



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

MÉMOIRE DE MASTER

Sciences et Technologies
Hydraulique
Hydraulique Urbaine

Réf. :/ 2018

Présenté et soutenu par :
Ouar Aicha

Le : dimanche 24 juin 2018

Élimination d'un composé pharmaceutique (amoxicilline) Par coagulation floculation en eau distillée

Jury :

Pr.	Youcef Leila	MCA	Université de Biskra	Président
Pr.	Debabch Mahmoud	MAA	Université de Biskra	Examineur
Pr.	Ounoki Samira	MCA	Université de Biskra	Rapporteur

1-1 Introduction

L'eau est menacée dans sa quantité par les conditions climatiques et anthropiques et dans sa qualité par les divers rejets urbains, industriels et agricole. Cependant, les polluants émergents de l'eau sont des polluants récemment détectés dont la teneur, les effets et la technique de traitement sont encore mal maîtrisés. Ils regroupent les rejets des produits pharmaceutiques à usage humain ou vétérinaire, des produits d'usage quotidien (détergents, désinfectants, antioxydants...) et des produits d'origine industrielle (retardateurs de flamme, nanoparticules).

Dans ce contexte, le présent chapitre va présenter des données de base sur les produits médicamenteux en particulier l'amoxicilline. Il discutera les caractéristiques de l'amoxicilline sa présence dans l'environnement ainsi que ces effets nocifs.

1-2 Historique des antibiotiques

Les antibiotiques de la famille β -lactamines ont été découvertes par Alexander Flemming en 1928 en rapportant l'activité antibactérienne de la moisissure *Penicillium* sur des colonies de staphylocoque et la nomma la substance responsable de cette activité pénicilline (Bud, 2007). Cependant, l'impossibilité de purifier cette molécule était le problème majeur pour son utilisation. Les efforts du groupe de Florey et Chain en 1940 et ceux du groupe de Batchelor en 1959 1970 ont contribué d'une manière significative dans la découverte de l'amoxicilline. Outre un spectre d'activité très similaire à celui de l'ampicilline, l'amoxicilline a une biodisponibilité orale élevée ce qui permet d'obtenir des concentrations sanguines deux fois plus élevées suite à une administration per os (Geddes et al., 2007).

1-3 Définition

L'amoxicilline est un antibiotique β -lactamine bactéricide de la famille des aminopéniciline indiqué dans le traitement des infections bactériennes à germes sensibles. Il est l'antibiotique le plus utilisé en raison des avantages qu'elle présente à savoir la bonne absorption par voie orale, le large spectre d'action antimicrobien et le coût abordable. L'amoxicilline est commercialisé sous divers noms tels que Clamoxyl, Bactox et Amodex (<https://fr.wikipedia.org/wiki/Amoxicilline>). Il est utilisé dans le traitement de diverses maladies infectieuses notamment celles des poumons, des bronches, du nez, de la gorge ou des oreilles, du sang, de l'appareil digestif ou urinaire, des voies génitales, des gencives et des dents. Il est également utilisé dans le cadre de l'éradication

Chapitre1 : Données de base sur les composéé médicamenteux

d'*Helicobacter pylori* (responsable d'ulcères gastro-duodénaux récidivants), dans la maladie de Lyme et dans la prévention de l'endocardite bactérienne.

La structure de l'amoxicilline comprend un cycle β -lactame responsable de sa protection contre les enzymes défensives anti- β -lactamine produites par certaines bactéries. L'amoxicilline agit contre les bactéries gram-positives (streptocoques, *Listeria*, *Clostridium perfringens*) (BOUYARMANE , 2014 ; <https://fr.wikipedia.org/wiki/Amoxicilline>) .

1-4 Mécanismes d'action antibactérienne

L'amoxicilline, comme les autres β -lactamines, est un inhibiteur de la synthèse du peptidoglycane, composant essentiel de la paroi bactérienne. En effet, ces antibiotiques, en se fixant sur les protéines de liaison des pénicillines (PLP) présentes à la surface de la membrane cytoplasmique des bactéries, inhibent l'activité enzymatique des PLP, enzymes nécessaires à l'assemblage du peptidoglycane. La fixation de l'amoxicilline aux PLP entraîne l'arrêt de la synthèse pariétale et de ce fait inhibe la croissance bactérienne. La fragilisation de la paroi et surtout l'action d'autolysines conduit ensuite à une lyse bactérienne, expliquant l'activité bactéricide de cet antibiotique (BISSON-BOUTELLIEZ, 2009).

1-5 Caractéristiques de l'amoxicilline

1-5-1 Structure

L'amoxicilline est une molécule dont la masse moléculaire est de 365,4 daltons. Elle possède trois cycles qui sont thiazolidine, β -lactame et le cycle para-hydroxy phényl, et trois groupements ionisables qui sont : le groupement acide carboxylique COOH, le groupement hydroxyle OH et le groupement amine primaire (Demain et Elander, 1999).

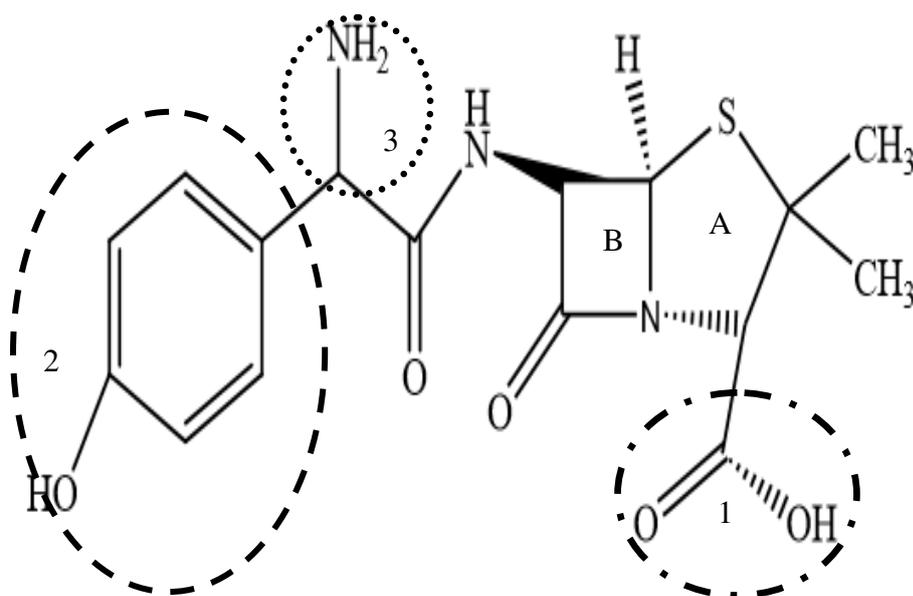


Figure 1.1 : Structure de l'amoxicilline (Demain et Elander, 1999).

1-5-2 Biosynthèse de l'amoxicilline

Comme la biosynthèse des pénicillines, l'amoxicilline est produite à partir de trois acides aminés, soit l'acide L- α - aminoadipique, la L-cystéine et la L-Valine. La structure commune à toutes les pénicillines est le cycle β -lactame fusionné à un cycle thiazolidine. Le cycle β -lactame des pénicillines porte une chaîne latérale qui est spécifique à chaque antibiotique et influence son action ainsi que son absorption systémique. Pour l'amoxicilline, cette chaîne comporte une amine primaire et un groupement parahydroxyphényle (Demain et Elander, 1999).

1-5-3 Propriétés physico-chimiques

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

1-5-3-1 Ionisation

L'amoxicilline est une molécule amphotère : les valeurs de pKa de ces groupes donateurs de protons respectivement (-COOH et -OH) et celui de son groupe receveur de

Chapitre1 : Données de base sur les composéé médicamenteux

protons (-NH₂) sont respectivement de 2,4 et 7,4 et 9,6 (Oka et al., 1995). Le point isoélectrique (pI) est la valeur de pH à laquelle la charge nette de la molécule est nulle : tel que calculé à l'aide de l'équation 1 ci-dessous (Nelson et Cox, 2005), sa valeur pour l'amoxicilline est égale à 6,0 car la valeur de pK_a du groupement hydroxyle n'est pas prise en compte étant donné sa proximité avec la valeur du pH sanguin.

$$pI = (1/2) [pK_a + pK_b] = (1/2) (2,4+9,6) \quad (\text{Nelson et Cox, 2005})$$

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

1-5-3-2 Coefficient de partage octanol/eau (P) ou (K_{ow})

La solubilité de l'amoxicilline dans l'eau est estimée à 3,9. Cependant, l'amoxicilline est légèrement plus soluble dans les lipides que dans l'eau car son coefficient de partage Octanol/eau est égale à 0,87 (Galichet et al, 2004). Il est calculé comme suit :

$$\text{Log-P} = \text{Log}[\text{octanol}] / [\text{eau}] \quad (\text{Galichet et al, 2004})$$

Ce coefficient est un indicateur du caractère lipophile d'une substance. La lipophilie ou l'hydrophobie est l'affinité d'une substance pour les solvants apolaires comme les lipides (corps gras) (<https://www.futura-sciences.com/sciences/definitions/chimie-lipophile-6073/>). Il est établi que les molécules liposolubles traversent plus facilement la membrane cytoplasmique que les molécules polaires (Shargel et al., 2004).

1-5-3-2 Stabilité en milieu acide

Une des propriétés physico-chimiques qui favorisent l'usage thérapeutique de l'amoxicilline est que sa structure permet de conférer une stabilité au noyau β- lactame en milieu acide, ce qui était un obstacle majeur à l'utilisation orale des pénicillines. Cette stabilité est obtenue grâce à la présence d'une chaîne latérale suffisamment longue pour que son noyau hydroxyphényl protège le lien amide du cycle β-lactame. Cette caractéristique favorise d'ailleurs son utilisation par rapport à celle de l'ampicilline, dont la biodisponibilité orale est moins élevée (Miller, 2002).

1-6 Consommation des médicaments

Environ 4000 principes pharmaceutiques actifs sont administrés à l'échelle mondiale dans les médicaments sur ordonnance. Les médicaments vétérinaires sont fabriqués à un rythme de 100000 tonnes chaque année (Weber et *al.*, 2014).

1-6-1 Au niveau mondial

Ce sont les pays industrialisés qui sont les plus gros consommateurs de produits pharmaceutiques puisque l'Europe, l'Amérique du Nord et le Japon représentent environ 80% du marché mondiale pour moins de 15% de la population. Les médicaments les plus vendus, en chiffre d'affaire, sont ceux concernant l'appareil cardio-vasculaire et le système nerveux central, puis l'appareil digestif, les maladies respiratoires et enfin les anti-infectieux. La somme totale dépasse les 375 milliards US \$ (Haguenoer, 2010).

1-6-2 En Algérie

Les dépenses de santé en Algérie croissent d'une manière significative depuis plus de deux décennies. Le marché pharmaceutique algérien est le troisième marché africain ((Journal de la performance des institutions algériennes, 2017). La consommation nationale de médicaments a connu entre 2008-2016 une croissance annuelle moyenne qui avoisine les 9,3%, en valeur, elle a progressé de 473 millions de dollars à 1,8 milliard de dollars. Les médicaments les plus prescrits en Algérie sont rassemblés dans le **tableau (1.1)** (www.maghrebemergent.info).

Chapitre1 : Données de base sur les composéé médicamenteux

Tableau 1.1 : Les médicaments les plus prescrits en Algérie.

1. Doliprane	7. Tahor	13. Forlax	19. Daflon	25. Dextropropoxyphène
2. Efferalgan	8. Voltarène	14. Magne b6	20. Rhinoflu mucil	26. Inexium
3. Dafalgan	9. Méthadone Aphp	15. Helicidine	21. Plavix	27. Efferalgan Codéine
4. Levothyrox	10. Eludril	16. Piascledine	22. Subutex	28. Di Antalvic
5. Kardégic	11. Ixprim	17. Lamaline	23. Aeries	29. Meteospasmyl
6. Spasfon	12. Paracétamol Biogaran	18. Gaviscon	24. Orelox	30. Toplexil

1-7 Contamination de l'environnement par les composés pharmaceutiques

La première étude qui a ciblé la présence des médicaments dans l'eau est celle d'Hignite et Azarnoff en 1976 avec des concentrations de 28.79 µg L/1 d'acide salicylique et 7.09 µg L/1 d'acide clofibrique dans les eaux de la station d'épuration de « Big Blue River» à Kansas City dans le Missouri, ce qui représentait respectivement 8.64 kg et 2.13 kg de ces médicaments, déversés chaque jour dans la rivière .

C'est seulement en 1990 que cette publication a conduit à la recherche d'autres résidus médicamenteux dans l'environnement et dans les eaux usées. (Marcoux et *al.*, 2012).

Les composés pharmaceutiques les plus fréquents dans l'environnement ainsi que leurs d'ordre de grandeur dans les différents compartiments de l'écosystème sont regroupés dans **les tableaux 2.1 et 3.1.**

Chapitre1 : Données de base sur les composé médicamenteux

Tableau 2.1 : Composés pharmaceutiques les plus fréquents dans l'environnement.

((Boulassel, 2013).

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

Chapitre1 : Données de base sur les composéé médicamenteux

Tableau 3.1 : Ordres de grandeurs des concentrations de médicaments dans les différents compartiments (Chocat, 2014).

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

1-7-1 Dans l'atmosphère

La présence des médicaments dans l'atmosphère concerne un nombre limité de molécules, et essentiellement des anesthésiques volatils de type fluothane qui sont utilisés en milieu hospitalier mais aussi des médicaments, tel que l'eucalyptol, qui sont éliminés par voie pulmonaire. L'acide trifluoroacétique produit par l'oxydation des hydrofluoroalcanes dans l'atmosphère est un produit fortement persistant, toxique et susceptible d'intervenir dans les mécanismes de l'effet de serre (contribution faible) (Jordan et Frank, 1999). Toutefois, les antibiotiques sont très peu volatiles et peu propices à se diffuser vers l'air à partir des milieux terrestres et aquatiques (Thiele-Bruhn, 2003).

1-7-2 Dans les sols

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

1-7-3 Dans l'eau

La présence des composés pharmaceutiques dans l'eau leur confère un caractère pseudo-persistance, elle dépend de leurs propriétés physico-chimiques en particulier leur hydrosolubilité, de la stabilité des molécules et de leur demi-vie. Plusieurs antibiotiques ont été détectés dans les effluents industriels dont certains étant faiblement dégradés par les STEP comme par exemple le sulfaméthoxazole (Carballa et al., 2004), dans les eaux de surface (10-500 ng/l) comme les sulfonamides (Hirsh et al., 1999 ; Boxall et al., 2005) et dans les eaux souterraines, marines, et les eaux destinées à la consommation humaine. Les concentrations détectées sont très faible de quelques nano grammes mais le problème devient très préoccupant (Rabiet at al., 2006; Togola et Budzinski, 2008),

1-8 Sources de contamination par les résidus des médicaments

Les voies d'entrée des composés pharmaceutiques dans les compartiments environnementaux sont diverses. Elles peuvent provenir des sources ponctuelles telles que les effluents de station d'épuration, des eaux usées industrielles ou encore de lixiviats de décharge. Elles peuvent aussi provenir de sources diffuses telles que des eaux de ruissellement, le lessivage des sols ou l'infiltration de lixiviats. Cependant, les stations d'épuration des eaux usées (STEP) sont la principale source de dispersion de composés pharmaceutiques à usage humain dans l'environnement. En général, les concentrations mesurées dans les effluents de STEP sont de quelques ng/l à quelques µg/l (Alighardashi et al., 2008).

1-9 Effets des résidus des médicament sur la santé humaine

1-9-1 Écotoxicologie

La présence de résidus de médicaments, conçus pour être biologiquement actif, peut provoquer des effets indésirables sur des organismes non cibles présentes dans l'environnement. Plusieurs approches permettent d'évaluer la toxicité des composés pharmaceutiques vis-à-vis de divers organismes mais les données actuelles restent encore insuffisantes.

- **Toxicité aigue**

Plusieurs publications font état de la toxicité aiguë de résidus de médicaments sur des organismes mais elles concernent majoritairement les antibiotiques et anti- inflammatoires

non stéroïdiens (Santos et al., 2010). Néanmoins, les auteurs ayant travaillé sur cette problématique s'accordent à dire que la concentration effective médiane (CE_{50}) mesurée reste très supérieure aux concentrations rencontrées dans le milieu aquatique (Cleuvers, 2004 ; Hernando et al., 2004). A titre d'exemple, Henschel et al. (1997) ont calculé une CE_{50} de 50 $mg \cdot L^{-1}$ pour *Daphnia* après 48 h d'exposition au paracétamol ce qui reste très au-dessus des concentrations pouvant être mesurées dans le milieu naturel.

- **Toxicité chronique**

L'étude de la toxicité chronique semble plus appropriée à la situation environnementale puisque les niveaux de concentrations testés sont variables et les durées d'exposition plus longues (Santos et al., 2010). L'évaluation de la toxicité chronique permet de définir une dose sans effet toxique observable (No Observable Adverse Effect Level - NOAEL en anglais) qui correspond à la concentration maximale n'entraînant pas d'effets notables sur la population observée. Tout comme la toxicité aiguë, la toxicité chronique se focalise sur une seule molécule. Flippin et al. (2007) ont étudié l'exposition chronique à l'ibuprofène du médaka japonais (*Oryzias latipes*) à des concentrations allant de 1 à 100 $\mu g \cdot L^{-1}$ et sur une période de six semaines. Alors qu'aucune toxicité aiguë n'avait été observée, ils ont constaté que l'ibuprofène alternait le schéma reproductif de ce poisson en diminuant la fréquence des pontes et en augmentant le nombre d'œufs par ponte.

1-9-2 Perturbation endocrinienne

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

1-9-3 Antibiorésistance

Certaines bactéries initialement sensibles aux traitements antibiotiques peuvent développer une résistance face aux traitements antibiotiques bactériens. Cette résistance peut s'amplifier notamment suite à des mécanismes de mutation et des échanges de gènes résistants entre bactéries, entre autres (Halling-Sorensen, 1998). Ce phénomène est d'autant plus problématique qu'il engendre une diminution de l'efficacité des traitements existants en cas d'infection. L'antibiorésistance de la flore bactérienne a été observée par Guardabassi et al. (2000) à 300 m en aval du rejet d'une pisciculture qui utilisait de l'acide oxolinique. Fan et

al. (2009) ont également constaté la présence de bactéries plus résistantes lors du traitement d'une eau usée synthétique contenant de l'érythromycine et de l'érythromycine-H₂O dans des réacteurs biologiques séquentiels.

1-9-4 Génotoxicité

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

1-10 Conclusion

La présence des médicaments et leurs résidus dans les diverses matrices environnementales constituent un danger pour la santé publique et l'écosystème en raison des effets néfastes qu'ils peuvent engendrer. La conception d'un traitement efficace pour l'élimination de ces composés s'avère indispensable. Les techniques de dépollution des eaux contaminés par les composés pharmaceutique seront évoquées dans le prochain chapitre.

Chapitre 2 : Elimination des composés pharmaceutiques par coagulation-floculation en milieu aqueux.

2.1 Introduction

Dans une chaîne de traitement conventionnel, l'étape de la clarification vise à l'élimination des MES qui provoquent une turbidité indésirable des eaux. Elle comprend trois procédés successifs la coagulation-floculation, la décantation et la filtration. L'objectif principal du premier procédé est la déstabilisation et l'agglomération des particules colloïdales présente en milieu aqueux. Cependant, la coagulation floculation peut devenir très efficace vis-à-vis de l'abattement d'autres composés quels soient minéraux (les fluorures, les nitrates et les phosphates), organiques (substances humiques, acides aminés, composés phénoliques) ou métalliques (le cuivre, le plomb, et le mercure). Pour ce faire, il suffit de se placer dans des conditions optimales (pH, type et dose du coagulant, nature du composé à éliminer) souvent différentes à celles exigées par l'élimination de la turbidité (Cardot, 2002).

Le présent chapitre sera consacré au procédé de la coagulation-floculation en définissant le rôle de chaque opération, les mécanismes mis en jeu, les paramètres influençant le procédé ainsi qu'un résumé contenant les divers composés éliminés par la coagulation-floculation en particulier les substances pharmaceutiques.

2.2 Généralités sur la coagulation-floculation

2.2.1 Définition

La coagulation-floculation est un procédé physicochimique de l'étape de la clarification dont le rôle principal est l'élimination de la turbidité de l'eau causé par la présence des matières en suspension (MES) notamment les particules colloïdales. Ces dernières sont très stables dans l'eau en raison de leur faible vitesse de chute, leur faible dimension ainsi qu'à leur charge négative à la surface (Degrémont, 2005 ; Desjardins, 1997).

La coagulation vise à briser la stabilité des colloïdes en neutralisant leur charge négative par l'introduction d'un réactif chimique appelé coagulant. Elle nécessite une agitation rapide afin de faire disperser le coagulant et homogénéiser le milieu. Une fois déstabilisés, les colloïdes demeurent en suspension à cause de leurs faibles tailles d'où vient l'importance de la floculation qui consiste à l'agglomération des floccs déstabilisés par la mise en contact entre eux à travers les mouvements Brownien et l'agitation mécanique extérieure.

Chapitre 2 : Elimination des composés pharmaceutiques par coagulation-floculation en milieu aqueux.

2.2.2 Coagulants et adjuvants utilisés

Les réactifs chimiques utilisés lors de la coagulation peuvent être des sels métalliques, des polyamines, des polyDADMAC, des résines dicyandiamides ou des résines mélanine formaldéhyde, toujours cationiques à forte densité de charge, de faible poids moléculaire et sous forme liquide (Baudin et al, 2005 ; Dégremont, 2005).

Les sels métalliques peuvent être des sels d'aluminium tels que les sulfates d'aluminium hydratés ($\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 18 \text{H}_2\text{O}$), chlorures d'aluminium ($\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$), l'alumine de sodium (NaAlO_2), le P.C.B.A (polychlorure basique d'aluminium $[\text{Al}_2(\text{OH})_5\text{Cl}]_n$, ou sels ferriques à savoir chlorure ferrique (FeCl_3), sulfate ferrique ($\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$) et sulfate ferreux hydraté ($\text{FeSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$) (Baudin et al, 2005 ; Dégremont, 2005).

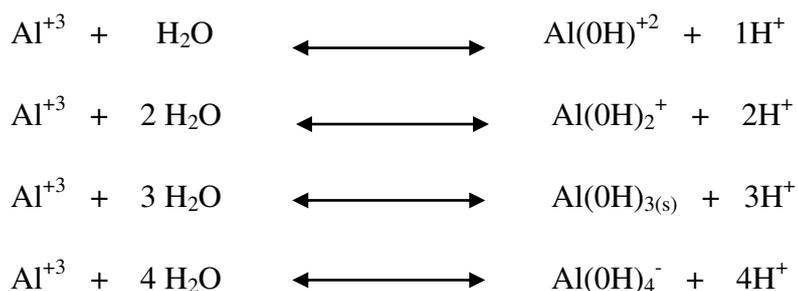
Les adjuvants de floculation sont introduits durant l'agitation lente dont le rôle est d'agir par pontage afin d'accélérer la floculation ou d'améliorer la densité des floes.

Les adjuvants les plus utilisés sont : l'argile, la silice activée et les polymères de synthèse.

Les doses d'adjuvants sont déterminées au laboratoire à l'aide des tests de Jar-test.

2.2.3 Hydrolyse du coagulant introduit

Une fois ajouté, les sels de fer ou d'aluminium vont s'hydrolyser en formant des complexes polymérisés hautement chargés selon les réactions suivantes (Stumm et Lee, 1960).



D'après les réactions ci-dessus, les réactions d'hydrolyses des sels de fer ou d'aluminium conduit à une acidification du milieu suite à la libération des ions H^+ (Rahni, 1994). Le degré d'hydrolyse est strictement lié au pH. Il devient plus important avec l'augmentation du pH et il en résulte ainsi des complexes hydroxy- alumineux (O'melia, 1972 ; Dentel, 1991). Pour chaque sel, la forme insoluble prédomine à un pH déterminé pour lequel aucune charge ne peut être mesurée sur le composé obtenu.

Chapitre 2 : Elimination des composés pharmaceutiques par coagulation-floculation en milieu aqueux.

2.2.4 Mécanismes mis en jeu

Pour expliquer les phénomènes impliqués dans le processus de la coagulation-floculation, quatre mécanismes ont été proposés (Edeline, 1992 ; Desjardins, 1991 ; Vigouret, 1985 ; Bettero Et Lartiges, 1992) :

- ✓ Réduction de l'épaisseur de la couche ionique : transportée par les particules, par augmentation de la force ionique de la solution.
- ✓ Neutralisation des charges ioniques : par ajout d'un réactif chimique contenant des contre ions du colloïde
- ✓ Pontage entre les particules : par utilisation des polymères de haut poids moléculaire.
- ✓ Piégeage des particules : par formation de polymères d'hydroxydes minéraux volumineux

2.2.5 Facteurs influençant la coagulation-floculation

L'efficacité du processus de la coagulation-floculation peut être influencée par de nombreux paramètres dont les principaux sont (Degremont, 2005 ; Desjardins, 1997 ; Rahni, 1994) :

- ❖ **Le pH et la température** : Le pH est le facteur le plus important dans l'étape de la coagulation car la gamme optimale de pH est celle qui permet l'obtention de la forme précipitée $[\text{Al}(\text{OH})_3]$ ou $[\text{Fe}(\text{OH})_3]$ et évite l'existence de la forme dissoute (Al^{3+} ; Fe^{3+}). Pour les sels de fer et d'aluminium, les plages de pH optimales s'étendent respectivement supérieure à 5 et de 6 à 7,4. Pour la température, l'expérience a montré que durant l'hiver les floes se décantent plus difficilement à cause de l'augmentation de la viscosité de l'eau.
- ❖ **Les sels dissous et la turbidité** : Les sels dissous dans une eau exercent des influences sur la coagulation. La coagulation à l'aide de sels d'aluminium ou de fer est plus affectée par les anions que les cations. L'ajout d'ions SO_4^{2-} élargissait la plage de pH optimale vers l'acidité, alors que l'addition des ions Na^+ , Ca^{2+} et Mg^{2+} exerce une influence minime. Cependant, la dose du coagulant augmente avec l'augmentation de la turbidité mais pas de façon linéaire.
- ❖ **Le coagulant et le mélange** : La mise en solution de coagulant consomme de l'alcalinité de l'eau et produit de CO_2 , cette perte conduit à une chute de pH. Le mélange des produits chimiques au cours de la coagulation est également un facteur

Chapitre 2 : Elimination des composés pharmaceutiques par coagulation-floculation en milieu aqueux.

important, il a pour but de disperser les produits dans l'eau à traiter (homogénéiser le milieu) et de favoriser les contacts entre les particules de floc. Le choix du coagulant et de la concentration optimale ne peut être déterminé qu'après avoir effectuée des essais au laboratoire.

2.2.6 Mise en œuvre de la coagulation floculation

Dans le processus de la coagulation-floculation, il faut associer dans un temps assez court, deux phases distinctes (Degrémont, 2005) :

- ❖ **1^{ère} phase:** mélange rapide et rigoureux pour disperser les réactifs ajoutés dans l'eau à traiter. L'injection se fait dans une zone de turbulence créée par des chicanes ou par mélange mécanique avec des pales ou des hélices (**figures 1.2 et 2.2**).
- ❖ **2^{ème} phase :** mélange lent pour favoriser les contacts entre les particules de floc.

Les critères de choix d'un coagulant sont : son efficacité à réduire la turbidité et les MO d'une eau, son coût et les effets secondaires. La vérification de la dose de coagulant à mettre en œuvre passe par l'essai de JAR-test.

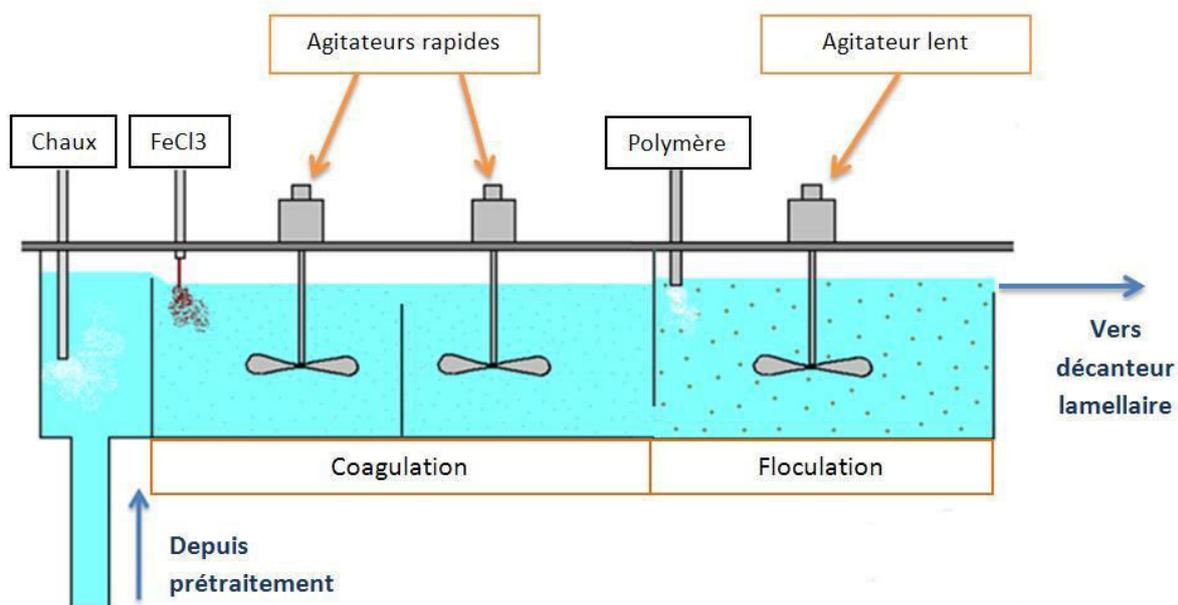


Figure 1.2 : Coagulation-floculation à chambre (google photo)

Chapitre 2 : Elimination des composés pharmaceutiques par coagulation-floculation en milieu aqueux.



Figure 2.2 : floculateur à chicane (googlee photo)

2.2.7 Essais de Jar-test

Afin de déterminer la nature et la dose optimale du coagulant nécessaire pour une meilleure clarification, les essais de Jar-test s'avèrent indispensables. Ils sont réalisés au laboratoire à l'aide d'un floculateur. Ce dernier (**figure3.2**) est constitué d'une série de 6 ou 4 agitateurs à palette montés sur un banc lumineux, la vitesse des palettes est réglable. Des béciers de 500 ml ou de 1l servent de cuves. La dose du coagulant introduite varie d'une façon croissante d'un bécier à l'autre et le mode opératoire est le suivant (Degrémont, 2005) :

- ❖ Placer les béciers sur le banc éclairé et submerger les palettes dans l'eau brute ;
- ❖ A vitesse élevée (160 à 200 tr/min), injecter les correctifs du pH, l'adjuvant et le coagulant ;
- ❖ Après 30 s injecter l'adjuvant de floculation, s'il y a lieu ;
- ❖ Après un temps de 3min, réduire la vitesse (à 40 ou 60 tr/min) pendant 20min ;
- ❖ Cesser toute agitation, retirer les palettes ;
- ❖ Après 30 min ou plus, siphonner l'eau surnageante afin de vérifier son pH, sa couleur et sa turbidité ;



Figure 3.2 : Flocculateur de laboratoire

2.3 Différents composés organiques éliminés par la coagulation-floculation :

2.3.1 Elimination des composés organiques par coagulation-floculation

Le rôle principal de la coagulation-floculation est la clarification des eaux en éliminant les MES en particulier les colloïdes. En revanche, elle peut être un traitement très efficace pour l'abattement d'autres éléments minéraux, métalliques ou organiques, il suffit de l'optimiser pour atteindre des rendements satisfaisants. L'élimination des composés organiques par la coagulation-floculation aux sels de fer ou d'aluminium était et demeure l'objectif dans un grand nombre de recherches à savoir :

- ✓ **Guesbaya (2003) et Achour (2001)**, d'après des essais conduits en eau distillée sur l'élimination du phénol et du résorcinol par coagulation-floculation au sulfate d'aluminium, mentionnent que les composés organiques simples testés sont apparus comme faiblement éliminés quel que soit la dose de coagulant et la concentration initiale du composé. Une meilleure élimination a été observée entre un pH 5 et 7 lorsque les composés ne sont pas dissociés, favorisant un phénomène d'adsorption sur les floes d'hydroxydes d'Aluminium. Les fonctions OH et leur position en méta expliqueraient les faibles rendements d'élimination.

Chapitre 2 : Elimination des composés pharmaceutiques par coagulation-floculation en milieu aqueux.

- ✓ **Rezeg (2005)** a étudié l'élimination de plusieurs acides organiques en eau distillée par coagulation au sulfate d'aluminium. Les résultats obtenus indiquent que l'élimination d'une molécule organique dépend de la nature, du nombre et de la position des groupements acides l'un par rapport à l'autre. Le comportement des composés aromatiques éliminables semble être fonction du pH et de leur concentration initiale.
- ✓ **Hecini et Achour (2008)** suggèrent que l'efficacité de l'élimination des composés organiques à fonctions phénoliques (phénol et catéchol) par coagulation-floculation au sulfate d'aluminium en eau distillée dépend du nombre et de la position des groupements phénoliques sur les molécules. Les principaux mécanismes seraient ou bien une adsorption physique, ou bien un échange de ligands ou encore une complexation à la surface des floes d'hydroxydes d'Aluminium.
- ✓ **Hecini et Achour (2010)**, ont étudié l'efficacité de la coagulation-floculation par le sulfate d'aluminium pour l'élimination des composés organiques à fonctions phénoliques (phénol et pyrogallol). Elles ont démontré que le pourcentage d'abattement du phénol est faible avec un optimum d'élimination de 13,54 %, alors que celui du pyrogallol atteint 42,62 %.
- ✓ **Ounoki (2012)** en étudiant l'élimination de deux acides aminés (tyrosine et phénylalanine) par le sulfate d'aluminium, a trouvé que la tyrosine est faiblement éliminée ($R\% < 10\%$) alors que la phénylalanine est partiellement éliminée ($R\% > 30\%$).

2.4 Elimination des composés pharmaceutiques par coagulation-floculation au sulfate d'aluminium.

Le problème des composés pharmaceutiques a récemment surgi en raison de nuisances détectées en milieu aquatique. La coagulation-floculation s'avère un traitement simple et peu coûteux pour ce genre de composés. En effet, diverses études sont accessibles sur ce procédé pour la dépollution des eaux contaminées par les résidus médicamenteux telles que :

- ✓ **Myasnikova et al (2013)** ont étudié la possibilité de la complexation d'ions Al^{3+} avec l'ampicilline et l'amoxicilline et ils ont trouvé que l'amoxicilline peut se complexer avec les ions Al^{3+} pour donner des complexes solubles stables.

Chapitre 2 : Elimination des composés pharmaceutiques par coagulation-floculation en milieu aqueux.

- ✓ Une étude menée par Bacha (2017), concernant l'élimination de deux composés médicamenteux (paracétamol et diclofénac) par coagulation-floculation au sulfate d'aluminium, a démontré que le paracétamol est très bien éliminé par le sulfate d'aluminium avec des rendements compris entre 65 et 80%. Il apparaît que le milieu neutre (pH=7) donne les meilleurs rendements d'élimination. Par contre, l'élimination du diclofénac est très limitée avec des pourcentages d'élimination compris entre 26 et 43%. Le pH neutre présente la meilleure élimination et la minéralisation semble inhiber l'élimination de diclofénac par le sulfate d'aluminium.

2.5 Conclusion

La coagulation-floculation restera la technique de traitement la plus utilisée au niveau mondial malgré les inconvénients qu'elle présente tels que les boues générées et concentration des polluants éliminés dans les boues à traiter. L'avantage majeur qu'elle offre, est qu'elle est applicable pour tous les polluants quelle que soit leur nature, leur forme et leur concentration. Même les composés récalcitrants comme les résidus médicamenteux peuvent être éliminés par la coagulation-floculation.

3.1 Introduction

L'étude expérimentale d'un traitement physicochimique nécessite des réactifs bien déterminés, des outils analytiques bien spécifiques ainsi qu'une méthodologie à suivre afin d'aboutir aux résultats voulus. Le présent chapitre va décrire la procédure expérimentale suivie pour l'élimination de l'amoxicilline par coagulation-floculation au sulfate d'aluminium. On va tout d'abord présenter le produit pharmaceutique à éliminer (l'amoxicilline), les milieux de dilution utilisés ainsi que le procédé de traitement choisi pour la réduction du polluant émergent qui est la coagulation-floculation au sulfate d'aluminium. Un essai de combinaison entre le sulfate d'aluminium et le charbon actif sera effectué pour démontrer l'efficacité de cette technique en vue de l'abattement de l'amoxicilline.

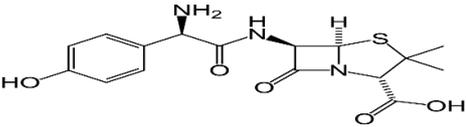
3.2 Solutions et réactifs

3.2.1 Solution de l'amoxicilline

Le produit pharmaceutique choisi est l'amoxicilline qui est un antibiotique β -Lactame commercialisé sous le nom de Clamoxyl sous forme des comprimés d'un gramme. Les principaux paramètres physicochimiques de ce composé sont rassemblés dans **le tableau 1.3**

La solution mère de l'amoxicilline est préparée périodiquement à une concentration de 1 g/l par dissolution d'un comprimé dans un litre d'eau distillée. Des solutions filles ont été préparées à partir de la solution mère pour le tracé des courbes d'étalonnage ainsi que pour les différents essais de notre étude.

Tableau 1.3 : Caractéristiques physicochimiques de l'amoxicilline

Caractéristiques	Valeur
Classe thérapeutique	Antibiotique
Famille	β -Lactame
Structure chimique	
Formule chimique	$C_{16}H_{19}N_3O_5S$
Masse molaire (g/mole)	365.4
PKa	2,4 ; 7,4 ; 9,6
Solubilité dans l'eau (g/l)	3,9
Point de fusion ($^{\circ}C$)	194
Longueur onde d'absorbance (nm)	233

3.2.2 Coagulant utilisé

Le réactif utilisé comme coagulant le long de notre étude est le sulfate d'aluminium ($Al_2(SO_4)_3, 18 H_2O$) préparé par dissolution dans l'eau distillée. Une solution mère de 10 g/l est préparée périodiquement.

3.2.3 Caractéristiques de l'adjuvant

Au cours de l'essai de combinaison floculation/adsorption, on a employé le charbon actif en poudre qui est un adsorbant mésoporeux produit par la société RIEDLEL-DE-HAEN caractérisé par une surface spécifique de $658 \text{ m}^2/\text{g}$ et une granulométrie de 0,8 mesh.

3.2.4 Milieux de dilution

Les milieux de dilution utilisés au cours de nos expériences sont l'eau distillée qui possède un pH compris entre 5 et 6 et une conductivité voisine de $12 \mu\text{s}/\text{cm}$ et une eau commercialisée (eau Guedila) dont la qualité physicochimique est présentée dans **le tableau (2. 3)**.

Tableau 2.3 : Qualité physicochimique de l'eau Guedila.

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

3.3 Dosage de l'amoxicilline

Après les essais de la coagulation-floculation, l'amoxicilline résiduelle est dosé via un spectrophotomètre JENWAY 6305 UV/VIS (**figure1. 3**) en mesurant l'absorbance en U.V à une longueur d'onde de 233 nm. Les teneurs en produit pharmaceutique sont déterminées à partir des courbes d'étalonnage qui sont établies avant chaque série d'essais. Un exemple de la courbe d'étalonnage de l'amoxicilline est schématisé sur **la figure 2. 3**.

**Figure 1. 3** : spectrophotomètre

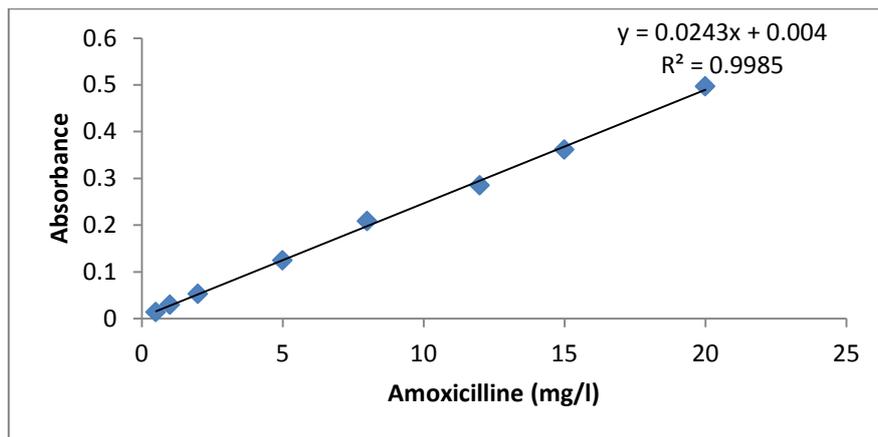


Figure 2.3 : courbe d'étalonnage

3.4 Description des essais

Les essais de la coagulation-floculation de l'amoxicilline ont été réalisés selon le protocole de Jar-test sur un flocculateur à 6 agitateurs. Ce flocculateur est doté d'une vitesse de rotation individuelle comprise entre 0 et 200 tr/min, et permet d'agiter simultanément le liquide contenu dans une série de béchers de 500 ml (**figure 3.3**). Les conditions d'agitation adoptées sont :

- Une agitation rapide de 200 tr/min pendant 3 minutes.
- Une agitation lente de 60tr/min pendant 20 minutes.

Après l'agitation, des prélèvements s'effectuent dans chaque bécher. Les échantillons prélevés sont filtrés en utilisant la méthode de filtration sous vide (à membrane acétate de cellulose de porosité 0,45 μm) (**figure 4.3**) puis ils sont dosés par spectrophotométrie.



Figure 3.3 : Flocculateur



Figure 4.3 Dispositif de filtration sous vide

Un essai de combinaison sulfate d'aluminium/charbon actif en poudre est réalisé en utilisant la dose optimale du sulfate d'aluminium dans le but d'améliorer les rendements d'élimination de l'amoxicilline en eau distillée. Plusieurs paramètres réactionnels ont été testés à savoir la dose du coagulant, le pH, la minéralisation totale du milieu aqueux ainsi que la dose de l'adjuvant afin de faire apparaître leur influence sur l'abattement de l'amoxicilline (**tableau 3.3**).

Tableau3.3 : Variation des paramètres opératoires

Paramètre	Valeur
Sulfate d'aluminium	5 à 150 mg/l
Amoxicilline	5 mg/l
PH	3 à 10
CAP	10 à 100 mg/l

3.5 Conclusion

A travers ce chapitre, nous avons décrit la méthodologie expérimentale suivie pour la réalisation des essais de la coagulation-floculation au sulfate d'aluminium en vue de l'élimination de l'amoxicilline dissous en milieu aqueux. Nous avons présenté les solutions et les réactifs utilisés, les milieux de dilution employés ainsi que la méthode analytique choisie. Les essais de la coagulation-floculation ont été largement détaillés afin de bien cerner les paramètres opératoires susceptibles d'être les plus marqués.

Références bibliographiques

- ❖ **A Alighardashi, MN Pons, O Potier,(2008)**Revue des sciences de l'eau/Journal of Water Science .
- ❖ **A.REZEG , S ACHOUR,.(2005)**,Elimination d'acides organiques aromatiques par coagulation-floculation au sulfate d'aluminium, journal Larhyss, ISSN 1112-3680 ,n°04 ,Juin ,pp,144-152.
- ❖ **Achour S. (2001)**, Incidence des procédés de chloration, de floculation et d'adsorption sur l'évolution de composés organiques et minéraux des eaux naturelles, Thèse de Doctorat, Université de Tizi-ouzou.
- ❖ **Bacha,N .(2017)**,Etude des possibilites d'optimisation du dosage du coagulant en présence de quelques acides organique réfractaire et de sels miniraux des eaux Natural, Thèse Doctorat en hydraulique, université Mohamed khider Biskra.
- ❖ **Barceló D., (2003)**. Emerging pollutants in water analysis. TrAC Trends in Analytical Chemistry, 22, 14-16.
- ❖ **Baudin, I., Rodreguez, J.M., Huet, S., (2005)**, Optimisation du procédé de clarification. Utilisation des polymères cationiques. Agence de l'eau Seine Normandie, Suez.
- ❖ **Bettero J. Y., Lartiges B. (1992)**, Séparation liquide-solide par coagulation floculation : Les coagulants/floculant, mécanismes d'agrégation, structure et densité Des floes, mines et carrières-Industrie miniérale- Les Techniques, 10, 37-43.
- ❖ **BISSON-BOUTELLIEZ,C.(2009)**. Desulfovibrio spp. dans la maladie parodontal :Interactions avec les cellules épithéliales KB et activité de l'amoxicilline libre ou complexée sur ses formes extracellulaires et intracellulaires, Thèse doctorat , Université Henri Poincaré, Nancy-1 Mention Pharmacologie , p 57.

- ❖ **Blackwell, P. A., Boxall, A. B. A., Kay, P., Noble, H.,** Evaluation of a lower tier exposure assessment model for veterinary medicines. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53 (2005), 2192-2201.
- ❖ **Boulassel A., (2013)**,« Evaluation de la toxicité de deux médicaments : le Paracétamol et l’Ibuprofène, sur un modèle cellulaire : Paramecium tetraurelia. Essai à l’échelle subcellulaire » Thèse de Doctorat, Université Badji Mokhtar – Annaba.
- ❖ **BOUYARMANE,H. (2014).** Etude des processus d'adsorption et de photodégradation des polluants organiques supportés sur les composites TiO₂-Apatite, Thèse doctorat, Université MOHAMMED V – AGDAL, p 20.
- ❖ **Boxall, A. B., Fogg, L. A., Baird, D. J., Lewis, C., Telfer, T. C., Kolpin, D., Gravell, A. (2005)**, Targeted monitoring study for veterinary medicines in the UK environment., Final Report to the UK Environmental Agency.
- ❖ **Bud, R. (2007)** Penicillin : Triumph and tragedy. Norfolk, Angleterre, Oxford University Press. p340 .
- ❖ **Bui, T. X., Choi, H. (2009).** Adsorptive removal of selected pharmaceuticals by mesoporous silica SBA-15. *Journal of Hazardous Materials*, 168, 602-608.
- ❖ **Carballa, M., Omil, F., Lema, J. M., Llompert, M., García-Jares, C., Rodriguez, I., Gómez, M., Ternes, T. (2004)**, Behavior of pharmaceuticals cosmetics and hormones in a Sewage treatment plant. *Water Research*, 38, 2918-2926.
- ❖ **Cardot, C., (2002)**, Les traitements de l’eau, procédés physico-chimiques et biologiques, Cours et problèmes résolus, Génie de l’environnement, Ed ellipses. France.
- ❖ **Chocat B.,(2014)** « Nos médicaments peuvent-ils être dangereux ? Document, (LGCIE, INSA Lyon).
- ❖ **CLEUVERS M. (2004).** Mixture toxicity of the anti-inflammatory drugs diclofenac, ibuprofen, naproxen, and acetylsalicylic acid. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 59, 309 – 315.
- ❖ **Degrémont, (2005)**, Mémento technique de l’eau, 10^{ème} édition, Ed. Lavoisier, Paris.
- ❖ **Demain, A.L., Elander, R.P., (1999)** The beta-lactam antibiotics: past, present and future. *Antonie Van Leeuwenhoek*. **75**:pp 5-19.

- ❖ **Dentel S.K. (1991)**, Coagulant control in water treatment, *Crit. Rev. Environ. Control.*, 21, 1, 41-135.
- ❖ **Desjardins R., Lavoie J., Lafrance P., Et Prevoste M. (1991)**, Comparaison de l'évolution de la qualité de l'eau dans deux réseaux de distribution. *Sciences et Techniques de l'Eau*, 24(4):321-331.
- ❖ **Desjardins, R., (1997)**. *Le traitement des eaux*, Ed Ecole polytechnique de Montréal, Canada.
- ❖ **E. N. MYASNIKOVA, V. G. ALEKSEEV and V. M. NIKOLSKIY .(2013)**, Complexation of Al(III) with Ampicillin and Amoxicillin, *Chemistry for Sustainable Development*, n°21, pp, 437-439 .
- ❖ **Edeline M F. (1992)**, *Epuration physico-chimique des eaux*, 2ème édition, Ed. Cebedoc, France.
- ❖ **FLIPPIN J. L., HUGGETT D. & FORAN C. M. (2007)**. Changes in the timing of reproduction following chronic exposure to ibuprofen in Japanese medaka, *Oryzias latipes*. *Aquatic Toxicology* 81, 73 – 78.
- ❖ **FOLMAR L. C., DENSLOW N. D., KROLL K., ORLANDO E. F., ENBLOM J., MARCINO J., METCALFE C. & GUILLETTE JR. L. J. (2001)**. Altered serum sex steroids and vitellogenin induction in Walleye (*Stizostedion vitreum*) collected near a metropolitan sewage treatment plant. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 40, 392-398.
- ❖ **Galichet, L.Y., Moffat, A. C., Osselton, M. D., Widdop, D. (2004)** *Clarke's analysis of drugs and poisons 3rd edition*, Pharmaceutical Press, Londres, Angleterre, 2101 p.
- ❖ **Geddes, A.M., Klugman K.P., Rolinson, G.N. (2007)** Introduction : historical perspective and development of amoxicillin/clavulanate. *International Journal of Antimicrobial Agents* 30 : Supp 2. 109-112.
- ❖ **GIULIANI F., KOLLER T., WURGLER F. E. & WIDMER R. M. (1996)**. Detection of genotoxic activity in native hospital waste water by the umuC test. *Mutation Research* 368, 49-57.
- ❖ **GUARDABASSI L., DALSGAARD A., RAFFATELLU M. & OLSEN J. E. (2000)**. Increase in the prevalence of oxolinic acid resistant *Acinetobacter* spp. observed in a stream receiving the effluent from a freshwater trout farm following the treatment with oxolinic acid medicated feed. *Aquaculture* 188, 205 – 218.

- ❖ **Guesbaya N. (2003)**, Effet de la combinaison floculation/adsorption sur la qualité d'eaux naturelles. Larhyss Journal, 02, 83- 89,
- ❖ **Haguenoer J. M., (2010)**. « Les résidus de médicaments présentent-ils un risque pour la santé publique ? » ; S.F.S.P. Santé Publique, Article, Vol. 22 | pages 325 à 342,
- ❖ **HALLING-SORENSEN B., NORS NIELSEN S., LANZKY P. F., INGERSLEV F., HOLTEN LIITZHOFL H.C. & JORGENSEN S. E. (1998)**. Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment - a review. *Chemosphere* 36, 357 – 393.
- ❖ **Heberer, T. (2002)**, Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment : A review of recent research data. *Toxicology Letters*, n°131,pp, 5-17.
- ❖ **Hecini, L , Achour S . (2010)**, Elimination du pyrogallol et de phloroglucinol par le sulfate d'aluminium et effet de la minéralisation totale, JOURNAL LARHYSS, ISSN 1112-3680 ,n°08 ,Juin ,pp,139-148.
- ❖ **Hecini, L. (2008)**, Effet de la dureté des eaux sur la coagulation-floculation de composés organiques phénoliques, Mémoire de magister, université Mohamed Khider Biskra.
- ❖ **Hecini, L. Achour S . (2008)** ,Elimination des composés organiques phénoliques par la coagulation-floculation au sulfate d'aluminium, JOURNAL LARHYSS, ISSN 1112-3680 ,n°7 .
- ❖ **HENSCHEL K.-P., WENZEL A., DIEDRICH M. & FLIEDNER A. (1997)**. Environmental Hazard Assessment of Pharmaceuticals. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 25, 220-225.
- ❖ **HERNANDO M. D., PETROVIC M., FERNANDEZ-ALBA A. R. & BARCELO D (2004)**. Analysis by liquid chromatography–electrospray ionization tandem mass spectrometry and acute toxicity evaluation for β -blockers and lipid-regulating agents in wastewater samples. *Journal of Chromatography A* 1046, 133–140.
- ❖ **Hirsch, R., Ternes, T., Haberer, K., Kratz, K. L. (1999)**, Occurrence of antibiotics in the aquatic environment. *Science of the Total Environment*, 225, 109-118.

- ❖ **J.Eurin, F.Tamtam, D.Ollivon, K.Tiphagne-Larcher, M.Chevreuil (2006).** Les antibiotiques dans les eaux de surface du bassin de la Seine : évaluation de la contamination dans différents milieux. Rapport d'activité Piren.
- ❖ **JOBLING S., NOLAN M., TYLER C. R., BRIGHTY G. & SUMPTER J. P. (1998).** Widespread sexual disruption in wild fish. *Environmental Science & Technology* 32, 2498-2506.
- ❖ **Jordan. A., Frank. H. (1999),** Trifluoroacetate in the environment. Evidence for sources other than HCF/HCFCs. *Environment Sciences & Technology*, 33, 522-527.
- ❖ **Kümmerer, K.(2001).** (Ed). *Pharmaceuticals in the environment. Sources, fate* Springer, Berlin, Germany,
- ❖ **Limousy L, Ghouma I, Jeguirim M, Bader N. (2017),** Amoxicillin removal from aqueous solution using activated carbon prepared by chemical activation of olive stone, *Environ SCI Pollut Res*.
- ❖ **Marcoux M. A., Matias M., Olivier F. (2012),** « Substances émergentes, polluants émergents dans les déchets *Analyse et prospective* » ; Ecogeos RECORD.
- ❖ **Miller, E. L. (2002).** The penicillins: a review and update. *Midwifery and Women's Health*. 47:426-434.
- ❖ **MULLOT J.-U., KAROLAK S., FONTOVA A., HUART B. & LEVI Y. (2009).** Development and validation of a sensitive and selective method using GC/MS-MS for quantification of 5-fluorouracil in hospital wastewater. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 394, 2203 –2212.
- ❖ **Myasnikova E. N., Alekseev v. G, Nikolskiy v. M. (2013),** Complexation of Al(III) with Ampicillin and Amoxicillin, *Chemistry for Sustainable Development*, N° 21, 437-439
- ❖ **Nelson, D.L., Cox, M.M. (2005).** Amino acids, peptides, and proteins *Lehninger Principles of biochemistry* 4th edition. **Ch.3: pp.** 75-115. New York, NY, États-Unis. W.H. Freeman and Company.
- ❖ **O'Melia N. (1972),** Coagulation and flocculation – In “Physicochemical processes for water quality control”, Ed. By WEBER W.J., A Wiley Interscience Publication, New York, Chap. 2, 6-107.

- ❖ **Oka, H., Nakazawa, H., Harada, K.-I., MacNeil, J.D. (1995).** Chemical Analysis of Antibiotics Used in Agriculture. AOAC International, p 452.
- ❖ **OUNOKI S. (2012),** Evolution d'acides aminés au cours de procédés physicochimiques, Thèse de Doctorat, Université Mohamed Khider – Biskra.
- ❖ **Petri Jr., W. (2004)** Antimicrobial agents: Penicillins, Cephalosporins and other β -lactam Antibiotics. Ch.47: pp. 1189-1218. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. Hardman, J.G., Limbird, L.E., H., Goodman Gilman, A. (Eds). McGraw-Hill Professional.
- ❖ **PURDOM C. E., HARDIMAN P. A., BYE V. J., ENO N. C., TYLER C. R. & SUMPTER J P , (1994).** Estrogenic effects of effluents from sewage treatment works. *Chemistry and Ecology* 8, 275– 285.
- ❖ **Rabiet, M., Togola, A., Brissaud, F., Seidel, J. L, Budzinski, H., Elbaz-Poulichet, F. (2006),** Consequences of treated water recycling as regards pharmaceuticals and drugs in ground waters of a medium-sized Mediterranean catchments. *Environmental Sciences & Technology*, 40, 5282-5288.
- ❖ **Rahni M. (1994),** Coagulation-floculation de quelques composés organiques par le fer ferreux en milieu aqueux : Etude de mécanismes et comparaison avec l'adsorption, Thèse de Doctorat, Université de Poitiers, France.
- ❖ **Rezeg A., Achour S. (2005),** Elimination d'acides organiques aromatiques par coagulation-floculation au sulfate d'aluminium, *Larhyss Journal*, N°4, 141-152, Biskra, Algérie.
- ❖ **ROUTLEDGE E. J., SHEAHAN D., DESBROW C., BRIGHTY G. C., WALDOCK M. & SUMPTER J. P. (1998).** Identification of estrogenic chemicals in STW effluent. 2. In vivo responses in trout and roach. *Environmental Science & Technology* 32, 1559 – 1565.
- ❖ **SANTOS L. H. M. L. M, ARAUJO A. N., FACHINI A., PENA A., DELERUE- MATOS C & MONTENEGRO M. C. B. S. M. (2010).** Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. *Journal of Hazardous Materials* 175, 45 – 95.
- ❖ **Shargel, L., Wu-Pong, S., Yu, A.B.C. (2004)** Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics 5th edition. États-Unis, McGraw-Hill Medical.
- ❖ **Snyder, S. A., Adham, S., Redding, A. M., Cannon, F. S., DeCarolis, J., Oppenheimer, J., Wert, A. M., Yoon, Y. (2007).** Role of membranes and

- activated carbon in the removal of endocrine disruptors and pharmaceuticals. *Desalination*, 202, 156-181.
- ❖ **Stumm W., Lee G.F. (1960)**, The chemistry of aqueous iron, *Schweiz. Z. Hydrol.*, 22, 295-319.
 - ❖ **Suarez, S., Lema, J. M., Omil, F. (2009)**.Pre-treatment of hospital wastewater by Coagulation- flocculation and flotation. *Bioresource Technology.*, 100, 2138-2146.
 - ❖ **Tejada C.N, Almanza D, Villabona A, Colpas F , Granados C. (2017)** Characterization of activated carbon synthesized at low temperature from cocoa shell (*Theobroma cacao*) for adsorbing amoxicillin, *Ingeniería Y Competitividad*, Volumen 19, No. 2, P. 45 – 54.
 - ❖ **TERNES T. A. (1998)**. Occurrence of drugs in german sewage treatment plants and river. *Water Research* 32, 3245 – 3460.
 - ❖ **Thiele-Bruhn, S. (2003)**, Pharmaceutical antibiotic compounds in soils – a review. *Journal of Plant Nutrition & Soil Science*, 166, 145-167.
 - ❖ **Togola, A., Budzinski, H. (2008)**, Multi-residue analysis of pharmaceutical compounds in aqueous samples. *Journal of Chromatography A*, 1177, 150-158.
 - ❖ **Vigouret J. (1985)**, Le potentiel zêta et son application dans le traitement de l'eau Potable, *T.S.M*, 3, 91-95.
 - ❖ **Watkinson, A.J., Murby, E.J., Costanzo, S.D.(2007)**. Removal of antibiotics in conventional and advanced wastewater treatment: implications for environmental discharge and wastewater recycling. *Water Research*, 18 , 4164-4176
 - ❖ **Weber F. A., Beek T. D., Bergmann A. (2014)**, « Les produits pharmaceutiques dans l'environnement – perspective à l'échelle mondiale Présence, effets, et action concertée potentielle au titre de la SAICMM » ; German Environment Agency.
 - ❖ **Xing, Z. P., Sun, D. Z. (2009)**.Treatment of antibiotic fermentation wastewater by combined polyferric sulphate coagulation, Fenton and sedimentation process. *Journal of Hazardous Materials*, 168, 1264-1268.