfaméthoxazole (SMX) ont été suivis dans l'effluent urbain sur une campagne (C4u). Les résultats des analyses chimiques réalisées sur la phase dissoute sont présentés dans le Tableau 6.

Tableau 6. Concentrations dissoutes en métabolites et produits de dégradation du diclofénac et du SMX dans les eaux urbaines (en ng/l)

lq - ng/L	10	1	50	5	10	5	5	100	100	1	10	5
Heure	DCF imp B	DCF lactam	DCF imp C	CPAB	DCF imp E	DCF 4 hydroxy	DCF acid carboxylic	DCF glucuronide	DCF 5 hydroxy	SMX imp A	SMX glucuronide	SMX imp F
08:00 - 09:00	<	<	<	<	8875	664	<	<	4865	160	<LQ	<
09:00 - 10:00	<	<	<	<	7330	373	<	<	3055	182	<LQ	<
10:00 - 11:00	<	<	<	<	3740	188	<	<	1230	247	<LQ	<
11:00 - 12:00	<	<	<	<	3755	143	<	<	1070	231	<LQ	<
12:00 - 13:00	<	<	<	<	3495	173	<	<	1025	110	<LQ	<
13:00 - 14:00	<	<	<	<	3020	164	<	<	874	89	<LQ	<
14:00 - 15:00	<	<	<	<	4160	179	<	<	1022	106	<LQ	<
15:00 - 16:00	<	<	<	<	3150	127	<	<	808	167	20	<
16:00 - 17:00	<	<	<	<	18250	253	<	<	1390	184	<LQ	<
17:00 - 18:00	<	<	<	<	20150	370	<	<	2970	1065	21	<
18:00 - 19:00	<	<	<	<	7245	344	<	<	1975	557	21	<
19:00 - 20:00	<	<	<	<	14900	702	<	<	5100	791	23	<
20:00 - 21:00	<	<	<	<	9890	565	<	<	3180	670	22	<
21:00 - 22:00	<	<	<	<	8040	349	<	<	1655	905	42	<
22:00 - 23:00	<	<	<	<	11250	388	<	<	3085	783	46	<
23:00 - 00:00	<	<	<	<	9285	551	<	<	2685	277	18	<
00:00 - 01:00	<	<	<	<	6790	491	<	<	3070	418	44	<
01:00 - 02:00	<	<	<	<	7480	547	<	<	3565	737	91	<
02:00 - 03:00	<	<	<	<	6350	556	<	<	2965	240	21	<
03:00 - 04:00	<	<	<	<	6045	492	<	<	2440	195	<LQ	<
04:00 - 05:00	<	<	<	<	7775	453	<	<	2125	202	16	<
05:00 - 06:00	<	<	<	<	8880	485	<	<	2310	341	14	<
06:00 - 07:00	<	<	<	<	3450	882	<	<	5625	302	<	<
07:00 - 08:00	<	<	<	<	5525	509	<	<	2985	617	<	<

< : inférieur à la LoD en phase dissoute

A partir du Tableau 6, on remarque que :

- Si les neuf métabolites/produits de dégradation du diclofénac ont été recherchés, seuls trois produits de dégradation et métabolites du SMX ont été suivis, ceci est lié à la méthode analytique développée.
- **Trois métabolites/produits de dégradation du diclofénac ont été quantifiés** mais les concentrations sont variables d'une tranche horaire à une autre.
- **Seul le SMX impurity A a été quantifié** sur l'ensemble des échantillons horaires.

Les concentrations obtenues peuvent être mises en parallèle avec les concentrations en molécules mères à savoir le diclofénac et sulfaméthoxazole sur cette même campagne. La Figure 10 présente les concentrations en diclofénac (en bleu) comparées aux concentrations en métabolites et produits de dégradation. Deux graphiques sont présentés prenant en compte les différentes gammes de concentration. On constate que **le diclofénac Impurity E, lorsqu'il est quantifié, présente des concentrations en phase dissoute jusqu'à 10 fois plus importantes que les concentrations en diclofénac**. Cette proportion peut s'expliquer par le fait que le diclofénac Impurity E, appelé aussi oxindole, peut être métabolisé par d'autres molécules, comme les acides aminés (Carpenedo *et al.* 1998). Concernant les autres métabolites/produits de dégradation, on ne remarque pas de tendance générale dans les pollutogrammes, bien que le diclofénac 4-hydroxy semble directement lié aux concentrations en diclofénac. Le 4-hydroxy diclofénac est un métabolite humain du diclofénac, sa synthèse est donc réalisée bien en amont du réseau d'assainissement (Lonappan *et al.* 2016).

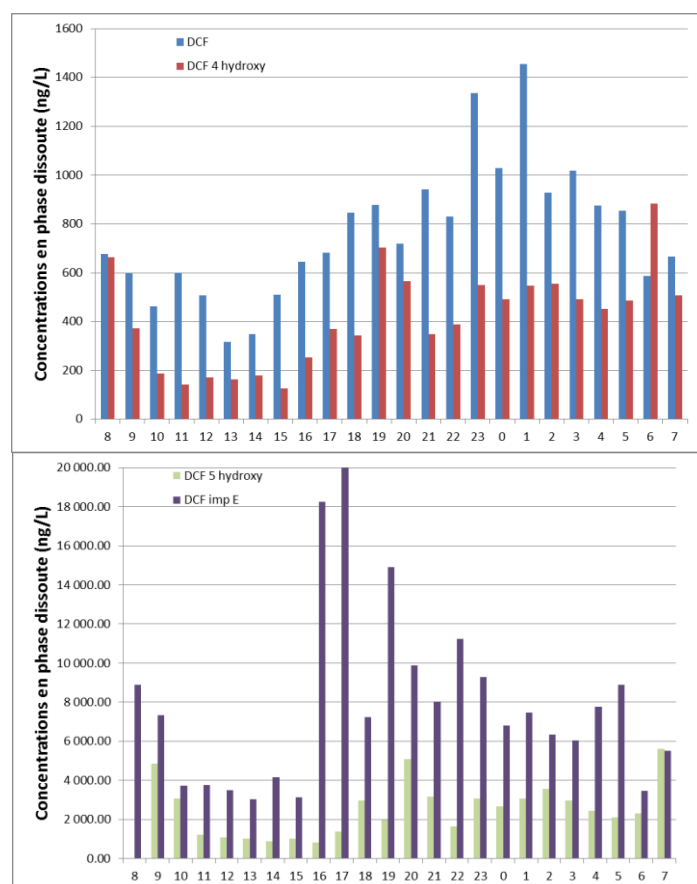


Figure 10. Concentrations en phase dissoute en diclofénac et ses métabolites/produits de dégradation dans l'effluent urbain

Le Tableau 7 présente les coefficients de corrélation calculés entre les concentrations horaires en diclofénac et en produits de dégradation. Ces résultats indiquent qu'il n'y a pas de relation linéaire directe entre les concentrations en

molécule-mère et en produit de dégradation ou métabolite. Par contre, avec un coefficient de corrélation de 0,93, les concentrations des 4 et 5 hydroxy diclofénac semblent corrélées.

Tableau 7. Coefficient de corrélation entre le diclofénac et les produits de dégradation/métabolites

Produit de dégradation - métabolite	Coefficient de corrélation (r)
DCF impurity E	0,25
DCF HO4	0,5
DCF HO5	0,36

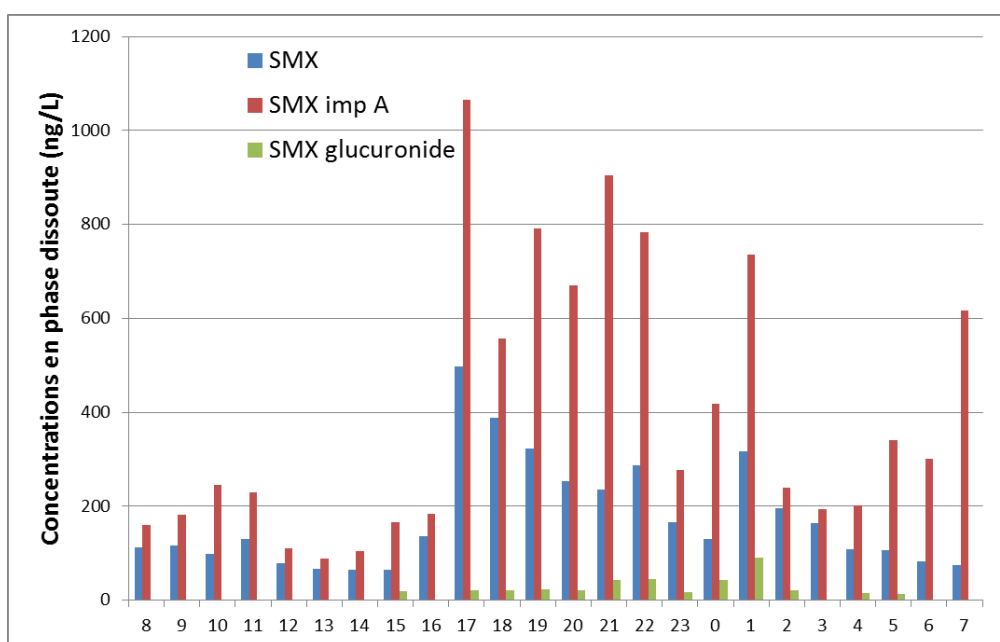


Figure 11. Concentrations en phase dissoute en SMX, SMX impurity A et Glucuronide dans l'effluent urbain

On constate, d'après la Figure 11, que **les concentrations en sulfaméthoxazole Impurity A, c'est-à-dire l'acétyl-sulfaméthoxazole, sont en général supérieures aux concentrations en sulfaméthoxazole**, alors que les concentrations en SMX glucuronide sont très faibles. De plus, le coefficient de corrélation entre le SMX et le SMX Impurity A est égal à 0.82, ce qui témoigne du lien entre les deux composés.

3.2. Effluent issu du réseau hôpital

3.2.1. Les paramètres classiques

Les paramètres classiques (DBO₅, DCO, MES et azote Kjeldahl et ammoniacal) ont été suivis à l'échelle horaire dans les eaux brutes issues du réseau hospitalier (Figure 12). On constate que **les concentrations sont plus importantes durant la journée ce qui est en lien avec l'activité hospitalière**. Le pollutogramme de la DCO détaillé en Figure 13 (suppression d'une valeur élevée) est cohérent avec cette observation. On remarque toutefois qu'au cours de la première campagne (C1h), la concentration en azote ammoniacal, retrouvé dans les urines, augmente durant la nuit. Il est difficile d'émettre des hypothèses quant à cette évolution, étant donné le faible nombre de patients. Le rapport moyen DCO/DBO₅ est toujours inférieur à 3 ce qui indique une bonne biodégradabilité de l'effluent issu du réseau hospitalier.

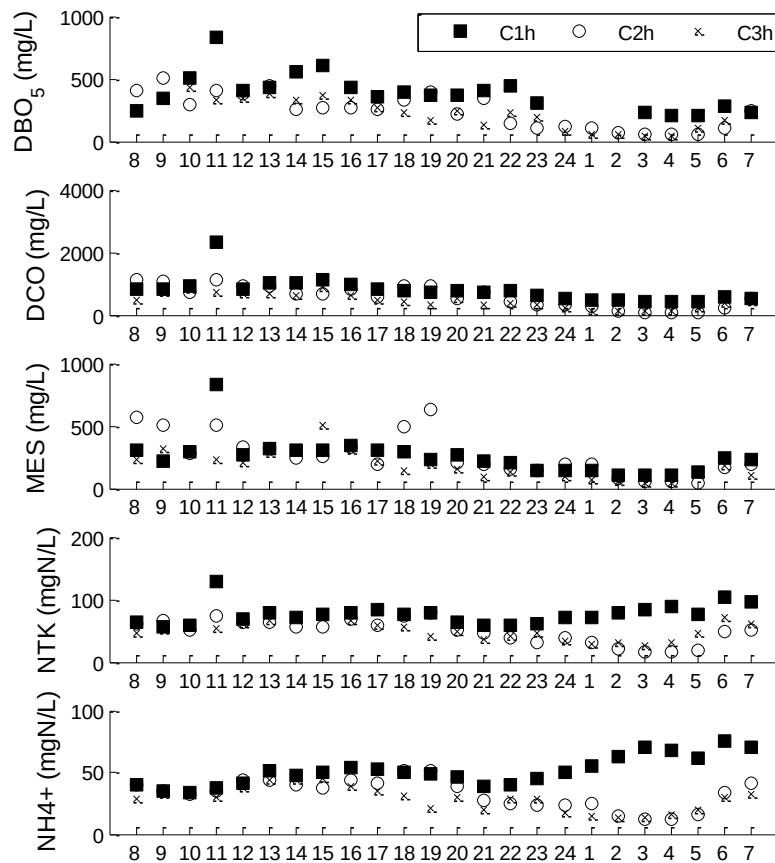


Figure 12. Evolution de la DBO₅, DCO, MES, NTK et NH₄⁺ au cours de la journée – ENTREE STEP HOPITAL

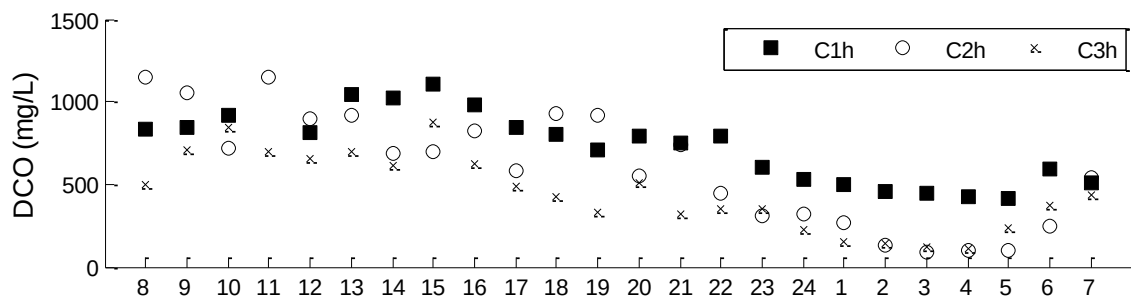


Figure 13. Pollutogramme de la DCO (sans les outliers) – ENTREE STEP HOPITAL

En comparaison avec les concentrations des paramètres classiques dans l'effluent brut urbain, on note une variation horaire plus marquée dans le cas de l'effluent hospitalier. Pour l'effluent urbain, on avait en effet noté une stabilité des données horaires sur 24h. Concernant les niveaux de concentrations, l'effluent issu du réseau hospitalier est plus chargé (en DCO, DBO, MES) que l'effluent issu du réseau urbain, ce qui avait déjà été mis en avant sur les concentrations moyennes en entrée de la station de Bellecombe dans le cadre des campagnes de l'observatoire SIPIBEL (Sipibel, 2016).

3.2.3. Les résidus de médicaments

3.2.3.1. Occurrence

Sur les quinze résidus de médicaments listés, **quatre d'entre eux n'ont jamais été détectés** dans l'effluent hospitalier :

- Trois médicaments (*aztreonam*, *meropenem* et *éthinyilestradiol*), qui n'ont jamais été détectés sur l'ensemble des campagnes menées dans le cadre de l'observatoire SIPIBEL (Rapport SIPIBEL 2011-2015) en raison de leur très faible concentration et des limites de détection et de quantification de la méthode d'analyse appliquée qui ne sont pas suffisamment basses.
- L'éconazole, qui est majoritairement présent sous forme particulaire.

A noter que les quatre médicaments non détectés dans l'effluent hospitalier ne l'étaient pas non plus dans l'effluent urbain. Par contre, la vancomycine et ciprofloxacine ont été détectées dans l'effluent issu de l'hôpital, contrairement à l'effluent brut urbain.

L'occurrence des résidus de médicaments dans les échantillons horaires d'effluent hospitalier est cohérente avec les niveaux de détection et de quantification observés lors des campagnes classiques sur des échantillons moyens 24h.

3.2.3.2. Concentrations

Les pollutogrammes des 11 médicaments détectés/quantifiés sont présentés en Figure 14. **De même que pour les eaux urbaines, on constate une variation horaire significative des concentrations quel que soit le médicament.**

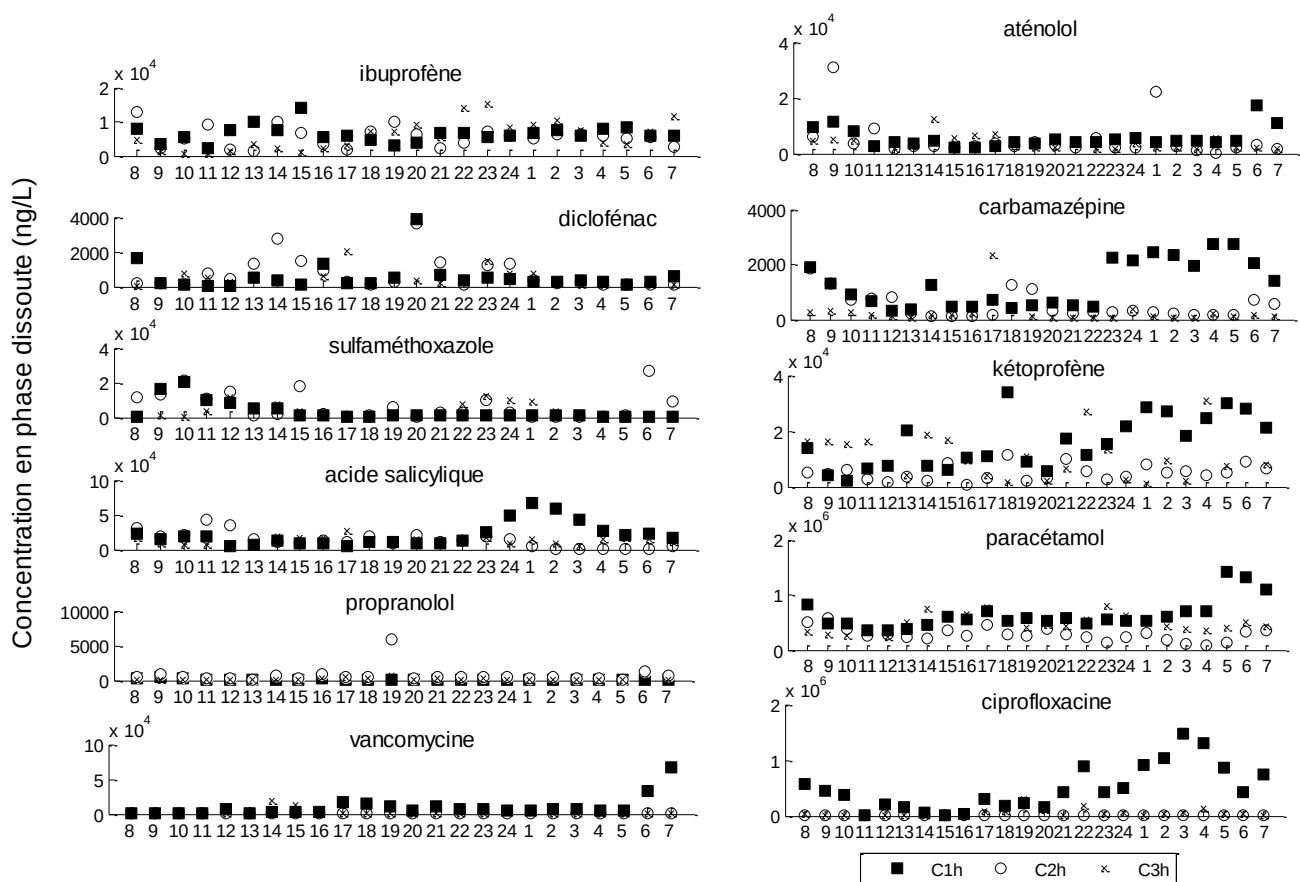


Figure 14. Pollutogrammes des 11 médicaments détectés/quantifiés dans l'effluent hospitalier entre 8h et 8h sur 3 campagnes

Les graphes de la Figure 14 sont présentés plus en détails en Annexe.

Toutefois, le propranolol ou la vancomycine présentent des valeurs élevées sur une ou deux tranches horaires. Si on ne prend pas en compte ces points, les pollutogrammes (Figure 15) indiquent qu'il n'y pas de tendance entre les campagnes pour ces médicaments. Ce qui est également le cas pour l'ensemble des médicaments étudiés dans l'effluent hospitalier. On peut noter une augmentation de la concentration de certains médicaments lors de la campagne C1h entre 23h et 7h du matin (acide salicylique, carbamazépine, kétoprofène, paracétamol, ciprofloxacine ou vancomycine, dans une moindre mesure). Ces augmentations peuvent être mises en lien avec l'augmentation de la concentration en azote ammoniacal durant cette période et sur cette unique campagne (cf. Figure 12). Etant donné le nombre de lits de l'hôpital étudié, il se pourrait que ces augmentations soient toutefois liées à un nombre limité d'excrétions durant la nuit.

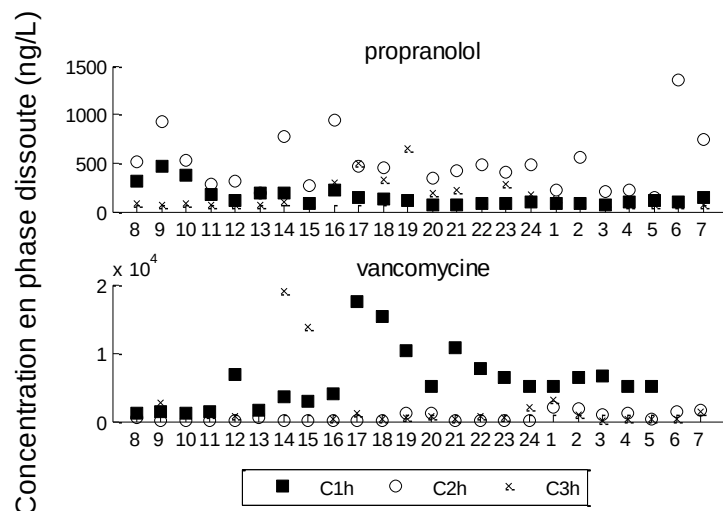


Figure 15. Pollutogramme du propranolol et de la vancomycine (sans les outliers) – ENTREE STEP HÔPITAL

A titre d'exemple, et bien que les campagnes soient peu nombreuses et différentes, la comparaison des pollutogrammes de l'acide salicylique entre les effluents urbain et hospitalier met en avant les différences :

- de niveaux de concentrations horaires entre les deux types d'effluents : plus élevés dans l'effluent urbain (proche de 50 $\mu\text{g/l}$ en moyenne) que dans l'effluent hospitalier pour ce médicament ;
- d'évolution des concentrations sur 24h : des concentrations plus élevées aux « heures de pointe » sur l'effluent urbain (7h-10h puis 16h-21h) et des variations peu marquées sur l'effluent hospitalier excepté entre 23h et 4h sur une campagne.

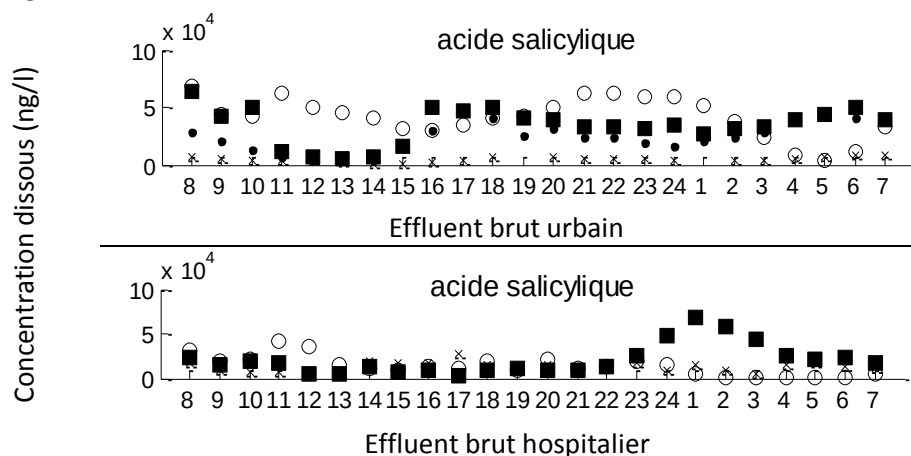


Figure 16. Comparaison des pollutogrammes de l'acide salicylique entre effluents urbain et hospitalier

3.2.3.3. Flux

L'étude des flux normalisés en « ENTREE STEP HOPITAL » présentés en Figure 17 n'indique **pas de tendance générale entre les campagnes pour chaque médicament, contrairement à ce qui avait été observé pour l'effluent urbain.**

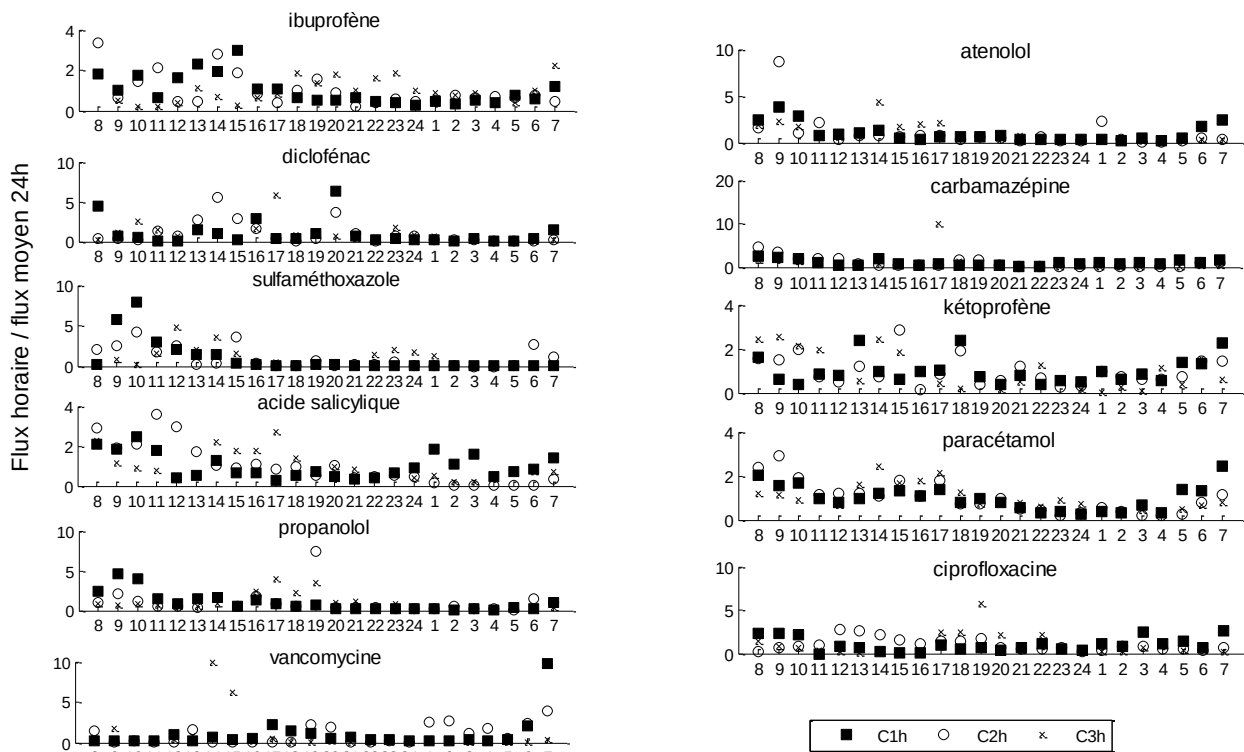


Figure 17. Evolution des flux normalisés des 11 médicaments détectés/quantifiés dans l'effluent hospitalier entre 8h et 8h sur 3 campagnes.

Une étude plus fine des flux d'aténolol, carbamazépine, propranolol et ciprofloxacine (Figure 18) confirme cette absence de similitude entre les flux horaires. Etant donnés les faibles débits et le nombre de patients, une dose peut induire des pics de flux et produire des variations aléatoires sur 24h. Une étude plus précise sur les doses prescrites et les réelles prises de médicaments permettrait de mieux expliquer ces évolutions.

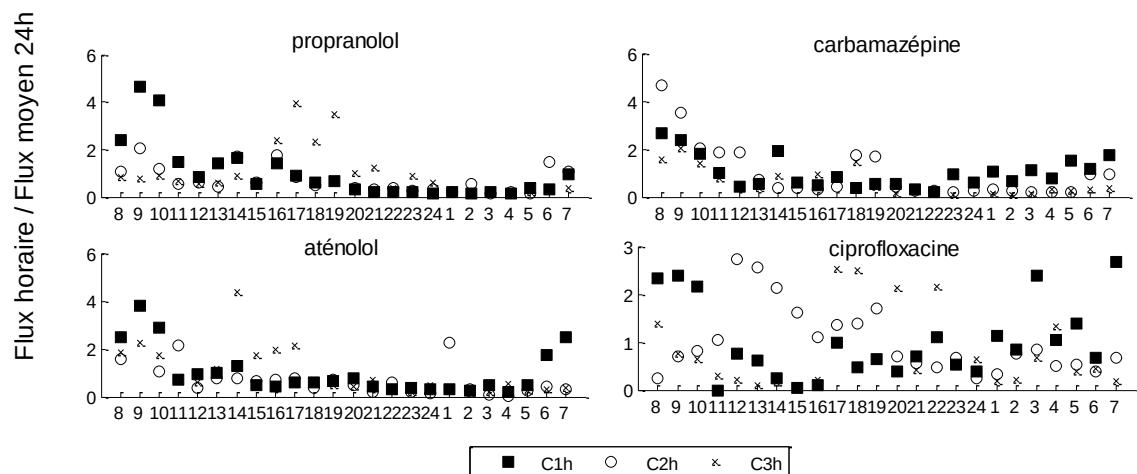


Figure 18. Evolution des flux normalisés du propranolol, aténolol, carbamazépine et ciprofloxacine (sans les outliers) – ENTREE STEP HOPITAL

3.2.4. Analyse statistique

Une ACP a été réalisée à partir de 1173 données horaires disponibles incluant :

- Les concentrations en 11 médicaments.
- Les concentrations en paramètres classiques (DBO5, DCO, MES, NTK et NH_4^+).
- Les débits de l'effluent hospitalier

Comme pour les eaux brutes urbaines, le but de cette analyse est d'identifier des liens éventuels entre les concentrations en médicaments, les paramètres classiques et le débit, dans les eaux brutes issues de l'hôpital. On remarque sur la Figure 19 une relation directe possible entre l'azote ammoniacal et l'aténolol ou l'acide salicylique (angle très petit) mais la longueur des axes de projection des variables sur l'axe principal ne permet pas de valider ce lien avec les données disponibles. Une étude plus approfondie, à partir de campagnes supplémentaires, permettrait de mieux tester cette hypothèse. Aussi le débit de l'effluent hospitalier est inversement corrélé à la concentration en ibuprofène. L'axe lié à la concentration en ibuprofène est cependant très court. Une fois encore, des campagnes supplémentaires en entrée de la file hôpital de la station d'épuration permettraient de confirmer cette information.

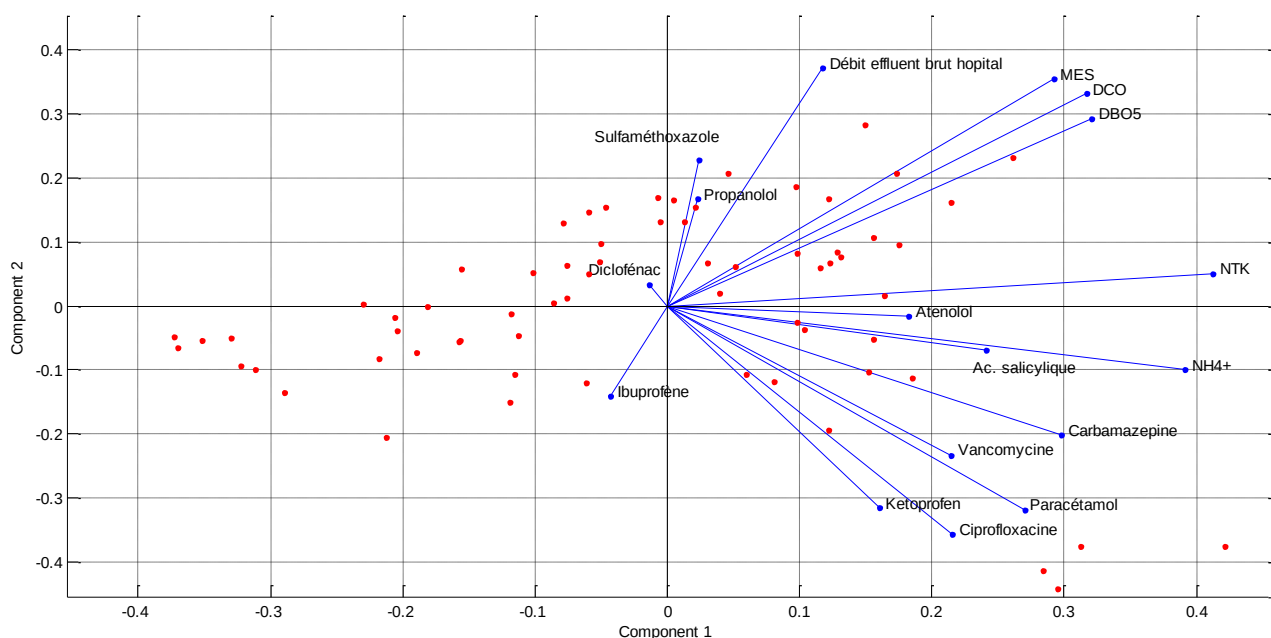


Figure 19. ACP – ENTREE STEP HOPITAL (la variance expliquée est de 29% pour le premier axe et 20% pour le second axe)

3.2.5. Les métabolites et produits de dégradation

Les métabolites et produits de dégradation du diclofénac et du sulfaméthoxazole ont été suivis dans les échantillons horaires sur une campagne (C3h). **Sur neuf métabolites/produits de dégradation du diclofénac, trois ont été quantifiés** (DCF Impurity E et hydroxy 4 et 5). En ce qui concerne le sulfaméthoxazole, les mêmes métabolites que dans l'effluent urbain, à savoir **le SMX impurity A et le conjugué glucuronide**, ont été quantifiés (Tableau 8).

Tableau 8. Concentrations dissoutes en métabolites et produits de dégradation du diclofénac et du SMX dans l'effluent hospitalier (en ng/L)

lq - ng/L	10	5	100	1	10
Heure	DCF imp E	DCF 4 hydroxy	DCF 5 hydroxy	SMX imp A	SMX glucuronide
08:00 - 09:00	3794	85	<LQ	306	469
09:00 - 10:00	2209	14	<LQ	1270	1700
10:00 - 11:00	1706	8	<	298	417
11:00 - 12:00	3983	14	<LQ	1720	2255
12:00 - 13:00	2871	25	<LQ	4925	6590
13:00 - 14:00	7135	548	542	2050	1220
14:00 - 15:00	8908	357	469	2510	1925
15:00 - 16:00	3645	169	220	2280	2845
16:00 - 17:00	13892	28	257	252	638
17:00 - 18:00	14831	43	319	12	<
18:00 - 19:00	18017	<LQ	1483	13	<
19:00 - 20:00	5749	457	981	19	<
20:00 - 21:00	31358	168	2016	3	<
21:00 - 22:00	7844	141	591	277	651
22:00 - 23:00	12464	35	618	745	1510
23:00 - 00:00	69103	3669	5933	1375	2270
00:00 - 01:00	28333	<LQ	909	1165	1200
01:00 - 02:00	11232	62	433	1780	2545
02:00 - 03:00	141063	169	923	606	566
03:00 - 04:00	25399	254	870	200	296
04:00 - 05:00	64251	171	966	361	601
05:00 - 06:00	4401	36	208	186	385
06:00 - 07:00	13285	33	792	91	237
07:00 - 08:00	17923	95	809	19	<LQ

Ces concentrations peuvent être mises en parallèle aux concentrations des molécules mères (Figures 20 et 21)

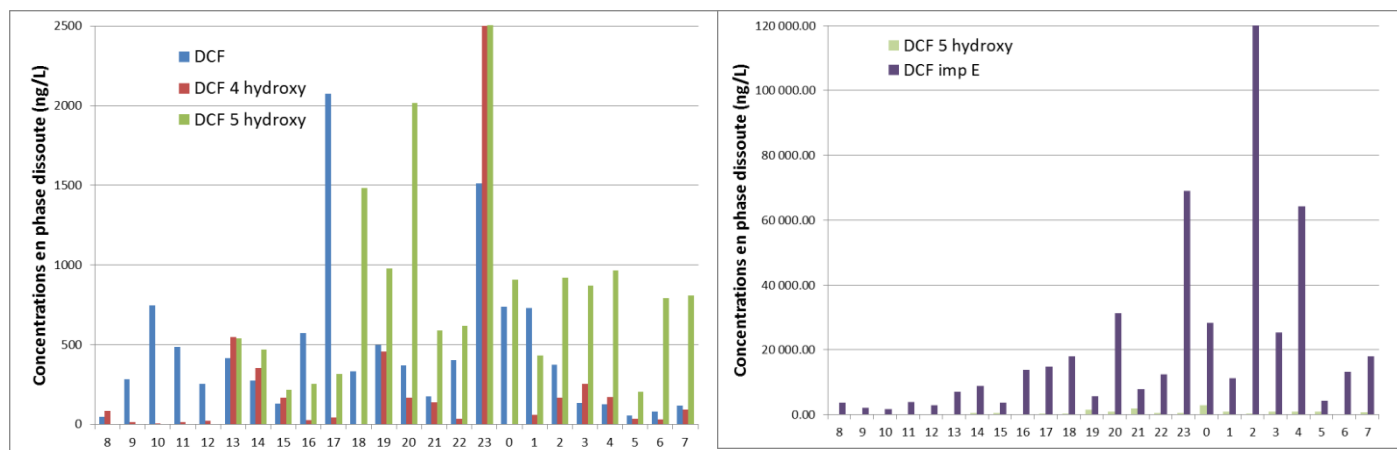


Figure 20. Concentrations en phase dissoute en DCF et DCF Impurity E HO4 et HO5

D'après la Figure 20, on constate que, comme dans l'effluent urbain, le diclofénac Impurity E présente des concentrations en phase dissoute très élevées, jusqu'à 100 µg/L avec une hausse sensible entre 23h et 4h, tout comme l'azote ammoniacal et d'autres médicaments. Les ratios entre les concentrations en DCF et ses métabolites hydroxylés sont différents de l'effluent urbain et s'inversent au cours des 24h. En effet les concentrations en 5-hydroxy sont supérieures au diclofénac pendant la nuit. Enfin, le coefficient de corrélation entre les concentrations en DCF HO4 et HO5 est égal à 0.73, moins élevé que dans l'effluent urbain, mais qui suggère un lien entre ces 2 composés.

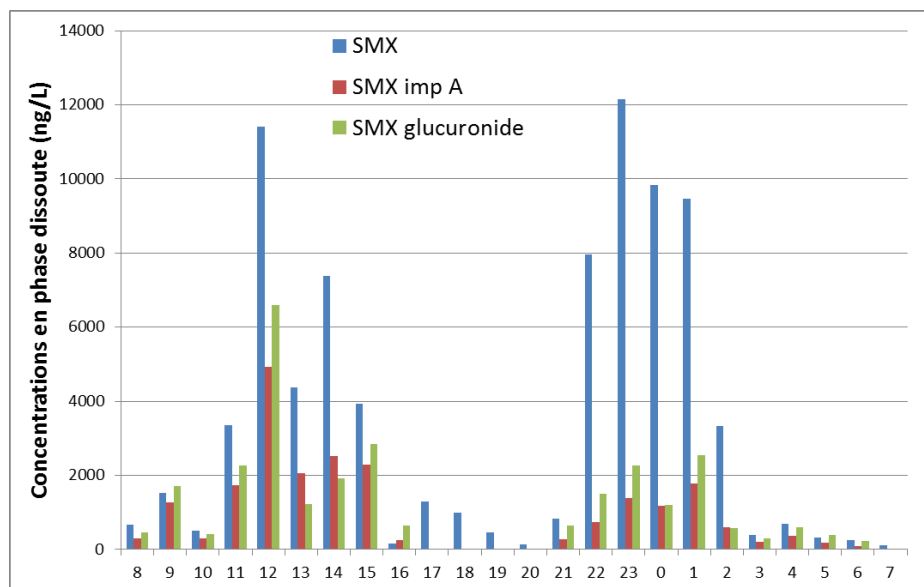


Figure 21. Concentrations en phase dissoute en SMX et SMX impurity A et Glucuronide dans l'effluent hopital

En ce qui concerne le sulfaméthoxazole, les concentrations en molécule mère sont toujours supérieures aux concentrations en métabolites. Deux hausses sont observées pour les trois molécules : entre 11 et 15h et entre 22h et 2h. Cette observation est confirmée par les coefficients de corrélation relativement élevés entre le SMX et ses métabolites (Tableau 9). De plus, le coefficient de corrélation entre le SMX et le SMX Impurity A est égal à 0.95, ce qui témoigne du lien entre les deux composés. Enfin, les concentrations en SMX et métabolites sont en moyenne dix fois supérieures à celles de l'effluent urbain.

Tableau 9. Coefficient de corrélation entre le sulfaméthoxazole et les produits de dégradation/métabolites

Produit de dégradation - métabolite	Coefficient de corrélation (r)
SMX impurity A	0,73
SMX glucuronide	0,74

Etant donné la nature des eaux étudiées, l'interprétation de ces pollutogrammes nécessite des campagnes supplémentaires. Toutefois une comparaison des résultats « ENTREE STEP URBAINE » et « ENTREE STEP HOPITAL » peut être considérée.

3.3. Synthèse des caractéristiques chimiques des effluents hospitalier et urbain

L'analyse détaillée des concentrations et des flux de résidus de médicaments dans les deux types d'effluents bruts a permis de mettre en évidence :

- Une variation horaire des concentrations en résidus de médicaments quel que soit l'effluent considéré mais une tendance différente d'un effluent à l'autre.
- Une variation des concentrations horaires fonction de la nature du résidu et du type d'effluent : (i) l'ibuprofène présente des concentrations horaires systématiquement supérieures dans l'effluent brut urbain par rapport à l'effluent hospitalier; (ii) les concentrations horaires en diclofénac ou carbamazépine sont aléatoirement plus importantes dans l'effluent urbain et l'effluent hospitalier ; (iii) le sulfaméthoxazole, paracétamol, aténolol et kétoprofen sont plus concentrés dans l'effluent hospitalier à l'échelle horaire par rapport à l'effluent urbain.
- L'évolution des flux de résidus de médicaments dans l'effluent urbain liée aux hydrogrammes et des flux plus importants dans l'effluent brut urbain par rapport à l'effluent brut hôpital.
- L'influence du nombre d'équivalent-habitants et des doses réelles prises par les patients hospitalisés ou à domicile dans l'interprétation des flux horaires.
- Une possible relation directe entre la concentration en azote ammoniacal et les concentrations en acide salicylique ou aténolol, dans l'effluent hospitalier.

Concernant l'étude des métabolites et produits de dégradation, il apparaît que :

- Les métabolites/produits de dégradation du diclofénac quantifiés sont différents dans les deux types d'effluents
- Les teneurs en DCF Impurity E sont plus élevées que les concentrations en diclofénac sur les campagnes respectives, ce qui indiquerait que ces composés sont métabolisés par d'autres molécules que le diclofénac.
- Le sulfaméthoxazole Impurity A a été quantifié sur tous les échantillons horaires pour les effluents hospitalier et urbain.
- Les proportions entre les concentrations en sulfaméthoxazole et ses métabolites sont différentes entre les deux types d'effluents (cf Figure 22), le rapport SMX impurity A/SMX étant plus faible dans l'effluent hospitalier.

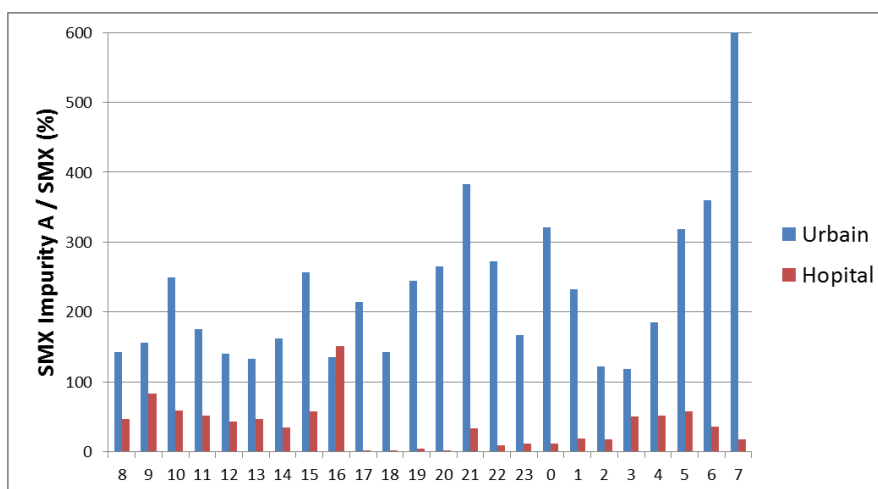


Figure 22. Rapport de la concentration en SMX Impurity A sur la concentration en SMX (%)

4. Conclusions et perspectives

En premières conclusions, les campagnes menées à l'échelle horaire ont permis de mettre en évidence le comportement différent des résidus de médicaments et métabolites/produits de dégradation entre les effluents bruts de type urbain et hospitalier. Il est à noter qu'il existe peu d'études similaires dans la littérature, ce qui renforce le caractère novateur de ce type de campagne.

L'analyse des flux normalisés des résidus de médicaments dans l'effluent urbain a permis de mettre en avant des concentrations horaires reproductibles et par conséquent exploitables dans la modélisation de la prédiction des flux. Aussi, l'exploitation approfondie des résultats liés à la file « URBAINE » sera utile pour la validation du modèle stochastique. L'intégration des données expérimentales au modèle sera détaillée dans un prochain livrable.

Les flux liés à l'effluent hospitalier sont plus aléatoires et liés au faible nombre de patients. Pour cette raison, des campagnes complémentaires seront réalisées afin de conforter les premières observations.

Les produits de dégradation et métabolites du diclofénac et du sulfaméthoxazole ont été étudiés sur une unique campagne pour chacune des files. Au-delà des comportements différents de ces molécules entre les effluents urbain et hospitalier, on sait que **certains métabolites/produits de dégradation peuvent être issus d'autres sources que les molécules-mères**, ne permettant pas de réaliser un bilan de métabolisation ou de dégradation propre au résidu de médicament concerné. Aussi, des efforts supplémentaires sont à porter sur l'analyse des processus de transformation de ces substances.

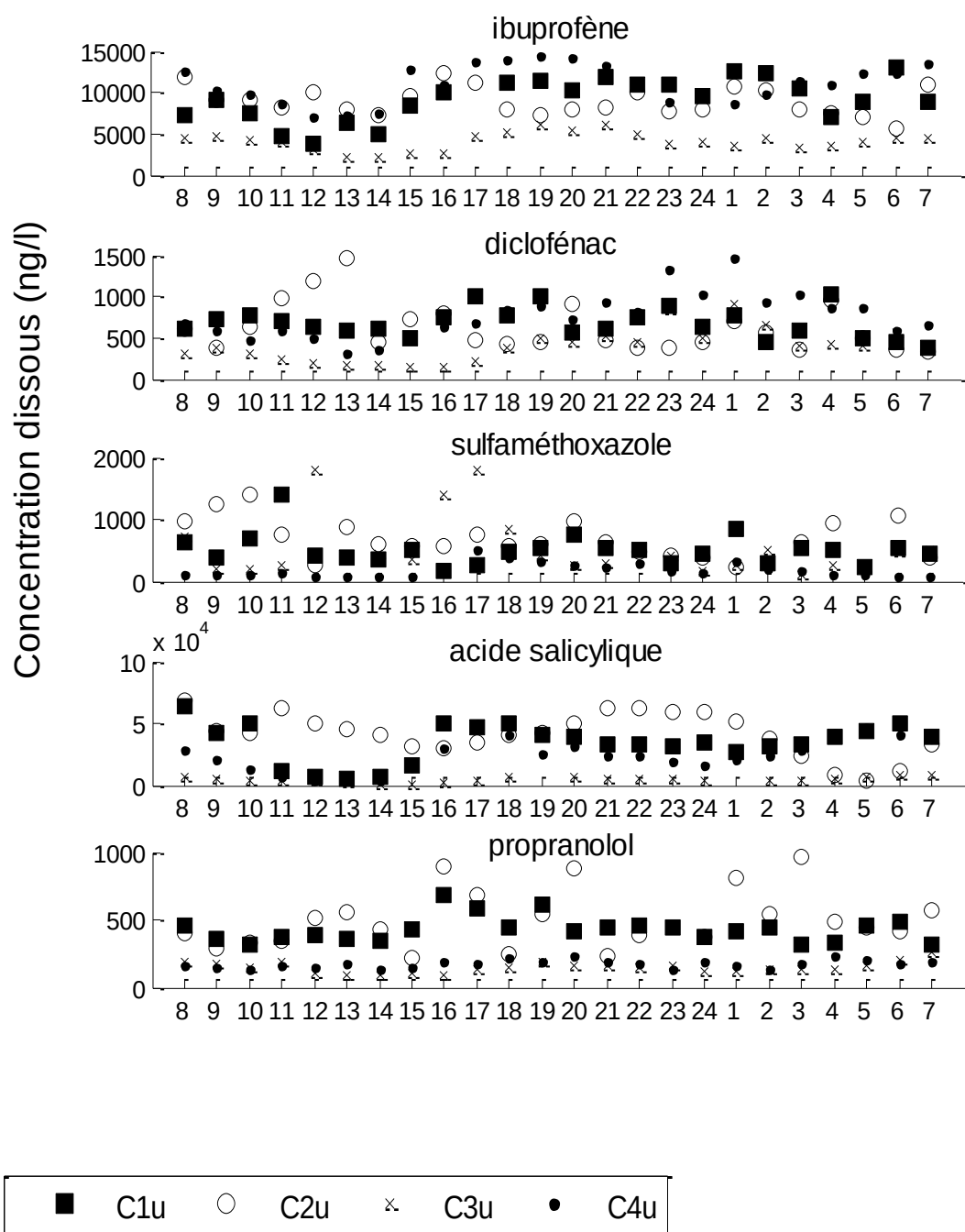
Enfin, il est important de noter que des campagnes de mesures complémentaires sont menées en parallèle dans le cadre de RILACT afin d'étudier les phénomènes de dégradation et de métabolisation des résidus de médicaments en réseau d'assainissement et affiner le calage du modèle.

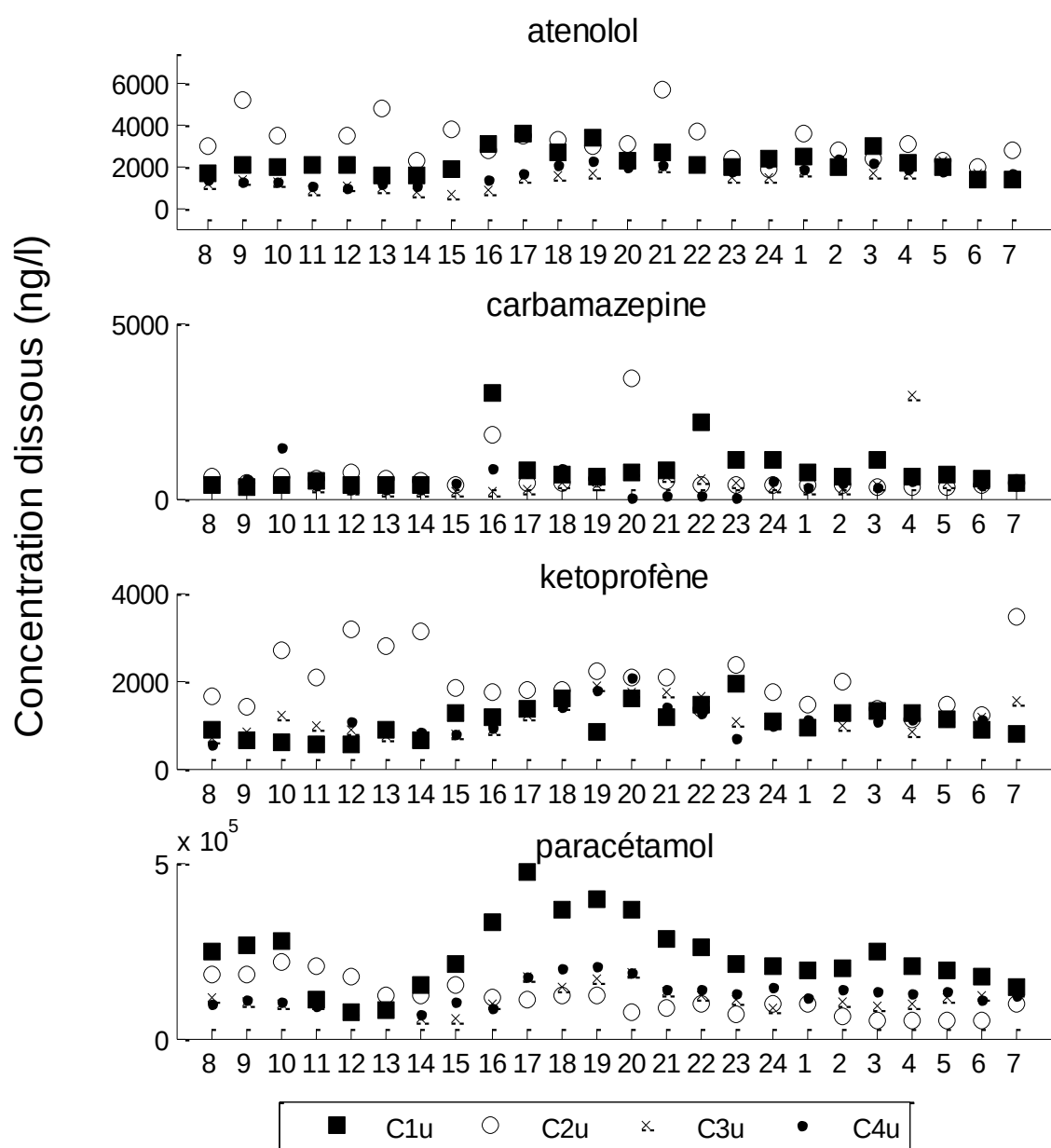
Références bibliographiques

- Bergé A. et Vulliet E. (2016). *Développement des méthodes d'analyse de métabolites et produits de dégradation du diclofénac et du sulfaméthoxazole*. Projet RILACT, Livrable L1 de la tâche 1.2 « analyse de métabolites de médicaments ». 11p.
- Carpenedo R.; Mannaioni G.; Moroni F. (1998). Oxindole, a sedative tryptophan metabolite, accumulates in blood and brain of rats with acute hepatic failure. *J. Neurochem.* 70 (5), 1998–2003.
- Coutu S., Wyrsch V., Wynn H-K., Rossi L., Barry D.A. (2013). Temporal dynamics of antibiotics in wastewater treatment plant influent. *Science of the Total Environment.* 458-460, 20-26
- Eymery F., Choubert J-M., Lepot B., Gasperi J., Lachenal J., Coquery M. (2011). *Guide technique opérationnel: Pratiques d'échantillonnage et de conditionnement en vue de la recherche de micropolluants prioritaires et émergents en assainissement collectif et industriel*, première version. Irstea/Cemagref, 85 p.
- Gmurek M.; Horn H.; Majewsky M. (2015). Phototransformation of sulfamethoxazole under simulated sunlight: transformation products and their antibacterial activity toward *Vibrio fischeri*. *Science of the Total Environment.* 538, 58–63.
- Kopf C., Pouzol T., Bertrand-Krajewski J.-L. (2015). Stochastic model of the drug path from central pharmacy deliveries to the wastewater in a hospital. In *Proceedings of the 10th Urban Drainage Modelling Conference*, September 20-23, Mont-Saint-Anne, Québec, Canada.
- Lonappan L., Kaur Brar S., Kumar Das R., Verma M., Surampalli R.Y. (2016). Diclofenac and its transformation products: Environmental occurrence and toxicity – A review. *Environmental International.* 96, 127-138.
- Métadier M. (2011). *Traitement et analyse de séries chronologiques continues de turbidité pour la formulation et le test de modèles des rejets urbains par temps de pluie*. Thèse de doctorat, INSA de Lyon. 409 p.
- Pouzol T., Kopf C., Lévi Y., Bertrand-Krajewski J.-L. (2016). Stochastic modelling of pharmaceuticals path from sales and deliveries to wastewater treatment plant at hourly scale. In *Proceedings of the 8th Sewer Processes and Networks conference*, August 31 – September 2, Rotterdam, Netherlands.
- Rapport SIPIBEL 2011-2015 (2016). Effluents hospitaliers et stations d'épuration urbaines : synthèse de quatre années de suivi, d'études et de recherches, sur le site pilote de Bellecombe. octobre 2016, 174p.
- Wiest L., Baudot R., Vulliet E. (2016). Impact des rejets de médicaments sur le milieu récepteur: résultats des projets SIPIBEL et IRMISE. *Techniques Sciences et Méthodes*, 6, 12-21.

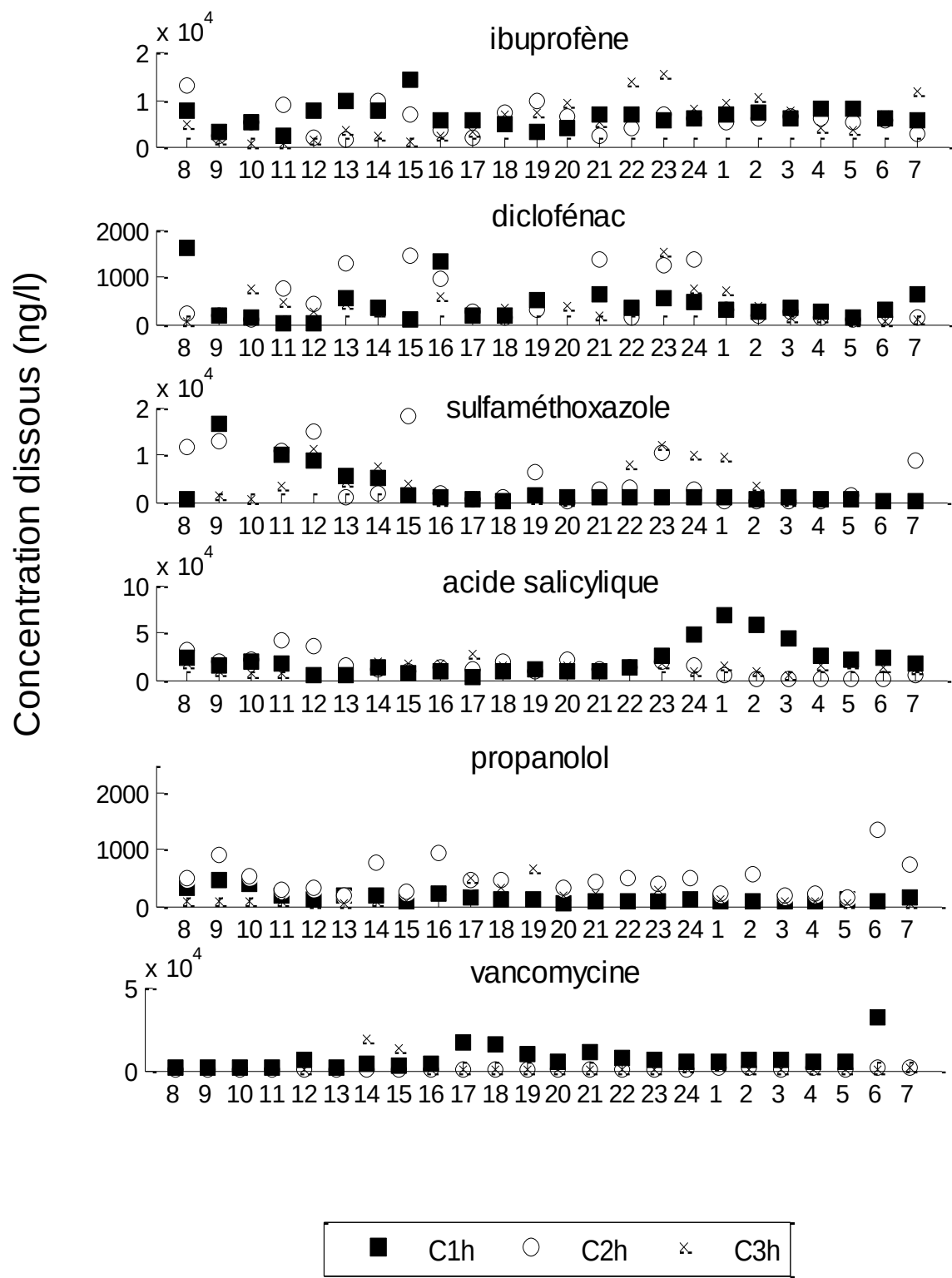
ANNEXES

A. Effluent brut urbain – pollutogrammes des résidus de médicaments





B-Effluent brut hôpital – pollutogrammes des résidus de médicaments



Concentration dissous (ng/l)

