

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Saad Dahlab -Blida 1



FACULTE DE TECHNOLOGIE
DEPARTEMENT DE GENIE DES PROCÉDES
MEMOIRE DE PROJET DE FIN
D'ETUDE

*POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE MASTER EN GENIE DE
L'ENVIRONNEMENT*

OPTION : science et génie de l'environnement

Sujet :

***Les résidus médicamenteux dans les eaux :
Méthodes d'élimination des bêtabloquants***

PRESENTÉ PAR :

MAZOUZ Mohamed Mounir

DEBIANI Mohamed Amine

ENCADRER PAR :

M^{me}: ATMANI

EXAMINER PAR :

M^R: YEKHLEF

M^{me} : BENOMAR

Promotion 2020

Remerciements

Nous remercions en premier lieu le bon Dieu qui nous a donnés la puissance et la santé durant toutes les années d'études.

Nous tenons à saisir cette occasion et adresser nos sincères remerciement et nos profondes reconnaissances à :

- *M^{me} ATMANI notre promotrice de mémoire de fin d'étude pour ses précieux conseils et son orientation ficelée tout au long de notre recherche.*
- *Aux responsables et aux personnels des enseignants qui par leur compréhension et leurs aides on a pu accomplir notre travail de recherche.*
- *Aux enseignants membres de jury qui ont accepté de juger ce travail.*
- *A nos familles et nos amis qui par leurs prières et leurs encouragements on a pu surmonter tous les obstacles.*

Nous tenons à remercier toute personne qui a participé de près ou de loin à l'exécution de ce modeste travail.

Dédicace

A mes très chers parents qui ont toujours été là pour moi et qui m'ont donné un magnifique modèle de labeur et persévérance j'espère qu'ils trouveront dans ce travail toute ma reconnaissance et tout mon amour.

A mes grand-mères

A mes tantes et à mes oncles

A chaque cousins et cousine

A mes meilleurs amis : Ayoub, Yahia et Rachid

Une pensée à mon ami décédé Abdenour

Et à tous ce qui m'ont aidé pour réaliser ce travail

Mohamed Mounir

Dédicace

*A mes chers parents qui ont toujours été là pour moi, et qui
M'ont donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance,
j'espère qu'ils trouveront dans ce travail toute ma reconnaissance et
tout mon amour.*

A mes chères sœurs : Imane, Sarah, Loubna et Alaa

A ma fiancée : Rania

A mes neveux : Assil, Aridj, Farah, Akram, Siradj et Mouanis

A mes beaux-frères : Oussama, Mohamed et Hamza

A mes grand-mères et mon grand-père

A mes tantes et à mes oncles

A chaque cousins et cousines

A mes meilleurs amis : Ayoub, Yahia et Rachid

A tous ceux qui m'ont aidé pour réaliser ce travail

Mohamed Amine

Résumé

Les substances chimiques rejetées par l'industrie pharmaceutique, sont pour une part importante retrouvées dans les effluents liquides.

Ce type d'évacuation présente un éventuel risque pour les espèces et leur écosystème. Ce travail s'inscrit dans cette démarche et a pour vocation de participer au partage des connaissances recensées au sujet des résidus médicamenteux.

Cette étude a permis de montrer qu'il existe des méthodes de traitement qui influent sur la dégradation des rejets pharmaceutiques et minimise les risques écotoxicologiques des micropolluants comme l'acébutolol pour l'amélioration écologique et les paramètres de cycle de vie

Mots clés : Effluents pharmaceutiques, Acébutolol, risque éco toxicologique, paramètres de cycle de vie.

Abstract

A large part of the chemicals released by the pharmaceutical industry are found in liquid effluents.

This type of disposal presents a possible risk to species and their ecosystem. This work is part of this process and aims to participate in the sharing of knowledge identified on the subject of drug residues.

This study has shown that there are treatment methods that influence the degradation of pharmaceutical releases and minimize the ecotoxicological risks of micropollutants such as acebutolol for ecological improvement and life cycle parameters

Keywords: Pharmaceutical effluents, Acébutolol, ecotoxicological risk, life cycle parameters.

ملخص

توجد المواد الكيميائية المنبعثة من صناعة الأدوية بشكل كبير في النفايات السائلة

يمثل هذا النوع من التخلص خطرًا محتملاً على الأنواع ونظامها البيئي. هذا العمل هو جزء من هذه العملية ويهدف إلى المشاركة في تبادل المعرفة المحددة حول موضوع مخلفات الأدوية

أظهرت هذه الدراسة أن هناك طرق علاج تؤثر على تحلل الإطلاقات الصيدلانية وتقليل مخاطر السمية لتحسين البيئة ومعايير دورة الحياة البيئية للملوثات الدقيقة مثل الأسيبتولول

الكلمات الأساسية: النفايات السائلة الصيدلانية ، الأسيبتولول ، مخاطر السمية البيئية ، معايير دورة الحياة

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1 : *Revue des contaminations maximales des eaux potables à travers le monde*8

Tableau 2 : *Les impacts des médicaments sur la santé des écosystèmes*13

Tableau 3 : *Comparaison des réglementations en Europe et aux Etats-Unis de l'évaluation du risque environnemental des médicaments (Houeto, 2008)*16

Tableau 4 : *les propriétés physico-chimique des bêtabloquants*22

Tableau 5 : *structure chimiques des betabloquants*22

Tableau 6: *Demi-vies des bêtabloquants dans des échantillons d'eau pure et des affluents d'usines de traitement des eaux usées lors de l'exposition à la lumière*24

Tableau 7 : *Bêtabloquants, valeurs de Koc et tendance à s'adsorber aux sédiments*27

Tableau 8 : *Pressions de vapeur des bêtabloquants*28.

Tableau 9 : *Demi-vies du bêta bloquant lors de la chloration à un PH de 7*29

Tableau 10 : *Rendements d'extraction de l'Acébutolol par différents méthodes de traitement*31

Tableau 11 : *Rendements d'extraction de l'acébutolol par photolyse*32

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Sources potentielles de contamination des milieux par des substances pharmaceutiques.....10

Figure 2:les sources et les voies de la présence de résidus pharmaceutiques dans l'environnement aquatique.....11

Figure3 : biodégradation des bêta bloquants sous différentes conditions ...26

LISTE DES ABREVIATIONS :

PCB : Polychlorobiphényle

DDT : Dichlorodiphényltrichloroéthane

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdiens

pH : potentiel d'Hydrogène

COT:Carbone Organique Total

CT : Carbone Total

CIT : Carbone Inorganique Total

SPE : Extraction en phase solide

KOC : coefficient de partage carbone organique /eau

KOW : coefficient de partage octanol /eau

LC-MS/MS : Chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse

EC₅₀ : Concentration efficace pour 50% des individus de l'espèce testée

EIC : Expected Introduction Concentration

EEC : Effective Environmental Concentration = EIC - perte de médicament par dégradation et dilution

*LC₅₀ : Concentration Létale pour 50% des individus
de l'espèce testée*

NOEC : No Observed Effect Concentration

PEC : Predicted Environmental Concentration;

PEC_{sw} : PEC Soil Pore Water

PNEC : Predicted No Effect Concentration

PRO : PROPRANOLOL

MET : Metoprolol

SOT : Sotalol

NAD : Nadolol

ACE : Acebutolol

CARA : Carazolol

Sommaire

RESUME

INTRODUCTION.....1

CHAPITRE I : RESIDUS DES MEDICAMENTS DANS L'ENVIRONNEMENT

Introduction.....	4
1. Problématique des rejets d'effluents pharmaceutiques.....	5
2. Présence des médicaments dans l'environnement	6
2.1. Progrès de l'analyse physicochimique.....	6
3. Contamination des différents milieux aquatiques.....	7
3.1. Eaux de surface.....	7
3.2. Eaux souterraines	7
3.3. Eaux destinées à la consommation humaine.....	7
3.4. Eaux résiduaires.....	9
3.5. Eaux marines	10
4. Origine de la contamination.....	11
4.1. Les rejets d'origine domestiques.....	11
4.2. Les rejets d'origine industrielles.....	11
4.2.1. L'industrie chimique fine.....	11
4.2.2. L'industrie pharmaceutique.....	12
5. Les risques pour l'environnement	12
5.1. Les impacts des produits pharmaceutiques sur la santé des écosystèmes humaine et d'eau douce.....	.12
5.2. Substances suspectées d'être à l'origine de l'écotoxicité des effluents liquides pharmaceutiques	13
5.2.1. Les anticancéreux.....	14
5.2.2. Les antibiotiques.....	14
5.2.3. Les anti-inflammatoires.....	14
5.2.4. Les bêtabloquants.....	14

Sommaire

6. La gestion des risques	15
7. Recommandations.....	17
7.1. Limiter et contrôler les rejets	17
7.2. Evaluer les risques liés aux rejets.....	18
7.3. Développer des actions de formations et d'éducation.....	18
8. Les difficultés de l'évaluation des risques correspondants	19

CHAPITRE II : METHODES DE TRAITEMENT

Le devenir des bétabloquants dans l'environnement	21
1. Les bétabloquants.....	21
1.1. Définition	21
1.2. Les propriétés physico-chimiques des bétabloquants.....	21
2. Les méthodes de traitement des bétabloquants.....	23
2.1. L'hydrolyse	23
2.2. La photodegradation.....	23
2.3. La biodégradation.....	25
2.4. La sorption.....	26
2.5. La dégradation dans l'air	27
2.6. La chloration.....	28
2.7. L'ozonation.....	29

CHAPITRE 3 : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUES SUR L'ELIMINATION DE L'ACEBUTOLOL

1. Zoom sur les substances pharmaceutiques : présence, partition, devenir en station d'épuration	31
2. Approche intégrée de la gestion environnementale Des produits pharmaceutiques dans des rejets de Stations d'épuration urbaines et leur milieu récepteur	32

Sommaire

3. Photo dégradation et oxydation chimique de micropolluants pharmaceutiques et phytosanitaires en traitement complémentaire : performances, mécanismes et modélisation.....	33
4. Dégradation des β -bloquants dans l'eau par oxydation à base de radicaux sulfate: évaluation de la cinétique, du mécanisme et de l'écotoxicité	33
5. Dégradation des β -bloquants dans les eaux usées hospitalières par ozonation et Fe^{2+} /ozonation	34
6. Produits pharmaceutiques, produits de soins personnels et agents perturbateurs endocriniens dans l'environnement	34
7. Devenir environnemental des micro-contaminants organiques émergent	35
8. Biodégradation et modélisation cométabolique de bêta-bloquants sélectionnés pendant l'oxydation de l'ammoniac.....	36
CONCLUSION GENERALE	37

Introduction

De nos jours, avec l'essor et le développement des activités humaines, diverses substances chimiques sont détectées dans l'environnement dont plusieurs se sont avérées dangereuses et ont révélé des effets toxiques sur les organismes aquatiques, terrestres ainsi que sur l'homme.

Par ailleurs, la dégradation du bon fonctionnement des écosystèmes à laquelle nous assistons est un sujet d'inquiétude pour les chercheurs et tous ceux qui se préoccupent des problèmes d'hygiène publique et de protection de la nature.

Parmi les nombreuses substances chimiques pouvant contaminer les milieux aquatiques et terrestres : les médicaments. Ces derniers font depuis tout récemment l'objet d'une préoccupation majeure.

Depuis les années 80 et grâce, notamment, aux progrès de l'analyse physico-chimique, de nombreuses molécules pharmaceutiques sont détectées dans l'environnement. Leur présence dans les effluents et les boues de stations d'épuration urbaines, le milieu aquatique et les sols, est établie à l'échelle mondiale. De fortes inquiétudes existent aujourd'hui à propos de ces substances pharmaceutiques à des teneurs très faibles, dont la consommation régulière par l'homme pourrait engendrer des risques sanitaires importants.

Il est ainsi primordial de s'attacher aujourd'hui à la mise en place de mesures de précautions, que ce soit des solutions correctives au niveau de l'épuration des eaux usées et de la purification de l'eau potable ou des mesures préventives liées à l'autorisation, la production, la consommation ou l'élimination des médicaments.

L'objet de ce travail s'inscrit dans cette démarche et a pour vocation de participer au partage des connaissances recensées au sujet des résidus médicamenteux. Pour ce faire, ce travail est structuré en trois chapitres :

Dans le chapitre I, un état des lieux de la contamination des eaux et de ses origines sera dressé, seront évoqués les risques sanitaires conséquents à la présence de ces composés pharmaceutiques.

Le chapitre II porte sur des généralités sur les bêtabloquants et plus particulièrement l'acébutolol. Les différents procédés de traitement des effluents pharmaceutiques sera développée.

Introduction

Le chapitre trois est consacré à une synthèse des travaux publiés antérieurement par de nombreux auteurs traitant l'élimination de l'acébutolol.

Ce travail se termine par une conclusion.

CHAPITRE I

Résidus des médicaments Dans l'environnement

Introduction

Jusqu'à présent les programmes de surveillance des eaux portaient leurs efforts sur des substances rejetées ou produites par l'industrie compte tenu de leur utilisation dans la nature ou de leur accumulation dans les organismes et/ou sédiments (PCB, dioxine, DDT). Or, la quantité de médicaments prescrite au niveau national n'est pas anodine, elle s'élève parfois jusqu'à plusieurs dizaines de milliers de tonnes par an (l'AFSSAPS, 2005), voire plusieurs centaines de milliers de tonnes à l'échelle européenne. Lors de recherches analytiques spécifiques, certaines de ces molécules ont été retrouvées même dans les eaux potables **(1)**. Certaines molécules peu métabolisables sont excrétées sous forme inchangée, elles sont donc potentiellement actives sur le matériel biologique. De plus, selon Thernes (2001), chez les mammifères les métabolites formés après conjugaison dits d'une réaction de phases II sont susceptibles de reformer leurs molécules originelles après traitement des eaux usées et donc retrouver leur forme active. Les métabolites de la phase I peuvent, quant à eux, donner des molécules de toxicité variable (suivant leur nature ou l'espèce considérée).

Les premières études effectuées sur des molécules pharmaceutiques à usage médical portèrent sur les hormones et notamment les œstrogènes. Il a été démontré dans les années soixante-dix que ces molécules n'étaient pas facilement biodégradables. Ces substances, que l'on retrouve dans les écosystèmes aquatiques suite à des déversements industriels ou urbains, perturbent la reproduction de nombreuses espèces dont les poissons. Ces composés, de même que les mimétiques œstrogènes, perturbent les processus de régulations endocriniennes et exercent une action féminisante dont l'expression peut être l'induction de vitellogénine, la présence d'ovocyte dans les testicules, une baisse de la fécondité, une modification du sexe ratio, une diminution des caractères secondaires chez les mâles.

Il y aurait donc une altération de la reproduction ayant une incidence sur la dynamique de population au sein des écosystèmes exposés et cela entraînerait des conséquences sur la survie des espèces **(2)**

1. La problématique des rejets d'effluents pharmaceutiques :

La problématique des rejets d'effluents pharmaceutiques devient de plus en plus importante. En effet, les substances pharmaceutiques sont des molécules possédant des propriétés curatives, préventives ou administrées en vue d'établir un diagnostic. Elles sont classées selon :

- l'effet pour lequel elles sont conçues (antibiotiques, beta bloquant ...)
- leur structure chimique (parmi les beta bloquants : l'acébutolol, propanolol)
- leur mode d'action (anti-métabolites ou agents alkylants) **(3)**
- Leurs propriétés physicochimiques leur confèrent des capacités de franchissement des membranes biologiques **(4)**

Dans les STEP, la biodégradation conduit à des transformations très variables selon les molécules.

Par exemple, l'ibuprofène est dégradable à des taux de 60 à 96 % **(5)** alors que la carbamazépine l'est à des taux de biodégradation de moins de 10 à 30 % **(6)** ont même observé des concentrations supérieures dans les effluents par rapport aux affluents pour la carbamazépine. Heberer a observé des valeurs maximales très élevées dans les affluents et effluents de diverses STEP à Berlin pour la caféine (640 et 3 µg/L), pour la carbamazépine (3,80 et 5,00 µg/L), l'acide clofibrique (0,95 et 0,73 µg/L). Le calcul du rapport entre les concentrations moyennes des effluents et des affluents montre aussi des différences notoires dans l'efficacité des stations d'épuration : 0 % pour l'acide clofibrique, 8 % pour la carbamazépine, 17 % pour le diclofénac et 99,9 % pour la caféine (quand même présente à 180 ng/L dans les effluents) **(7)**. Cela dans ces dernières années l'effet des rejets pharmaceutiques a un grand impact sur la santé humaine et l'environnement. Quelles sont les solutions les mieux adaptée et les méthodes de traitements que les stations d'épuration doivent les envisager ?

Pour avoir une première approche des effluents pharmaceutique il est nécessaire tout d'abord d'identifier les sources des rejets et de connaître ensuite leurs origines

2. Présence des médicaments dans l'environnement :

La présence de résidus de médicaments dans l'environnement est vérifiée sur tous les continents et constitue une préoccupation en termes d'impacts négatifs potentiels pour l'environnement et la santé publique.

Le principe visant à réduire la présence de résidus de médicaments dans l'environnement figurait dans le plan national sur les résidus de médicaments (2011-2015)

Cet objectif de réduction des émissions environnementales de résidus de médicaments s'inscrit dans une perspective de développement durable qui se doit d'être également appliqué pour nombre d'autres contaminants chimiques, en concentrations parfois bien supérieures à celles des résidus de médicaments dans les milieux aquatiques, et pour lesquels les risques sont avérés. (8)

2.1. Progrès de l'analyse physicochimique

Parmi les substances émergentes, il est maintenant admis que les substances actives pharmaceutiques et leurs métabolites sont impliqués dans la contamination des masses d'eau. Les premières publications démontrant leur présence dans les milieux aquatiques datent des années quatre-vingt.(9)

L'analyse des résidus médicamenteux a été sensiblement améliorée depuis une dizaine d'années. En effet, grâce à l'utilisation de méthodes de couplage de la chromatographie en phase gazeuse ou de la chromatographie liquide avec la spectrométrie de masse (GC-MS-MS, LC-MS-MS)³, il est aujourd'hui possible d'identifier et de quantifier des molécules organiques polaires présentes dans les eaux et ce jusqu'à des concentrations inférieures au ng/L.

A noter que le couplage de ces deux techniques analytiques permet une identification très précise des constituants présents dans un échantillon. En effet, la chromatographie utilisée seule permet une séparation des différents constituants d'un mélange, mais l'interprétation structurale et l'identification de ces composés, par cette technique, s'avère plus délicate. De ce fait, un couplage avec la spectrométrie de masse, après séparation chromatographique, rajoute une seconde dimension analytique et facilite l'identification des composés

3. Contamination des différents milieux aquatiques

Comme évoqué au préalable, les résidus médicamenteux sont détectés dans tous les milieux aquatiques. La présence des molécules est directement dépendante de leurs propriétés physico-chimiques, en particulier leur solubilité dans l'eau, leur stabilité et leur demi-vie. Cette dernière donnée peut être très variable, de quelques heures ou quelques jours pour le diclofénac, l'ibuprofène (anti-inflammatoires), l'ofloxacine ou le sulfaméthoxazole (antibiotiques) à quelques mois pour l'acide clofibrigue (hypolipémiant) et la carbamazépine (anti-épileptique).(10)

3.1. Eaux de surface

Les eaux de surface correspondent aux lacs, cours d'eaux, etc., soit un grand nombre de bassins récepteurs des effluents rejetés par les stations d'épuration. Ces eaux reçoivent donc les résidus médicamenteux non éliminés par les traitements épuratoires. Du fait de l'effet de dilution dans ces milieux, les concentrations retrouvées dans les eaux de surface sont tout de même abaissées par rapport à celle retrouvées dans les eaux résiduaires.

3.2. Eaux souterraines

Une étude allemande datant de 2011 et portant sur 105 échantillons d'eaux souterraines a permis de mettre en évidence la présence de molécules pharmacologiques dans 39 des 105 échantillons à des concentrations de l'ordre de 10 ng/L. Les molécules retrouvées sont par exemple des β -bloquants, analgésiques, anti-épileptiques (carbamazépine), anti-inflammatoires (diclofénac), antibiotiques ou produits de contrastes iodés.

3.3. Eaux destinées à la consommation humaine

Malgré des traitements de purification sophistiqués, des études ont permis de mettre en évidence la présence de molécules médicamenteuses dans « l'eau du robinet » : des anticancéreux comme le méthotrexate et la bléomycine, mais aussi la carbamazépine ou le gembrozil, ou encore le diazépam.

De même, des scientifiques ont examiné la contamination des eaux de boisson à travers le

monde et obtenus les concentrations maximales en résidus médicamenteux de classes thérapeutiques différentes, présentés dans le Tableau 1. Les résultats mettent en lumière les limites des méthodes de traitement utilisées dans les différents pays, y compris la combinaison de traitements par ozonation et charbon activé, qui n'ont pas été en mesure d'éliminer systématiquement le gembrozil et la carbamazépine présents (11) (12)

Tableau 1 : Revue des contaminations maximales des eaux potables à travers le monde

Molécule	Classe thérapeutique	Concentration maximale (ng/L)	Pays concerné
Bezafibrate	Hypolipémiant	27	Allemagne
Bléomycine	Anti-cancéreux	13	UK
Acide clofibrrique	Hypolipémiant	270	Allemagne
Carbamazépine	Anti-épileptique	258	USA
Diazépam	Benzodiazépine	23,5	Italie
Diclofénac	Anti-inflammatoire	6	Allemagne
Gemfibrozil	Hypolipémiant	70	Canada
Phénazone	Anti-inflammatoire	400	Allemagne
Propyphénazone	Anti-inflammatoire	120	Allemagne
Tylosine	Antibiotique vétérinaire	1,7	Italie

Cette contamination de l'eau potable révèle la présence, dans les eaux naturelles, de résidus médicamenteux difficiles à éliminer. Elle met également en lumière des procédés de traitement inadaptés aux substances pharmaceutiques présentes, ainsi qu'un manque de surveillance et de réglementation de ces substances, encore non intégrées aux paramètres chimiques à contrôler régulièrement dans les eaux potables.

3.4. Eaux résiduaires

Les eaux résiduaires correspondent aux eaux usées d'origine urbaine, amenées aux stations d'épuration par le réseau. Ces eaux usées sont fortement chargées en substances médicamenteuses du fait de la consommation et de l'excrétion importantes de médicaments par la population.

Ainsi, des études ont pu démontrer la présence d'une grande variété de substances pharmaceutiques au sein des effluents en sortie de traitement.

Le projet AMPERES, en particulier, s'attachant à l'étude des micropolluants dans les eaux en entrée et sortie de 21 stations d'épurations françaises, est arrivé à la conclusion suivante : « 90% des substances pharmaceutiques quantifiées dans les eaux brutes se retrouvent dans les rejets des procédés biologiques à des concentrations supérieures à 100 ng/L, en raison de leurs propriétés physico-chimiques et de leur concentration élevée en entrée de stations d'épuration. »

3.5. Eaux marines

Les eaux marines renferment également des résidus médicamenteux comme le prouvent les recherches dans la Mer du Nord où des concentrations de 1 à 2 ng/L d'acide clofibrigue (hypolipémiant) sont retrouvées, soit 48 à 96 tonnes de rejets annuels. Selon une étude du Docteur SPIROUX J, généraliste à Rouen, la Mer du Nord s'enrichirait chaque année de 50 à 100 tonnes d'hypolipémiants.

Plusieurs sources de contamination sont clairement identifiées incluant les rejets des stations d'épuration urbaines, des établissements de soin, des élevages ainsi que des établissements industriels Figure 1.

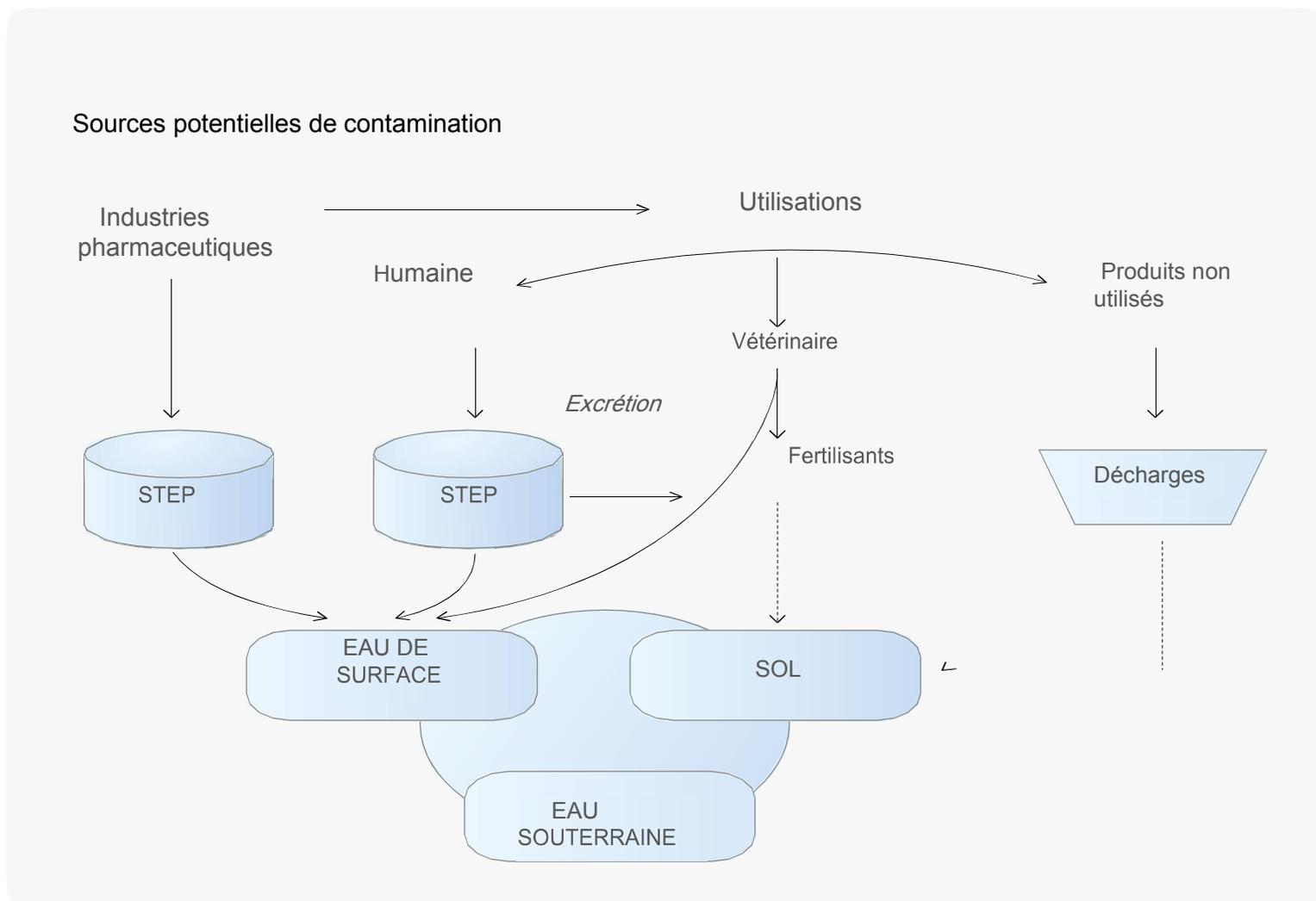


Figure 1 : Sources potentielles de contamination des milieux par des substances pharmaceutiques

4. Origine de la contamination :

4.1. les rejets d'origine domestique

La consommation des médicaments par la population représente la principale source de rejet : après administration, le médicament est absorbé, métabolisé, excrété, puis rejeté dans les eaux usées. Le résidu gagne ensuite les stations d'épuration urbaines qui n'en dégradent qu'une partie. Le traitement de ces stations est en effet inégalement efficace pour éliminer ces composés. Tous les médicaments font l'objet d'une métabolisation plus ou moins importante puis d'une excrétion chez l'homme. Ainsi, alors que les œstrogènes, notamment l'hormone de la pilule, sont généralement éliminés à plus de 90 % par le traitement des stations d'épuration, d'autres molécules (**13**), comme l'acébutolol (un bêtabloquant) ont un taux d'abattement inférieur à 10 %.

4.2. Les rejets d'origine industrielle :

4.2.1. L'industrie chimique fine :

Les entreprises qui synthétisent les molécules médicamenteuses sont susceptibles de rejeter dans l'environnement non seulement ces molécules médicamenteuses mais aussi les produits chimiques utilisés en cours de synthèse et les produits de réactions secondaires.

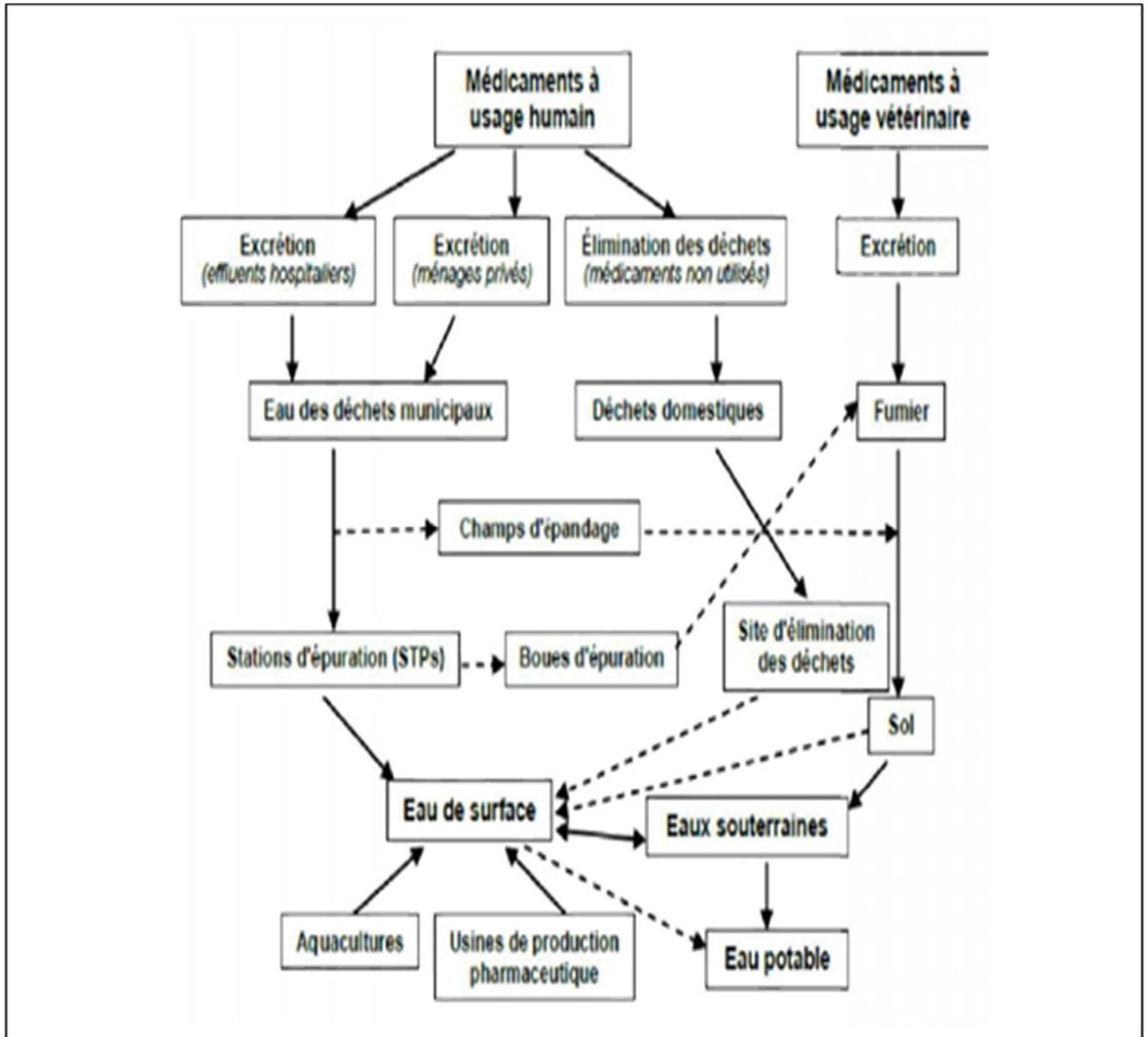


Figure 2: les sources et les voies de la présence de résidus pharmaceutiques dans l'environnement aquatique.

4.2.2. L'industrie pharmaceutique :

Ces rejets peuvent entraîner des pics de contamination localisés en cas de pollution accidentelle ou de mauvais traitement des effluents, notamment dans les pays en voie de développement (14). Même si l'industrie pharmaceutique respecte aussi les bonnes pratiques de fabrication, les normes ISO 14000 et la législation sur les installations classées, il n'est pas impossible que des rejets de substances pharmaceutiques puissent se produire. Une étude

allemande rapporte des concentrations élevées de phénazone et de diméthylaminophénazone (jusqu'à 95 µg/L). De même, des rejets de 45 µg/jour de diclofénac ont été évalués dans le Rhin, à Mayence, en relation avec la présence de plusieurs sites de production **(15)**.

5. Les risques pour l'environnement

5.1. Les Impacts des produits pharmaceutiques sur la santé des écosystèmes humains et d'eau douce :

La présence de produits pharmaceutiques dans l'environnement a soulevé des inquiétudes car certains produits pharmaceutiques ont fait leurs preuves pour provoquer des effets indésirables: effets sur les organismes aquatiques, y compris la mortalité, comme modifications de la physiologie, du comportement et de la reproduction.**(16)**

Les plus grandes préoccupations sont: les hormones, les antibiotiques, les analgésiques, les antidépresseurs et les anticancéreux utilisés pour la Santé humaine. Pour les produits pharmaceutiques vétérinaires nous pouvons citer ; les hormones, les antibiotiques et les parasitocides.

Un résumé des impacts sur la santé des écosystèmes est représenté dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Les impacts des médicaments sur la santé des écosystèmes

Classes thérapeutiques	Molécules	Organismes impactés et affectés
Analgésiques	Diclofénac, ibuprofène	Dommages aux organes, succès d'éclosion réduit (poisson) Génotoxicité, neurotoxicité et stress oxydatif (mollusque) Perturbation des hormones (grenouille)
Antibiotiques	Ciprofloxacine	Croissance réduite (bactéries environnementales, algues et plantes aquatiques)
Bêta-bloquants	Propranolol	Comportement de reproduction (poissons), toxicité pour la reproduction (invertébrés)

5.2. Substances suspectées d'être à l'origine de l'écotoxicité des effluents liquides pharmaceutiques :

Plus de 150 produits pharmaceutiques de différentes classes thérapeutiques ont été détectés avec des concentrations atteignant le µg/l dans diverses matrices environnementales incluant une grande variété de composés tels que les hormones, les régulateurs de lipides, les antibiotiques, anticancéreux et d'autres cytotoxiques, antiépileptiques, etc (17). Le tableau 01 regroupe quelques composés parmi ceux le plus souvent retrouvés dans l'environnement.

5.2.1. Les anticancéreux :

Les médicaments anticancéreux comme le méthotrexate, cisplatine et le taxanes se retrouvent de façon sporadique dans les effluents des STEP via les eaux d'égouts domestiques car leur demi-vie d'élimination corporelle est assez longue. Un des problèmes à résoudre est qu'ils ne

semblent pas bien éliminés par les stations d'épuration. Ces médicaments sont, de plus, très persistants dans l'environnement car très peu biodégradables.

5.2.2. Les antibiotiques :

Un antibiotique est une substance d'origine naturelle ou synthétique, ayant la capacité d'arrêter la multiplication des bactéries, mais également d'autres agents infectieux.

Certains sont également capables de détruire les microbes. La présence de traces de résidus d'antibiotiques dans les eaux est une réalité. Des antibiotiques ont été détectés dans les effluents d'élevage industriel ce qui n'est pas surprenant car on peut trouver jusqu'à plusieurs mg de tétracyclines par gramme de lisier (18). C'est le cas aussi des fluor quinolones (19).

5.2.3. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :

Les taux de destruction dans les stations d'épuration d'eaux usées varient de 26 à 92 % respectivement pour le diclofénac et l'ibuprofène d'après leurs mesures en amont et en aval mais ces taux peuvent varier fortement d'une station d'épuration à l'autre et aussi en fonction de l'âge des boues activées ce qui ne facilite pas l'évaluation des risques.(20)

5.2.4. Les β -bloquants :

Les β -bloquants ont en commun la propriété d'occuper les récepteurs bêta-adrénergiques et d'inhiber ainsi les effets bêta-adrénergiques des catécholamines. Les β -bloquants sont tous des antagonistes compétitifs comportant parfois une activité agoniste partielle. Ces médicaments se distinguent les uns des autres par la présence d'effets pharmacologiques s'ajoutant à l'action sur les récepteurs bêta-adrénergiques ou par des particularités de leur pharmacocinétique. La plupart des bêtabloquants comme l'acébutolol sont retrouvés dans les effluents des STEP sur le continent européen (21) et américain (Hugget et al) voire dans les eaux de surface. Vieno et al. Indiquent des concentrations dans les effluents de trois STEP en Finlande de 910 à 1 070 ng/L pour le métoprolol et de 40 à 440 ng/L pour l'aténolol (22) .

6. **LA GESTION DES RISQUES (LÉGISLATION)**

Aux Etats-Unis, une procédure d'évaluation du risque environnementale a été développé par la Food and Drug Administration (FDA) *afin de minimiser l'impact éventuel des médicaments sur l'environnement*». (23)

Dans L'Union Européenne, différentes dispositions sont actuellement en vigueur tant au titre du droit national que du droit communautaire,

Les dispositions concernent l'encadrement:

- Des conditions d'autorisation de mise sur le marché (AMM) (Directive 2001/82/CE et Directive 2001/83/CE);
- Des conditions d'utilisation en vue de préserver la santé publique et l'environnement (Directive 96/29/Euratom);
- Des activités de production (Règlement (CE) n° 1907/2006);
- De l'élimination des déchets et de la gestion des effluents (Directive 2000/60/CE).

Les approches de réglementation sont assez semblables comme indiqué dans le Tableau 3

Tableau 3 : Comparaison des réglementations en Europe et aux Etats-Unis de l'évaluation du risque environnemental des médicaments (Houeto, 2008).

UNION EUROPÉENNE		ETATS-UNIS	
Evaluation du risque	Conclusion	Evaluation du risque	Conclusion
$PEC_{sw} < 0.01 \mu\text{g L}^{-1}$	Pas de risque majeur pour l'environnement aquatique	$EIC < 1 \mu\text{g L}^{-1}$	Pas de risque majeur pour l'environnement
$PEC_{sw} > 0.01 \mu\text{g L}^{-1}$	Tests de toxicité aiguë sur espèces aquatiques (poissons, bactéries, crustacés algues): PNEC (LC_{50} , EC_{50} , NOEC)	$EIC > 1 \mu\text{g L}^{-1}$	Tests de dégradation et de dilution
$PEC_{sw} / PNEC_w < 1$	Pas de risque majeur pour l'environnement aquatique	$EEC < NOEC$ (espèces aquatiques et terrestres, EC_{50})	Pas de risque majeur pour l'environnement Aquatique

7. RECOMMANDATIONS

Pour ces raisons, on peut **formuler les recommandations suivantes**

Selon trois axes :

7.1. LIMITER ET CONTRÔLER LES REJETS

- Optimiser la fabrication par l'industrie chimique de substances actives à usage médicamenteux, la fabrication des médicaments eux-mêmes par l'industrie pharmaceutique, ainsi que la collecte et la destruction des médicaments non utilisés, en vue de limiter au maximum les rejets dans l'environnement de substances biologiquement actives et, plus particulièrement pour l'industrie de chimie pharmaceutique, utiliser les technologies les plus respectueuses de l'environnement dans ses unités de Recherche et de Production,(24)
- mettre en place des stratégies de prévention (usages, décontamination,etc.) pour minimiser les rejets de substances médicamenteuses et de leurs métabolites, en particulier dans les établissements de soins et dans les élevages, mais aussi dans le cadre familial, Renforcer la surveillance environnementale des rejets des industries chimique et pharmaceutique, des établissements de soins, des élevages industriels et piscicoles, de toutes les activités pouvant être à l'origine de rejets de substances médicamenteuses ou de leurs résidus et améliorer les traitements de ces rejets ponctuels.(25)
- Développer des programmes d'optimisation de l'efficacité des stations d'épuration des eaux résiduaires et de traitement des eaux potables afin qu'elles soient mieux adaptées au problème des résidus de substances médicamenteuse.

7.2. ÉVALUER LES RISQUES LIÉS AUX REJETS

- Renforcer la prise en compte, dans les dossiers d'autorisation de mise sur le marché, des impacts environnementaux aigus et chroniques des médicaments,
- Développer des programmes de recherche fondamentale et finalisée sur les risques pour l'homme et pour l'environnement liés aux résidus des substances médicamenteuses présentes dans les eaux et dans les sols, ainsi que dans les denrées végétales et animales **(26)**
- Prendre en compte les effets liés à la multiplicité des substances présentes dans les rejets en développant des tests globaux de toxicité, en particulier pour les substances cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction.**(27)**

7.3. DÉVELOPPER DES ACTIONS DE FORMATION ET D'ÉDUCATION

- Sensibiliser tous les étudiants qui se destinent à la chimie pharmaceutique et aux professions de santé par une formation concernant le problème des résidus de substances médicamenteuses dans l'environnement, À titre de rappel, éviter par principe, toute surconsommation de substances médicamenteuses à usage humain ou vétérinaire, qui ne peut qu'aggraver la contamination environnementale.**(28)**

8. LES DIFFICULTÉS DE L'ÉVALUATION DES RISQUES CORRESPONDANTS

Pour procéder à l'évaluation qualitative et quantitative des risques d'une substance, il faut disposer de trois catégories de données : sa nocivité, la connaissance des relations dose effet et l'estimation des expositions, La nocivité intrinsèque pour l'homme des substances médicamenteuses est assez bien connue, dans le cadre de leur utilisation, c'est-à-dire à des doses thérapeutiques. Toutefois les effets de faibles doses sur des périodes longues, en mélanges avec d'autres substances médicamenteuses ou non, sont mal connus et particulièrement difficiles à étudier.**(29)**

CHAPITRE II

Méthodes de traitement

LE DEVENIR DES BÊTABLOQUANTS DANS L'ENVIRONNEMENT

Les bêtabloquants sont des ingrédients pharmaceutiques actifs qui sont métabolisés par le corps humain (30). Les principaux mécanismes de dégradation des bêtabloquants et de leurs métabolites dans les écosystèmes aquatiques incluent l'hydrolyse, la photolyse, la volatilisation, l'adsorption sur les matières en suspension et les sédiments ainsi que la biodégradation. Des processus de transformation chimique et photochimique, ainsi que l'absorption et la transformation par les microorganismes, peuvent également survenir dans les usines de traitement des eaux usées. (31) La persistance, la biodisponibilité et la toxicité des bêtabloquants sont fortement influencées par ces différents processus subis à la suite de leur rejet dans l'environnement aquatique. À l'exception de l'adsorption, ces modes de dégradation modifient les produits parents et leurs métabolites en produits de transformation, ce qui permet de diminuer les concentrations des ingrédients pharmaceutiques dans l'environnement. (32)

Ce chapitre a pour but de décrire et de comprendre le devenir des molécules parentes et de leurs métabolites dans le milieu aquatique ainsi que pendant les traitements des usines d'eaux usées.

1. Les bêtabloquants

1.1. définition

Un **bêtabloquant** est un [médicament](#) utilisé en [cardiologie](#) qui bloque l'action des médiateurs du système [adrénergique](#) tels que l'[adrénaline](#). Les bêtabloquants prennent la place de ces médiateurs sur les [récepteurs](#) β mais ne provoquent pas de réaction de la part du récepteur, ou une réaction moins forte que s'il avait reçu un médiateur. Certains β -bloquants empêchent l'apparition des médiateurs adrénériques, et indirectement s'opposent à leurs actions. Ce type de médicament peut être utilisé pour le traitement de la [maladie coronarienne](#) ou de l'[hypertension artérielle](#)

1.2. Les propriétés physico-chimiques des bêtabloquants

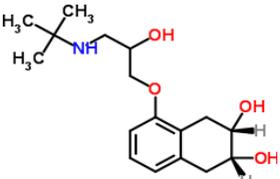
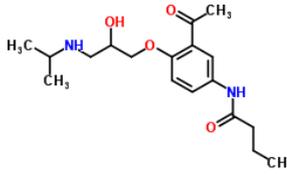
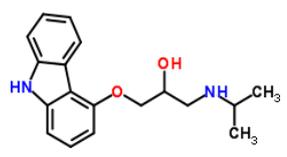
Une bonne compréhension des propriétés physicochimiques des bêtabloquants est importante puisqu'elle permet de mieux comprendre leur comportement dans l'environnement et leurs effets sur les organismes aquatiques. les propriétés physico-chimiques des bêtabloquants sont présentées

dans le tableau suivant :

Tableau 4: les propriétés physico-chimiques des bêtabloquants

	Masse molaire (g/mol) ⁽⁴⁾	Densité (g/cm ³) ⁽⁵⁾	pKa	Solubilité dans l'eau à 25°C (mg/L)	Log Koe	Koc (L/kg)	Point de fusion (°C)	Point d'ébullition (°C) ⁽⁵⁾
PRO	259,35	1,1	9,42 ⁽²⁾	61,7 ⁽⁴⁾	3,10-3,48 ^(4,5)	901,4-1 218 ^(3,5)	96 ⁽⁴⁾	386,48-434,9
ATE	266,34	1,1	9,6 ⁽²⁾	13 300 ⁽⁴⁾	0,10-0,16 ^(4,5)	66,88-148,1 ^(3,5)	146-160 ⁽⁴⁾	438,63-508
MET	267,37	1,0	9,6 ⁽²⁾	16 900 ⁽⁴⁾	1,79-1,88 ⁽⁵⁾	62,24-113,9 ^(3,5)	116,15-120 ^(4,5)	362,44-398,6
SOT	272,36	1,2	9,43-10,1 ⁽⁴⁾	5 510 ⁽⁴⁾	0,24-0,32 ⁽⁵⁾	22,41-37,98 ^(3,5)	206,5-207 ⁽⁴⁾	407,42-443,3
NAD	309,41	1,2	9,67 ⁽²⁾	8 830 ⁽⁴⁾	0,71-1,29 ^(4,5)	60-140,8 ^(4,5)	124-136 ⁽⁴⁾	448,07-526,4
ACE	336,43	1,1	9,57-13,9 ⁽⁴⁾	259 ⁽⁴⁾	1,71 ⁽⁴⁾	25,14 ⁽⁵⁾	119-143 ⁽⁴⁾	504,1-564,1
CARA	298,39	1,2	9,54-13,94 ⁽⁵⁾	8,52 ⁽⁶⁾	3,59 ⁽⁶⁾	7 486 ⁽⁵⁾	191,62 ⁽⁴⁾	469,27-531,2

Le tableau 5 présente les différents bêtabloquants à l'étude, leurs formules chimiques ainsi que leurs structures moléculaires

Molécule (acronyme)	Nadolol (NAD)	Acebutolol (ACE)	Carazolol (CARA)
Numéro CAS ⁽¹⁾	42200-33-9	37517-30-9	57775-29-8
Formule chimique ⁽¹⁾	C ₁₇ H ₂₇ NO ₄	C ₁₈ H ₂₈ N ₂ O ₄	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₂
Structure moléculaire ⁽²⁾			

2. Les méthodes de traitement des bêtabloquants

2.1. L'hydrolyse

L'hydrolyse est la réaction chimique pendant laquelle l'eau brise les liens d'une molécule (Phillips, 2018).

L'hydrolyse ne devrait pas être un processus important dans le devenir environnemental du bisoprolol, du carvedilol, du metoprolol, du nadolol et du timolol puisque ces substances ne contiennent pas de groupes fonctionnels qui s'hydrolysent dans des conditions environnementales.

Krzek, Kwiecien et Zylewski (2008) ont étudié l'hydrolyse de différentes concentrations d'atenolol, d'**acebutolol** et de propranolol dans des conditions acides et à différentes températures (0,1 mol/L; **0,5 mol/L** et 1 mol/L d'HCl; 40, 60 et 90 °C) pendant deux heures. L'équipe a démontré que la concentration d'acide chlorhydrique présente, la température et le temps d'incubation ont tous une influence sur la dégradation par hydrolyse des molécules étudiées. En effet, les réactions semblaient plus rapides lorsque les solutions étaient plus acides et lorsque la température était plus élevée (**33**).

Ensuite, les bêtabloquants plus lipophiles semblaient plus stables que les hydrophiles. Ainsi, le propranolol est le plus stable dans l'eau, suivi de l'**acebutolol** puis de l'atenolol (**34**).

2.2. La photodégradation

La photodégradation est le phénomène se produisant lorsqu'une molécule réagit et se dégrade en présence de lumière. On dit qu'elle est photoréactive; l'absorption de photons déclenche des réactions dans la structure moléculaire. Il existe plusieurs sortes de photodégradations (photoaddition, photooxydation, photoréduction, etc.), ce qui entraîne la formation de plusieurs types de produits de transformation. Ces produits de transformation peuvent devenir inactifs ou bien engendrer une toxicité supérieure à celle de la molécule mère. Ce processus dépend aussi de l'intensité du rayonnement ainsi que de la longueur d'onde des photons (**35**).

La photodégradation de l'acebutolol, de l'atenolol, du bisoprolol, du metoprolol, du nadolol, du propranolol, du sotalol et du timolol a été analysée par l'équipe de Piram, Salvador, Verne, Herbreteau et Faure (2008). Les bêtabloquants étaient étudiés dans deux types de matrices, soit dans de l'eau pure et dans des eaux issues d'usines de traitement d'eaux usées (**36**). De toutes les

molécules étudiées dans le cadre de cette étude, seul l'atenolol semblait être stable dans les deux matrices pendant une période de 50 heures, tel que présenté dans le tableau suivant :

Tableau 6 : Demi-vies des bêtabloquants dans des échantillons d'eau pure et des affluents d'usines de traitement des eaux usées lors de l'exposition à la lumière

Bêtabloquant	Demi-vie dans l'eau pure (heure)	Demi-vie dans les eaux usées (heure)		
		Échantillon 1	Échantillon 2	Échantillon 3
Acebutolol	144	20	28	10
Atenolol	Stable	Stable	Stable	Stable
Bisoprolol	Stable	40	70	15
Metoprolol	Stable	20	48	20
Nadolol	Stable	29	54	20
Propranolol	8	4	3	3
Sotalol	Stable	6	8	4
Timolol	33	5	5	3

Une hypothèse pour les demi-vies plus courtes observées dans les eaux usées serait la présence d'une quantité plus importante de matière organique qui augmenterait le taux de dégradation dans cette matrice.

La stabilité de l'atenolol s'explique par le fait qu'il n'absorbe pas les rayons UVA et UVB. Les auteurs notent que l'acebutolol ne se dégradait pas très bien considérant que cette molécule a une grande absorption dans l'UVB. De plus, plusieurs bêtabloquants, comme l'atenolol, le metoprolol, le nadolol et le sotalol n'absorbent que dans la plage de l'UVC, ce qui laisse présager que ces molécules ne peuvent pas être naturellement dégradées dans les cours d'eau (37). En effet, les rayons solaires dans l'UVC, soit des rayons ayant une longueur d'onde de 100 à 280 nm, sont naturellement absorbés par l'atmosphère et n'atteignent donc pas la surface terrestre (38). Néanmoins, même si ces molécules ne peuvent pas être photodégradées naturellement, il y a toujours la possibilité de les traiter par rayonnement dans les usines de traitement des eaux usées. Lors de la photodégradation, bien que les demi-vies des bêtabloquants semblent varier assez fortement d'une étude à l'autre, les conclusions présentées dans cette section montrent que la

famille des bêtabloquants est **photo chimiquement instable**. Les bêtabloquants semblent généralement bien réagir à la photolyse, c'est-à-dire qu'ils finissent par se dégrader au contact des photons, même si certaines molécules prennent plus de temps que d'autres à le faire. De plus, les matrices où se retrouvent ces molécules peuvent affecter leur photodégradation, tout comme la structure de chaque bêtabloquant.

2.3. La biodégradation

La biodégradation survient lorsqu'une molécule est dégradée par un organisme vivant. Ces organismes peuvent être des bactéries ou des champignons, par exemple. Ceux-ci cherchent des nutriments en utilisant certaines parties des molécules avec lesquelles ils sont en contact. Ainsi, les contaminants peuvent être naturellement détruits par ces organismes et peuvent donc disparaître du milieu aquatique. La biodégradation peut avoir lieu dans le milieu naturel ainsi que dans les usines de traitement des eaux usées.

Lors d'une expérience durant plusieurs mois, Schmidt, Page et Tiehm (2017) ont étudié la biodégradation de quatre bêtabloquants, soit l'atenolol, le metoprolol, le propranolol et le sotalol, dans des échantillons naturels prélevés le long de la rivière Ruhr, en Allemagne. Après 10 mois, l'atenolol, le metoprolol et le propranolol étaient presque entièrement dégradés dans des conditions aérobiques. Le sotalol était considérablement dégradé, soit à un taux de 78 %. Les molécules ont ensuite été placées en contact avec plusieurs agents accepteurs d'électrons, dont l'oxygène, le nitrate, le manganèse (IV), le fer (III) et le sulfate (39). En présence du fer (III), l'atenolol était dégradé à 52 % après 10 mois, alors qu'en présence de nitrate, l'atenolol était complètement dégradé et le propranolol l'était à 66 %. L'atenolol est le bêtabloquant, parmi les quatre à l'étude, se biodégradant le plus facilement dans des conditions réductrices, suivi du propranolol, du metoprolol et du sotalol. La figure résume les différents taux de biodégradation des bêtabloquants obtenus lors de cette étude.

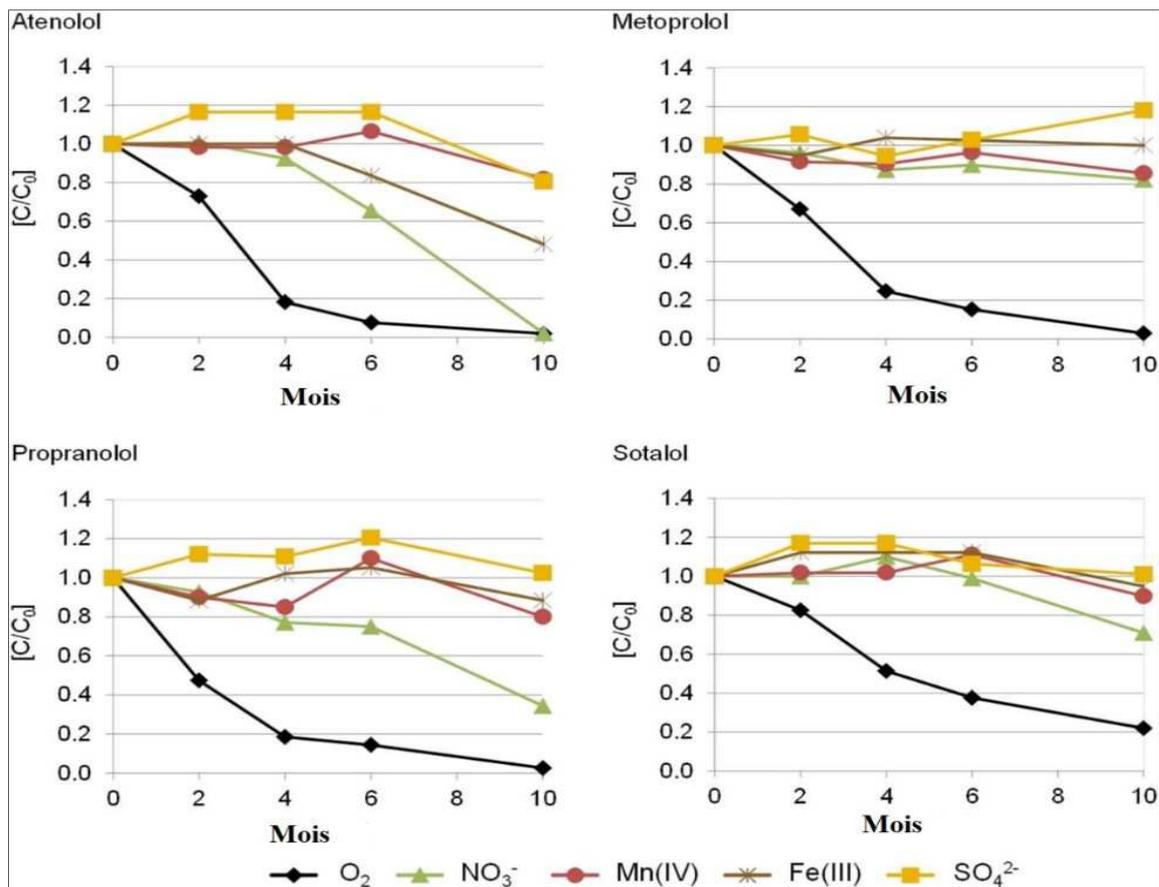


Figure 3: Biodégradation des bêtabloquants sous différentes conditions .

2.4. La sorption

La sorption est le phénomène qui décrit le mouvement d'une matière fluide vers un solide. La quantité d'ingrédients pharmaceutiques adsorbée dépend de la quantité de matière organique contenue dans le sol (40). Ainsi, en étudiant le Koc des bêtabloquants, il est possible d'analyser les tendances des molécules à être adsorbées par les sédiments ou non.

En raison de la valeur de leur Koc, l'acébutolol, le nadolol et le metoprolol ne devraient pas avoir tendance à s'adsorber sur les sédiments et les matières en suspension présentes dans l'eau (United States National Library of Medicine, s. d.a). Ceci ne serait pas le cas du propranolol, du carazolol et du carvedilol. Le tableau 7 résume la tendance des bêtabloquants à s'adsorber aux sédiments sur la base de leur Koc.

Tableau 7: Bêtabloquants, valeurs de Koc et tendance à s'adsorber aux sédiments

Bêtabloquants	Koc (L/kg)	Tendance à s'adsorber aux sédiments
Propranolol	901,4-1218	Oui
Atenolol	66,88-148,1	Non
Metoprolol	62,24	Non
Sotalol	22,41-37,98	Non
Nadolol	60-140,8	Non
Acebutolol	25,14	Non
Carazolol	7 486	Oui
Bisoprolol	140	Non
Timolol	240	Non
Oxprenolol	265,6	Non
Practolol	24,75	Non
Carvedilol	1,5*10 ⁵ -2,61*10 ⁵	Oui
Betaxolol	399	Non

2.5. La dégradation dans l'air

Il est possible d'étudier la volatilité des bêtabloquants retrouvés dans le milieu aquatique en regardant la valeur de leur pression de vapeur. Ces valeurs sont présentées dans le tableau 8. On constate que les pressions de vapeur de tous les bêtabloquants sont extrêmement petites. Ainsi, après rejet dans le milieu aquatique, la volatilisation à partir de la surface de l'eau devrait être un processus peu important. Les molécules n'auront donc pas tendance à se volatiliser. Cependant, des réactions de photodégradation peuvent dégrader les molécules se retrouvant dans l'air, comme le metoprolol qui a une demi-vie de 0,22 jour dans l'air en présence de lumière (41) .

Tableau 8: Pressions de vapeur des bêtabloquants

Bêtabloquants	Pression de vapeur (mmHg)
Propranolol	$0-9,44*10^{-8}$
Atenolol	$0-7,69*10^{-10}$
Metoprolol	$0-2,88*10^{-7}$
Sotalol	$0-5,30*10^{-9}$
Acébutolol	$1,34*10^{-12}-1,64*10^{-11}$

2.6. La chloration

La chloration est le processus par lequel l'eau est désinfectée en utilisant du chlore gazeux ou de l'hypochlorite de sodium afin d'oxyder les contaminants présents

La transformation de l'acebutolol en présence de chlore excédentaire a été étudiée par Khalit et Tay (2016) à des pH allant de 6 à 8. Cette plage de pH a été sélectionnée puisqu'elle est généralement représentative de celle retrouvée dans le milieu naturel (42). Les résultats montrent que la réaction de dégradation était grandement dépendante du pH de la solution. La réaction était plus efficace à un pH de 8 qu'à un pH de 6. La demi-vie de la molécule à un pH de 6 était de 1 111 minutes (18 heures), alors qu'elle était de 167 minutes à un pH de 8. Les demi-vies d'autres bêtabloquants à un pH de 7 sont présentées dans le tableau 9 De plus, cette réaction crée plusieurs produits de transformation, comme l'acebutolol-294, l'acebutolol-276 et l'acebutolol-265. (Khalit et Tay, 2016) Ainsi, l'ordre de réactivité des bêtabloquants en présence de chlore est le suivant :

Propranolol > Nadolol > Acebutolol > Atenolol = Metoprolol

Tableau 9: Demi-vies des bêtabloquants lors de la chloration à un pH de 7

Bêtabloquants	Demi-vie (minute)
Acebutolol	417
Atenolol	1830
Metoprolol	1830
Nadolol	172
Propranolol	0,04

2.7. L'ozonation

L'ozonation est un procédé pendant lequel de l'ozone (O₃) est ajouté aux eaux usées pour provoquer l'oxydation des contaminants organiques (43). Ce processus est considéré comme un des traitements les plus efficaces pour l'élimination de produits pharmaceutiques dans les eaux usées (44) .

En ce qui concerne l'élimination des bêtabloquants par ozonation, l'équipe de Quispe et al. (2011) a observé que l'**acébutolol** était complètement dégradé en 100 minutes lorsque celui-ci était en solution aqueuse et en présence d'ozone à flux constant, et ce, peu importe le pH de la solution. Cependant, la minéralisation du nadolol après l'ozonation n'était pas complète, soit à un taux de 15 %, ce qui veut dire que les produits de transformation ainsi formés demeureraient libres dans le milieu naturel.

CHAPITRE III

Synthèse bibliographique

Synthèse bibliographique sur l'élimination de l'Acébutolol

Les produits pharmaceutiques constituent un nouveau sujet de préoccupation dans le domaine de l'eau. En effet, grâce à l'amélioration des techniques analytiques, les études menées au cours des dix dernières années ont montré la présence de ces micropolluants dans les milieux aquatiques.

Cette partie décrit les principales études réalisées sur l'élimination de l'Acébutolol. Cette molécule a été choisie à cause de sa forte utilisation.

1- Zoom sur les substances pharmaceutiques : présence, partition, devenir en station d'épuration

Le travail mené par COQUERY et al 2011, présente la composition en substances pharmaceutiques des eaux usées brutes et traitées (45). Les substances étudiées sont les bêtabloquants qui font partie des médicaments les plus consommés. Les propriétés physico-chimiques, ainsi que les limites de quantification associées pour les eaux chargées en Acébutolol sont données respectivement Log k_{ow} 1,42 et 0,001 (ug/L). Dans les eaux usées brutes, les eaux traitées secondaires, les eaux traitées tertiaires : l'acébutolol est quantifié à des concentrations respectivement égales à 2.51, 0.72, 0.031 ug/L. Les résultats obtenus après les méthodes de traitement utilisées sont données dans le tableau suivant :

Tableau 10: Rendements d'extraction de l'Acébutolol par différentes méthodes de traitement

substances	Traitement secondaire	Traitements tertiaires d'affinage			Traitements tertiaires avancé		
	cas des boues activées en aération prolongée	Décantation rapide	Filtration sur sable	Lagunage D'affinité	Ozonation	Filtration sur charbon actif	Osмосe inverse
ACE	<70%	<30%	<70%	<30%	>70%	>70%	>70%

2- Approche intégrée de la gestion environnementale Des produits pharmaceutiques dans des rejets de Stations d'épuration urbaines et leur milieu récepteur

Les produits pharmaceutiques largement consommés par la population et continuellement rejetés dans l'environnement via les stations d'épuration des eaux usées (STEP) constituent une source de contamination du milieu aquatique. L'étude de Clémence Coetsier (2020) présente Les essais de traitements de l'acébutolol par photolyse UV (46). Les échantillons ont été prélevés de la STEP à l'aide d'un préleveur automatique, ils ont été collectés dans des bouteilles en verre ambré et réfrigérés à 4 °C avant d'être traités au laboratoire. Les échantillons d'eau de surface ont été collectés par prélèvement ponctuel de la même manière que les échantillons d'effluents. Les essais de photolyse UV ont été réalisés sur 5 L de solution aqueuse de pH égal à 2 et à une concentration de 100 µg L⁻¹. Les échantillons de 20 ml sont prélevés à chaque cycle d'irradiation et analysés directement par LC-MS/MS. Les résultats obtenus sont récapitulés dans le Tableau suivant :

Tableau 11: Rendements d'extraction de l'acébutolol par photolyse

C_0 : la concentration initiale de la solution de l'acébutolol

C_{Tobs} : concentration de la solution au temps T à l'obscurité

Composés	Eau		Effluent	
	C_{Tobs}/C_0	Pertes %	C_{Tobs}/C_0	Pertes %
ACE	0,81	19	0,93	7

3- Photo dégradation et oxydation chimique de micropolluants pharmaceutiques et phytosanitaires en traitement complémentaire : performances, mécanismes et modélisation

Ce travail a eu pour objectif de déterminer l'efficacité de la photodégradation par la lumière solaire dans l'élimination de micropolluants organiques, et la formation de sous-produits éventuels (47). Baptiste Mathon (2017). A évalué l'influence de la hauteur d'eau, et celle de la saison, sur les performances de photodégradation des micropolluants réfractaires au traitement secondaire, ils ont développé une stratégie expérimentale originale pour déterminer la constante cinétique d'une sélection de micropolluants (acébutolol) soumis à l'irradiation solaire. Ils ont identifié la contribution de chacune des deux voies de photodégradation (i.e. directe et indirecte). Les résultats obtenus à pH 7,9 et pour une durée de demi-vie comprise entre 1 et 7 jours d'ensoleillement (9 h – 63 h en hiver, et 11 h – 77 h pour l'été), montrent que le rendement d'élimination de l'Acébutolol par photo dégradation directe est plus élevé de 45% à 30 cm, comparé à celui trouvé à 10 cm (71% pour directe + indirecte).

4- Dégradation des β -bloquants dans l'eau par oxydation à base de radicaux sulfate: évaluation de la cinétique, du mécanisme et de l'écotoxicité

L'étude réalisée par Khalid et Tay en 2016 porte sur La transformation de l'acebutolol en présence de chlore excédentaire à des pH allant de 6 à 8 (48). Cette plage de pH a été sélectionnée puisqu'elle est généralement représentative de celle retrouvée dans le milieu naturel. Les résultats montrent que la réaction de dégradation était grandement dépendante du pH de la solution. La réaction était plus efficace à un pH de 8 avec un rendement de 77 % alors qu'à pH de 6, le rendement est de l'ordre de 34%. La demi-vie de la molécule à un pH de 6 était de 1 111 minutes (18 heures), alors qu'elle l'était de 167 minutes à un pH de 8.

5- Dégradation des β -bloquants dans les eaux usées hospitalières par ozonation et Fe^{2+} / ozonation

La dégradation par ozonation de l'acébutolol, du metoprolol et du propranolol a été étudiée par Wilde et al. (2014). En solution aqueuse, le processus d'ozonation a complètement dégradé les trois bêtabloquants en 10 minutes. Lorsque le pH était augmenté, l'acébutolol se dégradait plus rapidement jusqu'à ce que le pH atteigne 7; un pH de 7 à 11 n'apportait pas de différence significative au taux de dégradation. Le metoprolol et le propranolol avaient un plus haut taux de dégradation dans les milieux acides. Les auteurs notent que la dégradation du propranolol se fait plus rapidement, probablement en raison du groupe naphthalène de la molécule qui réagit plus fortement à la présence de l'ozone. Le taux de dégradation de ces trois bêtabloquants a atteint 90 % après 60 minutes d'ozonation. De plus, lorsqu'un produit catalyseur, comme le Fe^{2+} , était ajouté à la solution, la dégradation des bêtabloquants était plus rapide (49) .

6- Produits pharmaceutiques, produits de soins personnels et agents perturbateurs endocriniens dans l'environnement

Kasprzyk-Hordern, Dinsdale et Guwy (2009) ont mené une étude sur l'élimination de l'acébutolol, du propranolol et du metoprolol dans une usine de traitement des eaux usées utilisant un système de boue activée dans le sud du Pays de Galles, au Royaume-Uni. Pour ces molécules, le taux d'élimination allait de 33 à 81 %. Les auteurs remarquent que ces résultats sont meilleurs que ceux trouvés en utilisant un processus de lit bactérien. Plusieurs paramètres peuvent influencer ces résultats. C'est notamment le cas du temps de rétention. Lorsque ce dernier est prolongé, les produits pharmaceutiques sont éliminés avec une meilleure efficacité (50).

A la fin, ils ont constaté que la dégradation des bêtabloquants dans les boues activées semble avoir une certaine efficacité bien qu'elle ne puisse éliminer complètement les bêtabloquants des eaux usées.

7- Devenir environnemental des micro-contaminants organiques émergents

En utilisant un ratio de 1 :25 de sédiment dans l'eau, Ramil, El Aref, Fink, Scheurer et Ternes (2012) ont étudié les niveaux d'adsorption de sept bêtabloquants, soit l'atenolol, l'acébutolol, le bisoprolol, le metoprolol, le nadolol, le propranolol et le sotalol. Durant cette étude, certains bêtabloquants avaient tendance à persister plus longtemps dans le système, tels que l' Acébutolol et le propranolol, alors que d'autres, comme l'atenolol et le nadolol, se dissipaient rapidement. Par exemple, la demi-vie de l'atenolol était de moins de trois jours, alors que celles du nadolol, du l'acébutolol et du propranolol étaient respectivement de 4 à 9, 11,4 à 30 et 9,9 à 30 jours. De tous les bêtabloquants étudiés , l'atenolol et le nadolol présentaient la dissipation la plus rapide. Ces deux molécules étaient enclines à être rapidement biotransformées. De plus, ces auteurs notent que l'atenolol se transforme en produit stable, soit l'acide atenolique. ils concluent que la partie adsorbée des bêtabloquants dans les échantillons est négligeable comparativement à la partie dissoute dans l'eau (51) .

8- Biodégradation et modélisation cométabolique de bêta-bloquants sélectionnés pendant l'oxydation de l'ammoniac

Sathyamoorthy, Chandran et Ramsburg (2013) ont étudié la dégradation de trois bêtabloquants, soit l'acébutolol, le metoprolol et le sotalol, à la suite d'un processus de nitrification. Même si ces substances font partie de la même famille de produits pharmaceutiques, les résultats obtenus variaient d'une molécule à une autre. Le sotalol et le metoprolol n'ont pas été biodégradés en présence de colonies nitrifiantes, alors qu'environ 30 % de l'acébutolol a été éliminé par les colonies de bactéries (52).

Conclusion

En conclusion, les procédés de traitement pour l'élimination de l'acébutolol dans le milieu aquatique est une situation complexe où plusieurs facteurs doivent être pris en considération. il existe une grande variété de processus de dégradation qui sont plus ou moins efficaces selon les conditions opératoires. Plusieurs auteurs s'entendent sur un point commun et que les bêtabloquants sont assez difficiles à éliminer malgré la combinaison des différents processus dans les stations de traitement.

Conclusion Générale

Conclusion générale

Les résidus médicamenteux dans les eaux constituent un vaste sujet auquel s'intéresse un nombre croissant de scientifiques depuis les années 70. Les connaissances ont donc largement progressé, en ce qui concerne leur quantification dans les différents milieux aquatiques grâce à des technologies analytiques pointues, ou encore les dangers qu'ils peuvent représenter pour l'environnement et les êtres vivants

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à faire une étude bibliographique sur l'impact des effluents pharmaceutiques et plus particulièrement les bêtabloquants (Acébutolol)

Dans le premier chapitre, la présence des médicaments dans l'environnement et leurs concentrations dans les milieux aquatiques qui impose une grande problématique afin de trouver des solutions et des recommandations envisageables pour réduire l'impact au niveau de l'environnement

Dans le deuxième chapitre, les propriétés physico chimiques des beta bloquants, le devenir des bêtabloquants dans l'eau et dans des usines de traitement des eaux usées a été présenté. De tous les processus se déroulant dans les matrices aquatiques, seule la photodégradation est relativement efficace pour diminuer la concentration de bêtabloquants dans les eaux. Dans les usines de traitement, quelques processus, comme l'ozonation et la chloration, sont relatives

Dans le troisième chapitre qui est consacré à une synthèse des travaux publiés antérieurement par de nombreux auteurs traitant l'élimination de l'acébutolol. Les résultats obtenus se varient de chaque méthode à une autre tout dépend des facteurs qui influent sur les processus d'élimination utilisés comme le potentiel d'hydrogène (pH). Les meilleurs résultats obtenus sont ceux trouvés en utilisant la photolyse UV avec un rendement d'élimination dépassant les 90%

Chapitre I

- 1- (Halling-Sorensen et al, 1998). Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment.
- 2- (Garrick et al, 2002). parallels and contrasts between iron and copper metabolism
- 3- (Roig, 2008). *Knappé: présentation and synthesis*. Bruxelles. Commission Européenne, 45 p.
- 4- (ANP, 2008). **ANP (Académie nationale de pharmacie), 2008**. Médicaments et Environnement. Paris.
- 5- (Carballa al., 2004) . Behavior of pharmaceuticals, cosmetics and hormones in a sewage treatment plant
- 6- (Joss et al, 2005) removal of pharmaceuticals and fragrances in biological wastewater treatment
- 7- **Heberer, T., 2002**. Occurrence, fate and removal of pharmaceutical residues in the aquatic
- 8- environment.
- 9- AHERNE GW, ENGLISH J, MARKS V, *The role of immunoassays in the analysis of microcontaminants in river samples*, Ecotoxicol Environnement

- 10- DREWES JE, HEBERER T, RAUCH T, REDDERSEN K, *Fate of pharmaceuticals during indirect potable reuse*, Water Sci Technol, 2002, p73-80.

- 11- STAN HJ, HEBERER T, LINKERHÄGNER M, *Occurrence of clofibric acid in the aquatic system - does the medical application cause contamination of surface, ground and drinking water ?*, Vom Wasser, 1994, p174- 179.

- 12- TAUBER R, *Quantitative analysis of pharmaceuticals in drinking water from ten canadian cities*, Enviro-Test Laboratories, Xenos Division, Ontario, Canada, 2003.

- 13- JONES OAH, LESTER JN, VOULVOULIS N, *Pharmaceuticals : a threat to drinking water ?*, Trends Biotechnol, 2005, p163-167

- 14- Andreozzi, R., Raffaele, M., Nicklas, P., 2003. Pharmaceuticals in STP effluents and their Solar photo degradation in aquatic environment. Chemosphere 50, 1319-1330.
- 15- (Besse, 2010). Le paysage ,espace sensible, espace public

Notes et références

- 16- (Ternes, 2001). pharmaceuticals and metabolites as contaminants of the aquatic environment
- 17- Impacts des substances pharmaceutiques sur l'eau et les milieux aquatiques. Synthèse documentaire. Boreen, A. L., Arnold, W. A., ET McNeill, K., 2003
- 18- .
- 19- (Gros et al. 2008) . occurrence and fate of emerging wastewater contaminants

- 20- (Carlson et al. 2004). Extensible authentication protocol (EAP)

- 21- (Golet et al. 2001). Occurrence and fate of fluorouinolone macrolide and sulfonamide antibiotics during wastewater treatment
- 22- (Bastien Dupont .2020) Un outil pour réduire l'impact environnemental des prescriptions
- 23- (Andreozzi et al. 2003) pharmaceuticals in STP effluents and their solar photodegradation in aquatic environment
- 24- (Vieno et al 2007) . elimination of pharmaceuticals in sawage treatment plants in finland
- 25- (Houeto, 2008). prevalencia del uso de antibioticos en pobladores del sector los houerto

- 26- Aus der Beek, T. et al. (2016), "Pharmaceuticals in the environment Global occurrences and perspectives", Environmental Toxicology and Chemistry, Vol. 35/4, pp. 823-835, <http://dx.doi.org/10.1002/etc.3339>.
- 27- Burns, E. et al. (2018), Application of prioritization approaches to optimize environmental monitoring and testing of pharmaceuticals, Taylor and Francis Inc., <http://dx.doi.org/10.1080/10937404.2018.1465873>.

- 28- . Cavicchioli, R. et al. (2019), "Scientists' warning to humanity: microorganisms and climate change", Nature Reviews Microbiology, p. 1, <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-019-0222-5>
- 29- .
- 30- Civity (2017), Pharmaceutical usage in the context of demographic change: The significance of growing medication consumption in Germany for raw water resources, Civity Management Consultants. Comber,

- 31- S. et al. (2018), "Active pharmaceutical ingredients entering the aquatic environment from wastewater treatment works: A cause for concern?", Science of The Total Environment, Vol. 613-614, pp. 538-547, <http://dx.doi.org/10.1016/J.SCITOTENV.2017.09.101>. IACG (2018), Antimicrobial

Notes et références

resistance: Invest in innovation and research, and boost research and development and access. IACG discussion paper, UN Interagency Coordination Group on Antimicrobial Resistance.

Chapitre II

32- Bhal, S. (s. d.). *Log p: Making sense of the value.*

Repéré à

http://www.acdlabs.com/download/app/physchem/making_sense.p

British Heart Foundation (s. d.). Drug cabinet: Beta blockers. Repéré à

<https://www.bhf.org.uk/heart-matters-magazine/medical/drug-cabinet/beta-blockers>

33- (Liu et al., 2009). impact of beta blockers on epithelial ovarian cancer survival

34- (Vieno, Tuhkanen et Kronberg, 2005). seasonal variation in the occurrence of pharmaceuticals in effluents from a sewage plant in the recipient water

35- (Maszkowska et al., 2014) beta-blockers in the environment part I . Mobility and hydrolysis study

36- (Krzek, Kwiecien et Zylewski. 2008) . stability of chosen beta-adrenolytic drugs of different polarity in basic environment

37- (Krzek et al., 2008). Hydrologic and hydraulic analysis of less studied watersheds

Notes et références

- 38- (Ahmad Anwar, Sheraz et Sikorski, 2016) photostability and photostabilization of drugs and drug products
- 39- (Piram, Salvador, Verne, Herbreteau et Faure . 2008). Photolysis of beta-blockers in environmental waters
- 40- (Piram, et al., 2008).development and optimisation of a single extraction procedure of the LC/MS/MS analysis of two pharmaceuticals classes residues in sewage treatment plant
- 41- (de Gruijl, F.R., van der Leun, J.C., 2000). Environment and health: 3-Ozone depletion and ultraviolet radiation. CMAJ 163 (7), 851-855.
- 42- (Schmidt, Page et Tiehm .2017) . Biodegradation of pharmaceuticals and endocrine disruptors with oxygen, nitrate, manganese (IV), iron (III) and sulfate as electron acceptors
- 43- (Puckowski et al., 2016) . Bioaccumulation and analytics of pharmaceutical residues in the environment
- 44- Gaëlle Carre. Compréhension des mécanismes lors de la photocatalyse appliquée à la dégradation des microorganismes : application au traitement de l'air et aux textiles auto-décontaminants. Autre. Université de Strasbourg, 2013. Français. ffNNT : 2013STRAF026ff. fftel-00998196
- 47- Centre de collaboration en santé environnementale (2016). Chloration et critères de fermetures de piscines. Repéré à <http://www.ccse.ca/documents/practice-scenario/chloration-et-crit%C3%A8res-de-fermeture-des-piscines>
- 48- (Quispe et al. 2011) . Monitoring of β -blockers ozone degradation via electrospray ionization mass spectrometry
- 49- (Huerta- Fontela, Galceran et Ventura, 2011). Occurrence and removal of pharmaceuticals and hormones through drinking water treatment

Chapitre III

- 50- Extrait numérique de Techniques Sciences Méthodes n° 1/2 Droits réservés TSM/Astee – <http://tsm.astee.org> (2011)
- 51- Clémence Coetsier. Approche intégrée de la gestion environnementale Des produits pharmaceutiques dans des rejets de Stations d'épuration urbaines et leur milieu récepteur : occurrence, impact et traitements tertiaires d'élimination. Génie des procédés. Université Montpellier II - Sciences et Techniques du Languedoc, 23 Sep 2011, français. fftel-00625971f
- 52- Baptiste Mathon. Photodégradation et oxydation chimique de micropolluants pharmaceutiques et phytosanitaires en traitement complémentaire : performances, mécanismes et modélisation. Génie des procédés. Université de Lyon, 2016. Français. ffNNT : 2016LYSE1251ff. fftel-01504209
- 53- *International Journal of Environmental Science and Technology* , pages2495–2504(2016)
- 54- B.W. (2015). Pharmaceutical bioaccumulation by periphyton and snails in an effluent-dependent stream during an extreme drought. *Chemosphere*, 119, 927-934.
- 55- <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0043135413007318>
- 56- Copyright © 2009 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim
- 57- *Environ. Sci. Technol.* 2013, 47, 22, 12835–12843 Publication Date:October
<https://doi.org/10.1021/es402878e> Copyright © 2013 American Chemical Society