

## APPLICATION DU POCIS POUR L'ÉCHANTILLONNAGE DES SUBSTANCES PHARMACEUTIQUES

## Références de la méthode

**La méthode qui suit est dérivée de la publication suivante** **Togola A., Budzinski H.** (2007) - Development of Polar Organic Compounds Integrative Samplers for analysis of pharmaceuticals in aquatic systems. *Analytical Chemistry*, 79, p. 6734–6741.

**Togola A., Coureau C., Amalric L.** - Use of Polar Organic Compounds Integrative Samplers for the quantitative monitoring of pharmaceuticals and pesticides in groundwaters. *En preparation*.

## Généralités

<b>Nom de la famille de substances</b>	Pharmaceutiques (anti-inflammatoires, psychotropes...)
<b>Type de dispositif</b>	Polar Organic Chemical Integrative Sampler (POCIS) Ces dispositifs introduits directement dans le milieu (eaux de surface, eaux souterraines) permettent de préconcentrer les molécules organiques polaires. Après extraction du milieu, ils sont analysés au laboratoire
<b>Matrice analysée</b>	Eaux douces (eaux superficielles et eaux souterraines)
<b>Théorie et modélisation</b>	<p>L'échantillonnage « passif » est une technique basée sur les mécanismes de diffusion des polluants du milieu aquatique vers la phase réceptrice du dispositif. Cette phase réceptrice peut être un liquide comme dans les semipermeable membrane devices (SPMD) ou un adsorbant microporeux (POCIS et chemcatchers)<sup>1,2</sup>.</p> <p>Les dispositifs du type POCIS renferment environ 200 mg d'adsorbant. L'accumulation des contaminants organiques au niveau de la phase solide du POCIS peut être décrite par une cinétique du premier ordre à condition d'avoir des échanges isotropes. Dans ce modèle on associe le système à deux compartiments (la phase aqueuse et la phase réceptrice) avec un phénomène de diffusion entre les deux compartiments<sup>3</sup>. L'accumulation des analytes à l'intérieur de l'échantillonneur passif est supposée proportionnelle à la concentration dans l'eau <math>C_w</math> (<math>\mu\text{g.L}^{-1}</math>) alors que la désorption des mêmes composés est supposée proportionnelle à la concentration dans la phase solide <math>C_{\text{POCIS}}</math> (<math>\mu\text{g.g}^{-1}</math>) :</p> $(1) \quad \frac{dC_{\text{POCIS}}}{dt} = k_u C_w - k_e C_{\text{POCIS}}$ <p>Les constantes cinétiques <math>k_u</math> (<math>\text{L.g}^{-1}.\text{j}^{-1}</math> ou <math>\text{mL.g}^{-1}.\text{j}^{-1}</math>) et <math>k_e</math> (<math>\text{j}^{-1}</math>) correspondent respectivement à l'accumulation et la désorption de chaque analyte. La solution générale de l'équation 1 est donnée par :</p> $(2) \quad C_{\text{POCIS}} = C_w \frac{k_u}{k_e} (1 - e^{-k_e t})$

La constante cinétique de désorption, nommée également constante cinétique d'échange, est définie par :

$$(3) \quad k_e = \frac{\alpha_g}{K_{sw}} \times \frac{A}{M_{POCIS}}$$

Où  $K_{sw}$ ,  $A$  et  $M_{POCIS}$  correspondent respectivement au coefficient de partage eau-POCIS (comprenant l'adsorbant et la membrane) en  $\text{mL.g}^{-1}$ , à l'aire de la membrane ( $\text{cm}^2$ ) et à la masse de l'adsorbant (g). Le terme  $\alpha_g$  représente le coefficient global de transfert de masse. Il peut être assimilé au coefficient de transfert à travers la couche limite de l'interface eau-membrane ( $\alpha_w$ ) et/ou au coefficient de transfert à travers la membrane ( $\alpha_m$ )<sup>4</sup>. Le terme  $\alpha_w$  augmente avec la vitesse du courant alors que  $\alpha_m$  est affecté par la température et le « biofouling ».

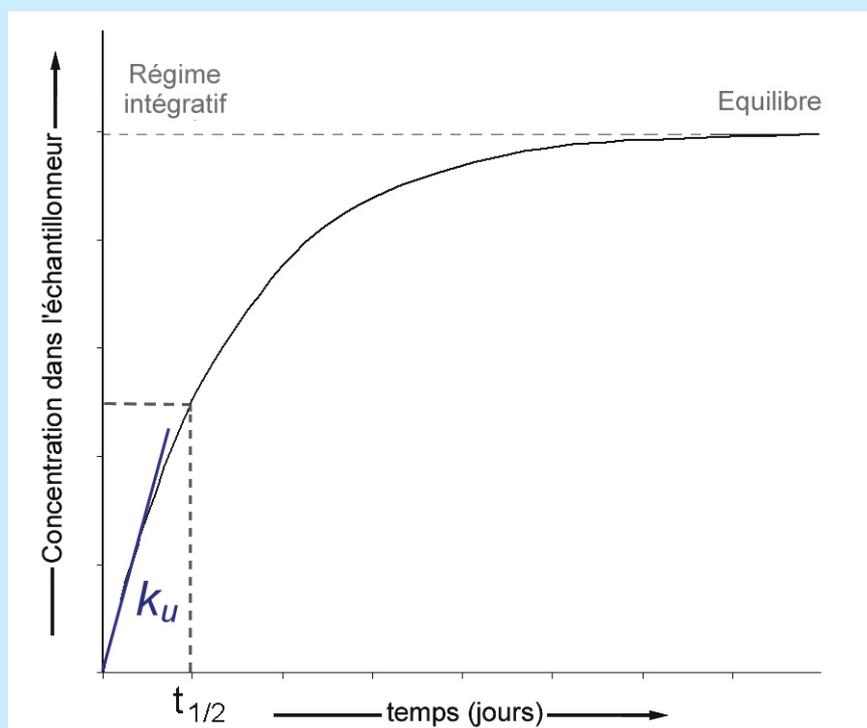


Figure 1. Cinétique et régimes d'accumulation (intégratif et équilibre) des analytes<sup>2</sup>.

On distingue deux régimes d'accumulation durant l'exposition des échantillonneurs passifs<sup>2</sup>. Le premier régime est considéré comme intégratif puisque la cinétique d'accumulation des analytes est pseudo-linéaire ( $t \leq t_{1/2}$ ). Le second régime est curvilinéaire, puis stationnaire, ce qui correspond à un équilibre thermodynamique (

Figure 1). Cet équilibre intervient après une durée d'exposition suffisamment longue ( $t \gg t_{1/2}$ ) et dans ce cas l'équation 1 se réduit à l'expression suivante :

$$(4) \quad \frac{dC_{POCIS}}{dt} = 0$$

La solution de l'équation 4 permet d'estimer le coefficient de partage  $K_{sw}$  ( $\text{mL.g}^{-1}$ ) de chaque analyte entre l'adsorbant et l'eau :

$$(5) \quad K_{sw} = \frac{C_{POCIS}}{C_w} = \frac{k_u}{k_e}$$

Lorsque  $t \leq t_{1/2}$ , soit encore  $t \leq (\ln 2)/k_e$ , alors l'accumulation est quasi-linéaire. Dans ce cas

cas, le POCIS est assimilé à un échantillonneur intégratif et l'équation 1 peut se simplifier ainsi :

$$(6) \frac{dC_{POCIS}}{dt} = k_u C_w$$

L'accumulation des analytes suit une cinétique d'ordre 0 ( $k_u$  correspondant à la pente à l'origine ; Figure 1) et nous pouvons utiliser la relation suivante :

$$(7) C_{POCIS} = C_w k_u t$$

Si on introduit la masse de l'adsorbant  $M_{POCIS}$ , nous pouvons réarranger l'équation 7 afin d'obtenir une relation simple dans laquelle on fait intervenir le taux d'échantillonnage  $R_s$  ( $L \cdot j^{-1}$  ou  $mL \cdot j^{-1}$ ) au lieu de la constante cinétique d'accumulation  $k_u$  :

$$(8) C_{POCIS} = \frac{C_w R_s t}{M_{POCIS}}$$

$$(9) R_s = \alpha_g A$$

Le taux d'échantillonnage  $R_s$  établit un lien direct entre la quantité de composés retenue par les POCIS et leur concentration dans le milieu aqueux. Cependant,  $R_s$  dépend de  $\alpha_g$  (équation 9), ainsi ce terme est soumis à l'effet de la température, de l'hydrodynamisme et, dans une moindre mesure, à l'influence de la formation d'un biofilm sur la surface de la membrane. Par conséquent, lors de l'étalonnage des POCIS en laboratoire (détermination des  $R_s$  et du domaine de linéarité des cinétiques d'accumulation), l'ensemble de ces paramètres doivent être contrôlés.

L'étalonnage des POCIS selon les conditions maîtrisées du laboratoire fournit des informations sur le fonctionnement et le domaine d'application de ces dispositifs. Toutefois, les conditions environnementales rencontrées sur le terrain, notamment la vitesse du courant, peuvent affecter les taux d'échantillonnage.

Néanmoins dans les conditions d'utilisations développées ici (application au suivi des eaux souterraines) les conditions environnementales constantes et contrôlées permettent l'usage quantitatif des POCIS. Compte-tenu de l'absence de PRC dans notre démarche à l'heure actuelle, les applications en eaux superficielles sont limitées à une comparaison dans le temps site par site (conditions de débit relativement constant sur les zones d'étude) voire dans certains cas à une approche plus qualitative.

## Protocole analytique

### Préparation, exposition et conservation des dispositifs et des échantillons

#### Conditionnement, et préparation des dispositifs

- Nature la phase réceptrice

Adsorbant (Oasis HLB, 60  $\mu m$ )

- PRC utilisé(s)

Aucun

- Préparation et conservation avant exposition

Les POCIS sont acheté déjà montées à la société Exposmeter. Ils sont stockés au congélateur (-20 °C) dans des boîtes inox hermétique ou dans des emballages individuels hermétiques. Deux formats sont utilisés : le format « disque » classiquement utilisé pour les applications en eaux superficielles et un format spécifique en tube pour l'application eaux souterraines pour permettre

	l'introduction dans les piézomètres.
<b>Exposition des dispositifs</b>	<p>Les POCIS sont disposés en duplicats dans le milieu. En eaux superficielles ils sont placés dans des systèmes grillagés en inox ou grillage plastifié afin de protéger la membrane d'éventuels impact (branches...). En eau souterraine, les POCIS sont directement exposés sans système de protection.</p> <p>La durée d'exposition maximale est actuellement de 28 jours pour les composés sélectionnés à ce jour.</p> <p>Après exposition, les POCIS sont conservés pendant 2 mois au maximum à -20 °C avant extraction.</p>
<b>Récupération et élution/dialyse de la phase réceptrice</b>	<p>Après exposition des POCIS, le support inox et les membranes sont nettoyés à l'eau ultra-pure. En cas de fort dépôt, l'utilisation d'une brosse douce peut s'avérer nécessaire pour nettoyer les surfaces. Chaque POCIS est ensuite ouverte. La phase adsorbante est transférée dans un tube SPE vides de 1 mL muni de frittés en polyéthylène préalablement taré. Le transfert s'effectue en rinçant les membranes à l'aide d'eau ultra pure par l'intermédiaire d'un entonnoir. La cartouche est soumise à une légère aspiration afin de faciliter la percolation de la phase adsorbante. Un deuxième fritté (taré) est ensuite déposé sur l'adsorbant et le dispositif est séché sous vide léger pendant 45 minutes (jusqu'à complet dessèchement).</p> <p>L'élution est effectuée immédiatement en suivant</p>
- Elution	La phase ainsi transférée est éluee par 10 mL de méthanol, puis l'extrait est reconcentré à 1 mL sous flux d'azote. Les étalons internes (diazépam d5 et fluoxétine d10) sont ajoutés respectivement avant l'étape de reconcentration et juste avant l'analyse.
- Dialyse	Sans objet.
- Purification (Cartouche, nature et volume du solvant d'élution, évaporation)	Aucune purification de l'extrait n'est réalisée actuellement.
- Autres	

### Analyse

<b>Technique analytique utilisée</b> (Référence de la fiche méthodologique Aquaref ou de la norme utilisée)	HPLC-ESI-MS-MS Méthode accréditée en portée flexible BRGM Fiche méthodologique AQUAREF n°MA14
<b>Correction par les rendements</b>	Les résultats d'analyse des POCIS ne sont pas corrigés par les rendements.
<b>Effets de matrice</b>	Aucun effet matrice n'a été constaté à ce jour. Le type d'échantillon (majoritairement eaux souterraines) peut expliquer cette absence d'effet matriciel. Si besoin, au vu de la forte capacité d'accumulation des POCIS et de la grande sensibilité de la méthode, une dilution de l'extrait pourrait être envisagée.
<b>Dilution</b>	Selon les échantillons, il s'avère quelque fois nécessaire de diluer l'échantillon afin de rester dans la gamme de calibration effectuée sur l'appareil.

- Autres

## Etalonnage et validation

### Etalonnage des dispositifs

- Schéma et fonctionnement du dispositif d'étalonnage

Les premiers taux d'échantillonnage ont été effectués dans des béciers de 3L contenant de l'eau dopée. Le renouvellement de l'eau se fait quotidiennement, limitant ainsi les variations de concentrations due à l'accumulation dans les POCIS (<10%). Le système est placé sous agitation afin de s'approcher des conditions « avec agitation » du milieu.

Néanmoins ce système ne permettant pas de s'approcher des conditions environnementales des eaux superficielles, un nouveau système est actuellement en test.

- Taux d'échantillonnage

L'étalonnage des POCIS a été réalisé en laboratoire pendant 21 jours, température amb. 17°C. Ces taux d'échantillonnage ont été comparés et complétés par ceux de MacLeod et al, 2007

	Rs (l.j-1/POCIS)	Sources	Volume (L) reconcentré par POCIS pour 20 jours d'exposition
Amitryptiline	0,45	Togola et al.	1,8
<b>Atenolol</b>	0,04	MacLeod et al	0,2
Caféine	0,08	Togola et al.	0,3
<b>Carbamazepine</b>	0,35	MacLeod et al	1,4
	0,40	Togola et al.	1,6
Celecoxib	0,67	MacLeod et al	2,7
Clenbutérol	0,08	Togola et al.	0,3
<b>Diazépam</b>	0,28	Togola et al.	1,1
<b>Diclofenac</b>	0,17	MacLeod et al	0,7
	0,17	Togola et al.	0,7
Doxépine	0,54	Togola et al.	2,1
<b>Erythromycine</b>	0,91	MacLeod et al	3,6
<b>Fluoxétine</b>	1,37	MacLeod et al	5,5
<b>Gemfibrozil</b>	0,09	Togola et al.	0,4
	0,19	MacLeod et al	0,8
<b>Ibuprofène</b>	0,10	Togola et al.	0,4
Imipramine	0,40	Togola et al.	1,6
<b>Kétoprofène</b>	0,29	Togola et al.	1,1
	0,24	MacLeod et al	0,9
<b>Métoprolol</b>	0,60	MacLeod et al	2,4
<b>Naproxène</b>	0,14	Togola et al.	0,6
	0,12	MacLeod et al	0,5
Nordiazépam	0,28	Togola et al.	1,1
Oméprazole	2,46	MacLeod et al	9,8
<b>Paracétamol</b>	0,02	Togola et al.	0,1
<b>Propranolol</b>	0,98	MacLeod et al	3,9
Roxithromycine	0,72	MacLeod et al	2,9
Salbutamol	0,09	Togola et al.	0,4
Sulfadiméthoxine	0,09	MacLeod et al	0,4
<b>Sulfamethazine</b>	0,11	MacLeod et al	0,5
Témazepam	0,42	MacLeod et al	1,7
Terbutaline	0,17	Togola et al.	0,7

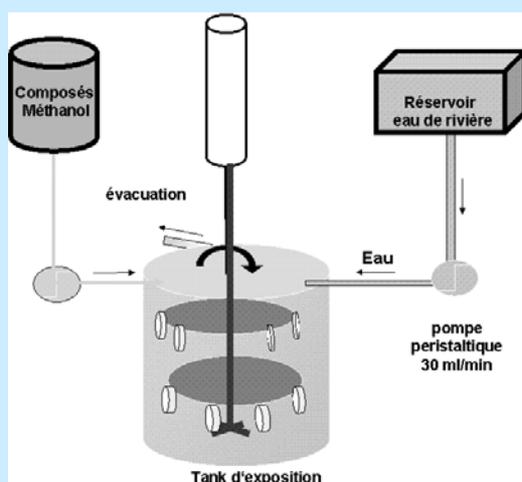
<b>Triclosan</b>	1,92	MacLeod et al	7,7
<b>Triméthoprim</b>	0,36	MacLeod et al	1,4

Pour les composés étudiés dans les deux études les résultats sont assez similaires (carbamazépine, diclofénac, naproxène...)

Ainsi pour une durée d'échantillonnage de 20 jours, en utilisant les POCIS classiques (200 mg de phase) le volume reconcentré est compris entre 0.5 et 10 L selon les composés, sachant que pour les petites molécules très polaires (caféine, aspirine, paracétamol, aténolol, cet outil montre sa limite en termes d'accumulation).

#### Validation (microcosme, *in situ*)

Une validation préliminaire en système « semi-naturel » (tank expérimental contenant de l'eau de surface prélevée en continu et dopée) a été effectuée sur 5 jours en comparant mesures classiques quotidiennes et accumulation sur les POCIS (projet SWIFT, Allan et al, 2007)



- Calculs d'incertitude

#### Limites et développements ultérieurs

Les taux d'échantillonnage sont en cours de validation par un procédé plus robuste que précédemment. Une validation in-situ avec mesures classiques (2 par jour) en parallèle de l'exposition des POCIS est prévue en 2009.

## Contacts

**Auteurs**  
**Institut**  
**Adresse mail**

Anne TOGOLA  
BRGM MMA/ENV  
[a.togola@brgm.fr](mailto:a.togola@brgm.fr)

**MacLeod S., McClure E., Wong C.** (2007) - Laboratory calibration and field deployment of the Polar Organic Chemical Integrative Sampler for pharmaceuticals and personal care products in wastewater and surface water. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 26, p. 2517–2529.

**Allan I., Greenwood R., Guigues N.** Field evaluation of screening tools and techniques in response to chemical monitoring requirements of the WFD, SWIFT project n° n° SSPI-CT-2003-502492, deliverable 25, 2007.

**Togola A., Budzinski H.** (2007) - Development of Polar Organic Compounds Integrative Samplers for analysis of pharmaceuticals in aquatic systems. *Analytical Chemistry*, 79, p. 6734–6741.