



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. : HU 05/2018

Présenté et soutenu par :
Lamri Nadjette

Le : dimanche 24 juin 2018

Elimination d'un composé pharmaceutique (paracétamol)dilué en eau distillée par procédé d'oxydation avancée fenton

Jury :

Dr. Seghairi Nora	MCA	Université de Biskra	Présidente
Dr. Hecini Linda	MCA	CRSTRA	Examinatrice
Dr. Ounoki Samira	MCA	Université de Biskra	Rapportrice

Résumé :

Un grand nombre de composés médicamenteux ont été détectés dans les eaux de surface et l'eau potable dans le monde, issus des activités humaines. Les recherches actuelles démontrent clairement que les technologies classiques de traitement des eaux usées n'éliminent pas suffisamment ces composés et / ou leurs métabolites. Cependant, les procédés d'oxydation avancée semblent très efficaces pour l'élimination de ces substances. Le but de ce travail consiste à l'étude de l'élimination du paracétamol par le procédé d'oxydation fenton. Afin de faire apparaître l'effet des conditions opératoires sur la dégradation du paracétamol par la réaction fenton, divers paramètres tels que le temps de contact, le pH du milieu, la teneur en peroxyde d'hydrogène H₂O₂, et la concentration en ions ferreux Fe²⁺, ont été étudiés. Les résultats acquis montrent que l'oxydation du paracétamol est très rapide avec des rendements d'élimination très appréciables. Le pH optimal est égal à 2, alors que, la teneur en fer est comprise entre 5 et 10 mg/l, la concentration en H₂O₂ qui donne les meilleurs rendements d'élimination est de 400 mg/l.

Mots-clés: Paracétamol ; Oxydation fenton; pH, ions ferreux, peroxyde d'hydrogène

ملخص:

تم العثور على عدد كبير من المركبات الدوائية في المياه السطحية والصالحة للشرب ناجمة عن النشاط الإنساني. وقد أظهرت الدراسات الحالية بوضوح أن تقنيات المعالجة الكلاسيكية للمياه المستعملة لا يمكنها إزالة الكثير من هذه المركبات أو مستقلباتها بشكل كافٍ. بينما، تبدو عمليات الأكسدة المتقدمة فعالة للغاية لإزالة هذه المواد الدوائية. يهدف هذا العمل لإزالة الباراسيتامول بواسطة عملية الأكسدة فنتن، ولإظهار العوامل التجريبية على إنخفاض الباراسيتامول عن طريق تفاعل فنتن، تمت دراسة مختلف العوامل كزمن التفاعل، درجة حموضة الوسط، تركيز بيروكسيد الهيدروجين وتركيز أيونات الحديد الثنائي. وأظهرت النتائج المتحصل عليها أن أكسدة الباراسيتامول سريعة جدا مع إزالة جد مقبولة حيث أن درجة الحموضة المثلى pH تساوي 2، في حين تركيز أيونات Fe²⁺ محصورة بين 5-10 ملغ/لتر، وتركيز H₂O₂ الذي يعطي أفضل مردود يساوي 400 ملغ/لتر.

الكلمات المفتاحية: الباراسيتامول؛ أكسدة فنتن؛ درجة الحموضة؛ الأيونات الحديد الثنائية؛ بيروكسيد الهيدروجين.

Remerciements

◆ Je remercie tout d'abord **ALLAH** le Tout Puissant et le Miséricordieux qui m'a fourni l'aide et la patience d'achever ce travail.

Ainsi, Au terme de ce mémoire :

◆ Je remercie vivement **Mme Guergazi Saâdia** chef de l'équipe « Qualité et Traitement des eaux » de m'avoir accueillie au sein du laboratoire de recherche en hydraulique souterraine et de surface (**LARHYSS**) - université de Biskra, où a été réalisé ce travail, et pour sa sympathie et l'esprit de coopération, et les moyens qui ont été mis à notre disposition pour nous avoir permis le bon déroulement des manipulations et d'effectuer nos expériences dans les meilleures conditions et ce dans une ambiance chaleureuse et conviviale.

◆ Un grand merci à mon encadreur « **Mme. Ounoki Samira** » pour sa disponibilité, sa rigueur, son soutien qu'elle n'a cessé de me prodiguer et ses encouragements dans les moments clés, dès les premiers stades de la préparation de ce mémoire, et pour les précieuses remarques qu'elle m'a apporté lors des différents suivis, qui m'ont permis de présenter mon travail dans sa forme finale.

◆ Je tiens également à remercier chaleureusement les membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce mémoire et pour avoir bien voulu l'examiner et l'enrichir le jour de la soutenance par leurs discussions.

◆ Je ne laisserai pas cette occasion passer, sans adresser mes infinies remerciements et gratitude à l'égard de l'ensemble de mes enseignants qui ont contribué à notre formation tout au long de notre cursus universitaire par leur sens d'écoute et d'échange très précieux et informatif et pour leurs nombreux conseils utiles et avisés qu'ils nous ont fournis et pour nous avoir fait bénéficier amplement de leur rigueur scientifique.

◆ Mes remerciements les plus sincères vont à l'ensemble du personnel et à toute l'équipe pédagogique et administrative du département d'hydraulique, faculté des sciences et de la technologie, université de Biskra, surtout à : **Mr. Bouziane, Mr. Djedri et Mr. Masmoudi**.

◆ J'exprime mes profonds remerciements à tous mes collègues, pour la solidarité et la collaboration durant ces années d'études et pour cette atmosphère fraternelle qu'ils ont créée, j'espère qu'ils trouveront ici un mot de reconnaissance et respect.

◆ Cette expérience s'est donc révélée enrichissante, tant sur le plan humain que sur le plan d'apprentissage. ◆ Enfin, où il me soit permis d'adresser mes reconnaissances à tous ceux de près ou de loin, ont participé directement ou indirectement à l'élaboration de ce mémoire.

Merci  *Nadjette*

« Si vous désirez une bonne renommée, apprenez à bien dire et à bien faire, c'est ainsi qu'on y arrive »

« Se réunir est un début, rester ensemble est un progrès, travailler ensemble est la réussite »

« Ce que tu as donné, en d'autres fleurira »

Liste des figures

PARTIE THEORIQUE

Chapitre 1: GÉNÉRALITÉS SUR LES COMPOSES PHARMACEUTIQUES

Figure 1.1 : Nom et DCI d'un médicament	4
Figure 2.1 : Evolution depuis 1991 du nombre de publications portant sur la pollution de l'eau par des produits pharmaceutiques.....	6
Figure 3.1 : Voies d'introduction dans l'environnement des résidus de médicaments	9
Figure 4.1 : Formules chimiques des antalgiques dérivés de l'aniline	12

Chapitre 2: PROCEDES D'OXYDATION AVANCEE

Figure 1.2 : Evolution du nombre de travaux publiés sur les POA	18
Figure 2.2 : Différents Procédés d'oxydation avancée.....	20

PARTIE EXPERIMENTALE

Chapitre 3: PROCEDURE OPERATOIRE

Figure 1.3 : Spectrophotomètre	32
Figure 2.3 : pH-mètre	32
Figure 3.3 : Agitateur magnétique.....	32
Figure 4.3 : Dispositif de filtration sous vide.....	32
Figure 5.3 : Balance ionique de précision	33
Figure 6.3 : verrerie + tare plastique + spatule.....	33
Figure 7.3 : Dolicrâne de 1g.....	34
Figure 8.3 : Eau oxygénée.....	34
Figure 9.3 : Courbe d'étalonnage du paracétamol.....	35

Chapitre 4: RESULTATS ET DISCUSSIONS

Figure 1.4 : Effet du temps de contact sur l'élimination du paracétamol en eau distillée, [paracét] = 20 mg/l, [H ₂ O ₂] = 200 mg/l, [Fe ²⁺] = 5 mg/l, pH=3, (1h de contact).....	37
Figure 2.4 : Effet du temps de contact sur l'élimination du paracétamol en eau distillée, [paracét] = 20 mg/l, [H ₂ O ₂] = 200 mg/l, [Fe ²⁺] = 5 mg/l, pH=3, (5h de contact).....	37
Figure 3.4 : Cinétique de dégradation du paracétamol par la réaction fenton.....	38

Figure 4.4 : Evolution des rendements d'élimination du paracétamol par la réaction fenton en fonction du pH du milieu, [paracét]=20 mg/l, [H ₂ O ₂] = 200 mg/l, [Fe ²⁺]= 5 mg/l.....	39
Figure 5.4 : Evolution des rendements d'élimination du paracétamol par la réaction fenton en fonction de la teneur en fer, [paracét]=20 mg/l, [H ₂ O ₂] = 200 mg/l, pH=2.	42
Figure 6.4 : Evolution des rendements d'élimination du paracétamol par la réaction fenton en fonction de la dose de H ₂ O ₂ . [paracét]=20 mg/l, [Fe ²⁺]= 5 mg/l, pH= 2	44
Figure 7.4 : Rendements maxima pour les teneurs en H ₂ O ₂ introduites lors de l'oxydation du paracétamol par la réaction fenton.....	45

Liste des tableaux

PARTIE THEORIQUE

Chapitre 1: GÉNÉRALITÉS SUR LES COMPOSES PHARMACEUTIQUES

Tableau 1.1: Origines des principes actifs du « Paracétamol pour le Doliprane ».....	2
Tableau 2.1: Quelques classes thérapeutiques de médicaments	3
Tableau 3.1 : Les médicaments les plus prescrits	5
Tableau 4.1 : Composés pharmaceutiques les plus fréquents dans l'environnement	6
Tableau 5.1 : Ordres de grandeurs des concentrations de médicaments dans les différents compartiments	6
Tableau 6.1: pKa de quelques médicaments	13
Tableau 7.1: Propriétés physico-chimiques du paracétamol	14
Tableau 8.1: Noms des spécialités contenant du paracétamol	16
Tableau 9.1: Quelques exemples de concentrations de l'acétaminophène détectées	17

Chapitre 2: PROCÉDES D'OXYDATION AVANCÉE

Tableau 1.2 : Comparaison des procédés d'oxydation avancée.....	20
Tableau 2.2 : Caractéristiques des effluents de l'industrie pharmaceutique et des hôpitaux	22
Tableau 3.2 : Principaux avantages et inconvénients des POA	22
Tableau 4.2: Constantes de vitesse de la réaction du radical $\cdot\text{OH}$ avec les composés organiques en milieu aqueux.....	23
Tableau 5.2 : Mode d'action du radical $\cdot\text{OH}$ sur les composés organiques et minéraux	24
Tableau 6.2 : Quelques valeurs de constantes de vitesse de réactions de $\cdot\text{OH}$ avec des composés minéraux et organiques	28
Tableau 7.2 : Réaction parasites	25
Tableau 8.2 : Réactions pouvant intervenir dans le procédé fenton et les constantes cinétiques correspondantes.....	27

PARTIE EXPERIMENTALE

Chapitre 3 : PROCEDURE OPERATOIRE

Tableau 1.3 : Propriétés physico-chimiques du paracétamol	34
Tableau 2.3 : Variation des paramètres réactionnels.....	35

Chapitre 4: RESULTATS ET DISCUSSIONS

Tableau 1.4 : Rendements maxima d'élimination du paracétamol pour différents pH.....	40
Tableau 2.4 : Rendements maxima d'élimination du paracétamol en fonction de la teneur en fer ferreux	43

Liste des abréviations

OMS : Organisation mondiale de la santé.

DCI : Dénomination Commune Internationale

ISO : Organisation internationale de normalisation.

ADN : L'acide désoxyribonucléique contient toute l'information génétique, appelée génome, permettant le développement, le fonctionnement et la reproduction des êtres vivants.

STEP : Station d'épuration des eaux usées.

DCO : Demande Chimique en Oxygène exprimée en mg O₂/l de solution.

DBO : Demande Biologique d'Oxygène exprimée en mg O₂/l de solution.

DBO₅ : Demande Biologique en Oxygène au bout de 5 jours.

POA : Procédé d'oxydation avancée.

OH• : Radical hydroxyle.

R•: Radical organique.

UV : Rayonnement ultraviolet.

UV-Vis : Ultraviolet - Visible.

λ : Longueur d'onde de la radiation (nm).

pH : Potentiel d'hydrogène.

H₂O₂ : peroxyde d'hydrogène.

logKOW : coefficient de partage octanol/eau.

pKa : constante d'ionisation.

Introduction générale

Introduction générale

L'eau est un élément vital pour tous les êtres vivants. Divers secteurs font appel à cette richesse complexe et fragile, ainsi l'amélioration ou le maintien de la qualité de l'eau douce constitue l'un des défis de la société moderne. La pollution naturelle chimique ou biologique existe depuis toujours. Cependant, c'est la pollution anthropique qui constitue la source majeure de la dégradation de la qualité des ressources en eau. Les effluents produits par ce type de pollution ne cessent de s'accroître en raison de développement intensif de l'industrie, la croissance démographique et l'évolution du mode de vie. Actuellement, on peut dénombrer des milliers de contaminants dont la nocivité, la solubilité, la forme et la concentration diffère d'un élément à un autre.

La présence dans le milieu aquatique ainsi que dans l'eau potable de nouveaux composés dits xénobiotiques est rapportée comme une conséquence de l'utilisation massive de produits chimiques dans différents domaines. Beaucoup de ces substances sont considérées comme des «*polluants organiques persistants*», ce qui suscite de vives inquiétudes quant à leur impact potentiel sur les organismes vivants. Parmi ces polluants, on trouve les composés médicamenteux (à usage humain ou vétérinaire) qui ont été signalés comme un problème environnemental émergent, et constitue un nouveau sujet de préoccupation en raison de leur apport continu et de leur persistance dans l'écosystème aquatique même à de faibles concentrations. Les progrès des outils analytiques ont été un facteur clé de leur détection et ont facilité par la suite leur caractérisation ainsi que leur quantification (Andreozzi et *al.*, 2003). Les effets néfastes de ces polluants sur la santé humaine, les être vivants et l'environnement ont fait l'objet des centaines de recherches expérimentales. Certains de ces effets comprennent la toxicité aquatique, le développement résistant chez les bactéries pathogènes, la génotoxicité et la perturbation endocrinienne (Arcand-Hoy et *al.*, 1998; Halling-Sørensen et *al.*, 1998; Sumpter, 1998; Kümmerer, 2004 ; Keisuke et *al.*, 2007).

Les procédés conventionnels de traitement de l'eau et des eaux usées ont prouvé leur incapacité d'agir comme des techniques efficaces vis-à-vis de certains produits pharmaceutiques réfractaires, ce qui implique la nécessité de concevoir de nouveaux procédés de dépollution supplémentaires dans les zones touchées par un problème de pollution persistante. Au cours de ces trois dernières décennies, diverses technologies de traitement avancées efficaces du côté technique, économique et écologique ont été élaborées et étudiées pour éliminer des polluants persistants (Keisuke et *al.*, 2007).

L'oxydation avancée peut être une option de traitement plus appropriée pour une dégradation efficace des composés pharmaceutiques dans les eaux. Ainsi, elle a été qualifiée de «traitement du 21^{ème} siècle», en particulier pour leurs domaines d'application potentiels. Elle est basée sur la génération des radicaux hydroxyles (OH•) qui sont un oxydant puissant capable de transformer les résidus médicamenteux en eau, dioxyde du carbone et ions minéraux (Oturán, 2014 ; Ambuludi, 2012).

L'objectif de notre travail consiste à l'étude de l'élimination d'un composé pharmaceutique qui est le paracétamol par procédé d'oxydation avancée fenton en milieu aqueux. Dans cette optique, le mémoire sera scindé en deux parties :

- La **partie théorique** présente une synthèse bibliographique concernant les composés pharmaceutiques notamment le paracétamol en exposant leur problématique, leur devenir et leur impact potentiel sur la santé humaine et sur l'environnement. Elle évoquera également les procédés d'oxydation avancée à savoir le principe de fonctionnement, les types des procédés existants, les mécanismes d'élimination ainsi que les divers paramètres qui peuvent avoir une influence sur l'efficacité du procédé.
- La **partie expérimentale** débutera par un chapitre comportant le matériel nécessaire et la méthodologie suivie pour la réalisation des essais expérimentaux. Elle discutera aussi les résultats obtenus lors de l'élimination du paracétamol par l'oxydation avancée fenton comparés à des recherches antérieures. Divers paramètres réactionnels seront variés lors des essais afin de distinguer les plus marqués.

Partie

Théorique

Chapitre 1

Généralités sur les composés pharmaceutiques

1.1 Introduction

Le 20^e siècle a vu l'essor des médicaments à base de molécules de synthèse produits par des laboratoires pharmaceutiques. Depuis peu, les protéines, sont de plus en plus utilisées comme médicament. Au 21^e siècle, nous utilisons des centaines de molécules de synthèse. Il ne reste que très peu de remèdes courants d'origine exclusivement naturelle. Les produits pharmaceutiques, qui sont conçus pour être des substances biologiquement actives, peuvent aussi être source de préoccupation par leurs interactions possibles avec les organismes non ciblés dans les différents compartiments de l'environnement mais aussi pour les humains (Ambuludi, 2012).

Au cours de ce chapitre, nous allons présenter des généralités sur les composés médicamenteux à savoir leurs caractéristiques, leur présence dans l'environnement ainsi que leurs effets nocifs sur l'homme, les êtres vivants et le milieu naturel. Une attention plus particulière sera donnée au paracétamol.

1.2 Généralités sur les médicaments

1.2.1 Définition du médicament

Le médicament est défini par le Code de la santé publique selon la **Loi n° 85-05 du 16 février 1985 p. 122**, relative à la protection et à la promotion de la santé Algérienne, **Article 170** « On entend par médicament, toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, tous produits pouvant être un diagnostic médical ou de restaurer, corriger, modifier leurs fonctions organiques ».

1.2.2 Composition des médicaments

Un médicament comprend une partie responsable de ses effets sur l'organisme humain appelée **le principe actif** et une partie inactive faite d'un ou plusieurs **excipients** utilisés dans la formulation pour faciliter la préparation et l'emploi du médicament et assurer sa conservation. L'ensemble du principe actif et des excipients constitue **la forme pharmaceutique**, c'est à dire le médicament dans sa forme destinée à être administrée.

Le principe actif peut être d'origines différentes telles que (Dangoumau, 2006) :

- ✓ **Végétale**: digitaline, quinine, taxol, morphine...
- ✓ **Animale**: héparine, insuline, hélicidine.
- ✓ **Minérale**: fer, magnésium, phosphore, calcium, mercure, or...
- ✓ **Microbiologique**: antibiotiques, immunosuppresseurs...
- ✓ **Synthétique**: copies de substances existantes ou synthèse de molécules renouvelées.

Tableau 1.1: Origines des principes actifs du « Paracétamol pour le Doliprane »

Origine	Composé
Minérale	chlorure de sodium
Végétale	Digitaline
Animale	huile de foie de morue
Microbiologique	levure, pénicilline
Chimique	Morphine
Génie génétique	Vaccin

1.2.3 Mise en forme pharmaceutique

Les principes actifs sont transformés en médicaments avant d'être distribués ou administrés à l'*humain* ou à l'*animal*. Ils sont mélangés à des adjuvants appropriés: liants, supports, aromatisants, diluants, conservateurs, colorants, antioxydants, etc. Les constituants sont séchés, broyés, mélangés, comprimés ou granulés en vue d'obtenir la forme désirée. Les unités de production mettent toutes en œuvre les Bonnes Pratiques de Fabrication spécifiques à la Qualité Pharmaceutique (ISO 14001 environnement). Pour autant, il n'existe pas de contrôle systématique des *rejets de médicaments dans l'eau* en provenance de ces usines. (Académie nationale Française de Pharmacie, 2008).

1.2.4 Classification des médicaments

Les médicaments peuvent être classés selon divers critères (Dangoumau, 2006 ; Pédelucq, 2016):

- Origines ;
- Compositions ;
- Structures chimiques ;
- Actions sur l'organisme ;
- Pathologies traitées.

Cependant, la Classification la plus répandue est l'ATC (*Anatomique, Thérapeutique et Chimique*) qui a l'avantage d'être internationale et qui se décline en cinq niveaux hiérarchiques :

- 1) Classe anatomique principale ;
- 2) Sous-classe thérapeutique (tableau 2.1);
- 3) Sous-classe pharmacologique ;
- 4) Sous-classe chimique ;
- 5) Substance active.

Tableau 2.1: Quelques classes thérapeutiques de médicaments (Dirany, 2010).

Classe	Exemple	Classe	Exemple
Analgésiques et Antalgiques	-Aspirine -Paracétamol -Phenazone -Tramadol	Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	-Aspirine -Acide salicylique -Ibuprofène
Antiarythmiques	-Amiodarone	Anti-diabétiques	-Metformine
Anti-asthmatiques	-Salbutamol	Antifongiques	-Amphotéricine B
Anticoagulants	-Warfarine	Anticonvulsivants	-Carbamazépine
Anticancéreux	-Cyclophosphamide -Ifosfamide	β -bloquants	-Atenolol -Bisoprolol -Carazolol
Antihistaminiques	-Cimétidine	Stéroïdes et hormones	-Progestérone -Testostérone
Anti-hypertenseurs	-Propranolol	Stimulants cardiaques	-Digoxine
Antibiotiques	Exemple		
	-Aminoglycosides ; -Apramycine ; -Kanamycine ; β -Lactamines, -Pénicillines ; -Amoxicilline ; -Ampicilline ; Cephalosporines ; -Cefaclor ; -Cefalexine ; -Sulfonamides ; -Tylosine ; ...		

1.2.5 Dénomination du médicament

Un médicament est à la fois désigné par un nom de marque original et par une Dénomination Commune Internationale – DCI – (Gouraud, 2012):

- Le nom est décerné par l'OMS commun à tous les pays et identifiant précisément un principe actif quelque soit le laboratoire qui le commercialise. Exemple: Dafalgan, Efferalgan, Doliprane, Claradol, Dolko, Dolotec, Geluprane..... DCI : paracétamol.
- La DCI permet de désigner de manière univoque le principe actif qu'il renferme. Elle remplace souvent le nom chimique du principe actif lorsque celui-ci est trop compliqué.

Exemple: para-acétylaminophénol = paracétamol / FK506 = tacrolimus.

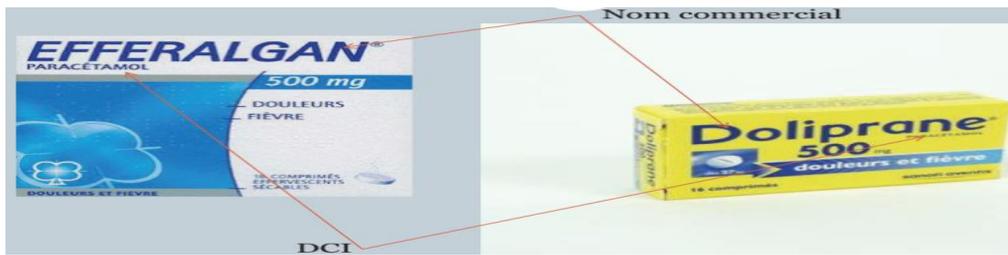


Figure 1.1 : Nom et DCI d'un médicament.

1.2.6 Propriétés physico-chimiques

Pour comprendre le devenir des médicaments dans le métabolisme, dans les STEPs et dans l'environnement, il faut s'intéresser à leurs propriétés physico-chimiques. En effet, le comportement et la mobilité des médicaments dans l'eau va dépendre principalement de la solubilité, du pKa, du logKow, etc. Cependant, il existe encore de nombreuses inconnues dans le comportement réel des médicaments dans l'environnement (Rivera, 2010).

- ✓ La **solubilité** indique la quantité maximum de soluté qui se dissout dans l'eau à une température déterminée.
- ✓ Le **pKa** est la constante de dissociation : il décrit le degré d'ionisation d'un acide en solution.
- ✓ Le coefficient de partage octanol-eau (**logKow**, appelé aussi logP) montre le caractère hydrophobe/hydrophile de la molécule.

1.3 Consommation des médicaments

Environ 4000 principes pharmaceutiques actifs sont administrés à l'échelle mondiale dans les médicaments sur ordonnance. Les médicaments vétérinaires sont fabriqués à un rythme de 100 000 tonnes chaque année (Weber et *al.*, 2014).

1.3.1 Au niveau mondial

Ce sont les pays les plus industrialisés avec le niveau de vie le plus élevé qui utilisent et consomment le plus de médicaments. Ainsi 80 % de la consommation mondiale des médicaments à usage humain concernent l'Europe, l'Amérique du Nord et le Japon (Haguenoer, 2010). Alors que pour les médicaments à usage vétérinaire ne fait pas l'objet de publications quantitatives. Seules des publications de revues scientifiques présentent des évaluations, l'article de Kools et *al* (2008) a présenté les tonnages d'antibiotiques d'antiparasitaires et d'hormones utilisées que pour sept pays en Europe (Académie nationale Française de Pharmacie, 2008).

1.3.2 En Algérie

Les dépenses de santé en Algérie croissent d'une manière significative depuis plus de deux décennies. Le marché pharmaceutique algérien est le troisième marché africain (Journal de la performance des institutions algériennes, 2017). La consommation nationale de médicaments a connu entre 2008-2016 une croissance annuelle moyenne qui avoisine les 9,3%, en valeur, elle a progressé de 473 millions de dollars à 1,8 milliard de dollars. Les médicaments les plus prescrits en Algérie sont rassemblés dans le tableau (3.1) (source : www.maghrebemergent.info).

Tableau 3.1 : Les médicaments les plus prescrits.

1. Doliprane	11. Ixprim	21. Plavix
2. Efferalgan	12. Paracetamol Biogaran	22. Subutex
3. Dafalgan	13. Forlax	23. Aeries
4. Levothyrox	14. Magne b6	24. Orelox
5. Kardegic	15. Helicidine	25. Dextropropoxyphene...
6. Spasfon	16. Piascledine	26. Inexium
7. Tahor	17. Lamaline	27. Efferalgan Codeine
8. Voltarene	18. Gaviscon	28. Di Antalvic
9. Methadone Aphp	19. Daflon	29. Meteospasmyl
10. Eludril	20. Rhinofluimucil	30. Toplexil

1.4 Présence des composés pharmaceutiques dans l'environnement

Les premières recherches de *traces de médicaments* dans l'environnement remontent aux années 1980. Depuis, de nombreuses études ont montré la présence de résidus médicamenteux à des concentrations pouvant varier du ng/l à plusieurs µg/l dans des eaux de surface ou des eaux souterraines (figure 2.1) (ANSES, 2011). Ce sont notamment les progrès de l'analyse physico-chimique qui ont permis d'établir la présence de résidus médicamenteux et de leurs dérivés ou métabolites à l'échelle mondiale. La première mise en évidence de médicaments dans les eaux usées remonte également à cette période avec des concentrations de 28,79 µg/l d'acide salicylique et 7,09 µg/l d'acide clofibrique dans les eaux d'une STEP américaine, ce qui représentait respectivement 8,64 kg et 2,13 kg déversés chaque jour. C'est seulement en 1990 que cette publication a conduit à la recherche d'autres résidus médicamenteux dans l'environnement et dans les eaux usées. L'élément déclencheur étant la détection, dans le cadre d'une étude sur la présence de pesticides dans l'eau potable, d'une substance initialement inconnue, qui s'est avérée être de l'acide clofibrique.

Il est alors apparu évident qu'elle était un polluant répandu, présent à des concentrations similaires aux pesticides (Marcoux et *al.*, 2012).

Les composés pharmaceutiques les plus fréquents dans l'environnement ainsi que leurs d'ordre de grandeur dans les différents compartiments de l'écosystème sont regroupés dans les tableaux 4.1 et 5.1.

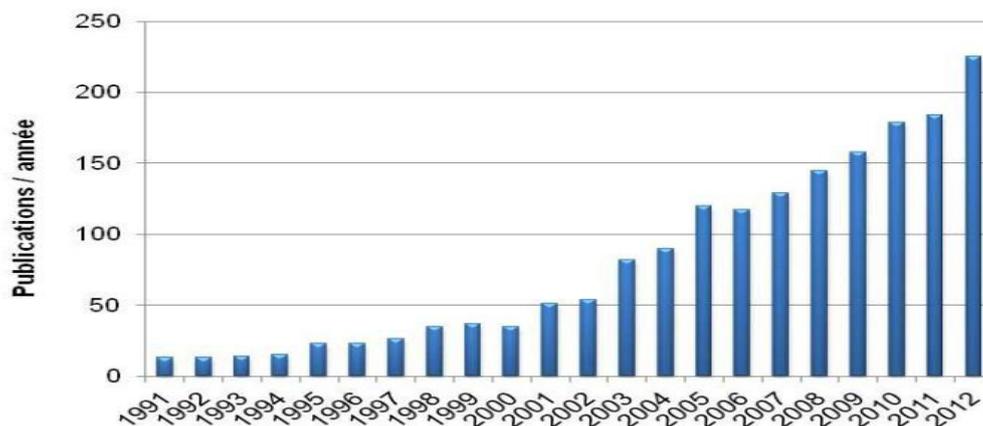


Figure 2.1: Evolution depuis 1991 du nombre de publications portant sur la pollution de l'eau par des produits pharmaceutiques (Velichkova, 2014).

Tableau 4.1 : Composés pharmaceutiques les plus fréquents dans l'environnement (Boulassel, 2013).

Classe thérapeutique	Produit Pharmaceutique
Antibiotiques	Oflaxacin, Chlortetracycline, Oxytetracycline, Streptomycin, Flumequine, Ciprofloxacine, Trometoprim, Lincomycin, Azithromycin, Clarithromycin, erythromycin, N4-Acety-Sulfamerthoxazole, Sulfamerthoxazole, Roxithromycin, Sulfamethazin
Antidépresseurs	Mianserin
Tranquillisants	Diazépam
Antiépileptiques	Carbamazépine
Anti-inflammatoires/ Analgésiques	Acide acétylsalicylique (Aspirine), Diclofenac, Ibuprofène, Acétaminophène, Métamizol, Codéine, Indométacine, Naproxen, Phenazone, Fenopropfen, Paracétamol
Agent de contraste	Diatrizoate, Iohexol, Iomeprol, Iopamidol, Iopronide, Acide Iothalamine, Acide Ioxithalamine
Estrogènes et Hormones	17- β -estradiol, 17- α -éthynylestradiol, Diéthylstilbestrol, Estrone, Diéthylstilbestrol acetate
β – Bloquants	Metoprolol, Propanolol, Nadolol, Atenolol, Sotalol, Betaxolol
Anticancéreux	Cyclophosphamide, Ifosfamide
Diurétiques	Furosémide
Régulateurs lipidiques	Bézafibrate, acide Clofibrique, Fénofibrate, Gemfibrozil

Tableau 5.1 : Ordres de grandeurs des concentrations de médicaments dans les différents compartiments (Chocat, 2014).

Dans les urines	1 mg/l
Dans les eaux résiduaires (entrée STEP)	10 µg/l, soit 1 mg/100 l
Dans les eaux épurées (sortie station épuration)	1 µg/l, soit 1 mg/m ³
Dans les eaux superficielles (rivières, lacs, ...)	10 à 100 ng/l, soit 1 mg pour 10 à 100 m ³
Dans les eaux de consommation	1 ng/l, soit 1 mg pour 1 000 m ³

1.4.1 Dans l'atmosphère

Les rejets de médicaments dans l'atmosphère concernent un nombre limité de molécules et essentiellement des anesthésiques volatils, de type fluothane, qui sont utilisés en milieu hospitalier mais aussi des médicaments, qui sont éliminés par voie pulmonaire, tel que l'eucalyptol. Les hydrofluoroalcanes sont connus pour s'oxyder dans l'atmosphère pour donner l'acide trifluoroacétique qui est un produit fortement persistant, toxique et susceptible d'intervenir dans les mécanismes de l'effet de serre, même si cette source représente une contribution relativement faible (Abdullah Yahya, 2016). Quant à l'incinération des médicaments non utilisés MNU, elle a montré qu'elle pouvait être menée avec la sécurité de ne pas retrouver dans les effluents ni les composés médicamenteux ni les produits intermédiaires susceptibles de modifier la composition des fumées, même avec des médicaments anticancéreux (Haguenoer, 2010).

1.4.2 Dans Les sols

Les sols peuvent être contaminés par les aliments, par les déjections des animaux traités par des médicaments vétérinaires directement rejetés dans les prairies, mais aussi par l'épandage sur les champs des boues des stations d'épuration, même si l'épandage est encadré puisqu'on ne recherche pas de façon spécifique la présence de médicaments. La contamination provient aussi des fumiers ou purins produits dans les étables, ce qui peut conduire à des concentrations locales parfois très fortes. Les pluies peuvent ensuite entraîner les substances les plus hydrophiles vers les eaux souterraines et les eaux de surface. Les animaux se nourrissant de fumier peuvent à leur tour être contaminés (Haguenoer, 2010).

1.4.3 Les milieux aquatiques et des ressources en eau

Ces milieux ont pris beaucoup d'attention parce que le rejet en continu de médicaments et de leurs métabolites dans le milieu aquatique confère à ces molécules un caractère de pseudo-persistance. Leur présence dans les milieux aquatiques dépend de leurs propriétés physico-chimiques en particulier leur hydrosolubilité, de la stabilité des molécules et de leur demi-vie. Ces demi-vies ont été calculées en laboratoire ou en conditions naturelles, mais les données sont très parcellaires : elles varient de plusieurs mois pour l'acide clofibrigue et la carbamazépine à quelques (heures ou jours) pour le diclofénac, le sulfaméthoxazole, l'ofloxacine ou l'ibuprofène. Par contre, les données sont très limitées pour les processus de dégradation dans les eaux de surface continentale, voire inexistantes pour les milieux côtiers et estuariens ainsi que pour l'adsorption sur les particules en suspension et les sédiments (Académie nationale Française de Pharmacie, 2008).

1.5 Sources de contamination par les résidus des médicaments

Les voies d'entrée des composés pharmaceutiques dans les compartiments environnementaux sont diverses (figure 3.1). Elles peuvent provenir des sources ponctuelles telles que les effluents de station d'épuration, des eaux usées industrielles ou encore de lixiviats de décharge. Elles peuvent aussi provenir de sources diffuses telles que des eaux de ruissellement, le lessivage des sols ou l'infiltration de lixiviats. Cependant, les stations d'épuration des eaux usées (STEP) sont la principale source de dispersion de composés pharmaceutiques à usage humain dans l'environnement. En général, les concentrations mesurées dans les effluents de STEP sont de quelques ng/l à quelques µg/l. Dans l'eau de surface, ces concentrations varient entre 10-500 ng/l. Des résidus de ces substances ont été trouvés dans les eaux souterraines et l'eau potable (Alighardashi et *al.*, 2008).

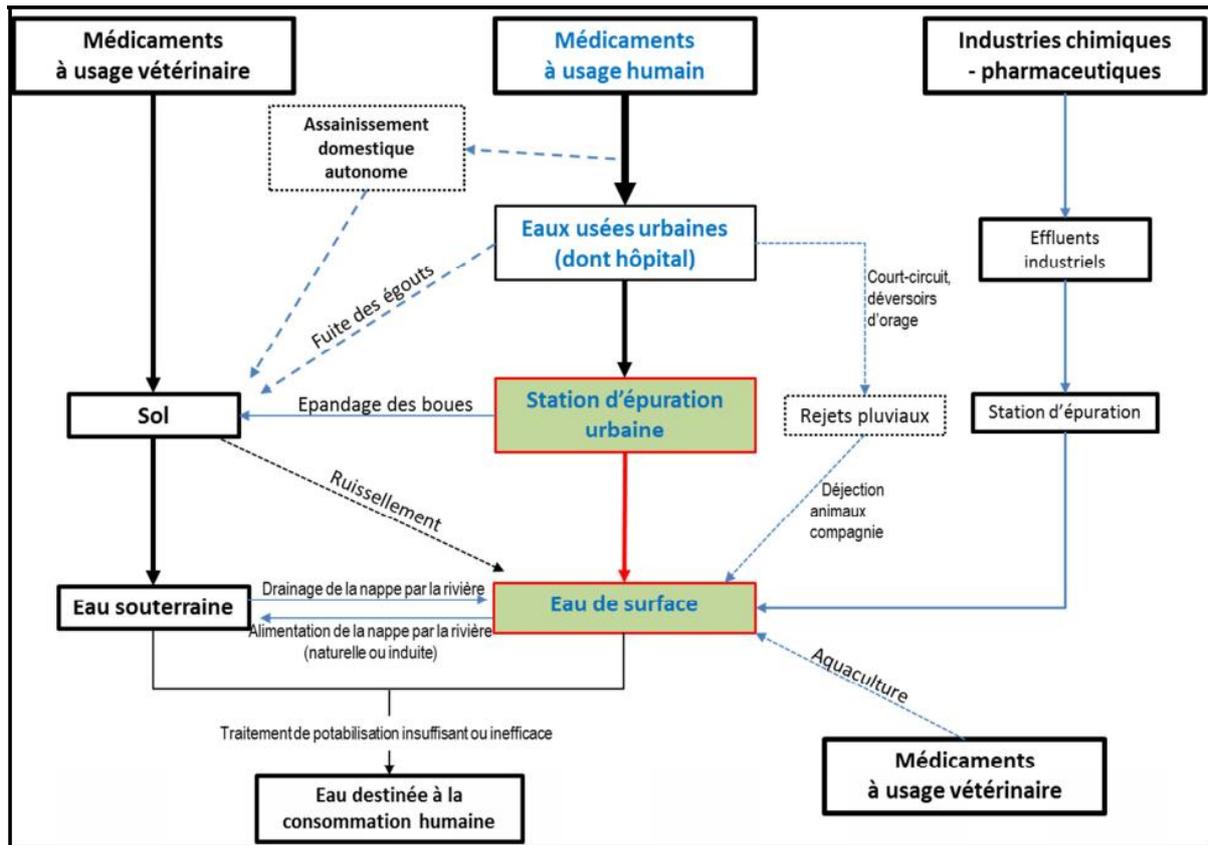


Figure 3.1: Voies d'introduction dans l'environnement des résidus de médicaments (ANSES, 2011).

1.6 Effets des résidus des composés pharmaceutiques sur la santé

Les effets des résidus médicamenteux ont été l'objet de nombreuses études écotoxicologiques qui ont démontré les effets nocifs de ces composés sur la santé humaine ou sur les différents compartiments environnementaux.

1.6.1 Sur la santé humaine

Les risques sur l'homme sont à la fois directs et indirects. Le principal risque indirect est lié au développement de souches de bactéries résistantes aux antibiotiques. Ce risque est réel et des mesures ont été prises pour limiter la présence de résidus antibiotiques dans les milieux aquatiques. Les risques directs sont liés à l'exposition chronique de l'homme aux résidus de médicaments, par contact avec l'eau ou par consommation d'eau et/ou de poissons. Il a été démontré que les doses susceptibles d'être ingérées dans le « pire cas » restaient éloignées des doses thérapeutiques. Le risque direct semble donc faible. Malgré tout, des effets toxiques restent possibles du fait du caractère chronique de l'exposition, des risques d'accumulation dans la chaîne alimentaire et dans le corps humain et de potentiels effets cocktail (Chocat, 2014).

1.6.2 Sur les organismes aquatiques

Des molécules actives peuvent contaminer les sols et les eaux superficielles. La flore et la faune locale sont donc susceptibles d'en subir des effets indésirables. En règle générale, les produits pharmaceutiques n'ont pas d'effets toxiques aigus sur les organismes aquatiques en raison de leurs faibles concentrations, dans l'ordre de ng- µg/l (la toxicité aiguë étant de l'ordre de 1-100 mg/l) mais ils peuvent présenter des effets subtils de leur introduction en continue dans l'environnement agissant comme pseudo-persistants.

Une étude a été effectuée sur la toxicité d'un mélange de quatre médicaments anti-inflammatoires : diclofénac, ibuprofène, naproxène et l'aspirine (acide acétylsalicylique). Il était observé que la toxicité du mélange a été considérable, même à des concentrations pour lesquelles les substances individuelles ne montraient aucun effet ou seulement des effets très légers. L'auteur de l'étude signale que la présence des produits pharmaceutiques dans l'environnement aquatique se produit habituellement sous forme de mélanges, de ce fait une prévision précise de la toxicité des mélanges est indispensable pour l'évaluation des risques pour l'environnement. Par ailleurs, on ne peut négliger le risque que certains composés pharmaceutiques à de faibles concentrations puissent avoir un effet perturbateur endocrinien.

Les médicaments hormonaux tout d'abord, mais également d'autres substances pourraient réagir différemment, à plus faibles doses sur des organismes «non-ciblés » que sur l'organisme humain. A l'heure actuelle, les effets à long terme de ces molécules sur l'environnement, leur potentiel écotoxicologique et ceux de leurs résidus, restent presque inconnus (Amalric et *al.*, 2006). En général, trois grands effets nocifs des composés pharmaceutiques sur les espèces aquatiques ont été décelés la perturbation endocrinienne, l'antibiorésistance et la génotoxicité.

1.7 Cas de la contamination par le paracétamol

1.7.1 Définition du paracétamol

Le paracétamol ou acétaminophène ou (ACT) N- (4-hydroxyphényl) acétamide, est l'antalgique le plus consommé au niveau mondial (Pierre-Yves et *al.*, 2013). Il est utilisé dans le traitement symptomatique de la douleur aiguë ou chronique par excès de nociception, et a aussi une action antipyrétique. Il est le médicament avec le meilleur profil d'effets indésirables gastro-digestifs, et il est la substance active de nombreux médicaments. La totalité de son mécanisme d'action n'est pas complètement élucidé, mais il s'agirait d'une action principalement centrale.

Il semble inhiber la cyclo-oxygénase (Cox) au niveau du système nerveux central. Cette classe d'analgésiques est très largement utilisée aussi bien en prescription qu'en automédication du fait de sa parfaite tolérance aux doses thérapeutiques. Toutefois, des surdosages aigus peuvent provoquer une nécrose hépatique fatale et les intoxications massives volontaires détectées avec retard restent un problème majeur (Boulassel, 2013).

1.7.2 Caractéristiques du paracétamol

1.7.2.1 Structure et réactivité

Le paracétamol est constituée d'un cycle benzénique, substitué par un groupe hydroxyle et par un groupe amide en position para. Le paracétamol ne comporte pas de carbone asymétrique et n'a pas de stéréoisomère. Un des deux doublets libres de l'atome d'oxygène du groupe hydroxyle, le cycle benzénique, le doublet libre de l'atome d'azote et l'orbitale p du carbone du carbonyle forment un système conjugué. Cette conjugaison réduit la basicité des oxygènes et de l'azote et rend le groupe hydroxyle plus acide (comme les phénols) car la délocalisation des charges s'effectue sur un ion phénolate. La présence de deux groupes activants rend le cycle hautement réactif pour une substitution électrophile aromatique, les substituants étant ortho et para directeurs. Toutes les positions du cycle sont plus ou moins activées de la même manière et il n'y a donc pas de site privilégié dans le cas d'une substitution électrophile. Le paracétamol est le métabolite actif de l'*acétanilide* et de la *phénacétine* : le paracétamol est produit par la décomposition de ces deux produits dans l'organisme. Ces espèces chimiques sont de la même famille chimique et ont une structure chimique très proche (source : <https://fr.wikipedia.org>).

1.7.2.2 Synthèse du paracétamol

Afin de synthétiser l'acétaminophène, plusieurs méthodes existent, mais la plus utilisée, surtout dans les usines industrielles, est l'*acylation du para-aminophénol avec de l'anhydride acétique*, ce qui donne du paracétamol et de l'acide acétique. Lorsque l'on regarde l'équation de la réaction, l'on retrouve dans la formule du paracétamol la majeure partie de celle d'un des composés de départ, on appelle cela une hémisynthèse (=réaction chimique réalisée à partir de réactifs possédant déjà une partie de la molécule recherchée, le composant ici est C₆H₆ON selon le schéma topologique (Bellier, 2011).



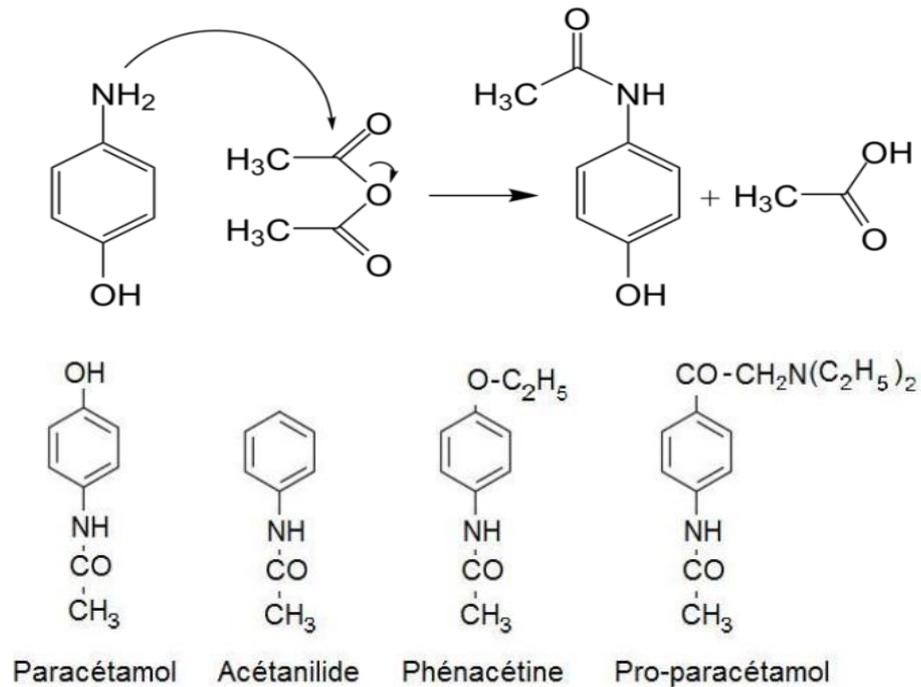


Figure 4.1: Formules chimiques des antalgiques dérivés de l'aniline (Bellier, 2011).

1.7.2.3 Métabolisme de détoxification du paracétamol

Après consommation, l'acétaminophène est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Il est transformé en métabolites sulfates et glucuroconjugués (Johnson et Plumb, 2005). Son élimination est essentiellement urinaire : 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuconjuguée (60-80 %) et sulfo-conjuguée (20-30 %). Une autre forme intermédiaire toxique mineure se forme est le N-acétyl benzoquinone imine, qui est considérée comme un métabolite toxique de l'acétaminophène (Bouziani, 2016). Ce métabolite peut provoquer des dommages cellulaires conduisant à une insuffisance hépatique des cellules pouvant être fatale (Jaeschke et *al.*, 2012). Cette dégradation est accentuée par une température élevée et l'exposition du Paracétamol à la lumière (Driad, 2009).

1.7.3 Propriétés physico-chimiques du paracétamol

1.7.3.1 L'état d'ionisation

L'eau est un solvant polaire, et les molécules dissoutes dans l'eau sont ionisées. Seule la forme non ionisée d'un médicament (si elle est suffisamment liposoluble) est capable de passer la membrane cellulaire. Les principes actifs des médicaments présentent en général, soit un caractère acide faible ou base faible, Ils seront donc susceptibles de s'ioniser en fonction du **pH du milieu** où ils se trouvent, et de leur **pKa** (Gharbi, 2017).

Le pKa est défini comme le pH pour lequel un acide se présente à 50% sous forme non ionisée et 50% sous forme ionisée. Le rapport forme ionisée/non ionisée est défini par les équations d'Henderson-Hasselbach (Loichot et *al.*, 2004) :

Base faible : $\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{forme non ionisée}]}{[\text{forme ionisée}]}$

Acide faible : $\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{forme ionisée}]}{[\text{forme non ionisée}]}$

Tableau 6.1: pKa de quelques médicaments (Gharbi, 2017).

Principe acide	pKa	Principe basique	pKa
Ampicilline	2.5	Strychnine	8.0
Aspirine	3.0	Paracétamol	9.5
Ibuprofène	4.4	Procaïne	9.0

- ☞ Le paracétamol est un acide faible par sa fonction phénol qui lui confère un pKa de 9,5 à 25°C.

1.7.3.2 Liposolubilité : Coefficient de partage

Le coefficient de partage d'une molécule dans un mélange solvant aqueux + solvant organique (octanol), est défini comme étant le rapport des concentrations respectives dans la phase organique et dans la phase aqueuse (Loichot et *al.*, 2004).

$$P = \frac{[\text{octanol}]}{[\text{eau}]}$$

En pratique, on utilise le *logarithme du coefficient de partage* = $\log P$. Le LogP, aussi appelé *Log Kow*, est une mesure de la solubilité différentielle de composés chimiques dans deux solvants (coefficient de partage octanol/eau). Le log P caractérise la lipophilie de la molécule (source : https://fr.wikipedia.org/Coefficient_de_partage).

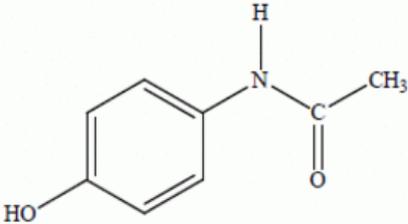
- Si le LogP est positif et très élevé, cela exprime le fait que la molécule considérée est bien plus soluble dans l'octanol que dans l'eau, ce qui reflète son caractère lipophile,
- Si le Log P est négatif cela signifie que la molécule considérée est hydrophile.
- Un LogP nul signifie que la molécule est aussi soluble dans un solvant que dans l'autre.

- ☞ Log du coefficient de partage du paracétamol = 0,49.

1.7.3.3 Stabilité

Le paracétamol est peu liposoluble et reste stable, en solution aqueuse et à l'état sec (sauf en milieu très alcalin), pendant 5 ans dans les conditions normales de stockage, (15°C à 25°C) à l'abri de la lumière. Les mélanges de paracétamol sont stables dans des conditions humides. Lorsque le paracétamol se trouve en solution aqueuse et placé en milieu humide, il est susceptible de subir une hydrolyse pour former un produit de dégradation primaire : « *para-aminophénol* », lui-même susceptible de donner des produits de dégradation secondaires : « *quinone-imine* ». La vitesse de dégradation du paracétamol croît avec l'augmentation de la température et à la lumière. C'est pour cela que la conservation du paracétamol se fait à l'abri de l'air, afin d'éviter tout contact avec l'humidité de l'air ambiant (Driad, 2009).

Tableau 7.1: Propriétés physico-chimiques du paracétamol (source : <https://fr.wikipedia.org>).

<p align="center">Le paracétamol est une poudre cristalline, blanche, inodore, de saveur amère.</p> <p align="center">Sa structure chimique</p>	
Formule	C ₈ H ₉ NO ₂
Masse molaire	151,163 g/mol
Point de fusion	169 °C
Point d'ébullition	>500°C
Masse volumique	1,26 g/cm ³
Solubilité	Alcool, Eau
Densité	1.3 g/cm ³
pKa	9,5 à 25°C (acide faible)
Log du coefficient de partage octanol-eau (Log Kow)	0.49
Coefficient de partage carbone organique-eau (Koc) (l/kg)	45.09
maximum d'absorption	λ = 245 nm en UV en solution acide et de 257 nm en alcaline
DONNEES ENVIRONNEMENTALES	La substance est toxique pour les organismes aquatiques. Il est fortement recommandé de ne pas laisser ce produit contaminer l'environnement.

1.7.4 Effets indésirables du paracétamol

Habituellement, le paracétamol est très bien toléré lorsqu'il est pris à des doses thérapeutiques. Des effets indésirables ont néanmoins été rapportés dont les principaux sont (source : <https://fr.wikipedia.org>) :

- Très rarement : éruption cutanée ;
- Controversé : hépatite aiguë cytolytique, et insuffisance rénale chronique.
- De façon ponctuelle : hypotension, choc anaphylactique, purpura vasculaire, ulcération rectale, pancréatite aiguë, hépatite chronique active,...
- Une toxicité sur le foie à dose thérapeutique ne peut également être exclue chez certaines personnes à risques.
- Chez le très jeune enfant, l'administration de paracétamol pourrait augmenter le risque de survenue d'un asthme.

1.7.5 Présence dans le milieu naturel

Au cours des dernières années, la consommation du paracétamol, ne cesse de croître vu le vaste champ de son utilisation comme molécule active dans différents médicaments. Il entre dans la composition d'une soixantaine de spécialités pharmaceutiques (tableau 8.1). De ce fait, cette molécule a reçu beaucoup d'attention parce qu'il est l'un des médicaments le plus utilisé dans de nombreux pays (3303 tonnes de paracétamol vendus en France en 2005 (Chocat, 2014)). et le plus fréquemment détectés dans les effluents des usines de traitement des eaux usées, les eaux de surface et l'eau potable (Kim *et al.*, 2007).

La présence de cette molécule dans les eaux usées est pratiquement permanente. Quoique la dégradation du paracétamol soit biologique, les concentrations trouvées à la sortie des stations d'épuration, et encore dans les eaux de rivières, montrent qu'il existe une vaste contamination liée à cette molécule. Plusieurs recherches ont révélé son niveau élevé de concentration détectée dans l'environnement et le risque toxique sur les espèces vivantes. À titre d'exemple, et d'après la littérature, il a été détecté à une concentration atteignant 65 µg/l dans la rivière Tyne (UK), aussi à Taïwan, les concentrations ont été élevées (la plus élevée =100,433 ng l⁻¹) (avec une fréquence de détection relativement élevée (plus de 90%) dans certains échantillons d'eau contaminée (Chen *et al.*, 2012), et 0.11 µg/l dans les eaux superficielles (Kolpin *et al.*, 2004). Cependant, la source majeure de la pollution des eaux de surface par le paracétamol provient des effluents de stations d'épuration, tandis que la pollution des sols et des eaux souterraines est plus limitée.

Tableau 8.1: Noms des spécialités contenant du paracétamol (Jouet, 2014).

Principe(s) actif(s)	Nom de spécialité commercialisé
Paracétamol (P)	Doliprane, Efferalgan, Dafalgan, Claradol, Dolitabs, Efferalgan odis, Dolko, Géluprane, Dolstic, Panadol, Paralyoc, Perfalgan, Algodol, Brilivo, Paratabs...
P + caféine	Claradol caféiné, Cefaline hauth, Theinol
P + codéine	Codoliprane, Dafalgan codéiné, Efferalgan codéiné, Claradol codéiné, Algicalm, Algisédal, Lindilane, Compralgyl, Gaosédal codéiné, Prontalgine (+caféine), Migralgine (+caféine)
P + tramadol	Ixprim, Zaldiar
P + opium poudre + caféine	Lamaline
P + acide acétylsalicylique + caféine	Actron
P + acide acétylsalicylique + codéine	Novacétol
P+ antihistaminique	Fervex, Actifed etat grippaux, Drill rhume
P + pseudoéphédrine	Actifed, Doliprane rhume, Humex, Rhumagrip

1.7.6 Nocivité de résidus du paracétamol

L'acétaminophène (ACT) présente des effets indésirables, lorsqu'il est surdosé, en raison de la génération de métabolites toxiques lorsqu'il est oxydé par des espèces réactives de l'oxygène. Il est considéré comme un polluant de priorité à cause de ses effets néfastes sur l'environnement (Murray et *al.*, 2010). Parmi les effets multiples, la dénaturation des protéines, la peroxydation lipidique et les dommages à l'ADN peuvent en résulter. La présence et les effets toxiques de l'acétaminophène sur les micro-organismes dans les systèmes aquatiques ont été rapportés. L'acétaminophène et ses métabolites toxiques ont été trouvés dans les eaux de surface, les eaux usées et l'eau potable (Zavala et *al.*, 2016).

D'après une étude, le paracétamol pourrait se transformer en produit toxique, lorsque les usines de traitement des eaux usées utilisent le procédé de javellisation. Le paracétamol se transformerait, sous l'action de l'ion hypochlorite ClO^- , en N-acétyl-p-benzoquinone imine et en 1,4-benzoquinone. La première molécule est toxique pour le foie tandis que la seconde est suspectée d'être génotoxique et mutagène (source : <https://fr.wikipedia.org>). Si ses effets toxiques à forte dose sont bien connus pour l'homme (dommages hépatiques), les conséquences sur l'environnement de sa présence sont moins bien renseignées. Cependant une homologie de récepteur chez la truite arc-en-ciel suggère une sensibilité des poissons à cette molécule. De plus, par chloration dans les usines de traitement des eaux usées, deux de ses composés de dégradation identifiés ont été transformés en substances toxiques sans équivoque (Velichkova, 2014).

Et malgré, peu d'informations sont disponibles sur la détection et la destruction des ACT dans l'environnement aquatique. Des études supplémentaires doivent être effectuées pour savoir quelle est la concentration de ces substances à la sortie des eaux usées et pour connaître la persistance de ces produits dans l'environnement (source : <https://fr.wikipedia.org>).

Tableau 9.1: Quelques exemples de concentrations de l'acétaminophène détectées (Bouziani, 2016).

Concentration (µg/l)	Pays	Compartiment	Références
10	USA	Eau de surface	(Kolpin <i>et al.</i> , 2002)
670	USA	À la sortie de STEP	(Goi, Trapido et Tuhkanen, 2004)
250	France	Eau de la mer	(Coetsier, 2009)
36	Canada	Eau de surface	(Berryman, Rondeau et Trudeau, 2014)

1.8 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté la définition des médicaments, leur classification, leur consommation à l'échelle mondiale et algérienne. Ensuite, nous avons synthétisé les sources d'introduction principales des résidus de médicaments dans l'environnement ainsi que leur présence dans les divers compartiments de l'écosystème. Les nuisances engendrées par ces composés ont été également évoquées au cours de ce chapitre en particulier celles générées par le paracétamol.

Chapitre 2

Procédés d'oxydation avancée

2.1 Introduction

Le renforcement des normes de qualité de l'eau destinée à la consommation humaine et l'apparition des polluants réfractaires entraînent le développement de nouveaux procédés de traitement. Au cours de ces trois dernières décennies, divers procédés d'oxydation avancée (POA) ont été élaborés afin d'éliminer des polluants persistants à la fois à l'échelle laboratoire en étudiant les cinétiques, mécanismes réactionnels, l'identification des composés intermédiaires et finaux, et à l'échelle d'unité pilote semi-industrielle (études de faisabilité sur site, évaluation technico-économique). Ainsi, Ils ont été qualifiés de «traitements du 21^{ème} siècle», en particulier pour la diversité des technologies utilisées et pour les domaines d'application potentiels. Bien que l'application la plus commune est le traitement des eaux usées (Crini, Badot, 2007 ; Ambuludi, 2012).

2.2 Définition

Les POA sont des procédés physicochimiques utilisés pour le traitement d'effluents gazeux et liquides. Ils sont particulièrement appropriés pour le traitement des effluents contenant des composés récalcitrants, toxiques ou non-biodégradables. Les POA sont des technologies basées sur la production d'espèces réactives oxydantes non sélectives qui vont permettre l'oxydation d'un grand nombre de polluants organiques. L'oxydant le plus utilisé est le radical hydroxyle en raison de sa haute réactivité. Les études sur les POA ont commencé en 1989 et depuis le nombre d'études ne cessent de croître en raison de l'efficacité de ces procédés et les nombreux polluants qu'ils peuvent dégrader (figure 1.2) (Bouanimba, 2014 ; Haddo, 2010).

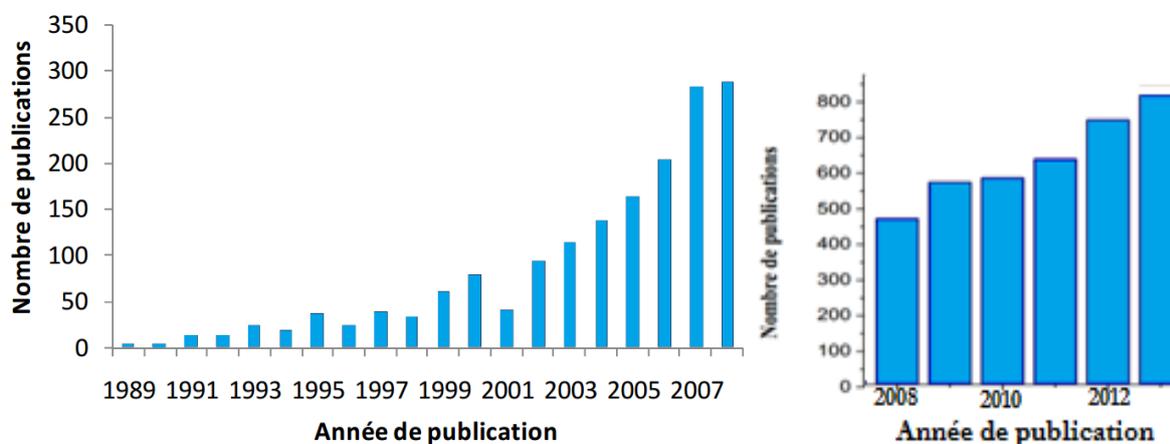


Figure 1.2 : Evolution du nombre de travaux publiés sur les POA (Haddo, 2010).

2.3 Principe de Fonctionnement

Le principe de fonctionnement des POA est basé sur la production efficace «*in situ*» des espèces oxydantes hautement réactives en particulier les radicaux hydroxyles ($\bullet\text{HO}$) en quantité suffisante pour assurer la purification de l'eau, ces radicaux ont pour caractéristique principale de présenter un électron libre unique à la place d'une paire d'électrons. Cette caractéristique est exprimée par un point ($\bullet\text{OH}$) dans la formule brute. Cet électron confère au radical OH sa forte réactivité (Bouanimba, 2014). Les POA transforment les polluants de façon ultime en dioxyde de carbone, eau et composés minéraux, ou au moins conduit à des produits intermédiaires le plus souvent inoffensifs (acides carboxyliques) (Velichkova, 2014).

Le radical $\bullet\text{OH}$ est doté par diverses caractéristiques telles que (Bouanimba, 2014):

- Un potentiel d'oxydation élevé (2,8 V), et une durée de demi-vie de l'ordre de 10^{-9} s ;
- Ne pas induire de pollution secondaire ;
- Non sélectif ;
- Ne pas être toxique pour le milieu aquatique ;
- Ne pas être corrosif pour les équipements ;
- Être relativement simple à générer et à manipuler ;
- Être le plus rentable possible et efficace pour les polluants récalcitrants.

2.4 Classification des POA

Dans les POA, l'activation de la formation des radicaux hydroxyles peut être de nature catalytique, électrochimique et/ou photochimique. Les POA se distinguent selon le type d'oxydant éventuellement utilisé (ozone et/ou peroxyde d'hydrogène), la présence ou non de catalyseur (homogène comme l'ion fer ferreux ou le fer ferrique ou hétérogène comme le dioxyde de titane) et l'utilisation ou non d'un apport d'énergie (rayonnement ultraviolet, ultrasons, énergie électrique) (figure 2.2) (Velichkova, 2014).

Ainsi, On peut distinguer cinq types de POA, parmi les plus connus (Dirany, 2010) :

- 1) POA basés sur la photolyse du H_2O_2 (i.e., UV/ H_2O_2) ;
- 2) POA basés sur l'ozonation (i.e., O_3 , O_3/UV , $\text{O}_3/\text{H}_2\text{O}_2$, $\text{O}_3/\text{H}_2\text{O}_2/\text{UV}$) ;
- 3) POA basés sur la réaction de fenton (i.e., $\text{Fe}^{2+}/\text{H}_2\text{O}_2$, $\text{Fe}^{2+}/\text{H}_2\text{O}_2/\text{UV}$, $\text{Fe}^{3+}/\text{H}_2\text{O}_2/\text{UV}$) ;
- 4) POA basés sur l'utilisation de semiconducteurs (i.e., TiO_2/UV) ;
- 5) POA basés sur l'électrochimie (oxydation anodique et électro-fenton).

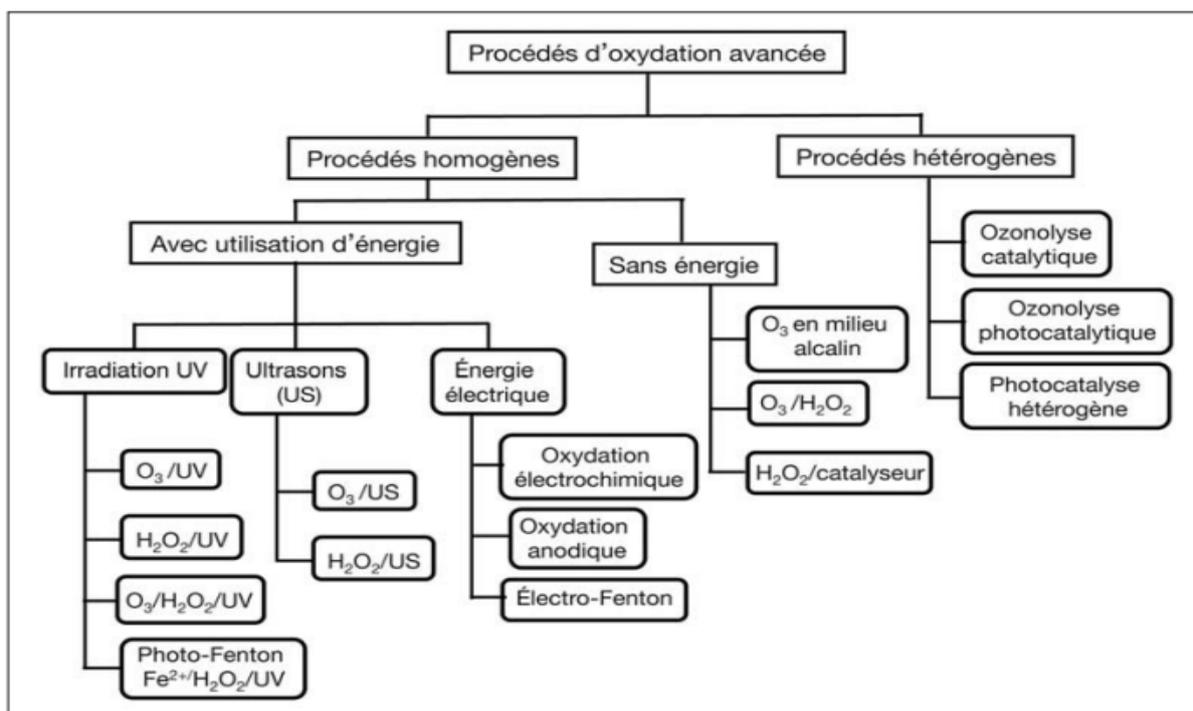


Figure 2.2 : Différents Procédés d'oxydation avancée (Coquery, 2010).

Chaque Type d'oxydation avancée peut présenter des avantages ou des inconvénients (tableau 1.2). C'est la nature du polluant, le milieu aqueux, les moyens techniques et économiques qui conditionnent le choix d'un procédé ou un autre.

Tableau 1.2 : Comparaison des procédés d'oxydation avancée (Gaffour, 2011).

Technique	Avantages	Inconvénients
Ozonation (O ₃)	-Bonne capacité de traitement d'une grande variété de polluants métalliques et de colorants.	-Courte durée de vie. - Produit relativement cher.
H ₂ O ₂	-Coût très abordable.	-Stabilité à l'état pur, donc nécessité d'utiliser un catalyseur.
fenton	-Efficace pour l'élimination des colorants. -Résistant à la biodégradation.	-Nécessité d'un apport constant en H ₂ O ₂ . -Régénération du catalyseur.
O ₃ /UV	-Oxydant puissant. -Production relativement simple. -Formation de H ₂ O ₂ .	-Traitement très onéreux. -Réactions limitées par le transfert de masse de l'O ₃ . -Dégradation plus lente que radicaux •OH. -Efficacité et durée de vie de lampe limitée. -Faible pénétration des UV dans les eaux troubles. -Minéralisation incomplète.
Photochimie	-Elimination des colorants sans production de boue.	-Investissement de base relativement élevé; formation de sous produits.

H ₂ O ₂ /UV	-Source directe de radicaux hydroxyles. -Activation par UV et/ou sel de fer (II, III).	-Transport, stockage et manipulation de H ₂ O ₂ . -Ajout de réactif chimique. -Efficacité et durée de vie de lampe limitée.
H ₂ O ₂ /Fe ²⁺ /UV	-Rendement quantique de la photolyse ≈1.	-Coefficient d'absorption H ₂ O ₂ faible. -Eaux usées troubles posent des problèmes.
Electro-fenton	-Pas de réactif chimique excepté un catalyseur métallique (Fe ²⁺ , Fe ³⁺ par exemple). -Simple utilisation. -Minéralisation efficace des produits aromatiques.	-Efficacité de courant diminue au court du traitement. -Evolution de la réaction parasite de production de H ₂ pour des courants trop forts. -Précipitation de Fe ³⁺ pour des pH trop élevés.
Electrochimie	-Elimination rapide et efficace des polluants métalliques et des colorants.	-Coût énergétique élevé.
Photocatalyse hétérogène (UV/TiO ₂)	-Installation simple. -Dégradation efficace des polluants organiques. -Pas d'additif chimique. -TiO ₂ synthétise à partir d'éléments disponible industriellement sans nuisance écologique.	-Application industrielle problématique à cause du rendement quantique faible. -Limitation par le transfert de masse. -Récupération nécessaire du photocatalyseur après réaction. -Colmatages des filtres. -Efficacité et durée de vie de la lampe limitée. -Eaux usées troubles posent des problèmes.
Sonochimie	- minéralisation complète. -Pas d'additif chimique.	-Procédé coûteux. -Pression et température élevées.

2.5 Rôle, avantages et inconvénients des POA

Suivant la nature des effluents à traiter, les POA peuvent être utilisés pour (tableau 2.2) (Murati, 2012) :

- ✓ Décolorer les eaux résiduaires (industrie textile, papeterie, etc.) ;
- ✓ Oxyder des composés minéraux toxiques (oxydation des cyanures dans les effluents de traitement de surface) ;
- ✓ La diversité de technologies utilisées ;
- ✓ Dégrader les composés toxiques ou inhibiteurs pour les micropolluants avant un traitement biologique ;
- ✓ Augmenter la biodégradabilité (amélioration du rapport DBO₅/DCO) avant un traitement biologique ;
- ✓ Minéraliser les polluants organiques dans le cas d'effluents ayant une forte teneur en DCO (plusieurs g.l⁻¹).

Tableau 2.2 : Caractéristiques des effluents de l'industrie pharmaceutique et des hôpitaux (Velichkova, 2014).

Source	DCO (mg.O ₂ .l ⁻¹)	DBO ₅ (mg.O ₂ .l ⁻¹)	DCO/DBO ₅	Référence
Effluents de l'industrie pharmaceutique	1900	380	5	Malero et coll., 2010
	13000	3900	3,3	Badawy et coll., 2009
	35000-40000	2100-2500	16	Tekin et coll., 2006
	7800	3000	2,6	Chelliapan et coll., 2006
Effluents hospitaliers	583	250	2,3	Mohee, 2005
	1350	410	3,3	Kajitvichyanukul, 2006
	2480	1268	2,0	Berto et coll., 2009
	500	200	2,5	Verlicchi et coll., 2010

L'importance des POA est qu'ils présentent plusieurs avantages pour la dépollution des eaux. Cependant, ces procédés souffrent de quelques inconvénients dont le principal est les contraintes techniques (tableau 3.2) (Crini, Badot, 2007).

Tableau 3.2 : Principaux avantages et inconvénients des POA (Crini, Badot, 2007).

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> -Production in-situ des radicaux réactifs -Pas ou peu de produits chimiques utilisés -Minéralisation des polluants -Pas de production de boues -Dégradation rapide - couplage avec un traitement biologique 	<ul style="list-style-type: none"> -Procédés émergents -Problèmes économiques (réactifs+énergie) -Contraintes techniques -Non adaptés au traitement de grands volumes

2.6 Réactivité des radicaux hydroxyles (•OH)

En milieu alcalin fort, les radicaux •OH existent sous leur forme conjuguée réagissant plus lentement par attaque nucléophile. Pour les pH acides (pH≈3), c'est la forme acide qui prédomine et qui réagit sur la matière organique par attaque électrophile (Kesraoui, 2008). Les vitesses de réaction entre les radicaux HO• et les composés organiques sont très rapides, de l'ordre de 10⁶-10¹⁰ l mol⁻¹ s⁻¹. Le tableau 4.2, répertorie des constantes de vitesse de réaction entre le radical HO• et des composés organiques en milieu aqueux. D'après les valeurs rapportées dans la littérature, la constante de réaction (k) est en moyenne 10² fois plus faible pour les composés saturés dérivés du méthane que pour les composés aromatiques pour lesquels les radicaux HO• ont plus d'affinité. Les radicaux HO• réagissent plus rapidement sur les aromatiques porteurs de groupements activants (-OH, -CH₃) que sur ceux substitués par des groupements désactivants (-NO₂, -COOH) (Haddo, 2010).

Tableau 4.2: Constantes de vitesse de la réaction du radical HO• avec les composés organiques en milieu aqueux (Haddo, 2010).

Composés organiques	$K_{(OH^\bullet)}$ ($l \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$)
Méthane	11×10^7
Méthanol	97×10^7
Méthylamine	420×10^7
Butanol	$4,6 \times 10^9$
Acide oxalique	$0,014 \times 10^8$
Benzène	$7,8 \times 10^9$
Chlorobenzène	$5,5 \times 10^9$
Nitrobenzène	$3,9 \times 10^9$
Toluène	$7,8 \times 10^9$
Phénol	14×10^9
Acide benzoïque	$4,3 \times 10^9$

2.7 Mécanismes réactionnels et mode d'action des radicaux hydroxyles

Les réactions des radicaux hydroxyles avec la matière organique constituent l'étape d'amorçage d'une dégradation oxydante. Ils réagissent sur les composés organiques et minéraux selon trois modes de réaction (tableau 5.2) qui sont (Oturán et al., 2004) :

a) Arrachement d'un atome d'hydrogène (déshydrogénation):



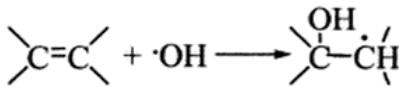
b) Addition sur une liaison insaturée (hydroxylation):



c) Transfert d'électron (oxydo-réduction):



Tableau 5.2 : Mode d'action du radical •OH sur les composés organiques et minéraux (Oturán et al., 2004).

Mode de réaction	Exemple	k ($M^{-1} \text{ s}^{-1}$)
arrachement d'un atome d'hydrogène	$\text{RH} + \bullet\text{OH} \longrightarrow \text{R}^\bullet + \text{H}_2\text{O}$	$10^7 - 10^9$
addition sur des liaisons non saturées (éthyliques et/ou aromatiques)		$10^9 - 10^{10}$
transfert d'électron	$\text{Fe}^{2+} + \bullet\text{OH} \longrightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^-$	$7,5 \cdot 10^9$
	$\text{CO}_3^{2-} + \bullet\text{OH} \longrightarrow \text{OH}^- + \text{CO}_3^{\bullet-}$	$3,9 \cdot 10^8$

2.8 Mode d'action du radical hydroxyle ($\bullet\text{OH}$)

L'oxydation de composés organiques (composé initial ou intermédiaire formé) par le radical $\bullet\text{OH}$ comprend trois étapes (Alkhuraiji, 2013):

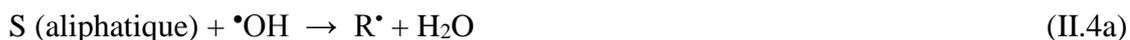
- 1- **Étape d'initiation** : Cette étape se déroule selon un des trois mécanismes :
 - La formation d'un ou plusieurs radicaux organiques $\text{R}\bullet$, par addition sur une double liaison ou un cycle aromatique.
 - L'arrachement d'un atome d'hydrogène.
 - Le transfert d'un électron.
- 2- **Étape de propagation** : Les radicaux $\text{R}\bullet$ formés réagissent avec d'autres molécules organiques ou avec le dioxygène dissous dans la solution. La décomposition des radicaux organiques $\text{ROO}\bullet$ conduit à des formes oxydées avec ou sans rupture de liaison carbone-carbone, ainsi qu'à la formation de peroxyde d'hydrogène et de radicaux comme les radicaux pyroxyles $\text{RO}\bullet$ et hydroperoxyde ($\text{HO}_2\bullet/\text{O}_2\bullet^-$).
- 3- **Étape de terminaison** : Une étape de terminaison fait intervenir deux radicaux ou un radical et un oxydant ou un réducteur (les radicaux se recombinent entre eux).

2.9 Constantes cinétiques de réaction entre $\bullet\text{OH}$ et composés organiques

La connaissance des constantes cinétiques de réaction est essentielle pour prévoir les taux d'oxydation et l'efficacité des différents POA. Si beaucoup de données cinétiques sont disponibles pour les réactions entre les $\bullet\text{OH}$ et les substrats organiques dans l'eau, il y a néanmoins une pénurie en ce qui concerne les constantes cinétiques d'oxydation des polluants environnementaux (Kesraoui, 2008).

• Détermination des constantes cinétiques

La cinétique de la réaction des radicaux hydroxyles sur les composés organiques S (réaction d'initiation) est régie par une loi cinétique d'ordre 2 selon la réaction II.4, S étant le substrat organique (Kesraoui, 2008):



La constante de vitesse de cette réaction peut être déterminée par la méthode de cinétique compétitive en mettant en compétition le substrat de constante k_S à déterminer avec un composé de référence dont la constante cinétique est connue.

Dans le cas où l'on admet que la dégradation des deux composés S (substrat) et S' (composé de référence) ne résulte que de l'attaque par les radicaux hydroxyles, les variations des concentrations au cours du temps sont données par les équations (II.5 et II.6).

$$-d[S]/dt = k_s [OH^\bullet][S] \quad (\text{II.5})$$

$$-d[S']/dt = k'_s [OH^\bullet][S'] \quad (\text{II.6})$$

L'intégration et le rapport des équations (II.5 et II.6) donnent l'équation (II.7) :

$$\ln([S]_0/[S]_t) = k_s/k'_s \times \ln([S']_0/[S']_t) \quad (\text{II.7})$$

La constante k'_s étant connue, la pente du graphe $\ln([S]_0/[S]_t)$ en fonction de $\ln([S']_0/[S']_t)$ permet la détermination de k_s et les constantes cinétiques de l'oxydation des composés organiques par les radicaux hydroxyles.

A partir du tableau 6.2, on peut tirer les conclusions suivantes (Trabelsi, 2011):

- Le radical hydroxyle réagit plus rapidement sur les composés insaturés (éthyléniques et aromatiques) que sur les composés aliphatiques ;
- Le radical hydroxyle réagit plus rapidement sur les composés aromatiques possédant des groupements activants (-OH, -NH₂) que sur ceux qui présentent des groupements désactivants (-NO₂, -COOH) ;
- Le radical hydroxyle présente une assez faible réactivité sur les composés aliphatiques tels que les acides organiques qui sont des sous-produits d'oxydation.

Tableau 6.2 : Quelques valeurs de constantes de vitesse de réactions de •OH avec des composés minéraux et organiques (Zazou, 2015).

Composé	k (mol ⁻¹ l s ⁻¹)	Composé	k (mol ⁻¹ l s ⁻¹)
CO ²⁺	8 × 10 ⁵	Benzène	7,8 × 10 ⁹
HSO ₄ ²⁻	3,5 - 17 × 10 ⁵	Chlorobenzène	4 × 10 ⁹
H ₂ O ₂	2,7 × 10 ⁷	Trichloroéthylène	4 × 10 ⁹
Fe ²⁺	3,2 × 10 ⁸	Aromatique	10 ⁸ - 10 ¹⁰
Cu ²⁺	3,5 × 10 ⁸	Acide oxalique	1,4 × 10 ⁷
Ag ⁺	1,2 × 10 ¹⁰	Acide formique	1,3 × 10 ⁸
ClO ⁻	8,8 × 10 ⁹	Phénols	10 ⁹ - 10 ¹⁰
Cl ⁻	4,3 × 10 ⁹	Acide acétique	0,2 × 10 ⁸

• Réactions parasites

Les radicaux $\bullet\text{OH}$ réagissent avec les composés organiques et leurs constantes de vitesses approchant les limites du contrôle des réactions par diffusion ($10^{10} \text{ mol}^{-1} \text{ l s}^{-1}$) ce qui implique que les taux d'oxydation sont essentiellement limités par les taux de disparition des $\bullet\text{OH}$ dans des réactions parasites. Ces radicaux sont consommés en milieu aqueux par le contaminant, des composés inorganiques tels que ($\text{HCO}_3^-/\text{CO}_3^{2-}$, Fe^{2+}) et /ou les réactifs eux-mêmes (O_3 , H_2O_2 , Fe^{2+}). Ces réactions parasites affectent l'efficacité du traitement en entrant en compétition avec les réactions de dégradation des polluants organiques (tableau 7.2) (Zazou, 2015).

Tableau 7.2 : Réaction parasites (Kesraoui, 2008).

Réactions	k ($\text{mol}^{-1} \text{ l s}^{-1}$)	Réactions	k ($\text{mol}^{-1} \text{ l s}^{-1}$)
$\bullet\text{OH} + \text{HCO}_3^- \rightarrow \text{HO}^- + \text{HCO}_3^\bullet$	$8,5 \times 10^6$	$\bullet\text{OH} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{HO}_2^\bullet + \text{H}_2\text{O}$	$2,7 \times 10^7$
$\bullet\text{OH} + \text{CO}_3^{2-} \rightarrow \text{HO}^- + \text{CO}_3^{2-\bullet}$	$3,9 \times 10^8$	$\bullet\text{OH} + \text{HO}_2^- \rightarrow \text{HO}_2^\bullet + \text{HO}^-$	$7,5 \times 10^9$
$\text{HCO}_3^- \rightarrow \text{CO}_3^{2-} + \text{H}^+$	1×10^{12} (pKa=10,33)	$\bullet\text{OH} + \text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{HO}^- + \text{Fe}^{3+}$	$3,2 \times 10^8$
$\text{CO}_2 \rightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$	1×10^{12} (pKa=6,35)	$\bullet\text{OH} + \text{O}_3 \rightarrow \text{HO}_2^\bullet + \text{O}_2$	$2,0 \times 10^9$
$\bullet\text{OH} + \text{H}_2\text{PO}_4^- \rightarrow \text{H}_2\text{PO}_4^\bullet + \text{HO}^-$	2×10^4	$\bullet\text{OH} + \text{Cl}^- \rightarrow \text{Cl}^\bullet + \text{HO}^-$	$4,3 \times 10^9$
$\bullet\text{OH} + \text{PO}_4^{3-} \rightarrow \text{HO}^- + \text{PO}_4^{2-\bullet}$	1×10^7	$\bullet\text{OH} + \text{H}_2\text{SO}_4 \rightarrow \text{SO}_4^{\bullet-} + \text{H}_2\text{O}$	$1,4 \times 10^7$

2.10 Procédé d'oxydation avancée fenton

La réaction de fenton a été découverte pour la première fois par « Henry John Horstman Fenton » en 1894 quand il a remarqué qu'il est possible d'activer H_2O_2 avec un sel ferreux et d'oxyder par la suite l'acide tartrique. Ce n'est que plus tard en 1934 que Haber et Weiss émettent l'hypothèse que l'agent oxydant dans la réaction de fenton était le radical hydroxyle ($\bullet\text{OH}$) généré par la décomposition catalytique de H_2O_2 en milieu acide (réaction de Haber et Weiss). Cependant, son application comme procédé d'oxydation pour détruire les composés organiques toxiques n'a pas été expérimentée avant la fin des années 1960. Depuis, l'importance de la réaction de fenton est de plus en plus reconnue. D'autres systèmes fenton ont été développés ces dernières années pour améliorer les performances de ce procédé, et réduire les coûts de fonctionnement dans certains cas (Trabelsi, 2011). Il s'agit des procédés photo-fenton et électro-fenton. Le mélange de fer ferreux et de peroxyde d'hydrogène est appelé *réactif de fenton*, si le fer ferreux est remplacé par le fer ferrique, on parle de réactif type fenton « *fenton-like* » (Brillas et al., 2009).

2.10.1 Mécanismes réactionnels du système fenton

La réaction de fenton consiste à la génération des radicaux hydroxyles par l'oxydation du peroxyde d'hydrogène par les ions ferreux selon la réaction (II.8) (Oturán et *al.*, 2004):



Deux mécanismes réactionnels ont été proposés sur la décomposition de H_2O_2 par les ions ferreux et ferriques (Sychev et Isaak, 1995); le premier repose sur une réaction radicalaire en chaîne (mécanisme de *Haber-Weiss*), et le deuxième sur un mécanisme ionique (mécanisme de *Kremer-Stein*) (Velichkova, 2014).

La réaction de ces radicaux sur les composés aromatiques ou aliphatiques déclenche une chaîne radicalaire permettant d'oxyder des polluants organiques jusqu'à l'obtention de CO_2 . Le tableau 8.2 présente les réactions qui interviennent dans le système de fenton. Mis à part les réactions de propagation et de terminaison qui agissent sur le polluant à oxyder, deux processus peuvent avoir une influence sur la production des radicaux $\bullet\text{OH}$; il s'agit des réactions catalytiques conduisant à la régénération des ions ferreux et des réactions d'inhibition (ou de compétition) des radicaux $\bullet\text{OH}$. Pour limiter ces réactions, il convient d'optimiser quelques paramètres réactionnels à savoir les rapports $[\text{H}_2\text{O}_2]/[\text{Fe(II)}]$ et $[\text{Fe(II)}]/[\text{substrat}]$, le pH de la réaction et la température (Oturán et *al.*, 2004).

Tableau 8.2 : Réactions pouvant intervenir dans le procédé fenton et les constantes cinétiques correspondantes (Oturán et al., 2004).

Réaction	k (mol.L ⁻¹ s ⁻¹)	N°
Initiation		
$\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{HO}^- + \bullet\text{OH}$	55	01
Catalyse (régénération du fer(II))		
$\text{Fe}^{3+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{2+} + \text{HO}_2^\bullet + \text{H}^+$	3.1×10^{-3}	02
$\text{Fe}^{3+} + \text{HO}_2^\bullet \rightarrow \text{Fe}^{2+} + \text{O}_2 + \text{H}^+$	2×10^4	03
$\text{Fe}^{3+} + \text{O}_2^{\bullet-} \rightarrow \text{Fe}^{2+} + \text{O}_2$	5×10^7	04
Propagation		
$\bullet\text{OH} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{HO}_2^\bullet + \text{H}_2\text{O}$	$3,3 \times 10^7$	05
$\text{HO}_2^\bullet \rightarrow \text{H}^+ + \text{O}_2^{\bullet-}$	$1,6 \times 10^5$	06
$\text{RH} + \bullet\text{OH} \rightarrow \text{R}^\bullet + \text{H}_2\text{O}$	$10^7 - 10^9$	07
$\text{RH} + \bullet\text{OH} \rightarrow \text{RHOH}^\bullet$	$10^8 - 10^{10}$	08
Inhibition		
$\text{Fe}^{2+} + \text{OH}^\bullet \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^-$	$3,2 \times 10^8$	09
$\text{Fe}^{2+} + \text{HO}_2^\bullet + \text{H}^+ \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{H}_2\text{O}_2$	$1,2 \times 10^6$	10
$\text{Fe}^{3+} + \text{O}_2^{\bullet-} + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{H}_2\text{O}_2$	$1,0 \times 10^7$	11
$\text{O}_2^{\bullet-} + \text{HO}_2^\bullet + \text{H}^+ \rightarrow \text{O}_2 + \text{H}_2\text{O}_2$	$9,7 \times 10^7$	12
$\text{HO}_2^\bullet + \text{HO}_2^\bullet \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$	$8,3 \times 10^5$	13
$\text{HO}_2^\bullet + \text{OH}^\bullet \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$	$7,1 \times 10^9$	14
$\bullet\text{OH} + \text{O}_2^{\bullet-} \rightarrow \text{OH}^- + \text{O}_2$	$1,0 \times 10^{10}$	15
$\bullet\text{OH} + \text{O}_2^{\bullet-} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2 + \text{HO}^-$	$9,7 \times 10^7$	16
$\bullet\text{OH} + \bullet\text{OH} \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$	$5,2 \times 10^9$	17
Oxydation de matière organique		
$\text{R}^\bullet + \text{R}'\text{H} \rightarrow \text{R}'^\bullet + \text{RH}$		18
$\text{R}^\bullet + \text{O}_2 \rightarrow \text{ROO}^\bullet$		19
$\text{RHOH}^\bullet + \text{O}_2 \rightarrow \text{ROH} + \text{HO}_2^\bullet$		20
$\text{R}^\bullet + \text{R}^\bullet \rightarrow \text{R} - \text{R}$		21
$\text{R}^\bullet + \bullet\text{OH} \rightarrow \text{R} - \text{OH}$		22
$\text{R}^\bullet + \text{Fe}^{3+} \rightarrow \text{Fe}^{2+} + \text{R}^+$		23
$\rightarrow (\text{R}^+ + \text{OH}^- \rightarrow \text{R-OH})$		
$\text{R}^\bullet + \text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{R}^-$		24
$(\text{R}^- + \text{H}^+ \rightarrow \text{RH})$		

2.10.2 Paramètres influençant l'efficacité de la réaction de fenton

Plusieurs paramètres opératoires influencent la cinétique de réaction de fenton et par conséquent son efficacité dans le traitement des eaux. Ces paramètres ont été étudiés par divers groupes de recherche, dont les principaux sont (Abdullah Yahya, 2016):

2.10.2.1 Effet du pH

La réaction de fenton s'applique de façon optimale à un pH compris entre 2,5 et 4, « pH proche de 3 semble être le meilleur pour une dégradation optimale des polluants organiques ». Cet intervalle de pH permet d'éviter la précipitation du fer et il augmente aussi la concentration des complexes aqueux de fer ferrique. En effet, en dessous du pH 2,5 trois mécanismes vont diminuer l'efficacité de la réaction (Edelahi, 2005) :

- i) la formation de complexe ferreux,
- ii) l'inhibition de la vitesse de réaction entre Fe^{2+} et H_2O_2 ,
- iii) l'accroissement à faible pH du rôle de piègeur de radicaux du peroxyde d'hydrogène.

D'autre part, au-delà de pH 4, les ions ferriques précipitent sous forme d'hydroxyde ferrique, $\text{Fe}(\text{OH})_3$. Ce précipité étant très stable ($K_s = 10^{-38}$), la réduction du Fe^{3+} en Fe^{2+} devient très lente et la régénération de Fe^{2+} , comme initiateur de production de radicaux $\bullet\text{OH}$, devient l'étape cinétiquement limitante du procédé (Bousnoubra, 2017).

La catalyse du peroxyde d'hydrogène peut être réalisée par le complexe $[\text{Fe}(\text{OH})]^{2+}$ en solution à un pH = 3, puisque ce complexe se présente en concentration maximale à cette valeur de pH. Selon la valeur du pH, les espèces suivantes prédominent (Trabelsi, 2011) :

- $[\text{Fe}(\text{OH})]^{2+}$ entre $2 < \text{pH} < 4$
- $[\text{Fe}(\text{OH})_2]^+$ entre $4 < \text{pH} < 7$
- $\text{Fe}(\text{OH})_3$ entre $7 < \text{pH} < 9$
- $[\text{Fe}(\text{OH})_4]^-$ lorsque le $\text{pH} > 9$

2.10.2.2 Effet de la concentration en fer

Il a été démontré dans de nombreuses études (Kavitha et Palanivelu, 2005), qu'une forte concentration de Fe^{2+} (comme catalyseur), dans la solution n'est pas en faveur d'un meilleur taux de minéralisation. L'influence d'une forte concentration en Fe^{2+} a pour conséquence une diminution de l'efficacité de procédé due à la réaction parasite (équation 09 du tableau 8.2) entre $\bullet\text{OH}$ et Fe^{2+} (Oturán et al., 1999 ; Dirany, 2010).

2.10.2.3 Effet de la concentration en H_2O_2

Plusieurs études ont prouvé qu'il existe une plage de concentrations optimales pour le peroxyde d'hydrogène : une concentration trop faible conduit à une réduction de la vitesse de réaction, une concentration trop élevée conduit les radicaux hydroxyles à réagir préférentiellement avec H_2O_2 plutôt qu'avec le polluant. Il est judicieux d'optimiser les teneurs en H_2O_2 afin d'aboutir à la minéralisation totale des polluants (Velichkova, 2014).

2.10.2.4 Effet de la température

La température peut améliorer la vitesse des réactions impliquées dans le mécanisme d'oxydation fenton. Cependant, une augmentation de la température peut conduire à la décomposition de H_2O_2 en oxygène et eau, en particulier au-delà de $60^\circ C$. Il n'y a pas de valeur optimale de la température, mais généralement des températures supérieures à $60^\circ C$ ne sont pas utilisées (Velichkova, 2014).

2.10.3 Domaines d'applications du procédé fenton

Vue son efficacité, le procédé d'oxydation fenton est pratiquement appliqué dans le traitement des eaux chargées en polluants organiques quelque soit leur nature à savoir (Crini, Badot, 2007) :

- ▶ Le procédé fenton a été efficacement appliqué au traitement des effluents de colorants synthétiques. Le traitement conduit à la décoloration totale ainsi qu'à une diminution de 79% de la DCO (demande chimique en oxygène qui est une mesure de la quantité de la matière organique).
- ▶ Le traitement d'effluents fortement chargés de diéthyl aniline (un intermédiaire toxique de synthèse de produits pharmaceutiques et de colorants) ou en composés phénoliques bio-récalcitrants a été réalisé avec succès.
- ▶ Des applications pour éliminer de l'arsenic présent dans l'eau potable par procédé fenton classique sont aussi rapportées.
- ▶ L'utilisation du procédé fenton comme prétraitement des effluents bio-récalcitrants, car il augmente la biodégradabilité, autrement dit le rapport DBO_5/DCO de l'effluent à traiter. L'effluent ainsi prétraité (transformation partielle ou complète des composés peu biodégradables) peut subir un traitement secondaire biologique plus facilement.

2.10.4 Avantages et inconvénients du procédé fenton

Le procédé fenton présente les avantages suivants (Sifoun, 2008):

- ✓ Les deux réactifs, le peroxyde d'hydrogène et les sels de fer, ne sont pas toxiques, disponibles, leur coût abordable, et sont faciles à manipuler ;
- ✓ Absence de limitation de transfert de masse dû à l'homogénéité de la réaction catalytique;
- ✓ Ne nécessite pas d'ajout d'énergie pour entraîner la catalyse, ou de matériel spécifique ;
- ✓ Le processus est technologiquement simple;
- ✓ Le fer peut être utilisé comme coagulant après ajustement du pH pour éliminer une fraction de polluants.

Malgré tous ces avantages, le procédé fenton n'est pas parfait car il souffre d'un certain nombre de limitations dont les principales sont (Trabelsi, 2011; Dirany, 2010) :

- La nécessité d'opérer dans un milieu à pH acide ($\text{pH} \approx 3$), (technique très limitée par la gamme de pH) : cette limitation est aussi valable dans le cas des couplages avec d'autres techniques ;
- La difficulté d'oxyder certaines classes de composés organiques ce qui nécessite des doses élevées de réactifs d'où une augmentation du coût de fonctionnement ;
- La très lente régénération de Fe^{2+} (catalyseur) d'où son ajout continu en cours de traitement;
- Et surtout la production importante de boues d'hydroxydes ferriques $\text{Fe}(\text{OH})_3$ lors de la neutralisation de l'eau avant un traitement biologique.

2.11 Conclusion

Le présent chapitre s'est principalement concentré sur les procédés d'oxydation avancée et leurs puissances. Nous avons présenté le principe de fonctionnement de ce procédé qui se repose sur la production des radicaux hydroxyles $\bullet\text{OH}$ hautement réactifs qui permettent une réduction complète et la minéralisation des polluants encore moins réactifs. Les principaux facteurs affectant ces processus ont été également évoqués à savoir la concentration initiale en oxydant, la teneur en catalyseurs, pH ainsi que la température.

Partie

Expérimentale

Chapitre 3

Procédure Opératoire

3.1 Introduction

L'étude expérimentale d'une recherche académique fait toujours appel à des outils analytiques, des produits chimiques et à une méthodologie bien structurée pour aboutir aux résultats espérés. Le présent chapitre discutera les conditions opératoires prises en considération pour la réalisation des essais expérimentaux de l'élimination du paracétamol par l'oxydation avancée fenton, les réactifs, le matériels utilisés ainsi que la description détaillée du procédé de traitement choisi.

3.2 Dispositifs expérimentaux

Les dispositifs expérimentaux utilisés pour la réalisation des essais de l'oxydation du paracétamol par la réaction fenton sont comme suit :

- Spectrophotomètre de type JENWAY 6305 UV/Vis (figure 1.3) ;
- pH-mètre (figure 2.3) ;
- Agitateur magnétique (figure 3.3) ;
- Dispositifs de filtration sous vide (figure 4.3)
- Balance ionique de précision (figure 5.3);
- Des béchers de 1000, 500, 300 et de 50 ml, des fioles de 1000, 500, 250 et de 50 ml, des pipettes de 1, 5 et 10 ml et des pipettes de précision, des tares plastiques, des spatules, des aimants et des membranes de filtration (figure 6.3).



Figure 1.3 : Spectrophotomètre



Figure 2.3 : pH-mètre



Figure 3.3 : Agitateur magnétique



Figure 4.3 : Dispositif de filtration sous vide



Figure 5.3 : Balance ionique de précision



Figure 6.3 : verrerie + tare plastique + spatule

3.3 Produits chimiques et préparation des solutions

Les produits chimiques utilisés au cours de cette étude sont commercialisés et peuvent être sous forme solide (poudre ou cristallisée) ou liquide. On distingue les produits suivants :

- **Le paracétamol** : C'est le composé pharmaceutique choisi pour être éliminé via le procédé fenton. Le paracétamol est commercialisé sous le nom de dolicrane sous forme de comprimés d'un gramme dont les principales caractéristiques sont représentées dans le tableau (1.3) (figure 7.3). La concentration de la solution mère du paracétamol est de 1 g/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.
- **Le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2)** : Appelé aussi eau oxygénée (H_2O_2), il est l'oxydant utilisé au cours de nos essais expérimentaux. Il est commercialisé par la société IKLILAB sous forme liquide concentré avec un pourcentage volumique de 30% (figure 8.3).
- **Sulfate de fer ($FeSO_4, 7H_2O$)** : c'est le catalyseur utilisé pour l'oxydation du paracétamol par la réaction fenton. La solution mère de sulfate de fer a été préparée à une teneur de 1 g/l après avoir dissous la quantité nécessaire dans 1 L d'eau distillée préchauffée à 30°C.
- **Solution de NaOH et l'acide chlorhydrique** : Ces deux solutions sont utilisées à 1 et 0,1 N pour ajuster le pH du milieu aqueux.



Figure 7.3 : Dolicrâne de 1g



Figure 8.3 : Eau oxygénée

Tableau 1.3: Propriétés physico-chimiques du paracétamol (source : <https://fr.wikipedia.org>).

Structure chimique	
Formule	$C_8H_9NO_2$
Masse molaire	151,163 g/mol
Point de fusion	169 °C
Point d'ébullition	>500°C
Masse volumique	1,26 g/cm ³
Solubilité	Alcool, Eau
Densité	1.3 g/cm ³
pKa	9,5 à 25°C (acide faible)
Log du coefficient de partage octanol-eau (Log Kow)	0.49
Coefficient de partage carbone organique-eau (Koc) (l/kg)	45.09
maximum d'absorption	$\lambda = 245 \text{ nm}$ en UV en solution acide et de 257 nm en alcaline

3.4 Milieux de dilution

Le milieu de dilution utilisé au cours de nos expériences est l'eau distillée commercialisée par la société ENPEC et caractérisé par un pH varie entre 5 et 6 et une conductivité comprise entre 10 et 25 $\mu\text{S}/\text{cm}$.

3.5 Dosage du paracétamol

Les concentrations résiduelles en paracétamol sont dosées par un spectrophotomètre JENWAY 6305 UV/Vis. Les concentrations en produit pharmaceutique étudié sont déterminées à partir des courbes d'étalonnage (figure 9.3), qui sont établies avant chaque série d'essais. La longueur d'onde d'absorbance du paracétamol est de 245 nm.

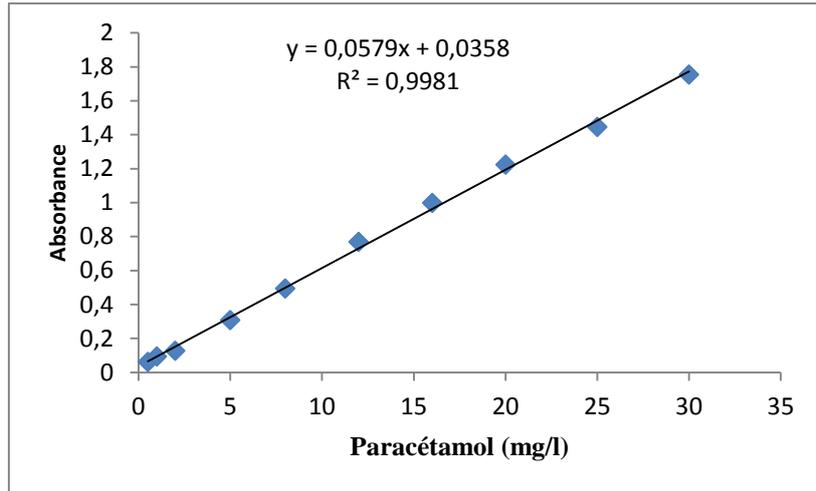


Figure 9.3 : Courbe d'étalonnage du paracétamol

3.6 Description des essais d'oxydation du paracétamol

Les essais d'oxydation du composé pharmaceutique testé ont été réalisés en discontinu sur des agitateurs magnétiques. Les solutions synthétiques d'eau distillée contenant une dose de paracétamol, une teneur en fer et une dose de l'eau oxygénée sont agitées pendant des fractions de temps bien déterminées. Les échantillons prélevés sont filtrés sous vide puis ils sont dosés par spectrophotométrie afin de déterminer les concentrations résiduelles en paracétamol.

Dans le but de repérer les conditions expérimentales les plus influentes, différents paramètres opératoires ont été testés tels que le temps d'agitation, le pH, la dose du fer et la concentration initiale en peroxyde d'hydrogène (tableau 2.3).

Tableau 2.3 : Variation des paramètres réactionnels.

Paramètre	Valeur
[paracétamol]	20 mg/l
[H ₂ O ₂]	200 à 600 mg/l
[Fe ²⁺]	5 à 20 mg/l
pH	2 à 4,5
Temps d'agitation	5min à 5h

3.7 Conclusion

La réalisation des essais expérimentaux de l'oxydation du paracétamol par le procédé fenton a exigé des dispositifs, des produits chimiques et des conditions opératoires bien spécifiques dont l'importance varie d'un élément à un autre. La fiabilité des résultats obtenus est étroitement liée à la bonne maîtrise de la manipulation, de la méthode de dosage et de l'interprétation objective des outputs acquis.

Conclusion générale

Conclusion générale

Le développement industriel et l'accès facile aux produits pharmaceutiques à usage humain ou animal/et ou végétal, ont considérablement accru le chargement de ces composés dans l'environnement. Une grande partie des produits médicamenteux appelé aussi émergent est excrétée sous une forme originale ou d'un métabolite dans l'écosystème. Le progrès des techniques analytiques et des essais biologiques ont permis la détection et la quantification de ces composés dans les différents compartiments environnementaux. Un exemple de médicaments est le *paracétamol*. Il a été choisi comme molécule modèle dans notre travail, en raison de son grand volume de prescription, de sa forte consommation dans le monde et de sa présence prouvée dans les effluents des stations d'épuration et dans les eaux naturelles. Malgré sa bonne biodégradabilité, il a été détecté dans ces sites en concentrations élevées par rapport aux autres polluants pharmaceutiques, d'où la nécessité de développer des techniques de traitement plus puissantes pour l'éliminer.

Le traitement conventionnel des eaux usées peut réduire les concentrations de produits pharmaceutiques dans l'eau, mais le degré d'efficacité est souvent fonction de la structure chimique du composé, du coût et de l'énergie.

Un grand nombre de méthodes sont classées dans la définition large des procédés d'oxydation avancée: fenton, l'ozonation, l'oxydation UV, et la photocatalyse, utilisées pour l'élimination de ces composés dans les eaux usées. Actuellement, d'autres méthodes chimiques telles que les procédés électrochimiques, les méthodes sonochimiques, et l'irradiation gamma, évoluent rapidement. L'efficacité des POA vis-à-vis de la dégradation des polluants résulte de la génération *in situ* d'espèces radicalaires très réactives, principalement les radicaux hydroxyles($\cdot\text{OH}$) qui peuvent réagir fortement avec une large gamme de composés organiques, quelle que soit leur concentration.

Notre étude s'est intéressée à l'élimination du paracétamol par la réaction fenton en eau distillée. Elle est scindée en deux parties distinctes, la première partie comporte une synthèse bibliographique concernant le problème des composés pharmaceutiques dans l'environnement ainsi que les techniques de traitement envisagées notamment celles de procédés d'oxydation avancée. Par ailleurs, la partie expérimentale comporte le protocole opératoire suivi ainsi que les résultats relatifs aux essais d'élimination du paracétamol par la réaction fenton.

Conclusion générale

Les résultats obtenus ont mis en évidence l'efficacité de la réaction fenton pour la dégradation du paracétamol en eau distillée. Il a été démontré que le processus d'abattement du composé pharmaceutique est conditionné par certains paramètres réactionnels tels que :

- La cinétique de la réaction semble très rapide en particulier durant les cinq premières minutes et elle obéit à une loi de pseudo premier ordre.
- Un pH égal à 2 donne la meilleure élimination du paracétamol. Au-delà de pH =4,5, la dégradation du composé médicamenteux est inhibée par les ions ferriques.
- L'importance de la teneur en fer ferreux introduite a été mise en évidence. Une dose comprise entre 5 et 10 mg/l semble la plus recommandée.
- Pour une meilleure élimination du paracétamol, la concentration en peroxyde d'hydrogène est préférable d'être autour de 400 mg/l.

D'autres paramètres tels que la température, la concentration initiale en paracétamol, la vitesse d'agitation, la minéralisation totale et les ions métalliques peuvent avoir un effet sur l'efficacité du procédé et ils peuvent être l'objectif de futures recherches.

Cependant, ce travail a permis de dégager les perspectives suivantes :

- Tester d'autres POAs que le procédé fenton ;
- Etudier l'élimination de polluants issus des effluents industriels ;
- Et une attention particulière doit être portée à l'usage vétérinaire car le médicament est directement en contact avec le milieu récepteur.

Références bibliographiques

Abdullah Yahya M. S., « Traitement de la pollution organique en milieu aqueux par le Procédé électrochimique d'oxydation avancée "Électro-Fenton". Application à la minéralisation des antibiotiques fluoroquinolones » ; Thèse de Doctorat : Électrochimie et Chimie Analytique, Université Mohammed V, Rabat, 2016.

Abolghasem A., Pons M. N., Potier O., « Présence et devenir des médicaments dans les eaux usées urbaines, une analyse bibliographique » ; Journal of Water Science, vol. 21, n° 4, 2008, p. 413-426.

Alkhurajji T., « Ionisation par faisceau d'électrons de solutions aqueuses de benzènesulfonate et naphthalènesulfonate et sous-produits » ; Thèse de Doctorat, Université de Poitiers, 2013.

Amalric L., Bristeau S., « Composés perturbateurs endocriniens et autres molécules organiques émergentes dans les eaux souterraines : état des lieux » brgm, 2006.

Ambuludi S. L., « Étude cinétique, mécanistique et toxicologique de l'oxydation dégradante de l'Ibuprofène par l'oxydation avancée électrochimique et photochimique » ; Thèse de doctorat : Géomatériaux, Université Paris-Est, 2012.

Andreozzi R., Caprio V., Marotta R., Vogna D., « Paracetamol oxidation from aqueous solutions by means of ozonation and H₂O₂/UV system », Département de génie chimique, Université de Naples, Italie, Article : Water Research 37, 2003.

Bellier R., « Toxicité hépatique du paracétamol à dose thérapeutique : Revue de littérature et proposition d'un protocole d'évaluation en période postopératoire », Thèse de Doctorat : Médecine, Université de Limoges, 2011.

Bouanimba N., « Étude comparative de la dégradation photochimique et photocatalytique de quatre colorants: Impact de la structure chimique et corrélation entre l'adsorption et l'activité photocatalytique de TiO₂ » Thèse de Doctorat, Université de Constantine 1, 2014.

Boulassel A., « Évaluation de la toxicité de deux médicaments : le Paracétamol et l'Ibuprofène, sur un modèle cellulaire : *Paramecium tetraurelia*. Essai à l'échelle subcellulaire », Thèse de Doctorat, Université Badji Mokhtar – Annaba, 2013.

Bousnoubra I., « Contribution à l'élimination de colorants (Vert de méthyle et Bromocrésol pourpre) par procédés photochimiques en phase homogène (séparés et mélangés), en phase hétérogène en milieu aqueux et par adsorption (Vert de méthyle) sur ZnO » Thèse de Doctorat, Université de Constantine 1, 2017.

Bouziati M., « Traitement de l'acétaminophène par ozonation dans un milieu basique et étude écotoxicologique de la solution résiduelle » ; Maitrise avec Mémoire en génie de l'environnement, école de technologie supérieure université du Québec, Montréal, 2016.

Chen T. S., Huang K. L., « Electrochemical Detection and Degradation of Acetaminophen in Aqueous Solutions » ; Article, University of Science and Technology, Taiwan (ROC), 1/08/2012.

Chocat B., « Nos médicaments peuvent-ils être dangereux ? » Document, (LGCIE, INSA Lyon), 2014.

Références bibliographiques

Collectif ; Académie nationale de Pharmacie ; Rapport : « Médicaments et environnement » ; France 2008.

Coquery M., Ruel S. M., « L'eau, sa purification et les micropolluants », 2010.

Crini G., Badot P. M., « Traitement et épuration des eaux industrielles polluées : procédés membranaires, bioadsorption et oxydation chimique » ; presses universitaires de Franche-Comté, Paris, 2007.

Dangoumau J., « Pharmacologie générale » Département de pharmacologie - Université Victor Segalen Bordeaux 2. Edition 2006.

Dirany A., « Etudes cinétique et mécanistique d'oxydation/minéralisation des antibiotiques sulfamethoxazole (SMX), amoxicilline (AMX) et sulfachloropyridazine (SPC) en milieux aqueux par procédés électrochimiques d'oxydation avancée : mesure et suivi d'évolution de la toxicité lors du traitement », Thèse de doctorat : Sciences et Techniques de l'Environnement, Université Paris-Est, 2010.

Driad Y., « Stabilité du paracétamol : Application à un sachet produit en industrie pharmaceutique » Thèse de doctorat en Pharmacie, université Henri Poincaré - Nancy 1, 2009.

Edelahi M. C., « Contribution à l'étude de dégradation in situ des pesticides par procédés d'oxydation avancés faisant intervenir le fer. Application aux herbicides phénylurées » ; Thèse de Doctorat en Chimie, Université de Marne-La-Vallée 2005.

Flotron V., « La réaction de Fenton comme procédé de réhabilitation dans le traitement des eaux : application à la dégradation des hydrocarbures aromatiques polycycliques dans les eaux et les boues résiduaires » Thèse de Doctorat : Chimie Analytique Institut National Agronomique Paris-Grignon, 2005.

Gaffour H., « Elimination du 4-nitrophenol par des procédés d'oxydation avancée » Mémoire de Magister : Chimie Inorganique et Environnement, Université Abou Bakr Belkaïd, Tlemcen, 2011.

Gharbi. M ; « L'absorption des médicaments » Département de Médecine, Constantine, 2017.

Gouraud A., « Généralités sur la pharmacologie et les médicaments (partie 1) » ; Ifsi Rockefeller ; 2012.

Haddo M., « Dégradation de dérivés de l'acide benzoïque par les procédés d'oxydation avancée en phase homogène et hétérogène : procédés Fenton, photo-Fenton et photocatalyse » ; Thèse de Doctorat, Université Toulouse III - Paul Sabatier, 2010.

Haguenoer J. M., « Les résidus de médicaments présentent-ils un risque pour la santé publique ? » ; S.F.S.P. Santé Publique, Article, Vol. 22 | pages 325 à 342, 28/02/2010.

Références bibliographiques

Jouet L., « Toxicité du paracétamol: résultats d'une étude multicentrique relative aux intoxications volontaires au paracétamol dans les SAU adultes français. Enjeux de la libéralisation du paracétamol » ; Thèse de Doctorat en Pharmacie ; France, 2014.

Keisuke Ikehata, Naghashka N. J., Gamal El-Din M. ; « Degradation of Aqueous Pharmaceuticals by Ozonation and Advanced Oxidation Processes » article, Canada, 2007.

Kesraoui-Abdessalem A., « Dégradation des pesticides chlortoluron, carbofurane et bentazone en milieux aqueux par les procédés d'oxydation avancée » ; Thèse de Doctorat : Géomatériaux, universités Paris-Est, 2008.

Loichot C., Grima M., « Introduction à la pharmacocinétique, passages transmembranaires » Faculté de Médecine de Strasbourg, 2005/2006.

Marcoux M. A., Matias M., Olivier F., « Substances émergentes, polluants émergents dans les déchets *Analyse et prospective* » ; Ecogeos RECORD, juin 2012.

Merouani D. R., « Traitement de colorants azoïque et anthraquinonique par procédés d'oxydation avancée (POA) » Thèse de doctorat, spécialité : chimie de l'environnement, en cotutelle université des sciences et technologies de Lille/ université Abdelhamid ibn Badis de Mostaganem, 2011.

Murati M., « Etude d'élimination de trois herbicides : Atrazine, Sulcotrione et Mesotrione, en milieu aqueux par les procédés électrochimiques d'oxydation avancée » ; Thèse de Doctorat : Sciences et Techniques de l'Environnement, Université Paris-Est, 2012.

Oturan M. A., Oturan N., Aaron J. J., « Traitement des micropolluants organiques dans l'eau par des procédés d'oxydation avancée », Article - n° 277-278, 2004.

Oturan M. A., « Electrochemical advanced oxidation technologies for removal of organic pollutants from water » ; Article, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 11 April 2014.

Pédelucq J., « Etude de la présence, du devenir et de l'impact des psychotropes dans la Garonne estuarienne (France) et le fleuve saint Laurent (Québec, Canada) » ; Thèse de Doctorat en chimie analytique et environnementale de l'Université de Bordeaux, 2016.

Rivera A., « Evaluation de l'impact environnemental de l'ibuprofène et du diclofénac dans le milieu aquatique » ; Esther, 2011.

Sifoun N., « Traitement des effluents des huileries d'olive par oxydation au H₂O₂ » ; Mémoire de Magister : Traitement des effluents industriels, Université M'hamed Bougara-Boumerdes, 2008.

Trabelsi S., « Études de traitement des lixiviats des déchets urbains par les Procédés d'Oxydation Avancée photochimiques et électrochimiques. Application aux lixiviats de la décharge tunisienne "Jebel Chakir" » Thèse de Doctorat, Paris-Est, Sciences et technologies de l'environnement, 2011.

Velichkova F. A., « Vers un procédé fenton hétérogène pour le traitement en continu d'eau polluée par des polluants pharmaceutiques » ; Thèse de doctorat, université de Toulouse, 2014.

Références bibliographiques

Weber F. A., Beek T. D., Bergmann A., « Les produits pharmaceutiques dans l'environnement – perspective à l'échelle mondiale Présence, effets, et action concertée potentielle au titre de la SAICMM » ; German Environment Agency, Décembre 2014.

Zazou H., « Dégradation de pesticides dans l'eau par les procédés d'oxydation avancée » ; Thèse de Doctorat : Science et Techniques de l'Environnement, Université Paris-Est, 2015.

Zavala M. Á. L., Estrada E. E., « Degradation of Acetaminophen and Its Transformation Products in Aqueous Solutions by Using an Electrochemical Oxidation Cell with Stainless Steel Electrodes » ; Article, Water Center USA 2016.

Zaviska F., « Procédés d'oxydation avancée dans le traitement des eaux et des effluents industriels: application à la dégradation des polluants réfractaires » ; Canada, 2009.

Loi n° 85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé, p.122.

« Consommation de médicaments et maîtrise des dépenses de santé en Algérie » ; Journal de la performance des institutions algériennes N ° 11, 2017.