

Article original / Original article

Intérêt du dosage de quatre éléments minéraux dans les eaux usées pour le suivi des activités médicales

Four mineral elements as biomarkers of medical activities in wastewaters

Jean-Pierre Goullé^{1,2*}, Christian Lacroix¹, Élodie Saussereau¹, Loïc Mahieu¹, Daniel Bouige¹, Joël Spiroux³, Michel Guerbet²

¹ Laboratoire de pharmacocinétique et de toxicologie cliniques, Groupe Hospitalier du Havre, BP 24, 76083 Le Havre Cedex, France

² Laboratoire de toxicologie, UFR de Médecine et de Pharmacie, ADEN EA 4311, 22 boulevard Gambetta, 76183 Rouen Cedex, France

³ Union Régionale des Médecins Libéraux, rue Stendhal, Île Lacroix, 76000 Rouen, France

Résumé – Objectif : La contamination environnementale par les rejets de médicaments est un sujet d'actualité. Plutôt qu'un suivi métrologique des molécules médicamenteuses dans les eaux usées difficile à mettre en œuvre d'un point de vue analytique, nous avons cherché à valider l'intérêt d'un dosage de différents éléments métalliques marqueurs d'activités médicales. **Méthode :** Les eaux usées issues du Centre Hospitalier Universitaire de Rouen et celles prélevées en trois points de la station d'épuration de cette agglomération (entrée, milieu, sortie), ont été analysées quotidiennement pendant 29 jours. Quatre éléments minéraux utilisés en médecine et pouvant être considérés comme des marqueurs d'activités médicales ont été retenus : l'argent (Ag), l'iode (I), le platine (Pt) et le gadolinium (Gd). Les dosages ont été réalisés par la technique du plasma à couplage inductif équipé d'un détecteur de masse (ICP-MS). **Résultats :** Les limites de quantification pour ces quatre éléments sont les suivantes : $^{107}\text{Ag} = 0,58 \mu\text{g/L}$ – $^{127}\text{I} = 0,2 \mu\text{g/L}$ – $^{157}\text{Gd} = 0,004 \mu\text{g/L}$ – $^{195}\text{Pt} = 0,01 \mu\text{g/L}$. En sortie d'hôpital, les concentrations médianes mesurées pour ces 4 métaux sont respectivement 3, 13, 13, et 27 fois plus importantes que celles relevées dans les eaux usées de l'agglomération dans lesquelles les eaux usées hospitalières sont rejetées. Dans les eaux usées hospitalières, les concentrations mesurées pour ces métaux les jours ouvrés et les jours non ouvrés (fin de semaine et jours fériés), correspondant à des périodes respectivement de forte et de faible activité médicale, montrent des différences significatives quant à l'élimination moyenne de ces éléments ($1,0 \times 10^{-5} < p < 2,0 \times 10^{-4}$). **Conclusion :** L'argent, l'iode, le gadolinium et le platine sont des marqueurs pertinents d'activités médicales hospitalières. Ce sont des éléments du diagnostic radiologique pour l'argent nécessaire au développement des mammographies et pour le gadolinium produit de contraste injecté dans les IRM. L'iode est largement utilisé dans le domaine médical et le platine est prescrit en thérapeutique anticancéreuse.

Mots clés : Eaux usées, argent, iode, gadolinium, platine

Abstract – Objective: Environmental pollution by various substances such as pharmaceuticals or metals is a topic of major interest. We measured metals as biomarkers of medical activities in different wastewaters. **Method:** Wastewater was collected from Rouen University hospital and at three stages of the Rouen treatment plant process (inlet, middle and outlet). Silver (Ag), iodine (I), platinum (Pt) and gadolinium (Gd), four metals that are used in various medical activities, were quantified by inductively coupled plasma-mass detector (ICP-MS) each day, for 29 days. **Results:** The limits of quantification for these elements were: $^{107}\text{Ag} = 0.58 \mu\text{g/L}$ – $^{127}\text{I} = 0.2 \mu\text{g/L}$ – $^{157}\text{Gd} = 0.004 \mu\text{g/L}$ – $^{195}\text{Pt} = 0.01 \mu\text{g/L}$. On working days, median hospital wastewater metal concentrations for these elements were, respectively, 3, 13, 13 and 27 times higher than the urban ones. For these elements, median hospital wastewater concentrations were significantly higher on working days compared with non-working days (weekend and holidays) ($1.0 \times 10^{-5} < p < 2.0 \times 10^{-4}$). **Conclusion:** Silver, iodine, gadolinium and platinum are excellent indicators of medical activities. Silver for silver

* Correspondance : Jean-Pierre Goullé, jean-pierre.goullé@ch-havre.fr

development in radiology, gadolinium as IRM gadolinium-based contrast agents, iodine in various medical treatments, and platinum as prescribed during antineoplastic therapy.

Key words: Wastewater, silver, iodine, gadolinium, platinum

Reçu le 1 février 2011, accepté après modifications le 11 mai 2011

Publication en ligne le 17 août 2011

1 Introduction

Chaque année, plusieurs centaines de milliers de tonnes de médicaments, organiques et minéraux, à usage humain ou vétérinaire, sont utilisés dans le monde. L'immense majorité des déchets issus de leur emploi est rejeté dans l'environnement, sans traitement à la source. La contamination, en particulier des eaux de surface et des nappes phréatiques, est à ce jour bien démontrée, et la présence de médicaments et de substances variées a été mise en évidence dans de nombreuses études [1, 2]. Si l'impact écologique est avéré, le risque sanitaire pour l'homme est encore mal connu. C'est la raison pour laquelle la pollution médicamenteuse environnementale préoccupe nos concitoyens et les autorités.

Les sources de pollution médicamenteuse sont variées. Ce sont essentiellement les rejets des patients traités dont les excréments sont déversés dans les eaux usées urbaines, mais les centres de soins (hôpitaux, cliniques) représentent une source ponctuelle importante de contamination par des produits de traitement ou de diagnostic médical. Pour évaluer l'impact de ces pratiques médicales, nous avons étudié la concentration dans les eaux usées de quatre métaux couramment utilisés à des fins thérapeutiques ou de diagnostic. Les prélèvements ont été réalisés à la sortie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Rouen, qui est un hôpital important (2 500 lits) dont les rejets liquides (eaux usées) sont déversés sans traitement initial dans le réseau urbain d'eaux usées de l'agglomération (400 000 habitants). Afin de suivre le devenir des rejets hospitaliers, des prélèvements ont également été réalisés au niveau de la station d'épuration des eaux usées (STEP) de l'agglomération de Rouen à 3 niveaux : (1) en entrée de STEP pour évaluer l'effet de dilution dans l'ensemble des eaux usées urbaines, (2) en milieu de STEP après le traitement primaire physico-chimique mais avant le traitement secondaire biologique, (3) en sortie de STEP avant le rejet des effluents traités dans l'environnement. Le choix de ces quatre éléments a été guidé par leur emploi médical large dans des domaines variés : développement radiologique pour l'argent, soins et explorations pour l'iode, produit de contraste d'imagerie par résonance magnétique (IRM) pour le gadolinium, chimiothérapie anticancéreuse pour le platine.

2 Matériel et méthodes

Les prélèvements des eaux usées sont réalisés à l'aide de préleveurs asservis au débit permettant de calculer la quantité exacte éliminée pour chacun des éléments :

- préleveur n° 1 à la sortie commune des rejets hospitaliers du CHU de Rouen et du centre anticancéreux (sortie CHU) ;

- préleveur n° 2 à l'entrée des eaux usées urbaines de l'agglomération de Rouen dans la STEP (entrée STEP) ;
- préleveur n° 3 au milieu de la STEP après avoir subi un traitement primaire physico-chimique (milieu STEP) ;
- préleveur n° 4 à la sortie des effluents traités de la STEP avant leur rejet dans l'environnement (sortie STEP).

Les prélèvements sont effectués quotidiennement pendant une période de 29 jours consécutifs du 15 avril 2009 au 14 mai 2009 comportant 19 jours ouvrés et 10 jours non ouvrés (4 samedis, 4 dimanches, 2 jours fériés) correspondant respectivement à des périodes de forte et de faible activité médicale. Les températures de prélèvements sont respectivement inférieures à 15 °C à la sortie du CHU et inférieures à 20 °C au niveau de la station d'épuration. Les prélèvements ont été conservés à 4 °C avant analyse et les mesures ont été réalisées sur une période d'un mois suivant les prélèvements.

L'ICP-MS utilisé pour le dosage des 4 éléments est un plasma à couplage inductif de type ThermoElectron X Series couplée à un spectromètre de masse, modèle X7/CCT (ThermoElectron, Courtabœuf, France). L'appareil est équipé d'une torche en quartz de 1,5 mm, d'un nébuliseur concentrrique en verre borosilicaté de 1 mL (type Meinhard de Marque Glass Expansion), d'une chambre simple de nébulisation à bille d'impact en quartz munie d'un refroidisseur à effet Peltier régulant sa température à 3 °C, et d'un passeur d'échantillons de type CETAC ASX-510. L'ensemble des acquisitions est enregistré à l'aide d'une station informatique dotée du logiciel d'analyse PlasmaLab version 2.0 sous Windows NT. Les paramètres instrumentaux sont les suivants : puissance de la torche 1200 W ; débits d'argon : plasmagène 15 L/min, nébuliseur 0,95 L/min, auxiliaire 0,66 L/min ; interface : cônes échantillonneur et écorceur en nickel de diamètres respectifs de 1 mm et de 0,4 mm ; vide au niveau de l'interface : 1,9 mbar et du quadripôle : $1,6 \times 10^{-7}$ mbar.

Le gaz et les réactifs sont de qualité certifiée :

- Argon à 99,999 %, Linde gas (Gargenville, France) ;
- HNO₃ suprapur, Triton X 100 Merck (Darmstadt, Allemagne) ;
- N-butanol rectapur Prolabo WWR (Fontenay/Bois, France) ;
- Étalons internes : Rh 1 g/L, In 1 g/L CPI International (Amsterdam, Hollande). Ces solutions mères servent à préparer une solution fille à 10 mg/L (dans HNO₃ à 2 %).

L'eau est purifiée sur Milli – QPLUS 185, Millipore (Saint-Quentin-en-Yvelines, France).

Les solutions étalons d'argent de gadolinium et de platine proviennent de chez CPI international (Amsterdam, Hollande). Il est à noter que pour l'iode, il s'agit d'un dosage semi-quantitatif.

- Diluant : il présente la composition suivante : 0,1 mL de chaque solution fille d'étalon interne (In et Rh à 10 mg/L) ;

Tableau I. Résultats obtenus avec le Seronorm urines et les étalons urinaires titrés de l'INSPQ.

Serorn urines 0511545							
Élément	Concentration cible (µg/L)					Concentration mesurée	Z Score
	-3ET	-2ET	Moyenne	+2ET	+3ET		
Ag	-0,001	0,073	0,221	0,369	0,443	0,142	-1,1
I	202,00	236,00	304	372,00	406,00	148,15	-4,6
Gd	0,001	0,002	0,005	0,007	0,008	0,004	-0,4
Pt	0,005	0,006	0,008	0,010	0,011	0,006	-1,7
ICP-08-U-07*							
Élément	Concentration cible (µg/L)					Concentration mesurée	Z Score
	-3ET	-2ET	Moyenne	+2ET	+3ET		
Ag	4,74	5,14	5,94	6,74	7,14	6,06	0,3
I	73	79	91	104	110	48,52	-7,0
Pt	0,790	1,060	1,600	2,140	2,410	1,590	0,0
ICP-09-U-03*							
Élément	Concentration cible (µg/L)					Concentration mesurée	Z Score
	-3ET	-2ET	Moyenne	+2ET	+3ET		
Ag	0,01	0,06	0,16	0,26	0,31	0,22	1,2
I	103	112	130	148	157	61,97	-7,6
Pt	0,00	0,02	0,06	0,10	0,12	0,05	-0,5

*INSPQ – Institut National de Santé Publique du Québec

0,1 mL de triton X 100 – 20 mL HNO₃ ; 5 mL n-butanol ; eau QSP 1 000 mL.

- Étalon Seronorm urines 0511545 (Sero AS, Billingstade, Norvège).
- Étalon titrés urines ICP-08-U-07 et ICP-09-U-03 [Institut National de Santé Publique du Québec (INSPQ), Sainte-Foy, Canada].

La préparation de la gamme étalon est réalisée par ajout des 4 éléments dans une solution d'acide nitrique 0,144 M. Il s'agit d'une gamme comportant 8 points dont les concentrations sont comprises entre 0 et 24 µg/L (0-0,5-1-2-3-6-12-24 µg/L).

Les eaux usées sont filtrées sur filtre de 0,7 µm ; Millipore, Molsheim, France.

Méthode

Les eaux usées recueillies au niveau des 4 points de prélèvement sont centrifugées 10 min à 3000 g, puis filtrées avant analyse. Les échantillons d'eaux usées et le matériel certifié sont dilués au cinquième dans le diluant. L'étalonnage est réalisé en milieu aqueux à partir de la gamme préparée contenant l'argent, le gadolinium et le platine. En ce qui concerne l'iode, il s'agit d'une calibration semi-quantitative réalisée avec une trentaine d'éléments dont les masses sont comprises entre 6 et 238.

3 Résultats

Le tableau I montre les résultats obtenus pour divers éléments dans le Seronorm urines et les étalons urinaires titrés de l'INSPQ pour ce qui est des 3 éléments quantifiés (Ag, Gd, Pt)

Tableau II. Limites de détection (LD) et de quantification (LQ).

Elément	LD (µg/L)	LQ (µg/L)
¹⁰⁷ Ag	0,17	0,58
¹²⁷ I	0,06	0,20
¹⁵⁷ Gd	0,001	0,004
¹⁹⁵ Pt	0,003	0,01

et de l'élément analysé en semi-quantitatif (I). Les limites de détection et de quantification pour les 4 éléments sont notées dans le tableau II.

Argent (¹⁰⁷Ag) – figures 1 et 2 :

Dans l'eau de consommation prélevée au robinet au laboratoire de toxicologie de la faculté, l'argent est indétectable. Par convention, pour toute mesure dont le résultat n'est pas détectable, nous avons attribué une valeur égale à la moitié de la limite de quantification (LQ). Dans le cas de l'argent, cette valeur est 0,29 µg/L. Les concentrations médianes mesurées pour le métal dans les 4 eaux usées (sortie de CHU, entrée de STEP, milieu de STEP, sortie de STEP) révèlent que la teneur dans l'eau usée hospitalière est 2,9 fois plus importante que celle de l'entrée de la STEP. La concentration en argent est inférieure à la LQ dans les eaux du milieu de la STEP, ainsi que dans celles de la sortie de la STEP (figure 1). La variation de la concentration au cours du temps montre que la concentration en argent est inférieure à la LQ en sortie de l'hôpital les samedis, dimanches et jours fériés, (1^{er} mai et 8 mai) (figure 2). L'analyse statistique de comparaison des concentrations médianes d'argent (test *t* de Student) en sortie d'hôpital montre une différence hautement significative ($p = 1,0 \times 10^{-5}$) entre les jours ouvrés ($n = 19$) et les jours non ouvrés ($n = 10$).

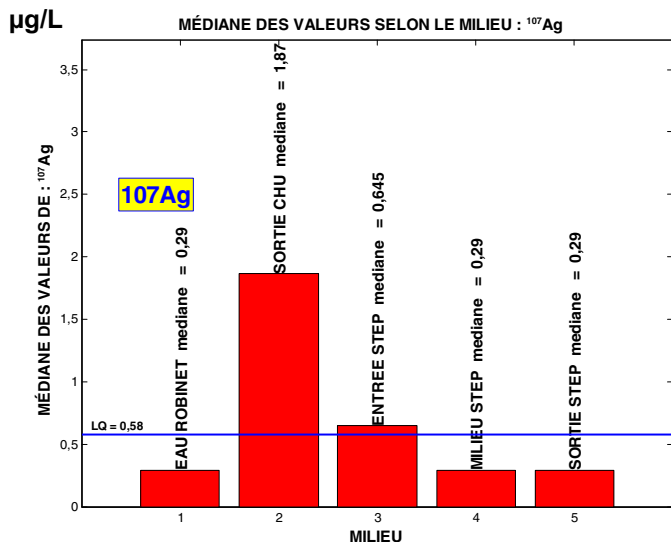


Fig. 1. Concentration médiane d'¹⁰⁷Ag dans les différentes eaux usées pendant les 29 jours de recueil.

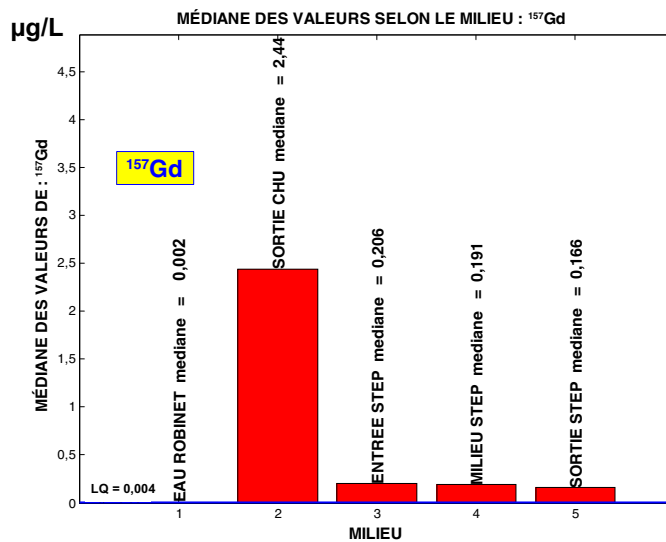


Fig. 3. Concentration médiane de ¹⁵⁷Gd dans les différentes eaux usées pendant les 29 jours de recueil.

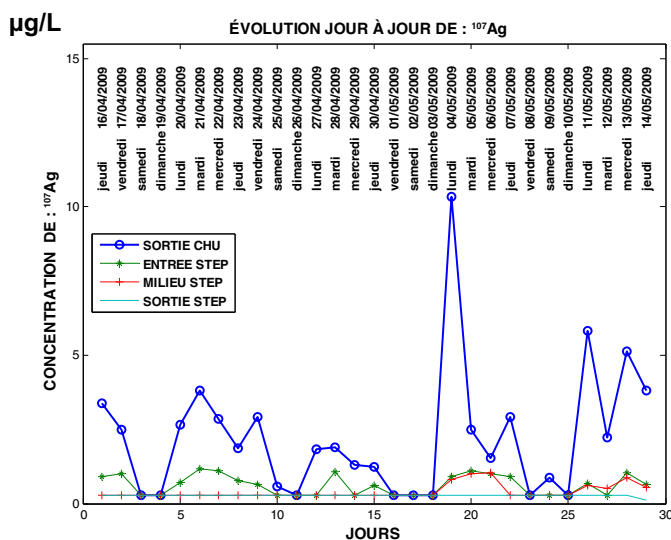


Fig. 2. Variation de la concentration d'¹⁰⁷Ag dans les différentes eaux usées au cours des 29 jours.

Les teneurs médianes d'argent dans les eaux usées les jours ouvrables sont respectivement de 2,65 µg/L et 0,90 µg/L en sortie d'hôpital et à l'entrée de la STEP. On note même un pic à 10 µg/L dans l'eau usée hospitalière le lundi 4 mai après un jour férié et un week-end (vendredi 1^{er}, samedi 2 et dimanche 3 mai). Un second pic voisin de 6 µg/L est observé le lundi 11 mai après un jour férié et un week-end consécutifs.

Gadolinium (¹⁵⁷Gd) – figure 3 :

Cet élément est indétectable dans l'eau témoin du robinet. Comme pour l'argent, la concentration attribuée par convention pour cette eau est de 0,002 µg/L. Les concentrations médianes mesurées pour le gadolinium dans les 4 eaux usées (sortie de CHU, entrée de STEP, milieu de STEP, sortie de STEP) révèlent que la teneur médiane dans l'eau usée hospitalière est 11,8 fois plus importante que celle dans les eaux usées urbaines mesurées à l'entrée de la STEP. Contrairement

à l'argent, l'élimination du métal est plus faible, voisine de 15 % lors des opérations de traitement des eaux usées puisque des concentrations voisines sont relevées aux divers niveaux de la STEP. En effet, alors que la concentration médiane de gadolinium à la sortie du CHU est de 2,44 ± 0,01 µg/L, elle est respectivement de 0,21 ± 0,01 µg/L – 0,19 ± 0,01 µg/L et 0,17 ± 0,01 µg/L, à l'entrée, au milieu et à la sortie de la STEP. La variation de la concentration au cours du temps montre que les concentrations les plus faibles en sortie d'hôpital sont mesurées les samedis, dimanches et jours fériés. Ces jours-là, la concentration médiane de gadolinium à la sortie du CHU n'est que de 0,21 ± 0,01 µg/L, soit 10 fois inférieure à l'élimination moyenne. L'analyse statistique de comparaison des concentrations médianes de gadolinium (test t de student) en sortie d'hôpital montre une différence hautement significative ($p = 2,0 \times 10^{-4}$) entre les jours ouvrés ($n = 19$) et les jours non ouvrés ($n = 10$). Rapportée aux débits, la contribution hospitalière aux apports de gadolinium dans les eaux usées urbaines est voisine de 5 %. Les teneurs médianes de gadolinium dans les eaux usées les jours ouvrables sont respectivement de 3,25 ± 0,01 µg/L, 0,25 ± 0,01 µg/L, 0,23 ± 0,01 µg/L, 0,17 ± 0,01 µg/L, à la sortie de l'hôpital, à l'entrée, au milieu et à la sortie de la STEP. En sortie d'hôpital, nous constatons un pic à plus de 7 µg/L le mardi 5 mai peu après 3 jours d'activités médicales réduites.

Platine (¹⁹⁵Pt) – figure 4 :

La concentration en platine dans l'eau témoin du robinet est inférieure à la limite de quantification (0,01 µg/L). Comme pour les autres éléments, la concentration attribuée par convention est donc de 0,005 µg/L. Les concentrations médianes mesurées pour cet élément dans les 4 eaux usées (sortie de CHU, entrée de STEP, milieu de STEP, sortie de STEP) montrent que la concentration médiane dans l'eau en sortie d'hôpital est environ 19 fois supérieure à celle de l'entrée de la STEP. Le platine n'est que faiblement éliminé au sein de la STEP. En effet, alors que la concentration médiane à la sortie du CHU est de 0,35 ± 0,02 µg/L, elle est respectivement de

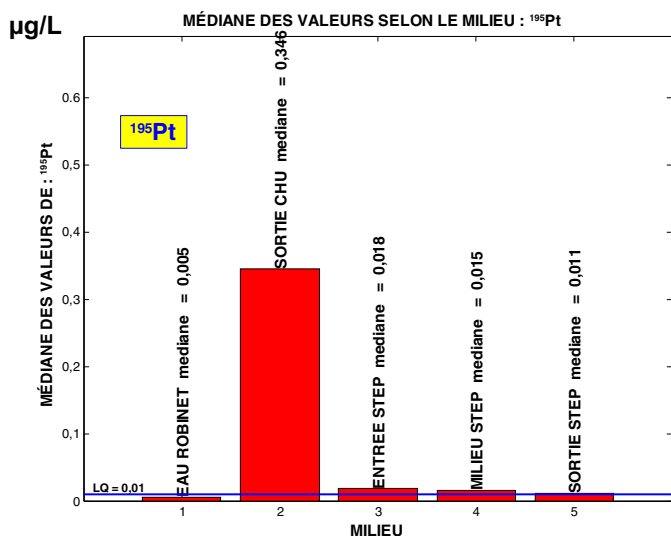


Fig. 4. Concentration médiane de ¹⁹⁵Pt dans les différentes eaux usées au cours des 29 jours.

0,02 ± 0,02 µg/L, 0,02 ± 0,02 µg/L et 0,01 ± 0,02 µg, à l'entrée, au milieu et à la sortie de la STEP. Comme pour le gadolinium, il existe d'importantes variations de la concentration de platine au cours du temps en sortie d'hôpital avec, de façon régulière, des valeurs maximales en milieu de semaine et un effondrement de celle-ci les samedis, dimanches et jours fériés correspondant à des périodes où l'activité est réduite. Ces jours-là, la concentration médiane de platine à la sortie du CHU n'est que de 0,08 ± 0,02 µg/L. L'analyse statistique de comparaison des concentrations médianes de platine (test t de student) en sortie d'hôpital montre une différence hautement significative ($p < 1,0 \times 10^{-4}$) entre les jours ouvrés ($n = 19$) et les jours non ouvrés ($n = 10$). Rapportée aux délits, la contribution hospitalière aux apports du métal dans les eaux usées est voisine de 9 %. Les teneurs médianes de platine dans les eaux usées les jours ouvrables sont respectivement de 0,61 ± 0,02 µg/L, 0,02 ± 0,02 µg/L, 0,02 ± 0,02 µg/L, 0,01 ± 0,02 µg/L à la sortie de l'hôpital, à l'entrée, au milieu et à la sortie de la STEP.

Iode (¹²⁷I) :

Les dosages semi-quantitatifs montrent (test t de Student) que les concentrations médianes sont plus importantes en sortie de CHU et plus importantes les jours ouvrables ($p < 0,3 \times 10^{-4}$).

Résultats rapportés aux débits :

L'utilisation de préleveurs asservis aux débits permet de calculer la quantité totale éliminée pour chaque élément au niveau du CHU et au niveau de toute l'agglomération de Rouen. Bien que les concentrations mesurées au niveau des eaux usées de l'agglomération (entrée STEP) soient faibles comparées à celles dans les rejets hospitaliers (sortie CHU), la prise en compte des débits d'eaux usées (en moyenne 286 m³/j en sortie d'hôpital et 81 798 m³/j en entrée de STEP) permet de relativiser la part des rejets hospitaliers. En effet, le débit moyen des eaux usées à la sortie du CHU ne représente en moyenne qu'environ 0,3 % de celui de l'entrée de la STEP. Ainsi la contribution hospitalière est voisine de 1,3 % pour l'argent, 5 % pour le gadolinium et 9 % pour le platine. Par ailleurs, pour le gadolinium et le platine, nous constatons que ce sont

respectivement 85 % et 63 % du métal qui sont retrouvés à la sortie de la station d'épuration, correspondant respectivement à des rejets quotidiens dans l'environnement de 12,3 g et 1,0 g, soit environ 4,4 kg et 0,4 kg par an.

4 Discussion

Nous avons analysé une eau usée certifiée, mais celle-ci ne contient aucun des éléments de l'étude. Nous avons donc été contraints d'utiliser des contrôles titrés comportant ces éléments dans une matrice aussi proche que possible d'une eau usée, les urines, milieu pour lequel la méthode d'analyse est validée [3].

Les résultats obtenus pour l'étalon Seronorm urines et pour les étalons urinaires titrés de l'INSPQ montrent que les Z scores sont excellents et toujours inférieurs à 2 pour l'Ag, le Gd et Pt (Tableau I). Ils sont moins bons pour l'I, dont la mesure n'est que semi quantitative, ce qui explique que les Z scores soient plus élevés étant compris entre 4,6 et 7,6.

Argent (¹⁰⁷Ag) :

Sachant que ce métal n'est pratiquement plus utilisé en thérapeutique, essentiellement en application topique en dermatologie [4] et que les films radiologiques employés à l'heure actuelle sont numériques, nous nous sommes interrogés sur la présence d'argent dans les eaux usées hospitalières. Après enquête, il s'avère que pour les mammographies, et seulement pour ce type d'examen, les radiologues utilisent encore des films photographiques traditionnels et donc des sels d'argent. La concentration d'argent dans l'eau usée hospitalière permet ainsi d'évaluer l'intensité de l'activité de mammographie. Cette hypothèse est confortée par le fait que les sels d'argent sont indétectables dans les eaux usées hospitalières les jours non ouvrés ($n = 10$), alors que cette activité est arrêtée (figure 2) et que leur concentration avec respectivement 10 µg/L et 6 µg/L est la plus élevée les deux lundis suivants deux week-ends de 3 jours (ceux du 1^{er} et 8 mai). Ces constatations confirment le lien étroit entre la concentration en argent dans l'eau usée à la sortie du CHU et l'activité de mammographie. L'argent présent dans l'eau usée à l'entrée de la STEP (concentration médiane = 0,65 µg/L) décroît rapidement dans la STEP, dès le traitement primaire physico-chimique. On peut donc supposer que l'argent, présent sous forme minérale, se trouve piégé par les particules et éléments solides qui sont éliminés par décantation dans les boues lors de cette étape.

Gadolinium (¹⁵⁷Gd) :

Le gadolinium est un produit de contraste utilisé pour les examens d'imagerie par résonance magnétique (IRM). Il est injecté au patient sous forme de chélate organique qui masque la forte toxicité de l'ion Gd³⁺. Ce métal, essentiellement utilisé en radiologie, constitue un excellent marqueur de cette activité médicale au niveau du CHU de Rouen en raison de la présence de 2 appareils d'IRM. Ceci explique que la concentration en gadolinium soit plus importante à la sortie du CHU, comparativement à celle de l'entrée de l'agglomération, le métal provenant des 6 appareils d'IRM, dont celles du CHU, étant dilué dans les importants volumes d'eaux usées, mais également d'eaux pluviales de toute l'agglomération. La demi-vie des chélates de gadolinium dans l'organisme est brève, environ 1h30 [5]. Le gadolinium est majoritairement éliminé le jour de

l'injection, celle-ci étant réalisée avant l'examen radiologique, qui connaît un pic d'activité entre le lundi et le vendredi. La contribution hospitalière aux apports de ce métal dans les eaux usées de la STEP est beaucoup plus importante, voisine de 5 %, que ne le laissent prévoir les débits respectifs des eaux usées du CHU et de l'agglomération. C'est à ce titre que l'on peut affirmer que le gadolinium constitue un bon marqueur d'une activité médicale de diagnostic radiologique (IRM). Depuis plus de 10 ans de nombreux auteurs se sont intéressés à la pollution des eaux par ce métal [6–12]. La présence de gadolinium sous forme de chélates stables expliquerait que l'on retrouve le métal en sortie de STEP [6, 10]. De ce fait le gadolinium constitue un marqueur pertinent d'eaux usées d'origine urbaine ou du moins de la présence d'une IRM [11]. Cependant, il semble que les concentrations soient à l'heure actuelle suffisamment faibles pour que l'on ne détecte pas le gadolinium dans l'eau du robinet [14]. Les concentrations mesurées dans les effluents hospitaliers sont comparables à celles déjà publiées [7]. Nous constatons également que le métal n'est que peu éliminé au cours des opérations de traitement au sein de la STEP, puisque environ 85 % du métal est retrouvé à sa sortie. La quantité annuelle éliminée par la STEP est loin d'être négligeable puisqu'elle est de l'ordre de 4,4 kg par an. Il serait intéressant de connaître la ou les formes sous laquelle ou lesquelles se trouve(nt) le gadolinium, minérale ou/et organique, pour optimiser le traitement complémentaire à mettre en œuvre au sein de la STEP, afin de procéder à son élimination. Pour répondre à cette question, Künemeyer *et al.* [15] proposent une technique de spéciation des chélates de gadolinium.

Platine (¹⁹⁵Pt) :

La concentration médiane du platine en sortie d'hôpital est près de 20 fois supérieure à celle mesurée dans les eaux usées urbaines de l'agglomération. Le platine est un marqueur encore plus spécifique de l'activité médicale que le gadolinium. Le platine étant exclusivement utilisé en chimiothérapie anticancéreuse, sa dispensation est principalement réalisée au sein d'unités spécialisées dans la prise en charge des cancers localisés au centre anticancéreux et au CHU et dont les eaux usées sont collectées en un même point (sortie CHU). De manière beaucoup plus prononcée que pour le gadolinium, l'effondrement de la concentration les samedis, dimanches et jours fériés est étroitement lié durant ces périodes à la faible activité médicale de ces unités. C'est pour ce métal que les différences de concentrations médianes sont les plus importantes entre les jours ouvrés ($n = 19$) et les jours non ouvrés ($n = 10$) comme le montre le test de Student ($p < 1,1 \times 10^{-5}$).

Parmi les métaux étudiés, la plus forte contribution hospitalière aux eaux usées urbaines est observée pour le platine (voisine de 9 %) puis pour le gadolinium (de l'ordre de 5 %) et enfin pour l'argent (inférieure à 1 %). Le platine constitue donc un excellent marqueur d'une activité médicale de soins, en particulier du traitement des cancers. Ce métal a été identifié depuis plus de 10 ans dans les effluents hospitaliers [16, 17] en rapport avec des traitements anticancéreux à base de cisplatine et de carboplatine. Les concentrations mesurées dans nos effluents hospitaliers avec une concentration moyenne de 0,61 µg/L les jours ouvrables sont comparables à celles déjà publiées dans un travail antérieur (concentrations comprises

entre < 0,01 et 0,66 µg/L) [17]. Pour Kümmerer [18], la quantité de platine éliminée par les hôpitaux ne représente qu'une faible proportion (3,3 à 12,3 %) de la quantité totale de platine présente dans l'environnement, la source principale étant constituée par les rejets issus des pots catalytiques des véhicules automobiles. Il est cependant difficile de connaître avec précision la quantité de platine provenant de l'activité de soins et celle due à l'emploi des pots catalytiques [19]. Ce métal n'est que partiellement éliminé lors des opérations de traitement des eaux usées puisque environ 60 % du métal est retrouvé dans les effluents en sortie de STEP. Comme pour le gadolinium, il serait utile de connaître la ou les formes sous laquelle ou lesquelles se trouve(nt) le platine, minérale ou/et organique, pour envisager un traitement adapté permettant de l'éliminer au niveau de la STEP. Une méthode de séparation des différentes formes de platine a été proposée par couplage HPLC-ICP-MS [19]. Lenz *et al.* [20] suggèrent également d'optimiser le traitement des effluents pour éliminer le maximum de platine.

Iode (¹²⁷I) :

Bien que les résultats soient exprimés de manière semi-quantitative, ils montrent que les concentrations mesurées en sortie d'hôpital :

- sont supérieures à celles observées à l'entrée de la STEP ;
- sont plus importantes les jours ouvrés.

Ces deux constatations sont comparables à celles formulées pour l'argent, le gadolinium, le platine. Elles sont en faveur de l'utilisation d'iode dans un certain nombre d'activités médicales (antisepsie, produit de contraste radiologique).

Des résidus de médicaments, mais aussi de métaux, ont été retrouvés dans des eaux superficielles, des eaux souterraines, des eaux résiduaires et même parfois dans des échantillons d'eau destinée à la consommation humaine [2]. L'analyse des 4 éléments retenus pour leur emploi en milieu hospitalier dans des circonstances variées montre que ce sont des marqueurs pertinents d'activités médicales hospitalières. Compte tenu du temps nécessaire à l'eau usée du CHU pour parvenir à l'entrée de la STEP, estimé à deux heures en période sèche, les concentrations mesurées à la sortie du CHU après 2 ou 3 jours non ouvrés, montrent pour l'ensemble des éléments étudiés (I, Ag, Gd, Pt) que leur élimination dans les eaux usées du CHU permet de suivre de manière assez fidèle l'intensité des activités médicales utilisant ces métaux. Ainsi pour l'argent, comme pour le gadolinium et le platine, les concentrations les plus élevées sont mesurées le lundi 4 mai et le lundi 11 mai, soit les deux jours de la période considérée succédant à 3 jours de moindre activité hospitalière. Les rejets d'argent ont pour origine les mammographies dont l'exécution codifiée fait encore appel à des sels d'argent, alors que pour les autres examens radiologiques, les clichés sont désormais numérisés. Le gadolinium, produit de contraste utilisé en IRM pour ses propriétés paramagnétiques, est le fidèle reflet de cette activité de diagnostic radiologique. Le métal n'étant retenu qu'à hauteur d'environ 15 % au niveau de la STEP, correspondant vraisemblablement à la fraction minérale, il serait intéressant de vérifier que les boues contiennent bien cette faible proportion de gadolinium. L'IRM est une technique d'apparition récente dont l'usage s'est développé depuis seulement 20 ans, la présence de gadolinium anthropique dans les eaux fluviales

est de ce fait un phénomène relativement récent. Pour cet élément dont la toxicité est bien connue, les quantités annuelles estimées rejetées dans l'environnement sont loin d'être négligeables, de l'ordre de 4,4 kilogrammes par an pour l'agglomération de Rouen. Quant au platine, classé cancérigène 2A par l'IARC [21], les rejets annuels estimés au niveau de l'agglomération de Rouen, sont de l'ordre de 400 grammes. Ce métal rentre également dans la composition des pots catalytiques. Comme le signale Boudène [18], l'interprétation des résultats liés à une contamination environnementale par les pots catalytiques risque de s'avérer d'être difficile en raison de la présence de platine dans les déjections des malades soumis à une chimiothérapie anticancéreuse. Les performances obtenues pour la quantification d'éléments qui ont déjà été étudiés dans les eaux usées, Gd (LD = 0,001 µg/L et Pt (LD = 0,003 µg/L sont comparables ou supérieures à celles publiées [7, 17].

5 Conclusion

Les quatre éléments étudiés dans les eaux usées hospitalières et celles d'une grande agglomération : argent, iode, gadolinium, platine, peuvent être considérés des marqueurs pertinents d'activités médicales :

- mammographies pour l'argent ;
- antisepsie et explorations radiologiques pour l'iode ;
- examens d'IRM pour le gadolinium ;
- chimiothérapie anticancéreuse pour le platine.

Les concentrations mesurées pour ces éléments sont nettement plus importantes dans les eaux usées hospitalières que dans les eaux usées urbaines. Cependant, rapportées aux débits respectifs des eaux usées hospitalières et de l'agglomération, la contribution hospitalière ne représente qu'environ 1 % à 9 % de la quantité totale de métal éliminée au niveau de l'agglomération. Cette étude confirme le fait que les STEP présentent une faible efficacité pour éliminer ce type de composés minéraux qui sont majoritairement retrouvés dans les effluents rejetés dans l'environnement. En ce qui concerne les plus toxiques d'entre eux, le gadolinium et le platine, il semble indispensable de mettre en œuvre des procédures pour les éliminer à la source afin de prendre en considération le risque environnemental compte tenu de l'absence de données sur l'impact sanitaire de ces substances pour l'homme.

Conflits d'intérêts. Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Académie Nationale de Pharmacie. Rapport « Médicaments et environnement », septembre 2008.
2. Fatta-Kassinos D, Meric S, Nikolaou A. Pharmaceutical residues in environmental waters and wastewater: current state of knowledge and future research. *Anal Bioanal Chem.* 2011; 399: 251-275.
3. Goullé JP, Mahieu L, Castermant J, Neveu N, Bonneau L, Lainé G, Bouige D, Lacroix C. Metal and metalloid multi-elementary ICP-MS validation in whole blood, plasma, urine and hair Reference Values. *Forensic Sci Int.* 2005; 39-44.
4. Goullé JP, Saussereau E, Mahieu L, Redon E, Schmutz JL, Buchy F, Guerbet M, Lacroix C. Exposition à l'argent : deux cas d'argyrie. *Ann Toxicol Anal.* 2011; 22: 207-209.
5. Goullé JP, Cattaneo A, Saussereau E, Mahieu L, Guerbet M, Lacroix C. MRI gadolinium-based contrast agents. Radiologists beware! *Ann Pharm Fr.* 2009; 67: 335-339.
6. Bau M, Dulski P. Anthropogenic origin of positive gadolinium anomalies in river waters. *Earth Planet Sci Lett.* 1996; 143: 245-255.
7. Kümmerer K, Helmers E. Hospital effluents as a source of gadolinium in the aquatic environment. *Environ Sci Technol.* 2000; 34: 573-577.
8. Kümmerer K. Drugs in the environment : emission of drugs, diagnostic aids and disinfectants into wastewater by hospitals in relation to other sources – a review. *Chemosphere.* 2001; 45: 957-969.
9. Elbaz-Poulichet F, Seidel JL, Othoniel C. Occurrence of an anthropogenic gadolinium anomaly in river and coastal waters of Southern France. *Water Research.* 2002; 36: 1102-1105.
10. Möller P, Paces T, Dulski P, Morteani G. Anthropogenic Gd in surface water, drainage system, and the water supply of the city of Prague, Czech Republic. *Environ Sci Technol.* 2002; 36: 2387-2394.
11. Verplanck PL, Taylor HE, Nordstrom DK, Barber LB. Aqueous stability of gadolinium in surface waters receiving sewage treatment plant effluent, Boulder Creek, Colorado. *Environ Sci Technol.* 2005; 39: 6923-6929.
12. Morteani G, Möller P, Fuganti A, Paces T. Input and fate of anthropogenic estrogens and gadolinium in surface water and sewage plants in the hydrological basin of Prague (Czech Republic). *Environ Geochem Health.* 2006; 28: 257-264.
13. Rabiet M, Brissaud F, Seidel JL, Pistre S, Elbaz-Poulichet F. Positive gadolinium anomalies in wastewater treatment plant effluents and aquatic environment in the Hérault watershed (South France). *Chemosphere.* 2009; 75: 1057-1064.
14. Lawrence MG, Ort C, Keller J. Detection of anthropogenic gadolinium in treated wastewater in South East Queensland, Australia. *Water Research.* 2003; 43: 3534-3540.
15. Künemeyer J, Terborg L, Meermann B, Brauckmann C, Möller I, Scheffer A, Karst U. Speciation analysis of gadolinium chelates in hospital effluents and wastewater treatment plant sewage by a novel HILIC/ICP-MS method. *Environ Sci Technol.* 2009; 43: 2884-2890.
16. Kümmerer K, Helmers E. Hospital effluents as a source for platinum in the environment. *Sci Total Environ.* 1997; 193: 179-184.
17. Kümmerer K, Helmers E, Hubner P, Mascart G, Milandri M, Reinthaler F, Zwakenberg M. European hospitals as a source for platinum in the environment in comparison with other sources. *Sci Total Environ.* 1999; 225: 155-165.
18. Boudène C. La toxicologie s'apprend-t-elle en deux leçons ? *Bull Acad Natle Méd.* 2004; 188: 1559-1570.
19. Hann S, Stefánka Zs, Lenz K, Stingeder G. Novel separation method for highly sensitive speciation of cancerostatic platinum compounds by HPLC-ICP-MS. *Anal Bioanal Chem.* 2005; 381: 405-412.
20. Lenz K, Hann S, Koellensperger G, Stefanka Z, Stingeder G, Weissenbacher N, Mahnik S N, Fuerhacher M. Presence of cancerostatic platinum compounds in hospital wastewater and possible elimination by adsorption to activated sludge. *Sci Total Environ.* 2005; 345: 141-152.
21. IARC – International Agency for Research on Cancer. G. Monographs on the evaluation of cancerogenic risks to human. Lyon : IARC Press, 1987; Suppl. 7.