

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université A. M. OULHADJ - Bouira
Faculté des Sciences et des Sciences Appliquées
Département de Génie des Procédés



Mémoire

Présenté par

NEGGAZ Meroua

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER

Filière: Génie des Procédés
Spécialité : Génie de l'Environnement

*Application des procédés d'oxydations
avancées à l'optimisation de la dégradation
d'un anti-inflammatoire*

Soutenu le 30 / 06 / 2022

Devant le jury:

Mr LOUNICI	Hakim	Prof	UAMOB	Examineur
M ^{me} ZAABAR	Aida	MCA	UAMOB	Examinatrice
EL HANAFAI	Nawel	MCB	UAMOB	Encadrante

Année Universitaire : 2021/2022

Remerciements

Avant tout, je remercie Dieu pour tout le courage et la force qu'il m'a donné pour faire ce travail.

Je tiens à adresser mes vifs remerciements à madame ELHANAFI Nawel, pour son aide et son support jusqu'au dernier jour. Je la remercie également pour son suivi attentif, ses réflexions pertinentes et sa rigueur.

J'assure ma profonde gratitude aux membres de jury, pour m'avoir fait l'honneur d'examiner ce travail.

Mes remerciements vont également à tous les ingénieurs de laboratoire Génie des procédés pour leurs aides et leurs compréhensions.

Enfin, je remercie toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

Merci à tous.

Dédicaces

Tout d'abord je tiens à remercier ALLAH le tout puissant de m'avoir donné la santé, la volonté, le courage et la patience pour mener à terme ma formation et pourvoir réaliser ce travail de recherche.

A mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études,

A mes chers frères, abderrahmen, Ahmed, Fetah pour leur appui et leur encouragement,

A mes chères sœurs, Saida ,Lemis , pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral,

A toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire,

*A tous les gens m'aiment
Hassna, Assia, Maria, Hadjer*

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infailible,

Merci d'être toujours là pour moi.

Sommaire

Résumé.....	I
Liste des tableaux.....	II
Liste des figures.....	III
Symboles et Abréviations.....	IV
Introduction générale.....	1

Chapitre I : Etude bibliographique

Introduction	3
I.1 Généralités sur les substances pharmaceutiques	3
I.1.1. Définition de médicament.....	4
I.1.2. Composition des médicaments.....	5
I.1.3. Classification des médicaments.....	5
I.1.4. Médicament et environnement.....	5
I.1.5. La pollution par les produits pharmaceutiques.....	6
I.1.6. Voies d'émission des produits pharmaceutiques qui pénètrent dans l'environnement....	7
I.1.7 Effets des produits pharmaceutiques sur l'environnement.....	8
I.1.8 Effets éco toxicologiques.....	8
I.1.9 Biodégradabilité des effluents provenant de l'industrie pharmaceutique et des établissements hospitaliers	10
I.1.10. La pollution par les anti-inflammatoires	11
I.1.11 Présence de l'ibuprofène dans l'environnement.....	12
II.1 Traitement des contaminants pharmaceutiques par les procédés d'oxydation avancée.....	13
II.1.1 Classification des procédés d'oxydation avancée.....	13

II.1.2 Les procédés d'oxydation avancée en phase homogène.....	14
II.1.2.1 Photolyse Directe (UV seule).....	14
II.1.2.2 Photolyse H ₂ O ₂ /UV.....	15
II.1.2.3 Procédés Photo-Fenton (Fe ⁺² /H ₂ O ₂ /UV).....	16
Conclusion.....	17

Chapitre II : Etude expérimentale

Introduction.....	18
II.1. Produits chimiques utilisés	18
II.2. Molécule pharmaceutique étudié.....	18
II.3. Propriétés physico-chimiques de l'Ibuprofène.....	21
II.4 Procédure expérimentale	21
II.5 Matériels et dispositifs expérimentaux.....	22
II.5.1 pH mètre.....	22
II.5.2 La demande chimique en oxygène (DCO)	23
II.6 Préparation des solutions	23
1. Solution d'acide sulfurique (Solution I).....	23
2. Solution de digestion (Solution II)	24
3. Solution étalon de KHP correspond à une DCO moyen 10000 mg O ₂ /L.....	24
a. Préparation de la courbe d'étalonnage.....	24
b. Préparation de l'échantillon.....	24
c. Essai blanc.....	25
d. Dosage.....	25

Chapitre III : Résultats et discussions

III.1 Dégradation de l'ibuprofène par photolyse directe (UV seul).....	26
--	----

III.2 Dégradation de l'Ibuprofène par la Photolyse de H ₂ O ₂	27
III.3 Dégradation de l'Ibuprofène par le procédé Photo-Fenton.....	29
III.3.1 Influence de l'intensité lumineuse	30
III.4 Comparaison entre les différents procédés.....	32
III.5 Application du plan d'expérience D-optimal.....	33
III.5.1 Choix des facteurs d'étude.....	34
III. 5.2 Modèle mathématique postulé.....	34
III.5.3 Méthode de calcul des coefficients.....	35
III.5.3.1 Modélisation.....	35
III.5.3.2 Evaluation de l'adéquation du modèle statistique.....	39
III.5.3.3 Simplification du modèle.....	41
III.6 Test de validation de modèle.....	42
III.7 Conclusion.....	46
Conclusion générale.....	47

Références bibliographiques

Résumé

Ce travail a pour objectif de montrer l'intérêt des procédés d'oxydation avancée, à dégrader des produits pharmaceutiques. Dans ce contexte, l'étude a porté sur la dégradation photochimique d'un produit pharmaceutique, l'ibuprofène en solution aqueuse. Ce principe actif a été choisi par leur forte utilisation à l'échelle nationale, leur impact environnemental et sa présence prouvée dans les stations d'épuration et dans les eaux naturelles. L'ibuprofène a montré un caractère récalcitrant, sa photo-dégradation est possible avec un taux de dégradation de 75% et 83,33% pour le procédé photolyse de H₂O₂ et photo-fenton respectivement sous les conditions optimales et ceci pour un temps de dégradation de 120 min.

L'optimisation de la dégradation de l'ibuprofène par le procédé photo-fenton, a été également étudiée, les essais expérimentaux ont été planifiés selon la méthode des plans d'expériences (D-Optimal).

Mots clés : Ibuprofène, Photo-Fenton, Photolyse de H₂O₂, dégradation, Plan d'expérience (D-optimal).

Abstract

This work aims to show the interest of advanced oxidation processes to degrade pharmaceutical products. In this context, the study focused on the photochemical degradation of pharmaceutical product, Ibuprofen in aqueous solution. This active ingredient was chosen for their strong national use, their environmental impact and their proven presence in wastewater treatment plants and in natural waters. Ibuprofen showed a recalcitrant character, its photo-degradation is possible with a degradation rate of 83.33% and 75% for the process of Photolysis of H₂O₂ and Photo-Fenton respectively under optimal conditions and this for a time degradation of 120 min.

The optimization of the degradation of ibuprofen by the photo-Fenton process was also studied; the experimental tests were planned according to the experimental design method (D-Optimal).

Key words: Ibuprofen, photo-Fenton; photolysis of H₂O₂, degradation, design of experimental (D-optimal).

المخلص

يهدف هذا العمل إلى إظهار اهتمام عمليات الأكسدة المتقدمة بتحليل المنتجات الصيدلانية. في هذا السياق ركزت الدراسة على التحلل الكيميائي الضوئي لمنتج صيدلاني ايبوبروفين في محلول مائي. تم اختيار هذا المبدأ النشط من خلال استخدامها القوي على نطاق وطني وتأثيرها البيئي ووجودها المؤكد في محطة المعالجة وفي المياه الطبيعية. اظهر الايبوبروفين طابعا متمردا ومن الممكن يتحلل الصورة بمعدل تدهور 75% و83.33 لعملية التحلل الضوئي وعملية فوتو فنتون الضوئية على التوالي في ظل الظروف المثلى وهذا لفترة تحلل تبلغ 120 دقيقة.

كما تمت دراسة الاستفادة المثلى في تحلل الايبوبروفين بواسطة عملية التصوير الفنتون وتم تخطيط للاختبارات التجريبية

وفق أسلوب التصميم التجريبي (D-Optimal)

الكلمات المفتاحية

ايبوبروفين. فوتو فنتون. تحلل ضوئي. تدهور. تصميم التجربة.

Chapitre I : Etude bibliographique

Tableau I.1 : Caractéristiques des effluents de l'industrie pharmaceutique et des hôpitaux.....	11
Tableau I.2 : Différents procédés d'oxydation	13

Chapitre II : Etude expérimentale

Tableau II. 1 : Produits chimiques utilisés au cours de cette étude	18
Tableau II.2 Caractéristiques générales de l'ibuprofène d'après Commission Européenne (2009) et de deux de ses métabolites	19
Tableau II. 3 : Propriétés physiques et chimiques de l'ibuprofène	20
Tableau II.4 : Les résultats des DCO et les absorbances correspondant à chaque solution	25

Chapitre III : Résultats et Discussions

Tableau III.1 : Meilleur Rendement des différents procédés.....	33
Tableau III.2 : Facteurs et domaine d'étude.....	34
Tableau III.3 : Matrice d'expérience et la réponse.....	36
Tableau III.4 Les valeurs des rendements calculé à partir des équations (III.5).....	38
Tableau III.5 : Analyse statistique des résultats	40
Tableau III.6: p-value des coefficients du modèle	42
Tableau III.7: Points expérimentaux pour la validation du modèle.....	44
Tableau III.8 : Points réelle pour la validation du modèle	45
Tableau III.9: Les résultats de l'indice de DCO pour le test de validation	45
Tableau III.10 : Les valeurs prédites des DCO calculé à partir des équations simplifiées	46

Chapitre I : Etude bibliographique

Figure I.1 : Médicament - composition, origine et formes.....	5
Figure I.2 : Voies d'émission principales des produits pharmaceutiques pour usage humain et vétérinaire pénétrant dans l'environnement.....	7

Chapitre II : Etude expérimentale

Figure II.1 : Formule semi développée de l'ibuprofène.....	20
Figure II.2 : Montage utilisé.....	21
Figure II.3 : pH mètre.....	22
Figure II.4 : Les solutions.....	24
Figure II.5 : la courbe d'étalonnage.....	25

Chapitre III : Résultats et discussions

Figure III.1 : Dégradation de l'ibuprofène par UV seul (C=10 mg/L, $v = 400$ tr/min, pH= 5.25, $p = 20$ W).....	27
Figure III.2 : Dégradation de l'ibuprofène par UV/H ₂ O ₂ (C=10 mg/L, pH=4.33, [H ₂ O ₂] = 5mM ,V=300ml).....	28
Figure III.3 : Dégradation de l'ibuprofène par le procédé photo fenton (C=10 mg/L, pH=3, [Fer]= 2mM, [H ₂ O ₂]=5mM).....	30
Figure III.4 : Effet de l'intensité lumineuse sur la dégradation de l'ibuprofène. ([ibu]=10mg/L, [H ₂ O ₂]=5mM, [FeSO ₄]=2mM, V=250ml, pH=3).	31
Figure III.5 : Comparaison entre les différent procédés utilisés pour la dégradation du ibuprofène: [ibu]=10mg/L; $v = 400$ tr/min; P = 20W.....	32
Figure III.6 : Effet des facteurs principaux et des interactions pour DCO.....	37

Liste des figures

Figure III.7 Réponses observées en fonction des réponses prédites.....	40
Figure III.8 : Diagramme de dispersion du rendement.....	41
Figure III.9 : Tracé de probabilité normale des résidus pour L'indice de DCO.....	41
Figure III.10 : Réponse observé en fonction de prédit pour la validation.....	46

Symboles

C : concentration

°C : degré Celsius

cm : centimètre

gr : gramme

h : heure

l : la longueur du trajet optique

L : litre

M : concentration molaire (mole/L)

mM : concentration molaire (mmole/L)

mg : milligramme

min : minute

mL : millilitre

N : concentration normale (normalité)

µg : micro-gramme

ng : nano-grammes

nm : nanomètre

pKa : constante d'ionisation

ppm : partie par million

s : seconde

W : watt

λ : La longueur d'onde du faisceau de rayons X

ελ : coefficient d'absorption molaire.

λ_{max} : la longueur d'onde maximal

Abréviations

ATC : Anatomique, Thérapeutique et Chimique.

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens.

CMEO : concentrations minimales avec effet observé.

DBO₅ : demande biochimique en oxygène.

DCO : demande chimique en oxygène.

HO : radicaux hydroxyles.

IBU : Ibuprofène.

pH : Potentiel hydrogène.

POA : Procédés d'Oxydation Avancée.

STEP : Station de Traitement Des Eaux Usée.

UV : ultra-violet.

VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

Introduction générale

L'usage excessif de substances médicamenteuses à usage humain ou vétérinaire dans le monde provoque une source de pollution vis-à-vis de l'environnement qui devient de plus en plus inquiétante à la fois pour les scientifiques et les politiques [1]. Depuis les années 80 un certain nombre d'études ont été réalisées sur l'analyse des résidus médicamenteux dans les eaux usées. Ces recherches ont montré la présence de traces de plusieurs composés organiques et inorganiques. Ainsi, la présence de résidus des produits médicamenteux et des métaux lourds dans les eaux usées depuis un certains nombres d'années est parmi les sujets de préoccupation majeurs [2].

La persistance des médicaments dans l'environnement varie en fonction de leurs propriétés physico-chimiques. L'utilisation croissante de ces derniers engendre des apports continus conduisant à leur présence et «persistance» dans les milieux écologiques. Pour réduire les effets néfastes de ces polluants, plusieurs procédés de traitement des eaux usées notamment Physicochimiques sont mises en œuvre en particulier la technique de l'adsorption [3].

Le polluant étudié dans ce travail, l'Ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien à usage humain, c'est l'un des médicaments les plus consommés dans le monde. Même si l'ibuprofène peut être dégradé par voie biologique, le risque environnemental de sa présence dans l'eau reste toujours élevé à cause de la formation des produits intermédiaires générés au cours de la dégradation biologique. L'oxydation chimique visant à la minéralisation ou la production de composés inoffensifs ou biodégradables par l'utilisation d'oxydants apparaît comme une méthode appropriée.

Plusieurs procédés physiques, chimiques et biologiques ont été développés pour éliminer ou détruire ces polluants, tels que les procédés classiques la coagulation et la floculation, l'adsorption, le traitement biologique, la séparation membranaire...etc. L'oxydation chimique visant à la minéralisation ou la production de composés inoffensifs ou biodégradables par l'utilisation d'oxydants apparaît comme une méthode appropriée. D'autre part, les travaux récents effectués par Procédés d'Oxydation Avancée (POA) portant sur l'élimination de l'ibuprofène ont conduit à des résultats prometteurs. Ces procédés génèrent in situ des radicaux hydroxyles (OH^{\bullet}) qui sont des oxydants très forts (second oxydant le plus fort après le fluor) et capables de minéraliser n'importe quel polluant organique ou organo-minéral [4]. Les procédés d'oxydations avancés apparaissent comme procédés puissants pour le traitement des eaux usées et les eaux souterraines et superficielles contaminées par les composés pharmaceutiques [5].

Introduction générale

L'objectif de ce travail, est de montrer l'efficacité des procédés d'oxydations avancées comme une voie efficace à dégrader les produits pharmaceutiques. La minéralisation des molécules pharmaceutiques par ce procédé est très efficace et très économique à cause de leurs réactifs qui ne sont pas chers, ainsi que la possibilité d'utiliser les catalyseurs plusieurs fois (recyclage) et par conséquent réduire la pollution au fer dissous. Dans ce contexte, notre travail a porté à l'étude de la possibilité d'élimination de l'un des polluants pharmaceutiques l'ibuprofène, l'un des anti-inflammatoires non stéroïdiens les plus consommés au niveau mondial par trois procédés d'oxydations avancées, à savoir : UV seule, la photolyse de H₂O₂ (UV/H₂O₂) et photo-fenton afin de choisir le meilleur procédé conduisant un rendement d'élimination le plus élevé. Le travail est structuré en trois chapitres suivant une introduction générale.

➤ En premier chapitre présente une étude bibliographique qui englobe les généralités sur la pollution par les produits pharmaceutiques, leur impact environnemental suivi d'une synthèse bibliographique sur les méthodes de traitement des eaux contaminées par ces produits et particulièrement les procédés d'oxydation avancée (POAs) utilisée dans le cadre de cette étude.

➤ Dans le deuxième chapitre, nous présentons l'ensemble des méthodes expérimentales ainsi que le matériel utilisé dans ce travail.

➤ Le dernier chapitre est réservé à la présentation des résultats expérimentaux avec des interprétations et des discussions, ce chapitre est divisé en deux parties, la première est réservée au choix du meilleurs procédé mis en œuvre pour la dégradation de l'ibuprofène, suivi d'une optimisation par la méthode des plans de surface (D-optimal) sous l'influence de quatre paramètres opératoires à savoir : la concentration du polluant, la concentration de fer, la concentration de H₂O₂ et le pH.

Ce manuscrit s'accompagne d'une conclusion synthétisant les principaux résultats obtenus à l'issue de cette étude.

Chapitre I: Etude Biblioigraphique.

Introduction

Les substances pharmaceutiques sont des molécules utilisées dans le but d'induire un effet biologique favorable à la santé dans l'organisme animal ou humain. Au cours de ces dernières décennies, la pollution de l'environnement aquatique par la présence massive des produits pharmaceutiques persistants dans les effluents d'eaux usées provenant des industries ou même les utilisations normales est un grave problème environnemental. La contamination des eaux souterraines ou superficielles par ces produits médicamenteux impose d'importantes menaces sur les ressources en eau et la santé publique. Certains types de ces polluants dans l'eau et le sol sont des molécules organiques complexes qui sont souvent difficiles à dégrader tels que, les anticancéreux, les antibiotiques, les hormones, des anti-inflammatoires,...etc.

Malgré les faibles concentrations des anti-inflammatoire détectés, leur présence dans les eaux environnementales est une préoccupation, parce que les contaminants anti-inflammatoires pourraient perturber l'écologie microbienne, augmenter la prolifération des agents pathogènes résistants aux anti-inflammatoires, et pourraient constituer une menace pour la santé humaine.

Les analgésiques et les anti-inflammatoires sont les classes thérapeutiques les plus consommées dans plusieurs pays. Parmi les analgésiques apparaissent plusieurs groupes de médicaments comme les analgésiques centraux morphiniques, les analgésiques centraux non morphiniques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Les deux médicaments les plus connus dans ce dernier groupe sont l'acide acétylsalicylique et l'ibuprofène [6].

En outre, les produits pharmaceutiques peuvent être stables dans l'environnement ou soumis à des transformations biotiques et/ou abiotique, et parmi les transformations abiotiques, la photo dégradation est le processus d'élimination le plus important, ce qui conduit parfois à la formation de produits beaucoup plus toxiques que les composés parentaux [4].

I.1 Généralités sur les substances pharmaceutiques

On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. Sont notamment considérés comme des

médicaments les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve. Les produits utilisés pour la désinfection des locaux et pour la prothèse dentaire ne sont pas considérés comme des médicaments. Lorsque, eu égard à l'ensemble de ces caractéristiques, un produit est susceptible de répondre à la fois à la définition du médicament prévue au premier alinéa et à celle d'autres catégories de produits régies par le droit communautaire ou national, il est, en cas de doute, considéré comme un médicament [8].

I.1.1. Définition de médicament

La notion de médicament est précisément définie en Algérie par la loi 85-05 du 16/02/1985 relative à la protection de la santé:

On entend par médicament, toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger, modifier leurs fonctions organiques. Sont également assimilés à des médicaments :

- Les produits d'hygiène et produits cosmétiques contenant des substances vénéneuses à des doses et concentrations supérieures à celles fixées par arrêté du ministre chargé de la santé.
- Les produits diététiques ou destinés à l'alimentation animale qui renferment des substances non alimentaires leur conférant des propriétés sur la santé humaine.
- Tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale, est qualifié « spécialité pharmaceutique ».

I.1.2. Composition des médicaments

Un médicament comprend une partie responsable de ses effets sur l'organisme humain, le principe actif, et le plus souvent, une partie inactive faite d'un ou plusieurs excipients (figure I.1) [9].

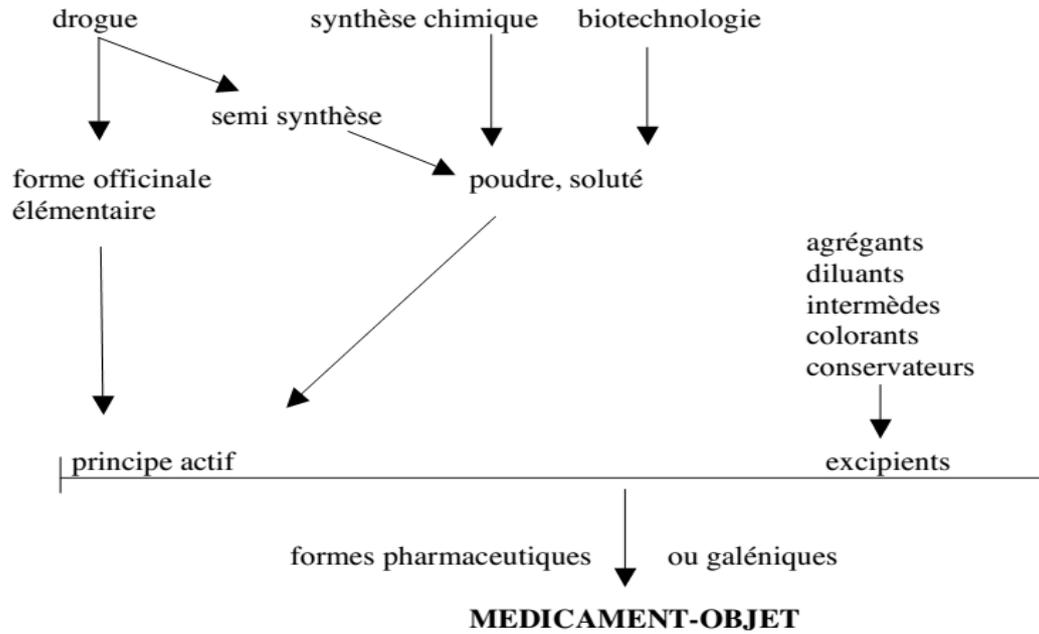


Figure I.1 : Médicament - composition, origine et formes [9].

I.1.3. Classification des médicaments

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

En fait, aucune classification ne permet de couvrir de manière satisfaisante pour le médecin l'ensemble des médicaments. On a donc recours à un système hétérogène de classes pharmaco thérapeutiques qui allie les mécanismes d'action et l'effet thérapeutique. La plus répandue est la classification ATC (Anatomique, Thérapeutique et Chimique) qui a l'avantage d'être internationale mais qui est loin d'être parfaite [9] [10].

I.1.4. Médicament et environnement

Les médicaments une fois consommés par les patients (homme et animaux) sont rejetés dans l'environnement. Leur devenir et leur action présentent des caractéristiques qui leur confèrent un caractère un peu particulier au sein de l'ensemble des xéno biotiques qui peuplent les différents milieux [11]. La présence des composés pharmaceutiques, à savoir les antibiotiques dans l'écosystème a été connue depuis près de 30ans [12]. La première détection de médicaments dans les eaux superficielles date de 1976 où il avait été mesuré des concentrations de 1 et 2 µg/L d'acide clofibrique et d'acide salicylique dans un lac du Nevada [13] [14].

C'est seulement lorsque le développement de la technique analytique étendue en milieu des années 1990 confirme leur présence dans les eaux de rejets [12] [15]. En 1992 des chercheurs allemands détectent dans les eaux potables à Berlin de l'acide clofibrigue, médicament utilisé contre le cholestérol [13]. Si les molécules médicamenteuses sont nombreuses dans l'environnement, elles ne sont pas seules.

Elles rejoignent d'autres polluants organiques persistants, des hydrocarbures, des solvants, des plastifiants, des muscs, des insecticides, des hydrocarbures aromatiques polycycliques, des répulsifs, des désinfectants, des retardateurs de flammes, des métaux lourds. Tous ces composés peuvent agir sur les mêmes cibles que les médicaments comme c'est le cas par exemple pour les hormones et toutes les substances perturbatrices endocriniennes [14].

I.1.5. La pollution par les produits pharmaceutiques

Après usage, les produits pharmaceutiques sont excrétés sous leur forme native ou sous forme des métabolites et peuvent accéder aux systèmes aquatiques par différentes voies. Ce sont les eaux usées municipales qui constituent la source principale de contamination de l'environnement par les médicaments à usage humain. Les effluents des hôpitaux et de l'industrie pharmaceutique, ainsi que les lixiviats de décharge des centres d'enfouissement représentent aussi une source non négligeable. Ces produits pharmaceutiques sont plus ou moins éliminés par les stations de traitement de l'eau et se retrouvent dans les rivières, les lacs, les estuaires, voire plus rarement dans les eaux souterraines et l'eau potable. L'épandage de boues d'épuration contaminées peut également entraîner la pollution des sols et des eaux de surface par ruissellement.

En outre, les produits pharmaceutiques à usage vétérinaire peuvent entrer dans les systèmes aquatiques à travers l'utilisation de fumier dans les champs, mais aussi directement en aquaculture. Les risques pour l'environnement ne sont pas forcément liés aux volumes de produits pharmaceutiques utilisés, mais à leur persistance et leur activité biologique critique (toxicité élevée, possibilité d'effets sur les fonctions biologiques majeures, comme la reproduction).

I.1.6. Voies d'émission des produits pharmaceutiques qui pénètrent dans l'environnement

Après le passage dans le corps, les substances actives contenues dans les produits pharmaceutiques sont excrétées soit sous une forme active inchangée soit sous la forme d'une substance métabolisée (Figure I.2). Les eaux d'égouts municipaux collectent toutes sortes de produits pharmaceutiques humains (et leurs métabolites) administrés dans les ménages, les hôpitaux et dans les soins aux personnes âgées. Les médicaments non utilisés qui sont éliminés de façon inappropriée dans les éviers et les toilettes terminent eux aussi dans les eaux d'égouts municipaux. Les installations conventionnelles de traitement des eaux d'égout, y compris les procédés par boues activées, n'éliminent pas complètement les produits pharmaceutiques des eaux usées : les taux d'élimination oscillent entre moins de 20 % et plus de 80 % pour certains produits pharmaceutiques. Ainsi, les résidus sont déversés dans les rivières, les lacs et les nappes souterraines aquifères. De plus, il a été démontré que les installations de fabrication des produits pharmaceutiques déversent des substances actives dans les cours d'eau avoisinants [16].

Les produits pharmaceutiques vétérinaires utilisés dans l'élevage animal sont rejetés dans les sols dans lesquels le fumier est utilisé comme engrais. Avec le temps, les résidus de ces médicaments s'accumulent dans le sol ou s'écoulent dans les eaux souterraines ou dans les eaux de surface ; ils peuvent également être assimilés par les plantes [17]. Les produits pharmaceutiques vétérinaires utilisés dans l'aquaculture pénètrent directement dans les eaux de surface.

Au niveau de l'environnement, les réactions de transformation et de dégradation modifient la mobilité, la persistance et le devenir des résidus des produits pharmaceutiques.



Consommateur



Eau potable



Déchets / Eaux usées



Figure I.2: Voies d'émission principales des produits pharmaceutiques pour usage humain et vétérinaire pénétrant dans l'environnement.

I.1.7. Effets des produits pharmaceutiques sur l'environnement

Les produits pharmaceutiques sont des substances biologiquement actives qui affectent les mécanismes de contrôle des organismes vivants, par exemple en régulant le métabolisme, en influant sur l'équilibre hormonal ou en atténuant la transmission de signaux entre les cellules. Une fois rejetée dans l'environnement, cette activité biologique peut avoir un impact négatif sur la faune et la flore (les « organismes non-cibles ») et altérer la santé des écosystèmes. Cet effet peut se produire par l'intermédiaire de divers mécanismes, parmi lesquels certains ont été démontrés en laboratoire et dans le cadre d'observations de terrain d'autres pourraient encore être découverts.

I.1.8. Effets éco toxicologiques

Les produits pharmaceutiques sont destinés à cibler des voies métaboliques spécifiques chez l'homme et les animaux, mais ils ont souvent des effets secondaires importants. Lorsqu'ils sont introduits dans l'environnement, ils peuvent affecter les mêmes voies chez les animaux ayant des organes, tissus ou cellules identiques ou similaires. Ils peuvent aussi avoir des effets différents sur les organismes « non cibles » que ceux observés chez l'homme.

Les antibiotiques, par exemple, peuvent induire le développement de résistance aux antimicrobiens, ce qui rend de plus en plus difficile le traitement des infections [18] [19] [20].

La tétracycline, l'oxytétracycline et la chlortétracycline affectent aussi la croissance et la reproduction de différents organismes, bactéries terrestres et aquatiques, mais aussi algues [21].

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) comme l'ibuprofène, le diclofénac, le naproxène et l'aspirine exercent une inhibition sur certaines fonctions (dont la croissance) chez les vertébrés (non mammifères) et les invertébrés [22] [21] [23]. Ont effectué une revue sur la toxicité de différentes molécules pharmaceutiques, dont cette classe de médicaments.

Chapitre I : Généralité sur la pollution par les produits pharmaceutiques

La toxicité aiguë à court terme a été analysée pour les algues, les invertébrés, le phytoplancton et le zooplancton. Il ressort de leur étude que le diclofénac aurait la toxicité la plus aiguë parmi les AINS, avec pour tous les tests des seuils inférieurs à 100 mg.L⁻¹.

Le travail de Pépin (2006) synthétise aussi les effets nocifs, notamment à court terme, provoqués par les 17 α -éthynylestradiol (hormone synthétique, 17 α -EE) et 17 β -estradiol (hormone naturelle, 17 β -E) sur différents organismes et indique les concentrations minimales avec effet observé (CMEO). Une inhibition de la croissance et de la reproduction (CMEO de 10 ng.L⁻¹ pour 17 α -EE et de 0,1 μ g.L⁻¹ pour 17 β -E, test de 21-28 jours sur le poisson Pimepha les promelas), le développement de caractères sexuels secondaires et une féminisation (CMEO de 0,96 ng.L⁻¹ pour 17 α -EE, test de 90 jours sur le poisson zèbre) sont les effets majeurs rapportés.

Ces dernières années, les chercheurs ont orienté leurs efforts vers une évaluation plus complète du risque que ces produits peuvent causer sur l'environnement. Cette méthodologie prend en compte le volume des ventes, la concentration, le métabolisme, la toxicité et la biodégradabilité des médicaments.

D'après des études réalisées au Danemark et en Angleterre, l'acide acétylsalicylique, le paracétamol, l'ibuprofène, l'amoxicilline, l'oxytétracycline et l'acide méfénamique sont parmi les molécules les plus préoccupantes pour l'environnement [24]. Une étude sur l'impact environnemental des médicaments et produits cosmétiques et d'hygiène, effectuée par l'agence suédoise des produits médicaux, classait neuf substances comme dangereuses pour l'environnement aquatique [25], diclofénac, éthynylestradiol, ibuprofène, ivermektin, métoprolol, noréthistérone, oxitétracycline, paracétamol et tylosine.

Ces substances ne sont pas considérées comme posant un risque aigu pour le milieu aquatique, mais leurs effets sont inquiétants sur le long terme. En effet, les concentrations mesurées dans l'environnement sont capables d'engendrer une toxicité chronique. Une étude coréenne qui utilise la même méthodologie confirme les risques écologiques potentiels du paracétamol après des tests effectués sur Vibriofischeriet *Daphnia magna* [26].

D'un autre côté, trop peu d'études ont évalué les effets négatifs des mélanges de produits pharmaceutiques sur l'environnement. Clevers (2003) évalue l'impact environnemental potentiel d'un mix de produit anti-inflammatoires avec d'autres médicaments, en utilisant des tests avec *Daphnia magna* et des algues. Leurs résultats montrent qu'en mélange des effets nocifs se font sentir à des concentrations auxquelles les produits pris individuellement sont peu ou pas toxiques. Kummerer et Al-Ahmad (1997) décrivent aussi les effets toxiques sur *Daphnia magna* et les bactéries luminescentes, causés

par les eaux usées d'un hôpital (contenant notamment des antibiotiques de type b-lactamines et céphalosporines). Bien qu'il existe de nombreux rapports sur la toxicité aiguë des médicaments, ces données ne sont pas suffisantes pour déterminer leur impact à long terme sur l'environnement.

Il est nécessaire d'orienter les efforts vers l'étude de la toxicité chronique et le développement de méthodes de calcul générales pour estimer l'écotoxicité et la menace réelle que représentent les médicaments.

I.1.9. Biodégradabilité des effluents provenant de l'industrie pharmaceutique et des établissements hospitaliers

Les hôpitaux et l'industrie pharmaceutique sont les sources principales de pollution de l'environnement par les médicaments.

Les effluents provenant de la fabrication des médicaments ont des caractéristiques particulières à cause de la nature du procédé de production. Le plus souvent, les usines pharmaceutiques sont polyvalentes et leurs eaux usées varient en volume et en composition en fonction du mode de production et des produits fabriqués. Les effluents hospitaliers ont également une composition variable, dépendant de facteurs comme le nombre de patients et les maladies traitées.

Les données de la littérature concernant la caractérisation des eaux usées des hôpitaux et des usines pharmaceutiques sont rares. Le tableau I.1 en donne quelques exemples. Même si leurs valeurs de demande chimique en oxygène (DCO) et de demande biochimique en oxygène (DBO₅) sont très variables, ces effluents présentent généralement un rapport DCO/DBO₅ compris entre 2 et 4, ce qui correspond à un effluent moyennement dégradable.

Dans quelques cas, il peut cependant excéder 5, voire 15. Les procédés biologiques habituellement utilisés ne sont pas alors suffisants pour éliminer les polluants au-dessous des limites acceptables et l'application de traitements complémentaires s'avère nécessaire.

Tableau I.1 : Caractéristiques des effluents de l'industrie pharmaceutique et des hôpitaux.

<i>Source</i>	<i>DCO</i> <i>mg O₂/L</i>	<i>DBO₅</i> <i>mg O₂/L</i>	<i>DCO/DBO₅</i>	<i>Référence</i>
Effluents de l'industrie pharmaceutique	1900	380	5	Malero et coll., 2010
	13000	3900	3,3	Badawy et coll., 2009
	35000-40000	2100-2500	16	Tekin et coll., 2006
	7800	3000	2,6	Chelliapan et coll., 2006
Effluents hospitaliers	583	250	2,3	Mohee, 2005
	1350	410	3,3	Kajitvichyanukul et
	2480	1268	2,0	Suntronvipart, 2006
	500	200	2,5	Berto et coll., 2009 Verlicchi et coll., 2010

Un examen de la littérature disponible montre que les eaux usées provenant de l'industrie pharmaceutique et des établissements hospitaliers sont traitées avant d'être rejetées dans l'environnement, mais dans la plupart des cas seuls des procédés biologiques sont appliqués [27].

Plusieurs publications indiquent le devenir de médicaments particuliers après traitement biologique. Ces études montrent que certains produits comme le clofibrate ou la carbamazépine quittent les stations de traitement sans n'avoir subi aucune transformation [28]. Tandis que d'autres, comme le paracétamol, le métoprolol, le diclofénac, l'ibuprofène, le triméthoprim, la ciprofloxacine, le, l'estrone, le sulfaméthoxazole, l'oxytétracycline, la doxycycline et l'ifosfamide ne sont éliminés que partiellement [29][30][31][32]. Certains scientifiques alertent aussi sur le fait que certaines stations d'épuration ne sont pas adaptées pour éliminer un bon nombre de médicaments, parce qu'elles sont principalement destinées à éliminer les phosphates et les nitrates [33][34].

I.1.10. La pollution par les anti-inflammatoires

Les effets de faibles doses des anti-inflammatoires disséminés dans l'environnement sont encore assez mal connus. Les anti-inflammatoires sont libérés à très faibles concentrations mais en permanence dans le milieu naturel et ce phénomène est complexe à appréhender [35]. Parmi ces anti-inflammatoires on cite : Acide Acétylsalicylique, Diclofenac, Codéine, Acétaminophène, Métamieol, Ibuprofène...ect. La plupart des molécules thérapeutiques subissent après ingestion, des transformations chimiques donnant

naissance à des métabolites pouvant être plus ou moins actifs, plus ou moins toxiques. Les substances pharmaceutiques et leurs métabolites peuvent également être dégradés par des processus biotiques et/ou des processus abiotiques [36][37]. La dégradation de sous-produits est également un sujet de préoccupation, car ils peuvent avoir une toxicité similaire ou supérieure à celle des composés parents [38][39]. Certaines études de dégradation photochimique en lumière naturelle montrent l'apparition possible de dérivés photochimiques plus toxiques que les composés parents [40].

I.1.11. Présence de l'ibuprofène dans l'environnement

La présence de l'ibuprofène dans l'environnement est occasionnée par les rejets de nombreuses sources diffuses et ponctuelles. Ces sources de rejets sont difficiles à quantifier en peu d'études ont été réalisées à ce sujet.

Le comportement de l'ibuprofène dans les milieux aqueux n'est pas bien connu, mais peut être estimé à partir de ses caractéristiques physico-chimiques et des conditions du milieu. Les facteurs physiques et chimiques locaux tels que le pH, la température, la dureté, la concentration de la matière en suspension et le potentiel d'oxydoréduction expliquent en grande partie le comportement environnemental des médicaments dans l'eau [41]. Ainsi, l'ibuprofène se caractérise par une faible solubilité dans l'eau (21 mg/L) et un coefficient de partage octanol-eau élevé ($\log KOW = 3,44$), ce qui indique son caractère lipophile. [Scheytt et al, 2005] [Andreozzi et al. 2003] ont déterminé la présence de l'ibuprofène dans les effluents de sept usines de traitement de l'eau usée de quatre pays européens avec des concentrations suivantes : France : les usines de Châtillon-sur-Chalaronne au nord-est de Lyon et de Pierre Bénite au sud de Lyon (1,82 et 0,02 $\mu\text{g/L}$ respectivement), Grèce : l'usine d'Iraklio (0,05 $\mu\text{g/L}$), Italie : les usines de Latina, Roma et Naples (0,18 ; 0,02 et 0,02 $\mu\text{g/L}$ respectivement) et Suède : l'usine de Ryaverket (7,11 $\mu\text{g/L}$).

II.1. Traitement des contaminants pharmaceutiques par les procédés d'oxydation avancée

Les processus d'oxydation avancés POAs, au sens large, sont un ensemble de procédures de traitement physicochimique conçues pour détruire des matières organiques (et parfois inorganiques) en suspension ou en solution dans l'eau d'effluents domestiques, urbains ou industriels, par oxydation via des réactions avec des radicaux hydroxyles (HO^\bullet).

Ces entités produites sont : libres, hautement actives, réagissent rapidement et de manière non sélective sur la plupart des composés organiques, réputés difficilement oxydables par voie

biologique ou par des traitements chimiques conventionnels à température et pression ambiantes [42].

II.1.1 Classification des procédés d'oxydation avancée

On peut classer les POAs par procédés photochimiques et procédés non photochimiques, comme l'indique le tableau I.2.

Tableau I.2 : Différents procédés d'oxydation.

Procédés photochimiques.	Procédés non photochimiques.
UV	Peroxonation (O ₃ /H ₂ O ₂)
UV/H ₂ O ₂ /O ₃	Procédé Fenton (Fe(II)/H ₂ O ₂)
Photo-Fenton	Sonochime
Photocatalyse hétérogène	Radiolyse
Sonophotocatalyse	Electro-Fenton
Photolyse (UV /H ₂ O ₂)	Oxydation électrochimique

D'après [43] les POAs peuvent être classés par la voie de la génération des radicaux. Ainsi, trois classes principales sont évoquées :

1. la production directe des radicaux (Photolyse de H₂O₂ (H₂O₂ /UV), oxydation anodique (H₂O → OH• + H⁺ + e⁻), ozonolyse (O₃/UV), etc.).
2. la production des radicaux par l'ajout d'oxydant (Réactif de Fenton (H₂O₂ + Fe⁺²), photo-Fenton (H₂O₂ /Fe⁺²/UV) photocatalyse homogène (Fe⁺³/UV), etc.).
3. la génération des radicaux par l'utilisation des catalyseurs solides (photo catalyse hétérogène (TiO₂/UV), photo-Fenton hétérogène (utilisation de Fe de valence zéro ou oxydes de Fe). Certains POAs comprennent des combinaisons de (1) et (3), tels que (O₃/TiO₂/irradiation solaire, H₂O₂/TiO₂/UV,...etc.). Des classifications complémentaires

peuvent inclure le type d'approvisionnement énergétique pour activer les réactions de production du radical de départ: (1) irradiation de lumière ultraviolette (UV) à différentes longueurs d'onde et (2) énergie électrochimique.

II.1.2. Les procédés d'oxydation avancée en phase homogène

II.1.2.1. Photolyse Directe (UV seule)

La photolyse directe consiste à irradier le milieu par des rayonnements UV avec une intensité lumineuse de longueur d'onde judicieusement choisie, l'énergie des photons est absorbée dans le milieu particulièrement par les polluants à dégrader. En fonction de leur propriété à absorber la lumière UV, les molécules organiques peuvent être détruites directement par photolyse ou être activées par les photons [44]. Il est possible d'utiliser un procédé photolytique direct pour le traitement des eaux et des effluents aqueux, sans ajout de réactif chimique. Il est utile de garder à l'esprit que, par exemple, un photon 254 nm représente 4,89 eV, l'énergie suffisante pour produire des ruptures homolytiques ou hétérolytiques des liaisons d'une molécule organique R [45].



En présence d'oxygène dissous dans l'eau, des réactions supplémentaires générant le radical superoxyde [37].



Ce procédé peut présenter quelques inconvénients [45] :

1. Une faible efficacité.
2. Son application limitée aux composés absorbant dans la région 200-300 nm.
3. Un seul composé cible peut être traité avec des résultats assez bons.

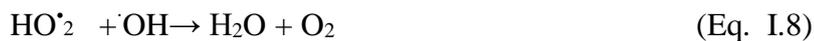
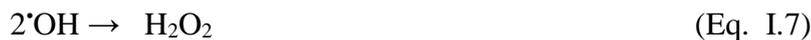
II.1.2.2. Photolyse H₂O₂ /UV

Le procédé de photo-peroxydation consiste en une amélioration de la photolyse directe avec l'ajout de peroxyde d'hydrogène au milieu. En effet, la photolyse du peroxyde

d'hydrogène donne lieu à la formation de radicaux hydroxyles. Bien que la longueur d'onde d'absorption maximale soit 260 nm, des longueurs d'ondes de 200 à 280 nm provoquent la décomposition de H₂O₂ en générant des radicaux.



Cette production de radicaux hydroxyles donne lieu à des mécanismes radicalaires. Les principales réactions qui s'ensuivent sont les suivantes [46]:



Dans la plupart des dégradations effectuées par UV/ H₂O₂, il a été constaté que le taux est très dépendant de la concentration de H₂O₂, passant à une valeur optimale, au-delà de laquelle un effet inhibiteur est observé. En effet à hautes concentrations de H₂O₂, des réactions compétitives se produisent : ces radicaux sont sujets à la recombinaison pour régénérer H₂O₂ [46].

II.1.2.3. Procédés Photo-Fenton (Fe⁺²/ H₂O₂ /UV)

Le procédé de photo-Fenton constitue une alternative attractive pour la dégradation de contaminants persistants. Il est basé sur la réaction redox entre Fe(II) et H₂O₂ avec la génération photocatalytique du Fe(II), puisque le milieu est exposé à l'irradiation UV.

Cependant l'irradiation UV ne conduit pas seulement à la formation supplémentaire des radicaux HO[•] mais aussi au recyclage du catalyseur Fe⁺² par réduction de Fe⁺³, ce qui entraîne l'augmentation des Fe⁺² par conséquent l'accélération de la réaction [47].



Dans le procédé photo-Fenton, en plus des réactions du procédé Fenton, la formation du radical hydroxyle se produit également par les réactions suivantes [48]:



L'efficacité du traitement photo Fenton dépend essentiellement des concentrations en ions Fe^{3+} et H_2O_2 et évidemment de l'intensité lumineuse. Plus la concentration en Fe^{2+} et/ou H_2O_2 augmente plus la quantité de OH^\bullet produit s'accroît et par conséquent plus le taux de dégradation est important. Mais les concentrations trop élevées de ces réactifs peuvent diminuer l'efficacité du procédé à cause d'augmentation de la vitesse des réactions parasites. D'où la recherche d'un rapport $r = [\text{H}_2\text{O}_2] / [\text{Fe}^{3+}]$. Le taux de dégradation est relativement élevé jusqu'à ce que H_2O_2 ait complètement réagi et n'est plus que le résultat des réactions photochimiques une fois H_2O_2 consommé. Bien que moins exposé à la turbidité de la solution que les autres procédés de photolyse, ce procédé en est malgré tout dépendant.

Les avantages du procédé photo-Fenton au-delà de la réaction de Fenton sont les suivantes:

- Un apport supplémentaire de radicaux OH^\bullet par la photo-réduction du Fe^{3+} .
- Une production in situ d'ions ferreux qui catalysent la réaction de Fenton.
- Une minimisation de la réduction des OH^\bullet par le Fe^{2+} puisque ce dernier est introduit dans le milieu réactionnel en quantité catalytique et régénéré in situ [49].

L'un des inconvénients de cette technique est l'apport continu d'énergie externe (rayonnement UV) par utilisation d'une lampe UV dont la durée de vie est à prendre en compte. En outre, il s'en suit la génération de photo-produits parfois difficiles à identifier [50].

Conclusion

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire largement utilisé dans le monde. Il a été détecté dans les eaux superficielles ou souterraines dans plusieurs sites dans le monde. Malgré les doses très faibles détectées, il peut provoquer des risques aigus pour l'environnement et l'être humain, il est donc nécessaire de développer des techniques plus puissantes et plus économiques pour limiter leur présence dans le milieu aquatique.

Les POAs apparaissent comme les procédés les plus adaptables dans le traitement des eaux contaminées par des composés pharmaceutiques, une technique de traitement plus appropriée à l'élimination des effluents médicamenteux est celle a le pouvoir de dégrader les molécules jusqu'à la minéralisation complète afin d'éviter l'accumulation des sous-produits pouvant être plus dangereux que les polluants parents et plus particulièrement, empêcher la formation des composés cancérigènes [5].

Chapitre II : Matériels et Méthodes

Introduction

Ce chapitre est consacré à la description des méthodes, du matériel ainsi que tous les produits chimiques utilisés au cours de la réalisation de ce travail. Le matériel comprendra principalement les réactifs chimiques, le dispositif d'irradiation, le composé organique à étudier et le photo-réacteur employés. Par la suite, les protocoles expérimentaux seront décrits en détail. À la fin, nous préciserons la méthode analytique employée.

II.1. Produits chimiques utilisés

Au cours de ce travail, nous avons eu besoin d'un certain nombre de réactifs chimiques consignés dans le tableau ci-dessous. Il s'agit essentiellement de composé modèle, des réactifs pour diverses applications, des acides et bases pour ajuster et contrôler le pH du milieu réactionnel.

Tableau II. 1: Produits chimiques utilisés au cours de cette étude.

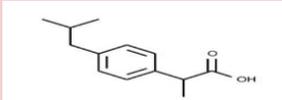
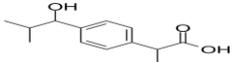
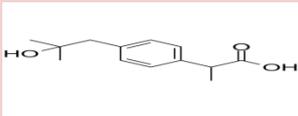
<i>Produit</i>	<i>Formule</i>	<i>Pureté</i>	<i>Provenance</i>
Ibuprofène	C ₁₃ H ₈ O ₂	100%	LABORATOIRES MIRENAL
Sulfate de fer (II)	FeSO ₄	99%	BIOCHEM CHEMOPHARMA
Peroxyde d'hydrogène	H ₂ O ₂	30%	BIOCHEM CHEMOPHARMA
Hydroxyde de sodium	NaOH	98.8%	BIOCHEM CHEMOPHARMA
Acide chlorhydrique	HCl	36%	BIOCHEM CHEMOPHARMA

II.2. Molécule pharmaceutique étudié

L'ibuprofène est un produit analgésique et anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) qui fluidifie le sang et traite les maux de tête, les douleurs musculaires et menstruelles, la fièvre et l'arthrite [51]. Les caractéristiques générales de cette substance ainsi que de deux de

ses métabolites fréquemment retrouvés dans le milieu aquatique sont présentées dans le Tableau II.2 ci-dessous.

Tableau II.2 Caractéristiques générales de l'ibuprofène d'après Commission Européenne (2009) et de deux de ses métabolites [52].

Substance chimique	N° CAS	N° EINECS
<p>Ibuprofène</p> <p>Acide (±)2-(4-isobutyphényl)propionique.</p> 	15687-27-1	239-784-6
<p>1-hydroxy-ibuprofène</p> <p>(métabolite de l'ibuprofène)</p> 	53949-53-4	.
<p>2-hydroxy-ibuprofène</p> <p>(métabolite de l'ibuprofène).</p> 	51146-55-5	.

Ibuprofène est la dénomination commune internationale de l'acide 2-[4-(2-méthylpropyl) phényl] propénoïque. Il s'agit de la substance active d'un médicament AINS (anti-inflammatoire non stéroïdien) utilisé pour soulager les symptômes de l'arthrite, de la dysménorrhée primaire, de la pyrexie et comme analgésique, spécialement en cas d'inflammation. L'ibuprofène a été développé par la division de recherche du groupe Boots UK dans les années 1960 et a été breveté en 1961, à la suite d'un test systématique des propriétés antipyrétiques et analgésiques de 600 molécules potentielles. Il est commercialisé

sous divers noms commerciaux (par exemple Brufen, Advil, Nurofen, Upfen, Motrin, Algifen, Algifor, etc.).

L'ibuprofène (acide 2-(4-isobutylphényl) propionique) est un médicament appartenant au groupe des dérivés de l'acide propionique [53] et utilisés en médecine humaine pour fluidifier le sang et pour traiter des maux de tête, des douleurs musculaires et menstruelles douloureuses, la fièvre et l'arthrite avec des effets indésirables gastro-intestinaux et hématologiques nettement moins que les autres médicaments de la même famille [54].

Les données des travaux scientifiques indiquent que l'ibuprofène n'a pas d'effet sur la prévention du VIH [55]. La biodisponibilité de ce médicament est relativement faible après l'administration par voie orale, car il est peu soluble dans l'eau, et considéré comme un médicament hydrophobe [56].

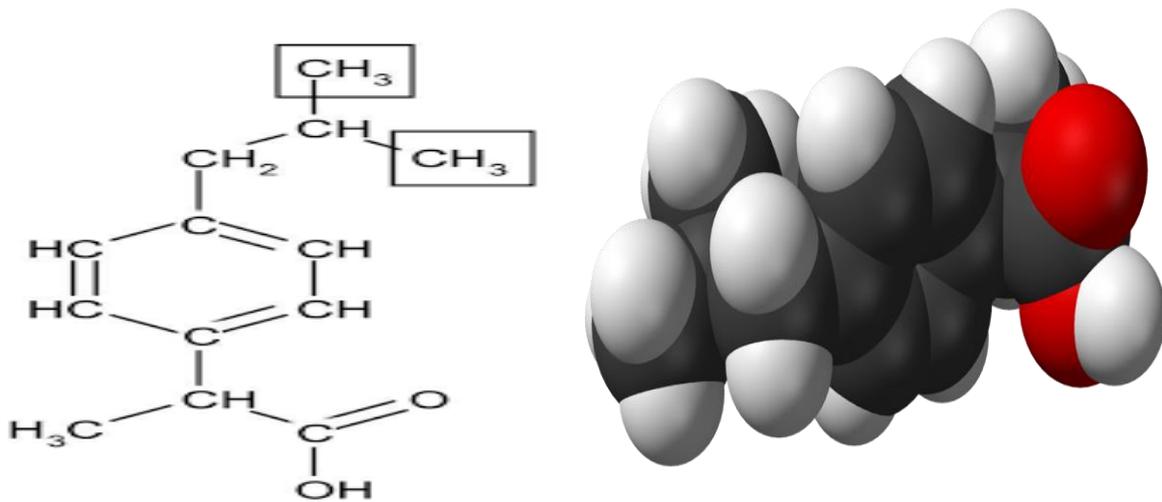


Figure II.1 : Formule semi développée de l'ibuprofène.

II.3. Propriétés physico-chimiques de l'Ibuprofène

Les propriétés physico-chimiques de l'ibuprofène sont regroupées dans le tableau II.3.

Tableau II. 3: Propriétés physiques et chimiques de l'ibuprofène.

Propriétés chimiques	
Formule	C ₁₃ H ₁₈ O ₂ [Isomères]
Masse molaire	206,281g/mol
pKa	4,54 à 25 °C
Propriétés physiques	
T° fusion	76 °C ²
Solubilité	0,043 mg·ml ⁻¹ eau à 37 °C. Sol. dans la plupart des solvants organiques.
Masse volumique	0,2 à 0,6 g/cm ³
Pression de vapeur saturante	0,000 012 hPa à 25 °C

II.4. Procédure expérimentale

Les expériences de dégradation de l'ibuprofène à savoir UV seul, H₂O₂/UV et Photo-Fenton ont été menées dans un réacteur cylindrique à double enveloppe en verre borosilicaté d'une capacité effective d'un litre. Il a un diamètre extérieur de 100 mm, une hauteur de 340 mm et une épaisseur de 10 mm. L'irradiation de la solution sont assurées par une lampe UV de marque LED d'une puissance de 12, 14 et 20 W placés verticalement à une distance de 5 cm. Pendant toutes les expériences, un système d'agitation magnétique (400 tr/min) permet l'homogénéisation de la solution. La température a été maintenue constante sur toute la durée du traitement par circulation d'eau du robinet.

Des concentrations de sulfate de fer et peroxyde d'hydrogène ont été ajoutés à la solution. Le réacteur est recouvert par un film d'aluminium avant la mise sous tension de la lampe, pour se protéger du rayonnement UV émit et pour éviter l'exposition des radiations artificielles, afin d'éviter la réflexion des photons transmis du système installé. Les solutions mère de l'anti-inflammatoire étudié (l'ibuprofène) ont été préparées par la dissolution d'une

quantité de 10 mg dans un litre d'eau distillée, la dissolution de la molécule dure entre de 20 à 30 min sous l'agitation et à l'abri de la lumière.

Les prélèvements d'échantillons de la solution traitée (5ml), effectués manuellement au moyen d'une pipette pasteur à des intervalles de temps prédéfinis, sont filtrés à travers d'une membrane de 45 µm puis analysés par la mesure de la DCO.

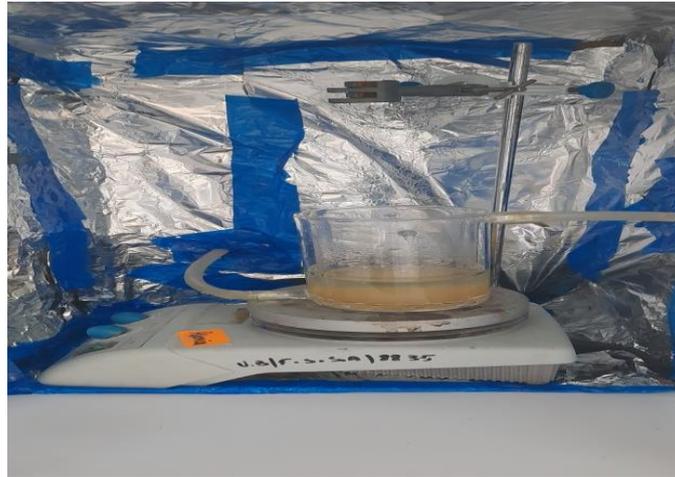


Figure II.2 : Montage utilisé.

II.5. Matériels et dispositifs expérimentaux

II.5.1. pH mètre

Les mesures de pH ont été effectuées avec un pH mètre de marque (AD1030 pH/mV & Température mètre) à affichage numérique muni d'une électrode en verre. Pour l'ajustement de pH, des solutions acides et basiques sont utilisées:

- ✓ Une solution de l'acide sulfurique H_2SO_4 à 0.1N.
- ✓ Une solution de la soude NaOH à 0.1 N.

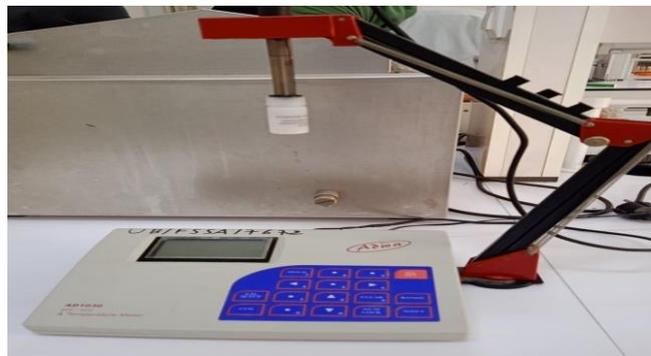


Figure II.3 : pH mètre.

II.5.2. La demande chimique en oxygène (DCO)

Afin de vérifier que l'ibuprofène subit une dégradation partielle ou totale de la matière organique de la solution à traiter, nous avons suivi la variation de la demande chimique en oxygène (DCO) des mélanges réactionnels au cours du temps.

La mesure de la demande chimique en oxygène (DCO) est une détermination de la matière organique dans l'eau basée sur son oxydabilité par le bichromate de potassium ($K_2Cr_2O_7$). Elle représente la quantité d'oxygène nécessaire à l'oxydation chimique de l'ensemble des matières organiques et minérales chimiquement oxydables contenues dans l'eau ; elle s'exprime en milligrammes d'oxygène par litre de solution. La demande chimique en oxygène (DCO) a été déterminée selon la méthode, présentée par Thomas et Mazas [57]. L'oxydation est menée dans un milieu fortement acide (H_2SO_4) et en présence d'un catalyseur du sulfate d'argent (Ag_2SO_4) et de sulfate de mercure qui permet de précipiter les ions chlorures Cl^- qui sont susceptibles de fausser la mesure.

L'oxydation de la matière, organique ou minérale est effectuée pendant deux heures dans un four à $150^\circ C \pm 2^\circ C$, et on détermine la quantité de Cr^{3+} formée par analyse spectrophotométrique à $\lambda=600$ nm. Le dichromate en excès n'ayant pas réagi est dosé par spectrophotométrie de marque "SHIMADZU UV-1280" dont la gamme de mesure s'étend de 0 à 1500 mg d' O_2/L .

Cette grandeur représente l'abattement de la DCO et par conséquent permet d'apprécier l'efficacité de la dépollution de l'eau. Elle s'obtient à partir de la relation suivante:

$$\%DCO = \left[\frac{DCO_0 - DCO_t}{DCO_0} \right] * 100 \quad Eq II. 1$$

II.6 Préparation des solutions

1. Solution d'acide sulfurique (Solution I)

Peser exactement environ 2.024g d' Ag_2SO_4 et verser dans une bouteille de 200ml de H_2SO_4 . Laisser reposer de 1 à 2 jours pour que l' Ag_2SO_4 soit complètement dissous. La solution peut également être préparée dans une quantité moindre d'acide sulfurique. Cependant, la quantité d' Ag_2SO_4 ajoutée doit représenter 5,5g d' Ag_2SO_4 par kg d'acide sulfurique. Inverser la bouteille 3 fois avant la première utilisation, pour s'assurer que la

concentration de sulfate d'argent soit la même dans toute la bouteille. Conserver la solution à température 4°C .Cette solution peut être conservée pendant 3 mois.

2. Solution de digestion (Solution II)

Peser exactement environ 10,2g de $K_2Cr_2O_7$ préalablement séché à 105 °C pendant 2 heures, et dissoudre dans environ 500ml d'eau. Ajouter doucement 167ml de H_2SO_4 et 33,3g de $HgSO_4$. Agiter jusqu'à dissolution complète, laisser refroidir et compléter à 1000ml avec de l'eau distillée.



Figure II.3: Les solutions.

3. Solution étalon de KHP correspond à une DCO moyen 10000 mg O_2/L

Sécher le KHP (biphthalate de potassium) de 2g à 103°C pendant deux heures, dissoudre dans une fiole de 200 ml d'eau distillée.

a. Préparation de la courbe d'étalonnage

Effectuer une série de dilution à partir de la solution KHP aux différentes concentrations, ces solutions peuvent être conservées pendant 6 mois à température ambiante.

b. Préparation de l'échantillon

Les solutions étalons et les échantillons sont traités de la même façon.

- ✓ Homogénéiser l'échantillon.
- ✓ Prélever à l'aide d'une pipette 2ml de l'échantillon, introduisez le dans un tube à essai.
- ✓ Ajouter 1.5mL de la solution de digestion **Solution II.**
- ✓ Ajouter 3.5mL de la solution acide **Solution I.**

- ✓ Porter à reflux dans un bloc chauffant à une température $150^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, pendant 2 heures.
- ✓ Laisser refroidir à la température ambiante.

c. Essai blanc

Il faut toujours étalonner l'appareillage avec l'essai à blanc, qui doit être porté à reflux.

- ✓ 2ml d'eau distillée.
- ✓ 3.5ml de la solution I.
- ✓ 1.5ml de la solution II.

d. Dosage

- ✓ Régler la longueur d'onde à 600 nm.
- ✓ Essuyer le flacon avant la lecture puis étalonner l'appareil avec l'essai à blanc pour fixer le zéro.

La lecture des échantillons est possible maintenant.

Tableau II.2 : Les résultats des DCO et les absorbances correspondant à chaque solution.

DCO (mg d'O₂/L)	0	100	200	300	500	800	1000
Absorbance	0	0.01	0.022	0.030	0.056	0.095	0.125

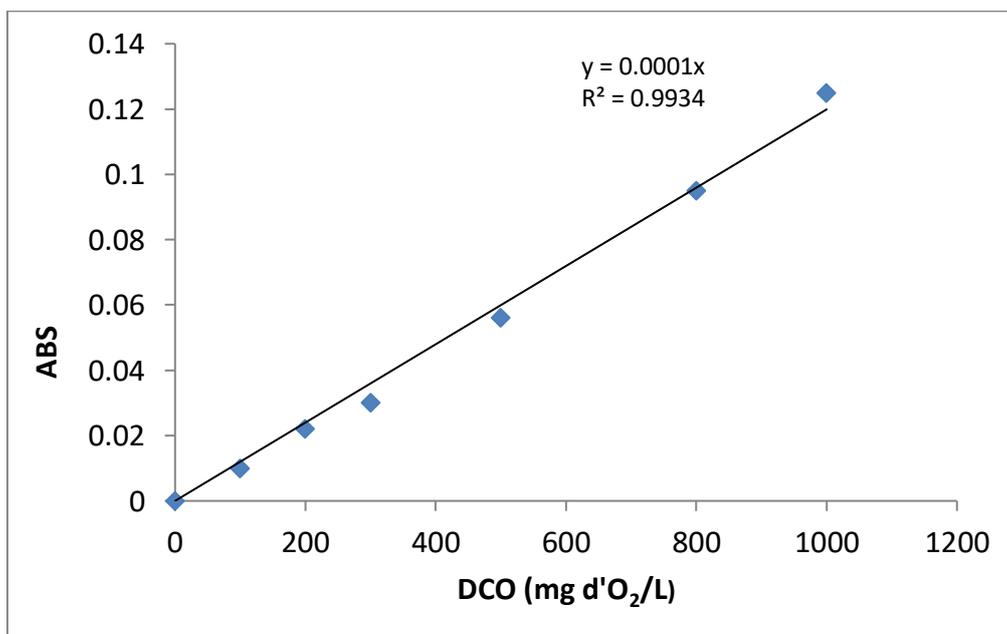


Figure II.5 : La représentation graphique de la courbe d'étalonnage d'absorbance en fonction de la DCO.

Chapitre III : Résultats et Discussion

Dans ce chapitre, nous allons présenter les résultats et leurs interprétations concernant l'étude de dégradation de l'ibuprofène par des procédés d'oxydations avancées à savoir : UV seul, UV/H₂O₂ et UV/H₂O₂/ Fer.

L'efficacité de ses procédés repose sur la production in situ de radicaux hydroxyles (OH•), qui par leur potentiel d'oxydation élevé, permettent d'atteindre la minéralisation de la matière organique en CO₂ et H₂O. Les techniques UV seul, photo-Fenton et la photolyse (H₂O₂/UV) sont les POAs appliqués au cours de cette approche. La cinétique de dégradation de l'Ibuprofène a été suivie par la mesure de la DCO, en mesurant les absorbances des échantillons à une longueur d'onde $\lambda_{\max} = 600\text{nm}$ afin de choisir le meilleur procédé pour la dégradation de la molécule pharmaceutique.

Une partie est consacrée à l'optimisation de la dégradation de l'ibuprofène par le procédé photo-fenton, les essais expérimentaux ont été planifiés selon la méthode des plans d'expériences (D-Optimal). Cette technique d'expérimentation nous permettra non seulement de diversifier et d'enrichir nos méthodes de travail, mais aussi de réduire le nombre des essais expérimentaux, d'évaluer des effets des paramètres et de leurs interactions, de modéliser le phénomène étudié. Nous sommes intéressés à l'effet de quatre facteurs à l'aide d'un plan d'expérience D-optimal.

III.1. Dégradation de l'ibuprofène par photolyse directe (UV seul)

La photolyse directe consiste à irradier le milieu par des rayonnements UV avec une intensité lumineuse de longueur d'onde judicieusement choisi, l'énergie des photons est absorbée dans le milieu particulièrement par les polluants à dégrader.

La possibilité de dégradation de la molécule a été étudiée, qui consiste à exposer la solution aqueuse de l'ibuprofène aux rayons UV en utilisant une lampe UV de type LED qui émit à 20 W. La concentration du polluant est fixé à 10 mg/L, pH=5.22. Les résultats obtenus sont illustrés sur la figure III.1.

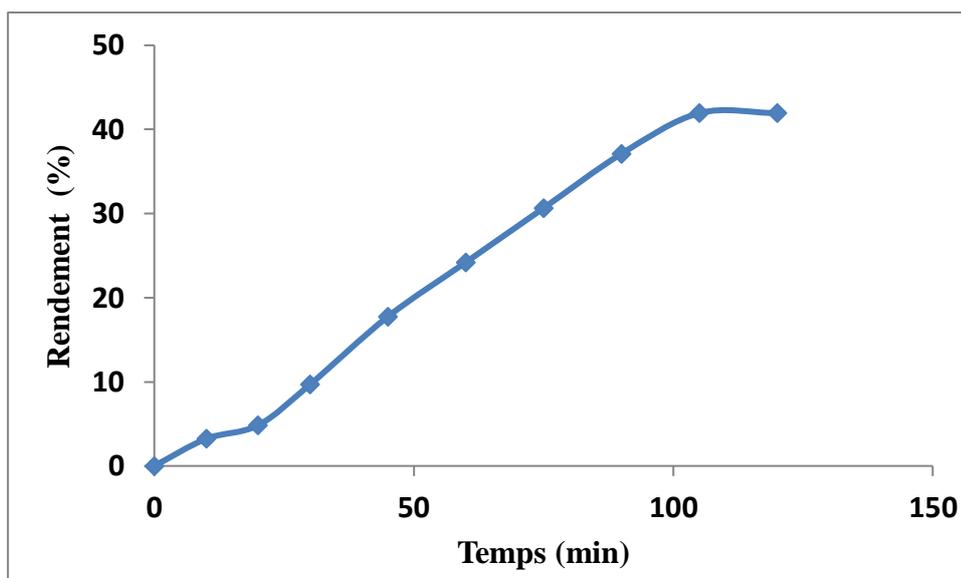


Figure III.1 : Dégradation de l'ibuprofène par UV seul ($C=10$ mg/L, $v= 400$ tr/min, $pH= 5.25$, $p= 20W$).

D'après les résultats obtenus, nous observons que la dégradation de la molécule pharmaceutique est faible, nous atteignons un 41,93%. Ces résultats pourraient s'expliquer par le fait que la vitesse de dégradation est faible et n'accélère pas l'élimination de la matière d'une manière complète, de plus ce résultat s'explique également par le temps mis en contact (2h) pour atteindre un taux de dégradation important.

Ce résultat est en accord avec d'autres travaux de recherche, Petrovic et al. étudiés l'élimination des médicaments anti-inflammatoires les plus courants (ibuprofène, le diclofénac, le kétoprofène, le naproxène, bézafibrate) Ils ont observé que l'efficacité d'élimination allant de 35% à 90%, selon le composé étudié. La dégradation des produits pharmaceutique par UV seul n'est pas complète donc nécessite l'ajout d'un autre produit pour augmenter la vitesse de dégradation et le taux d'élimination.

Ce résultat indique que les molécules organiques sont généralement décomposées sous l'effet d'irradiation UV par la rupture des liaisons et production des radicaux libres, mais les vitesses de décompositions sont très lentes [58].

III.2. Dégradation de l'Ibuprofène par la Photolyse de H_2O_2

La photolyse du peroxyde d'hydrogène, à des longueurs d'onde comprises entre 200 et 300 nm, provoque une coupure homolytique de la liaison O — O de la molécule de H_2O_2 et conduit à la formation de radicaux hydroxyles qui participent également, par des réactions

Chapitre III : Résultats et Discussions

secondaires, à la décomposition du peroxyde d'hydrogène. La vitesse de production des radicaux libres dépend de plusieurs facteurs dont le pH, les caractéristiques des lampes UV (spectre d'émission, énergie), et les caractéristiques du milieu (facteur de transmission du rayonnement UV, turbidité) [59].

Comme il a été montré dans l'étude précédente, le rayonnement UV est capable de dégrader les molécules d'ibuprofène. La vitesse peut cependant s'avérer trop modeste pour les besoins de dépollution des eaux à l'échelle industrielle et engendrer des surcoûts importants en raison d'une forte consommation électrique. Il a été rapporté par un grand nombre d'auteurs que la combinaison du rayonnement UV avec le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) peut constituer un moyen simple, peu coûteux et efficace pour la dégradation des micropolluants organiques [60].

Dans ce procédé, On couple l'irradiation ultraviolette avec le peroxyde d'hydrogène, dont l'objectif est d'améliorer l'efficacité de la dégradation de l'Ibuprofène par ce procédé. Les résultats obtenus sont reportés sur la figure III.2.

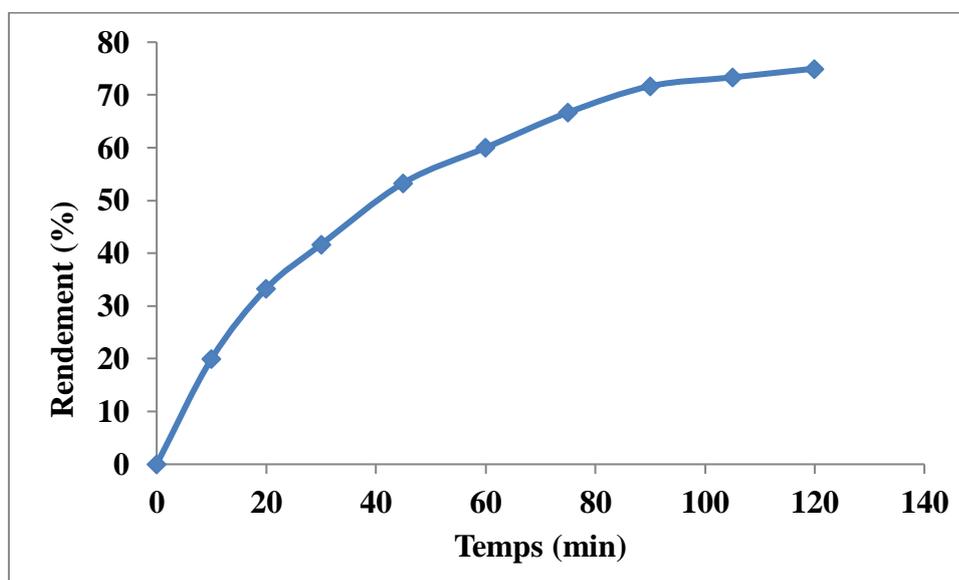


Figure III.2 : Dégradation de l'ibuprofène par UV/ H_2O_2 . ($C=10$ mg/L, $pH= 4.33$, $[H_2O_2]=5$ mM, $V=300$ ml).

Il a été montré par plusieurs travaux que le H_2O_2 est facilement converti en OH sous irradiation UV. Par conséquent, la diminution de la concentration d'ibuprofène en présence de H_2O_2 était due à l'oxydation par OH^\bullet .

D'après la figure, nous remarquons que la dégradation de l'ibuprofène est nettement améliorée par l'ajout du peroxyde d'hydrogène, car ce dernier joue un rôle essentiel dans le procédé UV/H₂O₂. Nous atteignons un rendement d'élimination de l'ordre 75% soit un accroissement de 34%. Cette figure montre aussi que la vitesse de dégradation est accélérée en ajoutant le peroxyde d'hydrogène. Le rayonnement UV provoque donc le clivage homolytique de la molécule de H₂O₂ selon la réaction III.3



Ce qui conduit à une plus forte production et participation des radicaux OH[°] existant dans le milieu réactionnel. Ces entités très réactives participent à la photo-dégradation de la matière organique par un processus radicalaire.

III.3. Dégradation de l'Ibuprofène par le procédé Photo-Fenton

Ce procédé a été développé afin d'augmenter l'efficacité du procédé Fenton chimique par catalyse photochimique. En effet, la régénération photocatalytique d'ions ferreux par photo-réduction d'ions ferriques (produits par la réaction de Fenton) permet de catalyser le procédé. A pH optimal de 3, les ions ferriques se trouvent sous forme Fe(OH)⁺², la spéciation de fer qui absorbe le mieux l'irradiation UV dans la gamme de 300-400 nm. Cette opération permet aussi d'utiliser une faible quantité d'ions ferreux (catalyseur) et de produire des radicaux OH[°] supplémentaires.



La réaction photo-Fenton présente plusieurs avantages opérationnels et environnementaux. Les classes de composés organiques qui sont sensibles à la photo-dégradation via la réaction de Fenton sont assez bien connues. Le procédé photo-Fenton ne produit pas de nouveaux polluants et ne nécessite que de petites quantités de sel de fer. À la fin de la réaction, si nécessaire, le Fe (III) résiduel peut être précipité sous forme d'hydroxyde de fer en augmentant le pH. Le peroxyde d'hydrogène résiduel qui n'est pas consommé lors du procédé se décomposera spontanément par l'irradiation UV. Ces caractéristiques font des

procédés en phase homogène, en particulier le procédé photo-Fenton, le candidat idéal pour un traitement efficace des effluents industriels [61].

Et pour toutes ces raisons, nous avons réalisé un traitement de la molécule pharmaceutique par ce procédé, les résultats obtenus sont reportés sur la figure III.3

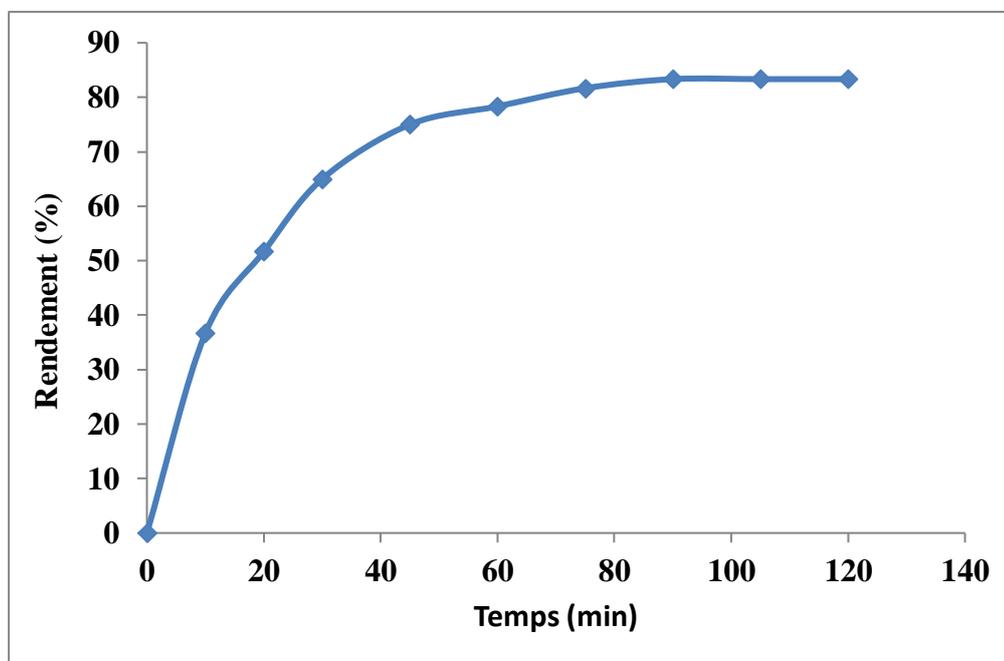


Figure III.3 : Dégradation de l'ibuprofène par le procédé photo fenton ($C=10$ mg/L, $pH=3$, $[Fe]=2mM$, $[H_2O_2]=5mM$).

D'après le graphe représentant la dégradation de l'ibuprofène par le procédé photo-fenton, nous remarquons que le taux d'élimination de la matière organique augmente et atteint un taux de dégradation de l'ordre 83%, ceci s'explique par une production plus accrue de radicaux hydroxyles et donc une meilleure efficacité de traitement, qui favorise l'augmentation de la vitesse de dégradation.

Ce travail nous a permis donc de montrer que l'Ibuprofène peut être dégradé en présence de lumière de façon efficace par le complexe Fe (III). Le rôle photo inducteur du complexe organique de Fe(III) en phase homogène a pu être vérifié grâce au suivie de la disparition du substrat.

III.3.1. Influence de l'intensité lumineuse

L'oxydation par le procédé photo-Fenton dépend de plusieurs facteurs susceptibles d'influencer l'efficacité du procédé.

Chapitre III : Résultats et Discussions

L'étude de la variation de l'intensité lumineuse sur la dégradation de l'Ibuprofène a été réalisée en faisant varier différentes lampes dans un domaine allant de 12 à 20 W pour une concentration constante en polluant de 10 mg L^{-1} . Pour cela, on a procédé à l'irradiation de la matière organique à chaque fois par une lampe à savoir 12, 14 et 20 W. Cette dégradation a été suivie par l'analyse de la DCO des échantillons prélevés pendant une durée de traitement de 2h. Les résultats obtenus sont reportés sur la figure III.4.

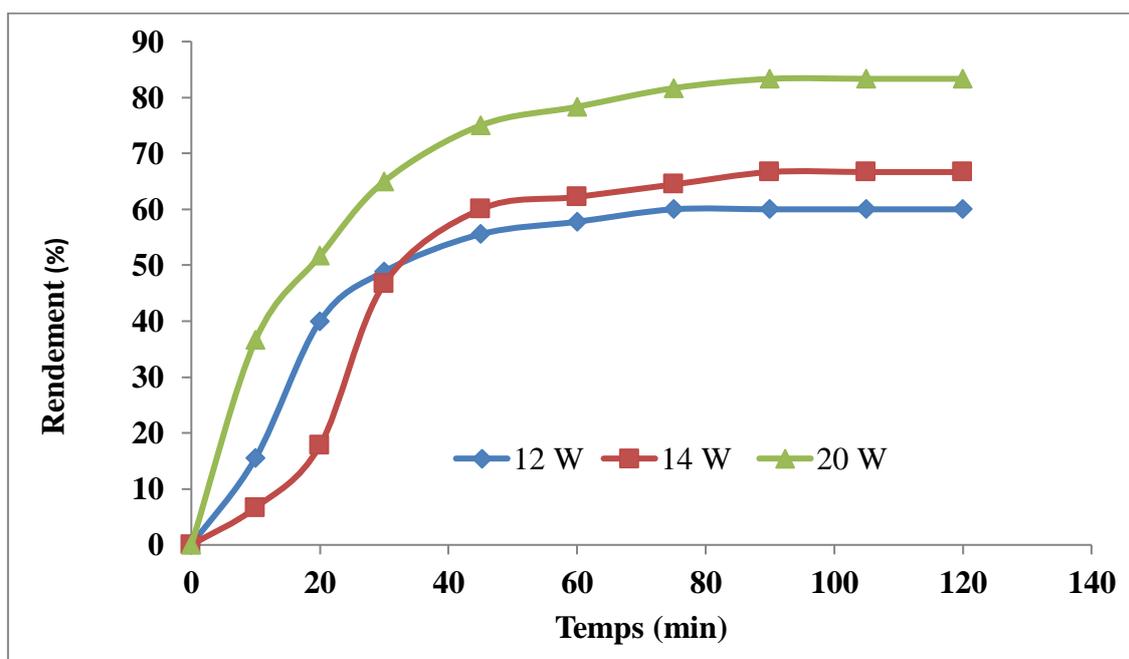


Figure III.4 : Effet de l'intensité lumineuse sur la dégradation de l'ibuprofène.
($[ibu]=10\text{mg/L}$, $[H_2O_2]=5\text{mM}$, $[FeSO_4]=2\text{mM}$, $V=250\text{ml}$, $pH=3$).

D'après les résultats obtenus, nous observons que lorsqu'on a irradié la solution, contenant l'ibuprofène est partiellement éliminée avec les trois intensités lumineuses choisies.

En outre, plus l'intensité initiale du flux lumineux est importante, plus la vitesse de dégradation augmente, plus le temps nécessaire à sa disparition est court, en effet, le taux de dégradation de l'ibuprofène avec la lampe 20W atteint (83.33 %) d'élimination après deux heures d'irradiation, soit supérieur qu'avec les deux autres lampes 14 et 12 W pour atteindre un taux d'élimination de l'ordre (66.66, et 60 %) respectivement.

Les courbes montrent que dans les mêmes conditions, le polluant organique ne présente pas la même affinité vis-à-vis des rayonnements UV. Ces résultats peuvent être expliqués par le chevauchement plus ou moins important des spectres d'absorbances de

polluant pharmaceutique étudié avec le spectre d'émission de la lampe UV utilisée. La meilleure dégradation est obtenue avec une lampe de 20W, soit un rendement de 83.33 %.

Ce résultat est probablement dû à une saturation dans l'absorption de la lumière par les molécules de la matière organique [62]. Donc, ce résultat était attendu car l'augmentation de l'intensité est synonyme d'un apport plus important du nombre de photons incidents et par conséquent, une accélération du processus de photo-dégradation de la molécule pharmaceutique étudié [63].

III.4. Comparaison entre les différents procédés

Dans le but de choisir le meilleur procédé de dégradation, nous allons faire une comparaison entre les procédés d'oxydations avancées étudiés précédemment en utilisant les conditions optimales pour chaque procédé et pour mieux voir le procédé qui a donné une meilleure dégradation d'ibuprofène. La figure III.5 et le tableau III.1 résument les résultats obtenus.

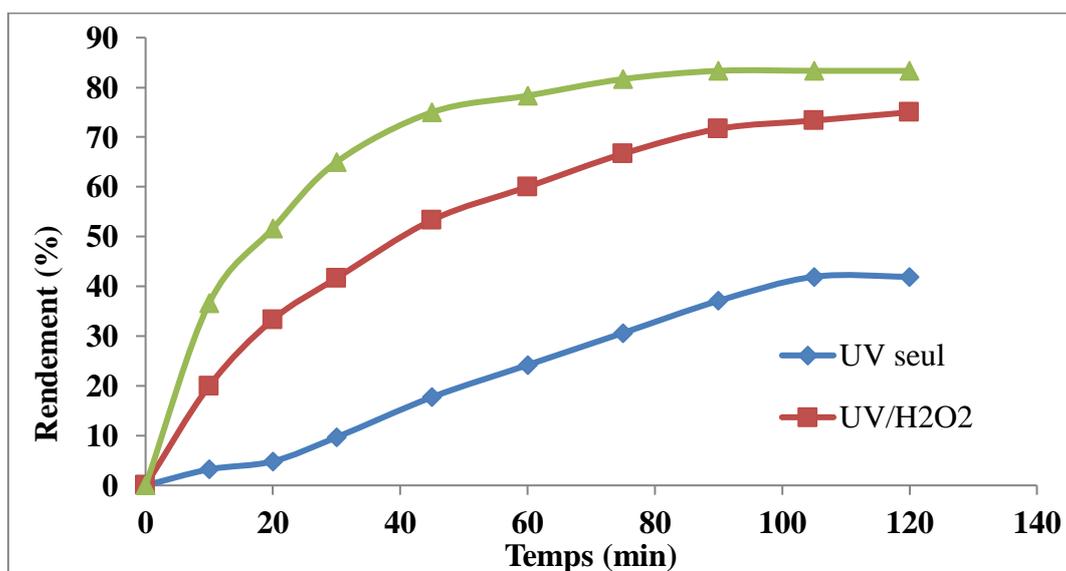


Figure III.5: Comparaison entre les différents procédés utilisés pour la dégradation du ibuprofène: ([ibu]=10mg/L, V= 300mL, v= 400 tr/min, P= 20 W).

Tableau III.1 : Meilleur Rendement des différents procédés.

Procédé	UV seul	UV/H ₂ O ₂	UV/H ₂ O ₂ /Fer
Rendement (%)	41.93	75	83.33

Les résultats obtenus représentés dans la figure III.5 montrent que la dégradation d'ibuprofène par le procédé photo-Fenton est meilleure par rapport à UV seul et UV /H₂O₂.

Ces résultats pourraient être expliqués par le fait que l'ajout de H₂O₂ et les ions ferreux augmentent la production des entités radicalaires, et ce dernier accélère la vitesse de dégradation de l'ibuprofène. Des taux de dégradation de l'ordre de 83.33, 75 et 41.67 sont atteints pour le procédé photo-fenton, UV/H₂O₂ et UV seul respectivement.

Les résultats montrent que le meilleur procédé pour la dégradation de notre polluant est le procédé UV/H₂O₂ /Fer avec un rendement de 83.33% de dégradation après 2h de traitement.

En conclusion, on opte le procédé photo-fenton dans le reste du travail.

III.5. Application du plan d'expérience D-optimal

Les plans d'expériences sont issus de méthodes mathématiques et statistiques appliquées à l'expérimentation. Ils permettent de prédire, avec le maximum de précision une réponse à partir d'un nombre minimal d'essais liés au modèle postulé. De manière générale, la méthode des plans d'expériences cherche à déterminer et établir un lien qui existe entre une grandeur d'intérêt y et des variables x_i qui peut modifier la valeur de y via la fonction [64].

La méthode des plans d'expériences définit par le principe « tous les facteurs à chaque moment », représente un nombre important d'avantage comparée à la méthode classique définit par « un facteur à un moment donné ». Ces avantages résident dans la [65]: Diminution du nombre d'essais et possibilité d'étudier un grand nombre de facteurs détection des interactions entre les facteurs et modélisation des réponses étudiées (conception d'un modèle mathématique) précision optimale des résultats.

Dans le domaine des plans d'expériences, les plans optimaux sont une classe de plans expérimentaux qui sont optimaux par rapport à certains critères statistiques. Un plan optimal peut être défini comme un plan qui fournit les estimations des effets avec la meilleure précision possible. Ce but est atteint lorsque le déterminant de la matrice XtX (où X représente la matrice fixe $n \times p$ du modèle) atteint sa valeur maximale. C'est le critère d'optimalité [66].

Les plans D-optimaux sont une forme de plan fournie par un algorithme informatique. Ces types de plans assistés par ordinateur sont particulièrement utiles lorsque les plans classiques ne s'appliquent pas ou le domaine expérimental n'est pas entièrement accessible.

Dans notre étude, nous avons quatre paramètres, qui présentent un nombre énorme d'expériences, Ce dernier représente une fatigue travaille. D'où, l'utilisation du plan d'expérience D-optimal est nécessaire pour diminuer le nombre d'essais à réaliser. Ce qui permet une réduction des coûts, un gain de temps et sans affecter sur la qualité des résultats recherchés. Le plan D-optimal nous a permis de réduire le nombre d'expériences à réaliser jusqu'à 24 expériences.

III.5.1. Choix des facteurs d'étude

L'un des points les plus importants lors de la réalisation d'un plan d'expérience est le choix des facteurs d'étude. Ces facteurs sont choisis de telle manière d'être les plus influents sur le rendement de dégradation de l'ibuprofène. Nous avons choisi les facteurs représentés dans le tableau III.2:

Tableau III.2: Facteurs et domaine d'étude.

	Facteurs	Unités	Niveau -1	Niveau +1
X₁	Concentration du polluant	mg/L	10	40
X₂	Concentration de fer	mM	5	20
X₃	Concentration de H ₂ O ₂	mM	1	15
X₄	pH		3	6

La réponse choisie dans cette expérimentation est la DCO.

III.5.2. Modèle mathématique postulé

C'est une relation mathématique qui montre le changement dans une réponse produit par le changement d'un ou plusieurs facteurs.

Le but de modéliser la réponse par un modèle mathématique est de pouvoir calculer ensuite toutes les réponses dans le domaine d'étude sans être obligé de faire les expériences [67].

Le modèle mathématique postulé que l'on utilise avec le plan D-optimal, est un modèle de second degré avec des interactions d'ordre deux.

$$y = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 + a_4x_4 + a_{11}x_1^2 + a_{22}x_2^2 + a_{33}x_3^2 + a_{44}x_4^2 + a_{12}x_1x_2 + a_{13}x_1x_3 + a_{14}x_1x_4 + a_{23}x_2x_3 + a_{24}x_2x_4 + a_{34}x_3x_4 \quad (\text{Eq. III.4})$$

Avec :

y : réponse calculée à partir du modèle mathématique adopté ;

a_0 : terme constant ou moyenne ;

x_1, x_2, x_3, x_4 : représentent les niveaux des essais pour le facteur 1, 2 et 3, respectivement.

a_1, a_2 et a_3, a_4 : représentent les effets du facteur 1, 2 et 3, 4 respectivement.

a_{ii} : sont des coefficients quadratiques.

a_{ij} : représente les interactions entre les facteurs.

Ce modèle comporte 10 coefficients. Il faut donc au minimum 10 équations pour les estimer.

III.5.3. Méthode de calcul des coefficients

Nous avons déterminé les coefficients du modèle cité précédemment (équation III.4) en utilisant le logiciel **MODDE 6.0**

III.5.3.1. Modélisation

Notre objectif consiste à optimiser les paramètres considérés par la maximisation de l'indice de DCO.

La matrice d'expériences et les résultats expérimentaux (réponses) obtenus lors de la réalisation des 24 essais du plan de D-optimal, sont présentés dans le tableau III.3.

Tableau III.3 : Matrice d'expérience et la réponse.

N°Exp	Concentration du polluant (mg/L)	Concentration du Fer (mM)	Concentration de H ₂ O ₂ (mM)	pH	DCO (%)
1	40	20	1	3	65,71
2	40	5	15	3	55,17
3	10	20	15	3	53,33
4	40	20	15	3	45,85
5	10	5	1	6	86,02
6	40	20	15	6	45,94
7	10	5	15	5	79,43
8	10	5	10,3333	3	87,32
9	10	20	1	4	61,25
10	10	20	5,66667	3	74,17
11	10	20	10,3333	6	76,75
12	10	10	1	3	87
13	10	15	15	6	58,57

14	40	5	1	4	44,09
15	40	5	10,3333	6	52,94
16	40	20	5,66667	6	64,7
17	40	10	1	6	68,35
18	30	5	1	3	51,11
19	20	5	15	6	53,23
20	30	20	1	6	57,89
21	25	12,5	8	4,5	69,23
22	25	12,5	8	4,5	69,23
23	25	12,5	8	4,5	69,23
24	25	12,5	8	4,5	69,23

➤ Calcul des coefficients

L'interprétation commence par le calcul des coefficients du modèle et des écarts-types correspondants. On obtient les coefficients calculés par le MODDE 6.0:

$$a = \begin{pmatrix} a_0 \\ a_1 \\ a_2 \\ a_3 \\ a_4 \\ a_{11} \\ a_{22} \\ a_{33} \\ a_{44} \\ a_{12} \\ a_{13} \\ a_{14} \\ a_{23} \\ a_{24} \\ a_{34} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 68.95 \\ -11.28 \\ -4.782 \\ -2.903 \\ -1.161 \\ 5.633 \\ -9.805 \\ -4.838 \\ 2.943 \\ 5.468 \\ -1.968 \\ -5.657 \\ -0.817 \\ 2.992 \\ 2.118 \end{pmatrix}$$

La représentation des effets principaux et d'interactions pour les résultats obtenus sont reportés sur la Figure III.6. Cette figure nous a permis de voir comment les facteurs affectent la réponse.

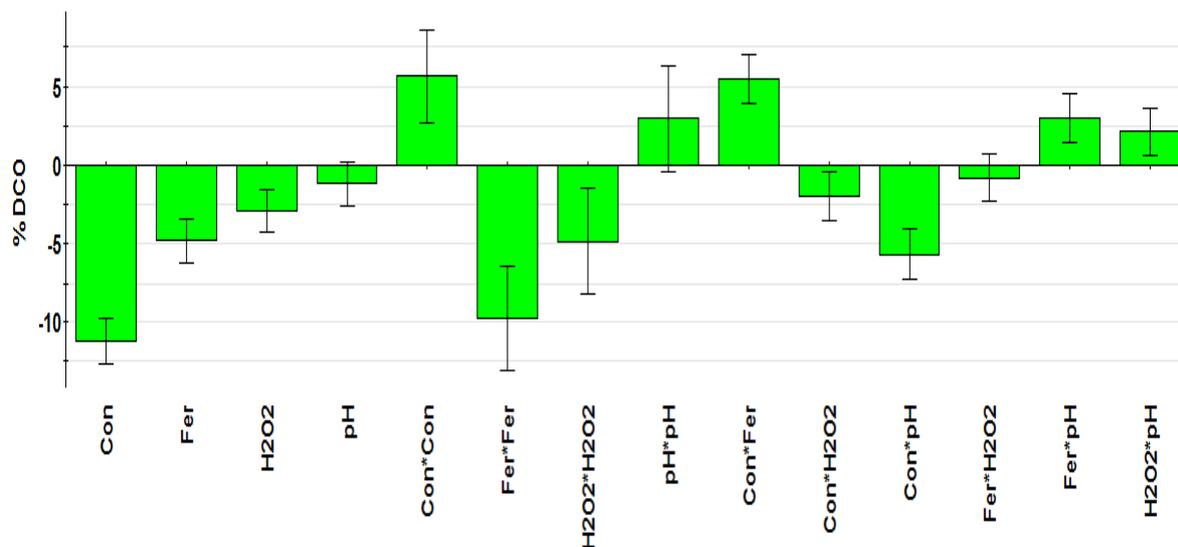


Figure III.6 : Effet des facteurs principaux et des interactions pour DCO.

D'après les résultats illustrés sur la figure III.6, les paramètres x_1 (Concentration de polluant), x_2 (Concentration de fer) et x_3 (Concentration de H_2O_2) et x_4 (pH) influencent négativement sur le rendement de DCO.

Pour les interactions quadratiques, on remarque les paramètres x_1^2 et x_4^2 à une grande influence positive sur le rendement du procédé. Alors que les deux autres paramètres (x_2^2 , x_3^2), ont une influence importante et négative.

Concernant les interactions entre les facteurs, nous avons remarqué que les interactions entre Concentration de polluant/Concentration de fer (x_1x_2) et (x_2x_4 , x_3x_4) sont considérables. Ces interactions influencent positivement. Tandis que les interactions entre Concentration de polluant /concentration de H_2O_2 (x_1x_3), et Concentration de polluant/pH (x_1x_4) et Concentration de fer/concentration de H_2O_2 (x_2x_3) ont une influence négative sur le procédé de production de DCO.

En remplaçant les valeurs des coefficients dans l'équation du modèle appliqué (équation III.4), nous avons obtenu l'équation mathématique suivante :

$$y = 68,9538 - 11,2863x_1 - 4,78263x_2 - 2,90333x_3 - 1,16122x_4 + 5,6334x_1^2 - 9,80585x_2^2 - 4,83885x_3^2 + 2,94367x_4^2 + 5,46844x_1x_2 - 1,96888x_1x_3 - 5,65792x_1x_4 - 0,817257x_2x_3 + 2,99248x_2x_4 + 2,11867x_3x_4 \quad (\text{Eq.III.5})$$

Chapitre III : Résultats et Discussions

Calculons les rendements à partir de l'équation (III.5). Les valeurs sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau III.4 : Les valeurs des rendements calculé à partir des équations (III.5).

N°	Observé	Prédit	Ecart
1	65,71	63,9205	1,78
2	55,17	54,5521	0,61
3	53,33	52,5618	0,76
4	45,85	48,3043	-2,45
5	86,02	83,9263	2,09
6	45,94	44,8883	1,05
7	79,43	82,8974	-3,46
8	87,32	86,4753	0,84
9	61,25	61,2664	-0,01
10	74,17	75,5895	-1,41
11	76,75	77,3032	-0,55
12	87	85,8778	1,12
13	58,57	56,3292	2,24
14	44,09	44,7583	-0,66
15	52,94	54,7521	-1,81
16	64,7	67,9771	-3,27
17	68,35	66,9655	1,38
18	51,11	50,4131	0,69
19	53,23	53,3603	-0,13
20	57,89	57,807	0,08
21	69,23	68,9538	0,27

22	69,23	68,9538	0,27
23	69,23	68,9538	0,27
24	69,23	68,9538	0,27

III.5.3.2. Evaluation de l'adéquation du modèle statistique

Il existe plusieurs méthodes pour évaluer la qualité du modèle statistique, parmi lesquelles on peut citer : le coefficient de détermination R^2 , R^2 ajusté, la prédiction Q^2 et la reproductibilité, qui sont calculés à l'aide du logiciel MODDE 6.0 [68].

Pour estimer l'adéquation du modèle, le coefficient de détermination R^2 indique à quel point le modèle explique les valeurs observées. Plus il est proche de 1, plus le modèle est bien ajusté.

Le coefficient de prédiction (Q^2) indique la puissance prédictive, au-delà de 0.7, le modèle présente un bon pouvoir prédictif.

La reproductibilité est la variation des réponses dans les mêmes conditions comparée à la variation totale des réponses.

Les valeurs de ces paramètres sont regroupées dans le tableau suivant :

Tableau III.5 : Analyse statistique des résultats.

	R^2	R^2 Adj.	Q^2	SDY	RSD	Model Validity	Reproductibilit y
DCO	0,986	0,964	0,765	13,04	2,454	--	1

D'après les résultats représentés dans le tableau III.4, la valeur du coefficient de détermination R^2 est proche de 1, et celle du Coefficient de prédiction Q^2 est supérieure à 0.765 ainsi qu'une reproductibilité de 1. Cela indique que le modèle lisse bien les résultats.

Dans cette expérience, la valeur de l'ajustement R^2 est très proches de la valeur R^2 correspondante, elles confirment également que le modèle est fortement significatif.

Les résultats des réponses mesurées en fonction des valeurs prédites sont représentés dans la figure III.7. Nous observons que les réponses suivent une distribution normale et linéaire, qui est la prétention la plus importante pour la vérification du modèle statistique.

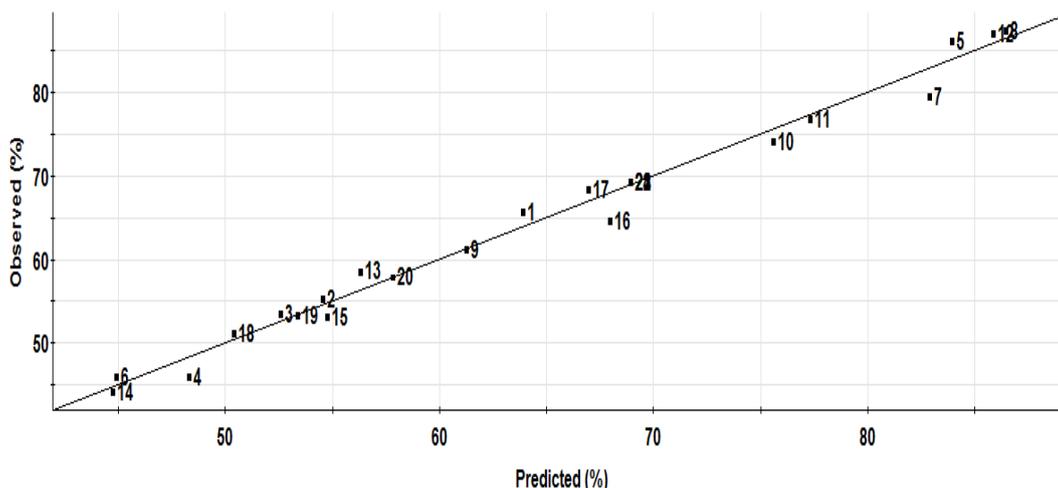


Figure III.7 : Réponses observées en fonction des réponses prédites.

Aussi, à partir du diagramme de la dispersion des résidus en fonction des réponses prédites (Figure III.8), on observe que les points sont concentrés sur la figure. Donc le modèle est bien validé.

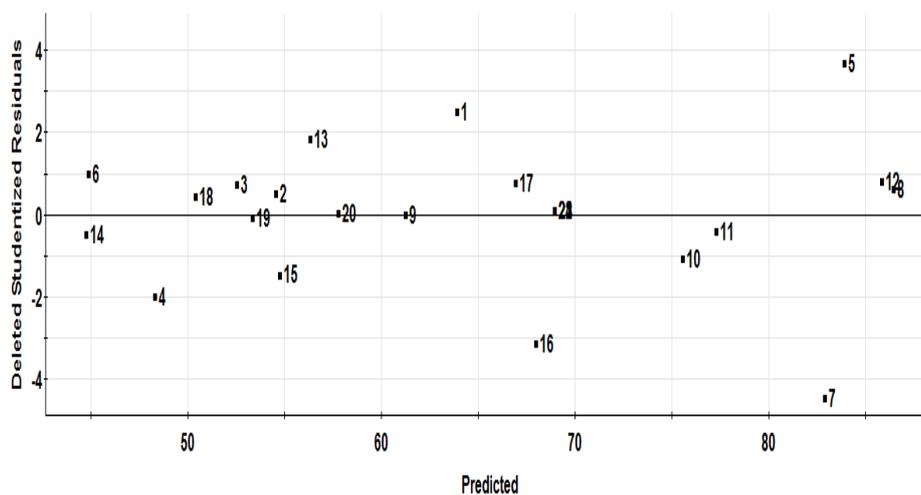


Figure III.8 : Diagramme de dispersion du rendement.

La figure III.9 représente le tracé de probabilité normale des résidus. Ce graphe nous permet de détecter les valeurs aberrantes. Tel que les valeurs aberrantes se situent en dehors des écart-types -4 ou $+4$. D'après nos résultats, on remarque que les résidus sont aléatoires et distribués sur une ligne droite entre les écart-types -4 et $+4$. Donc il existe juste un point aberrant (point 7) donc le modèle est bien validé.

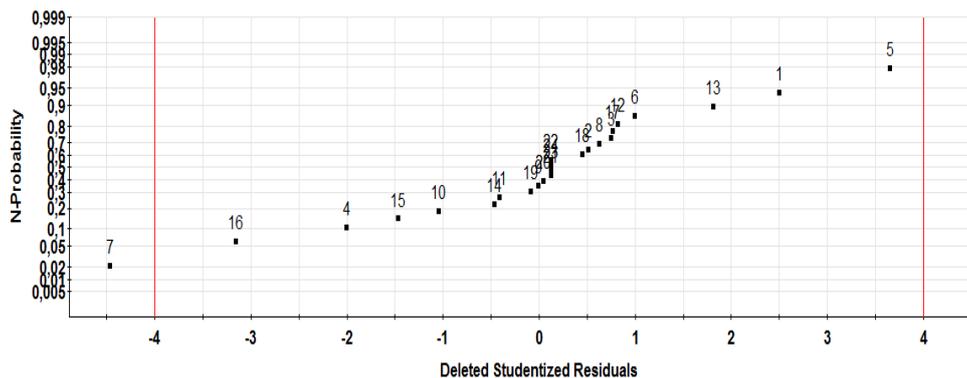


Figure III.9: Tracé de probabilité normale des résidus pour L'indice de DCO.

III.5.3.3. Simplification du modèle

La comparaison de l'influence des coefficients est effectuée par la méthode de « p-value ». Cette méthode correspond à la probabilité de se tromper en supposant que le paramètre est influent [69].

- ✓ Si le « p-value » est inférieur à 0.05, le coefficient est influent.
- ✓ Si le « p-value » est supérieur à 0.05, le coefficient est non influent. Ces coefficients peuvent être éliminés [70].

Le tableau III.5 présente le p-value correspond au modèle.

D'après le tableau III.5, les quatre facteurs concentration de polluants (x_1) concentration de fer (x_2), la concentration de H_2O_2 (x_3), pH (x_4), exercent une influence significative sur la DCO. Par contre le facteur (x_1) n'influe pas sur le modèle pour la DCO.

Tableau III.6: p-value des coefficients du modèle.

DCO	Coefficient	P- Value	Remarque
Constant	68,9538	8,15467e-013	Influent Influent
Con	-11,2863	2,77713e-008	Influent
Fer	-4,78263	2,68072e-005	Influent
H₂O₂	-2,90333	0,00103557	Influent
pH	-1,16122	0,0888908	Non Influent
Con*Con	5,63341	0,00208558	Influent

Chapitre III : Résultats et Discussions

Fer*Fer	-9,80585	9,87316e-005	Influent
H₂O₂*H₂O₂	-4,83885	0,00960587	Influent
pH*pH	2,94367	0,0794731	Non Influent
Con*Fer	5,46844	2,67364e-005	Influent
Con*H₂O₂	-1,96888	0,0208403	Influent
Con*pH	-5,65792	2,13815e-005	Influent
Fer*H₂O₂	-0,817257	0,249476	Non Influent
Fer*pH	2,99248	0,0019664	Influent
H₂O₂*pH	2,11867	0,0108934	Influent

Il existe deux interactions qui n'ont pas d'influence sur le modèle x_2x_3 et x_4^2 . Les coefficients de ces deux interactions peuvent être éliminés de l'équation générale du modèle. Mais même si le facteur principal « temps de carbonisation » n'a pas d'influence d'après le calcul, nous ne pouvons pas supprimer son coefficient.

Mais même si le facteur principal « pH » n'a pas d'influence d'après le calcul, nous ne pouvons pas supprimer son coefficient.

Après simplification, l'équation (III.5) devient :

➤ DCO

$$y = 68,9538 - 11,2863x_1 - 4,78263x_2 - 2,90333x_3 - 1,16122x_4 + 5,63341x_1^2 - 9,80585x_2^2 - 4,83885x_3^2 + 5,4684x_1x_2 - 1,96888x_1x_3 - 5,65792x_1x_4 + 2,99248x_2x_4 + 2,118x_3x_4$$

(Eq.III.6)

III.6. Test de validation de modèle

Afin de valider le modèle, il existe plusieurs méthodes tels que.

- ✓ Test de signification globale de la régression (R^2).

- ✓ L'analyse du manque d'ajustement (Ecart).
- ✓ Validation par les points tests.

La validation du modèle par des points tests, c'est fait en utilisant certains points qui n'ont pas été utilisés dans la construction du modèle, pour cela, nous avons réalisé quatre nouvelles expériences supplémentaires en des points situés à l'intérieur du domaine d'étude. La valeur réelle de la grandeur est reliée à la valeur réduite du plan par la relation (III.4 et III.5), en fonction des bornes du domaine étudié.

$$\text{valeur réelle } (-0.5) = x_{\min} + \frac{(x_{\max} - x_{\min})}{4} \quad (III.4)$$

$$\text{valeur réelle } (+0.5) = x_{\max} - \frac{(x_{\max} - x_{\min})}{4} \quad (III.5)$$

Avec :

x_{\min} et x_{\max} : Les bornes du domaine +1 et -1.

Le tableau III.6 présente les facteurs choisis et le domaine d'étude dans lequel devrait être réalisée l'expérimentation :

Tableau III.7: Points expérimentaux pour la validation du modèle.

N° (essai)	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄
25	+0.5	+0.5	+0.5	+0.5
26	+0.5	+0.5	+0.5	-0.5
27	+0.5	+0.5	-0.5	-0.5
28	0.5	-0.5	-0.5	-0.5
29	-0.5	-0.5	+0.5	-0.5
30	-0.5	+0.5	+0.5	+0.5
31	-0.5	-0.5	+0.5	+0.5
32	-0.5	-0.5	-0.5	+0.5

Sachant que :

X_1 : Concentration de polluant [10-40] ,

X_2 : Concentration de fer [5-20],

X_3 : la concentration de l'acide [1-15],

X_4 : pH [3-6],

➤ Valeur réelle (-0.5) = $x_{\min} + \frac{x_{\max} - x_{\min}}{4}$

➤ Valeur réelle (-0.5) = $x_{\min} - \frac{x_{\max} - x_{\min}}{4}$

Exemple de calcul : Détermination des valeurs réel pour l'expérience 25.

$X_1=0,5$; $X_2=0,5$; $X_3=0,5$; $X_4=0,5$

Les Valeur réelles sont :

$$X_1 = 40 - \frac{40-10}{4} = 32.5 \text{ mg/L}; \quad X_2 = 20 - \frac{20-5}{4} = 16.25 \text{ mM}$$

$$X_3 = 15 - \frac{15-1}{4} = 11.5 \text{ mM}; \quad X_4 = 6 - \frac{6-3}{4} = 5.25$$

Le Tableau (III.7) présente les facteurs choisis et le domaine d'étude dans lequel devrait être réalisée l'expérimentation :

Tableau III.8 : Points réelle pour la validation du modèle

N° (essai)	X_1	X_2	X_3	X_4
25	32.5	16.25	11.5	5.25
26	32.5	16.25	11.5	3.75
27	32.5	16.25	4.5	3.75
28	32.5	8.75	4.5	3.75
29	17.5	8.75	4.5	3.75
30	17.5	16.25	11.5	5.25
31	17.5	8.75	11.5	5.25
32	17.5	8.75	4.5	5.25

Les résultats obtenus pour les expériences supplémentassions de la validation du modèle sont reportés dans le tableau III.8.

Chapitre III : Résultats et Discussions

Tableau III.9 : Les résultats de la DCO pour le test de validation.

N° Exp	DCO observé (%)
25	58,75
26	56,25
27	66,25
28	71,25
29	71,1
30	71
31	69,61
32	74,45

Calculons les valeurs prédites de DCO pour les expériences de validation à partir de l'équation simplifiée (Eq III.5). Les valeurs sont présentées dans le tableau suivant :

La comparaison entre les réponses prédites et mesurées montre que les prévisions sont bonnes et que les deux modèles peuvent être validés. Pour la clarté et la compréhension facile de la validation, la représentation des valeurs prévues employant le modèle ainsi que les valeurs mesurées correspondantes à toutes les réponses sont reportées sur la figure III.10.

Tableau III.10 : Les valeurs prédites des DCO calculé à partir des équations simplifiées.

N° EXP	DCO Observé	DCO Prédit	Ecart
25	58,75	57,372	1.378
26	56,25	59,387	-3.137
27	66,25	62,694	3.556
28	71,25	67,298	3.952
29	71,1	74,527	-3.427
30	71	69,737	1.263
31	69,61	71,990	-2.38
32	74,45	76,125	-1.675

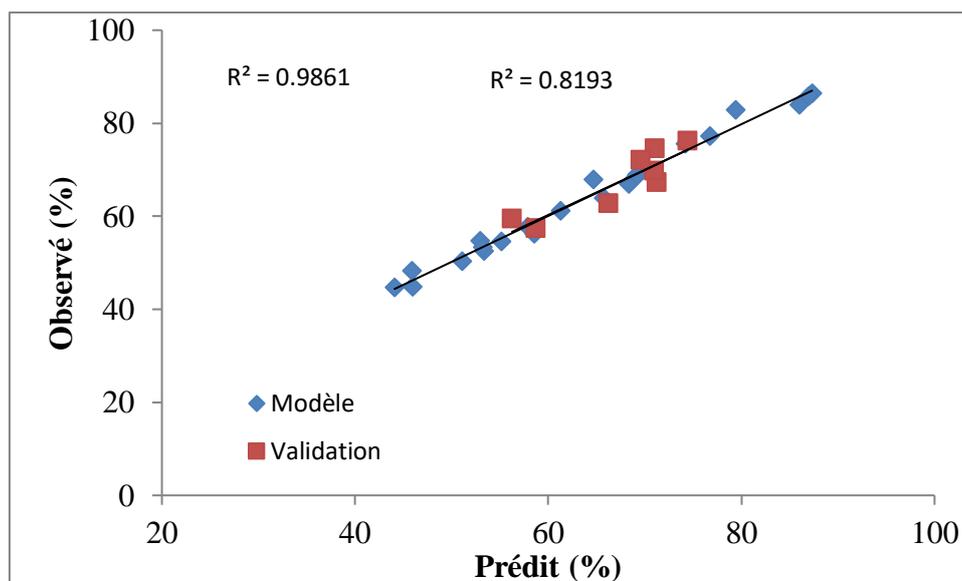


Figure III.10 : Réponse observé en fonction de prédit pour la validation.

III.7. Conclusion

En considérant la problématique de la contamination de l'environnement, et en particulier, celle des milieux aquatiques, cette étude s'inscrit dans le cadre de la dépollution des eaux contaminées par des polluants organiques persistants et en particulier les résidus pharmaceutiques. Pour cela, les techniques alternatives de décontamination, connues sous le nom de Procédés d'Oxydation Avancée (POAs) ont été choisies afin de traiter des solutions synthétiquement polluées par l'ibuprofène, un des analgésiques les plus utilisés en France et dans le monde. Parmi les différents POAs, le procédé photochimique "photo-Fenton" a été appliqué à la destruction de l'ibuprofène en milieu aqueux, dans le but de montrer l'efficacité de cette technique dans le traitement des effluents contaminés par des polluants médicamenteux.

Le plan d'expérience D-optimal offre un moyen simple et efficace de réduire le nombre d'essais sans influencer sur la qualité des résultats. Il permet de structurer les expériences, de chercher une relation entre les différents facteurs étudiés et la réponse (rendement de réduction de la turbidité) et aussi voir l'influence de ces facteurs sur la réponse.

Le modèle est un modèle mathématique élaboré est efficace et validé.

Conclusion Générale

Conclusion générale

Ce travail a eu pour objectif d'éliminer les composés pharmaceutiques dans les eaux résiduaires et industrielles par l'utilisation des procédés d'oxydation avancée photochimiques, irradié par UV. Au nombre de ces résidus, se trouvent les anti-inflammatoires spécifiquement l'Ibuprofène qui est largement consommé dans le monde.

Il s'agissait d'établir si ce polluant était susceptible de se dégrader sous irradiation UV et de comparer les performances des procédés de dépollution utilisant le réactif photochimique (systèmes UV seul, UV/H₂O₂ et photo-fenton). Une étude d'optimisation des paramètres complète a été effectuée pour l'ibuprofène en s'intéressant à la concentration du polluant, concentration du fer, concentration de peroxyde d'hydrogène et le pH sur la dégradation. Les résultats ont pu montrer que:

L'étude de la dégradation de l'IBP par les procédés UV, UV/H₂O₂ et photo-fenton est faisable et le classement des efficacités du traitement comme suit : UV < UV/H₂O₂ < photo-fenton, le meilleur procédé qui donne un taux d'élimination maximale est le procédé photo-fenton.

Pour la dégradation de l'ibuprofène par le procédé photo-Fenton une valeur de pH=3, concentration en [Fe²⁺]=2mM et [H₂O₂]= 5mM ont donné un meilleur résultat de dégradation.

L'étude de la variation de l'intensité lumineuse sur la dégradation de l'Ibuprofène a montré que le taux de dégradation de l'ibuprofène avec la lampe de 20W est meilleure et atteint (83.33 %) d'élimination après deux heures d'irradiation, soit supérieur qu'avec les deux autres lampes 14 et 12 W pour atteindre un taux d'élimination de l'ordre (66.66 et 60 %) respectivement. La meilleure dégradation est obtenue avec une lampe de 20W soit un rendement de 83.33 %.

En fin, ces méthodes apparaissent donc efficaces dans le traitement des eaux et en général dans le processus de dépollution concernant les produits pharmaceutiques. Ils présentent l'avantage d'utiliser des réactifs sans risque, faciles à manipuler et sans menace pour l'environnement.

Conclusion générale

L'application du plan d'expérience D-optimal pour les quatre facteurs la concentration de polluant (x_1), la concentration de Fer (x_2), concentration de H_2O_2 (x_3) et pH (x_4) nous a permis d'établir un modèle très représentatif. Ce modèle a été validé dans le domaine d'étude avec une erreur faible.

Les écarts faibles de la réponse, les coefficients de détermination et R^2 ajusté, montre que les prévisions sont bonnes et que le modèle est validé.

Références Bibliographiques

Références bibliographiques

- [1]: SEDDIK KHODJ, B, (2015). Élimination d'Antibiotiques Des Eaux Épurées De La STEP de Tiaret. Mémoire de Magister. Université d'Oran : Faculté de chimie Département de chimie organique industrielle.251P.
- [2]: THOMAS Thiebault, (2015). L'adsorption des produits pharmaceutiques par interactions organo minérales. Processus et applications environnementales. Thèse de doctorat Sciences de la Terre. Université d'Orléans.323P.
- [3]: NOUR H et FS, (2016). Etude expérimentale de l'élimination du bleu de méthylène de l'eau par adsorption sur des déchets naturels (déchets de palmiers dattier).Mémoire de master. Université de OUM El Bouaghi. Département de génie des procédés.
- [4]: Silvia Loazia Ambuludi, (2012). Etude des propriétés physiques du comportement mécanique des Basaltes : étude cinétique, mécanistique et toxicologique de l'oxydation dégradante de l'Ibuprofène par l'oxydation avancée électrochimique et photochimique,
- [5]: Manaa Zoubir, (2015). Elimination des composés pharmaceutiques par Photo-Fenton hétérogène (goethite et argile synthétique).Etude cinétique et transfert des espèces organiques à l'interface minéral solution,
- [6]: T.Heberer. Occurrence, (2002). Fate and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: àreview of recent research data. Toxicology Letters 131 5-17.
- [7]: Silvia Loazia Ambuludi, (2012). Etude des propriétés physiques du comportement mécanique des Basaltes : étude cinétique, mécanistique et toxicologique de l'oxydation dégradante de l'Ibuprofène par l'oxydation avancée électrochimique et photochimique.
- [8]: Code de la santé publique, article L5111-1.Modifié par Loi n°2007-248 du 26 février 2007 - art. 3 JORF 27 février 2007.
- [9]: Dangoumau J, (2006). Pharmacologie générale. Université Victor Segalen- Bordeaux 2 département de pharmacologie. Edition 2006.
- [10]: Dirany A, (2010). Études cinétique et mécanistique d'oxydation/minéralisation des

Références bibliographiques

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. École Doctorale SIE. Université Paris-est.

[11]: Bouvier M., François D., Rémi G, (2010). Médicament et environnement : la régulation du médicament vis-à-vis du risque environnemental. Conseil Général de l'Environnement et du Développement Durable. Rapport n° : 007058-01.

[12]: Homem V., Lúcia S, (2011). Degradation and removal methods of antibiotics from aqueous matrices. A review. Journal of Environmental Management. 92 : 2304-2347.

[13]: Haguenoer Jean-Marie, (2010). Les résidus de médicaments présentent ils un risque pour la santé publique. Santé publique. 22 (3) : 325-342.

[14] : Keil F, (2008). Stratégies à la Gestion des Résidus de Médicaments dans l'Eau Potable. Institut de Recherche Sociale-Ecologique. (ISOE) GmbH, Projet de recherche start.

[15]: Ginebreda A., Isabel M., Miren L. de Alda., Rikke B., Julio López-Doval., Damià B.,(2010). Environmental risk assessment of pharmaceuticals in rivers : Relationships between hazard indexes and aquatic macroinvertebrate diversity indexes in the Llobregat River (NE Spain). Environment International. 36 : 153-162.

[16]: Larsson DGJ, de Pedro C, Paxeus N, (2007). Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals. J. Hazard. Mater. 148, 751-755.

[17]: Carter LJ, Harris E, Williams M, Ryan JJ, Kookana RS, Boxall ABA, (2014). Fate and uptake of pharmaceuticals in soil plant systems. J. Agr. Food Chem. 62, 816-825

[18]: Halling-Sorensen B., Nors Nielsen S., Lanzky P., Ingerslev F., Holten H., Jorgensen S.E. (1998). Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment: A review. Chemosphere 36 (2): 357-393.

[19]: Shafiani S., Malik A, (2003). Tolerance of pesticides and antibiotic resistance in bacteria isolated from wastewater irrigated soil. World J. Microbiol. Biotechn. 19: 897-901.

Références bibliographiques

- [20]: Amin M., Zilles, J., Greiner J., Charbonneau S., Raskin L., Morgenroth E, (2006). Influence of the Antibiotic Erythromycin on Anaerobic Treatment of a Pharmaceutical Wastewater. *Environ. Sci. Technol.* 40: 3971-3977.
- [21]: Pépin J.M, (2006). Impacts écotoxicologiques de certains médicaments dans l'environnement. Essai présenté au Centre Universitaire de Formation en Environnement en vue de l'obtention du grade de maître en environnement. Sherbrooke, Québec, Canada.
- [22]: Cleuvers M, (2003). Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects. *Toxicol. Lett.* 142 (3): 185-194.
- [23]: Fent K., Weston A., Caminada D, (2006). Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquat. Toxicol.* 76: 122-159
- [24]: Stuer-Lauridsen F., Birkved M., Hansen L.P., Holten H.C., Halling-Sorensen , (2000). Environmental risk assessment of human pharmaceuticals in Denmark after normal therapeutic use. *Chemosphere* 40: 783-793.
- [25]: SMPA, (2004). Environmental impact from medicinal products and cosmetic and hygiene products. Report of Swedish Medical Products Agency.
- [26]: Younghee K., Kyungho C., Jinyong J., Sujung P., Pan-Gyi K., Jeongim P, (2007). Aquatic toxicity of acetaminophen, carbamazepine, cimetidine, diltiazem and six major sulfonamides, and their potential ecological risks in Korea. *Environ. Int.* 33: 370-375.
- [27]: Danchaivijitr S., Wongchanapai W., Assanasen S., Jintanothaitavorn D, (2005). Microbial and heavy metal contamination of treated hospital wastewater in Thailand. *J. Med. Assoc. Thai.* 88 (10): S59-64. <http://www.medassocthai.org/journal>.
- [28]: SWITCH (2007). Sustainable Water Management in the City of the Future. Integrated Project Global Change and Ecosystems. Deliverable D 4.1.2 R A Pharmaceutical compounds in environment - Pre-selection of representative compounds for laboratory degradation tests. Sixth Framework Programme 2002- 2006.

Références bibliographiques

[29]: Kummerer K., Erbe T., Gartiser S., Brinker L, (1998). AOX Emissions from hospitals in municipal wastewaters. *Chemosphere* 36 (11): 2437-2445.

[30]: Halling-Sorensen B., Nors Nielsen S., Lanzky P., Ingerslev F., Holten H., Jorgensen S.E, (1998). Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment: A review. *Chemosphere* 36 (2): 357-393.

[31]: Bejorklund K. (2005). Human antibiotics in sewage treatment plant effluents, recipient waters and sediments, http://www.chem.umu.se/Karin_Bjorklund.pdf.

[32]: Thomas K., Dye C., Schlabach M., Langford K, (2007). Source to sink tracking of selected human pharmaceuticals from two Oslo city hospitals and a wastewater treatment works. *J. Environ. Monit.* 9: 1410-1418.

[33]: Harder B, (2003). Extracting estrogens. *Science News* 164 (5): 67-68.

[34]: Boxall A, (2004). The environmental side effects of medication. How are human and veterinary medicines in soils and water bodies affecting human and environmental health? *EMBO reports* 5 (12).

[35]: K. Turhan, I. Durukan, S A. Ozturkcan, Z, (2012). Turgut, Decolorization of textile basic dye in aqueous solution by ozone, *Dye. Pigment.* 92 897–901.

[36]: B. Halling-Sorensen S.N. Nielsen. P.F. Lanzky. F. Ingerslev. H.C. HoltenLutzhoft. S.E. Jorgensen (1998). Occurrence fate and effects of pharmaceutical substances in the environment- A review. *Chemosphere* 36 357-393.

[37]: S. Weigel, U. Berger, E. Jensen, R. Kallenborn, H. Thoresen, H. Huhnerfuss, (2004). Determination of selected pharmaceuticals and caffeine in sewage and sea water from Tromso/Norway with emphasis on ibuprofen and its metabolites. *Chemosphere.* 56 583-592.

[38]: R. Andreozzi, M. Raffaele, P. Nicklas (2003). Pharmaceuticals in STP effluents and the solar photodegradation in aquatic environment. *Chemosphere.* 50 1319-1330.

Références bibliographiques

- [39]: M. DellaGreca, A. Fiorentino, M. Isidori, M. Lavorgna, L. Previtiera, M. Rubino, F. Temussi, (2004). Toxicity of prednisolone, dexamethasone and the irphotochemical derivatives on aquatic organisms. *Chemosphere*. 54 629-637.
- [40]: Ménana HADDOU (2010). Dégradation de dérivés de l'acide benzoïque par les procédés d'oxydation avancée en phase homogène et hétérogène : procédés Fenton, photo-Fenton et photocatalyse.
- [41]: S.J. Hug, L. Canonica, M. Wegelin, D. Gechter, U. Gunten, (2001). Solar oxidation and removal of arsenic at circumneutral pH in iron containing waters, *Environ. Sci. Technol.* 35, 2114-2121.
- [42]: Sadou Dalhatou (2014). Application des techniques d'oxydation avancée pour la dépollution des effluents organiques dans les eaux de rejets industriels : cas des savonneries.
- [43]: Sievers M (2011). Advanced oxidation processes, in *Treatise on Water Science*. P, Wilderer (Ed). Elsevier (ISBN: 978-0-444-53199-5). Chapter 4.13, Pages 377-408.
- [44]: Ambuludi S. L (2012). Étude cinétique mécanistique et toxicologique de l'oxydation dégradante de l'Ibuprofène par l'oxydation avancée électrochimique et photochimique. Thèse doctorat. École Doctorale SIE. Université Paris-est.
- [45]: Litter M (2005). Introduction to Photochemical Advanced Oxidation Processes for Water Treatment. *The Handbook Environmental Chemistry*. Part M. 2 : 325-366.
- [46]: P. Ciesla, P. Kocot, P. Mytych, Z. Stasicka, (2004). Homogeneous photocatalysis by transition metal complexes in the environment, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 224, 17-33.
- [47]: Sadou Dalhatou, (2014). Application des techniques d'oxydation avancée pour la dépollution des effluents organiques dans les eaux de rejets industriels : cas des savonneries.
- [48]: Bzoura Élie, (1987). Histoire des médicaments : Jean-Claude Dousset, Histoire des médicaments des origines à nos jours. In: *Revue d'histoire de la pharmacie*, 75^e année, n°273, pp. 175-176.

Références bibliographiques

- [49]: J.J. Pignatello, Y. Sun. 8 (1995) 1837-1844. Complete oxidation of metolachlor and methylparathion in water by the photoassisted Fenton reaction. Water Research.
- [50]: Messaoud Bennemla ,(2017). Etude de la photodégradation catalytique et oxydative des produits pharmaceutiques en solution aqueuse.
- [51]: BIAM, 2005 ; Pépin, 2006. : BIAM. (2005). "Lettre Substance - Iburpofène." Banque d'information automatisée sur les médicaments. Retrieved mai, 2011, from <http://www.biam.fr/accueil.asp>.
- [52]: http://www.chemicalbook.com.cn/ProductIndex_EN.aspx.
- [53]: Pépin, J.-M, (2006). Impacts écotoxicologiques de certains médicaments dans l'environnement. Centre universitaire de formation en environnement - Université de Sherbrooke.
- [54]: G. Caviglioli, P. Valeria, P. Brunella, C. Sergio, A. Attilia, B. Gaetano, (2002). Identification of degradation products of Ibuprofen arising from oxidative and thermal treatments. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 30, 499-509.
- [55]: C. De Palma, R. Di Paola, C. Perrotta, E. Mazzon, D. Cattaneo, E. Trabucchi, S. Cuzzocrea, E. Clementi, (2009). Ibuprofen-arginine generate snitricoxide and has enhanced anti-inflammatory effects. Pharmacological Research 60, 221-228.
- [56]: J.V. Aranda, R. Thomas, (2006). Systematic Review: Intravenous Ibuprofen in Preterm Newborns. Seminars in Perinatology, 30, 114-120.
- [57]: C.S. Yong, C.H. Yang, J-D. Rhee, B-J. Lee, D-C. Kim, D-D. Kim, C-K. Kim, J-S. Choi, H-G. Choi, (2004). Enhanced rectal bioavailability of ibuprofen in rats by poloxamer 188 and menthol. International Journal of Pharmaceutics 269 169-176.

Références bibliographiques

- [58]: Velichkova F. A, (2014). Vers un procédé fenton hétérogène pour le traitement en continu d'eau polluée par des polluants pharmaceutiques. Thèse de doctorat. Institut National Polytechnique de Toulouse (INP Toulouse). L'université de Toulouse.
- [59]: Bruno Cédât, (2019). Evaluation du procédé UV/H₂O₂ pour la désinfection et l'élimination des micropolluants en vue d'une réutilisation des eaux usées traitées en petites stations d'épuration.
- [60]: Ruppert, G., Bauer, R and Heisler, G, (1994). UV-O₃, UV-H₂O₂, UV-TiO₂ and the photo-Fenton reaction - comparison of advanced oxidation processes for wastewater treatment. *Chemosphere*. 28(8): p. 1447-1454.
- [61]: S. H. Y. S. Abdulah, M. A. A. Hassan, Z. Z. Noor, S. F. M. Noor, and A. Aris, (2012). Fenton and Photo-Fenton Oxidation of Sulfide Spent Caustic: A Comparative Study Based on Statistical Analysis, *Environ. Eng. Manag. J.*, vol. 13, no. 3, pp. 531–538.
- [62]: Aliouche S, (2007). Etude De L'élimination D'un Colorant Par Différentes Méthodes Photochimiques En Milieu Aqueux ; Mémoire Magister En Chimie, Université Mentouri – Constantine.
- [63]: Nour Bouanimba. Etude comparative de la dégradation photochimique et photocatalytique de quatre colorants: Impact de la structure chimique et corrélation entre l'adsorption et l'activité photocatalytique de TiO₂.
- [64]: Wigmans T, (1989). Industrial aspects of production and use of activated carbons, *Carbon*, 27, p.13-22,
- [65]: Djoudi, W, (2005). Optimisation et modélisation du procédé de cémentation du cuivre dans un réacteur tubulaire à électrode volumique, Mémoire de Magister, Université de Bejaia.
- [66]: Goupy, J,(2001). Introduction aux plans d'expériences, Edition DUNOD, Paris.
- [67]: *Int. J. Biol. Chem*, (December 2017). Élimination du chrome par du charbon actif élaboré et caractérisé à partir de la coque du noyau de *Balanites aegyptiaca* *Sci*,11(6): 3050-3065.

Références bibliographiques

[68]: K. Vasanth Kumar, S. Sivanesan and V, (2004). Ramamurthi. Adsorption of Methylene Blue onto pithophora sp. Green Page- The Global Directory For Environmentzl Technology2.Html. June.

[69]: Zhang et al. (2010). Optimisation de l'extraction assistée par micro-ondes par plan d'expérience de l'ail.

[70]: Zhang et al, Arslan-Alaton et al, (2009, 2011). Étude de l'épuration d'effluents de composition complexe par électrocoagulation et des couplages intervenants entre le traitement électrochimique et l'étape de séparation : application à l'industrie textile et papetière.