

# Développement d'une méthodologie pour l'estimation des concentrations en résidus médicamenteux dans les eaux de rejets hospitaliers

■ A. LAVAUD<sup>1</sup>, A. DUPUIS<sup>2</sup>, F. NAULEAU<sup>3</sup>, F. CUQ<sup>3</sup>, A. BOUSSEAU<sup>4</sup>, N. KARPEL<sup>5</sup>, P. BOIVIN<sup>4</sup>

Mots clés : résidus médicamenteux, hôpital, eaux usées, modèle d'estimation

Keywords: pharmaceuticals, hospital, wastewater, estimation model

## Introduction

Les résidus médicamenteux et leur présence dans les eaux usées font partie des récentes interrogations des autorités sanitaires et environnementales. Les réglementations européennes et françaises relatives à la qualité des eaux ne définissent pas de niveaux de concentration limites pour ces substances. Pourtant, leur présence a déjà été rapportée dans les eaux de surface, souterraines, potables et dans les eaux usées [1, 2]. Un aspect important à prendre en compte dans cette problématique est que les résidus médicamenteux sont pseudo-persistants : l'apport relativement important et continu de ces micropolluants par les stations d'épuration au milieu naturel est plus important que les phénomènes de dégradations ou de transformation qu'ils subissent dans l'environnement [3]. En France, une campagne de mesures des concentrations de 76 molécules, dirigée par l'Agence nationale de sécurité sanitaire (Anses), a été menée sur trois bassins versants pilotes et couvrait près de 25 % de l'eau de consommation produite en France. Inscrite dans le cadre du plan national santé-environnement (PNSE) 2004-2008, cette action a permis de révéler la présence de 45 molécules à des concentrations de l'ordre du nanogramme par litre d'eau de surface ou

d'eau potable [4]. Afin de poursuivre et de mieux décrire les actions à mener, un plan d'action national de réduction de la présence des résidus médicamenteux dans les eaux (PNRM) a été lancé à partir de 2010. L'objectif de ce plan est de mieux comprendre l'impact environnemental des médicaments tout en définissant des mesures de gestion s'inscrivant dans une logique de développement durable. Afin d'étudier cette problématique récente, de nombreux travaux ont été publiés, notamment sur les méthodes d'analyses des résidus médicamenteux dans les eaux de surface. Pourtant, peu d'études ont été consacrées à la caractérisation des sources de ces polluants émergents, notamment les effluents hospitaliers, et ce malgré leur caractère singulier. En effet, les rejets hospitaliers sont moins chargés en matière de polluants « classiques », c'est-à-dire en demande chimique en oxygène (DCO), demande biochimique en oxygène (DBO<sub>5</sub>), matières en suspension (MES), azote Kjeldahl (NTK) [5] ; et ils se caractérisent aussi par une importante variabilité sur 24 h induite par le rythme des activités ayant cours au sein des établissements [6]. Ces effluents rejoignent dans la quasi-totalité des cas les réseaux d'assainissement publics et ne subissent pas de traitements spécifiques avant d'entrer en station d'épuration, mélangés aux eaux usées domestiques. Ces stations n'ont pas été conçues pour éliminer des polluants présents en faibles concentrations (10<sup>-9</sup> à 10<sup>-3</sup> g/L) et présentant une grande disparité dans leurs propriétés physico-chimiques [7]. On trouve dans ces effluents des produits toxiques pour l'environnement comme des désinfectants, des détergents,

<sup>1</sup> ENSIP, Université de Poitiers – Campus Bâtiment B1 – 1, rue Marcel-Doré – TSA 41105 – 86073 Poitiers cedex 9.

<sup>2</sup> UMR CNRS 7285 – CHU de Poitiers – 2, rue de la Milétrie – CS 90577 – 86021 Poitiers cedex.

<sup>3</sup> Saur – Immeuble Atlantis – 1, avenue Eugène-Freyssinet – Guyancourt – 78064 Saint-Quentin-en-Yvelines.

<sup>4</sup> CHU de Poitiers – 2, rue de la Milétrie – CS 90577 – 86021 Poitiers cedex.

<sup>5</sup> UMR CNRS 7285 – Université de Poitiers, Bât B27 – 4, rue Michel-Brunet – TSA 51106 – 86073 Poitiers cedex 9.

des alcools, des cétones, du formaldéhyde, des phénols [6, 8]. À cela s'ajoutent les résidus médicamenteux, excrétés par les patients (métabolites ou forme inchangée des principes actifs administrés) [9]. Pour exemple, l'hôpital étudié dans les travaux d'ORT et coll. [10] contribuait à un peu moins de 15 %, pour 28 substances, au flux total entrant en station d'épuration. Pour KÜMMERER [11], les effluents hospitaliers contribuent en moyenne à 10 % du flux total de résidus médicamenteux dans les eaux usées de collectivités, ce chiffre étant le plus souvent inférieur à 3 % pour les substances analysées. En tenant compte du fait que les effluents d'un établissement hospitalier représentent en général moins de 1 % du volume total des eaux usées entrant en station d'épuration, cela confirme qu'ils constituent une source singulière relativement importante de résidus médicamenteux.

La présente étude réalisée au centre hospitalier universitaire (CHU) de Poitiers propose le développement d'un modèle simple d'estimation des concentrations en résidus médicamenteux afin d'évaluer leur présence dans les eaux usées. Son objectif principal est de dégager une méthodologie applicable à d'autres établissements de santé, évitant la réalisation systématique d'analyses onéreuses. Les étapes de ce travail ont été d'identifier les substances médicamenteuses (principes actifs et métabolites) cibles dans les effluents, de réaliser une cartographie des réseaux d'évacuation, de relever les consommations en eau et en médicaments, ainsi que de mettre en place une campagne de prélèvements et d'analyses visant à évaluer la pertinence du modèle de calcul.

## 1. Matériels et méthodes

### 1.1. Choix des bâtiments cibles

Le CHU de Poitiers dispose d'environ 1 517 lits et places. L'effectif représente 7 800 personnes, dont près de 1 000 prescripteurs travaillant avec 2 000 spécialités médicamenteuses référencées, correspondant à 800 principes actifs. La consommation en eau de l'établissement est de 300 000 m<sup>3</sup>/an. Les bâtiments cibles ont été choisis en fonction de leur activité : Jean Bernard représente 50 % de l'activité totale du CHU ; le pôle régional de cancérologie (PRC) rassemble en une unité de lieu les services dédiés à

la cancérologie ; et le satellite technique a été retenu pour ses services particuliers que sont les soins intensifs, les réanimations et la néphrologie.

Pour chaque bâtiment, le travail de cartographie a permis d'identifier leurs différents points de rejets et les services associés. Les effluents de la tour Jean Bernard convergent tous vers le poste de relevage du bâtiment. Pour le satellite technique, deux évacuations sont présentes : la première récupère les eaux usées des services de néphrologie, d'hémodialyse et de soins intensifs, la seconde n'a pas été prise en compte car contenant les effluents du service de stérilisation et de vestiaires du personnel. Le PRC possède deux canalisations d'eaux usées et a mobilisé deux préleveurs simultanément afin de constituer un échantillon commun à partir de ces deux évacuations. L'intégralité des eaux usées du site converge vers une unique canalisation avant de rejoindre le réseau public. Un prélèvement a été réalisé au niveau de chaque bâtiment cible et pour chaque campagne de mesures, ainsi qu'au rejet général, ce qui permet de constater ou non un phénomène de dilution.

### 1.2. Choix des molécules

Le choix a été de s'intéresser aux spécialités les plus consommées au sein des unités fonctionnelles retenues du CHU de Poitiers, et de construire une liste de molécules en récupérant les données de commandes sur une année entière pour les trois bâtiments cibles. Le premier travail était de récupérer la liste des unités fonctionnelles et de déterminer leur appartenance géographique tout en vérifiant qu'elles ne sont pas partagées avec des bâtiments hors étude. Le système d'information du CHU a permis de collecter, à partir d'une base de données actualisée en continu, les commandes journalières, à l'aide de requêtes spécifiques implémentées avec le logiciel Business Object. Les données obtenues contenaient, pour chaque spécialité commandée, son numéro d'identification, sa dénomination commune internationale (DCI), la masse de principe actif, ainsi que la quantité commandée. Celle-ci correspond à la plus petite unité suivant le conditionnement : ampoule, poche, sachet, capsule, comprimé... L'étude s'est concentrée sur l'hospitalisation complète, supposée

d'avantage prédisposée au développement d'un modèle d'estimation. En effet, n'ont pas été prises en compte les consommations des hospitalisations de jour et des consultations, du fait de leur quantité négligeable.

Afin de déterminer le pourcentage de la dose administrée susceptible d'être retrouvée dans les eaux usées, sous forme de principe actif ou de métabolites, il a fallu caractériser l'effet du métabolisme du patient d'après les données de pharmacocinétique des différentes molécules et à ses différentes phases (absorption, diffusion dans l'organisme, métabolisation et élimination par l'organisme). L'absorption dépend de nombreux paramètres liés aux caractéristiques du médicament, mais aussi à l'individu. Pour le principe actif, ce sont sa constante d'équilibre acido-basique (pKa, la forme non ionisée est plus facilement absorbée), sa solubilité en phase aqueuse ou organique, sa structure moléculaire et sa forme galénique (suivant la voie d'administration) qui influencent son absorption. La biodisponibilité est la fraction de principe actif administrée qui atteint la circulation générale et la vitesse à laquelle elle l'atteint, sous forme inchangée. Certaines molécules sont plus ou moins métabolisées avant d'atteindre la circulation systémique : c'est l'effet de premier passage (hépatique, digestif ou pulmonaire) suivant la voie d'administration. Une biodisponibilité est de 100 % dès lors que le principe actif est administré par voie intraveineuse. La métabolisation est quant à elle représentée par un taux, souvent donné dans la littérature par un intervalle (valeur basse et haute). La quantité métabolisée se répartit sur un ou plusieurs métabolites, actifs ou non. L'élimination par l'organisme est principalement hépatique ou rénale, les autres voies étant considérées comme négligeables. Ainsi, les données de métabolisme sont-elles rapportées sous la forme d'un intervalle de la fraction de la dose administrée excrétée dans les urines sous forme inchangée ou sous forme de métabolite. Lorsque les données n'étaient pas disponibles dans les monographies, plusieurs bases de données ont été consultées pour récupérer des données exploitables [12, 13].

### 1.3. Campagnes de mesures

Deux campagnes de prélèvements ont été effectuées en juillet et août 2012. Pour chacune, un prélèvement composite a été fait sur 24 heures consécutives afin

d'obtenir un échantillon représentatif du flux quotidien. Les prélèvements ont été effectués directement dans les canalisations d'eaux usées ou dans la bache d'un poste de relevage. Les points des réseaux utilisés lors des campagnes de prélèvements étaient accessibles par des trous d'homme ou par un poste de relevage. Ils ont été réalisés à l'aide de préleveurs portables Sigma SD 900 (Hach), équipés d'une embase réfrigérée (proche de 4 °C) afin de limiter leur dégradation [14]. Un tuyau en vinyle, monté avec une crépine lestée, a été raccordé à une pompe péristaltique à galets, montés sur ressorts pour rendre moins contraignante la présence de particules ou matières solides. L'embase réfrigérée accueillait 24 flacons en verre de 300 mL alimentés par un bras de distribution. Les préleveurs étaient asservis au temps et délivraient 50 mL toutes les 10 minutes, soit un changement de flacon toutes les heures. Le verre a été préféré au plastique pour les micropolluants afin de limiter leur adsorption. Chaque flacon a été conditionné suivant le protocole suivant :

- nettoyage à l'aide d'un goupillon et rinçage à l'eau du robinet ;
- rinçage à l'eau déminéralisée ;
- rinçage au méthanol.

Pendant le temps du prélèvement, le débit d'eau potable entrant dans le bâtiment étudié était mesuré par un débitmètre portatif à ultrasons (Portaflow-C, Fuji Electric) afin d'estimer le débit des eaux usées. Cette mesure a été vérifiée par le relevé du compteur au début et à la fin du prélèvement sur 24 h.

Un échantillon composite, par rejet, a été préparé proportionnellement à ce débit mesuré sur la période de prélèvement. Le débit associé à chaque flacon (Débit(t)) ainsi que le débit horaire maximum mesuré sur les 24 heures (Débit max) a permis de déterminer la part de chaque flacon apportée à l'échantillon composite. Le calcul donnant le volume pour chaque flacon était :

$$\text{Volume}(t) = 300(\text{mL}) \times \text{Débit}(t)/\text{Débit max.}$$

L'échantillon ainsi constitué a été placé dans un flacon en verre ambré, recouvert de papier aluminium et conservé à 4 °C avant les analyses.

Les analyses ont été réalisées par le laboratoire Ianesco (Poitiers). La méthode utilisée (HPLC/MS/MS) était basée sur la chromatographie liquide haute

performance (Agilent 1100) couplée à la spectrométrie de masse en tandem (AB Sciex API 4000, Applied Biosystem). L'étape d'ionisation était réalisée par électrospray positif ou négatif, suivant les molécules recherchées. Le spectromètre était utilisé en mode *multiple reaction monitoring* (MRM). Avant l'injection sur le système HPLC/MS/MS équipé d'une colonne et d'une précolonne (Zorba Eclipse plus C18, Agilent), l'échantillon composite a été décanté puis filtré sur membrane PTFE de porosité 0,45 µm (AIT). Des étapes de concentration et de dilution de l'échantillon ont été nécessaires suivant les niveaux de concentration attendus et la complexité de la matrice. Pour l'étape de concentration, l'échantillon filtré (25 mL), additionné d'étalons internes (molécules deutérées de médicaments), a été extrait sur phase solide à l'aide de cartouches à support hydrophile-lipophile en phase inverse (Oasis HLB, 200 mg, Waters) ; après élution, l'extrait concentré à un volume final de 500 µL et 20 µL a été injecté sur le système HPLC/MS/MS.

#### 1.4. Modèle d'estimation des concentrations

Les concentrations des molécules étudiées ont été estimées à l'aide d'un modèle simple dit déterministe. Il a été retenu l'hypothèse que les substances étaient parfaitement diluées dans la phase aqueuse des rejets. Chaque bâtiment étudié a été considéré comme une « boîte noire » dans laquelle les effluents n'évoluent pas avant d'atteindre le réseau d'évacuation extérieur. La majorité des modèles proposés dans la littérature se basent sur une hypothèse similaire [15]. Trois données entraient dans le calcul des concentrations :

- volume d'effluent ( $V_m$ ) ;
- quantité de principe actif consommé (masse  $M$  et nombre d'unités  $N$ ) ;
- données de métabolisme (entre  $X$  et  $Y$  % de la dose administrée, excrétée sous forme inchangée/métabolisée).

L'estimation de concentrations minimales ( $C_{min}$ ) et maximales ( $C_{max}$ ) se résume au calcul suivant :

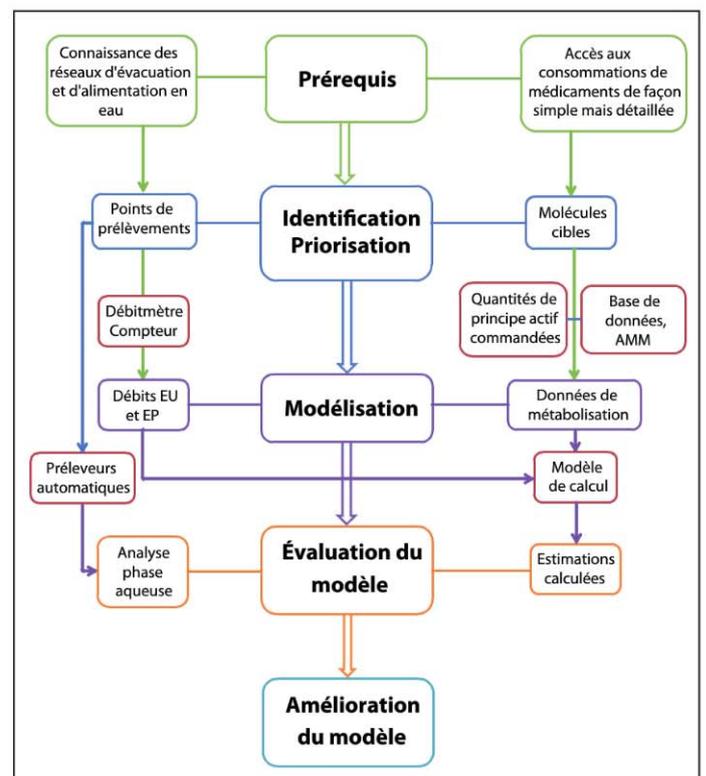
$$C_{min} = \frac{M \times N}{V_m} X \quad C_{max} = \frac{M \times N}{V_m} Y$$

Le volume d'effluent a été évalué à partir des mesures de consommation en eau potable. Ces relevés ont permis de déterminer un volume moyen sur diffé-

rentes périodes et un écart type, permettant une prise en compte de l'incertitude dans le calcul d'évaluation des concentrations. La consommation en principe actif a pu être estimée à partir des données de commandes extraites sur une période choisie. Le résultat brut des requêtes a été traité par tableur afin de renvoyer directement les quantités de principes actifs commandés sur la période choisie. La période minimale prise en compte pour l'étude a été d'une semaine, car les services ne commandaient pas systématiquement chaque jour. Dans le cas d'un principe actif très consommé, les données de commandes utilisées étaient celles de la semaine précédant le prélèvement, et le volume d'eaux usées pris en compte était le volume moyen d'une semaine sur le mois en cours. Dans le cas d'un principe actif peu consommé ou dont les commandes étaient très variables, l'estimation s'est basée sur les données de tout le mois précédant le prélèvement.

#### 1.5. Méthodologie globale

La démarche globale suivie, présentée en détail ci-avant, est synthétisée dans le schéma de la figure 1.



EU : eaux usées ; EP : eaux pluviales ; AMM : autorisation de mise sur le marché.  
**Figure 1. Schéma de la méthodologie suivie pour l'estimation des concentrations des résidus médicamenteux**

## 2. Résultats

### 2.1. Points de prélèvements

Les bâtiments du site discriminés lors de l'étude étaient : Jean Bernard, le satellite technique et le pôle régional de cancérologie. Pour les analyses réalisées, toutes les molécules ont été dosées indifféremment du point de rejet, même si certaines n'étaient pas consommées à l'intérieur du bâtiment concerné.

### 2.2. Molécules choisies et métabolisme

Le *tableau I* présente la liste des molécules analysées lors des campagnes de prélèvements, assorties des données de pharmacocinétiques utilisées pour l'estimation de leur concentration dans les effluents. Le travail de priorisation a abouti à une liste de 36 molécules, dont 20 ont pu être analysées, représentant

huit classes thérapeutiques et comprenant deux métabolites. Le métabolisme apporte un premier facteur de variabilité dans le modèle d'estimation. En effet, l'organisme de chaque patient ne réagit pas exactement de la même façon, que ce soit dû à des différences physiologiques ou pathologiques pouvant avoir un impact sur notamment le niveau de clairance rénale [16]. Pour les principes actifs étudiés, les données représentent la fraction de la dose administrée que l'on retrouve dans les urines des patients sous forme inchangée. Pour l'acide salicylique et l'époxy-carbamazépine (respectivement métabolites actifs de l'acide acétylsalicylique et de la carbamazépine), le tableau donne la fraction de la dose excrétée sous forme de métabolite dans les urines. L'oxazépam est ici un cas particulier, car c'est un principe actif prescrit, mais aussi un des métabolites du diazépam.

Nom	Classe thérapeutique	Numéro CAS	Fraction excrétée inchangée	
			Min	Max
Acide salicylique*	Anti-inflammatoire	69-72-7	0,10 [12]	0,85 [12]
Aténolol	Antihypertenseur	29122-68-7	0,50 [12]	0,90 [12]
Carbamazépine	Antiépileptique	298-46-4	0,01 [12]	0,03 [12]
Codéine	Antalgique	76-57-3	0,45 [17]	0,63 [17]
Cyclophosphamide	Cytotoxique	50-18-0	0,10 [12]	0,40 [12]
Diazépam	Antiépileptique	439-14-5	0,00 [13]	0,01 [13]
Époxy-carbamazépine	Antiépileptique	36507-30-9	0,01 [12]	0,03 [12]
Furosémide	Antihypertenseur	54-31-9	0,60 [12]	0,65 [12]
Ifosfamide	Cytotoxique	3778-73-2	0,06 [18]	0,35 [18]
Iohexol	Produit de contraste	66108-95-0	0,90 [13]	1,00 [13]
Iopromide	Produit de contraste	78649-41-9	0,90 [13]	1,00 [13]
Kétoprofène*	Anti-inflammatoire	22071-15-4	0,01 [13]	0,75 [13]
Métoprolol	Antihypertenseur	37350-58-6	0,05 [12]	0,10 [12]
Métronidazole	Antiparasitaire	443-48-1	0,08 [13]	0,20 [12]
Oxazépam*	Antiépileptique	604-75-1	0,01 [13]	0,90 [13]
Paracétamol*	Antalgique	103-90-2	0,05 [13]	1,00 [13]
Pravastatine	Normolipidémiant	81093-37-0	0,20 [13]	0,50 [13]
Ramipril	Antihypertenseur	87333-19-5	0,01 [19]	0,02 [19]
Sotalol	Antihypertenseur	3930-20-9	0,80 [13]	0,90 [13]
Tramadol	Antalgique	27203-92-5	0,20 [20]	0,30 [20]

\* Molécules métabolisées susceptibles de se déconjuguer au profit de la molécule mère après rejet dans les eaux usées.

Tableau I. Liste des molécules analysées

Dans le cas où le diazépam est administré au patient, la fraction de la dose administrée excrétée sous forme d'oxazépam est comprise entre 30 et 100 %.

### 2.3. Estimations et mesures

L'étude a porté uniquement sur la phase aqueuse des effluents. Le *tableau II* rassemble les mesures des concentrations en résidus médicamenteux au rejet global du site du CHU ainsi que les limites de quantifications de la méthode analytique utilisée pour chaque molécule analysée. Les limites de quantification de la méthode analytique sont comprises entre 0,06 et 5 µg/L.

Les résultats d'analyses et les intervalles d'estimations pour chaque molécule analysée pour les deux campagnes de prélèvements sont présentés dans l'*annexe I*. Chaque valeur est exprimée en µg/L. Les concentra-

tions mesurées sont de l'ordre du µg/L jusqu'à la centaine de µg/L ; seuls les produits de contrastes iodés voient leurs concentrations dépasser le mg/L. Il y a peu de différences entre les valeurs mesurées des deux campagnes. Sur les 20 molécules analysées, 17 ont été détectées. Le ramipril, le diazépam et l'ifosfamide n'ont pas été détectés. L'oxazépam et la codéine ont seulement été détectés à l'état de traces en dehors du rejet général où ils ont été quantifiés.

Une surestimation faible correspond à un écart relatif avec la valeur mesurée inférieur à un ordre de grandeur, c'est-à-dire que la valeur estimée est moins de 10 fois plus importante que la valeur mesurée pour la borne inférieure de l'intervalle d'estimation. Une surestimation forte correspond à un écart relatif supérieur à un ordre de grandeur pour les deux bornes.

Rejet général			Limites de quantification µg/L
Molécule	Concentrations mesurées		
	18/07/12	23/08/12	
Acide salicylique	< 5,00	< 5,00	5,00
Aténolol	<b>1,30</b>	<b>1,10</b>	0,25
Carbamazépine	<b>1,50</b>	<b>1,90</b>	0,10
Codéine	≤ 0,25	<b>0,25</b>	0,25
Cyclophosphamide	<b>&lt; 0,25 **</b>	<b>0,41</b>	0,25
Diazépam	< 0,25	< 0,25	0,25
Époxycarbamazépine	<b>1,00</b>	<b>0,93</b>	0,25
Furosémide	<b>8,10</b>	<b>5,60</b>	0,35
Ifosfamide	< 0,25	< 0,25	0,25
Iohexol	<b>1 880,00</b>	<b>1 110,00</b>	0,75
Iopromide	<b>47,50</b>	<b>37,50</b>	0,25
Kétoprofène	<b>3,50</b>	<b>3,40</b>	0,40
Métoprolol	< 0,25	<b>0,29</b>	0,10
Métronidazole	<b>4,50</b>	<b>7,50</b>	0,08
Oxazépam	<b>4,60</b>	<b>6,40</b>	0,25
Paracétamol	<b>290,00</b>	<b>530,00</b>	0,75
Pravastatine	<b>0,87</b>	<b>0,53</b>	0,06
Ramipril	< 0,40	< 0,40	0,40
Sotalol	<b>1,20</b>	<b>1,20</b>	0,10
Tramadol	<b>2,50</b>	<b>3,60</b>	0,10

\*\*Traces

**Tableau II. Résultats d'analyses pour le rejet général, limites de quantification pour toutes les analyses en µg/L**

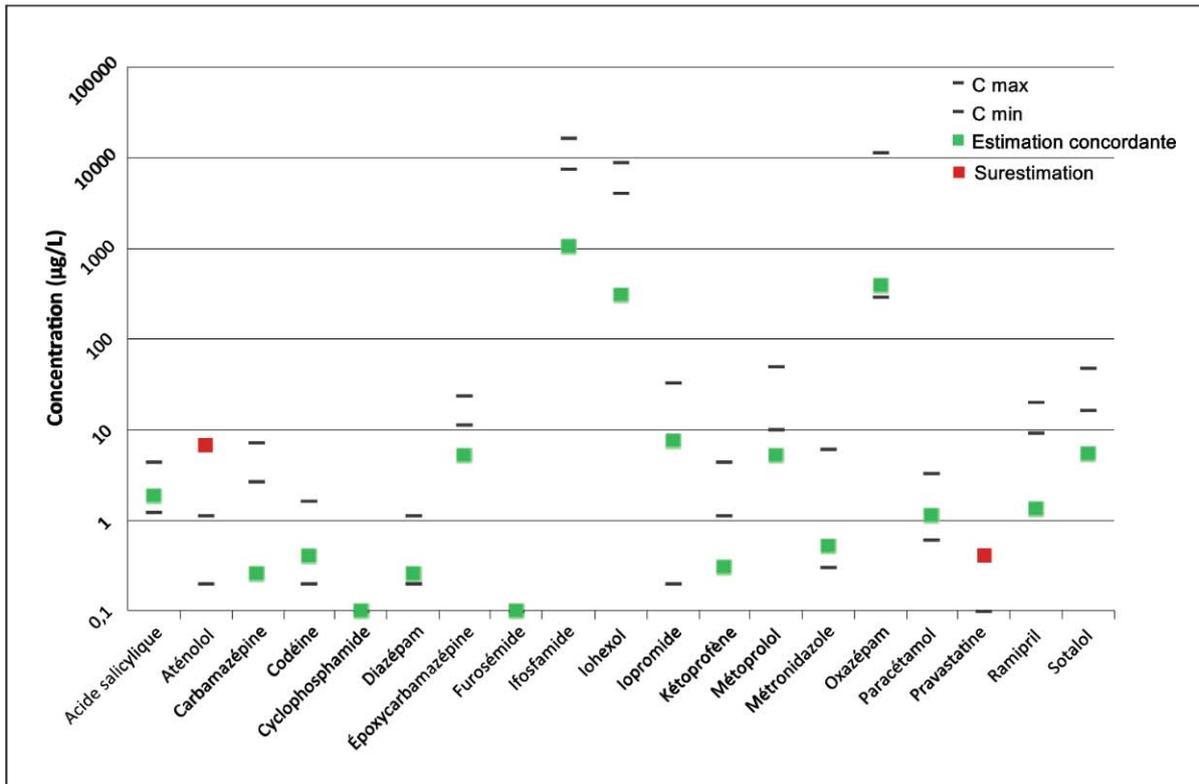


Figure 2. Résultats de la première campagne de mesures pour le site Jean Bernard

La figure 2 illustre les résultats obtenus pour le bâtiment Jean Bernard lors de la première campagne.

### 3. Discussion

Au vu des résultats de mesures obtenues et des intervalles de concentrations calculés pour chaque molécule analysée, le modèle offre une estimation pertinente. En effet, la grande majorité des mesures confirment les prévisions. Les estimations ont été considérées comme concordantes lorsqu'elles encadraient la valeur mesurée ou qu'elles étaient du même ordre de grandeur (surestimations faibles). Le taux d'adéquation des estimations avec les concentrations mesurées diffère suivant le bâtiment considéré (tableau III).

Le bâtiment Jean Bernard est le plus gros contributeur au volume total des eaux usées (25 %) ainsi

qu'au flux de résidus médicamenteux (34 %). Les concentrations mesurées dans le rejet de ce bâtiment sont très proches des valeurs relevées au rejet global. Pour le PRC et le satellite technique, le taux d'adéquation est plus faible, et moins de molécules ont été détectées. Les eaux usées du PRC constituent un apport important au flux de résidus médicamenteux (12,5 %) par rapport au volume qu'elles représentent (4 %), du fait d'une seule molécule spécifique de l'activité du bâtiment, le cyclophosphamide (anticancéreux).

Quelques substances, telles que la carbamazépine et son métabolite ou les produits de contraste iodés, ne sont pas correctement modélisées :

- les commandes de carbamazépine montrent une variabilité importante et restent faibles, ce qui peut expliquer que la molécule ait été quantifiée là où elle n'est pas attendue, de même pour son métabolite, l'époxycarbamazépine ;
- les deux produits de contraste iodés sont commandés exclusivement à Jean Bernard par le service d'imagerie. Ils sont administrés en quantité importante, mais à peu de patients, qui les excrètent très rapidement

Rejet	Estimations concordantes (%)
Jean Bernard	82,5
Pôle régional de cancérologie	75
Satellite	75

Tableau III. Pourcentage d'estimations concordantes

après leur administration. C'est pourquoi leur présence dans les rejets n'est pas continue et correspond à des pics de concentrations élevés. De plus, ces patients sont susceptibles de se déplacer sur le site du CHU pour réaliser une imagerie médicale, ce qui peut expliquer que ces produits ont pu être quantifiés dans les rejets du PRC et du satellite technique.

Ces cas constituent les limites du modèle utilisé.

Pour les substances dont la consommation est faible et irrégulière, ou pour celles administrées à peu de patients, mais en quantité importante, le modèle développé ne permet pas d'obtenir une estimation satisfaisante. Pour pallier ce problème, un suivi du nombre de patients traités par le principe actif permettrait, en le reliant à la dose maximale journalière, d'estimer la quantité de principe actif et/ou de métabolites excrétée. Pour les produits de contraste iodés, seul un suivi des patients dans l'établissement permettrait de localiser le lieu du rejet potentiel.

Les valeurs d'analyses sont le plus souvent inférieures aux intervalles calculés avec le modèle. Cette surestimation peut être expliquée par le fait que seule la phase aqueuse des effluents a été analysée. Or les substances ciblées sont susceptibles de s'adsorber sur les matières en suspension présentes. Cependant, le choix d'analyser uniquement la phase aqueuse est justifié par le fait que les médicaments sont principalement excrétés, métabolisés ou non, par les urines. L'analyse d'une phase solide est plus contraignante et n'offre pas autant de garantie quant à la qualité du résultat obtenu alors que les dosages en phase aqueuse sont plus faciles à réaliser et à reproduire par d'autres établissements de santé. Dans la plupart des cas, cette surestimation est faible et l'intervalle calculé donne un ordre de grandeur cohérent avec la concentration mesurée. C'est pourquoi dans la mesure où aucune valeur limite n'a été établie par les autorités, notre modèle reste pertinent. Par ailleurs, surestimer les concentrations apporte une sécurité supplémentaire en matière de risques de rejet, sachant que la quantité de résidus médicamenteux est moins importante que supposée.

Dans cette étude, seules les hospitalisations complètes et de semaine ont été prises en compte, car les médicaments administrés dans les autres types de prise en charge (hospitalisation de jour, chirurgie

ambulatoire, consultation, hospitalisation à domicile) sont peu ou pas excrétés sur place. Ce choix est conforté par les résultats obtenus. Ce travail montre que, dans le cadre d'un modèle estimatif, seuls ces types d'hospitalisations peuvent être considérés comme pertinents. De plus, les alternatives à l'hospitalisation complète (hospitalisation de jour, chirurgie ambulatoire, consultation, hospitalisation à domicile) étant appelées à se développer pour des raisons de confort du patient, d'amélioration de sa prise en charge, ainsi que pour des raisons pratiques et économiques, il est probable qu'une part importante des rejets médicamenteux hospitaliers va migrer vers les rejets domestiques.

Dans cette étude, le choix des molécules a été basé sur les consommations de l'établissement et sur un travail de priorisation proche de ceux déjà réalisés [15, 21]. La méthode développée a permis d'établir une liste concise et représentative en se concentrant sur les substances les plus consommées. La liste des molécules pourrait être étendue à des composés moins consommés, mais ayant un impact environnemental important. Cet aspect est plus difficile à évaluer à partir des données disponibles. En effet, Mullot a établi une liste de molécules en se basant en partie sur la valeur de la dose maximale thérapeutique recommandée, considérant que l'utilisation de cette donnée peut se corréliser à celle d'une dose sans effet observable. Toutefois, ce choix ne permet pas de hiérarchiser les molécules sur la base de leur toxicité chronique chez l'homme, qui reste encore aujourd'hui non évaluée. Ainsi, le choix a été fait de retenir les substances en fonction de leur niveau de consommation. Les molécules ainsi discriminées se retrouvent en continu dans les eaux de surface à des concentrations de l'ordre d'une dizaine de ng/L, leur donnant un caractère pseudo-persistant [3].

Contrairement à Mullot, qui a travaillé sur plusieurs hôpitaux, la présente étude porte sur un seul site, mais sur plusieurs bâtiments individualisés. Pour autant, son objectif était de décrire une méthodologie de suivi des rejets hospitaliers applicables à d'autres établissements. Les concentrations mesurées en sortie d'établissement pour le cyclophosphamide, l'ifosfamide, l'aténolol et le kétoprofène sont du même ordre de grandeur que celles trouvées dans

l'étude de Mullot. Entre ces deux études, la méthode d'estimation développée est différente, celle de Mullot étant probabiliste, en remplaçant chaque variable par une distribution statistique, alors que le modèle choisi ici est plus proche de ceux déjà rencontrés dans la littérature [22, 23]. Par contre, l'estimation produite permet d'obtenir une variabilité autour d'une concentration moyenne dans les deux cas. L'écart type ainsi calculé est du même ordre de grandeur pour les deux études sur les molécules communes.

Le modèle d'estimation choisi pour la présente étude utilise un simple tableur (Excel). Des modélisations plus complexes pourraient être développées, mais leur utilisation nécessiterait des connaissances et des outils plus avancés dans le domaine des statistiques, rendant leur mise en œuvre plus difficile, notamment pour des petites structures sanitaires ou médico-sociales.

## Conclusion

Les résultats d'estimation obtenus sont probants pour la majorité des molécules ciblées. L'application de la méthodologie, en cours dans d'autres hôpitaux, va permettre d'évaluer la robustesse du modèle. Consolidé, celui-ci pourrait permettre aux établissements sanitaires et médico-sociaux de ne pas rendre systématiquement la réalisation de prélèvements et d'analyses onéreux. Pour compléter cette étude, il serait intéressant de réaliser une analyse des influents de la station d'épuration de Poitiers pour évaluer la contribution du CHU en matière de rejet de résidus médicamenteux. Par ailleurs, plusieurs études ont montré

que la part de résidus médicamenteux rejetés par un établissement de santé, estimée entre 3 et 10 %, est modeste par rapport à celle des effluents domestiques [9, 11].

Si la mise en œuvre de solutions de prétraitement *in situ* apparaît donc comme prématurée, un effort significatif de réduction des consommations de médicaments, à travers leur bon usage, est prioritaire et devrait permettre de diminuer leur impact environnemental.

En considérant les autres polluants émergents présents dans les effluents d'établissements hospitaliers, ces derniers devraient être couverts par la réglementation des installations classées et être amenés à une gestion rigoureuse de leurs effluents [24]. Cela permettrait aux autorités et aux gestionnaires des traitements de proposer aux établissements hospitaliers des conditions de rejets plus en adéquation avec les caractéristiques de leurs effluents. La présence conjointe de différents micropolluants à des concentrations relativement faibles (quelques ng/L) apporte une plus grande complexité dans la description des phénomènes pouvant intervenir. L'évaluation de l'impact biologique de ces mélanges revêt un intérêt important, mais paraît pour l'instant difficile à réaliser, du fait des effets synergiques, antagonistes ou additifs.

Pour conclure, le modèle d'estimation développé ici utilise des outils largement disponibles dans les établissements de santé. De plus, il permet une application à l'ensemble des principes actifs qui y sont consommés, là où les méthodes d'analyses actuelles n'en permettent que l'étude d'un nombre limité.

## Bibliographie

- [1] KIM S.D., CHO J., KIM I.S., VANDERFORD B.J., SNYDER S.A. (2007) : « Occurrence and removal of pharmaceuticals and endocrine disruptors in South Korean surface, drinking, and waste waters ». *Water research* ; 41(5) : 1013-21.
- [2] HEBERER T. (2002) : « Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data ». *Toxicology letters* ; 131(1-2) : 5-17.
- [3] Barceló D. (2003) : « Emerging pollutants in water analysis ». *TrAC Trends in Analytical Chemistry* ; 22(10) : xiv-xvi.

- [4] ANSES, Rapport (2011) : *Campagne nationale d'occurrence des résidus médicamenteux dans les eaux destinées à la consommation humaine*. [Online] <http://www.anses.fr>
- [5] LEPRAT P. (1999) : « Caractéristiques et impacts des rejets liquides hospitaliers ». *Techniques hospitalières* ; 634 : 56-7.
- [6] BOILLOT C., BAZIN C., TISSOT-GUERRAZ F., DROGUET J., PERRAUD M., CETRE J.C., *et al.* (2008) : « Daily physico-chemical, microbiological and ecotoxicological fluctuations of a hospital effluent according to technical and care activities ». *The Science of the total environment* ; 403(1-3) : 113-29.

- [7] VERLICCHI P., GALLETI A., PETROVIC M., BARCELÓ D. (2010) : « Hospital effluents as a source of emerging pollutants: An overview of micropollutants and sustainable treatment options ». *Journal of Hydrology* ; 389 (3-4) : 416-28.
- [8] 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 ». *Journal of hazardous materials* ; 117(1) : 1-11.
- [9] KÜMMERER K. (2001) : « Drugs in the environment: emission of drugs, diagnostic aids and disinfectants into wastewater by hospitals in relation to other sources – a review ». *Chemosphere* ; 45(6-7) : 957-69.
- [10] 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(2) : 605-15.
- [11] KÜMMERER K. (2009) : « The presence of pharmaceuticals in the environment due to human use – present knowledge and future challenges ». *Journal of environmental management* ; 90(8) : 2354-66.
- [12] CDC – Centers for Disease Control. « Toxnet, a cluster of databases on toxicology, hazardous chemicals, and related areas ». [Online] <http://toxnet.nlm.nih.gov>
- [13] CNHIM – Centre national hospitalier d'information sur le médicament. « Thériaque, base de données française sur les pharmaceutiques ». [Online] <http://www.theriaque.org>
- [14] INERIS (2009) : « Prescriptions techniques applicables aux opérations de prélèvements et d'analyses. Annexe 5 de la circulaire du 5 janvier 2009 ». [Online] <http://www.ineris.fr>
- [15] MULLOT J.-U. (2009) : *Modélisation des flux de médicaments dans les effluents hospitaliers* [thèse]. Paris-Sud 11.
- [16] SCHORDERET M. (1998) : *Pharmacologie : Des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques*. Paris : éditions Frison-Roche.
- [17] LAFOLIE P., BECK O., LIN Z., ALBERTIONI F., BORÉUS L. (1996) : « Urine and plasma pharmacokinetics of codeine in healthy volunteers: implications for drugs-of-abuse testing ». *Journal of analytical toxicology* ; 20(7) : 541-6.
- [18] BODDY A., YULE S. (2000) : « Metabolism and pharmacokinetics of oxazaphosphorines ». *Clinical pharmacokinetics* ; 38(4) : 291-304.
- [19] VERHO M., LUCK C., J. STELTER W., RANGOONWALA B., BENDER N. (1995) : « Pharmacokinetics, metabolism and biliary and urinary excretion of oral ramipril in man ». *Current medical research and opinion* ; 13(5) : 264-73.
- [20] MURA P., KINTZ P. (2011) : *Drogues et accidentalité*. Paris : EDP Sciences.
- [21] BESSE J., GARRIC J. (2007) : *Médicaments à usage humain : risque d'exposition et effets sur les milieux récepteurs. Proposition d'une liste de médicaments à usage humain à surveiller dans les eaux de surface continentales*. Lyon : Agence de l'eau R.M.C.
- [22] FELDMANN D.F., ZUEHLKE S., HEBERER T. (2008) : « Occurrence, fate and assessment of polar metamizole (dipyrone) residues in hospital and municipal wastewater ». *Chemosphere* ; 71(9) : 1754-64.
- [23] CARBALLA M., OMIL F., LEMA J.M. (2008) : « Comparison of predicted and measured concentrations of selected pharmaceuticals, fragrances and hormones in Spanish sewage ». *Chemosphere* ; 72(8) : 1118-23.
- [24] Hartemann P., Hautemaniere A., Joyeux M. (2005) : « La problématique des effluents liquides hospitaliers ». *Hygiènes (Lyon)* ; 13(5) : 369-74.

## Résumé

**A. LAVAUD, A. DUPUIS, F. NAULEAU, F. CUQ, A. BOUSSEAU, N. KARPEL, P. BOIVIN**

### Développement d'une méthodologie pour l'estimation des concentrations en résidus médicamenteux dans les eaux de rejets hospitaliers

Les résidus médicamenteux sont reconnus en tant que source de pollution des eaux, considérée comme une préoccupation environnementale et de santé dans plusieurs pays. Ils constituent une catégorie de micropolluants unique, notamment par leurs structures chimiques complexes et le fait qu'ils soient introduits dans l'environnement, pour une part importante, après le métabolisme humain. Le manque de connaissances scientifiques sur les résidus médicamenteux a mené à la réalisation d'études afin de pouvoir les identifier et les quantifier, de suivre leur évolution dans les eaux usées et l'environnement, et d'évaluer les capacités des traitements actuels à les éliminer. Le CHU de Poitiers, en partenariat avec l'équipe de Chimie et traitement des eaux (CETE) de l'Institut de chimie des milieux et matériaux de Poitiers (IC2MP) et la société Saur, a lancé une étude portant sur la présence de résidus

médicamenteux dans les eaux usées. Elle a été menée au CHU de Poitiers d'avril à décembre 2012. Elle visait à caractériser les substances médicamenteuses d'intérêt, à identifier les bâtiments cibles du CHU sur lesquels faire porter l'étude ainsi qu'à développer et valider une méthodologie pour l'estimation des concentrations. Trois bâtiments ont été retenus et deux campagnes de prélèvements ont été réalisées. Vingt molécules ont pu être analysées, sur une liste établie de 36 molécules d'intérêt réparties dans huit classes thérapeutiques. Seuls trois principes actifs n'ont pas été détectés. Les concentrations mesurées sont de l'ordre du µg/L jusqu'à la centaine de µg/L ; seuls les produits de contrastes iodés voient leurs concentrations dépasser le mg/L. Les résultats de mesures obtenus ont pu être comparés aux estimations fournies par le modèle de calcul et sont en concordance.

## Abstract

### A. LAVAUD, A. DUPUIS, F. NAULEAU, F. CUQ, A. BOUSSEAU, N. KARPEL, P. BOIVIN Estimating the concentration of pharmaceutical residues in hospital wastewater

It is well-known that pharmaceuticals are aquatic pollutants and thereby are of major concern to public health in many countries. Pharmaceuticals are unique pollutants as they belong to various and complex chemical classes. Furthermore, each pharmaceutical is introduced into the environment once they have been metabolized. The lack of knowledge regarding identification, quantification and monitoring of pharmaceuticals in wastewater has led the scientists to perform studies in order to evaluate their removal from the environment. The University Hospital of Poitiers, in partnership with the team "Chimie Et Traitement des Eaux" (CETE) from the University of Poitiers and the Saur Company, performed a study in order to assess the occurrence of hospital pharmaceuticals in wastewater. This study has been conducted during the year 2012, from April to December. The aim was

first to select a list of the more relevant molecules, then to identify the different target sites in the hospital and finally to develop a method in order to provide predicted concentrations of the selected molecules in wastewater. Three sites throughout the hospital have been selected in which two sampling campaigns were performed. Twenty molecules have been quantified among 36 selected ones covering eight pharmacotherapeutic classes. Only three molecules were not detected in any wastewater samples. The pharmaceutical concentrations obtained were within the range of micrograms per liter to hundred micrograms per liter; only concentrations of iodinated contrast media were in the range of milligrams per liter. Comparison of measured concentrations to predicted ones provided a good fit for most of the pharmaceuticals.



#### L'Office de l'Eau Guadeloupe (OE971) : Qui sommes-nous ?

L'Office de l'Eau Guadeloupe est un établissement public administratif local rattaché au Département créé en avril 2006. Il est instauré par la Loi d'Orientation pour l'Outre-mer du 13 décembre 2000. L'Office de l'Eau a les mêmes compétences et missions que les Agences de l'eau de l'hexagone.

#### Notre rôle...

Le rôle de l'Office de l'Eau Guadeloupe est de « faciliter les diverses actions d'intérêt commun dans le domaine de la gestion de l'eau et des milieux aquatiques ». Ceci implique « concertation et fédération » avec les partenaires concernés de près ou de loin par cette problématique.

#### Nos missions...

L'Office de l'Eau Guadeloupe exerce les missions suivantes :

- L'étude et le suivi des ressources en eaux, des milieux aquatiques et littoraux et de leurs usages,
- La mise en œuvre du Schéma Départemental Mixte Eau et Assainissement (SDMEA), outil de programmation à l'échelle régionale pour la période 2010-2030 et la mise en œuvre du Schéma Directeur d'Aménagement et de Gestion des Eaux (SDAGE),
- Le conseil et l'accompagnement technique des maîtres d'ouvrage,
- La programmation et le financement de travaux et études par l'intermédiaire du Programme Pluriannuel d'Interventions (PTI),
- L'information et la sensibilisation du public dans le domaine de la gestion de l'eau, de l'assainissement et des milieux aquatiques.

#### Nos Coordonnées...

**Office de l'Eau Guadeloupe**  
Immeuble Valkabois - Zone d'Activités de Valkanaers  
Route de Grande Savane - 97113 Gourbeyre  
Tél. : 0590 80 99 78 - Fax : 0590 80 02 21  
[www.eauguadeloupe.com](http://www.eauguadeloupe.com)

*Ensemble aujourd'hui pour l'Eau de demain*

Annexe 1

Résultats d'analyses des campagnes de prélèvements et estimations en µg/L

Molécules analysées	Jean Bernard - Poste de relevage						Satellite - Hémodialyse, néphrologie						Pôle régional de cancérologie					
	Première campagne			Deuxième campagne			Première campagne			Deuxième campagne			Première campagne			Deuxième campagne		
	Estimations	Mesures		Estimations	Mesures		Estimations	Mesures		Estimations	Mesures		Estimations	Mesures		Estimations	Mesures	
	Min	Max		Min	Max		Min	Max		Min	Max		Min	Max		Min	Max	
Acide salicylique	10,00	163,00	< 5,00	4,60	67,00	< 5,00	1,00	23,00	< 5,00	5,80	131,00	57,00	2,10	27,00	11,00	2,20	27,00	< 5,00
Aténolol	1,20	4,30	1,80	2,10	6,40	1,10	3,30	16,00	4,40	3,20	15,00	3,10	3,50	10,00	2,50	8,50	22,00	1,10
Carbamazépine	0,20	1,10	6,60	0,00	0,00	0,20	0,00	0,00	2,10	0,00	0,00	1,20	0,00	0,00	< 0,10	0,00	0,00	< 0,10
Codéine	2,60	7,10	< 0,25	1,20	3,00	< 0,25	1,60	5,90	< 0,25	0,80	2,90	< 0,25	0,30	0,50	< 0,25 **	4,10	8,50	< 0,25 **
Cyclophosphamide	0,20	1,60	0,40	0,90	6,40	0,80	0,20	2,30	< 0,25	0,30	3,40	< 0,25	5,90	35,00	17,00	1,40	7,90	12,00
Diazépam	0,00	0,00	< 0,25	0,00	0,00	< 0,25	0,00	0,00	< 0,25	0,00	0,00	< 0,25	0,00	0,00	< 0,25	0,00	0,00	< 0,25
Époxycarbamazépine	0,20	1,10	< 0,25	0,00	0,00	0,28	0,00	0,00	0,64	0,20	1,50	0,40	0,00	0,00	0,41	0,00	0,00	< 0,25 **
Furosémide	11,00	23,00	5,20	4,90	9,30	2,60	3,80	10,00	2,40	29,00	84,00	3,00	3,40	5,50	1,30	22,00	35,00	3,00
Ifosfamide	0,00	0,00	< 0,25	0,00	0,00	< 0,25	0,00	0,00	< 0,25	0,00	0,00	< 0,25	0,00	0,00	< 0,25	0,00	0,00	< 0,25
Iohexol	7 338,00	16 075,00	1 030,00	5 593,00	10 758,00	1 110,00	0,00	0,00	0,94	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	137,00	0,00	0,00	3 830,00
Iopromide	3 953,00	8 659,00	305,00	3 274,00	6 298,00	18,20	0,00	0,00	< 0,25	0,00	0,00	< 0,25	0,00	0,00	< 0,25	0,00	0,00	45,00
Kétoprofène	0,20	33,00	7,30	0,30	36,00	7,40	0,10	13,00	< 0,50	0,10	17,00	< 0,40	0,00	2,60	2,80	0,00	2,20	3,60
Métoprolol	1,10	4,30	0,30	0,50	1,80	0,10	0,32	1,70	1,10	0,00	0,00	0,80	0,70	2,10	1,40	0,70	2,00	0,30
Métronidazole	10,00	49,00	5,10	12,00	50,00	16,00	5,60	37,00	5,10	3,90	26,00	< 0,08	19,00	69,00	19,00	14,00	50,00	31,00
Oxazépam	0,30	6,10	< 0,50	0,00	3,00	< 0,25 **	0,00	7,70	< 0,50	0,00	0,00	< 0,25 **	0,00	2,00	< 0,50	0,01	1,80	< 0,25
Paracétamol	285,00	11 227,00	390,00	208,00	7 201,00	531,00	139,00	7 356,00	200,00	55,00	2 904,00	341,00	102,00	3 061,00	103,00	141,00	4 110,00	114,00
Pravastatine	0,60	3,20	1,10	0,40	1,80	0,70	0,40	2,90	< 0,06	0,40	2,90	< 0,06	0,20	0,90	0,70	0,90	3,30	< 0,06
Ramipril	0,00	0,00	< 0,40	0,00	0,00	< 0,40	0,00	0,00	< 0,40	0,00	0,00	< 0,40	0,00	0,00	< 0,40	0,00	0,00	< 0,40
Sotalol	9,20	20,00	1,30	3,00	5,00	1,30	0,00	0,00	< 0,10	0,00	0,00	< 0,10	9,10	15,00	1,40	9,00	15,00	1,80
Tramadol	16,00	47,00	5,40	22,00	57,00	6,40	15,00	60,00	1,90	18,00	72,00	1,70	10,00	22,00	5,10	11,00	25,00	2,20

Estimation correcte  
 Surestimation faible  
 \*\*  
 Traces  
 Sous-estimation



Mesurer et contrôler  
pour y voir plus clair



## Nouvel analyseur d'ammonium CA80AM

L'ammonium est le premier paramètre disponible de la nouvelle gamme d'analyseurs colorimétriques combinant la mesure de haute précision avec une manipulation et une maintenance simplifiées. Le CA80AM est muni d'un transmetteur Liquiline sur lequel 4 capteurs d'analyse Memosens peuvent être raccordés.

### Applications :

- Station d'alerte : suivi de la qualité de l'eau brute
- Contrôle de l'aération du bassin biologique



[www.fr.endress.com/ca80am](http://www.fr.endress.com/ca80am)

Endress+Hauser SAS  
3 rue du Rhin  
BP 150  
F - 68331 Huingue Cedex  
Tél. : 0 825 888 001  
info@fr.endress.com

**Endress+Hauser**   
People for Process Automation

**SEWERIN**  
Technologies pour la détection de fuites.

Détection électroacoustique de fuites d'eau

## AQUAPHON® A 200

professionnel – flexible – intelligent

**NOUVEAU**



- Casque et micros sans fil pour une utilisation confortable
- Nouveaux micros encore plus performants sur le plastique
- Lecteur audio intégré pour comparer les bruits de fuites sur site
- Grand écran tactile couleur
- Aide personnalisée pour le choix des micros et des filtres



SEWERIN | 17, rue Ampère-BP 211 | F-67727 HOERDT CEDEX  
Tél. +33 (0)3 88 68 15 15 | Fax. +33 (0)3 88 68 11 77 | [www.sewerin.com](http://www.sewerin.com)

eau

# Smart photometry

Connectivité · Design · Technologie tactile

**Nouveau!**



## NANOCOLOR® UV/VIS II

Le spectrophotomètre moderne à écran géant HD 10 pouces

- Connexion directe au réseau
- Turbidimètre intégré (NTU-Check)
- Mesure de la couleur conforme CIE



[www.mn-net.com](http://www.mn-net.com)

**MACHEREY-NAGEL**



MACHEREY-NAGEL EURL · 1, rue Gutenberg · 67722 Hoerdt · France

France : MACHEREY-NAGEL EURL

Tél. : 03 88 68 22 68

Fax : 03 88 51 76 88

E-mail : [sales-fr@mn-net.com](mailto:sales-fr@mn-net.com)

Allemagne

et international :

Tél. : +49 24 21 969-0

Fax : +49 24 21 969-199

E-mail : [info@mn-net.com](mailto:info@mn-net.com)

Suisse :

MACHEREY-NAGEL AG

Tél. : +41 62 388 55 00

Fax : +41 62 388 55 05

E-mail : [sales-ch@mn-net.com](mailto:sales-ch@mn-net.com)

USA :

MACHEREY-NAGEL Inc.

Tél. : +1 484 821 0984

Fax : +1 484 821 1272

E-mail : [sales-us@mn-net.com](mailto:sales-us@mn-net.com)



Since 1911