

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Mohamed khider –Biskra
Faculté des Sciences et de la Technologie
Département de Génie civil et d'Hydraulique
Référence :/2019



جامعة محمد خيضر بسكرة
كلية العلوم و التكنولوجيا
قسم الهندسة المدنية والري
المرجع/2019

Mémoire de Master

Filière: Hydraulique

Spécialité: Hydraulique urbaine

Thème

**Etude de l'efficacité de l'oxydation fenton pour
l'élimination de diclofénac en solution aqueuse**

Nom et Prénom de l'étudiant :
DIHEM Atika

Encadreur : Mme OUNOKI Samira
Co-Encadreur : LAHIOUEL Salah

Promotion Juillet 2019

Résumé:

Le diclofénac est l'anti-inflammatoire le plus consommé en Algérie et le plus détecté en milieu aquatique. Les effets de ses résidus et ses métabolites sur les compartiments environnementaux ont été l'objectif de diverses recherches qui ont confirmé leur toxicité chronique pour les espèces aquatiques. L'objectif de ce mémoire a consisté d'étudier l'efficacité de l'oxydation fenton pour l'élimination du diclofénac en milieu aqueux. Afin de déceler les conditions opératoires optimales, plusieurs paramètres ont été variés tels que le temps de contact, le pH, la teneur en catalyseur, la teneur en oxydant ainsi que la concentration initiale en diclofénac. Les résultats obtenus ont montré que le diclofénac est faiblement éliminé par l'oxydation fenton (rendement maximal est 31%). Toutefois, l'optimisation des paramètres réactionnels (pH=3, [H₂O₂]=200 mg/l, [Fe²⁺]= 5 mg/l) ont contribué d'augmenter les rendements d'abattement du diclofénac jusqu'à 45%.

Mots clés : diclofénac, oxydation fenton, pH, l'oxydant H₂O₂, le catalyseur Fe²⁺.

المخلص:

يعتبر الديكلوفناك الدواء المضاد للالتهاب الأكثر استهلاكاً في الجزائر والأكثر تواجداً في الأوساط المائية. أثبتت الكثير من الدراسات السمية المزمّنة للديكلوفناك وبقاياه في الأوساط البيئية خصوصاً الكائنات المائية. تهدف هذه المذكرة إلى دراسة فعالية أكسدة فنتن لإزالة الديكلوفناك في الأوساط المائية. وقد تم تغيير العديد من الشروط التجريبية كزمن المكوث، الأس الهيدروجيني، تركيز المحفز، تركيز المؤكسد والتركيز الأولي للديكلوفناك من أجل تحديد الشروط المثالية للمعالجة. وبينت النتائج المحصل إن إزالة الديكلوفناك بالأكسدة فنتن ضعيفة نسبياً (المردود الأقصى 31%) غير أن الشروط التجريبية المتحصل عليها ساهمت في زيادة مردود الإزالة إلى 45%.

الكلمات المفتاحية: الديكلوفناك، أكسدة فنتن، الأس الهيدروجيني، المؤكسد H₂O₂، المحفز Fe²⁺.

Dédicace

Rien n'est aussi beau à offrir que le fruit d'un labeur qu'on dédie du fond du cœur à ceux Qu'on aime et qu'on remercie en exprimant la gratitude

- Je remercie tout d'abord le bon dieu tout puissant qui ma donné la force et le courage pour terminer ce travail.

Je dédie ce travail modeste aux deux personnes que j'aime le plus dans la vie, ma raison de vivre qui méritent tout le respect du monde qu'ils trouvent ici le témoignage de mon profond amour et mon dévouement infini.

- **Ma mère**, source de compassion et de tendresse, l'exemple de patience et de sacrifice, la raison de mon existence et le support de ma vie ;
- **A mon très cher père**, l'homme le plus parfait dans le monde, mon grand exemple et le secret de ma réussite ;

Que dieu les protège et leur réserve une longue vie pleine de bonheur et de santé.

- **A ceux que j'aime jusqu'à la frontière de l'imagination :**
 - **A ceux que j'adore et je respecte :** Mes frères (*assaad*, *boukharî*, *zouhîr*, *okba*, *karim*) et mes sœurs (*wafa*, *fatima*, *theldja*) et leurs famille.

A toute la famille Dïhem

- **A ceux que j'aime jusqu'à la frontière de l'imagination :** mes amies (*Khaoula chahbaoui*, *Ouar Aïcha*, *Hasiba amara*)

A toute mes amies.

- **A ceux qui se sont sacrifiés et qui se sont donnés pour les études et dont je rends un vibrant hommage.**

A tous mes enseignants

Mon encadreur qui ma soutenu au long de mes travaux (je vous remercié).

ATIKA.

Merci 

Remerciements

- *Tout d'abord je remercie vivement Le Bon Dieu de m'avoir donnée la force et le courage pour accomplir ce travail.*

Ce travail a été réalisé au sein du laboratoire de recherche en hydraulique souterraine et de surface (LARHYSS), à l'université de Biskra, sous la direction de madame GUERGAZI Saâdia. Que madame GUERGAZI Saâdia professeur à l'université de Biskra et chef de l'équipe qualité et traitement des eaux de ce même laboratoire veuille accepter l'expression de mes sincères reconnaissances pour m'avoir accueilli au laboratoire.

- *Ma première pensée va tout naturellement à Mme Ounokí Samira d'avoir acceptée de m'encadrer. Je la remercie pour la confiance qu'elle m'a témoignée en me confiant ce travail, malgré les contraintes. Merci pour son encouragement sa générosité, son soutien dans les moments difficile durant mes expérimentations ce qui m'a donné le courage pour poursuivre la réalisation de ce travail.*
- *Je remercie Doctorant LAHIOUEL Salah à l'aide de votre travail.*
- *Je présente mes remerciements aux membres de Jury de bien vouloir accepter d'évaluer mon travail.*

J'adresse mes remerciements aussi à tous les enseignants de notre département d'hydraulique.

- *Je remercie tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin, sans oublier mes collègues de promotion.*

Atika dihem

SOMMAIRE

Remerciements	
Sommaire	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Introduction générale.....	1

PARTIE 1 – THEORIQUE

CHAPITRE 1- Généralités sur l'oxydation avancée (Fenton)

1.1 Introduction	3
1.2 Définition de l'oxydation avancée	3
1.3 Principe de fonctionnement et mode d'action des radicaux hydroxyles	4
1.4 Réactivité des radicaux hydroxyles ($\bullet\text{OH}$).....	5
1.5 Types de procédés d'oxydation avancée	5
1.6 L'efficacité de procédés d'oxydation avancée.....	6
1.7 Procédés d'oxydation avancée par la réaction fenton.....	7
1.7.1 Historique	7
1.7.2 Mécanismes réactionnels du système fenton	7
1.7.3 Facteurs influençant l'efficacité du procédé Fenton	9
1.7.3.1 Effet de la concentration des réactifs – rapport $\text{H}_2\text{O}_2/[\text{Fe}^{2+}]$	9
1.7.3.2 Effet du pH.....	9
1.7.3.3 Effet de la température.....	9
1.7.4 Domaines d'applications du procédé fenton.....	10
1.7.5 Avantages et inconvénients du procédé Fenton.....	10
1.8 Conclusion.....	11

CHAPITRE 2 -Données de base les anti-inflammatoires (diclofénac)

2.1 Introduction	12
2.2 Généralités sur les diclofénac	12
2.2.1 Définition	12
2.2.2 Caractéristique physico chimique.....	13
2.2.3 Structure chimique du diclofénac	14
2.2.4 Caractéristiques pharmaceutiques	15
2.2.5 Métabolisme du diclofénac.....	16
2.2.6 Effets indésirables du diclofénac.....	16
2.3 Consommation des médicaments en Algérie.....	17

2.3.1 Production des médicaments en Algérie.....	17
2.4 Quantités trouvées du diclofénac dans l'environnement.....	20
2.5 Sources de contamination environnementale par les médicaments	21
2.5.1 Eau usée.....	22
2.5.2 Station d'épuration	23
2.5.3 Etablissements de soins de santé et les hôpitaux.....	23
2.6 Transformations du diclofénac dans l'environnement.....	24
2.7 Elimination du diclofénac.....	24
2.7.1 Elimination du diclofénac par les stations d'épuration.....	24
2.7.2 Elimination du diclofénac par les traitements de potabilisation.....	25
2.8 Toxicité du diclofénac.....	26
2.8.1 Toxicité aiguë du diclofénac.....	26
2.8.2 Toxicité chronique du diclofénac.....	28
2.8.3 Bioaccumulation.....	29
2.9 Conclusion.....	29

PARTIE 2– EXPERIMENTALE

CHAPITRE 3 : matériels et méthodes

3.1 Introduction.....	30
3. 2 Produits chimiques et préparation des solutions.....	30
3.3 Matériels utilisés	31
3.4 Milieu de dilution.....	33
3.5 Dosage du diclofénac	33
3.6 Description des essais d'oxydation du diclofénac	33
3.7 Conclusion	34

CHAPITRE 4 : Résultats et discussion

4.1 Introduction.....	35
4.2 Elimination de diclofénac par l'oxydation avancée fenton en eau distillée.....	35
4.2.1 Effet du temps de contact sur l'élimination du diclofénac par l'oxydation Fenton.	35
4.2.2 Influence du pH	36
4.2.3 Influence de la teneur en peroxyde d'hydrogène(H₂O₂).....	39
4.2.4 Effet de la teneur en ions du fer.....	40
4.2.5 Effet de la concentration initiale en diclofénac.....	42
4.3 Conclusion.....	44
Conclusion générale.....	45
Références bibliographiques.....	46

Liste des figures

Figure 1: Types de procédés d'oxydation avancée.....	6
Figure 2: Structure chimique de diclofénac sodium.....	15
Figure 3: Evolution de la production nationale des médicaments de 2004 à 2011 (En millions d'euro).....	19
Figure 4: Les différentes sources de contamination par les Médicaments.....	22
Figure 5: Diclofenac	31
Figure 6: Eau oxygénée.....	31
Figure 7: Agitateur magnétique	32
Figure 8: pH-mètre.....	32
Figure 9: Dispositifs de filtration sous vide	32
Figure 10: Spectrophotomètre.....	32
Figure 11: verrerie	32
Figure 12: Balance ionique de précision.....	32
Figure 13 : Courbe d'étalonnage Diclofenac.....	33
Figure 14: Effet du temps de contact sur l'élimination du Diclofenac I en eau distillée, [dicl] = 20 mg/l [H ₂ O ₂] = 200 mg/l, [Fe ²⁺]= 5 mg/l, pH=3,.....	35
Figure 15: Evolution des rendements d'élimination du diclofenac par la réaction fenton en fonction du pH du milieu , [dicl]=20mg/l, [H ₂ O ₂] = 200 mg/l, [Fe ²⁺]= 5 mg/l,.....	38
Figure 16: Evolution des rendements d'élimination du diclofenac par la réaction fenton en fonction de la dose de H ₂ O ₂ . [dicl]=20 mg/l, [Fe ²⁺]= 5 mg/l, pH= 3	40
Figure 17: Evolution des rendements d'élimination du diclofenac par la réaction fenton en fonction de la teneur en fer, [dicl]=20 mg/l, [H ₂ O ₂] = 200 mg/l, pH=3.	42
Figure 18: Evolution des rendements d'élimination du diclofenac par la réaction fenton en fonction de la concentration initiale en diclofénac. , [Fe ²⁺]= 5 mg/l, pH= 3, [H ₂ O ₂] = 200 mg/l.....	44

Tableau 1: Potentiel d'oxydation pour différents oxydants dans l'eau en milieu acide.....	4
Tableau 2: Constantes de vitesse de la réaction du radical HO• avec les composés organiques en milieu aqueux	5
Tableau 3: Réactions pouvant intervenir dans le procédé fenton et les constantes Cinétiques correspondantes.....	8
Tableau 4: Caractéristiques physicochimiques du diclofenac sodium.....	15
Tableau 5: Répartition par classes thérapeutiques de la fabrication locale de médicaments à l'enregistrement.....	18
Tableau 6: Les dix premiers producteurs de médicaments en Algérie en 2010 (En DA).....	20
Tableau 7: Concentrations maximales de nos médicaments cibles et leurs Principaux Métabolites mesurés dans les milieux aquatiques.....	21
Tableau 8: Toxicité aiguë (en mg/l) du diclofénac.....	27
Tableau 9: Caractéristiques physicochimiques du diclofenac sodium	31
Tableau 10: Variation des paramètres réactionnels.....	34

Liste des abréviations

STEP : Station d'épuration des eaux usées.

DCO : Demande Chimique en 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.

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

pH : Potentiel d'hydrogène.

H₂O₂ : peroxyde d'hydrogène.

Log K_{ow} : coefficient de partage octanol/eau.

logD : Le coefficient de partition octanol/eau corrigé

pKa : constante d'ionisation.

UV : Rayonnement ultraviolet

UV-Vis : Ultraviolet-Visible.

AINS : Anti-inflammatoire non-stéroïdien

nm : nanomètre

s : seconde

min : minute

gr : gramme

mg : milligramme

μg : micro-gramme

ml : millilitre

l : litre

t : Temps

k : Constante de vitesse d'oxydation

O₂ : Oxygène

OH : Groupes hydroxyles

°C : degré Celsius

Introduction générale

Introduction générale

Introduction générale

La rareté de l'eau douce est un problème qui se pose au niveau mondial depuis la fin du dernier siècle (Blieffert et Perraud, 2001) . La quantité limitée de cette richesse est menacée par les différents rejets urbains, industriels et agricoles grandissant et un accroissement démographique accru. Il est estimé que 80 % des émissions de dioxyde de carbone et la consommation de 75 % de l'énergie mondiale sont dus aux modes de vie urbains (Aminot , 2013) ce qui mit en évidence que l'activité anthropique est la cause principale de la pollution qui touche notre planète. La pollution peut être physique, biologique ou chimique. Cependant, le dernier type de pollution est le plus répandu et le plus persistant.

Parmi les polluants chimiques détectés dans les compartiments aquatiques et terrestres, les produits pharmaceutiques à usage humain ou vétérinaire font l'objet depuis tout récemment d'une préoccupation environnementale croissante (Heberer, 2002; Jones et al., 2005) (Schliper et Goux ,2010).Depuis leur découverte, les médicaments ont joué et jouent un rôle important dans l'amélioration de la qualité de vie des populations et leur consommation ne cesse d'augmenter (Dirany ,2010). La problématique liée aux médicaments et leurs résidus réside dans la faible potentialité du traitement par les stations d'épurations (STEP) qui sont le plus souvent conçues pour l'élimination de la pollution carbonée, azotée ou phosphorée. En revanche, les résidus des médicaments sont presque inchangés en fin de traitement en raison de leur caractère récalcitrant (Richardson et Bowron, 1985; Gartiser et al., 1996; Kümmerer et al., 1997; Halling-Sørensen.,1998; Sprehe et al., 1999) malgré qu'il peuvent être transformés dans l'environnement suivant trois processus l'adsorption, la biodégradation et la photo-dégradation (Meisel et al., 2009). Par conséquence, ils sont détectés dans toutes les matrices des milieux aquatiques même dans les eaux destinées à la consommation humaine (210 ng/l en paracétamol). Si les effets de faibles teneurs en résidus médicamenteux sur la santé humaine sont mal connus jusqu'à ce jour, le risque sur les écosystèmes est bien réel (l'antibiorésistance, la génotoxicité et la perturbation endocrinienne) (Schliper et Goux ,2010).

Le diclofénac est parmi les médicaments les plus consommées, les plus étudiées et les plus détectées dans les milieux aquatiques. Il a été considéré la cause de la diminution de 97% de la population de trois espèces de vautour dans le sous-continent indien (Taggart et al., 2007) . Les teneurs en diclofénac peuvent être affectées par plusieurs traitements (les steps,

Introduction générale

adsorption, la biofiltration, l'osmose inverse, la nanofiltration, la les radiations UV, l'ozonation, la chloration). Cependant, une meilleure élimination du diclofénac exige une optimisation et/ou couplage des techniques précitées ou l'élaboration de nouveaux procédés. Parmi les diverses technologies de traitement élaborées au cours de ces trois dernières décennies, l'oxydation avancée constitue une option de traitement plus appropriée du côté technique, économique et écologique pour une dégradation efficace des composés pharmaceutiques en milieu aqueux (Keisuke et *al.*, 2007). Elle est basée sur la génération des radicaux hydroxyles ($\text{OH}\bullet$) doté d'un pouvoir oxydant puissant capable de transformer les résidus médicamenteux en eau, dioxyde du carbone et ions minéraux sans générer des sous produits mutagènes ou suspectés de l'être (Oturán, 2014 ; Ambuludi, 2012) .

La présente étude a pour objectif d'étudier l'efficacité de l'oxydation avancée Fenton pour l'élimination du diclofénac en milieu aqueux. Pour ce faire, notre mémoire sera subdivisé en quatre chapitres dont le premier sera consacré aux procédés d'oxydation avancée en particulier l'oxydation Fenton (définition, principe de fonctionnement, types et mode d'action). Le deuxième chapitre fera l'objet des données de base sur le diclofénac (caractéristiques, effets, présence dans l'environnement et toxicité). La méthodologie suivie au cours des essais expérimentaux sera détaillée durant le troisième chapitre. Alors que le dernier chapitre exposera les résultats obtenus ainsi que les interprétations relatives.

PARTIE THEORIQUE

Chapitre 1 :
Procédés d'oxydation avancée
(fenton)

1.1 Introduction

Les composés pharmaceutiques à usage humain ou vétérinaire sont des polluants récalcitrants qui menacent la santé publique, les ressources en eau et le milieu naturel. Afin de délimiter leur nuisance, un traitement approprié est apparu comme nécessaire. Diverses techniques de traitement ont été élaborées et peuvent être de nature physicochimique, biologique ou membranaire. Toutefois, les procédés d'oxydation avancée représentent la solution magique pour ce genre de polluants car ils sont efficaces, non sélectifs et ne produisent pas des sous produits mutagènes.

Le présent chapitre sera consacré à la description des procédés de l'oxydation avancée, un intérêt particulier sera concentré sur les procédés Fenton.

1.2 Définition de l'oxydation avancée

Les procédés d'oxydation avancée (POA) sont définis comme tous les types de traitement qui peuvent générer des radicaux hydroxyles (OH°). Ces derniers sont des entités très réactives et non sélectives caractérisés par une propriété électrophile marquée. Les radicaux hydroxyles vont transformer les substances les plus réfractaires en molécules biodégradables ou en composés minéraux tels que CO_2 et H_2O . Le potentiel d'oxydation de ces radicaux s'accroît en milieu acide contrairement en milieu alcalin en raison de la prédominance de sa base conjuguée (O°^-). Les POA sont orientés pour le traitement des eaux usées, des eaux souterraines et des eaux de surface, l'assainissement des sols, le conditionnement des boues des stations d'épuration, la production d'eau ultra-pure, le traitement des composés organiques volatiles et le contrôle des odeurs. Ces procédés permettent également la désinfection des bactéries, virus et autres micro organismes (Djakaou, 2012).

Afin que les POA soient efficaces et économiques pour le traitement des rejets industriels, les valeurs de la DCO ne doivent pas dépasser 5 g/l. Les POA peuvent être utilisés seuls ou couplés avec d'autres procédés physico-chimiques ou biologiques. Ainsi, ils peuvent être utilisés en étape de prétraitement pour décomposer des molécules initialement persistantes en des produits plus facilement biodégradables suivis par un traitement biologique (cas du Betteraz -Pruntrut, station d'eau potable en Suisse, utilise le procédé ADOX®: ozone et peroxyde d'Hydrogène) (Zazou, 2015).

1.3 Principe de fonctionnement et mode d'action des radicaux hydroxyles

Les procédés d'oxydation avancés sont basés sur la génération in situ des radicaux hydroxyles OH• fortement réactifs en quantité importante afin de garantir le traitement de l'eau. La forte réactivité de ces radicaux réside dans la présence d'un électron libre (Bouanimba, 2014). Ces procédés convertissent les polluants complètement en dioxyde de carbone ou partiellement en produits intermédiaires le plus souvent inoffensifs (acides carboxyliques) (Velichkova, 2014).

Le radical OH• est pourvu par plusieurs caractéristiques à savoir (Bouanimba, 2014):

- Un potentiel d'oxydation élevé (2,8 V) (Tableau 1) ;
- Non sélectif ;
- Ne pas induire de pollution secondaire ;
- Ne pas être toxique pour le milieu aquatique ;
- Être relativement simple à manipuler.

Les radicaux hydroxyles réagissent sur les composés organiques et minéraux selon trois modes de réaction 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 1: Potentiel d'oxydation pour différents oxydants dans l'eau en milieu acide (Lide, 2003)(dirany)

Oxydant	potentiel d'oxydation (V/ESH)*
•OH (Radical hydroxyle)	2,8
O ₃ (Ozone)	2,07
H ₂ O ₂ (Peroxyde d'hydrogène)	1,77
•HO ₂ (Hydroperoxyde)	1,70
MnO ₄ ⁻ (Ion permanganate)	1.67
ClO ₂ (Dioxyde de chlore)	1,50
Cl ₂ (Chlore)	1,36
O ₂ (Oxygène)	1,23

1.4 Réactivité des radicaux hydroxyles ($\bullet\text{OH}$)

Les radicaux hydroxyles réagissent délicatement par attaque nucléophile en milieu très alcalin car ils existent sous forme de sa base conjuguée ($\text{O}\bullet$) qui est rapidement protonée par l'eau. Cependant, en milieu acide, ils réagissent avec les matières organiques par attaque électrophile avec des vitesses de réaction de l'ordre de 10^6 - 10^{10} l/mol.s. Les constantes de vitesse de réaction entre le radical $\text{HO}\bullet$ et des composés organiques en milieu aqueux sont présentées dans le tableau 2 (Kesraoui, 2008).

D'après la littérature, il apparaît que les radicaux $\text{OH}\bullet$ présentent plus d'affinité pour les composés aromatiques que pour les composés aliphatiques et ils réagissent plus rapidement sur les aromatiques porteurs de groupements activants ($-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$) que sur ceux substitués par des groupements désactivants ($-\text{NO}_2$, $-\text{COOH}$) (Haddo, 2010).

Tableau 2: Constantes de vitesse de la réaction du radical $\text{HO}\bullet$ avec les composés organiques en milieu aqueux (Haddou, 2010).

Composés organiques	$k_{\text{HO}\bullet}$ (l/mol.s)
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	14×10^1
Acide benzoïque	$4,3 \times 10^9$

1.5 Types de procédés d'oxydation avancée

La classification des types de l'oxydation avancée est basée sur les facteurs suivants :

- La nature de l'activation de la formation des radicaux hydroxyles qui peut être catalytique, électrochimique ou photochimique ;
- Type d'oxydant utilisé (ozone et/ou peroxyde d'hydrogène) ;
- La présence ou l'absence de catalyseur (homogène comme l'ion fer ferreux ou le fer ferrique ou hétérogène comme le dioxyde de titane) ;
- La présence ou l'absence d'un apport d'énergie (rayonnement ultraviolet, ultrasons, énergie électrique).

Généralement, on peut distinguer quatre groupes de POA (figure 1)(**Djakaou, 2012**).

- Les procédés d'oxydation chimique ou photochimique en phase homogène ($\text{H}_2\text{O}_2 / \text{Fe}^{2+}$, $\text{H}_2\text{O}_2 / \text{O}_3$, $\text{H}_2\text{O}_2 / \text{UV}$ et O_3 / UV) ;
- Les procédés photo catalytiques en phase homogène ($\text{UV} / \text{Fe}^{2+} / \text{H}_2\text{O}_2$) et/ou hétérogène (UV / TiO_2),
- Les procédés d'oxydation électrochimique ;
- Les procédés d'oxydation sono chimique.

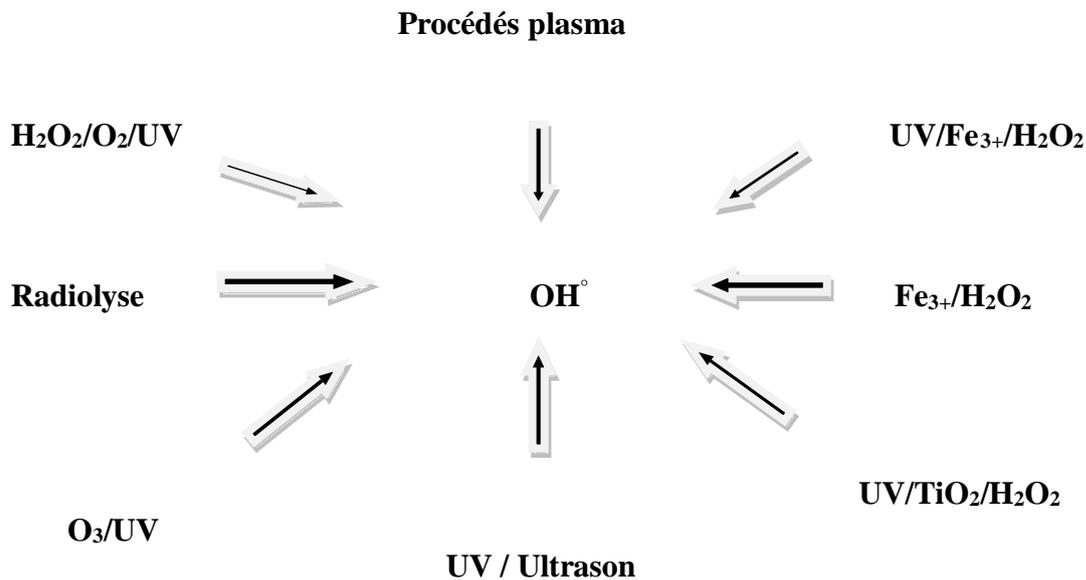


Figure 1: Types de procédés d'oxydation avancée (**Djakaou, 2012**).

1.6 L'efficacité de procédés d'oxydation avancée

L'efficacité des POA dépend de nombreux paramètres tels que la concentration en oxydant, l'intensité de la lumière UV, le pH de la solution, la température, etc. La composition du milieu doit également être prise en compte, l'efficacité de l'oxydation pouvant être réduite en raison de la consommation des $\bullet\text{OH}$ par des composés organiques et/ou inorganiques (par exemple, les constantes de vitesse de réaction des carbonates et bicarbonates avec le radical hydroxyle sont de $1.5 \times 10^7 \text{ mol}^{-1} \text{ L s}^{-1}$ et $4.2 \times 10^8 \text{ mol}^{-1} \text{ L s}^{-1}$, respectivement) (**Stahelin et Hoigné, 1982**). Ces constantes étant assez élevées, les carbonates et bicarbonates peuvent compromettre l'efficacité d'un POA donné par la consommation des radicaux $\bullet\text{OH}$.

1.7 Procédés d'oxydation avancée par la réaction fenton

La **réaction de Fenton** est une réaction d'oxydation avancée qui consiste à amorcer des réactions de décomposition du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) par des sels métalliques afin de générer des espèces radicalaires (HO•).

1.7.1 Historique

À la fin du 19^e siècle exactement en 1894, Henry John Horstman Fenton a trouvé que le fer ferreux favorisait fortement l'oxydation de l'acide tartrique par le peroxyde d'hydrogène en milieu acide. Plus tard, Haber et Weiss ont émis l'hypothèse que l'agent oxydant dans la réaction de fenton était le radical hydroxyle (OH•) généré par la décomposition catalytique de H₂O₂ en milieu acide (réaction de *Haber et Weiss*).

Des travaux ultérieurs ont montré que la combinaison de H₂O₂ et de Fe²⁺ nommée "réactif de Fenton", était un performant oxydant pour une grande variété de substrat organique notamment des alcools, des éthers, des colorants, des phénols, des pesticides et des aromatiques polycycliques. 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**).

1.7.2 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):



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 CO₂. Le tableau 3 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 •OH ; il s'agit des réactions catalytiques conduisant à la régénération des ions ferreux et des réactions

Chapitre 1 : Procédés d'oxydation avancée (fenton)

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 (Oturan *et al.*, 2004).

Tableau 3 : Réactions pouvant intervenir dans le procédé fenton et les constantes cinétiques correspondantes (Oturan *et al.*, 2004).

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

1.7.3 Facteurs influençant l'efficacité du procédé 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 , 2016**):

1.7.3.1 Effet de la concentration des réactifs – rapport H_2O_2]/ $[Fe^{2+}]$

Une augmentation de la concentration en fer va accélérer la cinétique d'oxydation sans toutefois influencer le rendement de celle-ci. Au contraire, une élévation de la quantité de peroxyde d'hydrogène additionnée entraîne un accroissement de l'efficacité de dégradation sans influence notable sur la cinétique. Une dégradation optimale avec une cinétique rapide peut donc être obtenue en augmentant la concentration des deux réactifs. Toutefois travailler en présence d'un très grand excès de réactifs peut devenir un facteur limitant, le fer ferreux et le peroxyde d'hydrogène pouvant se comporter comme des pièges à radicaux.

1.7.3.2 Effet du pH

La réaction de Fenton s'applique de façon optimale à un pH compris entre 2,5 et 4 . En effet, en dessous du pH 2,5 trois mécanismes vont diminuer l'efficacité de la réaction :

- La formation de complexe ferreux;
- L'inhibition de la réaction entre Fe^{2+} et H_2O_2 ;
- L'accroissement à faible pH du rôle de piègeur de radicaux du peroxyde d'hydrogène.

Pour des valeurs de pH plus élevées (> 4), les ions ferriques précipitent sous forme de hydroxyde de fer $Fe(OH)_3$. 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 $\bullet OH$, devient l'étape cinétiquement limitante du procédé (**Edelahi,2005**).

1.7.3.3 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**).

1.7.4 Domaines d'applications du procédé fenton

Généralement, le procédé d'oxydation par la réaction fenton est appliqué dans le traitement des eaux chargées en polluants organiques quelque soit leur nature à savoir (**Crini et Badot, 2007**) :

- Traitement des effluents de colorants synthétiques. Il a permis la décoloration totale ainsi qu'à une diminution de 79% de la DCO ;
- Traitement des composés phénoliques réfractaires et bio-récalcitrants car il augmente la biodégradabilité, autrement dit le rapport DBO₅/DCO de l'effluent à traiter;
- Des applications pour éliminer de l'arsenic présent dans l'eau potable ;
- Traitement des composés phénoliques réfractaires tels que les médicaments ;

1.7.5 Avantages et inconvénients du procédé Fenton

Comme tout procédé de traitement, l'oxydation par la réaction Fenton peut présenter des avantages qui favorisent son adaptation comme elle peut avoir des inconvénients dont la solution convenable pourra être la base des recherches ultérieurs. En effet, le procédé Fenton est doté des avantages suivants (**Sifoun, 2008**):

- 1-Les deux réactifs, le peroxyde d'hydrogène et les sels de fer ne sont pas toxiques et ils sont disponibles, avec un coût abordable, faciles à manipuler ;
- 2-Ne nécessite pas d'ajout d'énergie pour entraîner la catalyse, ou de matériel spécifique ;
- 3- La mise en œuvre du procédé est technologiquement simple;
- 4-Les boues du fer ferrique précipitées peuvent être utilisées comme coagulant après ajustement du pH pour éliminer une fraction de polluants.

Les inconvénients de l'oxydation avancée Fenton peuvent être (**Trabelsi, 2011; Dirany, 2010**) :

- L'obligation de traiter en milieu à pH très acides (pH \approx 3) peut limiter l'utilisation de cette technique
- 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 ;
- L'ajout continu de catalyseur en cours de traitement en raison de ralentissement de la régénération de Fe²⁺.

Chapitre 1 : Procédés d'oxydation avancée (fenton)

- La production importante de boues d'hydroxydes ferriques $\text{Fe}(\text{OH})_3$ lors de la neutralisation de l'eau avant un traitement biologique ;

1.8 Conclusion

Les procédés d'oxydation avancée sont des procédés de traitement de l'eau dont l'objectif principal est l'élimination des composés récalcitrants par la production des entités fortement oxydants tels que les radicaux hydroxyles. Ces derniers vont oxyder les composés à éliminer d'une façon partielle en augmentant leur biodégradabilité pour une éventuelle assimilation biologique ou complète jusqu'à l'obtention de CO_2 et H_2O . Les POA peuvent être catalytique, photo-catalytique, électro-catalytique, photochimique, électrochimique ou sono-chimique. L'oxydation par la réaction Fenton est un procédé catalytique dont la génération des espèces oxydantes est amorcée par la présence des sels ferreux. Il est à noter que l'efficacité de la réaction Fenton dépend de plusieurs facteurs dont la nature et la concentration des réactifs utilisées ainsi que le composé à éliminer joue un rôle primordial.

Chapitre2 :

*Données de base les anti-
inflammatoires (diclofénac)*

2.1 Introduction

Le développement de la chimie au début du 20e siècle a donné naissance aux médicaments de synthèse qui ont régressé les maladies et augmenter la durée de vie. La découverte de plusieurs médicaments a marqué cette époque à savoir la découverte de l'insuline en 1923, des sulfamides, des agents luttant contre les microbes en 1937, de la pénicilline en 1941, les premiers antituberculeux (streptomycine) en 1946, la première pilule anticonceptionnelle à base de progestérone en 1956, le premier vaccin antigrippal en 1957 et la découverte de l'AZT, premier traitement de l'infection par le VIH en 1985 (la petite histoire des médicaments). Cependant, la découverte du principal mécanisme d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) résulte des travaux de J.R. VANE et son équipe dans les années 1970 (**Nuhrich ,2015**).

Au cours de ce chapitre, nous fournirons des informations générales sur le diclofénac, sa présence dans l'environnement, les sources de pollution qui en sont la cause, ainsi que ses effets nocifs sur la santé et l'environnement.

2.2 Généralités sur le diclofénac

La découverte du principal mécanisme d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens AINS résulte des travaux de J.R. VANE et son équipe, dans les années 1970. Ces substances interfèrent dans la biosynthèse des prostaglandines. Les AINS sont essentiellement des inhibiteurs de cyclooxygénase (COX). Les principales familles des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont : les dérivés salicylés : aspirine (acide acétylsalicylique), les dérivés de l'acide anthranilique, les dérivés arylacétiques et apparentés et les dérivés arylpropioniques, les OXICAMS, et les COXIB (**Nuhrich ,2015**).

2.2.1 Définition

Le diclofénac est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) de type arylacétique caractérisé par la présence d'un chaînon CH₂ séparant la fonction acide et le noyau aromatique. Il est utilisé sous forme de sel sodique (comprimés) ou de sel de diéthylamine (gel pour application locale). Dans les études pharmacologiques, il a montré une activité anti-inflammatoire (soulage la raideur et le gonflement), analgésique (abaisser la douleur), et antipyrétique (abaisser la fièvre).

Le diclofénac sodique est un sel de sodium d'une amine phényle acétique acide l rapidement absorbé après administration orale, ayant une mi-temps biologique courte entre 1 et 2h et haute solubilité supérieure à pH= 5. Comme les autres AINS, son mode d'action n'est pas connu; sa capacité à inhiber la synthèse des prostaglandines peut toutefois être impliquée dans son action anti-inflammatoire, propriétés telles que la courte mi-temps et certains effets secondaires limitent ses effets cliniques. Les effets indésirables les plus courants sont les suivants: irritation gastrique, gastrite, ulcère peptique et saignement. Il est à noter que ce médicament est largement utilisé dans le traitement des tendinites, de la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrose et la spondylarthrite ankylosante (**Patricia et al.,2014**).

2.2.2 Caractéristiques 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, du logD (Fent et al., 2006) tableau4 (**Rivera ,2012**) :

- **La solubilité :** Elle indique la quantité maximale de soluté qui se dissout dans l'eau à une température déterminée (Jjemba, 2006). La solubilité du diclofénac est estimée à 2,37 mg/l en eau à 25°C. Dans la littérature, les valeurs de solubilité du diclofénac varient significativement (Linàs et al., 2007). Le comité de la Commission européenne SCHER8 signale l'importance de ce problème (SCHER, 2011). En général., si la solubilité est faible (mg/l), la biodisponibilité sera faible et en conséquence la toxicité sera également faible ; par contre le potentiel de bioaccumulation sera élevé. Et si la solubilité est élevé (g/l), la biodisponibilité sera normalement plus importante, la toxicité sera potentiellement plus élevé et la bioaccumulation sera improbable.
- **Le pKa :** Il est la constante de dissociation, il décrit le degré d'ionisation d'un acide en solution. Le pKa du diclofénac indique qu'il existe partialement sous sa forme dissociée dans l'eau (en forme d'anion) (HSDB, 2012). Le degré d'ionisation influence la biodisponibilité des molécules, leur réactivité chimique et en conséquence, leur devenir dans l'environnement. De plus, la charge ionique affecte le potentiel à participer à des processus d'échanges d'ions omniprésents dans les sols et les boues activées issues des STEPs (Cunningham, 2008). Le diclofénac est un acide

faible ce qui lui confère une faible tendance à l'adsorption par les boues à pH neutre (Fent et al., 2006). Mais cette dernière augmente avec la diminution du pH.

- **Le coefficient de partage octanol-eau (logKow, aussi appelé logP) :** Il montre le caractère hydrophobe/hydrophile de la molécule (Casellas et al., 2010). Il mesure la tendance d'une molécule à partir avec les lipides (ou graisses), et peut donner une idée de l'adsorption dans la biomasse et de la distribution entre les différents compartiments de l'environnement (Cunningham, 2008). A titre indicatif, les composés de haut poids moléculaire et haut logKow (supérieur à 5) sont facilement adsorbés par les sédiments et peuvent être retirés par coagulation (Vieno et al., 2007 ; cités par Pal et al., 2010). D'un autre côté, les composés avec un bas logKow (inférieur à 2,5), ont un faible taux d'adsorption dans les solides et ils restent donc dans le milieu aquatique (Mompelat et al., 2007 ; cités par Pal et al., 2010). En théorie, le diclofénac, qui possède un logKow (4,51) supérieur à 3, devrait posséder un potentiel de bioconcentration élevé dans les organismes. Toutefois, Meredith-Williams et al. (2012) affirment que le logKow n'est pas un bon descripteur pour l'adsorption dans le cas des substances ionisables (MeredithWilliams et al., 2012).
- **Le coefficient de partition octanol/eau corrigé (logD ou logDow) :** Il tient compte des espèces ioniques. En conséquence, il est un meilleur paramètre que le logKow pour beaucoup de produits pharmaceutiques (Boxal et Ericson, 2012) notamment le diclofénac. Scheytt et al. (2005a), suivant le guideline 107 de l'OCDE (Organisation pour la coopération et le développement économique), obtiennent respectivement comme valeur logD 1,90 pour le diclofénac (Scheytt et al., 2005a). Cette valeur est plus faible que le logKow car le diclofénac est présent principalement sous sa forme dissociée. Le logD indique un faible potentiel de bioaccumulation pour le diclofénac. Les interactions avec les constituants du milieu (eau, sol et sédiments), vont aussi influencer les devenir des résidus de médicaments.

2.2.3 Structure chimique du diclofénac

Le diclofénac est un composé arylacétique dont la forme chimique est $C_{14}H_{11}Cl_2NO_2$ alors que sa structure est constituée de deux noyaux sensiblement perpendiculaires. Le noyaux (A) est substitué en ortho de l'amine par un groupe acétique.

Chapitre2 : Données de base les anti-inflammatoires (diclofénac)

Alors que le noyau (B) porte deux atomes de chlore sur les sommets 2 et 6, respectivement (figure 2).

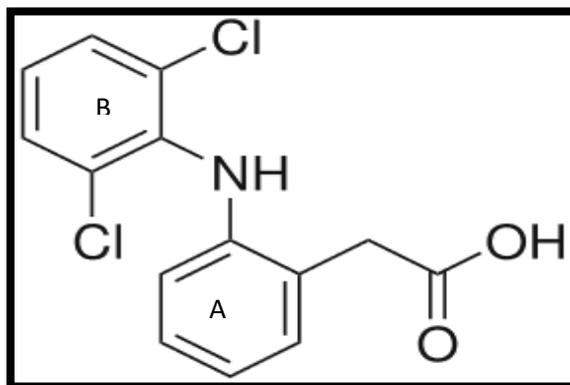


Figure 2: Structure chimique de diclofénac sodium

Tableau 4: Caractéristiques physicochimiques de diclofenac sodium (source: <https://fr.wikipedia.org>)

Classe thérapeutique	anti-inflammatoires
Famille	d'acide benzène-acétique
Structure chimique	
Formule chimique	$C_{14}H_{11}Cl_2NO_2$
Masse molaire (g/mole)	$296,149 \pm 0,017$ g/mol
PKa	4.15
Point de fusion	284.0°C
Logk _{ow}	4.51
LogD	1.90
longueur d'onde	276 nm

2.2.4 Caractéristiques pharmaceutiques

L'efficacité pharmacologique du diclofénac est produite à partir de l'inhibition des cyclooxygénases. Le traitement par le diclofénac a été associé à une incidence rare, mais

grave, de blessure (Banks et al., 1995; Boelsterli, 2003), qui est souvent décrite comme toxicité idiosyncratique. Bien que le mécanisme exact du diclofénac, l'hépatotoxicité n'est pas clairement comprise, il a été proposé que l'activation métabolique du médicament et les modifications covalentes des protéines de l'hôte par les métabolites réactifs peuvent jouer un rôle important, soit en altérant directement les cascades de transduction du signal cellulaire ou induisant indirectement une réponse immunitaire, puisque les protéines modifiées peuvent être reconnus comme antigènes étrangers par les cellules hôtes (Boelsterli, 2003)(**Zhengyin et al.,2005**).

2.2.5 Métabolisme du diclofénac

Une fois dans l'organisme, les médicaments peuvent être métabolisés, ce terme faisant référence à la transformation, par une réaction enzymatique, des médicaments en un ou plusieurs autres composés actifs ou inactifs, appelés métabolites. La métabolisation, qui vise à augmenter le caractère hydrophile du médicament afin de faciliter son élimination (Celiz et al., 2009), a principalement lieu dans le foie (Aminot_yanna_2013), elle se découpe en deux phases. La phase I consiste habituellement en une oxydation ou une hydrolyse, avec l'ajout systématique d'un groupe fonctionnel. La phase II consiste généralement en une conjugaison avec l'attachement d'une molécule polaire, comme un acide glucuronique, un sulfate, un acétate ou un acide aminé. Les métabolites conjugués de la phase II sont plus polaires, par conséquent, ils sont plus hydrosolubles (Wilkinson, 2001 ; cité par Monteiro et Boxall, 2010) et (Kalgutkar et al., 2002; cités par Khetan et Collins, 2007). Normalement, les métabolites sont moins bioactifs que leur molécule-mère, mais dans certains cas, une augmentation de leur toxicité est observée (Kümmerer, 2008) (**Rivera, 2012**).

2.2.6 Effets indésirables du diclofénac

Ils sont essentiellement digestifs et sont communs aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. La prise de diclofénac augmente le risque de survenue de maladies cardiovasculaires et d'insuffisance rénale. Ainsi, le risque d'incident cardiovasculaire de personnes qui commencent leur traitement à base de diclofénac augmente de 50 % par rapport à ceux qui ne prennent rien. Antécédents d'allergie ou d'asthme déclenchés par la prise de diclofénac ou de substances d'activité proche, telles qu'autres AINS :

*Hypersensibilité à l'un des excipients.

*Ulcère gastroduodéal en évolution.

*Insuffisance hépatocellulaire sévère.

*Insuffisance rénale sévère.

*Insuffisance cardiaque sévère non contrôlée.

(source : <https://fr.wikipedia.org>)

2.3 Consommation des médicaments en Algérie

La consommation algérienne annuelle en médicaments est estimée à 420 millions de boîtes sur un total de 730 millions de boîtes produites. L'Algérien consomme annuellement près de 80 Dollars de médicaments, tandis que, la moyenne mondiale est de 127 Dollars, a fait savoir le président de l'UNOP. Les raisons de la pénurie des médicaments sont dues, selon ses explications, aux restrictions des importations décidées par le Gouvernement depuis 2014 suite à la baisse des recettes financières, l'explosion démographique en Algérie avec près d'un million de naissances par an, et l'augmentation de l'espérance de vie chez les algériens. Il a indiqué que, l'industrie pharmaceutique algérienne qui date d'une quinzaine d'année, dispose de 90 usines qui forment leurs main d'œuvres et non pas l'université (Algérie écho).

Une enquête menée par l'INPS en 2007 a indiqué que l'hypertension artérielle vient en tête des pathologies chroniques les plus fréquentes pour les Algériens avec un taux de 24.58% suivi du diabète qui constitue un problème de santé publique dans les pays en voie de développement de par sa fréquence et ses complications socio-sanitaire et économiques représentant (12.33%), puis l'asthme (9%) et les rhumatismes (8.15%), troubles du métabolisme et les rhinites allergiques.

Devant une production nationale limitée, l'importation des médicaments constitue la meilleure solution afin de couvrir la consommation algérienne en médicaments avec 70% du marché algériens en médicaments (**Abdelli et Boussaid,2013**).

2.3.1 Production des médicaments en Algérie

La production nationale en médicaments est en augmentation accrue car entre 2004 et 2011 elle a enregistré une augmentation remarquable estimée à 200, 07% en passant de 208 millions d'Euro à 624,15 millions d'Euro dont les classes thérapeutiques sont exposés dans le tableau 5 (**Abdelli et Boussaid,2013**).

Chapitre2 : Données de base les anti-inflammatoires (diclofénac)

Malgré tous ces chiffres, les besoins en médicaments des Algériens demeurent loin d'être satisfaits ce qui laisse la porte ouverte à l'importation (figure 3) (Abdelli et Boussaid,2013).

Tableau 5: Répartition par classes thérapeutiques de la fabrication locale de médicaments à l'enregistrement (**Source :** Tableau réalisé par nos soins à partir de : MSPRH : Direction de la pharmacie)

N°	Classes thérapeutiques	Nombre de médicaments	N°	Classes thérapeutiques	Nombre de médicaments
1	CARDIOLOGIE & ANGEIOLOGIE	154	13	RHUMATOLOGIE	25
2	INFECTIOLOGIE	145	14	UROLOGIE & NEPHROLOGIE	22
3	METABOLISME & NUTRITION &DIABETE	143	15	ENDOCRINOLOGIE	21
4	ANTALGIQUES	134	16	HEMATOLOGIE	17
5	GASTROENTEROLOGIE	132	17	OPHTALMOLOGIE	14
6	PNEUMOLOGIE	127	18	RHINOLOGIE	14
7	ANTIINFLAMMATOIR ES	115	19	GYNECOLOGIE	8
8	PSYCHIATRIE	99	20	CANCEROLOGIE	6
9	DERMATOLOGIE	70	21	ANESTHESIOLOGIE	5
10	NEUROLOGIE	34	22	PARASITOLOGIE	3
11	ALLERGOLOGIE	30	23	STOMATOLOGIE	3
12	ANTISEPTIQUES & DESINFECTANTS	27	24	OTOLOGIE	2

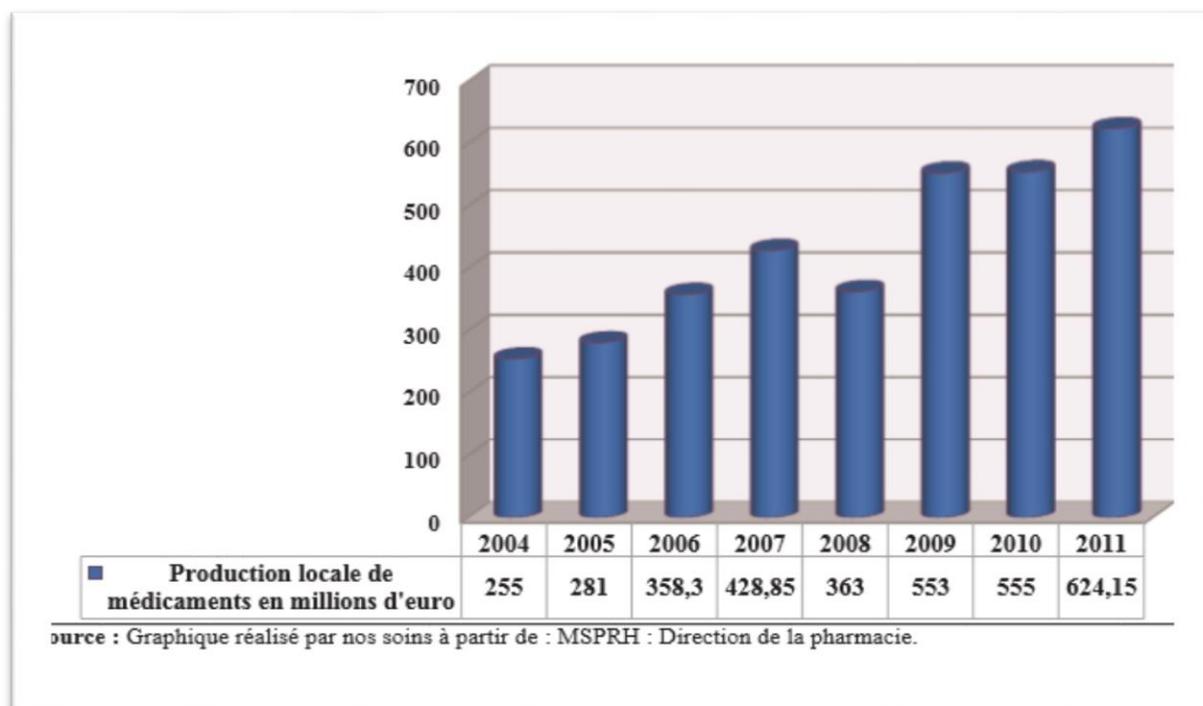


Figure 3 - Evolution de la production nationale des médicaments de 2004 à 2011 (En millions d'euro) (Source : Graphique réalisé par nos soins à partir de : MSPRH : Direction de la pharmacie.)

La production médicamenteuse nationale est assurée principalement par le groupe public Sidal avec une part de 30,23%, ils viennent ensuite les laboratoires privés IMC, Winthrop, PHARMALLIANCE et PROPHARMAL tableau 6(Abdelli et Boussaid,2013), Ce groupe détient en 2011 plus de 7 % de l'offre sur le marché, avec une production de 180 médicaments sous 20 classes thérapeutiques et une ambition d'atteindre 30% en 2015 (Mahfoud et al., 2017).

En Algérie, Le diclofénac est produit par SAidal sous deux formes diclofénac sodique (comprimé ou pommade) produit par Pharmalliance à ouled Fayet et sous forme potassique (sachets) par Biopharm, zone industrielle oued Smar à Alger .

Tableau 6: Les dix premiers producteurs de médicaments en Algérie en 2010 (En DA)(Source : Tableau réalisé par nos soins à partir de : MSPRH : Direction de la pharmacie)

N°	Fabricant	Montant en DA	%
1	GROUPE SAIDAL	12 648 468 409,38	30,23%
2	IMC	3 848 588 327,28	9,20%
3	SANOFI AVENTIS winthrop	3384 001 186,01	8,09%
4	PHARMALLIANCE	2 783 889 739,00	6,65%
5	EL KENDI	2 749 898 309,30	6,57%
6	PFIZER	2 536 437 946,14	6,06%
7	PHARMAIVAL	1 217 132 212,57	2,91%
8	BIOPHARM	1 034 712 025,02	2,47%
9	LADPHARMA	1 006 893 425,00	2,41%
10	PROPHARMAL	786 208 722,31	1,88%

2.4 Quantités trouvées du diclofénac dans l'environnement

Les concentrations dans lesquelles les résidus de médicaments se trouvent dans l'environnement dépendent de plusieurs paramètres :

- Les quantités consommées
- La métabolisation dans l'organisme
- Les propriétés physico-chimiques de médicaments et leurs résidus
- L'efficacité du traitement de la station d'épuration sur ces composés
- La dimension du milieu récepteur (facteur de dilution) (**Bouvier et al., 2010**).

Ainsi, par exemple, le diclofénac est parfois plus largement utilisé en hiver à cause de l'augmentation de rhumatismes dû au temps froid et humide (Heberer, 2002) et, en conséquence, une plus grande quantité de résidus de médicaments sera déversée dans l'environnement. Par contre, le facteur de dilution dans les eaux de surface est mineur en été lors de l'augmentation de la température et la diminution du débit (Petrović et al., 2009 ; cités par Gros et al., 2011). Ceci provoque l'augmentation de la concentration des polluants et donc le risque pour le milieu aquatique. En conséquence, c'est lors de ces deux saisons que nous détectons le plus souvent, les concentrations les plus élevées du diclofénac.

En outre, il servirait à mieux comprendre le devenir des résidus dans les différents compartiments de l'environnement et connaître les niveaux d'exposition des organismes (Halling-Sørensen et al., 1998; cités par Togola et Budzinski, 2008). Des études montrent que le diclofénac est très fréquemment détecté (Fent et al., 2006). Dans une étude sur les eaux de surface européennes, la fréquence est de 83% (Loos et al., 2009). Le diclofénac est largement recherché et détecté dans les différents milieux aquatiques en Europe, mais aussi sur les continents américain et asiatique. Le tableau 7 récapitule les teneurs en diclofénac détectées dans divers compartiments du milieu aquatique (**Rivera ,2012**).

Tableau 7 : Concentrations maximales de nos médicaments cibles et leurs principaux métabolites mesurés dans les milieux aquatiques (Sources : voir tableaux des annexes).

Type d'eau	4'-OH-DCF (µg/l)	Diclofénac (µg/l)	Ibuprofène (µg/l)	2-OH-IBU (µg/l)	Type d'eau
Eaux usées		4,114	603	1,957	Eaux usées
Effluent STEP	1,7	5,45	85,0	5,96	Effluent STEP
Eaux de surface	1,8	18,74	31,32	0,114	Eaux de surface
Eau souterraine		0,93	5,04		Eau souterraine
Eau potable		0,050	1,350		Eau potable
Estuaire		0,195	0,93		Estuaire
Eaux marines		0,101	0,021	0,563	Eaux marines

2.5 Sources de contamination environnementale par les médicaments

Les résidus de médicaments dans l'environnement ont pour origine les effluents des hôpitaux, les eaux usées domestiques, les rejets des industries pharmaceutiques ainsi que les résidus vétérinaires. Les résidus médicamenteux humains sont traités dans la station d'épuration avant de rejoindre le milieu aquatique. Avec le développement des techniques analytiques, la quantification de ces substances est réalisable dans les divers compartiments environnementaux tels que les eaux usées urbaines, les boues des stations d'épuration, les effluents d'élevage, les sols amendés par ces produits, les eaux de surface, les eaux souterraines, les eaux potables et les eaux estuariennes et côtières (figure4).

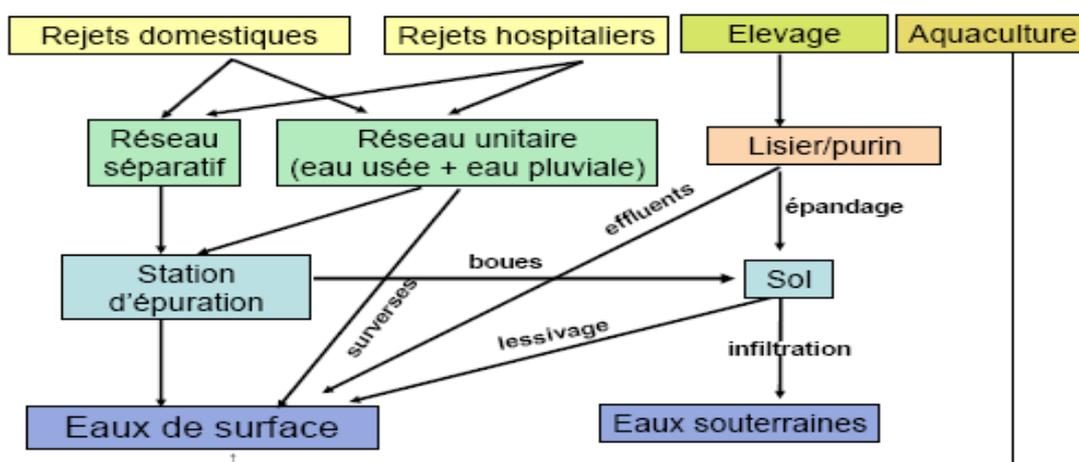


Figure 4 - Les différentes sources de contamination par les Médicaments (Collette-Bregand et al., 2009).

2.5.1 Eau usée

Les principales classes pharmacologiques détectées dans l'environnement sont les antibiotiques, les hypolipémiants, les analgésiques, les anti-inflammatoires, les antidépresseurs, les hormones et les anticancéreux. Leur présence dans l'environnement est principalement due à l'excrétion physiologique de ces substances par les patients traités (soit en ville soit en milieu hospitalier). Ainsi, les eaux usées représentent sans doute possible le compartiment aquatique le plus contaminé de l'environnement, puisqu'il est le réceptacle de ces différentes molécules. Cet état est d'ailleurs confirmé par l'étude des concentrations retrouvées dans les différents compartiments.

Ces concentrations dépendent de l'origine de l'eau (urbaine seule, urbaine et industrielle, ou hospitalière), des habitudes de consommation des patients et de prescriptions des praticiens, des saisons, etc. L'ibuprofène, anti-inflammatoire non stéroïdien largement utilisé est retrouvé une concentration moyenne de 13,482 $\mu\text{g/l}$ dans les affluents des STEP s, et é 3,48 $\mu\text{g/l}$ en moyenne après traitement en STEP. Avant station de potabilisation, des concentrations moyennes de 19 ng/l et des traces de cette molécule ont été retrouvées respectivement après station de potabilisation et dans le réseau de distribution.

Si les eaux usées recèlent les concentrations les plus élevées en résidus de médicaments, il apparaît que les eaux destinées à la consommation humaine peuvent ne pas être exemptes de contamination par ces résidus. D'ailleurs, l'Agence nationale de sécurité

sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) dans un rapport de 2011 . Campagne nationale d'occurrence des résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine, montre après campagne de mesure, la présence de plusieurs résidus de médicaments dans les eaux brutes destinées à la consommation humaine, des concentrations très faibles (**Deblonde, 2013**).

2.5.2 Station d'épuration

Les stations d'épuration sont conçues pour traiter les eaux usées urbaines et industrielles. La qualité de l'eau sortant est généralement mesurée à l'aide de paramètres qui quantifient l'élimination de la pollution carbonée, azotée, phosphatée, des agents pathogènes, des matières particulaires et des ions métalliques. Cependant, ces usines d'exploitation ne sont pas conçues pour éliminer efficacement des polluants émergents tels que les produits pharmaceutiques (Zorita et al., 2009).

D'autre part, les résidus de produits pharmaceutiques présents dans les réseaux d'eaux usées domestiques sont traités dans les stations d'épurations. Ils y sont éliminés partiellement et les métabolites formés peuvent même être hydrolysés lors du traitement biologique pour donner à nouveau le composé parent. Le rendement d'élimination des molécules pharmaceutiques dans les stations d'épuration est fonction des caractéristiques des stations, mais également des propriétés physico-chimiques des molécules en question et celles de leurs métabolites (Dagnac et al., 2005) (**Ambuludi, 2012**).

2.5.3 Etablissements de soins de santé et les hôpitaux

Les concentrations de résidus de médicaments dans les eaux usées des hôpitaux sont souvent plus élevées que dans les eaux usées municipales (Kümmerer, 2009). A titre d'illustration, la pollution de 1000 lits correspond à une ville de 10.000 habitants (Hartemann et al., 2005; cités par Boillot, 2008). Néanmoins, la quantité totale est beaucoup plus faible car le nombre moyen de personnes hospitalisées est inférieur à 1% de la population totale. Les eaux usées hospitalières sont souvent rejetées aux égouts municipaux sans aucun traitement, parfois une chloration préalable est réalisée (Verlicchi et al., 2010). La dilution des eaux usées

hospitalières avec les eaux usées municipales est donc une pratique courante. Kümmerer et Helmers (2000) indiquent que, pour chaque unité d'eau usée d'hôpital, il y a 100 unités d'eau usée municipale (Kümmerer et Helmers, 2000; cités par Kümmerer, 2010) (Rivera, 2012).

2.6 Transformations du diclofénac dans l'environnement

Les trois principaux processus d'élimination des substances actives dans l'environnement sont généralement l'adsorption, la biodégradation et la photo dégradation (Meisel et al., 2009). La dégradation d'un médicament est caractérisée par sa demi-vie ($t_{1/2}$), c-à-d, le temps nécessaire pour que la transformation du médicament se produise de 50%. Quand la dégradation est incomplète, les résidus de médicaments peuvent se transformer dans des produits de transformation intermédiaires (Heidler et Halden 2008 ; cités par Casellas et al., 2010). Le diclofénac est réputé non persistant dans le milieu aquatique, avec une demi-vie moyenne de moins d'un jour et facilement photodégradable ($t_{1/2} = 4$ h) (Buser et al., 1998 et Ayscough et al., 2000; cités par Ashton et al., 2004). D'autres auteurs parlent d'une demi-vie de 8 jours (Tixier et al., 2003; cités par Garric et Ferrari, 2005) ou 5 jours (Andreozzi et al., 2003). Buser et al. (1998) corroborent une haute dégradation photolytique dans un lac en Suisse (Buser et al., 1998b; cités par Heberer, 2002). Dans tous les cas, la lumière solaire a induit une photodégradation significative du diclofénac. La photodégradation dépend de l'irradiation, mais aussi d'autres paramètres comme les conditions d'eutrophie, la quantité de matières en suspension ou la profondeur du cours d'eau (Heberer, 2002) (Rivera, 2012).

2.7 Elimination du diclofénac

2.7.1 Elimination du diclofénac par les stations d'épuration

Le diclofénac est plus faiblement éliminé dans les STEPs que d'autres AINS, avec des taux d'élimination variables, à savoir entre 17% et 70% (Garric et Ferrari, 2005). Heberer (2002) obtient un taux d'élimination de seulement 17%, en démontrant une haute persistance du diclofénac après la STEP (Heberer, 2002). D'autres auteurs rapportent un même taux d'élimination en STEP (Buser et al., 1998b, Stumpf et al., 1999, Zwiener et al., 2000, Metcalfe et al., 2003, Ashton et al., 2004 et Santos et al., 2005; cités par Heberer, 2002), à l'exception de Ternes (1998a) qui arrive à 69% d'élimination (Ternes, 1998; a cité par Heberer, 2002). Comme le diclofénac peut être dégradé de manière importante par la lumière

solaire, il est possible que ces différences aient comme origine une photo dégradation plus ou moins favorisée (Rivera ,2012).

2.7.2 Elimination du diclofénac par les traitements de potabilisation

- **Filtration par sable**

L'efficacité de ce traitement se situe autour de 0,1 à 20% pour le diclofénac (Kirhensteine et al., 2011). Selon un essais en laboratoire, l'élimination du diclofénac par filtration avec sable sous conditions aérobies naturelles et anoxiques dans le traitement d'eaux destinées à la consommation s'est avérée non significative (Ternes et al., 2002 ; cités par Stuart et al., 2012). Nous en déduisons que l'élimination du diclofénac par filtre de sable se produit notamment par biodégradation (en conditions d'aérobiose) plutôt que par adsorption.

- **Charbon actif**

L'efficacité de ce procédé pour le diclofénac est assez conséquent, avec plus de 80% d'élimination par charbon actif en poudre (CAP) et jusqu'à 99,7% par charbon actif en grains (CAG) (Kirhensteine et al., 2011).

- **Traitements membranaires (osmose inverse et nanofiltration)**

Ce procédé permet une élimination efficace du diclofénac et d'autres résidus de médicaments (Heberer et al., in press b, Sedlak et Pinkston, 2001 ; cités par Heberer, 2002). Toutefois, l'efficacité relative dépendra de la membrane utilisée (Casellas et al., 2010). Un désavantage de cette technique est qu'elle utilise une très grande quantité d'énergie (Jouaud et al., 2012), à cause de la grande pression à appliquer. De plus, elle élimine des sels minéraux de l'eau et par conséquent, l'eau nécessite une reminéralisation postérieure (AnP, 2008).

- **Ozonation**

Le diclofénac est efficacement éliminé par ozonation, avec des concentrations d'ozone supérieures à 0,5 mg d'O₃/l (Huber et al., 2003; cités par INERIS, 2011). Le taux d'élimination du diclofénac par ozonation peut atteindre 90% (Ternes et al., 2002). Le couplage ozone/peroxyde d'hydrogène comporte une meilleur efficacité d'élimination du diclofenac (Zwiener et Frimmel, 2000; cités par INERIS, 2011). L'oxydation du diclofénac par traitement par ozonation peut induire la formation de sous produits d'ozonation.

Des études plus approfondies concernant la formation de métabolites toxiques seraient nécessaires (Vieno et al., 2007; cités par Pal et al., 2010). En effet, pour certaines molécules, les traitements d'oxydation comme la désinfection par ozone, mais aussi par chlore ou dioxyde de chlore peuvent induire la formation de produits de transformation bioréactifs. Selon la réactivité du résidu de médicament, les doses et le temps de contact, les nouvelles molécules formées (ozonides, organochlorés...) vont être plus ou moins importantes (Casellas et al., 2010).

- **Les rayonnements UV**

Les rayonnements UV sont parfois utilisés pour la désinfection des eaux (Casellas et al., 2010). Les risques de formation des produits de transformation induits par des réactions secondaires sont très faibles voire nuls. Les composés plus photosensibles vont se dégrader plus facilement (Kim et Tanaka, 2009 et Meite et al., 2010 ; cités par Casellas et al., 2010). L'efficacité de ce traitement pour le diclofénac peut atteindre 59,4% (Kirhensteine et al., 2011).

2.8 Toxicité du diclofénac

Deux exemples de médicaments dont la relation cause-effet environnemental a été établie sont l'hormone synthétique 17- α -éthylènestradiol (EE2) et le diclofénac. L'EE2 a induit la féminisation chez certains poissons mâles dans plusieurs pays (Sumpter et Jonhson, 2008 ; cités par Sumpter, 2010) avec un PNEC1 (Predicted non effect concentration) inférieur à 1 ng/l et une sévère féminisation qui empêche la reproduction avec seulement 4 ng/l (Länge et al., 2001 et Nash et al., 2004 ; cités par Sumpter, 2010). Alors que le diclofénac est tenu pour responsable de la mort de 10 millions de vautours en Asie durant les années 2000 (Kümmerer, 2010).

La toxicité d'un médicament peut être aigue ou chronique selon la durée d'exposition ainsi que la teneur en résidus médicamenteux mise en contact.

2.8.1 Toxicité aiguë du diclofénac

La toxicité aiguë est caractérisée par l'apparition des effets indésirables dans une courte période de temps (Van Damme, 2011). Les résidus de médicaments induisent rarement de la toxicité aiguë. Toutefois, la connaissance des effets de la toxicité aiguë peut être utile en

Chapitre2 : Données de base les anti-inflammatoires (diclofénac)

cas de déversement accidentel. De plus, elle peut aider à cibler des effets à rechercher lors des études de toxicité chronique (à plus long terme et à des concentrations plus faibles). La toxicité aiguë du diclofénac est représentée sur le tableau 8 (Rivera ,2012).

D'après le tableau 7, on peut remarquer que le diclofénac se manifeste de manière plus sensible sur le phytoplancton avec CE50 (96 h) à 14,5 mg/l (Ferrari et al., 2004 ; cités par Fent et al., 2006) que sur le zooplancton avec CE50 (96 h) à 22,4 mg/l (Ferrari et al., 2004 ; cités par Fent, 2008). Néanmoins, en analysant ces concentrations, le risque d'effets indésirables reste improbable par toxicité aiguë. En revanche, la sensibilité des poissons au diclofénac est beaucoup plus importante. En conclusion, Nassef et al. (2009 et 2010) ont admis qu'il existe des risques écologiques pour les organismes aquatiques par toxicité aiguë avec le diclofénac chez les poissons médaka en âge adulte et sur les embryons (Nassef et al., 2009 et 2010 ; cités par Nassef et al., 2010) ce qui mis en évidence que le diclofénac est classifié comme très toxique selon la directive européenne 93/67/CEE.

Tableau8: Toxicité aiguë (en mg/l) du diclofénac.

Espèce	Groupe	Durée/Effet ciblé	Test	Diclofénac mg/l	Sources
<i>Vibrio fischeri</i>	Bactérie	15 min	CE50	9,70	Ra et al., 2008 et Farré et al.,1998 ; cités par Camacho-Muñoz et al., 2010
<i>Vibrio fischeri</i>	Bactérie	15 min ToxAlert 100@	CE50	13,5	Farré et al., 2001
<i>Vibrio fischeri</i>	Bactérie	Microtox	CE50	13,7	Farré et al., 2001 ; cité par Carlsson et al., 2006
<i>Vibrio fischeri</i>	Bactérie	Microtox	CE50	27,8	Schmidt et al., 2011
<i>D. subspicatus</i>	Algue	72 h	CE50	72 (sel de sodium)	Cleuvers, 2003 ; cité par Carlsson et al., 2006
<i>D. subspicatus</i>	Algue	72 h	CE5	72,9	Cleuvers, 2004 ; cité par Carlsson et al., 2006
<i>D. subspicatus</i>	Algue	72 h	CE50	342,2	Cleuvers, 2004 ; cité par Pounds et al., 2008
<i>S. costatum</i>	Algue		CL50	27,8	Schmidt et al., 2011
<i>Daphnia Magna</i>	Crustacé	48 h	CE50	224,3	Ferrari et al., 2003 ; cités par Carlsson et al., 2006
<i>Daphnia Magna</i>	Crustacé	48 h	CE50	22,4	Ferrari et al., 2004 ; cités par Camacho-Muñoz et al., 2010
<i>Daphnia Magna</i>	Crustacé	48 h	CE50	68,2 (sel de sodium)	Cleuvers, 2003 ; cités par Carlsson et al., 2006
<i>C. Dubia</i>	Crustacé	48 h	CE50	22,7	Ferrari et al., 2003 ; cités par Carlsson et al., 2006
<i>Tisbe battagliai</i>	Invertébré		CL50	5,0	Schmidt et al., 2011

Chapitre2 : Données de base les anti-inflammatoires (diclofénac)

<i>Oryzias latipes</i>	Poisson	96 h	CL50	0,480 ± 0,050	Dietrich et Priets, 1999 ; cités par Saravanan et al., 2011
<i>Oryzias latipes</i>	Poisson	96 h	CE50	0,090 ± 0,020	Dietrich et Priets, 1999 ; cités par Saravanan et al., 2011
<i>Oryzias latipes</i>	Poisson		CE50	1	Nassef et al., 2010

2.8.2 Toxicité chronique du diclofénac

La toxicité chronique (ou à long terme) est caractérisée par l'apparition d'effets indésirables, suite à l'administration répétée d'un polluant durant une longue période (Van Damme, 2011). La quantité de substance qui induit une toxicité chronique est généralement faible ou très faible et les effets se manifestent longtemps après le début de l'intoxication (ibid). Pour l'étude des résidus de médicaments se trouvant de manière continue à très faibles concentrations dans le milieu aquatique, les essais de toxicité chronique seront plus appropriés et plus utiles que les tests de toxicité aiguë. Ainsi, les concentrations détectées dans le milieu aquatique sont plus proches des concentrations de toxicité chronique. Les tests de toxicité chronique devraient idéalement couvrir au moins deux tiers de l'espérance de vie de l'organisme étudié (Laskowski, 2001 ; cité par Ferrari et al., 2003). Il est également intéressant d'inclure des essais multi-générationnels (Villaroel et al., 2000 ; cités par Ferrari et al., 2003). Les essais multi-générationnels ont pour objectif d'observer les effets sur la reproduction (AnP, 2008), l'acquisition de tolérances et/ou d'adaptations (Parisot, 2012).

Pour le diclofénac, la NOEC18 (No observed effect concentration) chez le crustacé *Ceriodaphnia dubia* est estimée à 10 mg/l. Chez le rotifère *Brachionus calyciflorus*, elle est de 12,5 mg/l (Ferrari et al., 2004 ; cités par Christensen et al., 2009). Chez les plantes aquatiques, les espèce *L. minor* et *L. gibba* se montrent peu sensibles aux AINS (Brausch et al., 2012). En effet, la croissance de *L. minor* après 7 jours d'exposition au diclofénac et à l'ibuprofène indique des valeurs respectives de CE50 de 7,5 et 22 mg/l (Clevers, 2003 ; cité par Brausch et al., 2012).

Le diclofénac, de la même manière que d'autres AINS, peut provoquer des affections du rein chez les mammifères (Revai et Harnos, 1999, Manocha et Venkataraman, 2000, Hoeger et al., 2005 et Schmitt et al., 2010 ; cités par Brausch et al., 2012). Fent (2008) signale la dépréciation de la fonction rénale et des branchies après l'exposition à long terme chez la truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*) (Fent, 2008). Concrètement suite à une exposition de 1 µg/l de diclofénac pendant 21 jours, une nécrose rénale est observée (Mehinto et al., 2010; cités par Brausch et al., 2012). Aussi, des effets histopathologiques ont été démontrés après 28 jours d'exposition, en produisant des lésions rénales et des altérations dans

les branchies avec une LOEC de 5 µg/l (Schwaiger et al., 2004; cités par Fent et al., 2006). De plus, des effets subcellulaires se produisent à 1 µg/l (Triebkorn et al., 2004 ; cités par Fent et al., 2006)(**Rivera ,2012**).

2.8.3 Bioaccumulation

Les organismes sont susceptibles de concentrer les polluants dans leurs tissus. Ce sont les molécules lipophiles qui ont la plus forte tendance à s'accumuler dans les organismes (Casellas et al., 2010). Les logKow du diclofénac et de l'ibuprofène sont supérieurs à 3, ce qui indiquerait un certain potentiel de bioaccumulation (Carlsson et al., 2006). En revanche, en tenant compte la nature ionique de nos médicaments cibles, nous utiliserons le logD à la place du logKow. Le logD est beaucoup plus faible, et indique que nos substances cibles ne sont pas bioconcentrées de manière significative (**Rivera ,2012**).

2.9 Conclusion

Le diclofénac est considéré comme l'un des anti-inflammatoire non stéroïdien le plus consommé au niveau mondial, il est également détecté dans tous les compartiments du milieu aquatique. La toxicité de ce médicament pour les poissons, les vautours et les phytoplanctons a été mise en évidence via des multiples recherches. La nécessité de l'élimination du diclofénac du milieu aqueux s'avère indispensable afin de protéger l'écosystème et préserver la santé publique.

PARTIE EXPERIMENTALE

Chapitre3 :

matériels et méthodes

3.1 Introduction

Les procédés d'oxydation avancée sont destinés pour l'élimination d'une large gamme de polluants organiques dont la fiabilité des résultats obtenus est étroitement liée à la méthodologie expérimentale suivie. Cette dernière dépend de la technique de traitement choisie, de la précision des outils et des appareillages analytiques disponibles, de la qualité des produits chimiques utilisés ainsi que du comportement et de la vigilance du laborantin avant, en cours et après les essais expérimentaux effectués.

Le présent chapitre va exposer le protocole expérimentale suivie pour l'abattement du diclofénac par l'oxydation avancé fenton en milieu aqueux. .

3.2 Produits chimiques et préparation des solutions

Les produits chimiques nécessaires pour la réalisation des essais expérimentaux de l'abattement du diclofénac par l'oxydation Fenton sont commercialisés sous forme liquide ou solide tels que :

- **Le diclofénac** : C'est un anti-inflammatoire non stéroïdiens commercialisé sous forme de comprimés de 75 mg et fabriqué par BIOPHARM. Les principales caractéristiques du diclofénac de sodium sont représentées dans le tableau 8 (figure 5). Préparée à une concentration de 750 mg/l, la solution mère du diclofénac est employée pour la préparation des solutions filles pour le tracé de la courbe d'étalonnage ainsi que pour les différents essais de notre étude.
- **Le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2)** : L'oxydant utilisé au cours de notre étude est le peroxyde d'hydrogène commercialisé par la société IKLILAB sous forme liquide concentré avec un pourcentage volumique de 30% (figure 6).
- **Sulfate de fer ($FeSO_4, 7H_2O$)** : c'est le catalyseur utilisé pour l'oxydation du diclofénac par la réaction fenton. La solution mère de sulfate de fer est de 1 g/l après avoir dissous la quantité nécessaire dans 1 L d'eau distillée préchauffée à 30°C.
- **Solution de Na OH et l'acide chlorhydrique** : Ces deux solutions sont utilisées à 1 et 0,1 N pour ajuster le pH du milieu aqueux.



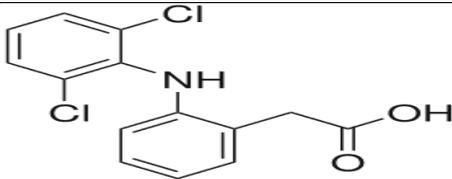
Figure 5 : Diclofenac



Figure 6: Eau oxygénée

Tableau 8: Caractéristiques physicochimiques de diclofenac sodium

(source : <https://fr.Wikipedia.org>)

Classe thérapeutique	anti-inflammatoires
Famille	d'acide benzène-acétique
Structure chimique	
Formule chimique	$C_{14}H_{11}Cl_2NO_2$
Masse molaire (g/mole)	$296,149 \pm 0,017$ g/mol
PKa	4.15
Point de fusion	284.0°C
Logk _{ow}	4.51
LogD	1.90
longueur d'onde	276 nm
Solubilité dans l'eau	2,37 mg/l en eau à 25°C

3.3 Matériels utilisés

Afin d'effectuer l'étude expérimentale de l'oxydation du diclofénac par la réaction Fenton, différents dispositifs ont été utilisés dont les principaux sont :<

- Agitateurs magnétiques (figure 7) ;

Chapitre 3 : matériels et méthodes

- pH-mètre (figure 8) ;
- Dispositifs de filtration sous vide (figure 9) ;
- Spectrophotomètre de type **photoLab7600UV-VIS** (figure 10) ;
- verrerie (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) (figure11).
- Balance de précision (figure12) ;



Figure 7: Agitateur magnétique



Figure 8 : pH-mètre



Figure 9 : Dispositifs de filtration sous vide



Figure 10: Spectrophotomètre



Figure 11 : Verrerie



Figure 12 : Balance de précision

3.4 Milieu de dilution

Le milieu de dilution utilisé au cours de nos expériences est l'eau distillée caractérisée par un pH de 4.68 et une conductivité de 12 $\mu\text{s}/\text{m}$.

3.5 Dosage du diclofénac

Le dosage du diclofénac que ce soit pour les solutions étalons ou pour les échantillons prélevés après traitement d'oxydation, est effectué à l'aide un spectrophotomètre de type **photoLab7600UV-VIS** à une longueur d'onde de 276 nm. Les teneurs résiduelles en anti-inflammatoire sont déduites à partir des courbes d'étalonnage établies quotidiennement (figure 13).

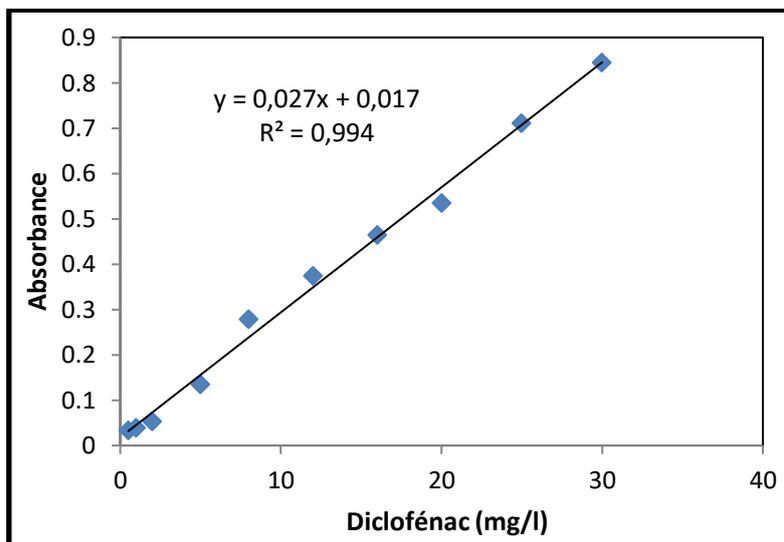


Figure 13: Courbe d'étalonnage du diclofénac

3.6 Description des essais d'oxydation du diclofénac

Les essais d'oxydation avancée Fenton du diclofénac ont été effectués sur des solutions synthétiques d'eau distillée ajustées à un pH bien déterminé puis dopées en diclofénac à une teneur bien précise. L'ensemble est enrichi en fer ferreux et en peroxyde d'hydrogène respectivement et maintenu sous agitation pour une durée de temps bien précise. Afin de déterminer les teneurs résiduelles en diclofénac en fin d'essais, des échantillons ont été prélevés, filtrés sous vide puis dosés par spectrophotométrie.

L'efficacité de l'oxydation Fenton pour l'élimination du diclofénac a été mise en évidence tout en variant des paramètres opératoires à savoir le temps d'agitation, le pH, la dose du fer, la concentration initiale en peroxyde d'hydrogène ainsi que la teneur initiale en diclofénac tableau 9.

Tableau 9 : Variation des paramètres réactionnels.

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

3.7 Conclusion

La mise en œuvre de l'étude expérimentale de l'élimination du diclofénac par le procédé Fenton a nécessité de matériels bien précis, des produits chimiques bien déterminés ainsi que des conditions opératoires bien spécifiques. Les outputs acquis vont être l'objet des discussions et des interprétations qui vont confirmer ou démentir l'importance de l'oxydation avancée Fenton pour l'élimination du diclofénac en milieux aqueux.

Chapiter4 :
Résultats et discussion

4.1 Introduction

Les essais expérimentaux effectués pour l'élimination du diclofénac par l'oxydation avancée Fenton ont aboutit à des résultats dont la présentation, les discussions et les interprétations nécessitent une attention particulière afin d'illustrer la crédibilité des outputs acquis ainsi que de faire apparaître l'importance du procédé de traitement choisi.

Le présent chapitre exposera les principaux résultats établis au cours au cours de l'étude expérimentale.

4.2 Elimination du diclofénac par l'oxydation avancée fenton en eau distillée

4.2.1 Effet du temps de contact sur l'élimination du diclofénac par l'oxydation Fenton

Dans le but d'examiner l'influence du temps de contact sur l'élimination du diclofénac par la réaction fenton, nos essais ont été portés sur des solutions synthétiques d'eau distillée acidifiée (pH=3), dopées en diclofénac à 20 mg/l, puis enrichies en ions ferreux à 5 mg/l et en eau oxygénée avec 200 mg/l. Les résultats obtenus sont présentés sur la figure 14.

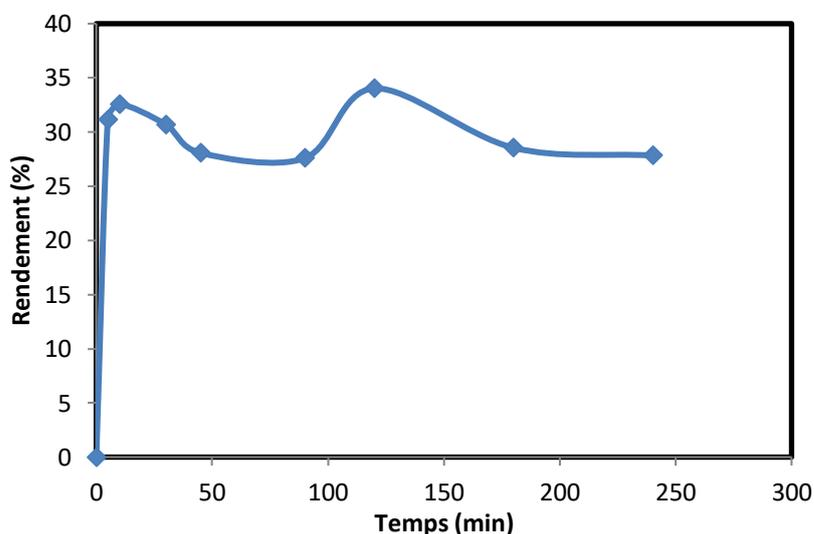


Figure14 : Effet du temps de contact sur l'élimination du diclofénac en eau distillée

[diclofénac]=20mg/l,[Fe²⁺]=5mg/l,[H₂O₂]=200mg/l, pH=3.

La courbe présentée sur la figure 14 montre que le diclofénac est faiblement éliminé par l'oxydation Fenton avec un rendement maximal estimé à 34%. Il apparaît également que l'anti-inflammatoire étudié est rapidement oxydé dès les dix premières minutes et que son abattement augmente avec l'accroissement du temps de contact.

L'élimination rapide du diclofénac observée est expliquée par la réaction du substance médicamenteuse avec des radicaux hydroxyles générés par l'oxydation du fer ferreux avec le peroxyde d'hydrogène qui constitue l'étape limitante dans l'oxydation de la plupart des composés organiques (Merouani, 2011) selon la réaction suivant :

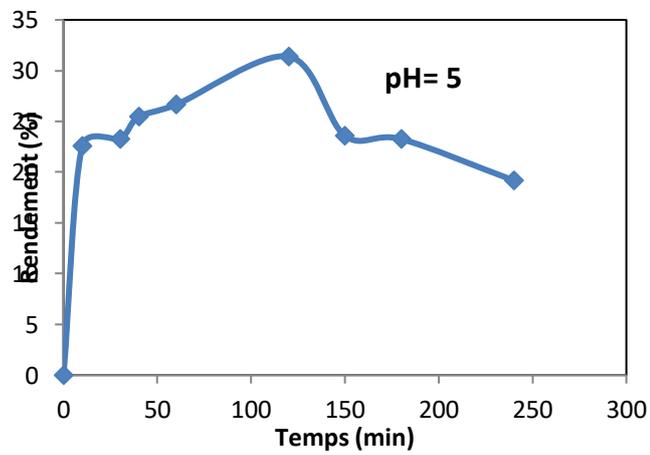
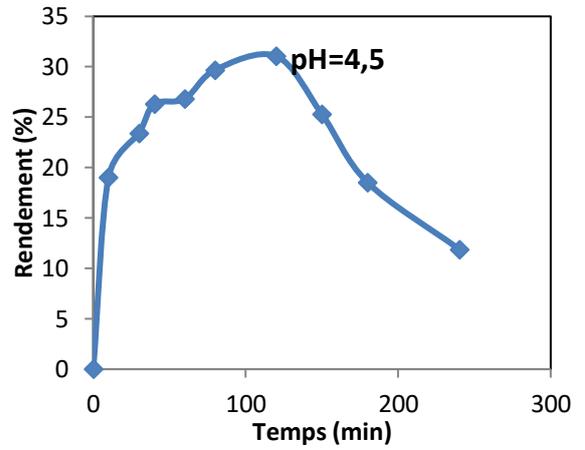
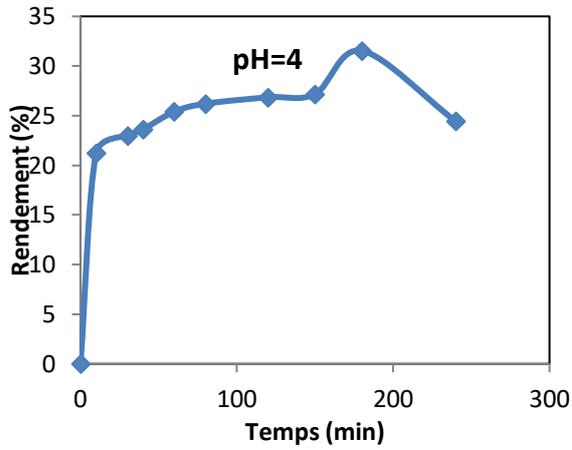
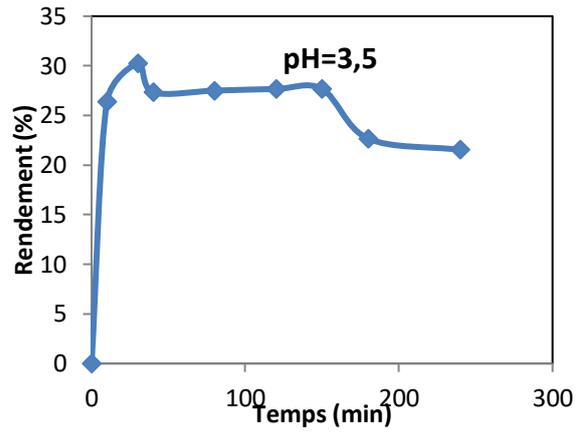
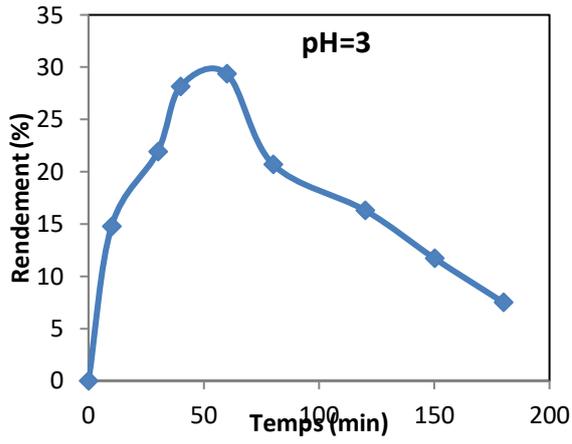


Une fois formé, le fer ferrique va régénérer le fer ferreux pour produire les radicaux hydroxyles et ainsi de suite. Cependant, l'élimination limitée du diclofénac peut s'expliquer par la présence du groupement fonctionnel COOH. D'après la littérature, il apparaît que les radicaux OH• présentent plus d'affinité pour les composés aromatiques porteurs de groupements activants (-OH, -CH₃) que sur ceux substitués par des groupements désactivants (-NO₂, -COOH) (Haddo, 2010). Lahiouel et al (2018) en étudiant l'oxydation du paracétamol par la réaction Fenton ont abouti à des rendements d'élimination très satisfaisants (70%) en raison de la présence du groupement activant hydroxyle OH.

4.2.2 Influence du pH

L'évolution des rendements d'élimination du diclofénac par l'oxydation Fenton en fonction du pH est exposée sur les figures 15. Pour ce faire, les essais expérimentaux ont été effectués sur des solutions synthétiques d'eau distillée contenant une concentration en anti-inflammatoire de 20 mg/l, une dose du peroxyde d'hydrogène de 200 mg/l et une teneur en fer de 5 mg/l pour des valeurs du pH comprises entre 2 et 5.

Chapiter4 : Résultats et discussion



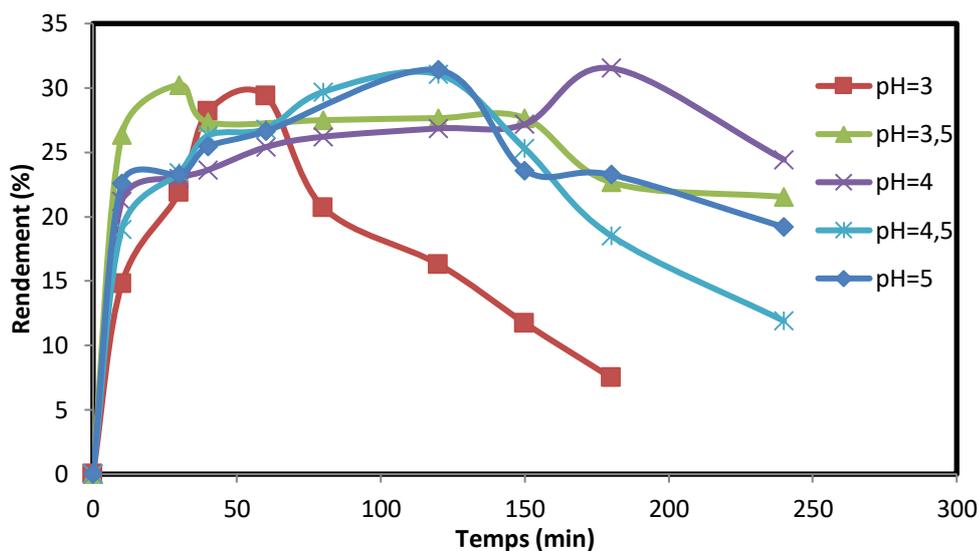


Figure 15: Evolution des rendements d'élimination du diclofenac par la réaction fenton en fonction du pH du milieu ,[dicl]=20mg/l, [H₂O₂] = 200 mg/l, [Fe²⁺]= 5 mg/l.

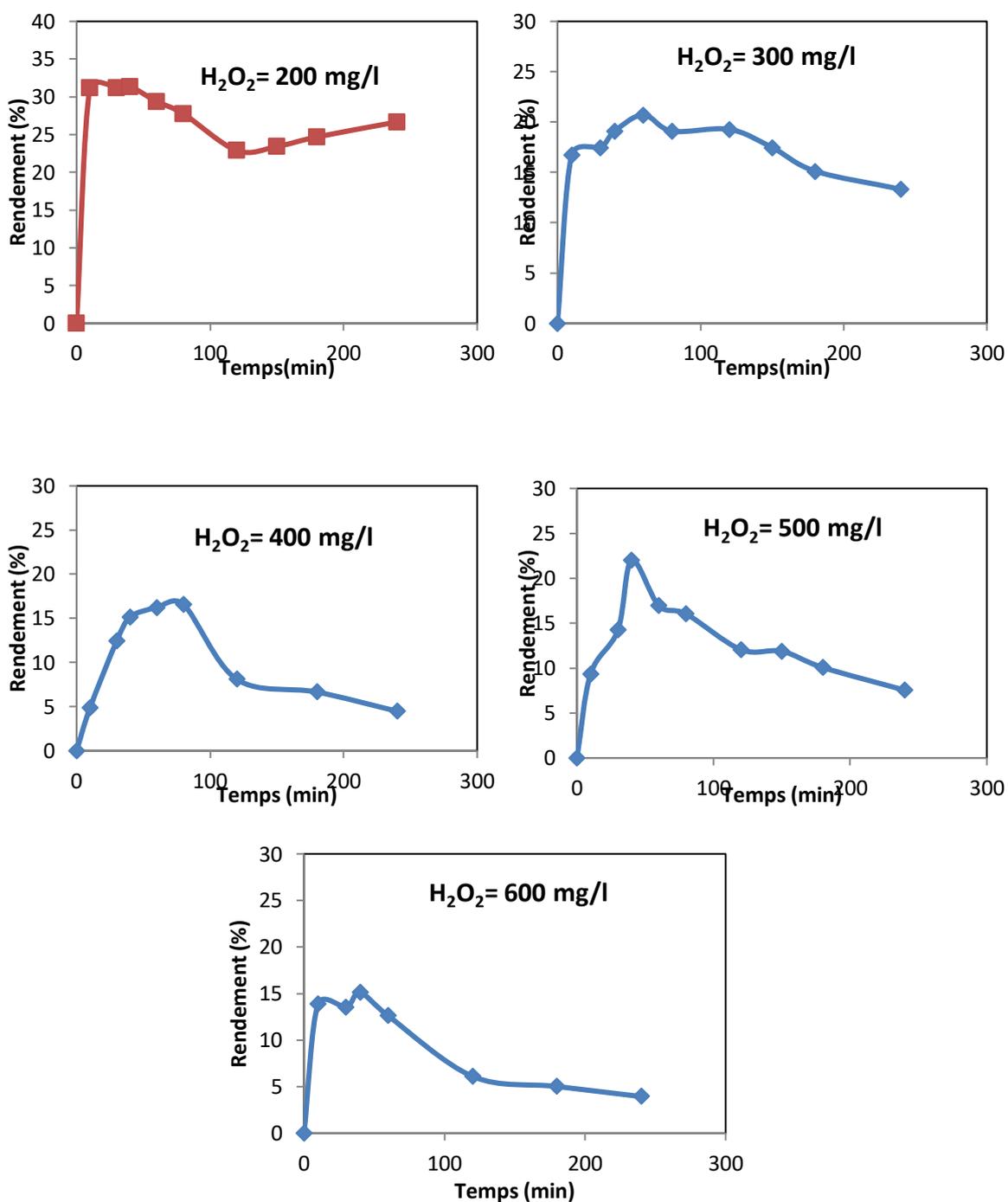
En examinant la figure 15, nous pouvons remarquer qu'à pH varie entre 3 et 5 les rendements maxima de l'abattement du diclofénac sont presque semblables ne dépassant pas 31%. Cependant, Aucune élimination n'a été enregistrée à pH inférieur à 3 (à 2 et 2,5).

Le pH du milieu est un paramètre clé dans l'efficacité des procédés de traitement notamment celui de l'oxydation Fenton car il conditionne la disponibilité des ions Fe²⁺ libres. De nombreux travaux sur les procédés fenton ont montré que le pH doit être compris entre 2 et 4 pour une dégradation optimale des polluants organiques (Huang, 1996 ; Velichkova, 2014 ; Ustun Odabasi et Buyukgungor, 2017). Nos résultats sont adéquats avec les données bibliographiques pour l'élimination du diclofénac.

Pour un pH inférieur à 2, les ions ferreux sont très rapidement oxydés par H₂O₂ et par la suite diminuer l'efficacité de la réaction via la formation des complexes ferreux ou par piégeage des radicaux hydroxyles (Edelahi, 2005). Au-delà de pH = 4, les ions ferriques précipitent sous forme d'hydroxyde ferrique, Fe(OH)₃ et résulte par conséquent la régénération de Fe²⁺ (Bousnoubra, 2017).

4.2.3 Influence de la teneur en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2)

L'influence de la teneur en peroxyde d'hydrogène sur la dégradation du diclofénac par la réaction fenton a été suivie sur des solutions synthétiques d'eau distillée à un pH ajusté à 3, dopées en anti-inflammatoire à 20 mg/l, puis enrichies en ions ferreux à 5 mg/l. Des doses croissantes (de 200 à 600 mg/l) de l'eau oxygénée ont été ajoutées aux solutions préparées. L'ensemble des résultats acquis font l'objet la figure 16.



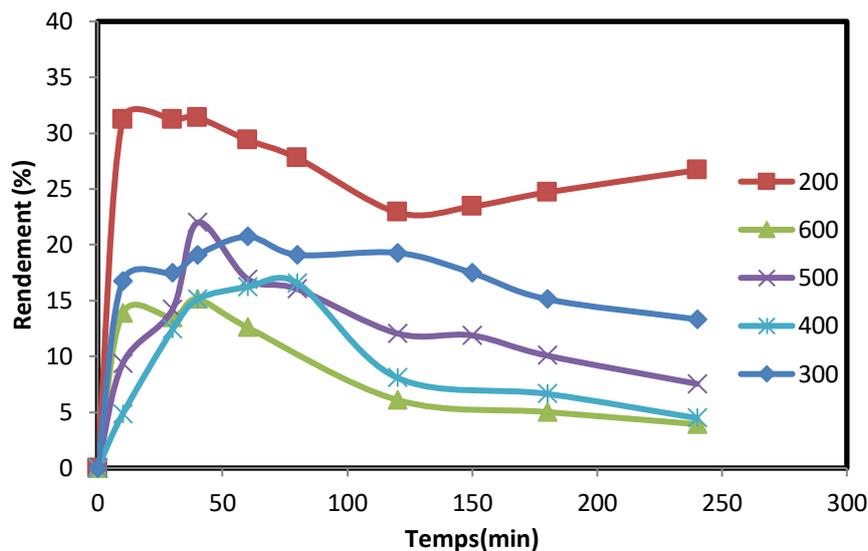


Figure 16 : Evolution des rendements d'élimination du diclofenac par la réaction fenton en fonction de la dose de H₂O₂. [dicl]=20 mg/l, [Fe²⁺]= 5 mg/l, pH= 3 .

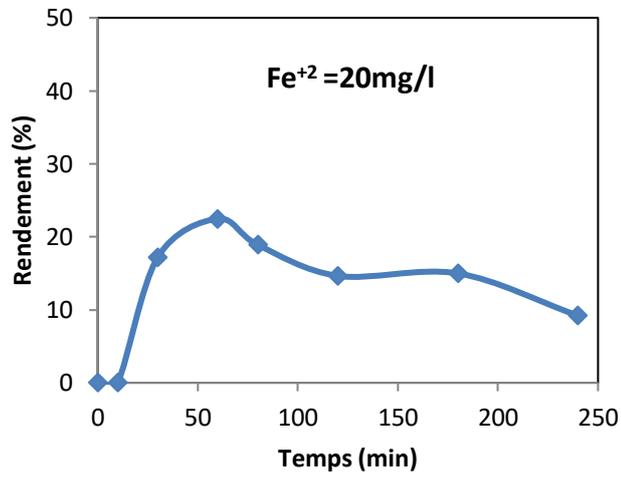
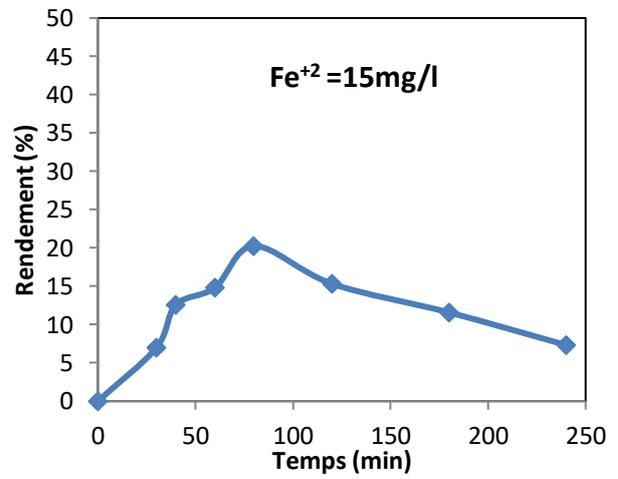
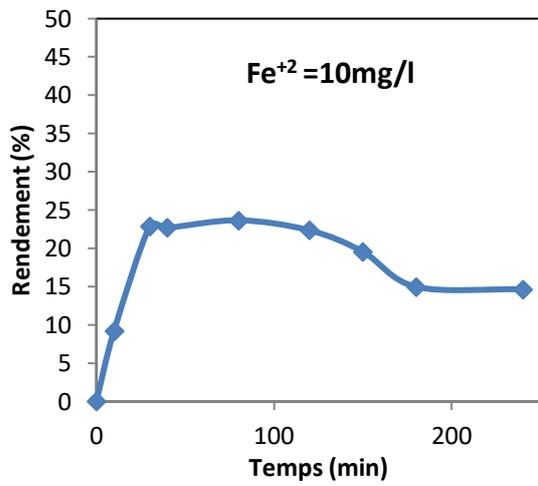
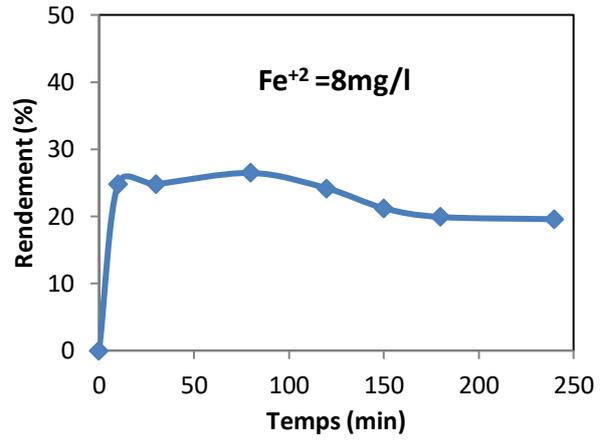
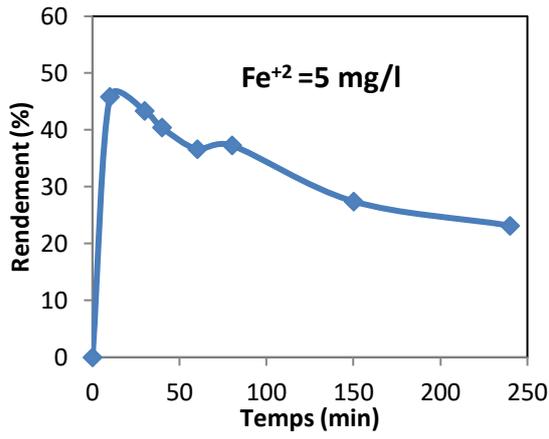
Les résultats rapportés sur la figure 16 ont mis en évidence que les rendements d'abattement du diclofenac sont inversement proportionnels à l'accroissement de la teneur en peroxyde d'hydrogène. La dose optimale d'oxydant est estimée à 200 mg/l pour un rendement d'élimination de 31,37%. Il apparaît également que la concentration maximale en substance médicamenteuse est éliminée durant la première heure de réaction.

Les résultats enregistrés au cours de nos essais expérimentaux, s'accordent parfaitement avec les études antérieures (Ustun Odabasi et Buyukgungor, 2017 ; Haddo, 2010) qui ont signalé que la concentration de peroxyde d'hydrogène joue un rôle important dans l'efficacité du procédé fenton pour l'élimination des composés organiques. Ils ont également conclu qu'une concentration trop faible (≤ 200 mg/l pour notre cas) conduit à une réduction de la vitesse de réaction et une concentration trop élevée (> 200 mg/l pour notre étude) conduit les radicaux hydroxyles à réagir préférentiellement avec H₂O₂ plutôt qu'avec le polluant.

4.2.4 Effet de la teneur en ions du fer

L'effet de la concentration en fer ferreux (Fe²⁺) sur l'oxydation du diclofenac par la réaction fenton a été réalisé sur des solutions synthétiques d'eau distillée dopées en composé pharmaceutique à 20 mg/l en ajoutant une dose de H₂O₂ à 200 mg/l à pH ajusté à 3. Les teneurs en fer ferreux sont introduites d'une manière croissante de 5 à 20 mg/l. L'ensemble des résultats obtenus sont exposés sur la figure 17.

Chapiter4 : Résultats et discussion



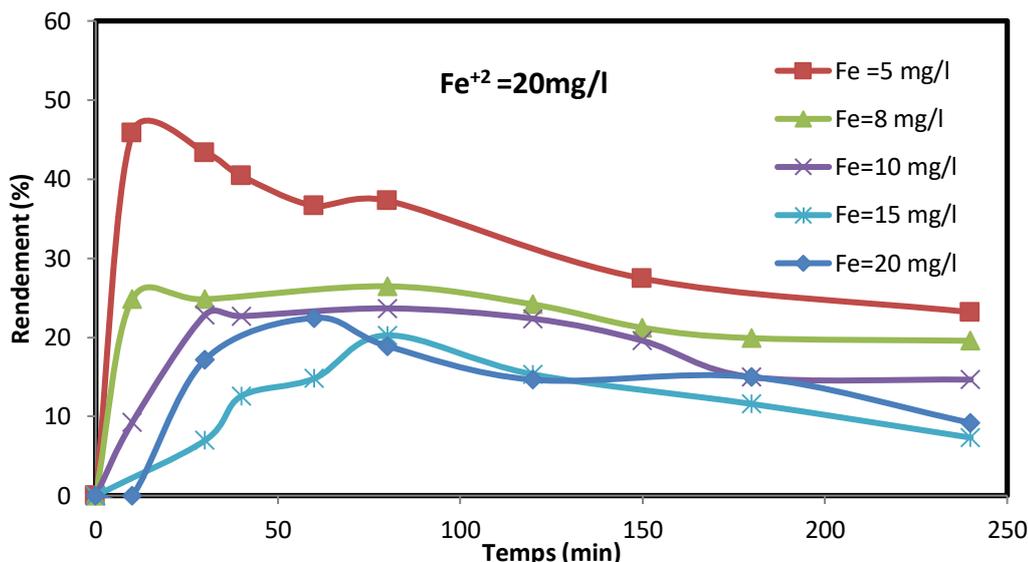


Figure 17: Evolution des rendements d'élimination du diclofenac par la réaction fenton en fonction de la teneur en fer, [dicl]=20 mg/l, [H₂O₂] = 200 mg/l, pH=3.

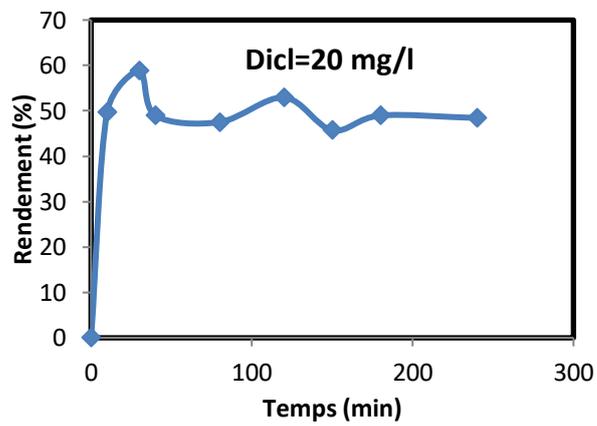
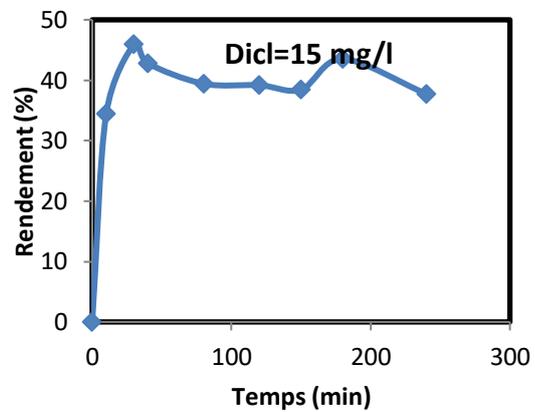
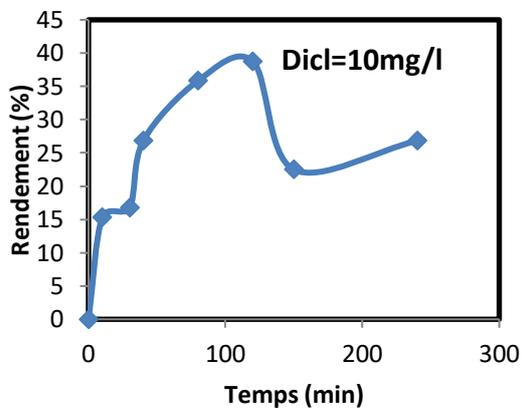
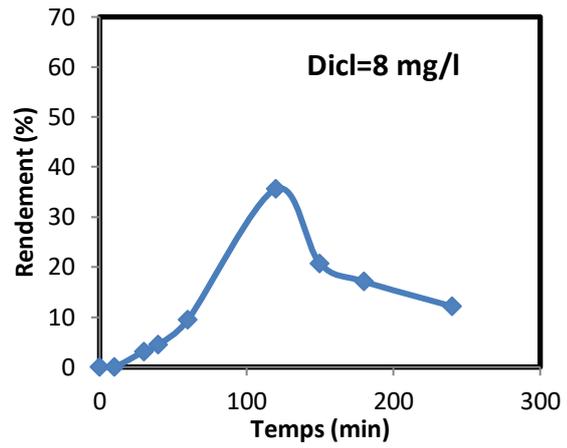
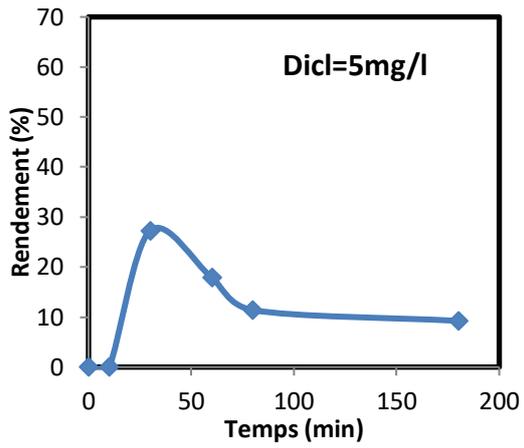
Les courbes schématisées sur la figure 17 illustrent que la dose optimale du fer ferreux est égale à 5 mg/l qui correspond à pourcentage d'abattement estimée à 45,8% durant les dix premières minutes. Nous remarquons que la réduction du diclofénac décroît avec l'augmentation de la teneur en fer ferreux et cette décroissance continue durant le temps de contact.

Diverses études ont abordé l'influence de la teneur en catalyseur et ont confirmé que l'efficacité de l'oxydation fenton est conditionnée par la présence d'un catalyseur qui est le fer ferreux dont le rôle est la production des radicaux hydroxyles qui agissent sur les composés organiques (Oturant, 1999 ; Kavitha et Palanivelu 2005). Un excès en fer ferreux durant la réaction fenton a pour conséquence une diminution de l'efficacité du procédé due à la réaction parasite entre les radicaux hydroxyles et les ions du fer ferreux (Oturant et al, 1999),

4.2.5 Effet de la concentration initiale en diclofénac

Afin d'examiner l'influence de la teneur initiale en anti-inflammatoire sur l'oxydation du diclofénac par la réaction fenton, nos essais ont été effectués sur des solutions synthétiques d'eau distillée acidifiées à pH= 3 puis dopées en composé pharmaceutique à des doses croissantes de 5 à 20 mg/l. Pour chaque dose, on ajoute une dose de H₂O₂ à 200 mg/l et une teneur en fer ferreux de 5 mg/l. Les outputs acquis sont présentés sur la figure 18.

Chapiter4 : Résultats et discussion



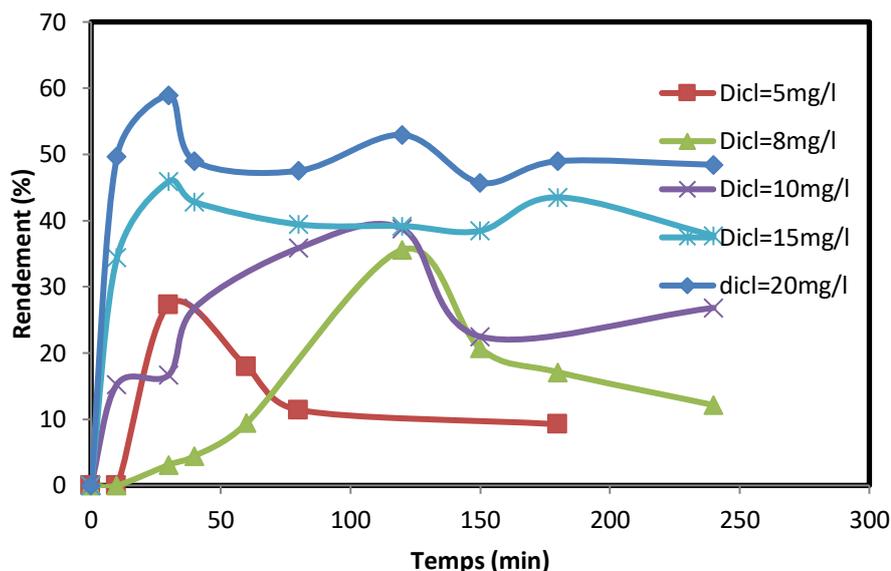


Figure 18: Evolution des rendements d'élimination du diclofenac par la réaction fenton en fonction de la concentration initiale en diclofenac. $[Fe^{2+}] = 5 \text{ mg/l}$, $pH = 3$, $[H_2O_2] = 200 \text{ mg/l}$.

En examinant la figure 18, nous pouvons déceler que les meilleurs rendements d'élimination du diclofenac sont obtenus pour de forte teneurs en diclofenac (la meilleure élimination 52,9% est acquis pour une dose de 20 mg/l). des faibles teneurs en anti-inflammatoire donnet des faibles rendements d'abattement.

4.3 Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons présenté les résultats expérimentaux obtenus au cours de l'oxydation du diclofenac par la réaction Fenton en solutions synthétiques d'eau distillée. Les outputs établis ont montré que le diclofenac est faiblement éliminé par la réaction Fenton (meilleur rendement d'abattement est de 31%). Le milieu acide est indispensable pour la réaction avec un optimum du pH variant de 3 à 5, un milieu très acide est à déconseiller. Les doses optimales en oxydant et en catalyseur sont respectivement 200 mg/l et 5 mg/l. La meilleure élimination du produit pharmaceutique est atteinte pour de fortes teneurs en diclofenac.

Conclusion générale

Conclusion générale

Conclusion générale

Les résidus pharmaceutiques ont été détectés pratiquement dans tous les compartiments aquatiques à des teneurs assez faibles dont la toxicité chronique pour l'écosystème a été confirmée par plusieurs études. Le Diclofénac est l'anti-inflammatoire le plus consommé et le plus détecté. Ces effets néfastes pour les espèces aquatiques ont été mis en évidence via divers chercheurs.

Notre étude a consisté d'examiner l'oxydation du diclofénac par la réaction Fenton en milieu aqueux. La partie bibliographique a regroupé des données de base sur les procédés d'oxydation avancée en particulier l'oxydation par la réaction Fenton ainsi que des généralités sur le diclofénac, ses caractéristiques physicochimiques, sa présence dans l'environnement, sa toxicité et les procédés de son élimination. L'étude expérimentale a comporté la méthodologie pratique suivie en plus l'ensemble des résultats obtenus au cours des essais d'abattement de l'anti-inflammatoire étudié.

Les résultats acquis ont mis en évidence que :

- Le diclofénac est faiblement éliminé par la réaction Fenton avec un meilleur rendement d'abattement de 31% et la meilleure élimination est obtenue des premières minutes de contact ;
- L'acidité du milieu apparaît comme un facteur limitant avec une plage de pH variant entre 3 et 5. Un pH très acide (<3) semble inefficace ;
- La dose optimale en peroxyde d'hydrogène est estimée à 200 mg/l. Une dose supérieure va inhiber le processus d'oxydation ;
- L'optimisation de la dose du fer ferreux a abouti à une valeur de 5 mg/l. Une teneur plus forte peut freiner l'abattement du diclofénac ;
- L'oxydation fenton pour des faibles concentrations du diclofénac apparaît comme peu efficace.

- **Abdelli** S, Boussaid, L., « Essai d'analyse de la consommation de médicaments génériques en Algérie. Cas de la wilaya de Béjaïa: enquête auprès des ménages, des médecins et des pharmaciens de la ville de Béjaïa»; master en sciences: Economie de santé, Université Abderrahmane mira de Bejaia, 2013.
- **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.
- **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.
- **Aminot** Y., « Etude de l'impact des effluents urbains sur la qualité des eaux de la Garonne estuarienne: application aux composés pharmaceutiques et aux filtres UV »; pour obtenir le Grade de docteur :chimie analytique et environnement, l'université Bordeaux1, 2013.
- **Andreozzi**, R. et al., «Pharmaceuticals in STP effluents and the ir solar photo degradation in aquatic environment»; *Chemosphere*, 50, pp.1319-30, 2003.
- **Banks** AT, Zimmerman HJ, Ishak KG, and Harter JG., «Diclofenac-associated hepatotoxicity»; analysis of 180 cases reported to the Food and Drug Administration as adverse reactions. *Hepatology* **22**:820–827,1995.
- **Boelsterli** UA., « Diclofenac-induced liver injury: a paradigm of idiosyncratic drug toxicity» ; *Toxicol Appl Pharmacol* **192**:307–322 , 2003.
- **Bouanimba** N., «Étude comparative de la dégradation photochimique et photo catalytique de quatre colorants: Impact de la structure chimique et corrélation entre l'adsorption et l'activité photo catalytique de TiO₂ » Thèse de Doctorat, Université de Constantine 1, 2014.
- **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.

- **Bouvier M.** et al., « Médicament et environnement: La régulation du médicament visà- vis du risque environnemental» ;(Rapport n°- 007058-01 du Conseil général de l'Environnement et du Développement durable)., La Défense (France),2010 . En ligne: http://www.cgedd.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/007058-01_rapport_cle2ef48b.pdf. Consulté le 19 décembre 2011.
- **Boxall, A.B.A.** et Ericson, J.F., « Environmental Fate of Human Pharmaceuticals » In B.W. Brooks & D. B. Huggett, eds. *Human Pharmaceuticals in the Environment: Current and Future Perspectives*. New York: Springer, pp. 63 - 83, 2012.
- **Buyukgungor H** et Ustun Odabasi **S.**, « Removal of diclofenac in drinking water with fenton process»; University, Environmental Engineering Department, Atakum, Samsun 55200, Turkey,58: 41-46, 2017.
- **Brausch, J.M.** «Reviews of Environmental Contamination and Toxicology». Volume 218. In D. M. Whitacre, ed. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*. Boston: Springer, pp. 1-99,2012.
- **Brillas, E.**, Sirès, I., Oturan, M. A., «Electro-Fenton process and related electrochemical technologies based on Fenton's reaction chemistry»; *Chemical Reviews*, 6570-6631, (109), 2009.
- **Blieffert, C.**, Perraud, R., *Chimie de l'environnement, air, eau, sols, déchets*. Paris: Editions De Boek Université Paris, p. 102-477,2001.
- **Casellas, C.**, Résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine: Volet « Méthodologie générale d'évaluation de l'exposition de l'Homme aux résidus de médicaments via l'eau destinée à la consommation humaine».AFSSA, 2010. En ligne: http://www.cpepesc.org/IMG/pdf/EAUX-Ra-MedicamentsEauxMethodo_1_.pdf. Consulté le 9 avril 2012.
- **Carlsson C.**, Johansson G., Alvan et al. 2006. Are pharmaceuticals potent environmental pollutants? Part I: Environmental risk assessments of selected active pharmaceutical ingredients. *Sci Tot Environ* 364:67-87.
- **Cunningham, V.L.**, «Special Characteristics of Pharmaceuticals Related to Environmental Fate»; Chapter 2. In K. Kümmerer, ed. *Pharmaceuticals in the Environment. Sources, Fate, Effects and Risks*. pp. 23 – 34, 2008.
- **Celiz, M.D.**, Tso, J., Aga, D.S., «Pharmaceutical metabolites in the environment: analytical challenges and ecological risks»; *Environ. Toxicol. Chem.* 28, 2473 ,2009.

- **Collette-Bregand M**, James A, Munshy c, Bocquene G., «contamination des milieux aquatiques par les substances pharmaceutiques cosmétiques» ; Direction Centre de Nantes; Biogéochimie et Ecotoxicologie Cellule ARC ; 2009.
- **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.
- **Dagnac T.**, Bristeau S., Coton C., Leroy C., Fleury N. and Jeannot R., « Analyse de polluants organiques et organométalliques dans l'environnement». *Rapport final BRGM/RP-53749-FR*. Etude réalisée dans le cadre de la convention Région Centre et BRGM, pages 20-28, février 2005.
- **Deblonde T.**, « Evaluation des risques sanitaires de la consommation d'eaux potentiellement chargés en résidus de médicaments anticancéreux»; Thèse Présentée en vue de l'obtention du titre de Docteur: ecotoxicologie, biodiversité, écosystèmes, l'université de Lorraine, 2013.
- **Dirany A.**, «Etudes cinétique et mécanistique d'oxydation/minéralisation des antibiotiques sulfaméthoxazole (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.
- **Djakaou I-S.**, « Elimination de solutés organiques polluants d'effluents liquides par plasma non thermique : comparaison des processus mis en jeu à l'interface liquide-plasma dans les procédés Glidarc et DBD » ; thèse de doctorat: Génie des procédés et hautes technologies, l'université pierre et marie curie -Paris VI, 2012.
- **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.
- **Fent, K.**, «Ecotoxicology of human pharmaceuticals» *Aquatic toxicology*, 76, pp. 122-59, 2006.
- **Ferrari, B.**, «Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated Waste waters»; study of carbamazepine, clofibrac acid, and diclofenac»; *Ecotoxicology and environmental safety*, 55, pp.359 – 370, 2003.
- **Gartiser, St.**, Brinkler, L., Erbe, T., Kümmerer, K., Willmund, R., «Contamination of hospital wastewater with hazardous compounds as defined by 7a WHG»; *Acta hydrochimica et Hydrobiologica*, 24, 90-97, 1996.

- **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.
- **Heberer, T.**, «Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment»; a review of recent research data. *Toxicology letters*, 131, pp.5-17, 2002.
- **Halling-Sørensen, B.**, Nors Nielsen, S., Lankzy, P. F., Ingerslev, F., Holten Lutzhoft, H. C., Jorgensen, S. E., «Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment»; – A review. *Chemosphere*, 357-393 (36) 1998.
- **HSDB.**, «Hazardous Substances Data Bank»; dernière modification le 10 décembre 2012. En ligne: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> Base de données consulté le 4 juillet 2012.
- **INERIS.**, «Données technico-économiques sur les substances chimiques en France: Diclofenac», p57, 2011. En ligne: <http://www.ineris.fr/substances/fr/substance/2909> Consulté le 30 juillet 2012.
- **Jouaud, D.**, « Quels traitements subissent les eaux usées pour être réintroduites dans le milieu naturel avant d'être consommées? > II - LA POTABILISATION DE L'EAU» 2012. En ligne: <http://tpe-jouaud-protain-ribac.e-monsite.com/pages/ii-la-potabilisation-de-leau.html> Consulté le 6 août 2012.
- **Jones, O. A.**, Lester, J. N., Voulvoulis, N., «Pharmaceuticals: a threat to drinking water? *Trends in Biotechnology*», 163-167, (23)2005.
- **Jjemba, P.K.**, «Excretion and ecotoxicity of pharmaceutical and personal care products in the environment». *Ecotoxicology and environmental safety*, 63, pp.113-30, 2006.
- **Kavitha, V.**, Palanivelu, K., «Destruction of cresols by Fenton oxidation process»; *Water Research*, 3062-3072 , (39) 2005.
- **Kümmerer, K.**, « The presence of pharmaceuticals in the environment due to human use - present knowledge and future challenges»; *Journal of environmental management*, 90, pp.2354-66. DOI: 10.1016/j.jenvman.2009.01.023, 2009.
- **Kümmerer, K.**, Meyer, M., Steger-Hartmann, T., «Biodegradability of the anti tumour agent ifosfamide and its occurrence in hospital effluents and communal sewage»; *Water Research*, 2705-2710,(31) 1997.
- **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.
- **Kirhensteine, I.**, « Technical Support for the Impact Assessment of the Review of Priority Substances under Directive 2000/60/EC - Substance assessment»; Diclofénac, European Commission (DG Environment Unit D1), 2011. En ligne http://circa.europa.eu/Public/irc/env/wfd/library?l=/framework_directive/thematic_documents/priority_substances/supporting_substances/substance_impacts/diclofenacpdf/_EN_1.0_&a=d. Consulté le 27 juillet 2012.
- **Kovalova, L. et al.**, 2012. Hospital wastewater treatment by membrane bioreactor: performance and efficiency for organic micropollutant elimination. *Environmental science & technology*, 46, pp.1536–45.
- **Loos, R.**, «EU-wide survey of polar organic persistent pollutants in European river waters»; *Environmental pollution*, 157, pp.561-8, 2009.
- **Linàs, A.**, «Diclofenac solubility: independent determination of the intrinsic solubility of three crystal forms». *Journal of medicinal chemistry*, 50(5), pp.979–83, 2007.
- **Nassef, M.**, «Acute effects of triclosan, diclofenac and carbamazepine on feeding performance of Japanese medaka fish (*Oryzias latipes*)»; *Chemosphere*, 80, pp.1095-100, 2010.
- **Mompelat, S.**, «Occurrence and fate of pharmaceutical products and byproducts, from resource to drinking water»; *Environment international*, 35, pp.803–14, 2009.
- **Meisel, M.L.**, «Regulatory approach on environmental risk assessment. Risk management recommendations, reasonable and prudent alternatives»; *Ecotoxicology*, 18, pp.1176-81, 2009.
- **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.
- **Meredith-Williams, M.**, «Uptake and depuration of pharmaceuticals in aquatic invertebrates»; *Environmental pollution*. DOI10.1016/j.envpol.2011.11.029, (in press) 2012.
- **Mahfoud N, Brahamia B.**, «Consommation de médicaments et maîtrise des dépenses de santé en Algérie»; 2017/11 العدد - المجلة أداة المؤسسات الجزائرية.

- **Nuhrich** A., «Anti-inflammatoires non stéroïdiens (ANIS)»; Sciences pharmaceutiques, Université Bordeaux , 2015.
- Oturan, M. A., Aaron, J. J., Oturan, N., Pinson, J., «Degradation of chlorophenoxyacid herbicides in aqueous media, using a novel electrochemical method»; Pesticide Science, 558-562, (55) 1999.
- **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.
- **Patricia** B. A, Felipe A. B, Karoline M. R, Matheus C, R,M, Larisa B. de, A, Paulo Noronha L. F, Bruno de C. D, Rondinelli D. H., « Evaluation of Sodium Diclofenac Release Using Natural Rubber Latex as Carrier»; Département des sciences biologiques, faculté des sciences et des lettres d'Assise, Brésil ,146-152 ,2014.
- **Parisot**, F., «Benoit Goussen > Encadrement scientifique», 2012. En ligne: <http://benoit.goussen.fr/fr/scientific-supervision/> Consulté le 7 août 2012.
- **Richardson**, M. L., Bowron, J. M., «The fate of pharmaceutical chemicals in the aquatic environment»; Journal of Pharmacy & Pharmacology, 1-12, (37) 1985.
- **Rivera** A., «Evaluation de l'impact environnemental de l'ibuprofène et diclofénac dans le milieu aquatique»; master en sciences; Gestion de l'environnement, université libre de Bruxelles, 2012.
- **Saravanan**, M. et al., «Ecotoxicological impacts of clofibric acid and diclofenac in common carp (*Cyprinus carpio*) fingerlings: hematological, biochemical, ionoregulatory and enzymological responses»; *Journal of hazardous materials*, 195, pp.188-94, 2011.
- **SCHER**, Opinion on «Chemicals and the water framework directive: draft environmental quality standards»; Diclofenac,2011.Eligne: http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/environmental_risks/docs/scher_o_134.pdf. Consulté le 7 février 2012.
- **Scheytt**, T.J., «Determination of sorption coefficients of pharmaceutically active substances carbamazepine, diclofenac, and ibuprofen, in sandy sediments»; *Chemosphere*, 60, pp.245-53., 2005.
- **Schliper B** , le Goux D ., « médicament dans léau » ;eau Rivères & Été n °152-11, 2010.
- **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.

- **Stahelin J** et **Hoigne J.**, «Decomposition of ozone in water: rate of initiation byhydroxide ions and hydrogen peroxide»; *Environ. Sci. Technol.*, vol. 16, no 10, p. 676-681, oct. 1982.
- **Schmidt, W.** et al., « Effects of the pharmaceuticals gemfibrozil and diclofenac on the marine mussel (*Mytilus spp.*) and their comparison with standardized toxicity tests»; *Marine pollution bulletin*, 62, pp.1389-95,2011.
- **Sprehe, M.**, **Geiben, S. U.**, **Vogelpohl, A.**, «Treat of AOX-containing wastewater fromhospital- Degradation of iodized X-ray contrast medium»; *Korrespondenz Abwasser*, 548-558, (46)1999.
- **Togola, A.** et **Budzinski, H.**, « Multi-residue analysis of pharmaceutical compounds in aqueous samples»; *Journal of Chromatography A*, 1177, pp.150-158, 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.
- **Togola, A.**, **Budzinski, H.**, «Development of polar organic integrative samplers for analysis of pharmaceuticals in aquatic systems »; *Anal. Chem.* 79, 6734–6741 ,2007.
- **Van Damme, M.**, «Cours de toxicologie- ENVI F 513»; Université Libre de Bruxelles, Faculté de Sciences, IGEAT,2011.
- **Velichkova F. A.**, «Vers un procédé fenton hétérogène pour le traitement en continu d'eau polluée par des polluants pharmaceutiques»; Thèse de doctorat : Génie des Procédés et d'Environnement , université de Toulouse, 2014.
- **Verlicchi, P.**, «Hospital effluents as a source of emerging pollutants: An overview of micro pollutants and sustainable treatment options»; *Journal of Hydrology*, 389, pp.416–428, 2010.
- **Vieno, N.**, **Tuhkanen, T.**, et **Kronberg, L.**,« Elimination of pharmaceuticals in sewage treatment plants in Finland»; *Water Research*, 41(5), p. 1001-1012 ,2007 .
- **Zazou H.**, « Degradation de pesticides dans l'eau par les procédés d'oxydation avancée (POA)»; thèse pour obtenir le de docteur: Science et Techniques de l'Environnement , l'Université Paris-Est et l'Université Ibn Zohr, 2015.
- **Zorita S.**, **Martensson L.**, **Mathiasson L.**, «Occurrence and removal of pharmaceuticals in a municipal sewage treatment system in the south of Sweden»; *Science of the Total Environment* 407, 2760-2770, 2009.

- **Zhengyin** Y, Jian L, Norman H, Gary W. C, Yanming D et Hua., «Detection of a novel reactive metabolite of diclofenac: evidence for CYP2C9-mediated bioactivation via arene oxides»; *la Société américaine de pharmacologie et de thérapeutique expérimentale*; Vol. 33, n ° 6 ,706-713 , 2005.
- **Zwiener**, C. et Frimmel, F.H., «Oxidative treatment of pharmaceuticals in water»; *Elsevier Science*, Vol. 34, N°6, pp.1881 – 1885, 2000.