



Université Mohamed Khider de Biskra
Faculté des Sciences et de la Technologie
Département de Génie Civil et d'Hydraulique

MÉMOIRE DE MASTER

Sciences et Technologies
Hydraulique
Hydraulique Urbaine

Réf. :2018

Présenté et soutenu par :
Ouamane mohmed ahmed

Le : mardi 26 juin 2018

Elimination des produit pharmaceutique (Amoxicilline) par Adsorption sur charbon actif en eau distillée.

Jury :

M.	Bribeche	MCA	Université de Biskra	Président
M.	Mimeche.L	MAA	Université de Biskra	Examineur
M.	Ounoki.S	MCA	Université de Biskra	Rapporteur

Année universitaire : 2017 – 2018



Remerciement



*Avant toute chose, je remercie « DIEU », le tout puissant,
pour m'avoir donné la force et la patience.*

*Ce travail a été réalisé au laboratoire de Recherche en
hydraulique souterraine et de surface (LARHYSS) à
L'université Mohamed Khider. Biskra, sou la direction de
Madame GURGAZI SAADIA.*

*Je tiens à remercier du fond de cœur mon encadreure
Madame OUNOKI SAMIRA.*

*Je la remercie tout particulièrement pour l'intérêt
qu'elle a porté à ce sujet, pour la confiance qu'elle m'a accordé
ainsi que pour les conseils qu'elle a su me prodiguer.*

*Je la remercie également pour avoir bien voulu apporter des
observations utiles et constructives lors de la rédaction de ce
manuscrit.*

*Je présente également, mes remerciements aux membres de
jury de bien vouloir accepter d'évaluer mon travail.
enfin je tiens à exprimé mon reconnaissance a tous mes amis
et collègues pour le soutien moral .*



Résumé

La présence des antibiotiques à usage humain et vétérinaire dans l'écosystème aquatique, est devenue un sérieux problème écologique. En effet, ces substances résistent aux traitements des stations d'épuration, ce qui engendre leur introduction et accumulation dans l'environnement. Les procédés biologiques conventionnels utilisés pour le traitement des eaux usées semblent peu efficaces pour l'élimination des résidus d'antibiotiques, en raison de leur persistance. Par conséquent, le développement de méthodes efficaces pour le traitement de ces polluants est nécessaire. L'objectif de cette étude est de tester l'efficacité de l'élimination des antibiotiques (amoxicilline) par adsorption sur charbon actif en poudre (CAP) en eau distillée. Les résultats obtenus montrent une élimination très appréciable du paracétamol pour un temps d'équilibre de 1 h. Les modèles de Freundlich et Langmuir sont le mieux adapté et le pH faiblement acide donne le meilleur abattement.

Mots clés : Amoxicilline, adsorption, pH, cinétique

اصبح وجود المضادات الحيوية للاستخدام البشري والبيطري في النظام البيئي المائي مشكلة بيئية خطيرة. في الواقع ، هذه المواد مقاومة لمعاملة محطات المعالجة ، مما يؤدي إلى إدخالها وتراكمها في البيئة. يبدو أن العمليات البيولوجية التقليدية المستخدمة لمعالجة المياه المستعملة ذات قيمة قليلة في إزالة بقايا المضادات الحيوية بسبب ثباتها. لذلك ، من الضروري تطوير طرق فعالة لمعالجة هذه الملوثات. الهدف من هذه الدراسة هو اختبار فعالية القضاء على المضادات الحيوية (أموكسيسيلين) عن طريق الامتزاز على مسحوق الكربون المنشط (CAP) في الماء المقطر. تظهر النتائج التي تم الحصول عليها القضاء على ملموس جدا من الباراسيتامول لفترة التوازن من 1 ساعة. تعتبر نماذج فرنديش و لنقمير هي الأفضل للتكيف مع درجة الحموضة الضعيفة والتي تعطي أفضل تخفيف.

الكلمات المفتاحية: أموكسيسيلين ، امتزاز ، درجة الحموضة ، حركية

SOMMAIRE

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

INTRODUCTION GÉNÉRALE1 1

Partie 1 – Etude bibliographique

Chapitre 1 : Données de base sur les composés médicamenteux

1.1 Introduction.....3

1.2.1.2 Généralités sur les antibiotiques..... 3

1.2.1 Définition de l’amoxicilline..... 3

1.2.2 Caractéristiques de l’amoxicilline..... 4

1.2.2.1 Structure l’amoxicilline 4

1.2.2.2 Paramètres physico-chimiques..... 4

1.3 Production et consommation des produits pharmaceutiques 5

1.4 Présence des composés pharmaceutiques en milieu aqueux 6

1.4.1 Dans les eaux de surface 7

1.4.2 Dans les eaux souterraines..... 9

1.4.3 Dans les eaux potables..... 10

1.5 Origine des rejets des composés médicamenteux 12

1.6 Comportement des produits pharmaceutiques dans l’environnement 14

1.7 Effet des composés pharmaceutiques sur la santé humaine et l’environnement .. 15

1.7.1 Perturbation endocrinienne 15

1.7.2 Antibiorésistance 16

SOMMAIRE

1.7.3 Génotoxicité	16
1.8 Conclusion.....	17

Chapitre 2 – Adsorption des composés pharmaceutiques sur charbon actif

2.1 Introduction	18
2.2 Généralités sur l'adsorption	18
2.2.1 Définition.....	18
2.2.2 Mécanismes d'adsorption	19
2.2.3 Facteurs influençant sur le phénomène d'adsorption.....	21
2.2.4 Cinétique d'adsorption	22
2.2.5 Applications de l'adsorption.....	22
2.2.6 Isothermes d'adsorption	23
2.2.6.1 Isotherme de Freundlich.....	23
2.2.6.2 Isotherme de Langmuir	23
2.2.6.3 Isotherme de TEMKIN	24
2.2.6.4 Isotherme de Brunauer, Emmett, Teller (BET).....	25
2.3 Données de base sur le charbon actif.....	25
2.3.1 Historique.....	25
2.3.2 Définition.....	26
2.3.3 Production et activation du charbon	27
2.3.4 Propriétés du charbon actif.....	28
2.3.4.1 Propriétés structurales.....	28
2.3.4.2 Propriétés texturales	29
2.3.4.3 Propriétés chimiques (fonctions de surface)	29

SOMMAIRE

2.3.5 Types du charbon actif	30
2.3.6 Utilisation du charbon actif.....	32
2.3.6.1 Charbon actif seul	32
2.3.6.2 Le couplage charbon actif en grains/oxydation.....	32
2.3.6.3 Le couplage Charbon actif en poudre/ membranes	33
2.3.6.4 Le charbon actif en tant que support bactérien	33
2.4 Rétention des polluants par le charbon actif	33
2.5 Conclusion.....	34

Chapitre 3 : matériels et méthodes

3.1 Introduction.....	35
3. 2 Solutions et réactifs utilisés.....	35
3.2.1 Solution de l'amoxicilline.....	35
3.2.2 Solution de l'acide chlorhydrique et de la soude.....	36
3.2.3 Caractéristiques d'adsorbant.....	36
3.2.4 Milieu de dilution.....	36
3.3 Matériels utilisés.....	37
3.4 Description des essais d'adsorption de l'amoxicilline sur charbon actif en poudre	40
3.5 Conclusion	41

Chapitre 4 : Résultats et discussion

4.1 Introduction.....	42
4.2 Rétention de l'amoxicilline sur charbon actif en poudre en eau distillée.....	42

SOMMAIRE

4.2.1 Cinétique d'adsorption.....	42
4.2.2 Influence de la dose du CAP.....	43
4.2.3 Influence de concentration initiale en amoxicilline.....	46
4.2.4 Effet du pH du milieu.....	47
4.2.5 Effet de la minéralisation totale.....	48
4.3 Conclusion.....	50
Conclusion générale.....	51
Références bibliographiques.....	53

Liste des tableaux

Tableau1-1 : concentrations maximales des composés pharmaceutiques analysés dans les rivières po et lombro en 1997 et 2001	8
Tableau2-1 : Nombre d'échantillons positifs	9
Tableau3-1 : Nombre de puits concentration maximale positifs	10
Tableau 1.2: Principales caractéristiques du charbon activé.....	27
Tableau1-3 : Caractéristiques physicochimiques de l'amoxicilline.....	36
Tableau2-3 : Les paramètres physicochimiques de l'eau de Guedila.....	36
Tableau 3.3 : Variation des paramètres réactionnels.....	41

LISTE DES FIGURES

Figure 1-1 : Structure de l'amoxicilline	4
Figure 1-2 : Évolution des ventes des produits pharmaceutique et estimation de la croissance mondiale.....	6
Figure1-3 : 3Évolution depuis 1990 des publications traitant la problématique des résidus médicamenteux dans les eaux usées	7
Figure1-4 : Origine et distribution des molécules pharmaceutiques dans le milieu environnemental	1
Figure 2-1 : Mécanismes d'adsorption	19
Figure 2-2 : Structure cristalline: (a) graphite ; (b) charbon actif	28
Figure 2-3 : Groupes de surface du charbon actif.....	30
Figure 2-4 : Charbon actif en poudre.....	30
Figure 2-5 : Charbon actif en grains	31
Figure 2-6 : Charbon actif extrudé.....	32
Figure 3-1 : mettez les photos de tous le matériel utilisés	37
Figure 3-2 : courbes d'étalonnage.....	38
Figure 3-3 : Un agitateur magnétique	38
Figure 3-4 : Un pH-mètre	38
Figure3-5 : Balance électronique	39
Figure3-6 : Pompe sous vide.....	39
Figure3-7 : Des béchers de 400et de 150ml	39
Figure3-8 : Des fioles de 1000 et de 50 ml	39
Figure3-9 : des pipetes de 1, 5 et 10 ml.....	40
Figure3-10 : agitateur +béchers (ED +CAP)	40

LISTE DES FIGURES

Figure3-11 : filtration sous vide	40
Figure4-1 : Evolution des rendements d'élimination de l'amoxicilline en fonction de temps de contact [Amoxicilline]=5mg/l,[cap]=1g/l.....	42
Figure4-2 : Variation des rendements d'élimination de l'amoxicilline en fonction de la dose du CAP , [Amoxicilline]=5mg/l,.....	44
Figure4-3 : isotherme de Langmuir.....	45
Figure4-4 : Isotherme de Freundlich.....	45
Figure4-5 : Variation des rendements d'élimination de l'amoxicilline en fonction de la teneur initiale en amoxicilline, [CAP]=1 mg/l,.....	46
Figure4-6 : des rendements d'élimination de l'amoxicilline en fonction du pH du milieu. contact [Amoxicilline]=5mg/l,[cap]=1g/l	47
Figure4-7 : Evolution des rendements d'élimination de l'amoxicilline en fonction de la minéralisation totale.....	49
Figure4-8 : Rendements maxima de l'amoxicilline retenu sur CAP.....	49

Au cours de ces dernières décennies, la présence massive des produits pharmaceutiques persistants dans les effluents d'eaux usées provenant des industries ou même des utilisations quotidiennes de ces composés constituent un grave problème environnemental et d'importantes menaces pour les ressources en eau et la santé publique. Certains types de ces polluants présent dans l'eau ou le sol sont des molécules organiques complexes difficilement biodégradables tels que les anticancéreux, les antibiotiques, les hormones, les anti-inflammatoires,...etc. Malgré les faibles concentrations en antibiotiques détectés, leur présence dans les matrices environnementales est une préoccupation parce qu'ils pourraient perturber l'écologie microbienne, augmenter la prolifération des agents pathogènes résistants aux antibiotiques, et pourraient également constituer une menace pour la santé humaine.(M^r MANAA ZOUBIR 2015)

Plusieurs procédés physiques, chimiques et biologiques ont été développés pour éliminer ou détruire ces polluants tels que les procédés classiques, la coagulation-floculation, l'adsorption, le traitement biologique, la séparation membranaire...etc. Cependant, de nombreux types de composés médicamenteux tels que les antibiotiques sont considérés comme résistants aux traitements conventionnels avec un taux de dégradation très faible. De nouvelles techniques de dépollution ont été élaborées et optimisées afin de minéraliser les substances récalcitrantes à savoir les procédés d'oxydations avancés qui constituent des procédés puissants pour le traitement des eaux usées et les eaux souterraines et superficielles contaminées par ces produits pharmaceutiques.

Toutefois, le charbon actif grâce à son grand pouvoir adsorbant et ses caractéristiques structurales et à la surface, peut être un moyen très efficace en ce qui concerne le traitement des eaux contenant les résidus de médicaments. Le charbon actif offre les possibilités d'être utilisé seul ou couplé avec d'autres techniques de traitement telles que l'oxydation, les procédés membranaires ou biologiques. L'inconvénient majeur du charbon actif réside dans son coût de production qui peut être résolue en optimisant le procédé d'adsorption. (DOUADI. M.,2017)

INTRODUCTION GENERALE

Dans ce contexte, l'objectif de notre étude consiste à l'élimination d'un produit pharmaceutique qui est l'amoxicilline par adsorption sur charbon actif en poudre en eau distillée. Le mémoire sera scindé en deux parties distinctes :

La première partie est consacrée à la bibliographie et comprend deux chapitres. Le premier chapitre s'articulera sur des notions de base sur les composés médicamenteux en particulier l'amoxicilline à savoir sa définition, ses caractéristiques, sa présence dans l'environnement ainsi que sa nocivité. Le deuxième chapitre passera en revue des généralités sur le procédé d'adsorption ainsi que des données de base sur le charbon actif.

La deuxième partie est destinée aux essais de la rétention de l'amoxicilline par le charbon actif. Elle débutera par un protocole expérimental dont le but est de présenter la méthodologie expérimentale suivie pour la réalisation des essais expérimentaux. Puis, elle exposera les résultats acquis liés à l'élimination de l'amoxicilline par le charbon actif en poudre en eau distillée. Des discussions et les interprétations seront également évoquées au cours de ce chapitre.

1.1 Introduction

La découverte, la production et l'utilisation des produits pharmaceutiques ont été des éléments clés pour le développement de notre civilisation. Cependant, ce progrès a eu une conséquence inattendue bien que prévisible : la pollution des eaux par ces composés et leurs métabolites. La présence de composés médicamenteux dans l'environnement induit des nuisances sur la faune et la flore aquatiques et terrestres et probablement sur la santé humaine. (<http://www.epa.gov/OGWDW/ccl/cclfs.h-tml>)

Au cours de ce chapitre, nous allons présenter des généralités sur les antibiotiques en particulier l'amoxicilline, leur présence dans l'environnement, les sources de contamination par ces produits ainsi que leur nocivité aussi bien envers la santé publique qu'envers l'environnement.

1.2 Généralités sur les antibiotiques

Le mot antibiotique est dérivé du terme "antibiose" créé en 1889 par VUI LLEMIN pour désigner les phénomènes d'antagonisme entre les micro-organismes. Alors que WAKSMAN en 1944 définit les antibiotiques comme "toute substance chimique produite par un micro-organisme, champignon ou bactérie pouvant inhiber la croissance ou détruire d'autres micro-organismes". Cette définition a été abandonnée car des antibiotiques peuvent être obtenus par synthèse.

Un antibiotique est donc actuellement défini comme une substance, d'origine biologique ou synthétique agissant spécifiquement sur une étape essentielle du métabolisme des bactéries. (PIRSON et al.,2003)

1.2.1 Définition de l'amoxicilline

L'amoxicilline est un antibiotique β -lactamine bactéricide de la famille des aminopénicilline indiqué dans le traitement des infections bactériennes à germes sensibles. En raison des avantages qu'elle présente à savoir la bonne absorption par voie orale, le large spectre d'action antimicrobien et le coût abordable, il est considéré comme l'antibiotique le plus utilisé. L'amoxicilline est commercialisé sous divers noms tels que Clamoxyl, Bactox et Amodex (<https://fr.wikipedia.org/wiki/Amoxicilline>). Il est utilisé dans le traitement de

diverses maladies infectieuses notamment celles des poumons, des bronches, du nez, de la gorge ou des oreilles, du sang, de

l'appareil digestif ou urinaire, des voies génitales, des gencives et des dents.

1.2.2 Caractéristiques de l'amoxicilline

1.2.2.1 Structure l'amoxicilline

L'amoxicilline est une molécule dont la masse moléculaire est de 365,4 g/mol. Il possède trois groupements, ionisables : le groupement acide carboxylique COOH sur le cycle thiazolidine, le groupement hydroxyle OH du cycle para-hydroxy phényle et le groupement amine Primaire sur la chaîne latérale du cycle β -lactame (figure 1.1).

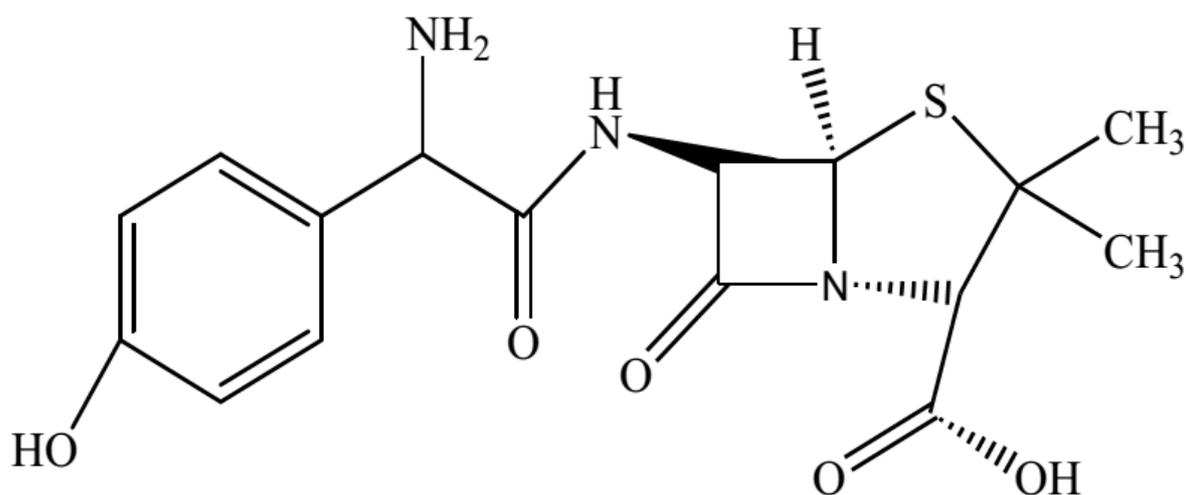


Figure 1.1 : Structure de l'amoxicilline (SILVY LAPORTE, 2005)

1.2.2.2 Paramètres physico-chimiques

Les caractéristiques physicochimiques des antibiotiques sont un paramètre clé pour mieux comprendre leur devenir et leur comportement dans les milieux aquatiques et terrestres.

- **Ionisation**

L'amoxicilline est une molécule amphotère : les valeurs de pKa de ces groupes donneurs de protons (-COOH et -OH) et celui de son groupe receveur de protons (-NH₂) sont respectivement de 2,4 et 7,4 et 9,6 (Oka et al., 1995). La valeur du point isoélectrique (pI) est égale à 6,0 .

La valeur de pI facilite à l'amoxicilline de traverser les membranes cytoplasmiques de différentes cellules qui s'interposent entre son site d'administration et son site d'action.

- **Coefficient de partage octanol/eau (P) ou (K_{ow})**

La solubilité de l'amoxicilline dans l'eau est estimée à 3,9. Cependant, l'amoxicilline est légèrement plus soluble dans les lipides que dans l'eau car son coefficient de partage Octanol/eau est égale à 0,87 (**Shargel et al., 2004**) (mémoire **Dave 2010**).

- **Stabilité en milieu acide**

Une des propriétés physico-chimiques qui favorisent l'usage thérapeutique de l'amoxicilline est que sa structure permet de conférer une stabilité au noyau β - lactame en milieu acide, ce qui était un obstacle majeur à l'utilisation orale des pénicillines. Cette stabilité est obtenue grâce à la présence d'une chaîne latérale suffisamment longue pour que son noyau hydroxyphényl protège le lien amide du cycle β -lactame.(**Miller, 2002**).[mémoire **dave**]

1.3 Production et consommation des produits pharmaceutiques

L'industrie pharmaceutique, à l'encontre des autres secteurs qui voient leurs croissances affectées par les perturbations des marchés mondiaux et les crises financières, se réjouit d'un marché mondial en solide croissance. La figure 2.1 représente l'évolution du marché pharmaceutique ainsi que les prévisions pour les années qui viennent. Un accroissement annuel moyen de 8 % est constaté depuis dix ans, et qui ne va pas cesser d'augmenter, vu le développement démographique, les besoins médicaux non encore comblés et la mise en marché des produits novateurs (**INSEE, 2012**).

Les pays les plus gros consommateurs de produits pharmaceutiques sont les pays industrialisés tels que l'Amérique du Nord, l'Europe, et le Japon avec environ 80% du marché mondiale. En 2013, les ventes de médicaments dans les pharmacies indiquaient plus de 388 milliards de dollars au monde (**IMS Health, 2013**).

Une étude sur la consommation des antibiotiques dans 76 pays étudiés, a démontré que l'absorption d'antibiotiques est passée de 21,1 milliards de doses quotidiennes déterminées en 2000 à 34,8 milliards en 2015. En 2015, la Turquie, la Tunisie, l'Algérie et la Roumanie

faisaient ainsi partie des six pays aux taux de consommation d'antibiotiques le plus élevé, alors qu'en 2000, les quatre premiers pays de ce même classement étaient tous des pays à haut revenu. Autre exemple, en 16 ans, la consommation d'antibiotiques a doublé en Inde, a augmenté de 79% en Chine et de 65% au Pakistan. Ces trois pays sont les plus gros utilisateurs d'antibiotiques parmi les pays à revenus intermédiaires ou faibles (<http://www.rfi.fr/science/20180328-antibiotiques-surconsommation-menace-sante-mondiale>).

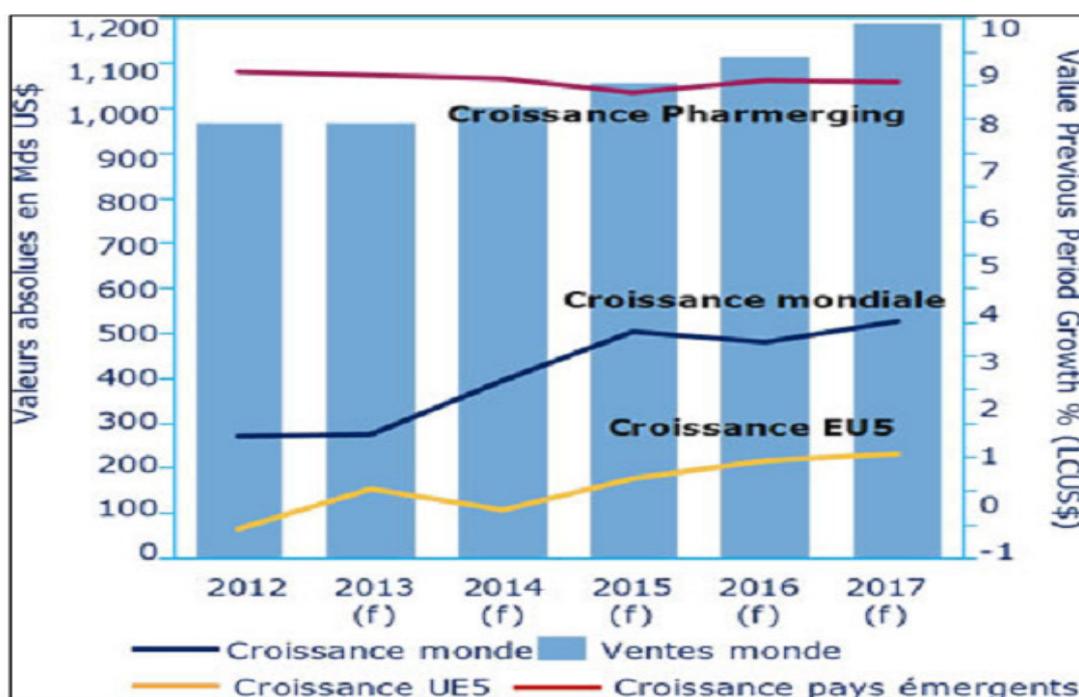


Figure 1.2 Évolution des ventes des produits pharmaceutiques et estimation de la croissance mondiale Tirée (d'INSEE 2012).

1.4 Présence des composés pharmaceutiques en milieu aqueux

Les produits pharmaceutiques sont principalement retrouvés dans les eaux suite à leur excrétion métabolique par l'homme et les animaux, notamment via les effluents hospitaliers ou les effluents agricoles (médicaments vétérinaires). De plus, les composés pharmaceutiques assimilés par l'homme ou par les animaux peuvent se dégrader au sein des organismes vivants, et les produits de dégradation issus de la métabolisation peuvent aussi être considérés comme micropolluants. La première mise en évidence de la présence des produits pharmaceutiques en milieu aqueux était au début des années 80 aux Etats Unis (lac de Nevada) . Depuis, de nombreuses recherches montrent que différentes classes

pharmaceutiques, telles que des antibiotiques, des analgésiques, des anti inflammatoires, des agents de contraste ou des antiépileptiques, sont trouvées dans les différents types d'eaux (eaux usées, eaux traitées, eaux de surface, etc.) (**Ternes, 1998**) .

Les progrès qu'ont connus les techniques d'analyse physico-chimique ont permis de détecter, à l'état de traces (ngL^{-1} ou moins), de nombreux composés pharmaceutiques dans différentes matrices aqueuses. Selon des recherches réalisées par Herber, plus de 80 composés pharmaceutiques ont été repérés dans des effluents de stations d'épuration (STEP) et des eaux de surface (**Heberer, 2002**) .

Par conséquent, de nombreux travaux portant sur cette problématique sont accrus ces dernières années. La figure 3.1 montre l'augmentation des articles publiés depuis 1990 jusqu'à nos jours.

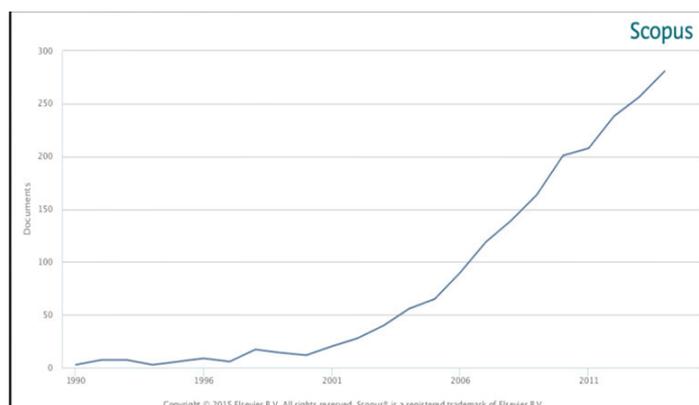


Figure 1.3Évolution depuis 1990 des publications traitant la problématique des résidus médicamenteux dans les eaux usées

Tirée de (www.scopus.com)

1.4.1 Dans les eaux de surface

Du fait de leur élimination incomplète dans les stations de traitement des eaux usées, certains produits pharmaceutiques se retrouvent dans les rivières, où ils sont présents en quantités détectables malgré la dilution, et dans les eaux souterraines même si le sol fait office de filtre naturel. Certains composés présents dans les effluents vont également s'adsorber aux sédiments.

Chapitre 1– Données de base sur les composés médicamenteux.

Une étude sur la présence de produits pharmaceutiques dans l'environnement a été réalisée en Allemagne en 1998 (**Ternes,1998**) . Elle montre la présence de metoprolol, propranolol, carbamazépine et phénazone dans les effluents de stations d'épuration.

La concentration maximale observée est de 6,3 µg/l en carbamazépine.

En Italie, en 1997 neuf médicaments à usage humain ont été mesurés entre 0,1 et 250ng/l dans les eaux de la rivière Po qui collecte les effluents d'une vaste zone industrialisée au nord de l'Italie et de la rivière Lambro qui collecte les eaux usées de Milan (**Zuccato , et al.. ,2000**) (illustration 4). Les eaux de ces rivières ont été analysées en 2001 avec des méthodes modifiées et une liste de substances pharmaceutiques plus étendue (**Castiglioni , et al.,2004**) . 13 médicaments à usage humain ont alors été mesurés (illustration 4) à des concentrations pouvant atteindre 250 ng/L pour le lincomycin (antibactérien) (tableau 1.1)

Tableau 1.1 : concentrations maximales des composés pharmaceutiques analysés dans les rivières po et lombro en 1997 et 2001 (**Castiglioni et al.,2004**)

	Campagne de 1997 Concentration maximale ng/l	Campagne de 2001 Concentration maximale ng/l
Amoxicilin (antibactérien)	Non analysé	Non détecté
Aténolol (β-boquant)	84,3	41,7
Bézafibrate	22,4	2,75
Ceftriaxone (antibactérien)	Non détecté	Non détecté
Ciprofloxacine (antibactérien)	Non analysé	26,1
Clarithromycine (antibactérien)	Non analysé	20,3
Enalaprilantihypertenseur	Non analysé	0,54
Erythromycine (antibactérien)	0,9	15,9
Furosémide (diurétique)	88	67,2
Hydrochlorothiazide (diurétique)	Non analysé	24,4
Ibuprofène	4,0	9,8
Lincomycine (antibactérien)	4,6	249
Pmépazole (ulcère)	Non analysé	Non détecté

Salbutamol (broncho-dilatateur)	9,4	4,0
Spiramycin (antibactérien)	68,3	2,5
Salbutamol (broncho-dilatateur)	4,6	43,8

1.4.2 Dans les eaux souterraines

Des études menées sur les eaux souterraines montrent que les substances pharmaceutiques contaminent également ce compartiment.

Les 15 échantillons d'eaux souterraines analysés aux Pays-Bas (**Stoker , et al.,2004**) sont contaminés par au moins un composé pharmaceutique, le plus souvent par 2 ou 3 molécules (illustration 9). L'acide acétylsalicylique, la carbamazépine et l'acide clofibrique sont les plus fréquemment retrouvés. Les concentrations en composés pharmaceutiques ne dépassent pas 100 ng/l. Si on ne prend pas en compte l'acide acétylsalicylique, seulement 25% des échantillons dépassent une concentration de 25 ng/l. (Tableau2.1)

Tableau 2.1 : Nombre d'échantillons positifs

	Nombre d'échantillons positifs	
	< 25ng/l	25-100 ng/l
Acide acétylsalicylique	-	11
Bézafibrate	-	-
Bisoprolol	-	-
Carbamazépine	8	2
Acide clofibrique	2	3
Diclofénac	4	-
Métoprolol	-	-
Sulfaaméthoxazole	3	-

Cent cinq puits d'eaux souterraines ont été analysés en Allemagne (Baden-Württemberg) en 2000 (**Sacher,et al.,2001**). Soixante composés pharmaceutiques et métabolites ont été recherchés. Ils ont été détectés au dessus de 10 ng/l (limite de détection) dans plus d'un tiers des puits (39 puits). 24 des 39 puits positifs ne contiennent qu'une seule molécule pharmaceutique; les autres puits contiennent de 4 à 10 composés. Huit molécules y ont été détectées au moins trois fois (illustration 9), notamment le diclofénac présent dans 4 échantillons avec une concentration maximale de 590 ng/L, et la carbamazépine présente dans 13 échantillons avec une concentration maximale de 900 ng/L. Les produits de contraste pour l'imagerie par rayons X sont fortement présents (1100 ng/l); cela confirme leur absence de dégradation par les procédés utilisés dans les stations d'épuration. Le traçage au bore, et la présence de nonylphénols et bisphénol dans les puits ont permis de montrer que la présence des composés pharmaceutiques est due à l'impact direct ou indirect des eaux usées municipales ou industrielles.(tableau3.1)

Tableau 3.1 : Nombre de puits concentration maximale positifs

	Nombre de puits concentration maximale positifs (105 au ng/l total)	
Sotalol	3	260
Phénazone	5	25
Diclofénac	4	590
Lopamidol	5	300
Acide amidotrizoïque	21	1100
Carbamazépine	13	900
Anhydro- érythromycine	10	49
Sulfaméthoaxazole	11	410

En résumé, le nombre d'études sur la présence des composés pharmaceutiques dans les eaux souterraines est plus réduit. Il semble que l'on trouve une variété de substances pharmaceutiques plus faible que dans les eaux de surface, et à des concentrations variant de 25 ng/l à 1 µg/l.

1.4.3 Dans les eaux potables

Les eaux superficielles et souterraines constituant la ressource pour la production d'eau destinée à la consommation humaine, l'homme est le dernier maillon de la chaîne qui provoque la pollution par les médicaments : par sa consommation, il risque en effet de polluer sa propre eau de boisson.

En Italie, 3 composés ont été retrouvés dans un réseau d'eau potable, dont le diazépam à des concentrations comprises entre 20 et 24 ng/L (**Zuccato, et al., 2000**) . Certains médicaments et certains métabolites de produits pharmaceutiques sont très persistants dans l'environnement aqueux (**Herberer,2002**). Ainsi, l'acide clofibrrique, métabolite du clofibrate (hypolipidémiant), ainsi que le diclofénac, ont été retrouvés à l'état de traces dans le réseau d'eau potable de Berlin (de l'ordre de 10 ng/L).

Au Canada, des concentrations en anti-inflammatoires, antidépresseurs de 0,7 à 4,1ng/l ont été observées dans l'eau potable. Les procédés conventionnels de traitement de l'eau, coagulation, floculation, sédimentation et charbon actif ne permettent pas de supprimer le naproxen de la rivière Mississippi (**Boyd, et al., 2003**). En revanche la chloration suivi de l'ozonation et de la filtration ont permis de diminuer le naproxen à une concentration inférieure à la limite de détection.

Aux Pays-Bas (**Stoker ,et al., 2004**), 5 des 22 eaux potables analysées étaient positives et contenaient un seul des 13 composés pharmaceutiques recherchés ; les niveaux de concentrations sont de 5 à 100 ng/l. Les composés rencontrés sont l'acide acétylsalicylique (2 échantillons entre 25 et 100 ng/l), la carbamazépine (1 échantillon < 25 ng/l), acide clofibrrique (2 échantillons entre 25 et 100 ng/l) et sulfaméthoxazole (2 échantillons < 25 ng/l).

Il y aurait au moins un facteur 1000 entre la dose ingérée par le biais d'une eau potable contaminée et la dose thérapeutique (**webb,et al.,2003**). En général, ce facteur est même de 150000.

Ainsi, même sur une vie complète d'exposition à une eau contaminée, la dose thérapeutique journalière n'est pas atteinte. Néanmoins. on ne peut négliger la nécessité d'évaluer les risques à long terme d'une exposition prolongée à des traces de produits pharmaceutiques et

de produits de dégradation, notamment pour certaines populations à risques comme les enfants, les fœtus et les personnes souffrant de déficiences enzymatiques.

Une réflexion sur une modification des procédés de traitement de potabilisation devrait être conduite afin d'éliminer toute trace de ces composés. Le comportement de la carbamazépine dans les stations de potabilisation a été particulièrement étudié en raison de sa faible biodégradabilité et donc de sa forte présence dans les eaux de ressources. Il a été montré que la carbamazépine était entièrement éliminée dans des conditions normales de traitement de potabilisation (10 minutes à 1 mg/l d'ozone).

1.5 Origine des rejets des composés médicamenteux

Les voies d'entrée des molécules médicamenteuses dans les différents compartiments de l'environnement sont diverses et peuvent être ponctuelles ou diffuse (figure 4.1). En effet, la consommation de médicaments est la principale origine des molécules pharmaceutiques dans l'environnement. En effet, une fois administrés, les médicaments sont excrétés via les urines et les fèces., ils se retrouvent alors dans les eaux usées. Ces dernières peuvent être déversées directement dans le milieu naturel, ou dirigées vers des stations d'épuration (STEP) où elles seront traitées avant d'être rejetées.

Lorsque les molécules pharmaceutiques ne sont pas éliminées au cours du traitement, elles aboutissent dans les milieux aquatiques où sont rejetées les eaux traitées, tels que les cours d'eau, les lacs ou le milieu marin. Le traitement des eaux usées dans les STEP génère des boues résiduaire dans lesquelles les polluants peuvent être concentrés. Ces boues sont ensuite épandues sur les sols cultivés afin de les fertiliser. Les molécules pharmaceutiques qui y étaient retenues se retrouvent alors dans le milieu édaphique. Cette voie d'introduction présente le double inconvénient d'atteindre à la fois le milieu terrestre et le milieu aquatique à cause des ruissellements d'eau de pluie sur les sols amendés (atteinte des nappes phréatiques sous-jacentes et des eaux de surface à proximité). Dans le cas d'une consommation vétérinaire, les résidus de médicament contenus dans les excréments atteignent directement le sol des pâturages lorsque les animaux sont élevés en plein champ, ou se retrouvent dans les déchets d'élevage (lisier, fumier, etc.). Comme les boues de STEP, les déchets d'élevage sont appliqués sur les sols agricoles pour les enrichir. De la même façon, les produits pharmaceutiques qu'ils contenaient sont alors dispersés dans le milieu naturel.

Lorsque les médicaments ne sont pas consommés, une partie se retrouve dans les eaux usées et l'autre partie est jetée avec les déchets ménagers et finissent dans les décharges. Les lixiviats de ces décharges contenant des polluants de toute sorte, dont les molécules pharmaceutiques, contaminent les sols et les eaux de surface avoisinantes.

Une autre source de pollution est la production des molécules pharmaceutiques (**Velagaleti 1997 ; Larsson et al., 2007 ; Phillips et al., 2010**). La fabrication et le conditionnement des médicaments ne sont pas de façon générale les sources de contamination les plus importantes ; néanmoins, aux endroits où les rejets de ces usines ont lieu, les concentrations peuvent être extrêmement importantes et contribuer de façon majoritaire à la pollution (**Larsson et al., 2007 ; Phillips et al., 2010**). Par ailleurs, même si ce n'est pas une généralité (**Langford et Thomas, 2009 ; Mullot , 2009**), les centres de soins et en particulier les hôpitaux sont connus pour être des « hot spot » de la contamination des eaux usées par les molécules pharmaceutiques. Ceci est d'autant plus vrai pour les molécules entrant dans les traitements administrés exclusivement à l'hôpital.

La production naturelle de ces molécules par les végétaux ou les bactéries, comme pour les antibiotiques de la famille des β -lactames ou la streptomycine par exemple, est minoritaire dans les sols et n'a jamais été mise en évidence dans les systèmes aquatiques (**Kümmerer, 2009a**).

Les formes, sous lesquelles ces molécules sont retrouvées dans le milieu, sont très variables.

En effet quand il y a épandage direct dans les fermes aquacoles, quand ils proviennent des usines de production ou quand ils sont excrétés sans avoir subi de transformation métabolique, les composés se retrouvent sous leurs formes natives. De plus, quand ils proviennent des usines de production, leurs précurseurs, issus des déchets intermédiaires de la chaîne de production, peuvent également être observés dans les rejets et donc dans l'environnement (**Velagaleti, 1997**). Quant au contraire ils ont été métabolisés dans le corps ou biotransformés par les bactéries dans les STEP, ce sont leurs métabolites qui sont rencontrés dans l'environnement. Ces derniers peuvent alors être des molécules bien différentes des composés parents et ont leur propre comportement et influence sur le milieu et les organismes. Dans d'autres cas, ils sont sous formes conjuguées et peuvent revenir à leur

forme native lors des processus de biodégradation/biotransformation. C’est par exemple le cas de la carbamazépine qui peut être issue de la déconjugaison de la carbamazépine-Nglucuronide dont la moitié glucuronide est clivée par les activités glucuronidases des bactéries présentes dans les boues de STEP (Vieno et al., 2007 ; AFSSA, 2010).

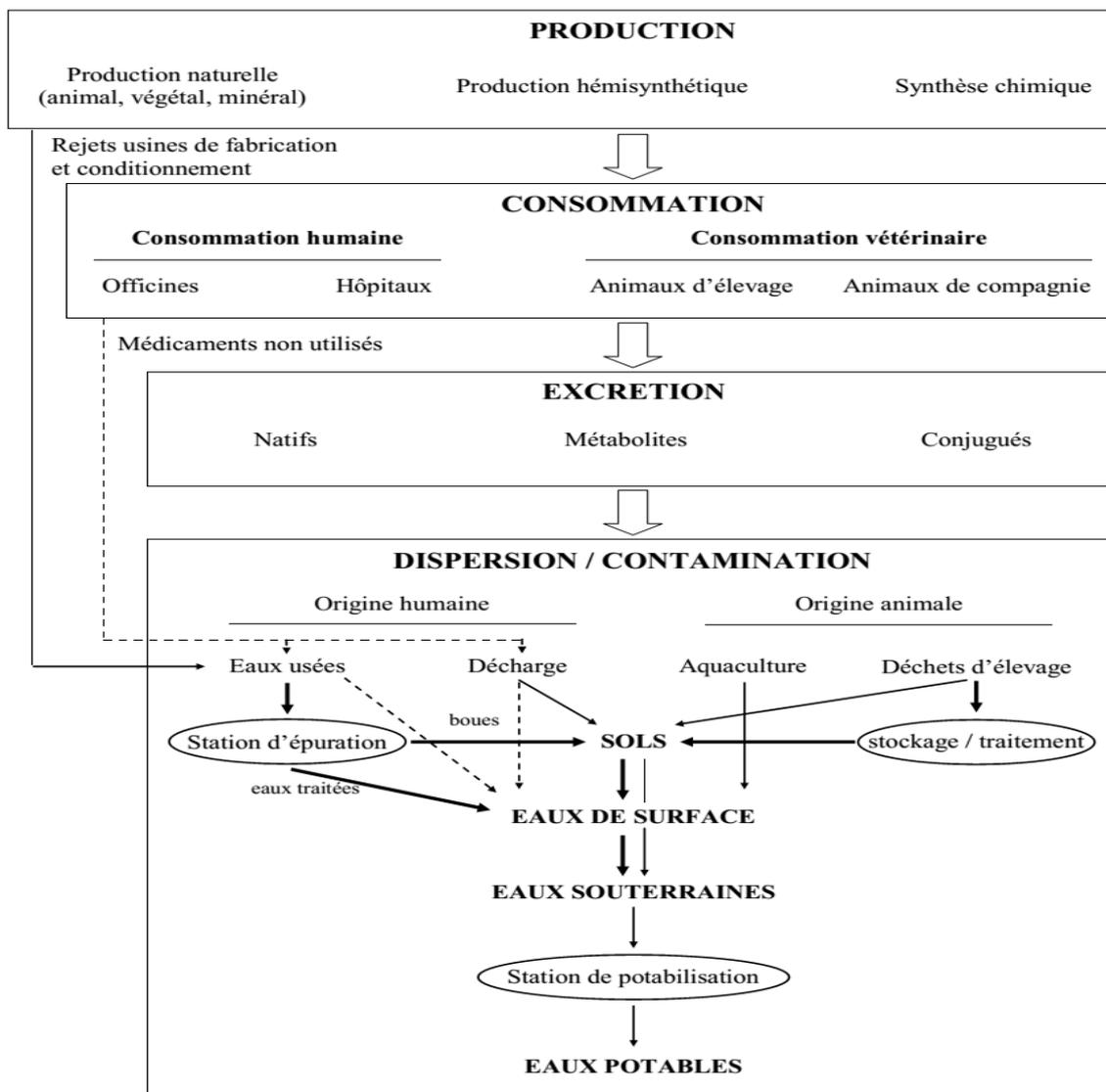


Figure 1.4: Origine et distribution des molécules pharmaceutiques dans le milieu environnemental.

1.6 Comportement des produits pharmaceutiques dans l'environnement

Quel que soit le milieu considéré (eaux usées, de surface ou souterraines, sols, etc.), le comportement des composés pharmaceutiques est dicté par les propriétés physico-chimiques

des molécules. Le pKa par exemple, conditionne, en fonction du pH du milieu, la forme acide. Les formes, sous lesquelles ces molécules sont retrouvées dans le milieu, sont très variables.

En effet quand il y a épandage direct dans les fermes aquacoles, quand ils proviennent des usines de production ou quand ils sont excrétés sans avoir subi de transformation métabolique, les composés se retrouvent sous leurs formes natives. De plus, quand ils proviennent des usines de production, leurs précurseurs, issus des déchets intermédiaires de la chaîne de production, peuvent également être observés dans les rejets et donc dans l'environnement (Velagaleti, 1997). Quant au contraire ils ont été métabolisés dans le corps ou biotransformés par les bactéries dans les STEP, ce sont leurs métabolites qui sont rencontrés dans l'environnement. Ces derniers peuvent alors être des molécules bien différentes des composés parents et ont leur propre comportement et influence sur le milieu et les organismes. Dans d'autres cas, ils sont sous formes conjuguées et peuvent revenir à leur forme native lors des processus de biodégradation/biotransformation. C'est par exemple le cas de la carbamazépine qui peut être issue de la déconjugaison de la carbamazépine-Nglucuronide dont la moitié glucuronide est clivée par les activités glucuronidases des bactéries présentes dans les boues de STEP (Vieno et al., 2007 ; AFSSA, 2010).

Mais le pKa n'est pas le seul facteur qui peut influencer la répartition et le devenir des composés.

1.7 Effet des composés pharmaceutiques sur la santé humaine et l'environnement

La présence de résidus de médicaments, conçus pour être biologiquement actif, peut provoquer des effets indésirables sur des organismes non cibles présents dans l'environnement.

Évaluer le risque environnemental et ainsi protéger les différents écosystèmes nécessite la connaissance de concentrations d'exposition et de données toxicologiques. Aujourd'hui, plusieurs approches permettent d'évaluer la toxicité des composés pharmaceutiques vis-à-vis de divers organismes mais les données actuelles restent encore insuffisantes.

1.7.1 Perturbation endocrinienne

Certains résidus de médicaments ont la faculté d’agir sur le système hormonal des êtres vivants. C’est le cas des hormones oestrogéniques. L’observation de la faune aquatique a montré, depuis peu, que les poissons étaient soumis à une perturbation endocrinienne (**Jobling et al., 1998 ; Folmar et al., 2001**). De plus, des expérimentations de poissons en cage ont mené au même constat (**Purdom et al., 1994 ; Routledge et al., 1998**).

A titre d’exemple, (**Larsson et al.1999**) ont positionné, dans une cage, des truites arc-en-ciel juvéniles en aval du rejet des effluents d’une station d’épuration. Après deux semaines d’exposition, la bile des truites contenait des composés oestrogéniques et des taux élevés de vitellogénine (protéine synthétisée par le poisson femelle) avaient été mesurés dans leur plasma.

Enfin, il est essentiel de préciser que rien ne permet de définir exactement quelles molécules sont la cause de ces perturbations puisque les hormones stéroïdiennes ne sont pas les seuls composés à disposer de cette fonctionnalité (e.g.phtalates et PBDE).

1.7.2 Antibiorésistance

Certaines bactéries initialement sensibles aux traitements antibiotiques peuvent développer une résistance face aux traitements antibiotiques bactériens. Cette résistance peut s’amplifier notamment suite à des mécanismes de mutation et des échanges de gènes résistants entre bactéries, entre autres (**Halling-Sorensen, 1998**). Ce phénomène est d’autant plus problématique qu’il engendre une diminution de l’efficacité des traitements existants en cas d’infection.

L’antibiorésistance de la flore bactérienne a été observée par (**Guardabassi et al.2000**) à 300 m en aval du rejet d’une pisciculture qui utilisait de l’acide (**oxolinique,et al.2009**) ont également constaté la présence de bactéries plus résistantes lors du traitement d’une eau usée synthétique contenant de l’érythromycine et de l’érythromycine-H₂O dans des réacteurs biologiques séquentiels.

1.7.3 Génotoxicité

La génotoxicité traduit la capacité d’un composé à modifier l’ADN. Les anticancéreux, molécules génotoxiques par excellence, peuvent potentiellement conduire à la mutation de

gènes d'organismes non cibles. Les eaux usées provenant des stations d'épuration en sont un vecteur privilégié puisqu'ils ont déjà été retrouvés dans différents effluents (**Ternes et al., 1998 ; Mullot et al., 2009**). (**Giuliani et al., 1996**) ont mesuré l'activité génotoxique de 800 échantillons d'eaux résiduaires provenant d'un hôpital. Sur l'ensemble des mesures, 13 % des échantillons ont été considérés comme génotoxiques. Toutefois, cette activité n'a plus été détectée dans les effluents de la station d'épuration municipale en raison de la dilution du rejet hospitalier. Bien que le caractère génotoxique n'ait plus été identifié, les auteurs mettent en avant le fait que ces composés peuvent s'accumuler dans les différents compartiments environnementaux et générer des effets sur le long terme.

1.8 Conclusion

Depuis leur découverte lors de la Seconde Guerre mondiale, les antibiotiques ont permis de faire considérablement reculer la mortalité par maladie infectieuse au cours du XXe siècle. Cependant, leur utilisation massive et souvent irraisonnée, a conduit à leur apparition dans le milieu environnemental et a engendré par la suite des nuisances qui peuvent affecter la santé humaine ou l'écosystème dont le degré de nocivité n'est bien déterminée ou contrôlée. L'élaboration des techniques de traitement sera la meilleure solution pour lutter contre le problème des composés médicamenteux.

2.1 Introduction

Les effluents chargés en produits pharmaceutiques peuvent être traités via de nombreuses techniques. Cependant, l'adsorption sur un matériau poreux apparaît comme un procédé efficace pour l'élimination des molécules médicamenteuse. Il suffit de bien choisir l'adsorbant à utiliser et d'essayer d'optimiser les conditions opératoires afin d'aboutir aux résultats voulus. Dans ce contexte, le charbon actif semble le plus favorisé en raison des caractéristiques structurales et physicochimiques qu'il offre.

Au cours de ce présent chapitre, nous allons présenter des notions de base sur l'adsorption et sur le charbon actif puis nous allons lister les différents polluants retenus par le charbon actif.

2.2 Généralités sur l'adsorption

2.2.1 Définition

L'adsorption est un phénomène de surface réversible et un procédé de traitement, bien adapté pour éliminer une très grande diversité de composés toxiques dans notre environnement. Au cours de ce processus, les molécules d'un fluide (gaz ou liquide), appelé adsorbat, viennent se fixer sur la surface d'un solide, appelé adsorbant. Il y aura donc un transfert de matière de la phase aqueuse ou gazeuse vers la surface solide. Le matériau adsorbant doit donc être doté de certaines propriétés superficielles (hydrophobie ou hydrophilie) susceptibles de modifier l'état d'équilibre du milieu (dispersion, floculation) (Desjardin., 1990 ; El Azzouzi., 1999 ; Arias et coll., 2002)

La nature des liaisons formées en plus la quantité d'énergie dégagée lors de ce processus permettent de distinguer deux types d'adsorption (El Azzouzi., 1999 ; Rachidi., 1994; Mechrafi, 2002)

- **Adsorption physique**

Ce type d'adsorption résulte de l'établissement d'un échange de forces de faible énergie entre la surface d'un solide et des molécules à proximité de cette surface. Dans ce cas, la rétention est le résultat des liaisons de nature électrostatique de type Van Der Walls, de London et forces de polarisation). L'adsorption physique est réversible se produit aux basses températures avec des énergies de l'ordre de 10 Kcal.mol⁻¹ (El Azzouzi, 1999 ; El Madani, 2004).

- **Adsorption chimique**

Ce type d'adsorption est dû à la formation d'une liaison chimique covalente plus permanente, entre l'adsorbat et la surface de l'adsorbant. L'adsorption chimique se distingue par des énergies d'adsorption plus élevées (2 à 100 Kcal. mol⁻¹ con), et par une fixation irréversible de l'adsorbat sur des sites d'adsorption très spécifiques (**Rachidi, 1994 ; Mekaoui, 2001**).

Il est à noter également que le phénomène d'adsorption constitue la première étape des réactions nécessitant l'emploi d'un catalyseur solide. Ce phénomène peut alors jouer un rôle prédominant dans la cinétique de réaction chimique.

2.2.2 Mécanismes d'adsorption

L'adsorption se produit principalement en quatre étapes. La figure 1.2 représente un matériau (adsorbant) avec les différents domaines dans lesquels peuvent se trouver des molécules organiques ou inorganiques qui sont susceptibles de rentrer en interaction avec le solide.

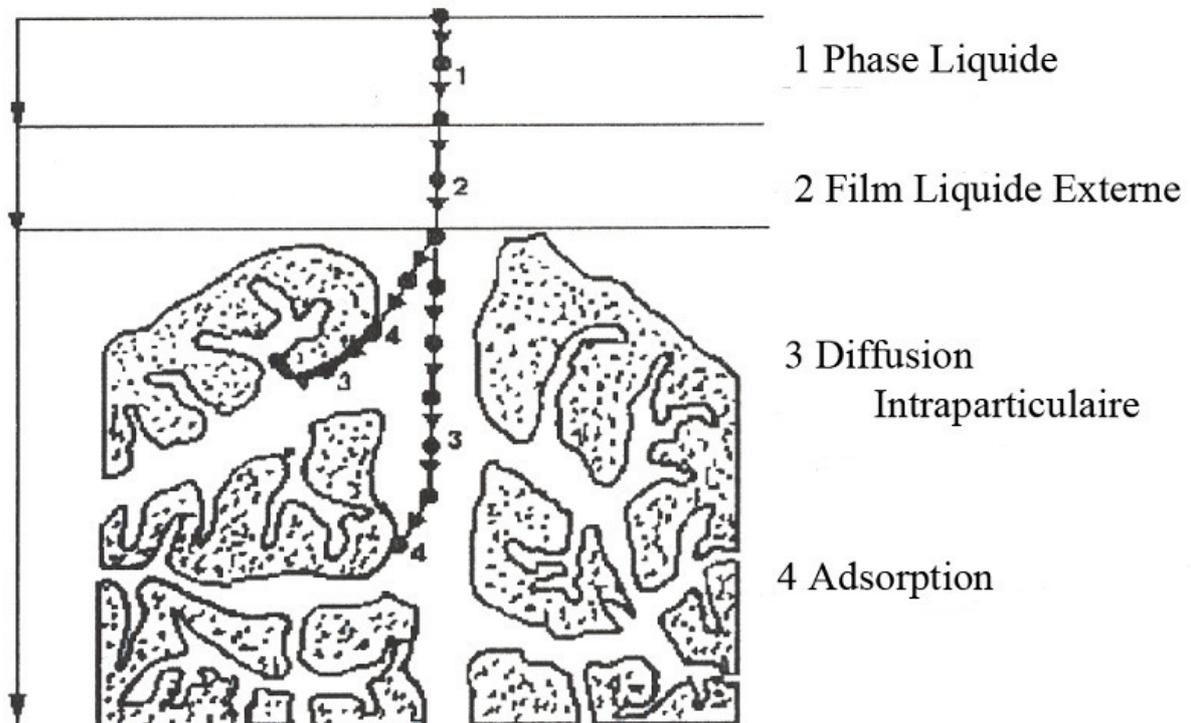


Figure 2.1: Mécanismes d'adsorption (**Weber et al 1998**)

Avant sa fixation sur le solide, le soluté ou l'adsorbât va passer par quatre étapes :

- 1- **Phase liquide** : C'est la diffusion de l'adsorbât de la phase liquide externe vers celle située au voisinage de la surface de l'adsorbant.
- 2- **Film liquide externe** : Il représente la diffusion extra granulaire de la matière (transfert du soluté à travers le film liquide vers la surface des grains).
- 3- **Diffusion intra granulaire de la matière** : C'est le transfert de la matière dans la structure poreuse de la surface extérieure des grains vers les sites actifs.
- 4- **Adsorption** : Il représente la réaction d'adsorption au contact des sites actifs, une fois adsorbée, la molécule est considérée comme immobile.

Pour mieux qualifier et quantifier la rétention, il convient de s'intéresser aux phénomènes se produisant à l'échelle moléculaire, c'est-à-dire aux mécanismes d'adsorption. Les liaisons composés/adsorbant sont de deux types (**Montacer, 1999**)

- liaisons de fortes énergies ($> 80 \text{ kJ. mol}^{-1}$) : Liaisons ioniques et échanges de ligands ;
- liaisons de faibles énergies ($< 80 \text{ kJ. mol}^{-1}$) interactions dipôle-dipôle, liaisons hydrogène, interactions hydrophobes.

Sur la base de ces liaisons, quatre phénomènes principaux peuvent se produire (**Montacer, 1999**)

1- Adsorption par liaison ionique ou échange d'ions

Ce mécanisme ne concerne que les produits sous forme cationique ou ceux qui peuvent le devenir, comme les bases faibles. Il s'agit d'une interaction entre la molécule et les groupements ionisés ou facilement ionisables de l'adsorbant, tels que les groupements phénoliques et carboxyliques présents dans la structure des charbons. Ces liaisons sont le plus souvent peu réactives.

2- Adsorption par liaison hydrogène

Certains supports peuvent présenter à leur surface de nombreuses fonctions (oxygénées, hydroxyles...) qui peuvent interagir par liaisons hydrogène avec les groupes complémentaires des molécules adsorbât, bien qu'il y ait une forte compétition avec les molécules d'eau pour ces sites d'adsorption.

3- Adsorption par les forces de Van der Waals

Les forces de Van der Waals sont des attractions dipolaires de faible intensité qui agissent à courte distance. Leur action s'additionne à d'autres types d'interactions plus fortes.

Dans le cas de molécules non-ioniques et apolaires, leur participation à la rétention n'est pas négligeable. Si la molécule est assez volumineuse et qu'elle peut s'adapter à la surface de l'adsorbant, ces forces sont alors additives et leur rôle peut devenir important.

4- Rétention hydrophobe

Ce type de d'adsorption concerne en particulier les composés non-ioniques et apolaires.

Deux approches peuvent être distinguées :

- Certains auteurs proposent un mécanisme d'adsorption hydrophobe indépendant du pH (**Senesi, 1992**). Les molécules des produits phytosanitaires apolaires interagissent avec les sites hydrophobes du support comme les chaînes aliphatiques, les fractions lipidiques, les dérivés de la lignine (riches en carbone avec peu de groupes fonctionnels). Ces sites sont relativement accessibles car il n'y a quasiment aucune compétition avec les molécules d'eau.
- D'autres auteurs préfèrent ne pas parler d'adsorption mais plutôt d'une partition

(**Chiou et coll., 1979 ; Karickhoff et coll., 1979**). Ils assimilent la surface de l'adsorbant à un solvant liquide non-miscible à l'eau.

2.2.3 Facteurs influençant sur le phénomène d'adsorption

L'efficacité de l'adsorption dépend de nombreux facteurs dont les principaux sont (**Boucif., 2009 ; Benabderrahmane .,2006 ; Bounour .,2000**)

- **Caractéristiques d'adsorbant** : Elles peuvent être structurales volume poreux, surface spécifique ou physicochimiques polarité et fonctions superficielles.
- **Caractéristiques du soluté** : Elles concernent sa polarité, solubilité, poids et sa saturation moléculaire... ;
- **Caractéristiques du milieu aqueux** : en particulier la température et le pH.

2.2.4 Cinétique d'adsorption

La cinétique d'adsorption est définie par l'évolution de la quantité adsorbée en fonction du temps de contact adsorbant/adsorbat. La vitesse d'adsorption d'un soluté à partir d'une solution dépend de nombreux facteurs, notamment la nature de l'adsorbant, l'adsorbat, ainsi que de la vitesse d'agitation du milieu (**Guignard, 1992**). Elles ont montré que l'adsorption des adsorbats est relativement rapide sur un solide non poreux. L'équilibre est atteint en quelques minutes. Cependant, l'adsorption sur un solide poreux est beaucoup plus lente (**Dégréement, 1996**).

2.2.5 Applications de l'adsorption

Les applications de l'adsorption sont nombreuses. Les adsorbants solides sont aussi largement utilisés pour purifier les gaz ou les solutions de leurs impuretés ou souillures. Il faut citer en particulier l'application du charbon actif dans les masques à gaz, qui permet de sauver des milliers de vies humaines. De nombreux procédés industriels de purification et d'assèchement de divers gaz, ainsi que les processus de clarification et de décoloration des solutions dans la production des sucres, du glucose, des produits pétroliers. Parfois le processus d'adsorption est utilisé pour extraire un produit précieux qui se trouve à l'état d'impureté dans un gaz ou une solution; par exemple lorsqu'il s'agit de récupérer un solvant volatil (benzène, acétone, etc...), on fait passer l'air à travers une couche de charbon actif ou de silicagel qui l'adsorbe. Le solvant se dégage à l'état pur lorsqu'on chauffe l'adsorbant ou qu'on le fait traverser par un jet de vapeur d'eau. (**Guignard,1992**).

De même on peut récupérer de l'or qui se trouve dans une solution aqueuse sous forme d'un complexe de chlorure d'or III par adsorption sur une alumine, silice, ou un kaolin.

Les phénomènes d'adsorption sont très importants pour des processus de coloration. Ainsi lorsqu'on teint la laine, il se produit d'abord une adsorption du colorant, suivie d'une réaction chimique en surface.

L'adsorption présente l'avantage de pouvoir être appliquée au traitement des sources à débit presque nul ainsi qu'aux concentrations très faibles ou fluctuantes. L'adsorption permet d'apporter des réponses aux exigences réglementaires tant pour l'environnement que pour l'hygiène du travail.

2.2.6 Isothermes d'adsorption

Les isothermes définissent la présentation graphique des résultats des mesures, ou parfois les équations des courbes utilisées pour décrire ces résultats. Les isothermes d'adsorption correspondent à l'état d'équilibre entre la concentration en phase liquide C_e et la concentration en phase solide q_e obtenu après un temps de contact supposé infini. Plusieurs relations mathématiques permettent de décrire ce palier et d'obtenir ainsi des informations quant à la quantité maximale de soluté qu'il est possible d'adsorber. La courbe tracée est le résultat de tous les phénomènes qui entraînent une baisse de concentration de l'adsorbat, ainsi elle recouvre des phénomènes multiples tels que la complication ou la précipitation de surface, l'échange d'ions, l'oxydoréduction.

Nous allons présenter les modèles les plus couramment utilisés

2.2.6.1 Isotherme de Freundlich

Etabli en 1906, l'isotherme de Freundlich décrit l'équilibre sur une surface hétérogène, sans association de molécules après leur adsorption. Son expression mathématique est la suivante :

$$Q_e = K \cdot C_e^{1/n} \quad \Leftrightarrow \quad \ln Q_e = \ln K + (1/n) \ln C_e$$

Q_e : Quantité adsorbée à l'équilibre (mg/g).

C_e : Concentration d'équilibre du corps dissous (mg/l).

K : est une constante qui donne une information sur la capacité d'adsorption.

n : est une constante reliée à l'hétérogénéité de la surface (Al Duri, 1996).

Il s'agit de l'équation d'une droite de pente $1/n$ et d'ordonnée à l'origine $\ln K$.

2.2.6.2 Isotherme de Langmuir

L'isotherme de LANGMUIR a été proposée en 1915, il repose sur les hypothèses suivantes :

- ◆ L'espèce adsorbée est située sur un site bien défini de l'adsorbant ;
- ◆ Chaque site n'est susceptible de fixer qu'une seule espèce adsorbée ;
- ◆ L'énergie d'adsorption de tous les sites est identique et indépendante de la présence des espèces adsorbées sur les sites voisins (surface homogène et d'interactions entre espèces adsorbées).

Il est applicable à l'adsorption mono moléculaire du soluté à la surface de l'adsorbant à l'équilibre. Elle est exprimée par la relation suivante

$$Q_e = Q_m \cdot (bC_e) / (1 + bC_e) \quad \Rightarrow 1/Q_e = (1/Q_m) + (1/bQ_m) \cdot (1/C_e)$$

Q_e : Quantité adsorbée à l'équilibre (mg/g).

Q_m : Capacité maximale d'adsorption de la monocouche (mg/g).

b : Paramètre de Langmuir qui correspond au rapport entre les constantes de vitesse d'adsorption et de désorption.

L'équation obtenue est celle d'une droite de pente $1/Q_m$ et d'ordonnée à l'origine $1/Q_m b$.

2.2.6.3 Isotherme de TEMKIN :

Temkin se base sur le fait que la chaleur d'adsorption varie linéairement avec le degré de recouvrement ; cette variation peut être liée à l'hétérogénéité de la surface, ou à des interactions latérales entre molécules adsorbées (**M.I. Tempkin, V. Pyzhev**)

L'isotherme de Tempkin est représentée par l'équation suivante :

$$\Theta = RT/\Delta Q \cdot \ln K_0 \cdot C_e$$

Θ : représente le taux de recouvrement de la surface de l'adsorbant, il est donné par la relation:

$$\Theta = Q_e/Q_m$$

C_e : Concentration à l'équilibre en (mg/l).

K_0 : Constante d'équilibre.

ΔQ : Variation de la chaleur d'adsorption (kJ/mole).

Q_e : Quantité adsorbée en (mg/g).

Q_m : Capacité maximale d'adsorption en (mg/g).

La linéarisation du modèle de temkin a donné l'équation suivante :

$$Q_e = Q_m \cdot RT/\Delta Q \ln K_0 + Q_m RT/\Delta Q \ln C_e$$

Si on trace $Q_m = f(\ln C_e)$, on obtient une droite de pente et d'ordonnée à l'origine qui nous permettent le calcul de K_0 et ΔQ .

2.2.6.4 Isotherme de Brunauer, Emmett, Teller (BET) :

Pour généraliser la théorie de Langmuir, Brunauer, Emmet, et Teller ont établie un modèle appelé modèle de BET (**Brunauer,1944**). Il tient en compte de la formation de multicouche d'adsorbat, une distribution homogène des sites sur la surface de l'adsorbant l'existence d'une énergie d'adsorption qui retient la première couche de molécules adsorbées et une deuxième énergie qui retient les couche suivantes(**Gherbi ;2008**)

Ce modèle est exprimé par l'équation suivante :

$$\frac{ce}{qe(cs-ce)} = \frac{1}{qm.k} \left[\frac{ce}{cs} \right]$$

Avec, q_e : capacité adsorbée à l'équilibre en (mg/g)

q_m : capacité de rétention monomoléculaire (mg/g)

C_e : concentration du soluté dans la phase liquide à l'équilibre (mg/l)

C_s : concentration soluté dans la phase liquide à la saturation de l'adsorbat mg/l.

2.3 Données de base sur le charbon actif

2.3.1 Historique

L'adsorption sur des charbons poreux a été décrite pour la première fois en 1550 avant J.C sur papyrus égyptien puis plus tard par Hippocrate, principalement à des fins médicales. Mais ce n'est que plus tard que l'on voit apparaître les précurseurs des matériaux carbonés adsorbants. Ainsi, au 18^{ème} siècle, ces derniers obtenus à partir de bois et d'os sont utilisés pour purifier des liquides par filtration ou sédimentation.

Au début du 19^{ème} siècle, la capacité de décoloration des os calcinés a été découverte et rapidement mise en application dans l'industrie du raffinage du sucre en Angleterre.

Mais le terme « adsorption » a pour la première fois été utilisé en 1881 par Kayser pour décrire la capacité des cendres de bois à capter des vapeurs d'ammoniac (**H. Kayser et al.,1881**)

. Au début du 20^{ème} siècle les méthodes de fabrication s'améliorent et certains procédés sont mis au point pour augmenter les performances de ces matériaux. Cette révolution ayant comme point de départ les travaux d'Ostreijsko (**R. Von Ostreijsko.,1902**) , qui a découvert les deux méthodes de base de la production de charbon actif à savoir l'activation chimique et l'activation physique. En Europe, les premiers produits commerciaux ont été fabriqués en 1909 à partir de bois sous le nom d'Eponite et en 1911 à partir de tourbe pour le Norit. Aux Etats-Unis, Westvaco et Corp. ont utilisé en 1913 un sous-produit du processus de fabrication du papier pour obtenir un charbon actif sous le nom de Filtchar (**Colin.,2005**).

De nos jours, les innovations dans la fabrication et l'utilisation du charbon actif sont conduites par la nécessité de réutiliser des ressources naturelles et d'empêcher la pollution environnementale. Ainsi, de nombreux progrès ont été obtenus sur l'optimisation de ces matériaux carbonés, aussi bien au niveau de leur fabrication (origine, contrôle de la taille des pores, mise en forme) que de leur régénération.

2.3.2 Définition

Le principal adsorbant utilisé en pratique est le charbon actif. Il est obtenu à partir de matières organiques végétales (bois, écorces, coques de noix de coco, noyaux d'olive) ou de matières organiques fossiles (houille, tourbe, lignite, résidus pétroliers), carbonisées, puis activées (dégagement des cavités remplies de goudron lors de la carbonisation). Le charbon actif peut être obtenu soit sous forme de poudre avec des pores de quelques μm de dimension, soit sous forme de grain (tableau 1.1). Il peut être régénéré selon trois procédés de désorption : à la vapeur, thermique et chimique.

Tableau 1.2 : Principales caractéristiques du charbon activé (**Benefield et coll., 1982**).

Caractéristique	Description
Diamètre Effectif	Poudre : 8-9 ; granules : 0,55 -1,05. Augmentation du taux d'adsorption et des pertes de charge lorsque la grosseur des grains diminue .
Surface d'adsorption	De 850 à 1500 m ² /g. Plus cette surface est grande plus le charbon activé est efficace.
Nombre de mélasse	Il est associé à la capacité du charbon activé d'absorber les impuretés de masses moléculaires élevées.
Densité brute	Evolution du volume de charbon activé utilisé

L'expérience montre que les charbons actifs sont des adsorbants à très large spectre : la plupart des molécules organiques se fixent à leur surface, les moins retenues étant les molécules les plus polaires et celles linéaires, de très faible masse molaire (alcools simple, premiers acides organiques...). En revanche, les molécules peu polaires, génératrices de goût et d'odeur, et les molécules à haute masse molaire sont, pour des raisons différentes, bien adsorbées sur les charbons.

Outre ces propriétés adsorbantes, les charbons actifs sont également des supports de bactéries capables de dégrader une fraction de la phase adsorbée. Ainsi une partie du support est continuellement régénérée et susceptible de libérer des sites permettant de fixer des nouvelles molécules. Les charbons actifs sont disponibles sous deux formes : charbon actif en poudre (CAP) et le charbon actif en grains (CAG). Le CAG est, la plupart du temps, employé dans le traitement de l'eau.

2.3.3 Production et activation du charbon

Le charbon actif se rapporte à l'ensemble des substances carbonées présentant une surface spécifique élevée (500-1500 m²/g) et une porosité également très élevée. Cela explique pourquoi ce matériau est très utilisé dans le traitement des eaux potables, des eaux résiduaires tertiaires (urbaines) et enfin des eaux résiduaires industrielles. Les étapes de production du charbon actif sont (**Smisek, 1970 ; Jelly, 1977 ; De Laat, 1988**) :

- Le séchage de la matière première : tourbe, bois, noix de coco, charbon bitumeux etc....
- La carbonisation sous atmosphère contrôlée (absence d'air) à une température de 400 à 600° C. Celle-ci permet l'élimination de toutes les matières organiques volatiles.

- L'activation peut être physique obtenue avec le gaz carbonique (CO_2) et la vapeur d'eau (H_2O) à des températures élevées de 400°C , ou chimique à l'aide d'un agent chimique qui peut être l'acide phosphorique, l'acide sulfurique, la chaux, le chlorure de zinc, de calcium ou de magnésium. Le produit final possédera un ensemble de paramètres, au niveau de sa texture (surface spécifique et porosité) et également au niveau des groupements fonctionnels (types de fonctions organiques présents à la surface, essentiels dans le processus d'adsorption).

2.3.4 Propriétés du charbon actif

2.3.4.1 Propriétés structurales

La structure du charbon actif est semblable à celle du graphite. En effet, la structure cristalline de ce dernier consiste en un ensemble de couches planes d'atomes de carbone, ordonnés en hexagone réguliers, comparables aux cycles aromatiques (Figure 2.2).

L'analyse de diffraction aux rayons X, révèle que sa structure est graphitique, mais avec quelques différences, notamment par la disposition des ces couches planes d'atomes de carbone en un agencement désordonné et par la formation de groupements fonctionnels, dus à la présence d'hétéroatomes (oxygène, métaux, hydrogène...) dans le réseau cristallin

(De Laat.,1988) .Ces modifications de structure pourront engendrer des interactions spécifiques (groupements fonctionnels) et des interactions non spécifiques (hétérogénéité du réseau) pour cet adsorbant (Snoyink et al.,1967 ; Matson et al.,1971)

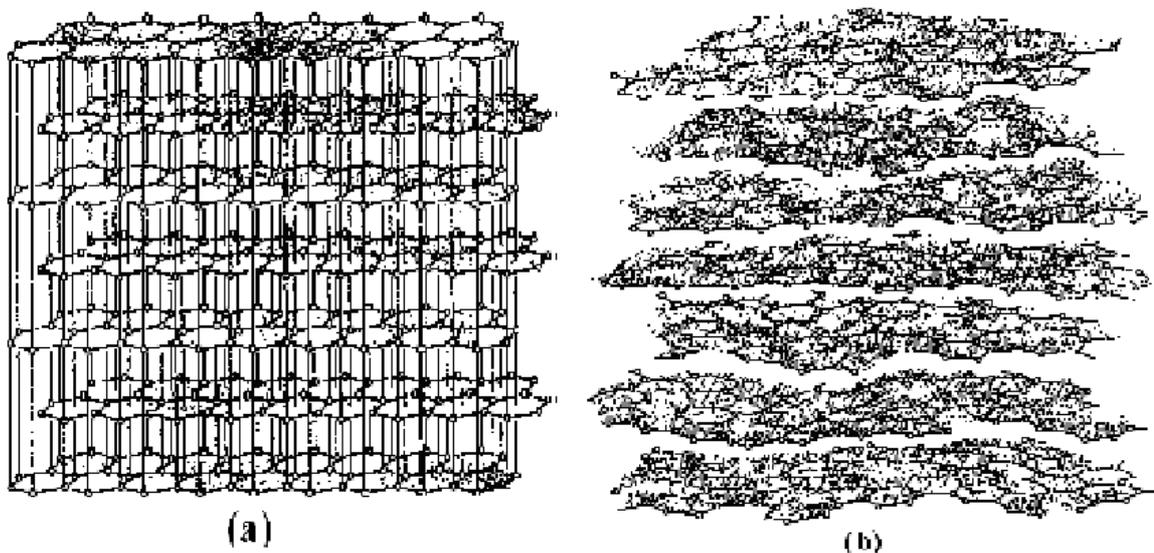


Figure 2.2 : Structure cristalline: (a) graphite ; (b) charbon actif (De Laat .,1988)

2.3.4.2 Propriétés texturales

La texture du charbon actif se caractérise essentiellement par deux paramètres qui sont l'aire spécifique et la porosité. Ils sont essentiels pour la détermination des capacités et des cinétiques d'adsorption. Une classification simple permet de distinguer trois sortes de pores

(Dubinin.,1955) .Il s'agit des :

- **Macropores** : ils possèdent un rayon moyen compris entre 500 et 1000 Å et peut atteindre jusqu'à 20000 Å. L'ordre de grandeur de leurs aires massiques (0,5 à 2 m²/g) montre qu'ils influencent faiblement la capacité d'adsorption.
- **Mésopores** : ils ont un rayon compris entre 18-20 Å et 500-1000 Å. Leurs surfaces spécifiques (25 à 75 m². g⁻¹) montrent qu'ils peuvent influencer moyennement la capacité d'adsorption. En effet, les phénomènes de condensation capillaire ne peuvent se dérouler qu'à l'intérieur de ces méso pores. Ils sont considérés comme des pores de transition en contrôlant le passage des adsorbats vers les micropores.
- **Micropores** : ils constituent pratiquement l'essentiel de la surface spécifique totale (95%). Leur rayon qui est inférieur à 18-20 Å (de l'ordre de la taille des molécules simples) leur confère un très grand rôle dans le processus d'adsorption.

2.3.4.2 Propriétés chimiques (fonctions de surface)

Les fonctions de surface sont de groupements fonctionnels formés lors de l'activation du charbon actif. Il a été démontré que l'activation chimique tend à augmenter le nombre de fonctions acide. Ces groupements fonctionnels renforcent les propriétés adsorbantes du charbon actif et constituent des sites d'adsorption pour les composés polaires. La structure chimique du charbon actif a été identifiée pour la première fois par Garten et coll en 1957 en signalant la présence des fonctions phénolique, lactone et lactone combinée avec le groupement phénol. Les diverses fonctions superficielles du charbon actif sont représentées sur la figure 3.2.

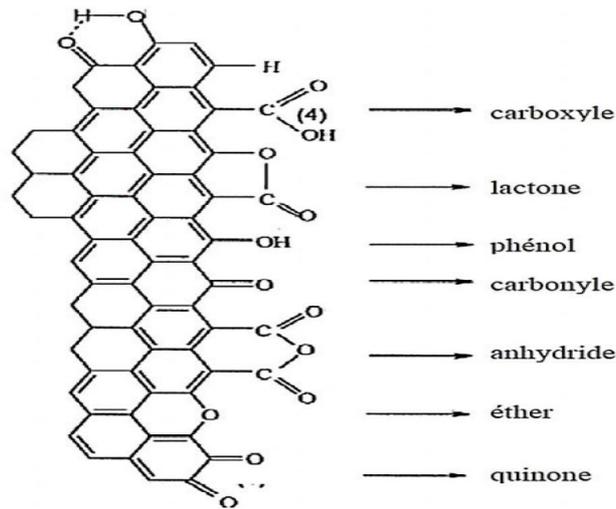


Figure 2.3: Groupes de surface du charbon actif (**Le Pape, 2003**)

2.3.5 Types du charbon actif

Généralement, le charbon actif est disponible sous quatre formes :

- **Charbon actif en poudre (CAP)**

La taille des particules du charbon actif en poudre est comprise entre 50 à 100 μm [(figure 4.2). Il est de 2 à 3 fois moins cher que le charbon actif en grain. Les inconvénients majeurs du CAP sont qu'il n'est pas régénérable et produit un grand volume de boues. Après utilisation, le CAP est incinéré ou placé en décharge (**Sedira, 2013**).



Figure 2.4 : Charbon actif en poudre

- **Charbon actif en grains (CAG)**

La dimension des grains du CAG varie entre 0.25 et 3 mm (figure 5.2). Le décroissement de la capacité d'adsorption du CAG en raison de son utilisation et son coût élevé impose la nécessité de son régénération qui peut être effectuée par voie chimique, thermique ou à la vapeur (Degrémont, 2005 ; Legube, 1996). La durée de vie du filtre à charbon actif en grains va dépendre du type d'eau, de la concentration en pesticides, du charbon actif et de son état

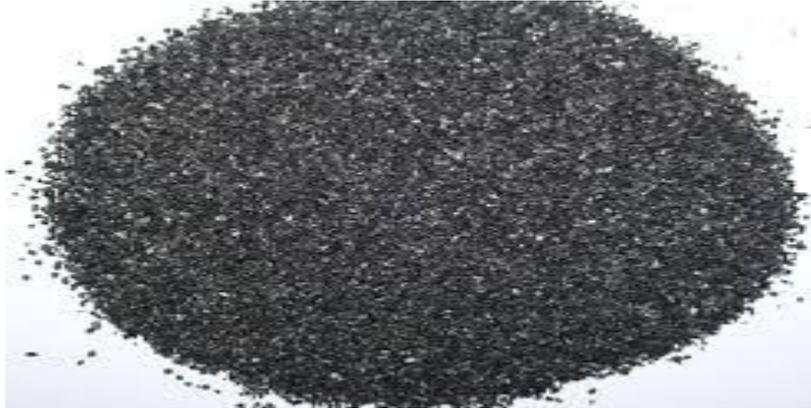


Figure 2.5 : Charbon actif en grains

- **Charbon actif extrudé**

Il est de forme cylindrique avec des diamètres allant de 0.8 mm à 5 mm (figure 6.2). Le charbon Actif extrudé est principalement utilisé pour des applications en phase gazeuse à cause de sa faible perte de charge, de sa grande résistance mécanique et de sa faible teneur en poussières



Figure 2.6 : Charbon actif extrudé

- **Tissu du charbon actif**

Le charbon actif est aussi disponible dans des formes spéciales telles qu'étoffes et fibres

2.3.6 Utilisation du charbon actif

La fonction du charbon actif dépend de son utilisation. Il peut être utilisé seul ou combiné à d'autres procédés.

2.3.6.1 Charbon actif seul

Le charbon actif en poudre est généralement utilisé en filière de potabilisation avec des réactifs de la coagulation floculation ou durant la décantation à des doses allant de 5 à 50 g/m³ afin d'améliorer la qualité des eaux. Par contre, le charbon actif en grains est souvent employé en lits filtrants en traitement d'affinage dans les usines de production d'eau potable dans le but de retenir une partie de la pollution organique en particulier les odeurs

2.3.6.2 Le couplage charbon actif en grains/oxydation.

La complémentarité des deux procédés fait que l'interozonation suivie d'une filtration sur lit de CAG est le procédé de choix pour traiter des composés organiques difficilement biodégradable en particulier les pesticides (**Bouillot et coll., 1991 ; Duguet et coll., 1992**). Ainsi, (**Marcomini et coll. 1991**), en effectuant un suivi de la concentration en atrazine étape

par étape au sein d'une station de potabilisation, montrent que ce n'est qu'après filtration sur CAG que ce composé est totalement éliminé.

2.3.6.3 Le couplage Charbon actif en poudre/ membranes.

Depuis quelques années, l'emploi du CAP a été couplé à celui des membranes afin d'utiliser le charbon à ses pleines performances et de bénéficier des avantages inhérents aux membranes (**Glucina et Laine, 1997 ; Cléret, 1999 ; Lebeau et coll., 1999**). Par exemple, (**Baudin et coll. 1997**) rapportent l'application du couplage CAP / Ultrafiltration afin d'éliminer les pesticides.

2.3.6.4 Le charbon actif en tant que support bactérien

Le charbon actif peut également servir de support bactérien, afin d'éliminer biologiquement les molécules organiques (**Duran Moreno, 1997. El-Dib**) ont montré la biodégradabilité de 2 triazines et 2 urées substituées. Alors que (**Feakin et coll. 1994**) ont pu isoler et adapter avec succès des souches bactériennes à la dégradation de l'atrazine et de la simazine. Ces bactéries ont alors pu être inoculées au sein d'un massif de CAG afin d'obtenir une élimination importante des deux pesticides et de pouvoir ainsi étendre la durée de vie du lit (**Feakin et coll., 1995**).

2.4 Rétention des polluants par le charbon actif

Malgré la présence d'autres matériaux adsorbants naturels ou synthétisés tels que les argiles et les oxydes métalliques, le charbon actif est resté le meilleur solide adsorbant utilisé à l'échelle mondiale. Son efficacité réside dans son affinité envers la plupart de polluants organiques, métalliques ou minéraux.

en Évaluant cinq charbons actifs en poudre (CAP) commercialisés pour l'élimination des micropolluants (antibiotiques, des antalgiques, des herbicides, des algicides, biocides et des inhibiteurs de corrosion) dans les eaux résiduaires urbaines, ont trouvé que le CAP est observée à 30 mg/L durant 30 min permet l'abattement de 68% pour les 21 micropolluants.

En utilisant le charbon actif comme adjuvant lors de l'élimination des acides aminés par coagulation floculation au sulfate d'aluminium, (**Ounoki 2012**) a démontré que l'ajout du charbon actif en poudre (CAP) semble améliorer les rendements d'abattement jusqu'à près de 96% pour la tyrosine et 90% pour la phénylalanine pour une dose en CAP égale à 1 g/l. Elle a également remarqué les meilleurs rendements ont été enregistrés à pH entre 6 et 9, le rendement minimum est obtenu à pH=4.

Une étude menée par **(Ouakouak et Youcef en 2013)** pour l'élimination des nitrates par charbon actif en poudre a donné une bonne rétention des nitrates par le CAP après 1 heure 30 minutes de contact. Il semble que les meilleurs rendements sont obtenus à pH égal à 4.

Dans une autre étude, **(Youcef et Ouakouak en 2014)** ont montré que la rétention des phosphates sur le CAP est un phénomène réversible et que le temps d'équilibre est moins long en eaux minéralisées (30 minutes) qu'en eau distillée (3 heures).

(Aloui et Zertal 2016) en étudiant l'élimination du paracétamol par le charbon actif en bâtonnet en milieu aqueux, ont mis en évidence l'efficacité du charbon actif pour l'abattement du paracétamol et ont déduit que le processus d'adsorption est chimique, spontanée et endothermique. Le modèle de Freundlich est le plus adapté pour décrire les isothermes expérimentales.

Les résultats obtenus par **(Hamzaoui 2017)** ont montré que la tyrosine et l'histidine sont très bien éliminés par le charbon actif notamment celui en poudre en absence des SH avec 95% pour la tyrosine et 99% pour l'histidine.

(**Lahiouel 2017**) lors de l'étude de la rétention de la guanine sur charbon actif en poudre, ont trouvé que le CAP peut éliminer jusqu'à 98,83% guanine un temps d'équilibre estimé à 1h30.

2.5 Conclusion

L'adsorption est un phénomène de surface dont le but est la fixation d'un fluide à la surface d'un solide. Cette technique est influencée par divers facteurs dépendant de l'adsorbant et de l'adsorbat, elle est également régie par différentes lois mathématiques définissant les mécanismes mis en jeu. Le charbon actif quelle que soit sa forme, demeure le matériau le plus utilisé et le plus efficace pour l'élimination de nombreux polluants organiques ou métalliques

L'adsorption est un phénomène de surface réversible et un procédé de traitement, bien adapté pour éliminer une très grande diversité de composés toxiques dans notre environnement

Chapitre 3 : matériels et méthodes

3.1 Introduction

L'élimination de l'amoxicilline par adsorption sur charbon actif en poudre en milieu aqueux exige une méthodologie expérimentale bien spécifiée. Cette dernière nécessite des réactifs et des outils analytiques qui sont en fonction de la méthode de dosage adopté et du composé organique à éliminer. Le présent chapitre décrira le protocole expérimental suivi pour la rétention d'un produit pharmaceutique qui est l'amoxicilline par le charbon actif en poudre en solutions synthétiques d'eau distillée et en eau minéralisée. Plusieurs paramètres réactionnels seront testés afin de déterminer les plus marqués.

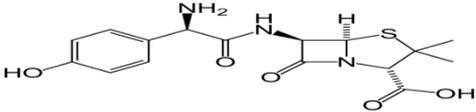
3.2 Solutions et réactifs utilisés

3.2.1 Solution de l'amoxicilline

La substance médicamenteuse choisie pour notre étude est l'amoxicilline qui est un antibiotique β -Lactame commercialisé sous le nom de Clamoxyl sous forme des comprimés d'un gramme. Les principaux paramètres physicochimiques de ce composé sont rassemblés dans le tableau 1.3.

Les solutions mères de l'amoxicilline utilisées au cours de nos essais sont préparées à une concentration de 1g/l. Des solutions filles ont été préparées à partir des solutions mères pour les différents essais de notre étude ainsi que pour le tracé de la courbe d'étalonnage.

Tableau 1.3 : Caractéristiques physicochimiques de l'amoxicilline

Caractéristiques	Valeur
Classe thérapeutique	Antibiotique
Famille	β -Lactame
Structure chimique	
Formule chimique	$C_{16}H_{19}N_3O_5S$
Masse molaire (g/mole)	365.4
PKa	2,4 ; 7,4 ; 9,6

Chapitre 3 : matériels et méthodes

Solubilité dans l'eau (g/l)	3,9
Point de fusion (°C)	194
Longueur onde d'absorbance (nm)	233

3.2.2 Solution de l'acide chlorhydrique et de la soude

Afin d'ajuster le pH à une valeur bien déterminé, des solutions d'acide chlorhydrique (HCl) et de la soude (NaOH) ont été préparées à des concentrations 1N et 0,1 N.

3.2.3 Caractéristiques d'adsorbant

L'adsorbant utilisé au cours de nos expériences est le charbon actif en poudre. Il est mésoporeux produit par la société RIEDLEL-DE-HAEN caractérisé par une surface spécifique de 658 m²/g et une granulométrie de 0,8 mesh.

3.2.4 Milieu de dilution

Le milieu de dilution utilisé au cours de nos expériences est l'eau distillée et une eau minéralisée commercialisée (eau Guedila). L'eau distillée est caractérisée par un pH compris entre 4,5 et 6,5 et une conductivité voisine de 25 µS/cm. Les paramètres physicochimiques de l'eau de Guedila sont regroupés dans le tableau (2.3).

Tableau 2.3 Les paramètres physicochimiques de l'eau de Guedila

<i>Paramètre</i>	<i>Valeur(mg/l)</i>
Calcium	78
Magnésium	37
Sodium	29
Potassium	2
Sulfates	95
Chlorures	40
Nitrates	4,5
Nitrites	<0,01
pH	7,35
R . S à 180°C	564

Chapitre 3 : matériels et méthodes

3.3 Matériels utilisés

Les essais de la rétention de l'amoxicilline sur charbon actif en poudre ont nécessité différents matériels et verrerie dont les principaux sont :

- * Un spectrophotomètre de type JENWAY 6305 UV/Vis (figure 1.3) pour le dosage de l'amoxicilline résiduelle ainsi que pour le tracé des courbes d'étalonnage qui sont établies avant chaque série d'essais (figure 2.3).
- * Des agitateurs magnétiques (figure 3.3).
- * Un pH-mètre (figure 4.3)
- * Balance électronique de précision pour les pesés du charbon actif en poudre.(figure5.3).
- * Pompe sous vide pour la filtration des échantillons prélevés.(figure6.3).
- * Des béchers de 300 et de 50 ml(figure7.3), des fioles de 1000 et de 50 ml(figure8.3), des pipettes de 1, 5 et 10 ml(figure9.3), des tares plastiques, des spatules, des aimants et des membranes de filtration.



Figure1.3 : Un spectrophotomètre de type JENWAY 6305 UV/Vis

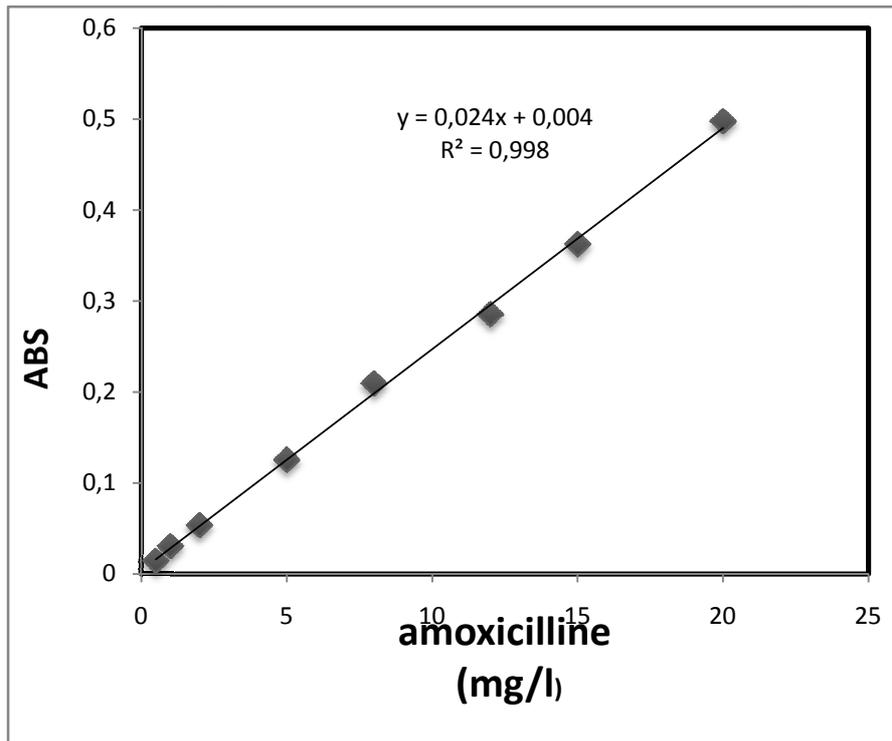


Figure 2.3 : courbe d'étalonnage



Figure3.3 : Un agitateur magnétique



Figure4.3 : Un pH-mètre

Chapitre 3 : matériels et méthodes



Figure 6.3 : Pompe sous vide



Figure 5.3 : Balance électronique



Figure 7.3 Des béchers de 400 et de 150 ml



Figure 8.3 : Des fioles de 1000 et de 50



Figure 9.3 : des pipettes de 1, 5 et 10 ml

3.4 Description des essais d'adsorption de l'amoxicilline sur charbon actif en poudre

Les essais de l'adsorption de l'amoxicilline sur charbon actif en poudre ont été effectués sur des solutions synthétiques d'eau distillée dopées en produit médicamenteux et contenant une dose du CAP (figure 3.10). Les solutions sont agitées pendant des fractions de temps bien déterminées puis des échantillons prélevés sont par la suite filtrés sous vide à l'aide d'une membrane de $0.45 \mu\text{m}$ de porosité et dosés par spectrophotométrie afin de déterminer les teneurs en amoxicilline résiduelles.

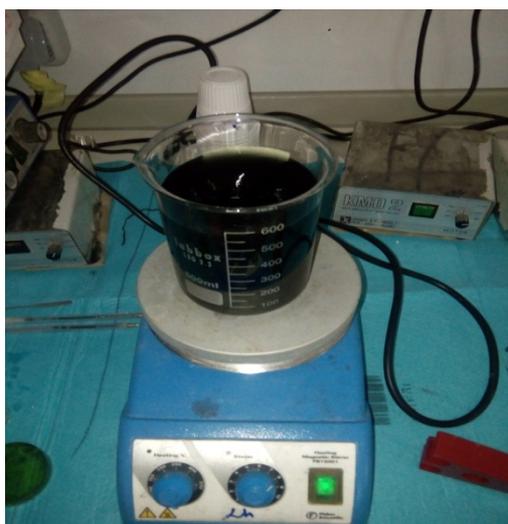


Figure 3.10 : agitateur + béciers (ED + CAP)



Figure 3.11: filtration sous vide

Chapitre 3 : matériels et méthodes

Dans le but de bien cerner les paramètres qui peuvent avoir un effet sur l'élimination de l'amoxicilline par le CAP, différents paramètres opératoires ont été testés tels que le temps d'agitation, la dose du charbon actif en poudre, la concentration initiale en amoxicilline, le pH du milieu ainsi que la minéralisation totale des solutions (tableau 3.3)

Tableau 3.3 : Variation des paramètres réactionnels

Paramètre	Valeur
Amoxicilline	2 à 20 mg/l
[CAP]	0,1g à 4g
pH	4 à 9
Temps d'agitation	5mn à 5h

3.5 Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons décrit le protocole expérimental suivi pour la réalisation des essais de l'adsorption de l'amoxicilline sur charbon actif en poudre. Les expériences ont nécessité la préparation des solutions de l'amoxicilline, les caractéristiques de l'adsorbant employé, les milieux de dilution choisis et le matériel utilisé pour le dosage du composé à éliminer ainsi que pour l'exécution des essais expérimentaux.

Conclusion générale

Conclusion générale

Autrefois considérés comme des molécules « miraculeuses » qui permettraient à l'humanité d'éradiquer définitivement les pathologies infectieuses d'origine bactérienne, les antibiotiques ont été d'autant plus utilisés qu'ils ont de multiples propriétés. Ils sont efficaces comme désinfectants, ou conservateurs, mais aussi comme facteurs de croissance grâce à leur action sur la flore intestinale qui augmenterait la disponibilité des nutriments et de l'énergie pour l'animal. La surconsommation des antibiotiques à usage humain ou vétérinaire a contribué à leur apparition dans les différents compartiments environnementaux et générés par la suite des effets mutagènes sur les êtres vivants terrestres et aquatiques. L'élimination de ces composés est très délicate en raison de leur faible teneur en plus de leur caractère réfractaire vis-à-vis les traitements conventionnels.

L'objectif de cette étude consistait à l'élimination d'un produit pharmaceutique qui est l'amoxicilline par adsorption sur charbon actif en poudre en eau distillée. Le mémoire a été scindé en deux parties :

L'étude bibliographique compilée en deux chapitres, a permis dans le premier de faire une synthèse sur les composés médicamenteux en particulier l'amoxicilline à savoir sa définition, ses caractéristiques, sa présence dans l'environnement ainsi que sa potentielle nocivité. Le deuxième chapitre a passé en revue des généralités sur le procédé d'adsorption telles que définition, types d'adsorption, mécanismes mis en jeu et les facteurs influençant ainsi que des données de base sur le charbon actif et les travaux de recherche antérieurs utilisant cet adsorbant.

La deuxième partie est destinée aux essais de la rétention de l'amoxicilline sur charbon actif scindée en deux chapitres dont le premier a exposé le protocole expérimentale suivi et le deuxième a contenu l'ensemble des résultats expérimentaux obtenus ainsi que les discussions et les interprétations correspondantes.

Les essais de l'élimination de l'amoxicilline par adsorption sur charbon actif en poudre ont mis en évidence que :

- Les rendements d'élimination de l'amoxicilline augmentent avec l'accroissement du temps avec un maxima de 84%. Le temps d'équilibre est estimé à 1h ;
- L'abattement de l'amoxicilline semble augmenter avec l'accroissement de la masse du CAP mis en jeu en particulier pour les faibles doses (23 jusqu'à 88%). Le maximum d'abattement atteint 95, 65% pour une dose de CAP égale à 4g/l. l'isotherme de

Conclusion générale

Freundlich s'adapte parfaitement aux résultats obtenus en définissant une adsorption favorable avec $n = 0,68$ et $k=7,2$.

- L'effet de la teneur en amoxicilline sur la rétention sur le CAP est plus marqué pour des faibles doses en amoxicilline avec des pourcentages d'élimination compris entre 54 et 83%. A faible concentration, le CAP possède un grand nombre de sites d'adsorption disponibles. Quand la teneur en l'amoxicilline augmente, la compétition pour les sites d'adsorption devient importante et ces dernières deviennent saturées.
- La rétention de l'amoxicilline est plus favorisée en milieu aqueux moyennement à faiblement acide avec un rendement maximal de 86,4% à $\text{pH}=6$.
- Une minéralisation totale semble inhiber la rétention de l'amoxicilline sur charbon actif en poudre car les sels minéraux vont entrer en compétition avec l'amoxicilline pour les sites d'adsorption du charbon actif.



Référence Bibliographique



-**AFSSA. (2010).** Résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine : Volet «Méthodologie générale d'évaluation de l'exposition de l'Homme aux résidus de médicaments via l'eau destinée à la consommation humaine».

-**Ahras, (2013),** p. 32, 36, 45 Application au traitement des eaux : Etude préliminaire, Thèse de Doctorat de l'Université des Sciences et Technologies de Lille, France, 1996.

aquatic environment: a review of recent research data ». Toxicology letters, vol. 131, n°1, p. 5-17.

-**A OUKOUAK, L YOUCEF, S ACHOUR.(2013),** ELIMINATION DES NITRATES PAR ADSORPTION SUR CHARBON ACTIF EN POUDDRE , Courrier du Savoir –N°17, Décembre 2013, pp.93-97

-**A. ALOUI, A. ZERTAL,(2016),** ÉTUDE DE L'ELIMINATION DU PARACETAMOL PAR LE CHARBON ACTIF EN MILIEU AQUEUX, Third International Conference on Energy, Materials, Applied Energetics and Pollution ICEMAEP2016, October 30-31, 2016,

-**A. Boucif (2009),** Etude de la co-adsorption de deux pesticides (Diuron et Metribuzine) sur un charbon actif en poudre, Mémoire de magister, Ecole Nationale Supérieure Polytechnique, p. 10.

- **A. Colin,** Encyclopedia of 20th century technology vol. 1, 2005, Routledge, New-York

- **AL-DURI B. (1996),** Adsorption Modeling and Mass Transfer, in Use of Adsorbents for the

-BOUILLOT P., FAUQUEZ S., BENEZET M et TRANCART J.L. (1991), Bilan sur les Possibilités de Traitement de l'Atrazine dans une Filière de Production d'Eau Potable, *Water Supply*, 9, 10-14

-BAUDIN I., LAINE J.M., CHARLES P. et DUGUET J.P. (1997), Elimination des Pesticides par Combinaison des Procédés d'Ozonation, d'Adsorption sur Charbon Actif et d'Ultrafiltration, Colloque GRUTTEE Proc., 19-20 Mars 1997 Rennes.

-Benfield L. D, Judkins J.F., Weand B. L., Prendice Hall Inc, Englewood Cliff (N.J)07632, p 510, (1982)

-BOUILLOT P., FAUQUEZ S., BENEZET M et TRANCART J.L. (1991), Bilan sur les Possibilités de Traitement de l'Atrazine dans une Filière de Production d'Eau Potable, *Water Supply*, 9, 10-14.

-Boyd G.R. , Reemtsma X., Grimm D.& Mitra S.(2003) – pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in surface and treated waters of louisiana.USA and ontario,canada *Sci. Total Environ.* 311 (1-3).p. 135-149

-Brunauer ;(1944) The adsorption of gases and vapors, volume 1,physical adsorption oxford university prsess, united states 511p

Chemical Engineering, Butterworth-Heinemann Publishers, USA.

-Candelaria N Tejada, D Almanza, A Villabona, F Colpas, C Granado,(2017), Caracterización de carbón activado sintetizado a baja temperatura a partir de cáscara de cacao (*Theobroma cacao*) para la adsorción de amoxicilina, *Ingeniería Y Competitividad*, Volumen 19, No. 2, P. 45 - 54 (2017)

-Chiou C. T., Peters L. J., Freed V. H. J. *Environmental science and technology*, 11, 475 –478, (1979).

-Castinglioni S. , Fanelli R., Calamari D., Bagnati R. & Zuccato E.(2004)- Methodological approaches for studying pharmaceuticals in the environment by concentrations in River Po, Italy ; *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 39,p.25-32

-CLERET D. (1999), L'Elimination des Pesticides, *Techniques Sciences Méthodes*, 2, 54-56.

-D. SILVY LAPORTE, Mixtes dans L'étude de La variabilité Pharmacodynamique Des médicaments Antithrombotiques. 10 Mai 2005 Page:56.

-DUGUET J.P., WABLE O., RICHARD Y., TOFFANI G. et DALGA N. (1992), Evaluation technico-économique de l'élimination de l'atrazine par le couplage ozone-peroxyde d'hydrogène/charbon actif en grains sur la station de traitement du Mont Valérien, Water Supply,10, 105-110

-DURAN MORENO A. (1997), Contribution à l'Etude de l'Adsorption et de la Biodégradation de Composés Organiques sur Charbon Actif: Cas du Phénol et de Dérivés Phénoliques, Thèse de Doctorat, Université de Rennes1.

-D.Guignard, L'essentiel de la cinétique et de la thermodynamique chimique, Edition Eyrolles, 85-96, Paris, 1992.

-De Laat J., Contribution à l'étude du mode de l'élimination de molécules organiques modèles sur le charbon actif en grain. Interaction entre les processus d'adsorption et debiodégradation., Université de Poitiers , Thèse de doctorat de 3èmecycle, (1988).

-Degrémont, (2005), Mémento technique de l'eau, 10^{ème} édition, Ed. Lavoisier, Paris.

-Desjardins R. (1990).Le traitement des eaux 2èmeédition revue. Édition de l'école polytechnique deMontréal .

-DOUADI Mohammed ; MEDAKENEAbderrahmane(2017). Etude de l'adsorption d'une eau polluée par des hydrocarbures sur charbon actif. Mémoire de magister. UNIVERSITE KASDI MERBAH OUARGLA.

-Dubinin M. M., Uspekhi Khim., 24, 3, (1955).

-E.G. Dégréement, Polyamines adsorbées sur silice caractérisation physico-chimique :

-El Azzouzi M., (1999). Persistence, mobilité et photodégradation de l'imazapyr dans le sol et l'eau, Thèse d'état.

-FEAKIN S.J., BLACKBURN E. and BURNS R.G. (1994), Biodegradation of s-Triazines Herbicides at Low Concentrations in Surface Water, Water Research, 28(11), 2289-2296.

-FEAKIN S.J., BLACKBURN E. and BURNS R.G. (1995), Inoculation of Granular Activated Carbon in Fixed Beds with s-Triazines-degrading Bacteria as a Water Treatment, *WaterResearch*, 29(3), 819-825.

-FOLMAR L. C., DENSLOW N. D., KROLL K., ORLANDO E. F., ENBLUM J., MARCINO J., METCALFE C. & GUILLETTE JR. L. J. (2001). Altered serum sex steroids and vitellogenin induction in Walleye (*Stizostedion vitreum*) collected near a metropolitan sewage treatment plant. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*40, 392 – 398.

-GIULIANI F., KOLLER T., WÜRGLER F. E. & WIDMER R. M. (1996). Detection of genotoxic activity in native hospital waste water by the umuCtest. *Mutation Research*368, 49 – 57.

-Glucina et Laine, 1997 ; Cléret, 1999 ; Lebeau et coll., 1999), Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. *Wat.Res.*32(11).p.3245-3260

-GLUCINA K. et LAINE J.M. (1997) Couplage de Procédés Membranaires pour le Traitement des Eaux de Surface, *L'Eau, l'Industrie, les Nuisances*, 199, 28-32

-GUARDABASSI L., DALSGAARD A., RAFFATELLU M. & OLSEN J. E. (2000). Increase in the prevalence of oxolinic acid resistant *Acinetobacter* spp. observed in a stream receiving the effluent from a freshwater trout farm following the treatment with oxolinic acid medicated feed. *Aquaculture*188, 205 – 218.

-H. Kayser, *Wied. Ann. Der Phys.*, Etude de l'adsorption des métaux lourds sur un charbon actif issu de noyaux de dattes". Thèse de magister en Environnement et traitement des eaux. Université Souk 1881, 14, 451

-HAMZAOUI S., GUERGAZI S. (2017), EFFET DES PARAMETRES REACTIONNELS SUR L'ELIMINATION DE LA TYROSINE ET DE L'HISTIDINE EN PRESENCE DES SUBSTANCES HUMIQUES PAR LE CHARBON ACTIF, *Larhyss Journal*, ISSN 1112-3680, n°23, September 2015, pp. 243-257 © 2015 All rights reserved, Legal Deposit 1266-2002

- Heberer, Thomas. 2002. « Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the

- **Herberer T. (2002)**- - Tracking persistent pharmaceutical residues from municipal sewage to drinking water ; J.Hydrol.226,p. 175-189

- <https://fr.wikipedia.org/wiki/Amoxicilline>

- **I. Bounour (2000)**, Modélisation des isothermes d'adsorption dans le cas de : phénol et de bleu de méthyle sur le charbon actif en grain, Ingénieur d'Etat, Ecole Nationale Supérieure Polytechnique, p.6.

-**L LIMOUSY.,I GHOUMA.,A OUEDERNI.,M JEGUIRIM,2016**,Amoxicillin removal from aqueous solution using activated carbon prepared by chemical activation of olive stone,Environ Sci Pollut Res.

-**LAHIOUEL S.(2017)**, ETUDE DE L'ADSORPTION DE LA GUANINE SUR CHARBON ACTIF EN EAU DISTILLEE, Mémoire de Master, , Université Mohamed Khider – Biskra.

- **M.I. Tempkin, V. Pyzhev**, Kinetics of ammonia synthesis on promoted iron catalyst, Acta Phys. Chim. USSR 12 (1940), 327–356.

-**MARCOMINI A., PERIN G., STELLUTO S., DA PONTE M. and TRAVERSO P. (1991)**, Selected Herbicides in Treated and Untreated Surface Water, Environmental Technology, 12, 1127-1135.

-**MULLOT J.-U., KAROLAK S., FONTOVA A., HUART B. & LEVI Y. (2009)**. Development and validation of a sensitive and selective method using GC/MS-MS for quantification of 5-fluorouracil in hospital wastewater. Analytical and Bioanalytical Chemistry 394, 2203 – 2212.

-**Noor Al-Huda J. Mahmood and Yossor R. Abdulmajeed,(2017)**, International Journal of Current Engineering and Technology E-ISSN 2277 – 4106, P-ISSN 2347 – 5161©2017 INPRESSCO, All Rights Reserved (Achour 2007 et Bouchemal, 2007).

-**Oka, H., Nakazawa, H., Harada, K.-I., MacNeil, J.D. (1995)**. Chemical Analysis of Antibiotics Used in Agriculture. AOAC International, 452p.

- **OUNOKI S.(2012)**,Evolution d'acides amines au cours de procedes physicochimiques,

- **PURDOM C. E., HARDIMAN P. A., BYE V. J., ENO N. C., TYLER C. R. & SUMPTER J. P. (1994)**. Estrogenic effects of effluents from sewage treatment works. Chemistry and Ecology8, 275 – 285.

- **R. Von Ostreijko**, Patents 1900-1902, Patents 1900-1902. Altered serum sex steroids and vitellogenin induction in Walleye (*Stizostedion vitreum*) collected near a metropolitan sewage treatment plant. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*40, 392 – 398.

-**ROUTLEDGE E. J., SHEAHAN D., DESBROW C., BRIGHTY G. C., WALDOCK M. & SUMPTER J. P. (1998)**. Identification of estrogenic chemicals in STW effluent. 2. In vivo responses in trout and roach. *Environmental Science & Technology*32, 1559 – 1565.

-**RUTHVEN D.M. (1984)**, Principles of Adsorption and Adsorption Processes, J Wiley & Sons, USA.

-**H. Le Pape. (2003)**, Etude des propriétés germicides de fibres de carbone active « Application à la décontamination de l'air en cabine d'avion », Thèse de Doctorat, Université de Limoges France, p.200.

-**HALLING-SORENSEN B., NORS NIELSEN S., LANZKY P. F., INGERSLEV F., HOLTEN LIITZHOF H.C. & JORGENSEN S. E. (1998)**. Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment - a review. *Chemosphere* 36, 357 – 393

-<http://www.epa.gov/OGWDW/ccl/cclfs.h-tml>

-<http://www.rfi.fr/science/2018-03-28-antibiotiques-surconsommation-menace-sante-mondiale>

-**IMS health (2013)** annual report.En ligne. < <http://www.imshealth.com>> Consulté le 02-09-2015

-**INSEE**<http://www.insee.fr/sessi/publications/etudes/mondial/mondial05-17.pdf> . Consulté

-**Jelly M.**, *Information Chimie*, 166, 157-171 (1977).

-**JOBLING S., NOLAN M., TYLER C. R.,BRIGHTY G. & SUMPTER J. P. (1998)**. Widespread sexual disruption in wild fish. *Environmental Science & Technology*32, 2498 – 2506.

-**Karickhoff S. W., Brown D. S., Scott T. A., J.** *Water Research*, 13, 241-248, (1979).

-Kümmerer, Klaus. (2009a). Antibiotics in the aquatic environment – A review – Part I. *Chemosphere*, 75(4), p. 417-434.

-Langford, K. H., et Thomas, K. V. (2009). Determination of pharmaceutical compounds in hospital effluents and their contribution to wastewater treatment works. *Environment International*, 35(5), p. 766-770.

-LARSSON D. G. J., ADOLFSSON-ERICI M., PARKKONEN J., PETTERSSON M., BERG A. H., OLSSON P.-E. & FÖRLIN L. (1999). Ethinyloestradiol — an undesired fish contraceptive? *Aquatic Toxicology*45, 91 – 97.

-Larsson, D. G. J., de Pedro, C., et Paxeus, N. (2007). Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals. *Journal of Hazardous Materials*, 148(3), p. 751-755. le 24-04-2012

-LEBEAU T., LELIEVRE C., WOLBERT D., LAPLANCHE A., PRADOS M. and COTE P. (1999), Effect of Natural Organic matter Loading on the Atrazine Adsorption Capacity of an Aging Powdered Activated Carbon Slurry, *Water Research*,. 33(7), 1695-1705.

-Legube, B. (1996), Le traitement des eaux de surface pour la production d'eau potable, Guide Technique, Agence de l'eau Loire-Bretagne, France

-M.O. Benabderrahmane (2006), Biosorption du plomb sur une biomasse (*Pleurotus Mutilus*), Ingénieur d'état, Ecole Nationale Supérieure polytechnique, p. 2 .

-Matson J. S. and Mark H. B., Activated carbon. Surface chemistry and adsorption from solution. Marcel Dekker, Inc. New York (1971).

-Mechrafi E.,(2002). Adsorption, désorption et mobilité des herbicides au contact des adsorbants organiques et minéraux. Thèse de doctorat

-Mekaoui M. Etude de l'adsorption, de la persistance et de la photodégradation de l'herbicide Tribenuron Méthyle (TBM) dans le sol et l'eau. Thèse d'état. (2001).

-Miller, E. L.(2002). The penicillins: a review and update. *Midwifery and Women's Health*. 47:426-434.

-Montacer H. Contribution à l'étude du devenir de la Therbutylazine dans le sol et l'eau. Doctorat d'état. (1999).

-M^r MANAA ZOUBIR (2015). ELIMINATION DES COMPOSES PHARMACEUTIQUES PAR PHOTO-FENTON HETEROGENE (goethite et argile synthétique). Mémoire de magister. Université FERHAT ABBAS Sétif

-Mullot, J.-U. (2009). Modélisation des flux de médicaments dans les effluents hospitaliers. faculté de pharmacie de Chatenay-Malabry, Thèse Université Paris-Sud 11

-Phillips, P. J., Smith, S. G., Kolpin, D. W., Zaugg, S. D., Buxton, H. T., Furlong, E. T., Esposito, K., et al.(2010). Pharmaceutical Formulation Facilities as Sources of Opioids and Other Pharmaceuticals to Wastewater Treatment Plant Effluents. Environmental Science & Technology, 44(13), p. 4910-4916.

-PIRSON P., BRIBOSIA A., MARTIN C., TADINO A. (2003) Chimie 6^e, Identification of estrogenic chemicals in STW effluent. 2. In vivo responses in trout and roach. Environmental Science & Technology 32, 1559 – 1565.

-Rachidi M. H. Etude de l'adsorption de l'Octaéthylporphyrine de Nickel sur les apatites phosphocalciques. Mémoire de CEA. (1994). Removal of Pollutants from Wastewaters, Chap 7, CRC Press, 133-173. rivers ». Water research, vol. 32, n°11, p. 3245-3260. Sciences générales. 264 p. De Boeck éducation secondaire.

-Senesi N., J. The science of the total environment, 123-124, 63-76, (1992).

-Shargel, L., Wu-Pong, S., Yu, A.B.C.(2004) Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics 5^e édition. États-Unis, McGraw-Hill Medical.

-Smisek M., Cerney S., Elsevier Publishing Company Amsterdam, (1970).

Thèse de Doctorat, Université Mohamed Khider – Biskra

-Sacher F., Lange F. T., Brauch H.J. & Blankenhorn I. (2001) pharmaceuticals in Baden-württemberg, Germany. J. Chromatogr. A. 938, p. 199-201.

-SEDIRA, Nora. " Etude de l'adsorption des métaux lourds sur un charbon actif issu de noyaux de dattes". Thèse de magister en Environnement et traitement des eaux. Université Souk

-**Snoyink V. L.** and Weber W. J., J. Environ Sci.Tech., 1, 228-234, (1967).

-**Stoker A.A.M, Niesing W., Hogendoor, E.A., Versteegh J.F.M., Fuchs R.& brinkman. U.A.T.(2004)** – Liquid chromatography with triple-quadrupole or quadrupole time of pharmaceuticals on water : Anal.Bioanal.Chem.378.p.955-963

-**TERNES T. A. (1998)**. Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and river. Water Research 32, 3245 – 3460.

-**Ternes T.A.(1998)** Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. Wat.Res.32(11).p.3245-3260

- **Ternes, Thomas A. 1998**. « Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and

- **TIEN C. (1994)**, Adsorption Calculations and Modeling, Butterworth-Heinemann Series in the environment - a review. Chemosphere 36, 357 – 393

-**Velagaleti, R. (1997)**. Behavior of pharmaceutical drugs (human and animal health) in the environment. Drug Information Journal, 3, p. 715-722

-**Vieno, N., Tuhkanen, T., et Kronberg, L. (2007)**. Elimination of pharmaceuticals in sewage treatment plants in Finland. Water Research, 41(5), p. 1001-1012.

-**W.J. Weber, B.M. Vanvliet, Ed. I.H.Suffet, M.J. Mc Guire**, 1, 55, 80-115, 1998

-**Webb S., Ternes T., Gibert M. & Olejniczak K. (2003)** – Indirect human exposure to pharmaceuticals via drinking water. Toxicol.Lett.142,p. 157-167

-**www.scopus.com**

- **Zuccato E., Calamari D., Natangelo M.& Fanelli R. (2000)**- Presence of therapeutic drugs in the environment. Lancet 355,p.1789-1790