

Higher National School of Hydraulic

The Library

Digital Repository of ENSH



المدرسة الوطنية العليا للري

المكتبة

المستودع الرقمي للمدرسة العليا للري



The title (العنوان):

**Elimination des produits pharmaceutiques par les procédés
d'oxydation avances cas Diclofenac.**

The paper document Shelf mark (الشفرة) : 6-0009-14

APA Citation (توثيق APA):

**Abdelaziz, Mohamed Reda (2014). Elimination des produits pharmaceutiques par les
procédés d'oxydation avances cas Diclofenac [Thèse de master, ENSH].**

The digital repository of the Higher National School for Hydraulics "Digital Repository of ENSH" is a platform for valuing the scientific production of the school's teachers and researchers.

Digital Repository of ENSH aims to limit scientific production, whether published or unpublished (theses, pedagogical publications, periodical articles, books...) and broadcasting it online.

Digital Repository of ENSH is built on the open DSpace software platform and is managed by the Library of the National Higher School for Hydraulics. <http://dspace.ensh.dz/jspui/>

المستودع الرقمي للمدرسة الوطنية العليا للري هو منصة خاصة بتمكين الإنتاج العلمي لأساتذة و باحثي المدرسة.

يهدف المستودع الرقمي للمدرسة إلى حصر الإنتاج العلمي سواء كان منشورا أو غير منشور (أطروحات، مطبوعات، مبداعات، مقالات، دوريات، كتب....) و بثه على الخط.

المستودع الرقمي للمدرسة مبني على المنصة المفتوحة DSpace و يتم إدارته من طرف مديرية المكتبة للمدرسة العليا للري.

كل الحقوق محفوظة للمدرسة الوطنية العليا للري.

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

ECOLE NATIONALE SUPERIEURE D'HYDRAULIQUE -ARBAOUI Abdellah-

DEPARTEMENT D'HYDRAULIQUE URBAINE

MEMOIRE DE MASTER

Pour l'obtention du diplôme de Master en Hydraulique

Option: ASSAINISMENT

THEME DU PROJET :

**ELIMINATION DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES PAR LES
PROCEDES D'OXYDATION AVANCES CAS DICLOFENAC**

PRESENTE PAR :

ABDELAZIZ Mohamed Réda

Devant les membres du jury

	Nom et Prénoms	Grade	Qualité
M ^r	SALAH Boualem	Professeur	Président
M ^{me}	MOKRANE Wahiba	M.A.A	Examinatrice
M ^r	HACHEMI Adbelkader	M.A.A	Examinateur
M ^{me}	TAFAT Leila	M.A.A	Examinatrice
M ^{me}	HOULI/KHALED Samai	M.A.A	Promotrice

Session - 2014

ملخص:

الأدوية تحتوي على المواد الفعالة التي تهدف إلى التفاعل مع الأحياء. عندما يتم العثور على الأدوية في البيئة، يمكن لخصائصها النشطة بيولوجيا أن تؤثر على كائنات أخرى غير المستهدفة .

وفقا للمعرفة الحالية، فإن القضاء على هذه المخلفات الصيدلانية في المياه يمكن معالجتها بيولوجيا عن طريق العلاج بالأكسدة بالأوزون أو الإمتصاص بالكربون المنشط. في هذه المذكرة ناقشنا إمكانية معالجة هذه المخلفات خاصة ديكلوفيناك بواسطة الإشعاع الشمسي. حيث أظهرت النتائج التجريبية أنه بعد 24 ساعة من الإشعاع الديكلوفيناك diclofinac يتم تحويله .

Résumé

Les médicaments contiennent des substances actives qui sont conçues pour interagir avec le vivant. Lorsque les médicaments se retrouvent dans l'environnement, leurs propriétés bioactives peuvent affecter d'autres organismes non ciblés lors de leur conception.

Selon l'état actuel des connaissances, l'élimination des ces résidus pharmaceutiques dans les eaux biologiquement traitées peut se faire par traitement oxydatif avec de l'ozone ou par adsorption sur charbon actif. Dans notre mémoire, nous nous sommes intéressés à la possibilité de traitement par le rayonnement solaire, d'un médicament appartenant à la famille des anti-inflammatoires non stéroïdiens en l'occurrence, le diclofenac .

La photo-dégradation du diclofenac a été étudiée dans de l'eau distillée. Nos résultats expérimentaux ont montré qu'après 24 heures d'irradiation, le diclofenac est partiellement transformé en libérant des sous produits de transformation.

Abstract

The medications contain active substances that are designed to interact with the living. When medications are found in the environment, their bioactive properties may affect other non-target organisms in their design. According to current knowledge, the elimination of these pharmaceutical residues in water can be biologically treated by oxidative treatment with ozone or activated carbon adsorption. In our thesis we discussed the possibility before processing these residues particularly diclofenac by solar radiation. Experimental results showed that after 24 hours of irradiation diclofenac is partially transformed by releasing byproduct processing.

Sommaire

Introduction.....	1
CHAPITRE.I. Les substances pharmaceutiques.....	4
I.1) Introduction.....	4
I.2) Le médicament :.....	4
I.2.1) Principe actif.....	4
I.2.2) Classification des médicaments :.....	5
I.3) Les données de consommation mondiale.....	9
I.4) Les sources de produits pharmaceutiques dans l'environnement.....	11
I.4.1) VOIES DE LIBÉRATION DES MÉDICAMENTS.....	12
I.5) Devenir des résidus de médicaments dans l'environnement	15
I.5.1) Dégradation des médicaments dans les STEP.....	15
I.5.2) Dégradation des médicaments dans l'environnement.....	16
I.5.3) Bioaccumulation des médicaments.....	17
I.6) Concentration des médicaments dans les eaux superficielles.....	17
I.7) Concentrations des médicaments dans les eaux souterraines.....	18
I.8) Concentrations des médicaments dans les eaux estuariennes et côtières.....	19
I.9) Concentrations des médicaments dans les sédiments.....	20
I.10) Risques liés à la présence de produits pharmaceutiques dans l'environnement.....	20
I.11) Conclusion.....	22
CHAPITRE.II. Les Techniques analytiques développées.....	26
II.1) Techniques d'extraction.....	26
II.1.1) Extraction liquide-liquide	27
II.1.2) Micro-Extraction en Phase Liquide (LPME).....	27
II.1.3) Extraction en phase solide (SPE : Solid Phase extraction).....	28
II.1.4) Micro-Extraction en Phase Solide (SPME : Solid Phase Micro-Extraction).....	30
II.2) Techniques d'analyses.....	30

II.2.1) Séparation par Chromatographie Liquide Haute Performance.....	31
II.2.2) Chromatographie en phase gazeuse.....	32
II.2.3) Spectrophotométrie.....	33
CHAPITRE.III. Procédés d'élimination des résidus pharmaceutiques dans les stations D'épuration	38
III.1) Les techniques avancés de traitement des eaux usées.....	38
III.1.1) Procédés membranaires.....	38
III.1.2) Ozonisation.....	40
III.1.3) Irradiation UV.....	41
III.1.4) Processus d'oxydation avancés (POAs).....	43
III.1.5) Adsorption sur charbon actif.....	47
III.1.6) Procédés supplémentaire.....	49
III.2) Conclusion :	50
CHAPITRE.IV. ETUDE DE LA PHOTO DEGRADATION DU DICLOFENAC PAR LA LUMIERE SOLAIRE	54
IV.1) Introduction.....	54
IV.2) Critères de choix de la molécule à analyser.....	55
IV.3) Le diclofenac.....	55
IV.3.1) La solubilité	55
IV.4) Procédure expérimentale.....	57
IV.4.2) Courbes d'étalonnage.....	58
IV.4.3) Photodégradation du diclofenac au laboratoire.....	59
IV.4.1) Photo-dégradation par les rayonnements solaires.....	60
Rendement d'élimination.....	61
IV.4.2) Effet du Ph.....	62
IV.5) Cinétique de la photodégradation du diclofénac.....	64
Conclusion générale	66

Liste de tableaux

Tableau I 1 Répartition des achats de médicaments par les pharmacies dans le monde en 2006 en millions de \$ selon les indications (d'après IMS Health 2008)	10
Tableau I 2 vente médicament en Algérie en 2013.....	11
Tableau I 3 :Pourcentage de médicaments utilisés complètement par rapport aux médicaments achetés. Pourcentage de médicaments non utilisés qui sont jetés avec les ordures ménagères, aux toilettes ou à l'égout, retournés à la pharmacie et ceux non jetés.....	13
Tableau I 4: Concentrations en médicaments (en µg/l) en entrée et sortie dans différentes stations d'épuration.(Fent K, Weston A.A., et Caminada D 2006).....	16
Tableau I 5: capacité de bioaccumulation dans des poissons d'élevage (Brooks et al., 2005).....	17
Tableau I 6:Niveaux de présence des médicaments dans les eaux superficielles (en µg/l).....	18
Tableau I 7 Concentrations de médicaments (en µg/l) mesurées dans l'eau de mer dans la calanque de Cortiou près de Marseille (Togola, 2006).....	20
Tableau I 8 : Données de toxicité aiguë. (thèse Togola).....	20
Tableau III 1:Tableau de synthèse pour les procédés membranaires.....	40
Tableau III 2:Résultats sur l'efficacité de la photolyse directe des micropolluants.....	42
Tableau III 3:Tableau de synthèse comparant ozonation et irradiation UV.....	43
Tableau III 4:Elimination de certains perturbateurs endocriniens par des POA.....	47
Tableau III 5:Tableau de synthèse pour les procédés d'adsorption sur charbon actif.....	49
Tableau IV 1:Caractéristiques générales du diclofenac.....	56
Tableau IV 2: résultats de l'étalonnage.....	58
Tableau IV 4: résultat de pH, température et l'éclairement lumineux.....	62

Liste des figures

Figure I.1:Classes pharmacothérapeutiques. Source :(Jacques DANGOUMAU 2006).....	9
Figure I.2:Les différentes sources de contamination par les médicaments.....	12
Figure II.1:Illustration des principales étapes d'une extraction liquide/solide sur cartouche.....	29
Figure II.2Schéma principal de la chromatographie en phase liquide à haute performance.....	31
Figure II.3: photo HPLC.....	32
Figure II.4 : Schéma simplifié de la chromatographie en phase gazeuse.....	33
Figure II.5 photo du spectrophotomètre.....	33
Figure II.6 Schéma de principe du spectrophotomètre UV-visible monofaisceau.....	34
Figure III.1 : Principaux procédés de production des radicaux hydroxyles.....	44
Figure III.2:Schéma d'une installation d'oxydation avancée utilisant les UV et du H ₂ O ₂	45
Figure III.3: Traitement d'effluent par le procédé Fenton.....	46
Figure III.4:Schéma du traitement au charbon actif en grains et en poudre.....	48
Figure IV.1:solutions témoins.....	57
Figure IV.2 : Variation des concentrations en diclofenac des échantillons placés au laboratoire.....	59
Figure IV.3: Variation des concentrations en diclofenac des échantillons placés au laboratoire.....	60
Figure IV.4: Photodegradation de 10ppm de diclofenac dans l'eau distillée par la lumière solaire.....	61
Figure IV.5: Photodegradation de 20 ppm de diclofenac dans l'eau distillée par la lumière solaire.....	61
Figure IV.6: Changement de couleur des solutions.....	62
Figure IV.7: Suivi du Ph pour le diclofenac 10mg/l.....	63
Figure IV.8: Suivi du Ph pour le diclofenac 20mg/l.....	63
Figure IV.9:LnC/C0 pour 10mg/l.....	64
Figure IV.10:LnC/C0 pour 20 mg/L.....	65

Introduction Générale

Introduction générale

Le milieu aquatique reçoit de nombreux xénobiotiques provenant des différentes activités humaines. Depuis une quinzaine d'années, l'attention des chercheurs s'est portée sur la présence dans les eaux superficielles, les eaux souterraines et les eaux de boisson, de composés qualifiés de polluants émergents parmi lesquels, les produits pharmaceutiques et de soin personnel (Pharmaceuticals and Personal Care Products – PPCP). Ces contaminants ne sont pas nouvellement présents dans le compartiment aquatique mais de plus en plus de données relatives à leur concentration dans les eaux de surface voire les eaux souterraines sont publiées. En effet, la mise en évidence de ces contaminants n'a été possible que grâce à l'amélioration significative des instruments et des procédures analytiques qui permettent d'atteindre désormais des limites de quantification compatibles avec les concentrations environnementales relatives à ces contaminants.

Les concentrations dans le milieu récepteur varient selon la stabilité des molécules (biodégradabilité, photodégradation, ...) ainsi que des modes d'apport. Pour les résidus de médicaments à usage humain, il est reconnu que les **ST**ation d'**EP**uration (STEP) sont les premiers récepteurs *via* les eaux usées urbaines. Elles jouent donc un rôle principal notamment en termes de potentialité de traitement des rejets de médicament. Cependant, il s'avère que la majorité des résidus de médicaments ne sont que très partiellement retenus (ou transformés) dans les stations d'épuration. Ces contaminants sont finalement rejetés dans les effluents de STEP, parfois avec certains de leurs métabolites ou produits de transformation. Les eaux de surface sont donc le 2^{ème} récepteur des résidus de médicaments après le passage par les STEP. Une bonne connaissance des niveaux de contaminations en résidus de médicaments dans les effluents de STEP et dans les ressources en eau (essentiellement superficielles) est donc nécessaire pour appréhender correctement les risques environnementaux potentiels voire les risques pour la santé humaine. Actuellement, les données relatives à la présence et aux effets écotoxicologiques potentiels des résidus de médicaments restent trop partielles et ne permettent pas une réelle évaluation du risque que ces substances peuvent représenter et donc de proposer des mesures qui pourraient être prises pour limiter l'exposition notamment dans les milieux aquatiques.

Toutefois, Un exemple de médicament appartenant à la famille des anti-inflammatoires non stéroïdiens; dont la relation cause-effet environnemental a été établie, est



le **diclofénac**, la population de **trois espèces de vautour a diminué de plus de 97%** depuis 1992 dans le sous-continent indien (Taggart et al., 2007). Les espèces concernées sont : le vautour chaugon (*Gyps bengalensis*), le vautour indien (*G. indicus*) et le vautour à long bec (*G. tenuirostris*).

Par ailleurs, la photo-dégradation est un processus de dégradation des molécules (et donc potentiellement des résidus de médicaments) sous l'énergie d'un flux de photons qui peut provenir :

- de lampes UV parfois utilisées dans des STEP quand la zone de rejet de l'effluent est particulièrement sensible (zone de baignade, conchyliculture)
- ou du rayonnement solaire.

Les produits de photo-dégradation terminaux peuvent être dans certains cas rares CO₂ et H₂O. Mais dans la plupart des cas, les phénomènes de photodégradation aboutissent à la formation de produits de dégradation intermédiaires mal connus en termes de structure chimique et de potentiel toxique. Donc, étudier les phénomènes de photodégradation est nécessaire afin de connaître l'impact des radiations lumineuses sur le devenir des résidus de médicaments dans les compartiments aquatiques.

Dans ce contexte, l'objectif de notre travail est de suivre la photodégradation par les radiations solaire du diclofénac (un médicament anti-inflammatoire de grande consommation).

La présentation de notre mémoire s'articule selon la structure suivante :

Dans le premier chapitre de ce mémoire, nous présenterons une synthèse bibliographique sur les classes de médicaments, leur consommation dans le monde et en Algérie ainsi que leur présence et leur devenir dans les milieux aquatiques.

Les techniques d'analyse des résidus de médicaments dans l'environnement seront présentées dans le deuxième chapitre.

Le troisième chapitre présentera les différents procédés d'élimination des résidus pharmaceutiques.



Le quatrième chapitre est consacré à l'étude expérimentale qui consiste en la photo-dégradation du diclofenac .

REFERENCE

Taggart, M.A. et al., 2007. Diclofenac disposition in Indian cow and goat with reference to Gyps vulture population declines. *Environmental Pollution*, 147, pp.60-65.



CHAPITRE.I. Les substances pharmaceutiques.

I.1) Introduction

Dans les années 80, en Angleterre, un certain nombre de substances pharmaceutiques appartenant à différentes classes thérapeutiques (analgésiques, substances psychiatriques, antibiotiques) ont été détectées dans différents types d'eaux (effluents de STEP, rivières et eaux potables) à des concentrations atteignant 10µg/l.

Plusieurs auteurs considèrent qu'après les travaux précurseurs mais relativement confidentiels des années 1990, la publication en 2002 du rapport de l'United States Geological Survey (USGS) donna une nouvelle dynamique à la prise en compte de cette problématique (Kolpin et al., 2002). Cette étude menée sur 139 cours d'eau échantillonnés dans 30 états nord-américains, avec la recherche de 95 polluants organiques a démontré une contamination faible mais diffuse de la majorité des cours d'eau étudiés.

Cette préoccupation nouvelle est le résultat de deux phénomènes : le développement d'outils analytiques pour doser ces traces d'une part et l'apport de preuves scientifiques d'effets biologiques même à de très faibles doses d'autre part (Halling-Sorensen et al., 1998)

I.2) Le médicament :

Les médicaments sont les produits utilisés dans la prévention, le diagnostic et le traitement des maladies.(Jacques DANGOUMAU 2006)

I.2.1) Principe actif

Un médicament comprend une partie responsable de ses effets sur l'organisme humain, le principe actif, et, le plus souvent, une partie inactive faite d'un ou plusieurs excipients.

Avant d'être intégré dans un médicament tel qu'il se présente dans une pharmacie, un principe actif doit être obtenu sous une forme standardisée, reproductible d'un lot de fabrication à l'autre et aussi pure que possible. Les normes auxquelles ils doivent satisfaire



sont fixées par la pharmacopée (recueil officiel de normes pharmaceutiques) ou précisées dans le dossier préalable à leur autorisation d'utilisation. (Jacques DANGOUMAU 2006)

I.2.2) Classification des médicaments :

On peut définir des classes de médicaments de différentes manières : classes selon leurs origines, leurs compositions ou leurs structures chimiques, classes pharmacologiques selon leurs actions sur l'organisme, classes thérapeutiques selon les pathologies traitées.

a. Classification selon l'origine

Les médicaments peuvent être classés selon leur origine. On peut ainsi, par exemple, distinguer :

- les médicaments d'origine minérale
- les médicaments d'origine végétale
- les médicaments d'origine chimique
- les médicaments issus des biotechnologies

b. Classification chimique

La classification par séries chimiques est évidemment pertinente pour le chimiste et le pharmacien. C'est dans ce cadre que se placent les études structure – activité. Elle est utile au chercheur et à la découverte de nouveaux principes actifs.

c. Classification pharmacologique

La classification pharmacologique est une classification par effet pharmacologique, donc par cibles et par mécanismes d'action. Par exemple, les IMAO, les parasympholytiques, les inhibiteurs des phosphodiesterases, etc. Elle a le grand avantage d'être satisfaisante pour l'esprit car elle permet la compréhension des phénomènes et donc de la logique de l'utilisation des médicaments.

Pour le médecin, la classification pharmacologique a l'inconvénient de rassembler dans une même classe des produits d'intérêts thérapeutiques différents et inversement de disperser dans plusieurs classes les médicaments destinés à traiter la même pathologie.



La classification pharmacologique est donc d'abord celle des pharmacologues. Elle est utile à ceux qui veulent comprendre la thérapeutique. Elle est par contre assez peu opérationnelle en médecine pratique. (Jacques DANGOUMAU 2006)

d. Classification thérapeutique

La classification thérapeutique consiste à lister les médicaments par les pathologies qu'ils traitent. C'est ainsi que l'on aura comme « classes thérapeutiques » par exemple les antihypertenseurs (médicaments de l'hypertension artérielle), les antirhumatismaux (médicaments des rhumatismes), les antiulcéreux (médicaments de l'ulcère gastroduodéal), les anticancéreux (médicaments du cancer), etc. C'est évidemment la classification la plus satisfaisante pour le praticien car elle est directement opérationnelle. C'est celle privilégiée par les traités de médecine et de thérapeutique.

e. Classification Pharmacothérapeutique :

Pour le médecin, la classification usuelle doit être pragmatique. Elle doit être applicable dans la pratique médicale, mais dans une pratique intelligente. De ce fait la classification utilisée couramment est hybride. La plupart des classes sont définies à la fois par les effets pharmacologiques et thérapeutiques des médicaments ; ce sont les classes pharmacothérapeutiques.

a) Les analgésiques

Ces molécules, très nombreuses, sont aussi très utilisées, aussi bien sans ordonnance pour les composés les plus courants, comme l'ibuprofène, diclofénac ..., que sur prescription, pour les composés les plus actifs (naproxène, dextropropoxyphène...).

Parmi les analgésiques, le groupe des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont communément utilisés dans le traitement des inflammations, des fièvres et parfois dans les traitements des maladies rhumatismales.

b) Les antipsychotiques

Ces molécules, très utilisées dans les pays européens, sont importantes, compte tenu de leur toxicité avérée, y compris sur les consommateurs (effets secondaires importants).



Parmi ces composés, on distingue l'amitryptiline, carbamazépine et diazépam, de la famille des benzodiazépines) etc

c) Les bêtabloquants

Ils représentent une classe majeure au sein de la pharmacopée de part leur intérêt thérapeutique démontré dans les principaux domaines de la pathologie cardiovasculaire: hypertension, insuffisance coronaire, insuffisance cardiaque.

Parmi ces composés, le propranolol, l'aténolol, sont parmi les plus utilisés. Néanmoins, les bêtabloquants ont une autre utilisation, illégale, en tant qu'agents dopants "sans visée thérapeutique".

d) Les hypolipémiants

Le développement de ces composés a suivi l'évolution des comportements alimentaires avec l'augmentation des maladies cardiovasculaires, essentiellement dans les pays occidentaux.

Le nombre de classes chimiques présentant ces propriétés thérapeutiques hypolipémiantes sont réduites. Deux grandes classes représentent la majorité des produits : les fibrates et les statines. Les deux familles sont utilisées pour diminuer la concentration de cholestérol (statines et fibrates) et de triglycérides (fibrates) dans le plasma sanguin.

e) Les bronchodilatateurs

Un bronchodilatateur est destiné à traiter ou à prévenir la bronchoconstriction ou bronchospasme, dans des maladies telles que l'asthme, mais aussi l'emphysème, la pneumonie et les bronchites. Les bronchodilatateurs sont capables d'augmenter le calibre des bronches en relâchant les fibres musculaires lisses bronchiques.

f) Les anti-néoplasiques et anti-tumoraux

Ces composés cytostatiques ont été synthétisés pour interagir avec la prolifération cellulaire. Il existe différents modes d'action : le tamoxifène par exemple va créer une inhibition compétitive au niveau des récepteurs oestrogéniques pour la lutte contre le cancer du sein.



g) Les antibiotiques

Un antibiotique (du grec *anti* : « contre », et *bios* : « la vie ») est une molécule qui détruit ou bloque la croissance des bactéries. Dans le premier cas, on parle d'antibiotique bactéricide et dans le second cas d'antibiotique bactériostatique. Un même antibiotique peut être bactériostatique à faible dose et bactéricide à dose plus élevée. Un grand nombre d'antibiotiques sont des molécules naturelles, fabriquées par des micro-organismes, des champignons ou d'autres bactéries. Ces derniers les produisent pour éliminer les bactéries concurrentes avec lesquelles ils sont en compétition dans leur biotope. Les antibiotiques agissent de manière spécifique sur les bactéries, en bloquant une étape essentielle de leur développement : synthèse de leur paroi, de l'ADN, des protéines, production d'énergie. Cette interaction entre l'antibiotique et sa cible est très sélective, spécifique des bactéries et ces composés ne sont en général pas actifs ni sur les champignons ni sur les virus.

Il existe un nombre très important de substances à action antibiotique. Les familles thérapeutiques sont déterminées en fonction de leur mode d'action.

Remarque

A titre d'exemple, on trouvera ci-dessous les relations entre des classes des domaines de la douleur, de l'inflammation, de l'immunité, etc.



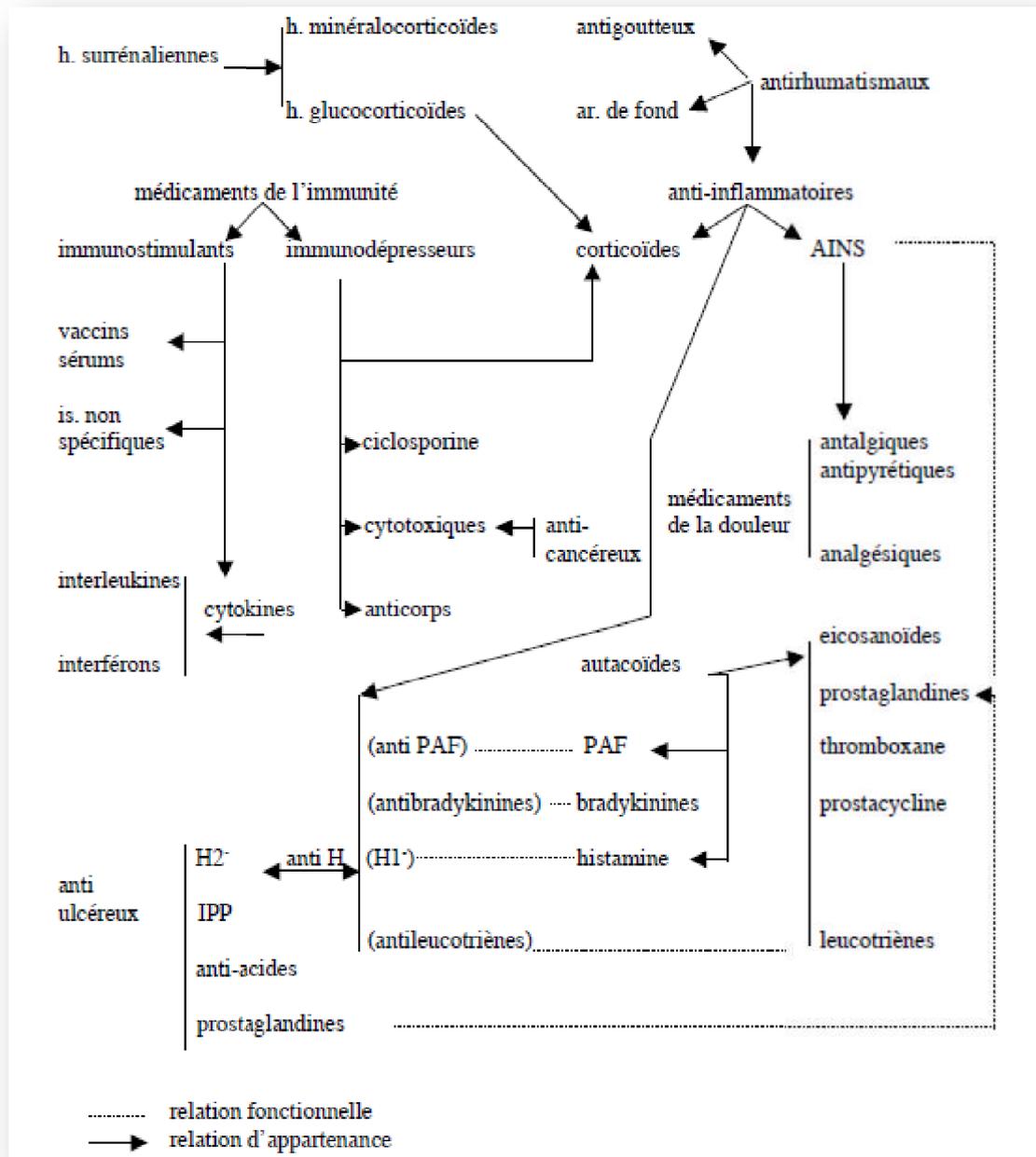


Figure I.1: Classes pharmacothérapeutiques. Source : (Jacques DANGOUMAU 2006)

I.3) Les données de consommation mondiale

La connaissance des volumes de composés pharmaceutiques consommés est importante car elle renseigne sur les quantités susceptibles d’être rejetées dans le milieu naturel afin de mieux appréhender leur présence potentielle dans le milieu. Ces données sont

relativement difficiles à obtenir, car elles représentent une valeur commerciale très importante.

Ce sont les pays industrialisés qui sont les plus gros consommateurs de produits pharmaceutiques puisque l'Europe, l'Amérique du Nord et le Japon représentent environ 80 % du marché mondial pour moins de 15 % de la population.

La France est le 4^{ème} consommateur mondial de médicaments après les États Unis (197 802 M \$), le Japon (56 675 M \$) et l'Allemagne (27 668 M \$) avec 25 630 M \$ en 2006.

En valeur en France, les chiffres d'affaires sont les plus élevés pour les médicaments du système cardiovasculaire et du système nerveux central et sont répartis dans le même ordre qu'au niveau international.

Tableau I-1 Répartition des achats de médicaments par les pharmacies dans le monde en 2006 en millions de \$ selon les indications (d'après IMS Health 2008)

ACHAT DE MÉDICAMENTS PAR LES PHARMACIES DE DÉTAIL EN FRANCE			
Cardiovasculaire	5 390	Agents sanguins	1597
Système Nerveux Central	3 902	Dermatologie	669
Digestif/ Métabolisme	3 439	Organes sensoriels	548
Respiratoire	2 122	Agents de diagnostic	466
Anti-infectieux	2 282	Hormones systémiques	485
Musculo-squelettique	1 490	Divers	148
Antinéoplasique + Immuno	1 747	Solutions hospitalières	52
Génito- Urinaire + Hormones sexuelles	1 243	Parasitologie	49
		TOTAL	25 630

❖ La consommation des médicaments en Algérie

Les données relatives à la consommation ou à la vente de médicaments ne sont pas facilement disponibles. Les données concernant les chiffres d'affaires sont souvent plus facilement obtenues que les quantités fabriquées ou vendues en Algérie. Les données que nous avons pu récupérer sur les ventes sont représentées par unité vendue ce qui ne reflète pas exactement la consommation par tonnage, mais elles peuvent nous donner un aperçu sur le taux de consommation. Dans le tableau I.3 ci-dessous reproduit les ventes des médicaments par unité relative à l'an 2013 classé par classe thérapeutique.

Tableau I-2 vente médicament en Algérie en 2013

Classes Thérapeutique	Unités YEAR/2013
SYSTEME NERVEUX	134 049 616
APP DIGESTIF.METABOLISME	128 318 784
ANTIINFECTIEUX V GENERALE	101 763 256
APPAREIL RESPIRATOIRE	82 505 568
APPAREIL LOCO MOTEUR	61 476 136
APP. CARDIOVASCULAIRE	52 587 176
APP GENIT-URIN.HORM.SEX.	38 725 712
SANG.ORGANES HEMATOPOIET	38 365 308
DERMATOLOGIE	33 953 548
HORMONES	28 437 024
ORGANES DES SENS	25 711 742
AGENTS POUR DIAGNOSTIC	10 626 430
ANTIPARASITAIRES	1 916 650
DIVERS	1 339 915
ANTINEOPLAS..IMMUNOMODUL.	658 625
SOLUTIONS POUR HOPITAUX	11 247
Algérie Total	740 6 737

I.4) Les sources de produits pharmaceutiques dans l'environnement.

Les substances médicamenteuses ne se résument pas au simple médicament sous forme pharmaceutique que nous connaissons. On retrouve aussi sous ce terme les déchets de fabrication ainsi que les métabolites, identifiables ou non, produits au cours de la digestion dans notre organisme. C'est pourquoi les substances médicamenteuses ont des origines très diverses que nous allons présenter successivement.

La principale voie d'introduction des médicaments dans l'environnement se fait à travers leur consommation. A l'intérieur du corps, les substances actives des médicaments peuvent subir des changements structuraux et devenir d'autres substances appelées « métabolites ».

Une fois excrétés, les médicaments sont déversés dans l'environnement, principalement dans le milieu aquatique à travers les eaux usées. Dans l'environnement, ils

peuvent encore subir des dégradations et des réactions qui donnent lieu à des substances appelées « produits de transformation ». (ARRANZ RIVERA, ESTHER 2012)

Avec le développement des techniques analytiques, la quantification de ces substances est réalisable dans les divers compartiments environnementaux tels que les eaux usées urbaines, les boues des stations d'épuration, les effluents d'élevage, les sols amendés par ces produits, les eaux de surface, les eaux souterraines, les eaux potables et les eaux estuariennes

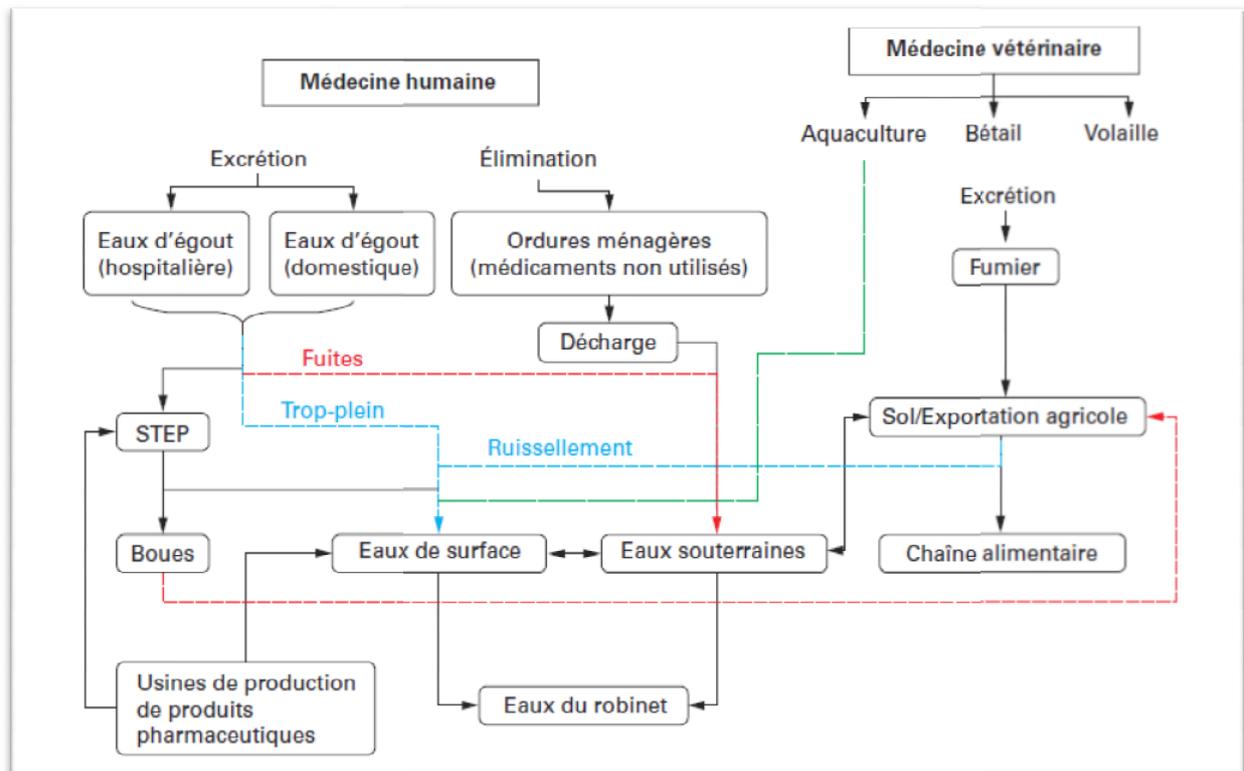


Figure I.2: Les différentes sources de contamination par les médicaments.

et côtières (Figure I.2). (Maude COLLETTE-BREGAND et al. 2009)

I.4.1) VOIES DE LIBÉRATION DES MÉDICAMENTS

Pour l'évaluation et la gestion des risques, il est nécessaire de connaître les différentes sources d'émission de médicaments dans l'environnement.

a. Consommation humaine

Les excréments humains, se retrouvent dans les eaux usées, puis dans les eaux de surface. Dans le meilleur des cas, au cours de leur parcours, ces eaux seront traitées au niveau

d'une station d'épuration (STEP). Une fois que les molécules sont libérées dans l'environnement, elles peuvent subir des processus de dégradation, d'hydrolyse, de photo-oxydation ou de conjugaison générant des produits de transformation. L'ensemble de ces molécules (molécules-mères, métabolites et produits de transformation), est appelé « résidus de médicaments » (Mechichi et Sayadi 2005)

b. L'évacuation des médicaments non utilisés

La deuxième voie la plus importante d'introduction de résidus de médicaments dans l'environnement l'élimination des médicaments non utilisés (MNU) (ou plutôt, leur mauvaise élimination.

Les raisons d'accumulation des MNU chez les particuliers sont principalement liées à une amélioration de l'état de santé du patient avant consommation complète des médicaments achetés, aux conditionnements (vente en quantité excessive), au dépassement de la date de péremption du médicament, à la mort du patient ou au changement de traitement .(Mechichi et Sayadi 2005)

Le moyen idéal d'élimination de MNU est l'incinération à haute température (vers 1.200°C) (Gray et al. 1999). Cette voie de destruction des médicaments nécessite la mise en place d'une structure et d'un processus spécifique assez coûteux (incinérateur pour produits toxiques) que nous retrouvons essentiellement dans les pays industrialisés.

Tableau I-3 : Pourcentage de médicaments utilisés complètement par rapport aux médicaments achetés. Pourcentage de médicaments non utilisés qui sont jetés avec les ordures ménagères, aux toilettes ou à l'égout, retournés à la pharmacie et ceux non jetés.!

	Suède	Royaume-Unis	Nouvelle Zélande	Etats-Unis	Kuwait
médicaments utilisés	70%	52.8%	Sans donnés	2,0 %	Sans donnés
ordures ménagères	3%	63.8%	51 %	54,0 %	76,5 %
aux toilettes ou à l'égout	0%	11.5%	19 %	35,4 %	11,2 %
retournés à	42%	21.8%	24 %	1,4 %	11,9 %

la pharmacie					
non jetés	55% (attendant la date de péremption)	3.5% non jetés ou enterrés dans le jardin	Sans donnés	7,2 %	Sans donnés
sources	(Persson, M. et al, 2009)	(Bound, J.P. et al 2006)	(Braund, R. et al 2009)	Kuspis et Krenzelok, 1996 ; cités par (Tong, et al 2011)	Abahussain et al., 2006 ; cités par Tong et al. 2011

c. Les déversements provenant de l'industrie

Les rejets des sites de fabrication sont régulés par des normes environnementales très globales, ne tenant pas compte de la libération de substances actives dans l'environnement. Globalement, dans une entreprise pharmaceutique, les rejets de substances médicamenteuses dans les eaux usées sont très faibles du fait du coût très élevé du principe actif.

Néanmoins, Une étude américaine estime que 1 à 5% du produit fini est rejeté par l'industrie pharmaceutique pendant le processus de fabrication

d. Les rejets des établissements de soins de santé et les hôpitaux

Les concentrations de résidus de médicaments dans les eaux usées des hôpitaux sont souvent plus élevées que dans les eaux usées municipales .A titre d'illustration, la pollution de 1.000 lits correspond à une ville de 10.000 habitants.(ARRANZ RIVERA, ESTHER 2012)

Néanmoins, la quantité totale est beaucoup plus faible car le nombre moyen de personnes hospitalisées est inférieur à 1% de la population totale. Les eaux usées hospitalières sont souvent rejetées aux égouts municipaux sans aucun traitement, parfois une chloration préalable est réalisée. (ARRANZ RIVERA, ESTHER 2012)

1.5) Devenir des résidus de médicaments dans l'environnement

1.5.1) Dégradation des médicaments dans les STEP

Les résidus de produits pharmaceutiques, présents dans les réseaux d'eaux usées domestiques, sont traités dans les stations d'épuration où ils sont partiellement éliminés. En plus des composés pharmaceutiques, on peut retrouver des produits de dégradation issus des processus de transformation métabolique. Ces métabolites sont généralement plus hydrosolubles et plus polaires, donc plus facilement excrétables par l'organisme. La conjugaison est un processus de biotransformation qui consiste à associer le composé parent à des entités fortement hydrosolubles et ainsi en faciliter l'excrétion. Ces métabolites conjugués peuvent être hydrolysés lors de l'étape de traitement biologique pour donner à nouveau naissance au composé actif. (Togola A. 2006)

Un certain nombre de composés pharmaceutiques sont par nature solubles dans l'eau, biodégradables et ont une demi-vie courte. En revanche, les composés comme le gemfibrozil, le diclofénac, le bézafibrate, les estrogènes EE2 et E2 ainsi que l'ibuprofène ont un log Kow élevé (3.94 à 4.77) montrant une affinité importante pour le sol et les sédiments (Beausse, 2004). Les anticancéreux comme le cyclophosphamide et l'ifosfamide ont été détectés à des niveaux moyens de 146 et 109 ng/l dans les effluents de centres hospitaliers avec des pointes pouvant atteindre 4 500 et 3 000 ng/l respectivement. Ces mêmes médicaments ont été retrouvés en sortie des STEP jusqu'à 2 900 ng/l pour l'ifosfamide (Steger-Hartmann T, Kümmerer K, et Hartmann A 1997) Le méthotrexate et la bléomycine ont aussi été retrouvés dans les eaux de rivières et les eaux potables, ce qui montre que ces médicaments ne sont pas ou peu dégradés par les stations d'épuration. (Kümmerer K et Al-Ahmad A 2004) .

Les molécules acides (aspirine, ibuprofène, kétoprofène, naproxène, diclofénac, indométacine) ayant un pKa compris entre 4.9 et 4.1, ainsi que les acides clofibrique, bézabibrate (pKa = 3.6) et gemfibrozil sont présents sous forme d'ions à pH neutre et ont une tendance faible à s'adsorber sur les phases solides. Pour les molécules hydrophobes comme l'éthinylestradiol EE2 (log Kow = 4.0), l'adsorption sur les sédiments joue un rôle majeur dans leur élimination des eaux usées. Comme la dégradation dans les boues n'est pas significative, EE2 apparaît dans les sédiments à des concentrations rapportées de 17 ng/g. Le diclofénac n'est significativement biodégradé que lorsque le temps de rétention sur les boues est d'au moins huit jours (Kreuzinger N et al. 1997). Par contre les données de (Metcalf C.D et al. 2003) , indiquent que le composé neutre carbamazépine est faiblement éliminé (moins de 10%) indépendamment du temps de rétention (Tableau I.4).



Tableau I-4: Concentrations en médicaments (en µg/l) en entrée et sortie dans différentes stations d'épuration.(Fent K, Weston A.A., et Caminada D 2006)

Composés	Entrée	Sortie	Elimination maximale (%)	Références
AINS, Analgésiques				
Aspirine	3,2	0,6	81	Ternes <i>et al.</i> (1999)
Naproxène	44,7	12,5	40 - 100	Metcalfe <i>et al.</i> (2003a)
	0,95	0,27	71 +/- 18	Quintana <i>et al.</i> (2005)
Diclofénac	3,0	2,5	17	Heberer (2002)
	2,8	1,9	23 +/- 30	Quintana <i>et al.</i> (2005)
Ibuprofène	3	n.r.	96	Buser <i>et al.</i> (1999)
	38,7	4	> 90	Metcalfe <i>et al.</i> (2003a)
	13,1 +/- 4	0 - 38	78 - 100	Lindqvist <i>et al.</i> (2005)
Kétoprofène	0,25-0,43	0,15-0,24	8 - 53	Taxe-Wuersch <i>et al.</i> (2005)
	2 +/- 0,6	0 - 1,25	51 - 100	Lindqvist <i>et al.</i> (2005)
Paracétamol	6,9	0	100	Roberts & Thomas (2005)
Dextropropoxyphène	0,03	0,06	0	Roberts & Thomas (2005)
Hypolipémiants				
Bézafibrate	2,6	0,24	91 +/- 4	Quintana <i>et al.</i> (2005)
	0,42 +/- 0,3	0 - 0,85	15 - 100	Lindqvist <i>et al.</i> (2005)
Gemfibrozil	0,7	1,3	n.r.	Metcalfe <i>et al.</i> (2003a)
	n.r.	n.r.	69	Ternes (1998)
Acide clofibrrique	0,15-0,25	0,15-0,25	0	Taxe-Wuersch <i>et al.</i> (2005)
	0,34	0	91	Roberts & Thomas (2005)
Neurotropes				
Carbamazépine	n.r.	n.r.	7 - 8	Ternes (1998)
	0,7	0,7	< 10	Metcalfe <i>et al.</i> (2003a)
Antinéoplasiques				
Ifosfamide	0,007-0,029	0,01- 0,43	0	Kümmerer <i>et al.</i> (1997)
Tamoxifène	0,15	0,20	0	Roberts & Thomas (2005)

Actuellement les substances pharmaceutiques fréquemment retrouvées (ou recherchées) dans les stations d'épuration sont les antibiotiques, les hypolipémiants, les AINS, les anticonvulsivants, les agents de contraste iodés, les bêta- bloquants et les contraceptifs.

1.5.2) Dégradation des médicaments dans l'environnement

La biodégradation intervenant dans le milieu naturel s'exerce de manière plus faible que celle qui a lieu dans les STEP. On note dans les eaux de rivière une biodégradation plus

importante qu'une photodégradation pour certaines molécules comme le kétoprofène, le propranolol, le gemfibrozil et l'ibuprofène (Togola A. 2006).

La dégradation se fait essentiellement par réaction photochimique directe ou indirecte. Les réactions de photodégradation par photolyse interviennent dans les phénomènes de biodégradation de manière significative pour des composés comme le naproxène et le diclofénac (Lin A.Y.C et Reinhard M 2005) .

I.5.3) Bioaccumulation des médicaments

Peu d'études sont menées sur la bioaccumulation de ces produits si on excepte le contrôle des substances actives chez les organismes traités aux antibiotiques en aquaculture puisque la capacité de bioaccumulation des antibiotiques dans les espèces aquacoles est avérée. La fluoxétine, la sertraline et leurs métabolites ont été retrouvés aux Etats –Unis dans des poissons issus d'élevage. Le tableau 3 montre les résultats des travaux de Brooks *et al.*, (2005) qui mettent en évidence une capacité de bioaccumulation de ces composés dans les tissus cérébraux et hépatiques.(Brooks B.W. et al. 2005)

Tableau I-5: capacité de bioaccumulation dans des poissons d'élevage (Brooks et al., 2005).

Substances pharmaceutiques et métabolites	Tissus cérébraux ng/g poids sec	Foie ng/g poids sec	Muscle ng/g poids sec
Fluoxétine	1.58 ± 0.74	1.34 ± 0.65	0.11 ± 0.03
Norfluoxétine	8.86 ± 5.9	10.27 ± 5.73	1.07 ± 0.41
Sertraline	4.27 ± 1.4	3.59 ± 1.67	0.34 ± 0.09
Desméthylsertraline	15.6 ± 14.3	12.94 ± 10.45	0.69 ± 0.59

I.6) Concentration des médicaments dans les eaux superficielles

En fonction des apports (STEP et autres), des phénomènes de dégradation (dans les stations et dans le milieu), les concentrations vont varier dans les écosystèmes aquatiques. Les AINS à la fois fortement consommés et relativement rémanents sont systématiquement retrouvés à des taux de l'ordre du µg.l⁻¹ (Koplín *et al.*, 2004 ; Ternes *et al.*, 2001) tableau I.6

Aux Etats-Unis, Kolpin *et al.* (2002) ont entrepris entre 1999 et 2000 un premier inventaire de la contamination des eaux de 139 rivières de 30 états. Parmi les 95 substances diverses qui étaient recherchées, 82 ont été retrouvées dans des eaux utilisées pour l'alimentation en eau potable(Kolpin D.W et al. 2002). En France, Togola *et al.* (2006) ont

décelé la présence de carbamazépine, diclofénac et paracétamol dans les eaux de l'Hérault, fleuve côtier de la Méditerranée.

Tableau I-6: Niveaux de présence des médicaments dans les eaux superficielles (en µg/l).

Classe thérapeutique	Molécules	Concentrations (µg/l) min-max ou médiane	Références
AINS	Ibuprofène	0.08-0.22 <0.002-0.146 <0.02-5.044 0.2-1.0	Bendz <i>et al.</i> (2005) Wiegel (2003) Ashton <i>et al.</i> (2004) Kolpin <i>et al.</i> (2002)
	Diclofénac	1.2 <0.002-0.069 <0.02-0.568	Buser <i>et al.</i> (1998) Wiegel (2004) Ashton <i>et al.</i> (2004)
	Kétoprofène	0.01-0.07 0.12	Bendz <i>et al.</i> (2005) Ternes (1998)
Analgésiques	Paracétamol	0.11	Kolpin <i>et al.</i> (2004)
	Dextropropoxyphène	<0.02-0.682	Ashton <i>et al.</i> (2004)
	Codéine	0.2-1.0	Kolpin <i>et al.</i> (2002)
Hypolipémiants	Gemfibrozil	0.001-0.17 <0.002-0.027 0.048-0.79 0.51	Bendz <i>et al.</i> (2005) Wiegel (2004) Kolpin <i>et al.</i> (2002) Ternes (1998)
	Ac.clofibrrique	0.55	Stumpf <i>et al.</i> (1996)
Anticonvulsivant	Carbamazépine	0.1-0.5 <0.03-0.14 1.1	Bendz <i>et al.</i> (2005) Wiegel (2004) Ternes (1998)
Bêtabloquants	Propranolol	0.01-0.215	Ashton <i>et al.</i> (2004)
Agents de contraste	Iopromide	0.09	Sacher <i>et al.</i> (2005)
	Iopamidol	0.18	Sacher <i>et al.</i> (2005)
Antibiotiques	Erythromycine	<0.01-1.022 0.1-1.7	Ashton <i>et al.</i> (2004) Kolpin <i>et al.</i> (2002)
	Triméthoprime	0.013-0.3 <0.01-0.042	Kolpin <i>et al.</i> (2002) Ashton <i>et al.</i> (2004)
	Sulfaméthoxazole	<0.05-0.239 0.15 (médiane)	Ashton <i>et al.</i> (2004) Kolpin <i>et al.</i> (2005)
	Chlortétracycline	0.42 (médiane)	Kolpin <i>et al.</i> (2005)
	Ciprofloxacine	0.02 (médiane)	Kolpin <i>et al.</i> (2005)
Antidépresseur	Fluoxétine	0.012	Kolpin <i>et al.</i> (2002)
Anxiolytique	Diazépam	0.06	Boyd <i>et al.</i> (2003)

I.7) Concentrations des médicaments dans les eaux souterraines

Dans certains cas il a été observé une contamination des nappes suite à la percolation des eaux de pluies *via* des déchetteries anciennes enfouies, ce qui a entraîné une

contamination des nappes profondes (Tauxe-Wuersch A. et al. 2005). Des composés comme la carbamazépine, faiblement dégradés dans la station d'épuration (moins de 10 %), résistent à l'étape de percolation (5 % de dégradation supplémentaire) et vont donc se retrouver dans la nappe où leur décroissance va rester très faible (moins de 30 % d'élimination en 100 jours). Les concentrations mesurées dans les nappes peuvent alors s'avérer non négligeables, puisque Kreuzinger *et al.* ont trouvé en 2004 des teneurs en carbamazépine variant entre 110 et 980 ng.l-1 pour des eaux traitées par percolation depuis plus de 75 jours.

I.8) Concentrations des médicaments dans les eaux estuariennes et côtières

La littérature sur les niveaux de présence des médicaments dans les eaux estuariennes et marines est beaucoup plus limitée. La variabilité des eaux en fonction des conditions hydroclimatiques, la dilution des apports côtiers nécessitant des méthodes d'analyses des traces (de l'ordre du ng/l), l'identification des compartiments environnementaux cibles sont autant de difficultés limitant les recherches. Toutefois Thomas et Hilton (2004) ont décelé des teneurs élevées en ibuprofène dans l'estuaire de la Tamise (928 ng/l) et de la Tyne (755 ng/l), ainsi que la contamination par d'autres molécules comme le tamoxifène (27 à 712 ng/l), le propranolol (35 à 107 ng/l), et le triméthoprime (4 à 19 ng/l) (Thomas K.V et Hilton M.J 2004).

En Mer du Nord, Weigel (2003) a trouvé des concentrations d'acide clofibrique comprises entre 0.01 et 1.35 ng/l dans les eaux côtières de salinité supérieure à 30 ‰ et non décelables dans la partie centrale de la mer du Nord (Weigel S 2003). D'autres études en mer du Nord ont permis de détecter l'acide clofibrique à des concentrations variant de 0.5 à 7.8 ng/l (Buser H.-R et Müller M.D., 1998).

En Méditerranée, en 2006, au niveau de la calanque de Cortiou, émissaire des effluents de la STEP de Marseille (1.3 million équivalent-habitants), une campagne de mesures effectuée par l'Université de Bordeaux a montré de très fortes teneurs aussi bien pour les composés les plus dégradables dans les stations d'épuration (aspirine, ibuprofène, caféine, paracétamol) que pour les composés les plus persistants (diclofénac, kétoprofène). La concentration la plus forte est relevée pour le paracétamol avec 250 µg par litre d'eau de mer à quelques centaines de mètres du rejet (Tableau I.7). Ces chiffres élevés sont dus à l'absence de traitement biologique secondaire dans cette STEP qui devait être mise aux normes en 2007.

Tableau I-7 Concentrations de médicaments (en µg/l) mesurées dans l'eau de mer dans la calanque de Cortiou près de Marseille (Togola, 2006).

Composés	Concentration µg/l
Paracétamol	250
Aspirine	8.30
Carbamazépine	0.044
Gemfibrozil	0.089

I.9) Concentrations des médicaments dans les sédiments

Les données mesurées dans ce compartiment sont quasi inexistantes. Petrovic *et al.* (2001), dans le cadre d'une étude de la distribution du 17 bêta-estradiol (E2) en rivière, montrent que le sédiment du lit des rivières joue le rôle de réservoir environnemental pour E2, EE2 et l'estrone (E1) en raison de la faible polarité de ces composés (log kow entre 2.5 et 5), l'adsorption apparaît être un processus cumulatif dans cette couche sédimentaire. On trouve également quelques données sur des substances antiparasitaires notamment l'ivermectine, dans le sédiment des bassins d'aquaculture, phénomène lié à la lipophilie élevée de ce produit., spécialement en conditions anaérobiques (Petrovic M et al. 2001).

I.10) Risques liés à la présence de produits pharmaceutiques dans l'environnement

Le risque potentiel associé à la présence de produits pharmaceutiques à de faibles concentrations dans des milieux aquatiques est actuellement au cœur des débats. Dans le milieu aquatique, sauf pour les hormones stéroïdiennes, aucune étude in situ permettant d'évaluer objectivement le rôle de la présence de médicaments sur des perturbations d'organismes ou de communautés n'est actuellement disponible ; néanmoins, il ne peut être exclu, sur la base des connaissances actuelles, qu'à long terme, la présence continue de molécules pharmaceutiques dans les écosystèmes aquatiques et terrestres ne soit source de danger. (GARRIC .J et FERRARI .B 2005)

La quantité d'information disponible sur les effets toxiques est en augmentation mais elle reste très modeste. Il y a des études sur les antibiotiques, le diclofénac, l'ibuprofène, et la carbamazépine, mais avec des concentrations plus élevées que celles observées dans les effluents des usines d'épuration.

Les composés pharmaceutiques sont déversés de façon continue dans l'environnement et les organismes sont donc exposés à de faibles quantités sur le long terme. Bien que ces substances soient retrouvées dans l'environnement aquatique à des concentrations très faibles, bien au-dessous des doses thérapeutiques utilisées elles paraissent néanmoins suffisantes pour engendrer des effets adverses globaux ou spécifiques à un niveau cellulaire ou moléculaire (perturbation des mécanismes biochimiques, altération du patrimoine génétique...)(ZUCCATO .E et al. 2000)

Les résidus d'antibiotiques dans l'environnement sont suspectés d'inciter les résistances dans les souches bactériennes causant une grave menace pour la santé publique, sachant qu'il y a de plus en plus d'infections ne pouvant être traitées par un antidote connu à l'heure actuelle. Cependant, un risque potentiel pour l'environnement ne peut être encore évalué, étant donné le très peu d'informations disponibles sur le lien de causalité entre l'événement de bactéries résistantes et les antibiotiques que se retrouvent dans l'environnement à de très faibles concentrations biotiques.(HIRSCH .R et al. 1999)

Les hormones, naturelles ou synthétiques, sont connues pour causer des effets néfastes sur la santé dans les organismes aquatiques déjà à de très faibles concentrations de 0,1 à 0,5 ng/L. De plus, des travaux ont montré que les niveaux d'activité oestrogénique mesurés dans les sédiments pouvaient être jusqu'aux 748 fois supérieurs à ceux mesurés dans les eaux de surface du même site, confirmant la capacité d'accumulation de ces molécules dans les sédiments. (LANGE .R. et al. 2011)

Le tableau suivant donne la toxicité de certains composés pharmaceutiques

Tableau I-8 :Données de toxicité aiguë. (thèse Togola)

Composés	Espèce cible	Famille	CL 50	Référence
Carbamazépine	<i>Chironomus sp.</i>	Insecte	> 4 mg.l-1	(Nentwig et al2004)
	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	Crustacé	77,7 mg.l-1	(Ferrari et al.,2003)
Diazépam	<i>Artemia sp.</i>	Insecte	12,2 mg.l-1	(Nunes et al.,2006).
Diclofénac	<i>Danio rerio</i>	Poisson	480 µg.l-1	Dietrich et al.,2002)
Aspirine	<i>Daphnia magna</i>	Crustacé	118 mg.l-1	(Ferrari et al.,2003)
Paracétamol	<i>Daphnia magna</i>	Crustacé	50 mg.l-1	(Ferrari et al.,2003)

(La CL_{50} est la concentration létale qui provoque 50% de mortalité dans la population d'organismes étudiée, pendant un temps donné, par administration unique).

La toxicité chronique correspond à une exposition quotidienne ou à une ingestion répétée de faibles doses de médicaments pendant un temps plus ou moins long. Une des premières études sur le poisson a été appliquée à la truite (*Oncorhynchus mykiss*), en exposant les organismes par l'eau au diclofénac (Schwaiger et al., 2004). Cette étude a montré que, au-dessus de $1 \mu\text{g.l}^{-1}$, quatre semaines d'exposition entraînent les premières altérations histopathologiques (au niveau des reins et des branchies) allant jusqu'à une dégradation de la fonctionnalité de ces organes (Hallare et al., 2004). (Thèse TOGOLA)

En effet, les effets toxiques du diclofénac (toxicité cellulaire, génotoxicité, effets oestrogènes) sur la faune aquatique ont été mis en avant pour des teneurs inférieures à $1 \mu\text{g/l}$ (Triebkorn *et al.*, 2007). De plus, le diclofénac peut présenter des effets synergiques avec d'autres composés pharmaceutiques, comme l'ibuprofène, l'acide acétylsalicylique ou le naproxène (Cleuvers *et al.*, 2004). (Bulletin veille scientifique affsset 9)

I.11) Conclusion

Les améliorations des performances des techniques analytiques ces dernières années, permettent aujourd'hui de rendre émergentes des problématiques qui sont peut-être anciennes. Toutefois, étant donné le nombre considérable de substances détectées, il est important de prendre cette problématique en considération. La maîtrise de leur présence, leur transformation, et le devenir des produits pharmaceutiques dans l'environnement sont des défis importants.

La surveillance des milieux implique donc l'analyse des médicaments et de leurs métabolites. Elle permet d'établir la spécificité du problème. Les médicaments de très nombreuses classes thérapeutiques ont déjà été détectés et mesurés grâce à des méthodes de plus en plus précises et dont les limites de détection ont été repoussées à des niveaux très satisfaisants. Néanmoins les métabolites, en général beaucoup plus hydrophiles que les molécules-mères, sont plus difficiles à extraire et sont très peu étudiés. Il existe donc vraisemblablement une sous-estimation de l'évaluation des quantités présentes dans les eaux et des risques correspondants pour l'environnement et pour l'homme.



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ARRANZ RIVERA, ESTHER. 2012. « EVALUATION DE L'IMPACT ENVIRONNEMENTAL DE L'IBUPROFÈNE ET DU DICLOFÉNAC DANS LE MILIEU AQUATIQUE ».
- Bound, J.P. et al. 2006. « Household disposal of pharmaceuticals and perception of risk to the environment ».
- Braund, R. et al. 2009. « Disposal practices for unused medications in New Zealand ».
- Brooks B.W., Chambliss C.K, Stanley J.K, Ramirez A., Banks K.E., Johnson R.D, et Lewis R.J. 2005. « Determination of select antidepressant in fish from an effluent-dominated stream. Environ. »
- Buser H.-R, et Müller M.D.,. 1998. « Occurrence of the pharmaceutical drug clofibric acid and the herbicide Mecoprop in various Swiss lakes and the North Sea. »
- Fent K, Weston A.A., et Caminada D. 2006. « Ecotoxicology of human pharmaceuticals ».
- GARRIC .J, et FERRARI .B. 2005. « Les substances pharmaceutiques dans les milieux aquatiques. Niveaux d'exposition et effet biologique ».
- HIRSCH .R, TERNES .T, HABERER .K, et KRATZ .K.L. 1999. « Occurrence of antibiotics in the aquatic environment ».
- Jacques DANGOUMAU. 2006. « PHARMACOLOGIE GÉNÉRALE ».
- Kolpin D.W, Furlong E.T, Meyer M.T, Thurman E.M, Zaugg S.D, Barber B.L, et Buxton H.T. 2002. « Pharmaceuticals, hormones, and others organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999-2000: a national reconnaissance. Environ. »
- Kreuzinger N, Clara M, Strenn B, et Vogel B. 1997. « Investigation on the behaviour of selected pharmaceuticals in the groundwater after infiltration of treated wastewater. »
- Kümmerer K, et Al-Ahmad A. 2004. « Biodegradability of the anti-tumour agents 5-fluorouracil, cytarabine and gemcitabine: impact of the chemical structure and synergistic toxicity with hospital effluents. »
- Lin A.Y.C, et Reinhard M. 2005. « Photodegradation of common environmental pharmaceuticals and estrogens in river water. Environ. »
- Maude COLLETTE-BREGAND, Alice JAMES,, Catherine MUNSHY, et Gilles BOCQUENÉ. 2009. « Contamination des milieux aquatiques par les substances pharmaceutiques et cosmétiques ».
- Mechichi, Tahar, et Sami Sayadi. 2005. « Evaluating Process Imbalance of Anaerobic Digestion of Olive Mill Wastewaters ». *Process Biochemistry* 40 (1): 139-145. doi:10.1016/j.procbio.2003.11.050.
- Metcalf C.D, Koenig B.G, Bennie D.T, Servos M, Ternes T.A, et Hirsch R. 2003. « Occurrence of neutral and acidic drugs in the effluents of Canadian sewage treatment plants. »
- Persson, M. et al.,. 2009. « Handling of unused prescription drugs - knowledge, behaviour and attitude among Swedish people. Environment international ».
- Petrovic M, Eljarrat E, López de Alda M.J, Barceló D.,, et Petrovic M. 2001. « Analysis and environmental levels of endocrine-disrupting compounds in freshwater sediments. »
- Steger-Hartmann T, Kümmerer K, et Hartmann A. 1997. « Biological Degradation of Cyclophosphamide and Its Occurrence in Sewage Water. »
- Taxe-Wuersch A., De Alencastro L.F, Grandjean D, et Tarradellas J. 2005. « Occurrence of several acidic drugs in sewage treatment plants in Switzerland and risk assessment. »



- Thomas K.V, et Hilton M.J. 2004. « The occurrence of selected human pharmaceutical compounds in UK estuaries. »
- Togola A. 2006. « Présence et devenir des substances pharmaceutiques dans les écosystèmes aquatiques ».
- Weigel S. 2003. « Occurrence, distribution and fate of pharmaceuticals and further polar contaminants in the marine environment. »
- ZUCCATO .E, CALAMARI .D., NATANGELO .M, et FANELLI .R. 2000. « Presence of therapeutic drugs in the environment. »



CHAPITRE.II. Les Techniques analytiques développées

Introduction

Les premières mesures de composés ont été développées dans un premier temps dans le domaine industriel, pour suivre la pureté des composés lors de leur fabrication, et dans le domaine biomédical, pour suivre les concentrations en composés au cours des thérapies ou en cas d'empoisonnement. Le développement de dosages dans des matrices de plus en plus complexes, à des concentrations de plus en plus faibles a nécessité l'utilisation de techniques de pointe, utilisant les dernières technologies disponibles. Les applications médicales comme environnementales ont entraîné la miniaturisation et l'automatisation des analyses. Le chapitre suivant s'attache à présenter les principales techniques employées pour ces mesures, leur spécificité, leurs avantages et leurs inconvénients, aussi bien en ce qui concerne les techniques d'extraction que les techniques d'analyse.

II.1) Techniques d'extraction

Le procédé d'extraction est basé sur la différence de solubilités des composés d'un mélange dans un solvant. Le mélange peut être solide ou liquide et le solvant liquide ou fluide supercritique.(Petko Ivanov PENCHEV 2010)

Les techniques d'extraction ont évolué, de l'extraction liquide-liquide, fastidieuse et encombrante, vers des techniques d'extraction liquide-solide : l'extraction sur cartouche progressivement miniaturisée et automatisée et les techniques dites de micro-extraction, telles que la micro-extraction en phase liquide et la micro-extraction en phase solide. Dernièrement, de nouvelles technologies ont été développées, concernant l'extraction passive des composés du milieu.(Anne TOGOLA 2006)

Les Techniques analytiques développées

II.1.1) Extraction liquide-liquide

L'extraction liquide-liquide est une des techniques d'extraction les plus employées jusqu'alors, surtout dans le domaine biomédical, pour les dosages dans les matrices biologiques liquides : plasma, sang, urine... (Anne TOGOLA 2006)

Cette technique permet d'extraire les composés d'une matrice aqueuse vers un solvant organique non miscible à l'eau par agitation dans une ampoule à décanter. Cette technique, très couramment utilisée, est certes simple à mettre en œuvre mais ne permet pas une automatisation de l'extraction et est très consommatrice de solvants organiques. De plus, l'extraction liquide-liquide induit de nombreuses manipulations (agitation, reconcentration, évaporation), pouvant entraîner de faibles rendements par pertes de composés et des risques de contamination de l'échantillon. (Alpendurada, M.F 2000)

II.1.2) Micro-Extraction en Phase Liquide (LPME)

Adaptée de l'extraction liquide-liquide, cette nouvelle technique se décline selon 2 axes :

- Technique de la microgoutte (single liquid drop) : une goutte de phase organique est maintenue grâce à une seringue dans un grand volume d'échantillon aqueux. Après extraction, la goutte organique peut être directement analysée. (Ma, M et al. 2006)
- Technique de la membrane à liquide non supporté (unsupported liquid membrane) : une phase aqueuse est séparée de la phase aqueuse donneuse par une couche de solvant organique. Les analytes transitent de l'échantillon (aqueux) vers la phase réceptrice (aqueuse) par l'intermédiaire d'une phase organique déposée entre les deux. (Anne TOGOLA 2006)
- Technique de membrane à liquide supporté (supported liquid membrane) : elle repose sur le même principe que la précédente mais les différentes phases sont physiquement séparées par une membrane polymérique poreuse, sous la forme d'un film ou d'une fibre creuse. L'échantillon est en flux continu, la phase aqueuse réceptrice peut être stagnante ou non et la phase organique est stagnante. (Anne TOGOLA 2006)

II.1.3) Extraction en phase solide (SPE : Solid Phase extraction)

L'extraction en phase solide permet d'extraire les composés d'intérêts notamment les résidus pharmaceutiques, de matrices liquides par adsorption des composés sur une phase. Cette opération met en jeu un solvant et une matrice solide qui, le plus souvent, se présente sous forme de minces disques plats (47 et 90 mm) ou de petites cartouches cylindriques (volume généralement ≤ 6 mL). Elle consiste en un passage de l'échantillon à travers le support solide en utilisant l'écoulement par gravité, le vide ou à l'aide de la poussée d'une seringue. Après lavage, les molécules cibles sont ensuite éluées hors de la cartouche à l'aide d'un solvant dont l'affinité avec les molécules adsorbées est suffisante pour les décrocher de la phase.

L'intérêt principal de cette technique d'extraction est la reconcentration des composés d'intérêt d'un volume initial pouvant aller jusqu'à plusieurs litres d'eau dans un extrait organique de quelques millilitres de solvant. .

Cette technique a été développée à la fois dans le domaine biomédical, permettant une automatisation des analyses mais aussi dans le domaine environnemental, pour pouvoir traiter des volumes d'échantillons plus importants, ce qui est nécessaire pour les eaux naturelles montrant des teneurs de l'ordre du ng.l⁻¹ au µg.l⁻¹. (Anne TOGOLA 2006)

a. Principales étapes d'extraction en phase solide

Une méthode SPE est composée généralement de 4 étapes successives telles que le montre la figure suivante:



Les Techniques analytiques développées

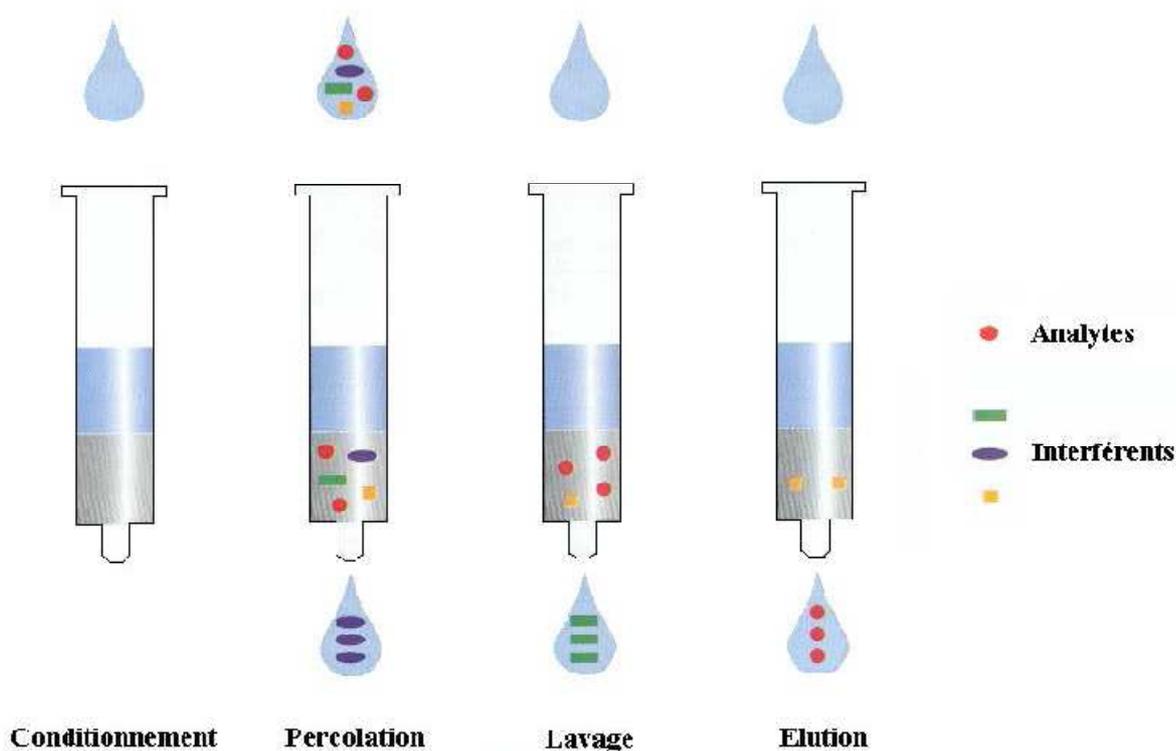


Figure II.1: Illustration des principales étapes d'une extraction liquide/solide sur cartouche

- **le conditionnement:** il correspond au passage d'un solvant approprié pour mouiller la cartouche. Cette étape a pour but d'activer les sites de rétention, siège des interactions moléculaires et d'éliminer l'air et les impuretés éventuelles présentes sur la cartouche. Il est recommandé de ne pas sécher la cartouche avant l'étape suivante, afin d'assurer une bonne rétention des solutés.
- **le dépôt :** il correspond à la percolation de l'échantillon sur le support. Le but est de provoquer une rétention quantitative des analytes d'intérêts sur la phase stationnaire. La vitesse de passage doit être suffisamment faible pour assurer la rétention des solutés. La plupart du temps pendant cette étape, les solutés sont concentrés sur l'adsorbant, certains composants de la matrice peuvent être retenus, eux aussi, sur le support, et d'autres passer à travers.
- **le lavage:** il correspond au passage de solvants appropriés pour éliminer les composants de la matrice qui ont pu être retenus sur le support, mais sans affecter la rétention des solutés. Ces solvants doivent donc avoir une faible force d'éluion par rapport aux solutés. Le séchage de la cartouche lors de cette étape peut être envisagé, spécialement dans le cas de matrices aqueuses, afin d'éliminer les traces d'eau du support. Cette étape améliore le rendement d'extraction.
 - **L'éluion:** elle correspond à l'éluion spécifique des solutés à l'aide d'un solvant approprié, tout en évitant l'éluion des composants de la matrice qui seraient encore retenus sur le support. Le volume de solvant doit être optimisé de manière à éluer l'intégralité de la quantité de soluté retenu sur le support tout en limitant au maximum

la dilution. La vitesse de passage du solvant doit être ajustée de manière à assurer l'élution efficace des solutés.

Remarque

L'extraction des composés pharmaceutiques en phase solide est précédée d'une étape de filtration des eaux sur filtre en fibre de verre GFC 0,45 µm pour éliminer les matières en suspension et éviter ainsi le colmatage des cartouches

- Le volume d'eau généralement utilisé pour extraire les résidus pharmaceutiques des effluents des STEP est de 500 ml.
- L'ajustement du pH s'effectue en fonction des classes chimiques extraites. Pour les composés pharmaceutiques acides comme les AINS tels que le Diclofénac, Ibuprofène, paracétamol--- etc, l'extraction se fait après acidification des eaux à pH 2 ou 3 avec de l'acide chlorhydrique

II.1.4) Micro-Extraction en Phase Solide (SPME : Solid Phase Micro-Extraction)

La micro-extraction en phase solide est une technique qui consiste en l'adsorption ou l'absorption des composés sur une fibre, puis à leur désorption, directement dans l'injecteur d'un chromatographe en phase gazeuse ou par l'intermédiaire d'une chambre de vaporisation pour la chromatographie en phase liquide. (Anne TOGOLA 2006)

La SPME est une méthode d'extraction sans solvant, automatisable et sensible du fait de sa capacité à concentrer les composés et de sa méthode d'injection (limites de détection de l'ordre du ng.L-1). Elle permet de réduire la durée de l'analyse de manière significative en combinant l'extraction, la concentration et l'injection dans un chromatographe en un processus simple. Son coût est également réduit de par la faible verrerie nécessaire et la réutilisation d'une même fibre pour plusieurs échantillons.

II.2) Techniques d'analyses

Associés à la chromatographie en phase gazeuse (CPG) ou à la chromatographie en phase liquide haute performance (HPLC) en tant que techniques de séparation, il existe de nombreux types de détecteurs pouvant permettre la détection des substances pharmaceutiques dans les échantillons environnementaux. On peut considérer les techniques spectroscopiques

(Ultraviolet, détecteur à barrette de diode, spectrofluorimétrie ...) mais aussi, actuellement en plein essor, les techniques de spectrométrie de masse, simple ou en tandem.

II.2.1) Séparation par Chromatographie Liquide Haute Performance

La chromatographie en phase liquide à haute performance (l'abréviation anglaise HPLC - High Performance Liquid Chromatography est plus fréquemment utilisé) est une technique de séparation analytique basée sur l'hydrophobicité des molécules d'un composé ou d'un mélange de composés. L'échantillon à analyser est poussé par un éluant liquide (appelée aussi phase mobile) dans une colonne remplie d'une phase stationnaire composée de grains solides très fins. Le débit d'éluant est assuré par une pompe à haute pression. Dans la colonne, les divers composés de l'échantillon sont séparés l'un de l'autre en raison de leurs diverses affinités à l'égard des deux phases – stationnaire et mobile. A la sortie de la colonne les composés sont détectés à l'aide d'un détecteur (pouvant être UV, IR etc.).(Petko Ivanov PENCHEV 2010)

Le schéma (fig. II.1.)Présente le principe général de la méthode.

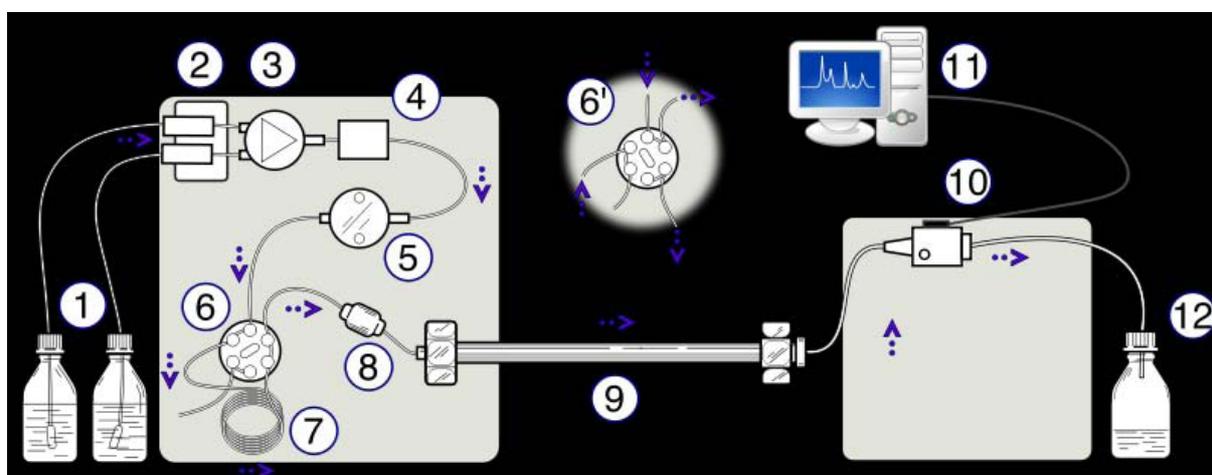


Figure II.2 Schéma principal de la chromatographie en phase liquide à haute performance.

mobile (ou éluant), 5 - Pompe à haute pression, 6 - Vanne d'injection en position "inject", 6' - Vanne d'injection en position "load", 7 - Boucle d'injection de l'échantillon, 8 – Précolonne (éventuelle), 9 - Colonne analytique, 10 – Détecteur, 11 - Acquisition du signal, 12 -Décharge déchets



Figure II.3: photo HPLC

II.2.2) Chromatographie en phase gazeuse

Comme l'HPLC, la chromatographie en phase gazeuse (CPG) est une technique permettant de séparer les composés d'un mélange. Elle s'applique principalement aux composés gazeux ou susceptibles d'être vaporisés par chauffage sans décomposition. La différence principale par rapport à l'HPLC vient du fait que dans la CPG la phase mobile est gazeuse. Le mélange à analyser est vaporisé à l'entrée de la colonne. La phase stationnaire dans la colonne peut être solide ou liquide. Le mélange est transporté à travers celle-ci à l'aide d'un gaz porteur (ou gaz vecteur). Les différentes molécules du mélange se séparent et sortent de la colonne les unes après les autres après un certain laps de temps dépendant de l'affinité de la phase stationnaire avec ces molécules. A la sortie de la colonne les composés rencontrent un élément essentiel - le détecteur. Il évalue en continu la quantité de chacun des constituants séparés au sein du gaz porteur grâce à la mesure de différentes propriétés physiques du mélange gazeux et envoie un signal électronique vers un enregistreur.

Le schéma principal de la CPG est présenté sur la figure II.2.

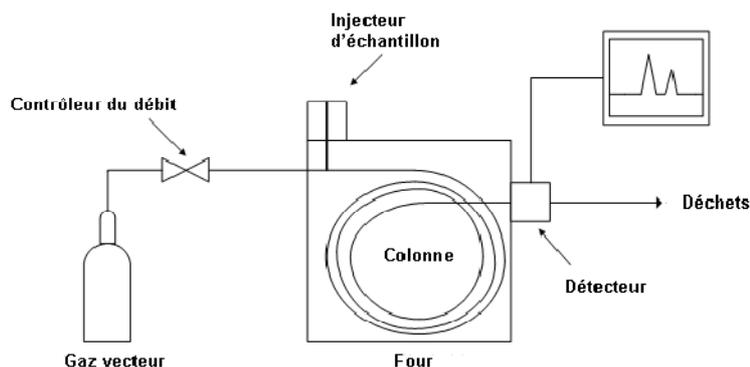


Figure II.4 : Schéma simplifié de la chromatographie en phase gazeuse

II.2.3) Spectrophotométrie

Parmi les nombreuses méthodes instrumentales utilisées pour déterminer la concentration d'une espèce chimique en solution, les méthodes les plus courantes sont celles basées sur la mesure de l'intensité d'absorption ou d'émission (spectrophotométrie) d'un rayonnement électromagnétique par les espèces à doser. Les rayonnements les plus souvent utilisés sont l'ultraviolet (UV), la lumière visible et l'infrarouge (IR). Le domaine du visible et de l'UV a été abondamment étudié et ce depuis longtemps. Mais s'il est indispensable pour une approche expérimentale de la nature de la liaison chimique, il est pauvre en information structurale. Son emploi est de plus en plus réservé à l'analyse quantitative via la loi de Beer-Lambert.



Figure II.5 photo du spectrophotomètre

a. Principe

Soit un faisceau parallèle de lumière monochromatique (de longueur d'onde !) d'intensité P_0 traversant une solution absorbante de concentration C sur une longueur de cuve de 1 cm. L'intensité du faisceau émergent est P . On définit la transmittance par:

$$T = \frac{I}{I_0}$$

T : transmittance .

I : intensité de la lumière transmise.

I_0 : intensité initiale

On définit l'absorbance de la façon suivante :

$$A = \text{Log}\left(\frac{I_0}{I}\right)$$

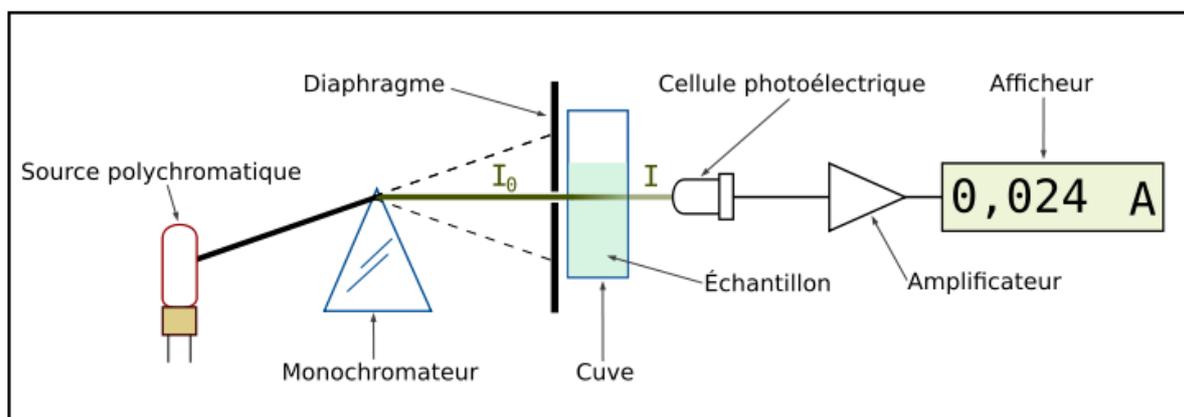


Figure II.6 Schéma de principe du spectrophotomètre UV-visible monofaisceau

Source : www.wikipédia.com

b. Détection par spectrométrie de masse simple

Un spectromètre de masse, initialement conçu par le britannique Joseph John Thomson comprend quatre parties à savoir:

- **Le système d'introduction de l'échantillon** (en l'occurrence le système chromatographique liquide ou gazeux)
- **Une source d'ionisation:** elle consiste à vaporiser les molécules introduites et à les ioniser. Une source d'ionisation peut être utilisée soit en mode positif pour étudier les ions positifs, soit en mode négatif pour étudier les ions négatifs. Plusieurs type de sources existent et sont utilisées en fonction du résultat recherché et des molécules analysées. Toutefois, la technique d'ionisation la plus largement utilisée est l'ionisation par impact électronique : Des électrons émis par un filament chauffé (tungstène ou rhénium, le plus souvent) et accélérés par une différence de potentiel de 70 V, ce qui leur confère une énergie cinétique de 70 eV rencontrent les analytes présents sous forme gazeuse provoquant ainsi leur ionisation
- **Un analyseur :** L'analyseur sépare ensuite les ions produits par la source en fonction de leur rapport masse sur charge (m/z) grâce à un champ électrique et/ou magnétique. Les analyseurs les plus courants sont le quadripôle, l'analyseur à temps de vol et le piège ionique.
- **Le détecteur et système de traitement :** le détecteur transforme les ions en signal électrique. Plus les ions sont nombreux, plus le courant est important. De plus, le détecteur amplifie le signal obtenu pour qu'il puisse être traité informatiquement.

Le résultat obtenu est un spectre de masse représentant les rapports m/z des ions détectés selon l'axe des abscisses et l'abondance relative de ces ions selon l'axe des ordonnées.

Remarque

La spectrométrie de masse permet l'identification et la quantification des analystes. Elle est actuellement le mode de détection le plus utilisé dans les études environnementales.



Référence bibliographiques

- Alpendurada, M.F. 2000. « a promising technique for sample preparation in environmental analysis ».
- Anne TOGOLA. 2006. « PRESENCE ET DEVENIR DES SUBSTANCES PHARMACEUTIQUES DANS LES ECOSYSTEMES AQUATIQUES ».
- Ma, M, Kang, S, Zhao, Q, Chen ,B, et Yao ,S. 2006. « Liquid-phase microextraction combined with HPLC for the determination of local anaesthetics in human urine. »
- Petko Ivanov PENCHEV. 2010. « Étude des procédés d'extraction et de purification de produits bioactifs à partir de plantes par couplage de techniques séparatives à basses et hautes pressions ».



CHAPITRE.III. Procédés d'élimination des résidus pharmaceutiques dans les stations D'épuration

Seul l'ajout d'une étape de traitement supplémentaire permettra aux STEP communales d'améliorer leur taux d'élimination des micropolluants dont les résidus pharmaceutiques. Pour conditionner l'eau potable ou traiter les eaux usées urbaines et les eaux industrielles, on utilise déjà divers procédés afin d'éliminer des substances ou des groupes de substances spécifiques. Ces procédés se répartissent dans quatre catégories en fonction de leur mode d'action:

> *Adsorption*: On met les eaux usées en contact avec un adsorbant doté d'une grande superficie, soit en leur ajoutant une dose d'adsorbant soit en les faisant passer dans un récipient rempli d'adsorbant. Les composants s'agglutinent à la surface de l'adsorbant. Celui-ci se saturant progressivement, il doit être périodiquement enlevé et subir un traitement. Le charbon actif est l'adsorbant à privilégier pour éliminer les composés traces.

> *Activité biologique*: Dans les procédés biologiques, les composants des eaux usées sont dégradés ou transformés par des micro-organismes. On ne connaît en général pas les produits de ce processus. Les procédés biologiques ne conviennent pas, ou alors uniquement dans des cas particuliers, pour assurer une élimination supplémentaire de ces substances.

> *Oxydation*: Les substances sont oxydées, c'est-à-dire que leur structure chimique est modifiée par l'adjonction d'un oxydant dans le flux d'eaux usées. En principe, les substances initiales perdent ainsi leurs propriétés actives, mais se transforment le plus souvent en un produit que l'on ne connaît pas. Les procédés par oxydation comprennent l'ozonation, la chloration, l'oxydation avancée (AOP), la photolyse et le recours au ferrate.

> *Action physique*: Les procédés physiques comprennent avant tout la filtration (nanofiltration et osmose inverse). Les eaux usées traversent un filtre qui retient les composants en raison de leur taille (ou de leur charge électrique). Le rétentat, dans lequel les polluants sont concentrés, doit subir un traitement ultérieur. (Luis Fernando, DELGADO ZAMBRANO, et Claire ALBASI 2009)

III.1) Les techniques avancées de traitement des eaux usées

III.1.1) Procédés membranaires

Les membranes poreuses opposent une résistance au passage des éléments en fonction de leur taille. Les procédés membranaires sont repartis en 4 catégories selon leur seuil de coupure : microfiltration de 1 à 100 μm (MF), ultrafiltration de 1 à 0.1 μm (UF), nano-



filtration de 10 à 100 nm (NF) et enfin osmose inverse de 1 à 10 nm (Sophie Besnault et Samuel Martin 2011).

a. Microfiltration, ultrafiltration

Les membranes de microfiltration ne donnent pas lieu à des études poussées pour leur utilisation propre. En effet, leur utilisation est privilégiée pour protéger des ouvrages plus sensibles comme des lampes UV et des membranes d'osmose inverse. Elles limitent le passage des matières en suspension sans action notable sur les micropolluants dissous dont la taille est inférieure à leur seuil de coupure (rendements inférieurs à 30 % dans la plupart des cas)(Sophie Besnault et al, 2011).

L'efficacité du traitement repose alors essentiellement sur l'association avec les matières particulaires en suspension (phénomène de sorption) (GOMEZ M. et al, 2007).

Les composés pharmaceutiques tels que les anti-inflammatoires et les antibiotiques sont faiblement éliminés. Pour les 13 substances pharmaceutiques étudiées par (Snyder *et al* 2007), le taux d'éliminations était inférieur à 5% à l'exception du diazépam retenu à 89%. Les alkylphénols sont retenus à hauteur de 60 à 80% (CHOUBERT J.-M et al, 2011).

b. Nano-filtration

Utilisée à l'origine dans le cadre du traitement de l'eau potable pour protéger la santé de l'être humain, la nano filtration (NF) fait l'objet aujourd'hui d'études pour son utilisation dans le traitement des eaux usées, dans un objectif d'élimination des micropolluants. L'efficacité de la NF dépend de plusieurs facteurs, par exemple, les propriétés de la membrane (porosité, charge membranaire...), les caractéristiques des polluants à filtrer (poids moléculaire, taille, charge électrique...) et les caractéristiques physico-chimiques des effluents (pH, présence des substances organiques ou inorganiques...) (DUDZIAK M et al, 2009).

c. Osmose inverse

L'osmose inverse est capable d'éliminer presque tous les composés avec des rendements de 90 à 100 % jusqu'à un niveau très faible de rejet, non détectable (Snyder *et al.*, 2007). Le bisphenol A (> 96 %) (LEE J. et al, 2008), les antibiotiques (SOULIER C et al.



2011) et la plupart des pesticides sont stoppés par ce procédé. Il semble même que l'osmose inverse arrête les bromates et les ions Na^+ et Cl^- (> 85 %) si la température est favorable (à cause de son influence sur la solubilité). La plupart des métaux sont également retenus à plus de 70 % (CHOUBERT J.-M et al, 2011), de même que les bêtabloquants, excepté l'oxprenolol (SOULIER C. et al. 2011).

Le tableau 3 permet de comparer les rendements d'élimination par familles de molécules pour les procédés membranaires.

Tableau III-1: Tableau de synthèse pour les procédés membranaires

	Rendement d'élimination		
	MF-UF U	NF U	OI U
HAPs			
Métaux	Faiblement éliminés (35 à 100%, Choubert et al, 2011); 94% ion Cu II (Lin & Wan, 1998)	> 99% (Cu, Wu et al, 1998)	> 70% (Choubert et al, 2011)
Bêtabloquants	< 50% (métoprolol, Acero et al, 2010)	80 % (métoprolol, Acero et al, 2010)	> 70% (excepté oxprenolol, Soulier et al, 2011)
Alkylphenols	60 à 80% (Choubert et al, 2011)	90% (nonylphénol, Ynagali-Quintanilla et al, 2009); > 70% (nonylphénol, Wintgens et al, 2004)	> 98% (nonylphénol, tert-octylphénol, Drewes et al, 2005)
Médicaments	< 5% sauf diazépam (89%) (Snyder et al, 2007); < 50% (sulfaméthoxazole, Acero et al, 2010)	80 % (sulfaméthoxazole, diclofénac, Acero et al, 2010); bien éliminés (Poséidon, 2004); < 50% (sulfaméthoxazole, Hajibabania et al, 2011); > 40% (ibuprofène, Yoon et al, 2007); > 65% (diclofénac, Rohricht et al, 2010)	> 90% (diclofénac, Wintgens et al, 2003, Kimura et al, 2003); > 80 % (antibiotiques, Soulier et al, 2011)
Herbicides, pesticides	< 50% (atrazine, isoproturon; Acero et el, 2010)	80% (atrazine, isoproturon, Acero et al, 2010); 50 à 100% (atrazine, simazine, Nghiem, 2005)	> 90% (Bonne et al, 2000)

source :(Sophie Besnault et Samuel Martin 2011)

III.1.2) Ozonisation

De nombreux essais-pilotes, utilisant l'ozone dans une phase de traitement supplémentaire, indiquent que l'ozone est une solution efficace pour éliminer les polluants persistants. Cela signifie que les micropolluants présents dans l'eau peuvent être suffisamment éliminés en utilisant des doses d'ozone écologiques et économiquement défendables. (« Ozone pour le traitement des eaux usées.pdf » 2014)

L'ozone est un oxydant utilisé notamment pour la désinfection d'eau potable mais qui peut aussi l'être dans le traitement des eaux usées en fonction des doses d'ozone introduits. Les éléments présents dans les eaux usées se retrouvent oxydés, résultant ainsi en la formation d'eau et de CO_2 , mais aussi dans la formation de produits d'oxydation. Ces produits peuvent être toxiques ou persistent à la biodégradation. (Sophie Besnault et al, 2011)

L'ozone réagit rapidement avec des micropolluants contenant des aminogroupes, liaisons doubles ou systèmes aromatiques accessibles. Parallèlement à ces propriétés spécifiques concernant les polluants, l'efficacité des réactions dépend également de la valeur du pH et de la teneur en carbone organique dissout (DOC) (« Ozone pour le traitement des eaux usées.pdf » 2014).

En se décomposant en oxygène pendant sa réaction, l'ozone représente une alternative économique et écologique à l'oxydation avec du chlore, à l'absorption (charbon actif) ou à la séparation (osmose inverse).

III.1.3) Irradiation UV

Le traitement UV abouti à des résultats très variables (de 0 à 100 %) suivant la dose, le temps d'exposition, le pH, la quantité de matière organique et le recours à des catalyseurs d'oxydation. Par exemple, le nonylphenol est mieux éliminé à pH 8,5 que 5,4 et à une température de 25°C.

Le tableau III-2 résume les résultats concernant la photolyse de quelques micropolluants (betabloquants, alkylphenols, médicaments).



Tableau III-2: Résultats sur l'efficacité de la photolyse directe des micropolluants

Substance	C ₀	Type d'effluent	UV	Résultat	Référence
Aténolol	10 µg/L	ES	Lampe mercure à haute pression (254nm, 125W)	0% de taux d'élimination après 50 heures	Piram <i>et al.</i> , 2008
Aténolol		EST		0% de taux d'élimination après 50 heures	
Métoprolol		ES		0% de taux d'élimination après 50 heures	
Métoprolol		EST		50% de taux d'élimination après 26 heures	
Sotalol		ES		0% de taux d'élimination après 50 heures	
Sotalol		EST		50% de taux d'élimination après 6 heures	
Propranolol		ES		50% de taux d'élimination après 8 heures	
Propranolol		EST		50% de taux d'élimination après 3,3 heures	
Nonylphénol	2,55*10 ⁻⁵ mol/L	ES	Simulateur UV solaire (290-400nm)	40% de taux d'élimination après 10 heures (25°C, pH=5,4)	Neamtu <i>et al.</i> , 2006
Nonylphénol	2,55*10 ⁻⁵ mol/L	ES	Simulateur UV solaire (290-400nm)	10% de taux d'élimination après 10 heures (10°C, pH=5,4)	
Nonylphénol	2,55*10 ⁻⁵ mol/L	ES	Simulateur UV solaire (290-400nm)	25% de taux d'élimination après 10 heures (10°C, pH=8,5)	
Propranolol	100 mg/L	ES	Lampe mercure UV-C (254nm, 30W)	0% de taux d'élimination	Dantas <i>et al.</i> , 2010
Sulfaméthoxazole	1 µmol/L	ES	Lampe UV (765W/m ²)	48% de taux d'élimination	Ryan <i>et al.</i> , 2011
Trimethoprim	1 µmol/L	ES	Lampe UV (765W/m ²)	18% de taux d'élimination	

(ES=Effluent simulé, EST=Effluent de la STEP)

L'efficacité de l'irradiation UV peut être nettement augmentée par un ajout de H₂O₂, ce procédé devenant alors un procédé d'oxydation avancée.

Le tableau permet de comparer les rendements éliminations obtenus par familles de molécules grâce à l'ozonation et à l'irradiation UV.

Tableau III-3: Tableau de synthèse comparant ozonation et irradiation UV

	Rendement d'élimination	
	Ozonation	UV
HAPs	U	Résultats variables selon dose d'UV < 30% (Rosenfeld & Linden, 2004; Shemer et al, 2006)
Métaux	< 30% (Chapman, 2003, Pomies, 2008); peu efficace (Martin-Ruel et al, 2011)	U
Bêtabloquants	> 70% (Chapman, 2003, Pomies, 2008); > 88% (Soulier et al, 2011)	0 à 50% (Piram et al, 2008); 0% (propranolol, Dantas et al, 2010)
Alkylphenols	< 70% (Nakada et al, 2007; Schaar et al, 2010); peu efficace (Martin-Ruel et al, 2011)	< 40% (Neamtu & Frimmel, 2006); < 50% (Drewes et al, 2005; WERF, 2006)
Médicaments	>90% (antibiotiques, hypolipémiants, Soulier et al, 2011); > 70% (anti-dépresseurs, Soulier et al, 2011); en partie éliminés (analgésiques, anti-inflammatoires); < 30% (produits de contraste, Chapman, 2003, Pomies, 2008)	< 30% (carbamazépine, Drewes et al, 2005; WERF, 2006); 48% (sulfaméthoxazole, Ryan et al, 2011); 18% (triméthoprim, Ryan et al, 2011)
Herbicides, pesticides	< 30% (atrazine, diuron, Chapman, 2003, Pomies, 2008)	Faiblement éliminés (atrazine, Poséidon, 2004); efficace (Kowalska et al, 2004)

Source :(Sophie Besnault et Samuel Martin 2011)

III.1.4) Processus d'oxydation avancés (POAs)

Les Processus d'Oxydation avancés (POAs) sont des processus associés dont le but principal est la formation du radical hydroxyle (OH•) qui sont des forts oxydants non-sélectifs.

L'oxydation avancée repose sur l'oxydation de composés organiques par des radicaux hydroxyles (OH•). Impossibles à entreposer, ces radicaux doivent être produits sur place (dans l'eau) et sont extrêmement réactifs: ils réagissent pratiquement avec toutes les substances organiques, donc non seulement avec les micropolluants, mais aussi avec la charge organique, ainsi qu'avec quelques composés inorganiques (Christian Abegglen et Hansruedi Siegrist 2012).

Comme dans le cas de l'ozonation, les substances oxydées ne sont en principe pas minéralisées (elles ne se transforment pas jusqu'à devenir du CO₂), mais partiellement transformées, les produits de la réaction demeurant inconnus. Les systèmes d'oxydation avancée sont aujourd'hui les plus souvent utilisés pour traiter des eaux industrielles.

Il existe divers types d'activation de l'oxydant primaire pour obtenir des radicaux HO: H₂O₂/UV, TiO₂/UV (ou un autre semi-conducteur), O₃/H₂O₂, système de Fenton (H₂O₂/Fe(II)), etc. Les radicaux étant très réactifs, les eaux usées doivent subir une bonne épuration préalable, pour qu'ils réagissent au mieux avec les micropolluants. La figure ci-après résume les différents procédés produisant les radicaux libres OH•.

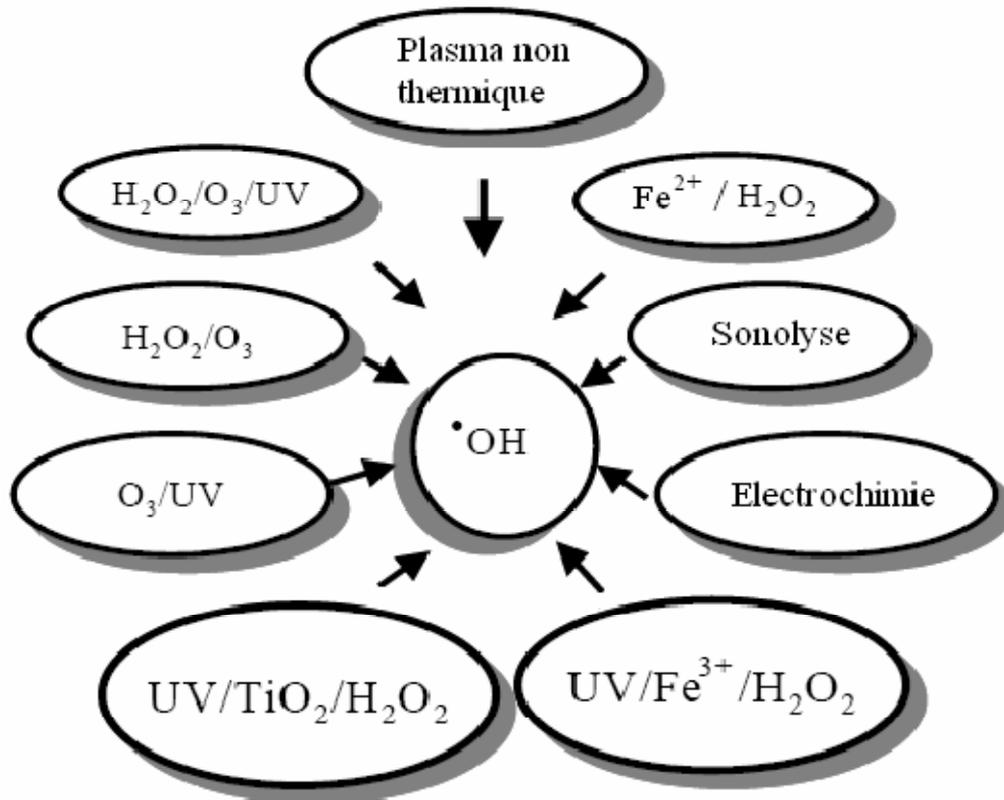


Figure III.1 : Principaux procédés de production des radicaux hydroxyles.

La souplesse d'utilisation des POA est liée à la possibilité de produire HO* par différentes techniques.

Les potentialités offertes par les POA peuvent être combinées avec les traitements biologiques en procédant à une dégradation oxydante des substances toxiques réfractaires entrant ou sortant d'une étape biologique.

a. UV/Ozone et UV/H2O2

La lumière UV est utilisée pour la désinfection d'eau de consommation ou d'eau usée. Pour oxyder les composés, les UV sont utilisés en association avec l'ozone ou le H₂O₂ pour produire des radicaux OH[•]. (Luis Fernando et al, 2009). La fig.III.1 montre le schéma d'une installation plausible recourant à un système photochimique (H₂O₂/UV) (Christian Abegglen et al, 2012).

Le procédé d'oxydation avancée par UV/H₂O₂ est un processus consistant en l'ajout du peroxyde d'hydrogène à l'eau usée et son passage dans un système de traitement contenant

une ou plusieurs chambres dont chacune contient une lampe UV de haute intensité montée dans un tube. L'eau usée passe dans l'espace entre le mur de la chambre et le tube.

Les UV catalysent l'oxydation chimique des polluants des eaux par un effet combiné sur les substances organiques qui changent de structure chimique et la réaction avec le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 qui génère des radicaux hydroxyles considérés comme de très puissants oxydants.

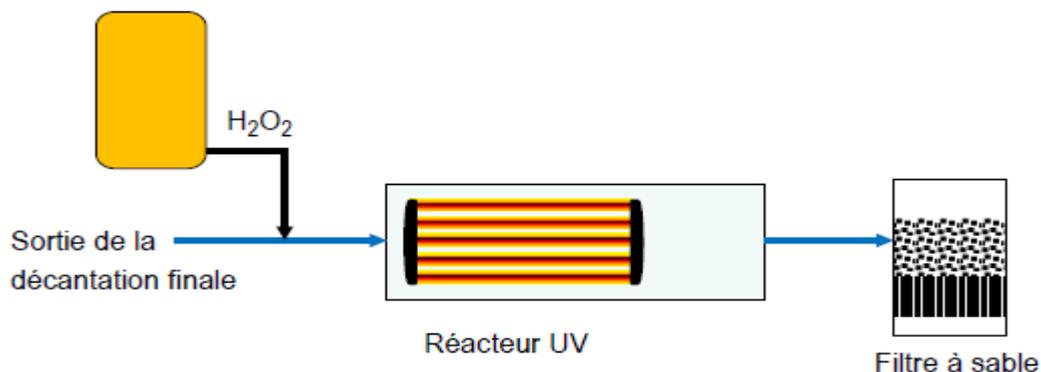


Figure III.2:Schéma d'une installation d'oxydation avancée utilisant les UV et du H₂O₂

Ces POAs sont comparables au processus ozone/ H_2O_2 . Le coût des deux processus peut être très important pour le choix optimal.

b. Réactions de Fenton ((UV)/ H_2O_2 / Fe^{2+} or Fe^{3+})

L'utilisation d'un catalyseur (fer) dans des conditions environnementales appropriées peut intensifier le rendement du radical hydroxyle. (Luis Fernando et al, 2009)

Les conditions opératoires telles que les caractéristiques physico-chimiques du milieu (pH, acide utilisé pour ajuster le pH, température, etc.), le rapport des réactifs et le mode d'injection, influencent fortement l'efficacité du traitement. Toutefois, parmi tous ces paramètres l'effet du pH de la solution et la concentration initiale en réactifs (Fe^{2+} et H_2O_2) sont les plus importants.

La figure suivante montre le fonctionnement d'une station avec le procédé Fenton :

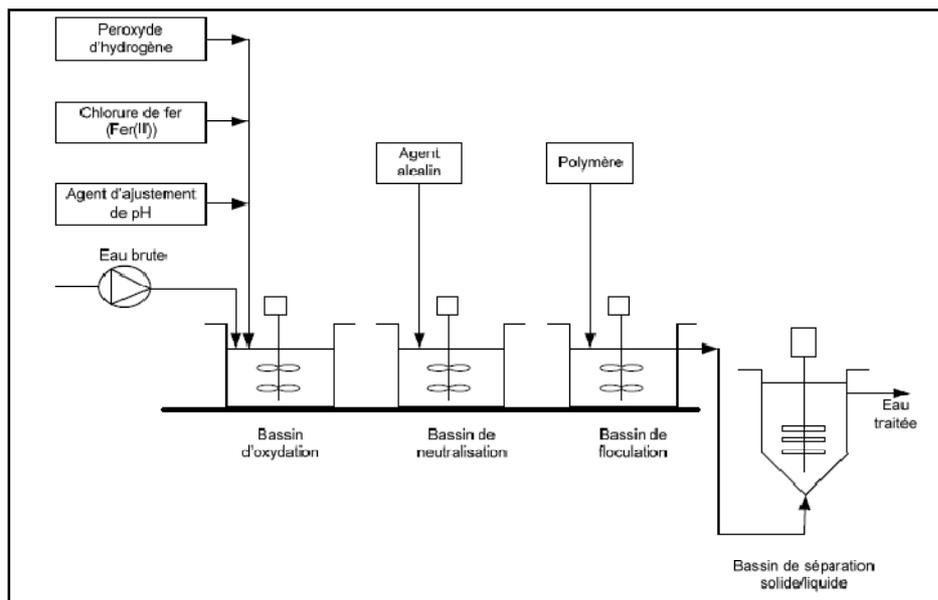


Figure III.3: Traitement d'effluent par le procédé Fenton

c. UV/TiO₂

La dépollution photocatalytique, utilisant les semi-conducteurs tels que TiO₂, Fe₂O₃, CdS ou ZnS, ZnO constitue une technique alternative de dépollution des eaux usées.

Le photocatalyseur TiO₂ (TiO₂) est activé par la lumière UV. L'utilisation à température et pression ambiante représente un avantage particulier de ce processus POA. L'une des difficultés de cette méthode est la séparation du catalyseur de particule de l'eau usée traitée. (Luis Fernando et al, 2009)

De très hauts rendements de dégradation photocatalytique sur des composés organiques notamment les résidus pharmaceutiques (diclofénac) ont été observés dans de nombreux travaux en utilisant le TiO₂ comme semi conducteur, ce qui démontre que le TiO₂ est un matériau de grande importance.

Le dioxyde de titane (TiO₂) est le photocatalyseur le plus utilisé en traitement d'eau résiduaire industrielle et le plus étudié dans la littérature, en raison de la faible énergie nécessaire à son activation ($E_{act} = 3,2 \text{ eV}$), et moins coûteux que les autres catalyseurs.

Remarque

Le tableau suivant représente le taux d'élimination de certains perturbateurs endocrinien par les procédés d'oxydation avancée.

Tableau III-4:Élimination de certains perturbateurs endocriniens par des POA

Molécule	Oxydant	Conditions opératoires	Conclusion générale	Référence
Diazinon	UV/TiO ₂ (1 g/L)/H ₂ O ₂ (20 mg/L)	pH = 7	99% de taux d'élimination après 160 min	Doong <i>et al.</i> , 1997
Bisphénol A	Fenton/UV	T = 25°C; c = 10 mg/L	plus de 90% de taux d'élimination après 90 min; plus de 90% de BPA est minéralisé après réaction	Katsumata <i>et al.</i> , 2004
Bisphénol A, E2, EE2	UV; UV/H ₂ O ₂ (15 mg/L)	pH = 6,8	20% de taux d'élimination seulement par ultraviolet; 90% de taux d'élimination par UV/H ₂ O ₂	Rosenfeldt et Linden, 2004
Bisphénol A	UV/TiO ₂ (2 g/L)	pH = 10; c = 20 mg/L	99% de taux d'élimination après 1 heure	Chiang <i>et al.</i> , 2004
E2	UV/TiO ₂ (1 g/L)	pH = 5,5; c = 0,82 mg/L	98% de taux d'élimination après 3.5 heures	Coleman <i>et al.</i> , 2005
Bisphénol A	Electrolyse (10 mA/cm ²)	Electrode Ti/BDD et Ti/Sb-SnO ₂	100% de taux d'élimination	Cui <i>et al.</i> , 2009

III.1.5) Adsorption sur charbon actif

L'adsorption à l'interface soluté/solide est un phénomène de nature physique ou chimique par lequel des molécules présentes dans effluent liquide ou gazeux, se fixent à la surface d'un solide. Ce phénomène dépend à la fois de cette interface et des propriétés physico-chimiques de l'adsorbat.

Le charbon actif également appelé charbon activé est un matériau noir principalement sous forme granulaire ou pulvérulente (poudre) composé essentiellement de matière carbonée à structure poreuse. De part cette porosité, la surface développée par le charbon actif est énorme, un gramme de charbon actif présente une surface interne pouvant atteindre plus de

1500 m².g⁻¹ et cette caractéristique unique est responsable de ses propriétés d'adsorption.

De par ses origines variées et ses procédés de fabrication, le charbon actif est connu pour être un matériau de structure et composition hétérogènes.

Les essais réalisés à grande échelle ont montré que le recours au charbon actif en poudre (CAP) permet d'éliminer en grande partie une vaste palette de substances des eaux usées urbaines et qu'il diminue nettement la toxicité des eaux usées pour les organismes aquatiques. Un traitement au CAP s'intègre en général bien dans une station d'épuration existante. On ne possède pour l'heure que peu de connaissances sur l'utilisation du charbon actif en grains (CAG) pour éliminer les micropolluants.

Les applications du charbon actif sont multiples et variées. On l'utilise ainsi dans la production d'eau potable, le traitement d'eaux industrielles, l'industrie alimentaire et le traitement d'effluents gazeux.

Les composés qui se fixent sur le charbon actif comprennent aussi bien les micropolluants (effet souhaité) que des substances organiques naturelles (effet indésirable). Pour piéger un maximum de micropolluants en utilisant un minimum de charbon actif. On applique en général l'adsorption sur charbon actif après un traitement biologique poussé. En ajoutant du CAP au traitement biologique, il en faudra des quantités nettement plus grandes.

Le charbon actif peut être ajouté aux eaux usées sous deux formes.

> *Charbon actif en grains (CAG)*: Le charbon actif en grains possède une granulométrie de l'ordre de quelques millimètres et est utilisé dans des lits filtrants fixes (filtres). Les substances se fixent à la surface du charbon. Lorsque celui-ci arrive à saturation, il est enlevé, retraité et peut (moyennant des pertes) être réutilisé.

> *Charbon actif en poudre (CAP)*: Le CAP est du charbon actif moulu très fin, sa granulométrie est de l'ordre de quelques micromètres. Le CAP doit être mélangé aux eaux usées, puis séparé et, enfin, éliminé. Le retraiter n'est pas rentable. Pour mettre en œuvre le CAP, on peut recourir à diverses possibilités techniques, qui se distinguent par le mode d'extraction du charbon des eaux usées.

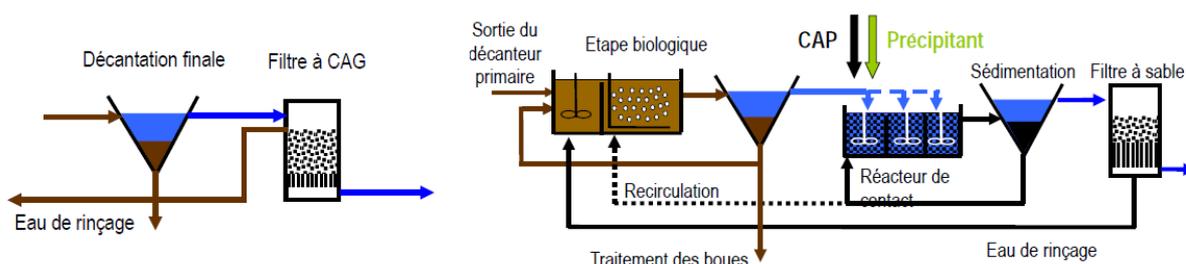


Figure III.4: Schéma du traitement au charbon actif en grains et en poudre

Les essais pilotes et les expériences engrangées à l'étranger montrent qu'il est possible de bien intégrer une étape de traitement au CAP dans une STEP existante. Le recours au charbon actif n'engendre qu'une hausse minimale de la consommation énergétique d'une STEP (0,01 à 0,04 kWh/m³), car l'essentiel de l'énergie est utilisé à l'extérieur, pour produire du charbon actif (env. 3 à 5 kg de charbon pour 1 kg de charbon actif). En fonction du procédé appliqué, de la taille de l'installation, de la composition des eaux usées et des conditions

locales. Le CAP entraîne différentes conséquences pour le fonctionnement d'une STEP: la production de boues augmente de 5 à 10% et la recirculation du charbon dans les éléments existants de l'installation peut accroître l'effet abrasif et corrosif. Après utilisation, le charbon actif en poudre doit être incinéré (avec les boues d'épuration ou après un traitement séparé).

Le CAP élimine en grande partie une vaste palette de produits des eaux usées urbaines. Le taux d'élimination dépend en particulier des propriétés du charbon utilisé et du dosage. Avec une dose de 12 à 15 g CAP/m³ d'eaux usées traitées, on a obtenu un taux moyen d'élimination supérieur à 80%. De même, ce dosage a supprimé la plupart des effets néfastes (telles l'activité oestrogénique et la toxicité pour les algues et les poissons) sur les organismes aquatiques sensibles. La teneur des eaux en substances organiques (teneur en DCO) a en outre diminué de 30 à 50% et l'eau a été décolorée. (Luis Fernando et al, 2009).

Tableau III-5: Tableau de synthèse pour les procédés d'adsorption sur charbon actif

	Rendement d'élimination	
	CAG	CAP
HAPs	U	U
Métaux	Peu efficace sauf Cr, Fe, Zn, Pb (>70%) (Martin-Ruel et al, 2011)	U
Bêtabloquants	> 90% (Martin-Ruel et al, 2011)	> 80% (Margot et al, 2011)
Alkylphenols	> 70% (4-NP1EC, Martin-Ruel et al, 2011); < 30% (NP, Martin-Ruel et al, 2011)	Très efficace (Punyapalakul et al, 2006; Westerhoff et al, 2005)
Médicaments	> 90% (autres que produits de contraste, Bonne et al, 2000; WERF, 2006; EU-Project POSEIDON, 2004; Westerhoff et al., 2005; Soulier et al, 2011)	> 90% (diclofénac, Wintgens et al, 2003, Kimura et al, 2003; Margot et al, 2011)
Herbicides, pesticides	> 90% (Bonne et al, 2000; WERF, 2006; EU-Project POSEIDON, 2004; Westerhoff et al., 2005; Martin-Ruel et al, 2011)	Bien retenus (Bonne et al, 2000); 90% (isoproturon, Margot et al, 2011)

source :(Sophie Besnault et Samuel Martin 2011)

III.1.6) Procédés supplémentaire

a. Précipitation/floculation

L'adjonction de précipitant ou de floculant, tels le fer, l'aluminium ou des polyélectrolytes, crée des surfaces sur lesquelles les micropolluants peuvent être adsorbés. Dans la plupart des STEP suisses, on utilise aujourd'hui des précipitant à base de fer pour éliminer les phosphates. Le recours à des précipitant ou à des floculant n'engendre pas une élimination significative de micropolluants (Sterkele B et Gujer W.) .

b. Nanotechnologies

On étudie aujourd'hui intensivement des procédés permettant d'éliminer les micropolluants à l'aide de nanoparticules. Ils se fondent en général sur l'adjonction de nanoparticules qui réagissent directement avec les micropolluants (adsorption, oxydation, etc.) ou qui dégagent, en raison d'un prétraitement spécial, des substances qui réagissent, elles, avec les micropolluants (Corvini F. et al 2010).

c. Photolyse

La photolyse consiste à soumettre les eaux usées à un rayonnement UV, fourni soit par la lumière solaire naturelle soit par une source artificielle. Largement utilisé pour désinfecter l'eau potable et les eaux usées, ce procédé ne convient toutefois pas pour éliminer les micropolluants des eaux usées urbaines. Il ne parvient en effet à détruire que des substances assez peu nombreuses, tels le diclofénac ou l'iopromide (Kim I. et al, 2009) (McArdell C et al. 2011).

d. Ultrasons

Appliqués aux eaux usées, les ultrasons forment des microbulles très fines et à durée de vie très brève, qui libèrent localement de grandes quantités d'énergie. Celle-ci engendre une multitude de processus, comme la pyrolyse ou la formation de radicaux O et HO. Si ces réactions peuvent certes oxyder les micropolluants, les premiers essais en laboratoire n'ont pas encore abouti à des taux d'élimination suffisants (Naddeo V et al. 2009). Ce procédé doit encore faire l'objet d'études approfondies.

III.2) Conclusion :

La conscience de l'effet des polluants sur la santé et de leurs risques écologiques ont permis dans la dernière décennie le développement de nouvelles technologies de traitement afin de permettre le respect des normes de plus en plus exigeantes.

Les principales techniques de traitement de polluants appliquées jusqu'à présent sont : des traitements biologiques, l'adsorption sur charbon actif (ou autres adsorbants) et des traitements chimiques conventionnels (l'oxydation thermique, la chloration, l'ozonation). Cependant, ces procédés semblent insuffisants pour minéraliser certains polluants et arriver au degré de pureté requis par la loi. C'est pour cela qu'il y a une nécessité de plus en plus grande de développer des techniques plus efficaces pour le traitement de polluants, par exemple les



procédés d'oxydation avancés (POA), qui ont pris de l'importance ces dernières années et dont certains commencent à être commercialisés.

Référence bibliographique

- CHOUBERT J.-M, MARTIN-RUEL S, BUDZINSKI H, MIEGE C, ESPERANZA M, SOULIER C, LAGARRIGUEC, et COQUERY M. 2011. « Evaluer les rendements des stations d'épuration. Apports méthodologiques et résultats pour les micropolluants en filière conventionnelles et avancées. »
- Christian Abegglen, et Hansruedi Siegrist. 2012. « Micropolluants dans les eaux usées urbaines ». Office fédéral de l'environnement (OFEV) L'OFEV est un office du Département fédéral de l'environnement, des transports, de l'énergie et de la communication (DETEC).
- Corvini F. et al. 2010. « Laccase-nanoparticle conjugates for the elimination of micropollutants ».
- DUDZIAK M, et BODZEK M. 2009. « Selected factors affecting the elimination of hormones from water using nanofiltration ».
- GOMEZ M, GARRALON G, et PLAZA F. 2007. « Rejection of endocrine disrupting compounds (bisphenol A, bisphenol F and triethyleneglycol dimethacrylate) by membrane technologies. »
- Kim I, Yamashita N, et Tanaka H. 2009. « Performance of UV and UV/H₂O₂ processes for the removal of pharmaceuticals detected in secondary effluent of a sewage treatment plant in Japan. »
- LEE J, LEE B.C, et RA J.S. 2008. « Comparison of the removal efficiency of endocrine disrupting compounds in pilot scale sewage treatment processes. »
- Luis Fernando, DELGADO ZAMBRANO, et Claire ALBASI. 2009. « Médicaments dans l'eau : présence, risques et potentialités de traitement ».
- McArdell C, Kovalova L, Siegrist H, Kienle C, Moser R, et Schwartz T. 2011. « Input and Elimination of Pharmaceuticals and Disinfectants from Hospital Wastewater ».
- Naddeo V, Meric S, Kassinos D, Belgiorno V, Guida M., et Naddeo V. 2009. « Fate of pharmaceuticals in contaminated urban wastewater effluent under ultrasonic irradiation. »
- « Ozone pour le traitement des eaux usées.pdf ». 2014. Consulté le août 9. <http://www.xylemwatersolutions.com/scs/canada/fr-ca/Produits/Brochures/Brochures/Traitement/Ozone%20pour%20le%20traitement%20des%20eaux%20usees.pdf>.
- SNYDER S.A, ADHAM S, et REDDING A. 2007. « Role of membranes and activated carbon in the removal of endocrine disruptors and pharmaceuticals. »
- Sophie Besnault, et Samuel Martin. 2011. « Etat de l'art sur les procédés avancés intensifs pour la réduction de micropolluants dans les eaux usées traitées ».
- SOULIER C, GABET V, LARDY S, LE MENACH K, PARDON P, ESPERANZA M, MIEGE C, et al. 2011. « Zoom sur les substances pharmaceutiques : présence, partition, devenir en stations d'épuration. »

Sterkele B, et Gujer W. « Einsatz von Pulveraktivkohle zur Elimination von Mikroverunreinigungen aus dem Abwasser. »



CHAPITRE.IV. ETUDE DE LA PHOTO DEGRADATION DU DICLOFENAC PAR LA LUMIERE SOLAIRE

IV.1) Introduction

Des études scientifiques partout dans le monde confirment la présence d'une grande variété de médicaments et leurs métabolites dans le milieu aquatique. Que ce soit dans les rejets de station d'épuration, dans les eaux de surface, ou encore pour certains composés, dans les eaux de boisson. Cependant, Il a été largement montré que ces substances ont des effets néfastes sur les organismes vivants et leurs écosystèmes, même à des concentrations de l'ordre du microgramme ou nano-gramme par litre. En effet, les effets toxiques du diclofénac (un médicament anti inflammatoire) (toxicité cellulaire, génotoxicité, effets oestrogènes) sur la faune aquatique ont été mis en avant pour des teneurs inférieures à 1 µg/l. De plus, le diclofénac fréquemment détecté à des concentrations supérieures au µg/dans les différents milieux aquatiques notamment les effluents des stations d'épuration, peut présenter des effets synergiques avec d'autres composés pharmaceutiques, comme l'ibuprofène, l'acide acétylsalicylique ou le naproxène.

Le comportement du diclofenac a été décrit dans les différents compartiments de l'environnement. La photodégradation et la biodégradation ont été identifiées comme les principaux processus de dégradation de la substance (Jiskra et Hollender, 2008 ; Buser *et al.*, 1998).

Dans le milieu aquatique, le devenir des médicaments est fonction de leurs propriétés physico-chimiques et des conditions du milieu. Les facteurs physiques et chimiques locaux tels que le pH, la température, la dureté, la concentration en matières en suspension et le potentiel d'oxydoréduction expliquent en grande partie le comportement environnemental des médicaments dans l'eau (Pépin, 2006).

Dans ce contexte, l'objectif de ce travail est de suivre l'élimination du diclofénac par la lumière solaire. Cette étude a été réalisée en collaboration avec le laboratoire pharmaceutique algérienne (LPA) et le laboratoire pharmaceutique GlaxoSmithKline (GSK).



IV.2) Critères de choix de la molécule à analyser

Le choix du diclofénac repose sur les critères suivants :

1. Présence dans les différents milieux aquatiques et notamment les affluents et effluents des STEP's de par le monde
2. L'appartenance du composé aux molécules à grand volume de prescription
3. Toxicité

IV.3) Le diclofenac

Le diclofénac est un Anti inflammatoire Non Stéroïdien appartenant à la famille des acides aryl-alcanoïques. C'est un dérivé de l'acide phényl-acétique. La formule brute est $C_{14}H_{11}Cl_2NO_2$, la masse molaire est de $296,149 \pm 0,017 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$. Les éléments figurant dans la formule chimique de Diclofénac sont dans les proportions suivantes : C 56,78 %, H 3,74 %, Cl 23,94 %, N 4,73 %, O 10,8 %.

Il possède les propriétés suivantes: c'est un antalgique, antipyrétique et anti-inflammatoire. Il réduit la douleur, la fièvre et l'inflammation. Il est aussi un inhibiteur de courte durée des fonctions plaquettaires. Le terme « Non Stéroïdien » est utilisé pour le distinguer des glucocorticoïdes qui (parmi un large éventail d'effets) ont une semblable action anti-inflammatoire.

Il se présente sous la forme d'une poudre cristalline de couleur blanche à ivoire avec une légère odeur d'amine et un goût amer.

IV.3.1) La solubilité :

Elle détermine la capacité d'un composé à se dissoudre dans un solvant liquide.

Sa solubilité est supérieure à 25 % dans l'eau à 20°C et à 5 % dans l'éthanol, le méthanol et le chloroforme. Il est insoluble dans l'éther de pétrole et l'hexane. Son pH en solution aqueuse varie de 7.8 et 8.3 (5)

Son temps de demi- vie d'élimination est estimé à 1 à 2 heures.



Le diclofénac est utilisé chez l'Homme en pathologie ostéo-articulaire essentiellement. Il est employé chez l'enfant dans le traitement des rhumatismes inflammatoires infantiles à la posologie de 2 à 3 mg/kg/jour en 2 à 3 prises.

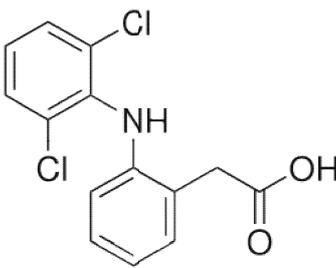
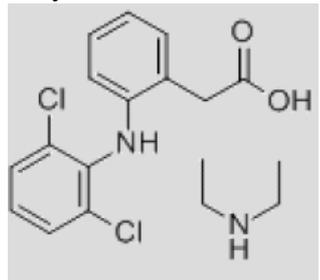
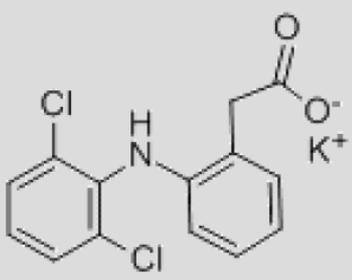
Chez l'adulte, on l'utilise dans le traitement au long cours :

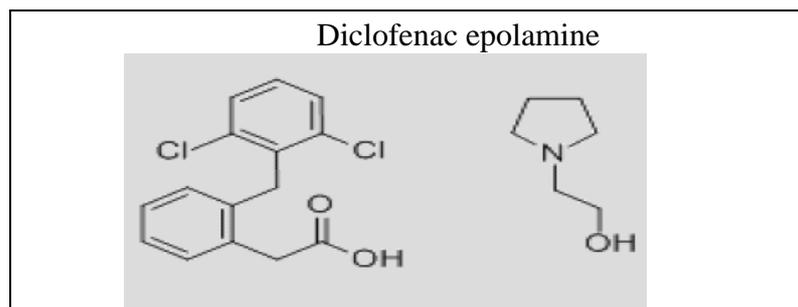
- des rhumatismes inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante,...)
- de certaines arthroses douloureuses et invalidantes, et dans des traitements de courte durée, lors :
 - de poussées d'arthrose, de lombalgies,
 - de tendinites et de bursites,
 - mais aussi lors de dysménorrhées essentielles ou de coliques néphrétiques.

Sa posologie est alors de 150 mg/jour/adulte en 3 prises en traitement d'attaque puis de 75 à 100 mg/jour/adulte en 2 prises en entretien.

Les caractéristiques générales de cette substance et de ses principaux dérivés sont présentées dans le Tableau IV.1 ci-dessous (Commission Européenne, 2009 et ChemicalBook).

Tableau IV-1:Caractéristiques générales du diclofenac.

Substance chimique	
<p>Diclofenac</p> 	<p>Diclofenac diéthylamine</p> 
<p>Diclofenac Sodique</p> 	<p>Diclofenac potassium</p> 



Source : (Commission Européenne, 2009 et ChemicalBook)

Selon « les entreprises du médicament » (LEEM), il existe actuellement 41 spécialités pharmaceutiques contenant le diclofenac comme principe actif .(LEEM 2011)

IV.4) Procédure expérimentale

Notre expérience consiste à suivre l'élimination du diclofénac exposé à la lumière solaire. Les expériences se sont déroulées de la manière suivante :

Dans un premier temps, deux béciers de 1l d'eau distillée chacun ont été dopés avec le diclofénac à des concentrations de 10 et 20 ppm. Les béciers ont été placés à l'extérieur du laboratoire, exposés directement à la lumière solaire pendant la journée de 16 /07/ 2014. Des échantillons de 10 ml ont été prélevés pour analyses à des intervalles de temps 0H, 2H, 4H, 6H et 24H. A chaque prélèvement, nous mesurons la température, l'éclairement et le pH

La température à l'intérieur des béciers placés à l'extérieur du laboratoire est difficile à évaluer lors de l'expérience parce que l'intensité de la diffusion de la lumière solaire varie au cours de la journée.

Dans un second temps, des solutions témoins de 10 et 20 mg/l en diclofenac, ont été préparés dans deux béciers d'un litre chacun et ont été protégés de la lumière par du papier aluminium tel que le montre la figure ci-après. Ces béciers sont placés au laboratoire.

Aussi, deux autres béciers rempli avec un litre d'eau distillée chacun et dopés avec des quantités de 10 et 20 mg de diclofenac sont gardés au laboratoire et sans aucune protection de la lumière.

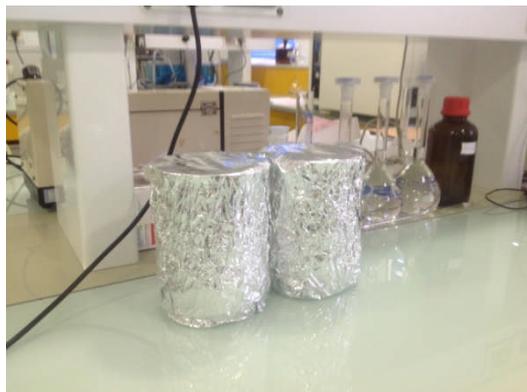


Figure IV.1:solutions témoins

L'éclairement a été mesuré à l'aide d'un luxmètre et le pH est mesuré avec un appareil de mesure numérique de pH.

Il est à noter que la concentration en diclofénac a été choisie de manière à ce que la photodégradation du composé dans les conditions expérimentales utilisées puisse être quantifiable par une analyse directe des échantillons par spectrophotométrie.

a. Préparation des solutions pour les courbes d'étalonnage

A partir d'une solution concentrée de diclofénac, deux série de solutions de concentrations comprises entre 0,1 ; 0,2, 0,3 ; 0,4 ; 0,5 ; 0,6 ; 0,7 ; 0,8 ; 0,9 ; 1 ; 2 ; 3 à 10 et de 10 à 20 mg/l sont préparées et des mesures de l'absorbance UV sont effectuées à une longueur d'onde de 275 nm.

Les résultats obtenus sont donnés en termes des courbes d'étalonnage exprimant la densité optique mesurée à 275 nm en fonction des concentrations du diclofénac dans la solution.

Pour la gamme de concentrations considérées, une relation linéaire entre l'absorbance et la concentration est établie. La concentration du DCF dans des échantillons d'eau est mesurée immédiatement après le retrait des échantillons à partir des béchers en utilisant la courbe d'étalonnage.

Le spectre du rayonnement UV-VIS DCF est enregistré de 220 à 350 nm en utilisant un spectrophotomètre UV-VIS et le pic d'absorbance pour DCF est observée à la longueur d'onde de 275 nm

IV.5) Résultats et discussion

IV.5.1) Courbes d'étalonnage

Les courbes d'étalonnage obtenues sont consignées à l'annexe :

Tableau IV-2: résultats de l'étalonnage

C (mg/l)	0.05	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1
Abs (DO) $\Lambda=276\text{nm}$	0.001	0.002	0.005	0,008	0.012	0.016	0.018	0.019	0.026	0.031	0.034

C(mg/l)	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Abs	0,061	0,085	0,114	0,141	0,175	0,224	0,275	0,301	0,348	0,388	0,402

C(mg/l)	13	14	15	16	17	18	19	20
Abs	0,433	0,465	0,507	0,539	0,560	0,581	0,597	0,627

IV.5.2) Photo-dégradation du diclofenac au laboratoire

Les concentrations en diclofenac obtenues après 24 heures pour les béciers placés au laboratoire sont représentées par les figures suivantes :

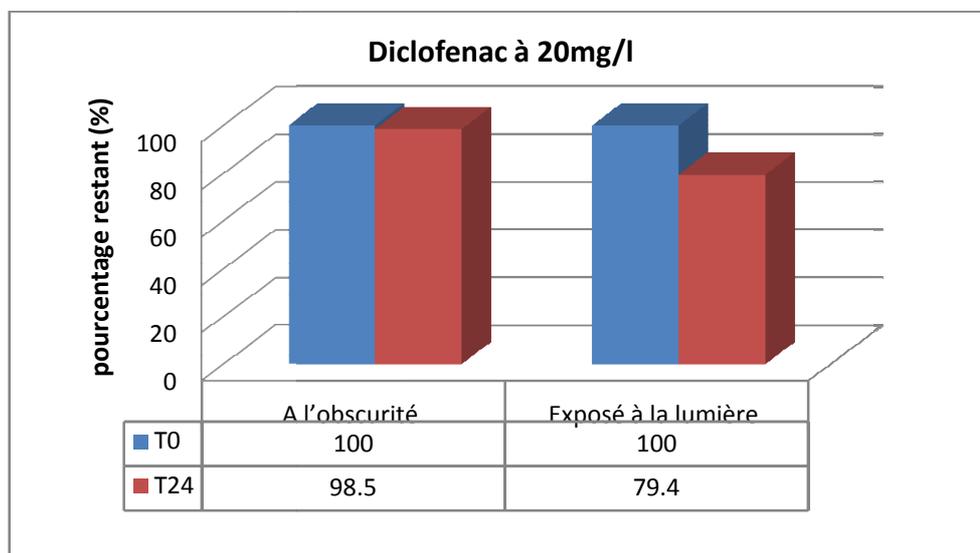


Figure IV.2 : Variation des concentrations en diclofenac des échantillons placés au laboratoire

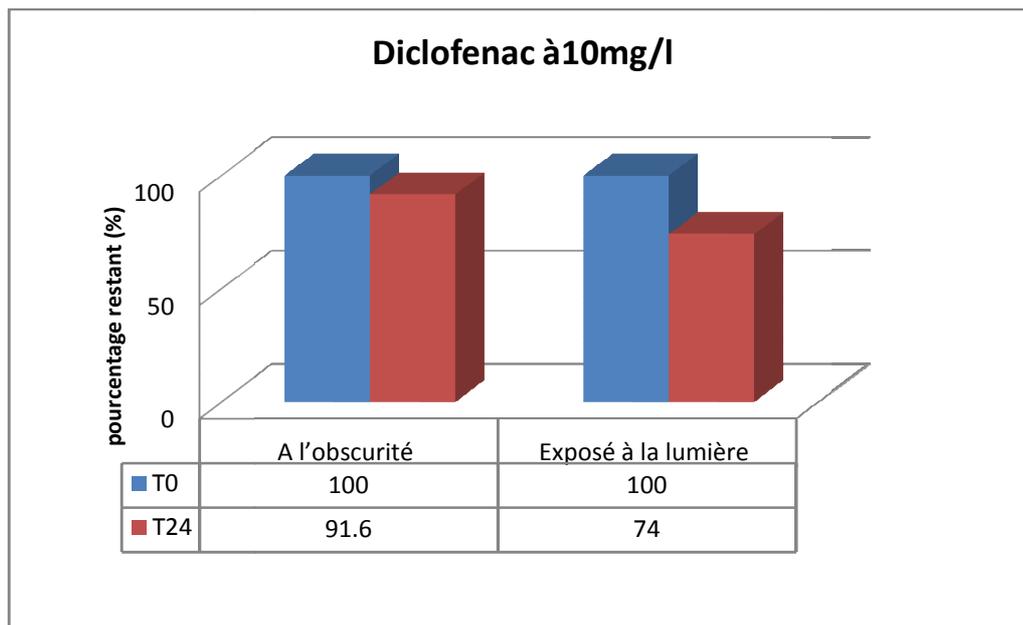


Figure IV.3: Variation des concentrations en diclofenac des échantillons placés au laboratoire

Les figures ci-dessus montrent un abaissement de la concentration en diclofenac au bout de 24h pour les deux concentrations étudiées. Toutefois, la diminution observée dans les béciers non protégés est plus forte que celle dans les béciers protégés. Cette réduction est évaluée à 20.6% et 26% dans les béciers non protégés alors qu'elle est de 1.5% à 8.4% dans les béciers protégés de lumière pour des concentrations initiales en diclofenac de 20 et 10 mg/l respectivement. Ce qui confirme l'effet de la lumière solaire dans l'abattement du diclofenac. Aussi, les faibles taux de photodégradation observés ne sont pas étonnant au regard des fortes concentrations étudiées et des faibles intensités lumineuses auxquelles sont exposées les béciers au laboratoire.

IV.5.1) Photo-dégradation par les rayonnements solaires

Les figures 5,6 ci-dessous traduisent la photodégradation à la lumière naturelle pour les deux concentrations étudiées en diclofenac et pour une durée de test de 24h. Nous remarquons que dans le bécier à 10 mg/L de concentration, la dégradation se fait d'une façon constante et progressive tandis que pour celui à 20 mg/l, la réduction est importante entre 0et 2h d'exposition au soleil puis devient très faible.

Rendement d'élimination

Le rendement d'élimination pour la solution de diclofenac de concentration 10mg/l est de 24.7% alors qu'il est de 28.9% pour la solution de concentration de 20 mg/l.

Nous remarquons que le taux d'élimination n'est pas très élevé pour les deux concentrations étudiées ; donc on conclut que la concentration n'influence pas le taux de dégradation.

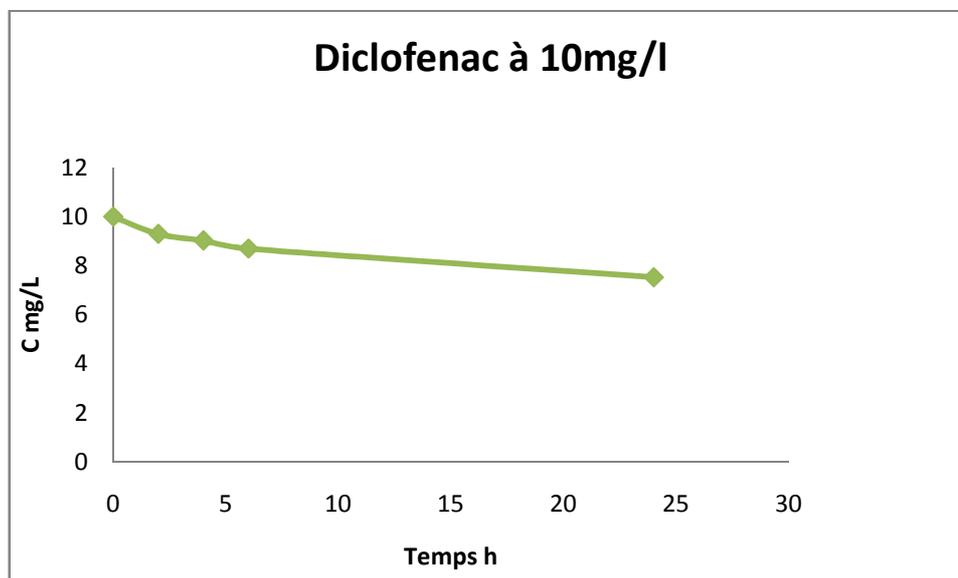


Figure IV.4: Photodégradation de 10ppm de diclofenac dans l'eau distillée par la lumière solaire

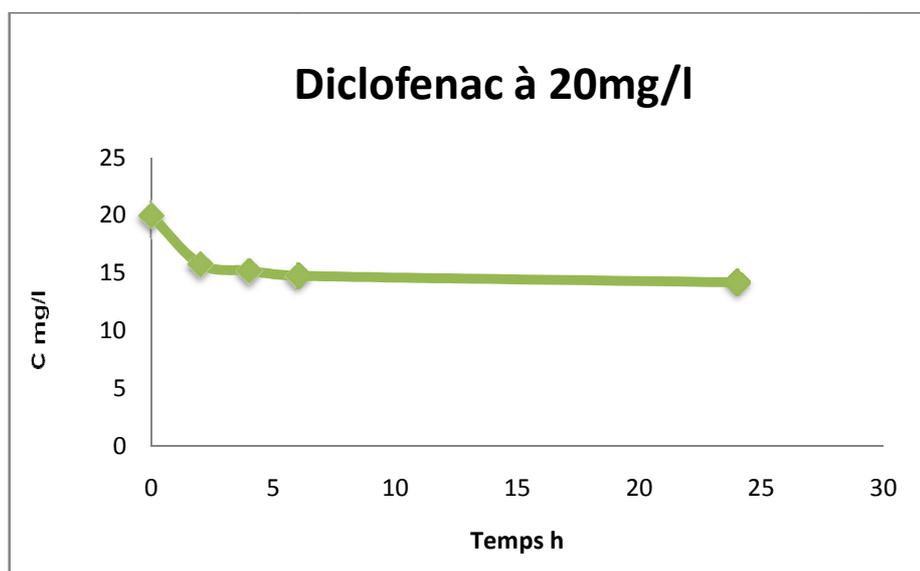


Figure IV.5: Photodégradation de 20 ppm de diclofenac dans l'eau distillée par la lumière solaire

Remarque

Dans les solutions exposées au soleil, nous avons observé un changement de couleur du transparent vers le jaune et la couleur est plus foncée dans la solution la plus concentrée comme le montre la figure ci-dessous, ce qui affirme la formation de ou des sous produit(s) par la photodégradation du diclofenac. Nous n'avons pas pu identifier ces produits suite au manque du matériel adéquat. Il conviendrait de préciser que la valeur moyenne en éclaircissement à laquelle les béchers ont été exposée est estimée à 69500 lux.

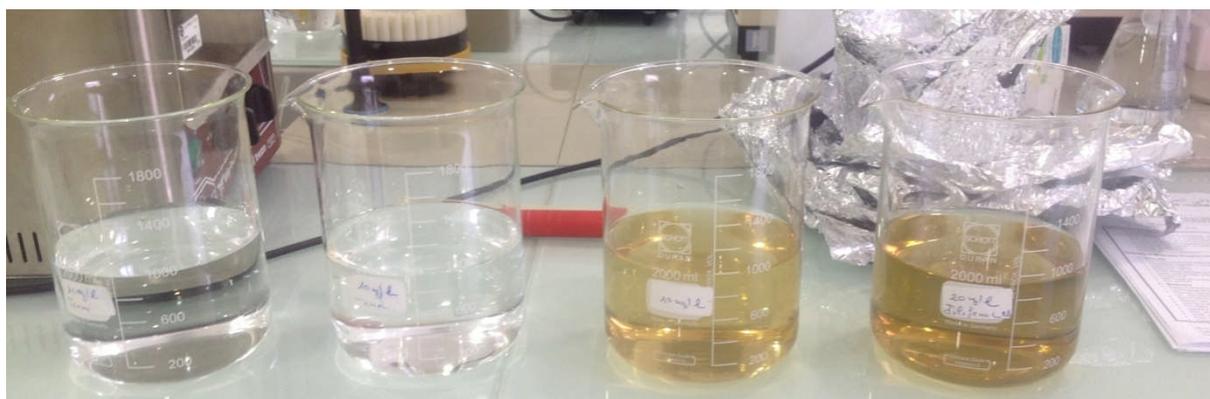


Figure IV.6: Changement de couleur des solutions

IV.5.2) Effet du pH

Les résultats du suivi du pH sont récapitulés dans le tableau suivant :

Tableau IV-3: résultat de pH, température et l'éclaircissement lumineux

T 0	T°	pH
10 mg /l	18.1	5.587
20 mg/l	17.7	5.718
T2		
10 mg/l	30.1	4.524
20 mg/l	30.1	4.526
T4		
10 mg/l	34	4.187
20 mg/l	34	4.222
T24		
10 mg/l	31.2	4.114
20 mg/l	31.2	4.196
T 24 témoin		
10 mg	22.2	5.246
20 mg	22.2	5.370

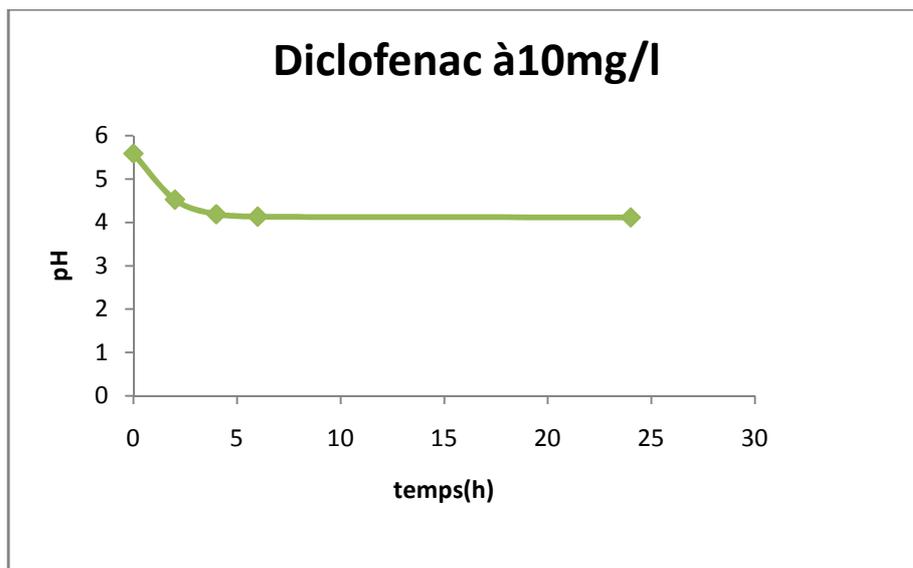


Figure IV.7: Suivi du Ph pour le diclofenac 10mg/l

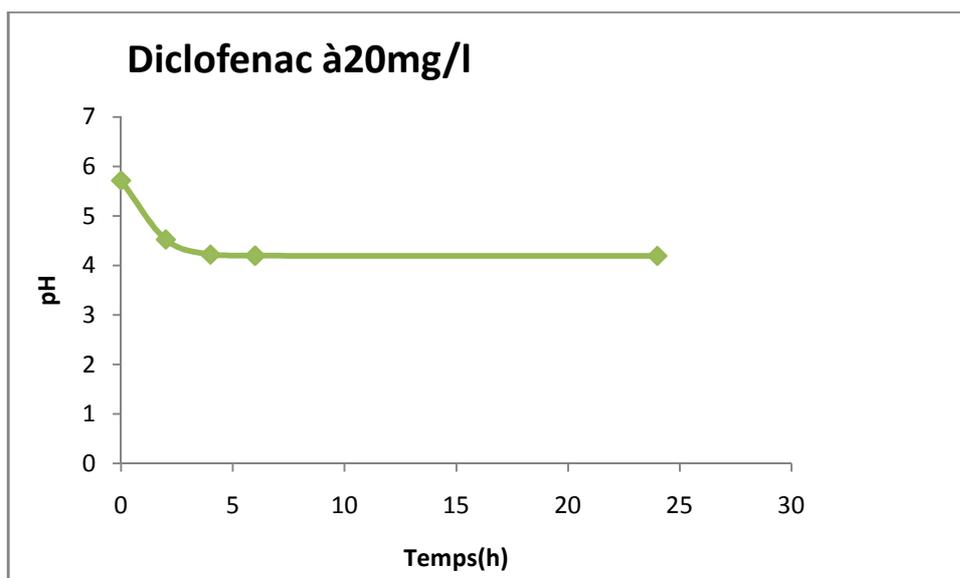


Figure IV.8: Suivi du Ph pour le diclofenac 20mg/l

D'après les résultats du pH, nous constatons une diminution constante et progressive du pH ; ce qui peut être expliqué par la dégradation du diclofenac et formation de sous produits et en raison de la déchloration de la molécule de diclofenac et de la formation des acides carboxyliques. Aussi, L'acidification des solutions est en accord avec l'oxydation de la molécule étudiée par les rayons solaires. Ce résultat est confirmé par les travaux de Minmin Qin and Haifeng Yang, 2011.

IV.6) Cinétique de la photodégradation du diclofénac

Les taux de dégradation des contaminants organique peuvent être décrits par l'équation 1:

$$R = -\frac{dC}{dt} = k_{app} C_0$$

Pour illustrer la cinétique globale de premier ordre, sur la figure, l'axe vertical est $\ln C/C_0 = k_{app} \cdot t$ dans le cas de concentration initiale égale à 10 mg L^{-1} . La constante cinétique du premier ordre k_{app} est obtenue à partir de la pente de la courbe représentant la concentration en fonction du temps d'irradiation.

Il semble que le processus suit une cinétique de premier ordre avec le temps de demi-vie $t_{1/2} = 7,83 \text{ h}$, et une constante de vitesse $k = 0.0885 \text{ h}^{-1}$.

$$t_{1/2} = \ln 2 / k = 0,693 / k \text{ unites de } k = \text{h}^{-1} .$$

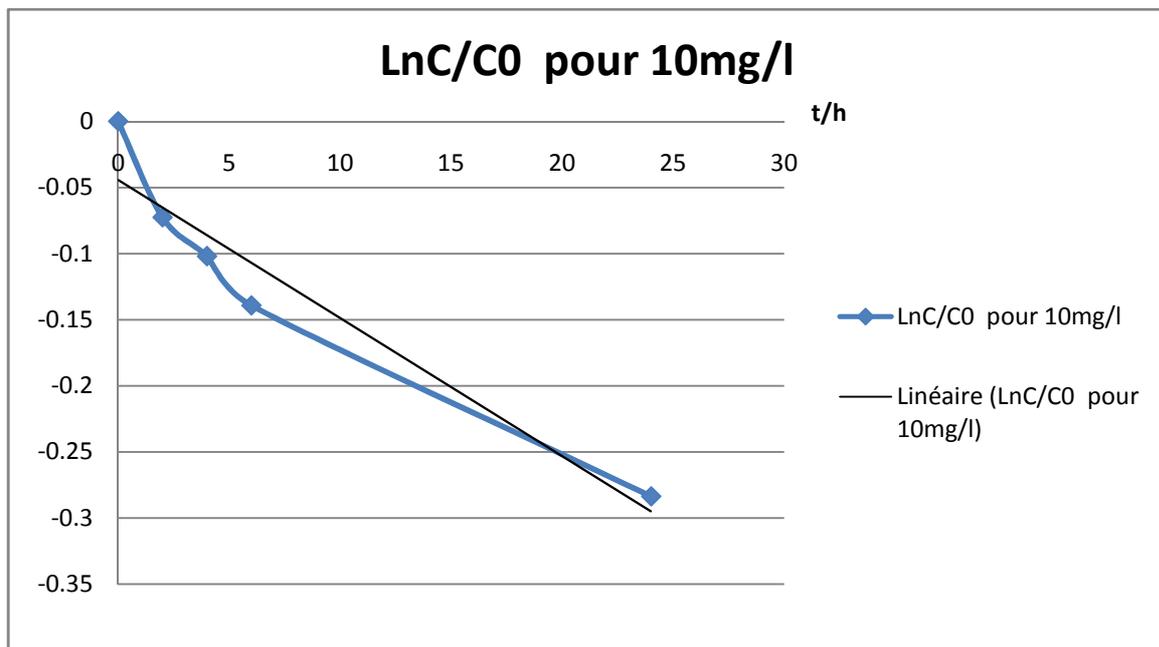


Figure IV.9:LnC/C0 pour 10mg/l

Conclusion Générale

Ce travail a pour objectif, l'étude de l'élimination diclofenac par le procédé de photo-dégradation. Notre recherche comporte deux volets. Le premier consiste en une recherche bibliographique sur la présence des substances pharmaceutiques dans les stations d'épuration urbaine et leur devenir après le traitement, ainsi les méthodes et techniques les plus développées pour le traitement des eaux usées. Le deuxième volet est consacré à l'étude expérimentale de la photo-dégradation du diclofenac par une exposition de 24 heures aux radiations solaires. Deux concentrations ont été étudiées : 10 et 20 mg/l.

Ce travail a mis en exergue les résultats suivants :

- ❖ Le taux de photodégradation dépend de la concentration initiale du diclofenac.
- ❖ Le diclofenac est partiellement dégradé.
- ❖ L'acidification des solutions est en accord avec l'oxydation de la molécule étudiée par les rayons solaires. Ce qui s'explique par la déchloration de la molécule de diclofenac et de la formation des acides carboxyliques.
- ❖ Virage de la couleur vers le jaune, ce qui est probablement dû à la formation des sous produits
- ❖ La photodégradation suit une cinétique du premier ordre

La photo-dégradation par rayonnement solaire apparaît comme une technologie prometteuse pour la dégradation des médicaments dans les eaux usées, la combinaison de cette dernière à une étape de traitement biologique ultérieur peut être avantageusement appliquée pour le traitement de l'eau.

Les résultats obtenus ont montré une faible photodégradation du diclofenac. Néanmoins une étude approfondie est à recommander afin de déterminer :

- 1) Etude sur les structures des photo-produits formés.
- 2) Etude de comportement du diclofenac dans les eaux usées.
- 3) Effet des paramètres physico-chimiques sur la photodégradation d'autres molécules pharmaceutiques.

Référence bibliographiques

Alpendurada, M.F. 2000. «a promising technique for sample preparation in environmental analysis ».

Anne TOGOLA. 2006. « PRESENCE ET DEVENIR DES SUBSTANCES PHARMACEUTIQUES DANS LES ECOSYSTEMES AQUATIQUES ».

ARRANZ RIVERA, ESTHER. 2012. « EVALUATION DE L'IMPACT ENVIRONNEMENTAL DE L'IBUPROFÈNE ET DU DICLOFÉNAC DANS LE MILIEU AQUATIQUE ».

Bound, J.P. et al. 2006. « Household disposal of pharmaceuticals and perception of risk to the environment ».

Braund, R. et al. 2009. « Disposal practices for unused medications in New Zealand ».

Brooks B.W., Chambliss C.K, Stanley J.K, Ramirez A., Banks K.E., Johnson R.D, et Lewis R.J. 2005. « Determination of select antidepressant in fish from an effluent-dominated stream. Environ. »

Buser H.-R, et Müller M.D.,. 1998. « Occurrence of the pharmaceutical drug clofibric acid and the herbicide Mecoprop in various Swiss lakes and the North Sea. »

CHOUBERT J.-M, MARTIN-RUEL S, BUDZINSKI H, MIEGE C, ESPERANZA M, SOULIER C, LAGARRIGUEC, et COQUERY M. 2011. « Evaluer les rendements des stations d'épuration. Apports méthodologiques et résultats pour les micropolluants en filière conventionnelles et avancées. »

Christian Abegglen, et Hansruedi Siegrist. 2012. « Micropolluants dans les eaux usées urbaines ». Office fédéral de l'environnement (OFEV) L'OFEV est un office du Département fédéral de l'environnement, des transports, de l'énergie et de la communication (DETEC).

Corvini F. et al. 2010. « Laccase-nanoparticle conjugates for the elimination of micropollutants ».

DUDZIAK M, et BODZEK M. 2009. « Selected factors affecting the elimination of hormones from water using nanofiltration ».

Fent K, Weston A.A., et Caminada D. 2006. « Ecotoxicology of human pharmaceuticals ».

GARRIC .J, et FERRARI .B. 2005. « Les substances pharmaceutiques dans les milieux aquatiques. Niveaux d'exposition et effet biologique ».

GOMEZ M, GARRALON G, et PLAZA F. 2007. « Rejection of endocrine disrupting compounds (bisphenol A, bisphenol F and triethyleneglycol dimethacrylate) by membrane technologies. »

HIRSCH .R, TERNES .T, HABERER .K, et KRATZ .K.L. 1999. « Occurrence of antibiotics in the aquatic environment ».

Jacques DANGOUMAU. 2006. « P H A R M A C O L O G I E G E N E R A L E ».

Kim I, Yamashita N, et Tanaka H. 2009. « Performance of UV and UV/H₂O₂ processes for the removal of pharmaceuticals detected in secondary effluent of a sewage treatment plant in Japan. »

Kolpin D.W, Furlong E.T, Meyer M.T, Thurman E.M, Zaugg S.D, Barber B.L, et Buxton H.T. 2002. « Pharmaceuticals, hormones, and others organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999-2000: a national reconnaissance. Environ. »

Kreuzinger N, Clara M, Strenn B, et Vogel B. 1997. « Investigation on the behaviour of selected pharmaceuticals in the groundwater after infiltration of treated wastewater. »

Kümmerer K, et Al-Ahmad A. 2004. « Biodegradability of the anti-tumour agents 5-fluorouracil, cytarabine and gemcitabine: impact of the chemical structure and synergistic toxicity with hospital effluents. »

LEE J, LEE B.C, et RA J.S. 2008. « Comparison of the removal efficiency of endocrine disrupting compounds in pilot scale sewage treatment processes. »

Lin A.Y.C, et Reinhard M. 2005. « Photodegradation of common environmental pharmaceuticals and estrogens in river water. Environ. »

Luis Fernando, DELGADO ZAMBRANO, et Claire ALBASI. 2009. « Médicaments dans l'eau : présence, risques et potentialités de traitement ».

Ma, M, Kang, S, Zhao, Q, Chen ,B, et Yao ,S. 2006. « Liquid-phase microextraction combined with HPLC for the determination of local anaesthetics in human urine. »

Maude COLLETTE-BREGAND, Alice JAMES,, Catherine MUNSHY, et Gilles BOCQUENÉ. 2009. « Contamination des milieux aquatiques par les substances pharmaceutiques et cosmétiques ».

McArdell C, Kovalova L, Siegrist H, Kienle C, Moser R, et Schwartz T. 2011. « Input and Elimination of Pharmaceuticals and Disinfectants from Hospital Wastewater ».

Mechichi, Tahar, et Sami Sayadi. 2005. « Evaluating Process Imbalance of Anaerobic Digestion of Olive Mill Wastewaters ». *Process Biochemistry* 40 (1): 139-145.
doi:10.1016/j.procbio.2003.11.050.

Metcalf C.D, Koenig B.G, Bennie D.T, Servos M, Ternes T.A, et Hirsch R. 2003. « Occurrence of neutral and acidic drugs in the effluents of Canadian sewage treatment plants. »

Naddeo V, Meric S, Kassinos D, Belgiorno V, Guida M., et Naddeo V. 2009. « Fate of pharmaceuticals in contaminated urban wastewater effluent under ultrasonic irradiation. »

Persson, M. et al.,. 2009. « Handling of unused prescription drugs - knowledge, behaviour and attitude among Swedish people. Environment international ».

Petko Ivanov PENCHEV. 2010. « Étude des procédés d'extraction et de purification de produits bioactifs à partir de plantes par couplage de techniques séparatives à basses et hautes pressions ».

Petrovic M, Eljarrat E, López de Alda M.J, Barceló D.,, et Petrovic M. 2001. « Analysis and environmental levels of endocrine-disrupting compounds in freshwater sediments. »

SNYDER S.A, ADHAM S, et REDDING A. 2007. « Role of membranes and activated carbon in the removal of endocrine disruptors and pharmaceuticals. »

Sophie Besnault, et Samuel Martin. 2011. « Etat de l'art sur les procédés avancés intensifs pour la réduction de micropolluants dans les eaux usées traitées ».

SOULIER C, GABET V, LARDY S, LE MENACH K, PARDON P, ESPERANZA M, MIEGE C, et al. 2011. « Zoom sur les substances pharmaceutiques : présence, partition, devenir en stations d'épuration. »

Steger-Hartmann T, Kümmerer K, et Hartmann A. 1997. « Biological Degradation of Cyclophosphamide and Its Occurrence in Sewage Water. »

Sterkele B, et Gujer W. « Einsatz von Pulveraktivkohle zur Elimination von Mikroverunreinigungen aus dem Abwasser. »

Taxe-Wuersch A., De Alencastro L.F, Grandjean D, et Tarradellas J. 2005. « Occurrence of several acidic drugs in sewage treatment plants in Switzerland and risk assessment. »

Thomas K.V, et Hilton M.J. 2004. « The occurrence of selected human pharmaceutical compounds in UK estuaries. »

Togola A. 2006. « Présence et devenir des substances pharmaceutiques dans les écosystèmes aquatiques ».

Weigel S. 2003. « Occurrence, distribution and fate of pharmaceuticals and further polar contaminants in the marine environment. »

ZUCCATO .E, CALAMARI .D., NATANGELO .M, et FANELLI .R. 2000. « Presence of therapeutic drugs in the environment. »

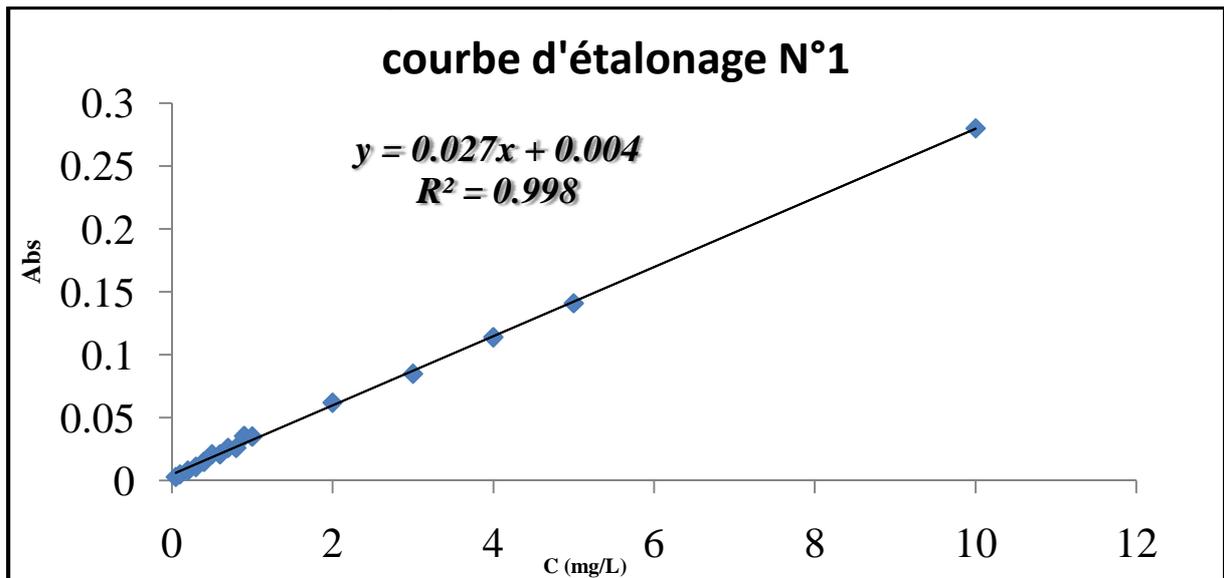


Figure 1: courbe d'étalonnage N°1

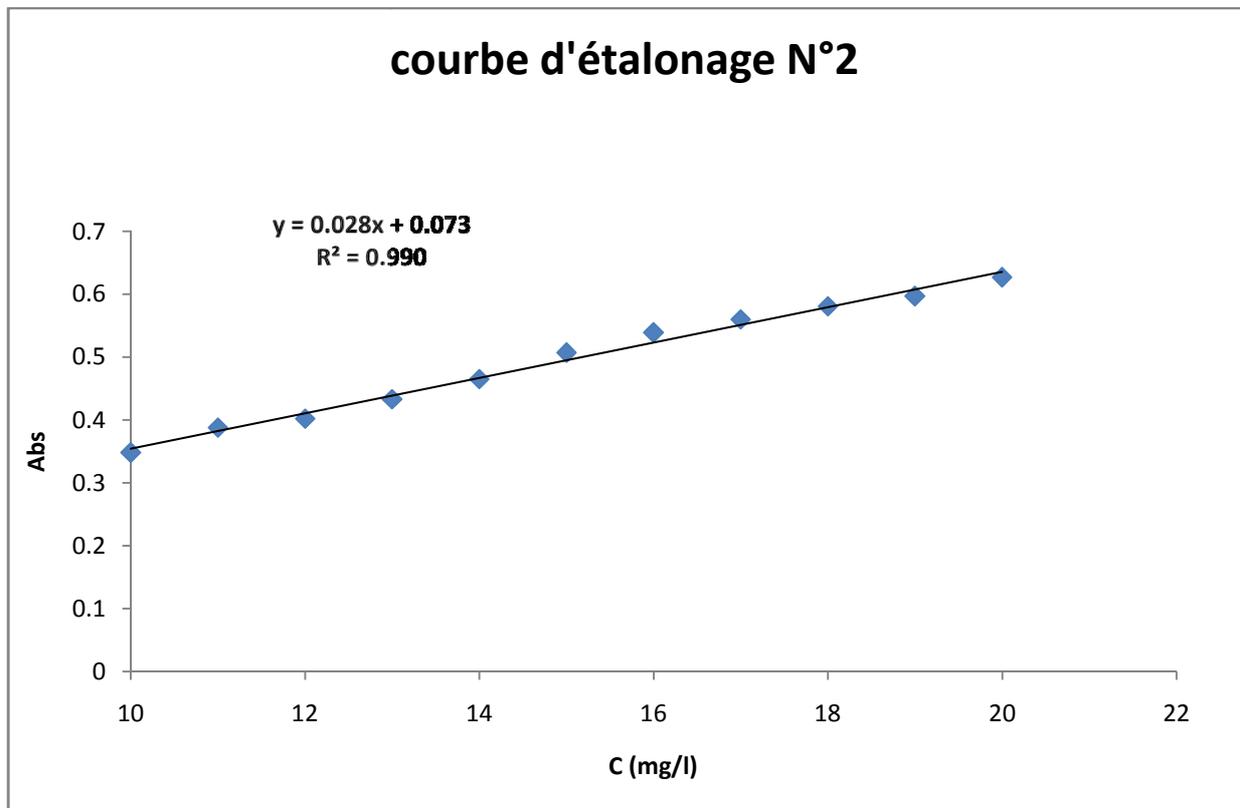


Figure 2: courbe d'étalonnage N°2

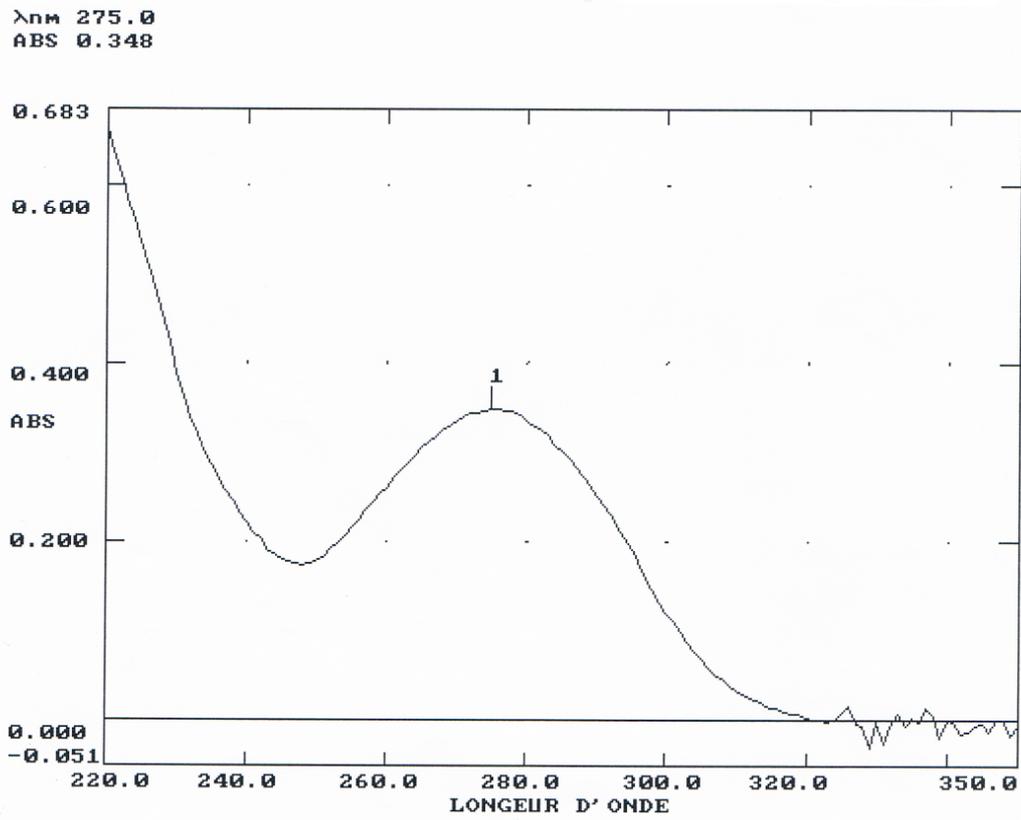


Figure 3 : Courbe d'absorption diclofenac à 10 mg/L à T0

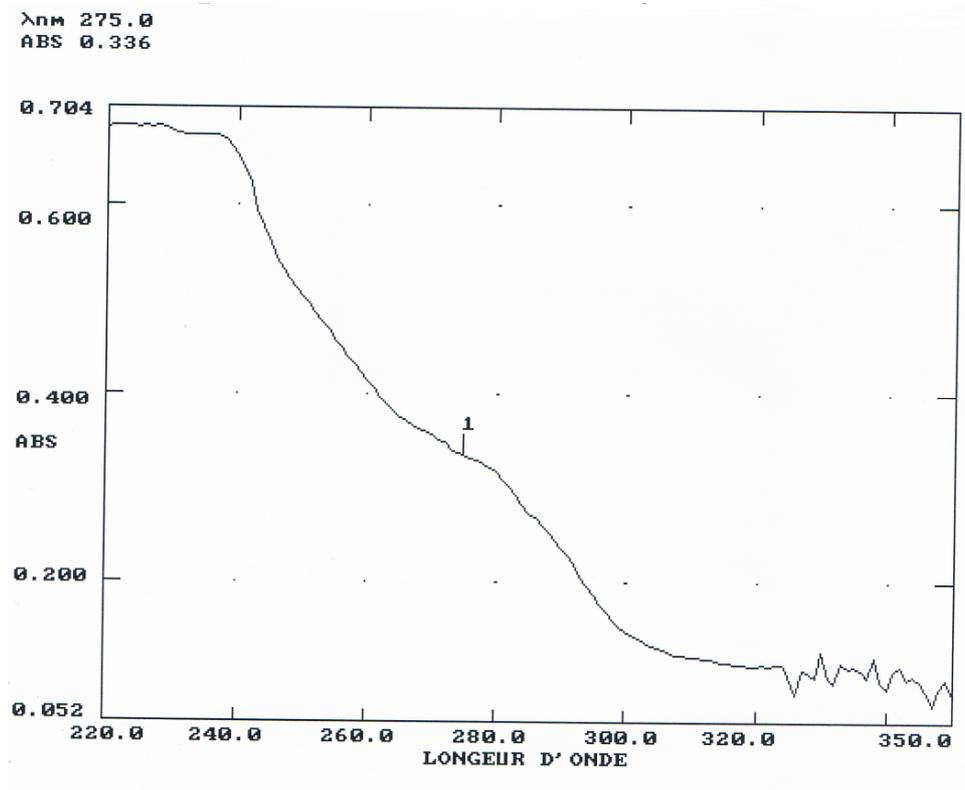


Figure 4: Courbe d'absorption diclofenac à 10 mg/L à T2

λ_{nm} 275.0
ABS 0.314

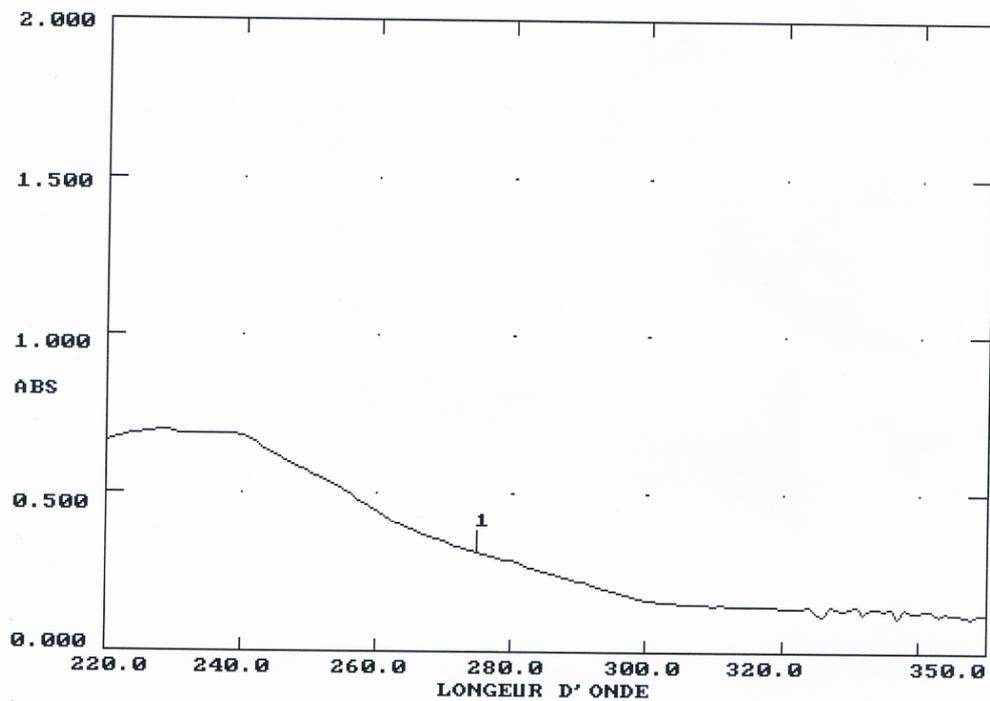


Figure 5 Courbe d'absorption diclofenac à 10 mg/L à T4

λ_{nm} 275.0
ABS 0.258

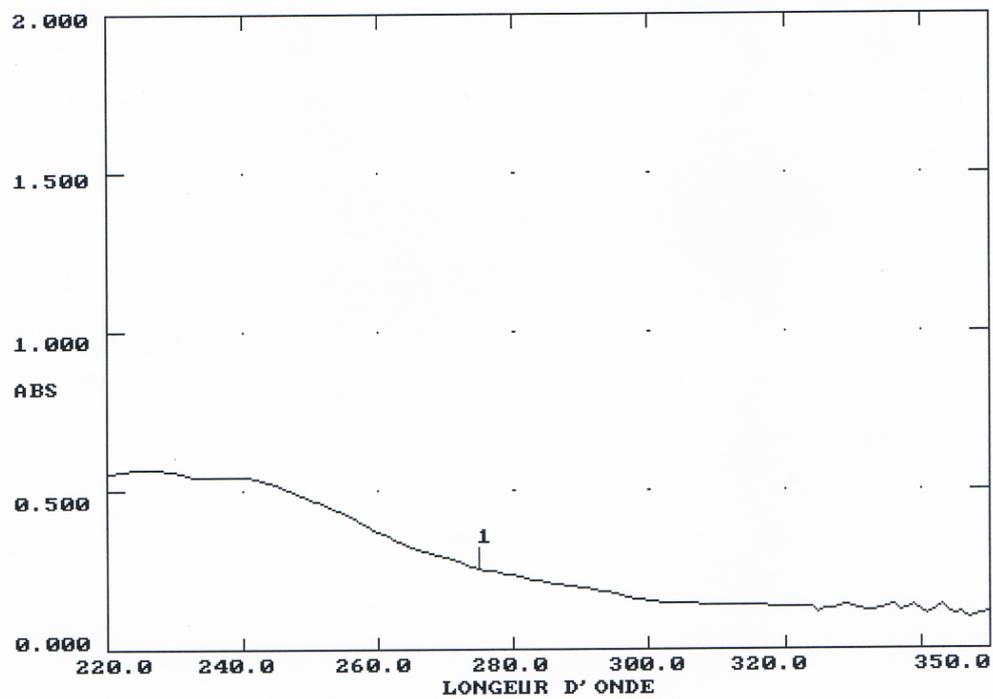


Figure 6 Courbe d'absorption diclofenac à 10 mg/L à T24

λ_{nm} 275.0
ABS 0.319

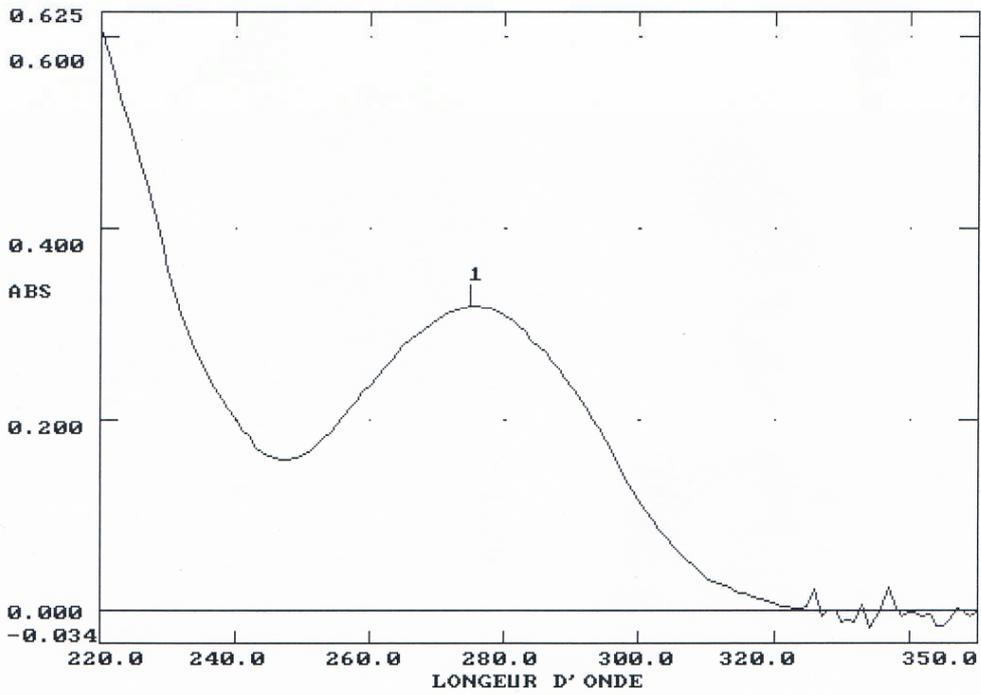


Figure 7: Courbe d'absorption diclofenac à 10 mg/L à T24 témoin

λ_{nm} 275.0
ABS 0.627

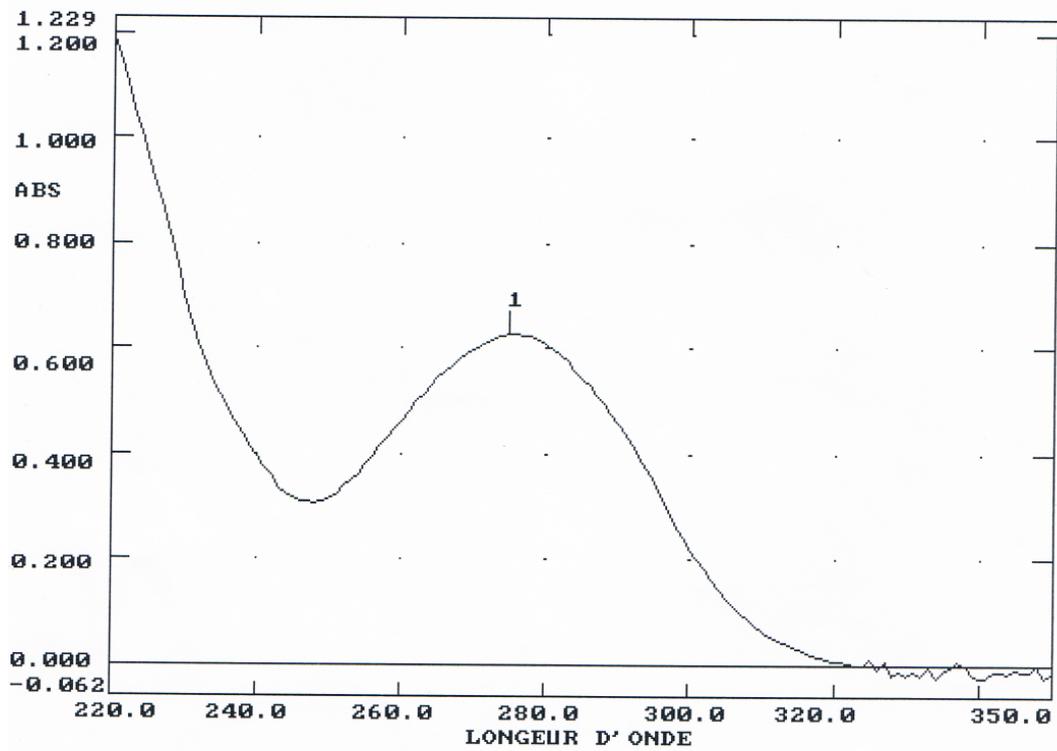


Figure 8: Courbe d'absorption diclofenac à 20 mg/L à T0

λ_{nm} 275.0
ABS 0.527

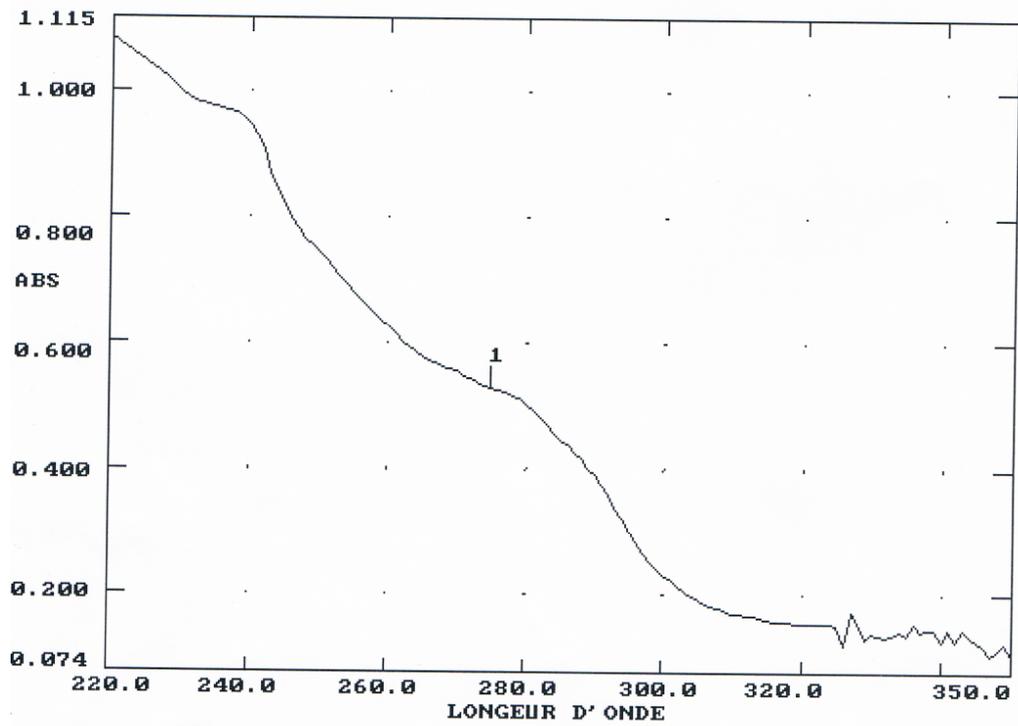


Figure 9: Courbe d'absorption diclofenac à 20 mg/L à T2

λ_{nm} 270.0 275.0
ABS 0.573 0.519

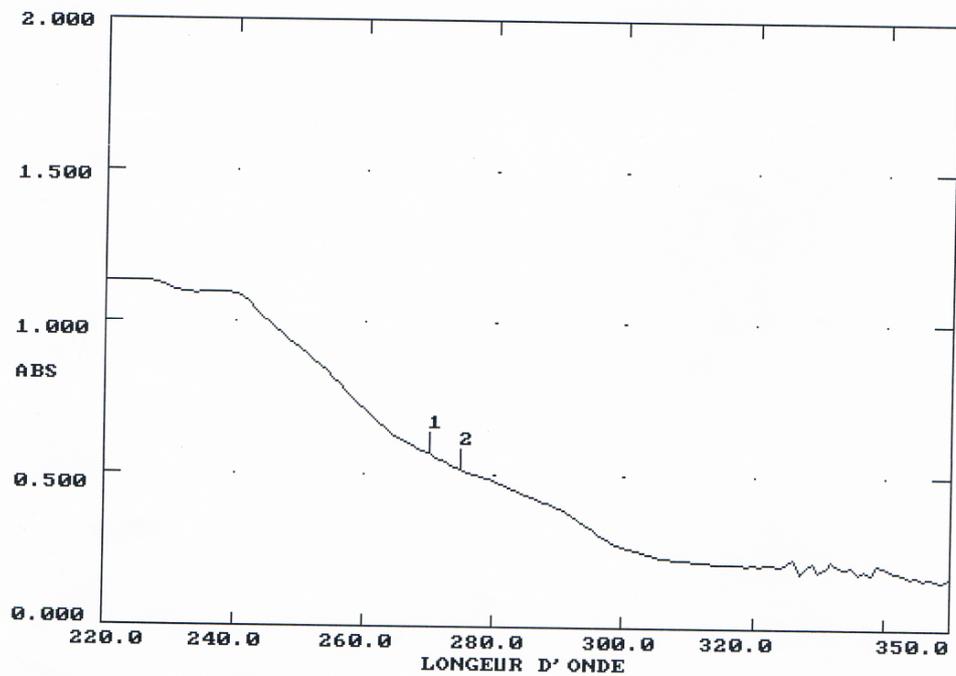


Figure 10: Courbe d'absorption diclofenac à 20 mg/L à T4

λ_{nm} 275.0
ABS 0.498

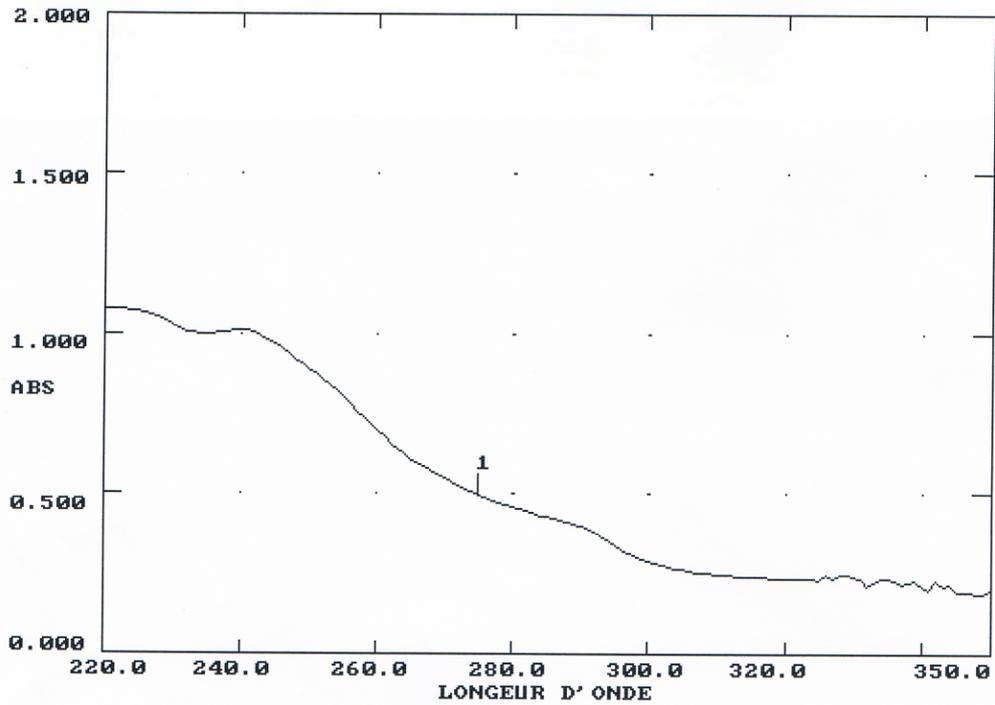


Figure 11 : Courbe d'absorption diclofenac à 20 mg/L à T24

λ_{nm} 275.0
ABS 0.618

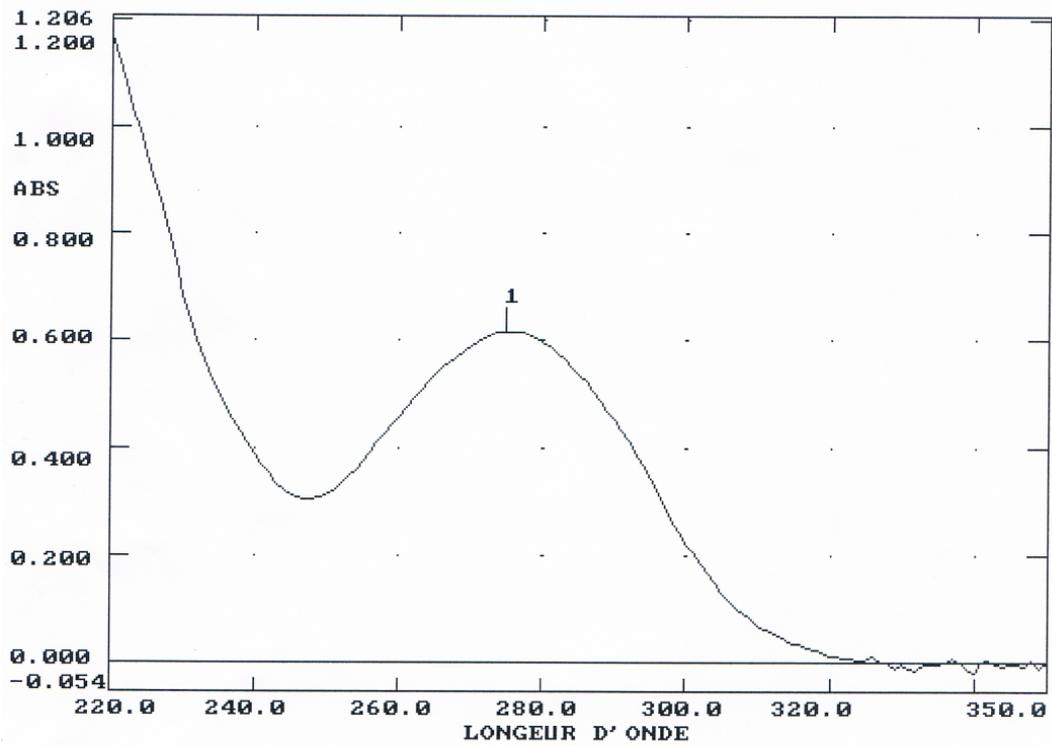


Figure 12: Courbe d'absorption diclofenac à 20 mg/L à T24 Témoin