



École Nationale Polytechnique d'Alger
Département Génie des Procédés et de
l'Environnement
Entreprise : Upjohn Saidal Pharma



Mémoire de Projet de Fin d'Étude
Pour l'obtention du diplôme d'Ingénieur d'État en Génie des
Procédés et Environnement

Évaluation du risque environnemental des rejets
chargés d'Azithromycine issus de l'industrie
pharmaceutique et mise en œuvre de stratégies de
traitement par procédés Photo-Fenton et
Évaporation sous Vide

HIMMI Radja et HAMMOUDI Kahina

Soutenu le : 30/06/2025, devant le jury composé de :

Président	M. CHERGUI Abdelmalek	Professeur ENP
Examineur	M. MAMERI Nabil	Professeur ENP
Examineur	M. BOUSBAI M'hamed	MCB CATI ENP
Encadrante	Mme. DJELLOULI Naima	MCB ENP
Co-encadrant	M. KERCHICH Yacine	Professeur ENP
Co-encadrant	M. NOUFI Sofiane	Manager, Pfizer

ENP 2025



École Nationale Polytechnique d'Alger
Département Génie des Procédés et de
l'Environnement
Entreprise : Upjohn Saidal Pharma



Mémoire de Projet de Fin d'Étude
Pour l'obtention du diplôme d'Ingénieur d'État en Génie des
Procédés et Environnement

Évaluation du risque environnemental des rejets
chargés d'Azithromycine issus de l'industrie
pharmaceutique et mise en œuvre de stratégies de
traitement par procédés Photo-Fenton et
Évaporation sous Vide

HIMMI Radja et HAMMOUDI Kahina

Soutenu le : 30/06/2025, devant le jury composé de :

Président	M. CHERGUI Abdelmalek	Professeur ENP
Examineur	M. MAMERI Nabil	Professeur ENP
Examineur	M. BOUSBAL M'hamed	MCB CATI ENP
Encadrante	Mme. DJELLOULI Naima	MCB ENP
Co-encadrant	M. KERCHICH Yacine	Professeur ENP
Co-encadrant	M. NOUFI Sofiane	Manager, Pfizer

ENP 2025

تركز هذه الدراسة على معالجة مياه الصرف الصيدلانية التي تحتوي على الأزيثروميسين، وهو مضاد حيوي يُشكل خطراً بيئياً كبيراً. أدت عملية تقييم المخاطر البيئية (ERE) إلى تحديد نسبة خطورة حرجة (RQ) بلغت 47.116، تم تقديرها انطلاقاً من التركيز البيئي المتوقع (PEC) وتم تأكيدها من خلال التركيز المقاس في المياه المعالجة، (MEC) مما يبرر الحاجة إلى حل فعال للمعالجة. تمت دراسة استراتيجيتين للمعالجة: عملية فوتو-فنتون، التي خفضت نسبة الخطورة إلى 54.1، والتبخير الفراغي ذو الغشاء الساقط، الذي تم تمثيله باستخدام برنامج HYSYS Aspen والذي حقق إزالة كاملة للأزيثروميسين، مما خفض نسبة خطورة (RQ) إلى 0. أكدت الدراسة التقنية الاقتصادية الجدوى الصناعية لهذا الحل، والذي يستند في المقام الأول إلى متطلبات الامتثال البيئي أكثر من اعتماده على الربحية الاقتصادية المباشرة.

الكلمات المفتاحية: الأزيثروميسين، المقاومة الميكروبية، التركيز البيئي المتوقع، (PEC) عملية فوتو-فنتون، المبخر الفراغي ذو الغشاء الساقط.

Abstract

This study focuses on the treatment of pharmaceutical effluents containing Azithromycin, an antibiotic that presents a significant environmental risk. The environmental risk evaluation (ERE) resulted in a critical risk quotient (RQ) of 116.47, estimated from the predicted environmental concentration (PEC) and confirmed by the measured environmental concentration in the effluent (MEC), thus justifying the need for an effective treatment solution. Two treatment strategies were explored: the Photo-Fenton process, which reduces the RQ to 1.54, and falling film vacuum evaporation, simulated using Aspen HYSYS, which achieves complete elimination of azithromycin, reducing the RQ to 0. The techno-economic study confirmed the industrial feasibility of this solution, which is primarily driven by environmental compliance rather than direct economic profitability.

Keywords: Azithromycin, Antimicrobial resistance, Predicted Environmental Concentration (PEC), Photo-Fenton, Falling film vacuum evaporator.

Résumé

Cette étude porte sur le traitement des effluents pharmaceutiques contenant de l'azithromycine, un antibiotique présentant un risque environnemental significatif. L'évaluation du risque environnemental (ERE) a permis de déterminer un quotient de risque (RQ) critique de 116,47, estimé à partir de la concentration environnementale prédite (PEC) et confirmé par la concentration mesurée dans l'effluent (MEC), justifiant ainsi la nécessité d'un traitement efficace. Deux stratégies ont été explorées : le procédé photo-Fenton, qui réduit le RQ à 1,54, et l'évaporation sous vide partiel à film tombant, modélisée sous Aspen HYSYS, qui permet une élimination complète de l'azithromycine, ramenant le RQ à 0. L'étude technico-économique a confirmé la faisabilité industrielle de cette solution, qui s'inscrit avant tout dans une démarche de conformité environnementale, sans viser une rentabilité économique directe.

Mots clés : Azithromycine, Résistance microbienne, Concentration environnementale prédite (PEC), Photo-Fenton, Évaporateur sous vide à film tombant.

Remerciements

On remercie M. CHERGUI pour avoir accepté de présider le jury, ainsi qu'à M. MAMERI et M. BOUSBAI pour avoir accepté d'évaluer ce modeste travail.

On remercie également nos encadreurs académiques Mme.DJELLOULI et M.KERCHICH pour leur disponibilité et leurs précieux conseils tout au long de ce projet.

Ainsi qu'à M. NOUFI, notre encadrant industriel au sein de Pfizer Algérie, pour l'opportunité qu'il nous a offerte d'intégrer l'environnement industriel, pour sa confiance et ses conseils professionnels.

Nous tenons aussi à remercier l'ensemble du personnel du département du Génie des Procédés et Environnement de l'École Nationale Polytechnique pour les efforts qu'ils ont fournis afin de bien nous former.

Nous remercions tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Enfin, nous exprimons notre reconnaissance à nos familles et nos proches, pour leur soutien moral constant, leur patience et leurs encouragements durant toutes ces années d'études.

Dédicaces

À mes parents, ma mère et mon père, qui m'ont éduquée, soutenue et guidée avec patience et amour, pour me rendre là où j'en suis aujourd'hui. Votre confiance et vos sacrifices sont à l'origine de chaque pas que j'ai pu accomplir. Je vous dois tout.

À ma très chère grand-mère Dehbia, que Dieu ait ton âme, tu restes à jamais dans mon cœur.

À Nanna, Azouaou et Koceila, Vous êtes mon pilier. Vous m'avez toujours offert bien plus que ce que je demandais ; votre temps, votre écoute, votre amour inconditionnel, et tout ce dont j'ai pu avoir besoin. Merci de toujours être là et de me gâter autant. Je vous adore. À Lilia, je te souhaite la bienvenue dans notre famille, avec tout mon cœur.

À mes très chères amies Sirine, Melissa, Hadjer, Amina et Hadjer, merci du fond du cœur pour tous les souvenirs inoubliables que je porte avec moi. Votre amitié a été un véritable trésor tout au long de ce parcours. Je vous aime .

À tous mes camarades de promotion, ce fut un plaisir d'être formé à vos côtés durant ces trois années.

À tous les enseignants qui ont contribué à ma formation.

À ma petite moi du passé, celle qui rêvait d'aller très loin : l'un des premiers sommets est atteint.

À tous mes amis.

Kahina

Dédicaces

Je remercie Dieu pour chaque force donnée, chaque détour qui m'a construite. Je suis fière de continuer, même quand le chemin n'était pas celui espéré. .

À mes parents, merci pour votre bienveillance et votre présence. Mais à ma mère surtout, la plus forte des femmes, chaque réussite porte ton empreinte et reflète l'amour et l'éducation que tu m'as transmis. Ton amour, ton soutien silencieux, ton courage... tout m'a guidée. Merci pour tout. Fière d'être ton enfant. .

À ma meilleure amie Selma, on ne se le dit pas souvent, mais merci. Merci d'être vraie, drôle, fidèle. Merci de me rappeler qui je suis, même dans les pires moments. Tu es sans doute la plus belle rencontre de ma vingtaine. .

À mon cher Rayane, parmi toutes les personnes que j'ai rencontrées, tu es vraiment à part. Merci d'être là, ton écoute et ta présence font toute la différence. Je sais la chance que j'ai de t'avoir.

À ma tante, comme une deuxième maman. Ta présence et ton affection comptent énormément.

À ma grand-mère, tu as toujours été un pilier dans ma vie. Je te garde dans mon cœur avec une immense gratitude.

À mes sœurs et à mes frères Tasnim, Bahlito, Zinou, Yanis, Ishak et Yakoub, Merci de compléter ma vie avec votre amour et votre présence. Que Dieu nous garde unis et toujours proches. Je vous aime fort.

À mes amies Sarah, Khadidja, Laetitia, Nihed, Mimi, Amina, Hadjer, Kahina et Hadjer, Merci pour votre présence, votre énergie, vos fous rires. Vous rendez les moments simples inoubliables.

À tous mes amis et ma famille.

Radja

Table des matières

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations et des symboles

Introduction Générale 14

I Synthèse Bibliographique 17

1 Azithromycine dans l'environnement aquatique 18

1.1	Introduction	19
1.2	Les micropolluants dans le milieu aquatique	19
1.2.1	Définition des micropolluants	19
1.2.2	Classification des micropolluants	19
1.2.3	Défis pour le traitement des micropolluants et leur impacts dans les milieux aquatiques:	22
1.3	Les micropolluants pharmaceutiques et leurs risques:	22
1.3.1	Les résidus pharmaceutiques comme source de pollution:	22
1.3.2	Les produits pharmaceutiques dans les milieux aquatiques:	22
1.3.3	Origines des médicaments dans les eaux naturelles:	23
1.3.4	Les voies de contamination des médicaments:	23
1.3.5	Quelle molécule dans ces médicaments en particulier?	25
1.4	Pourquoi les antibiotiques sont-ils des polluants majeurs ?	27
1.4.1	Définition de l'antibiotique	27
1.4.2	Les Principales Familles des Antibiotiques	27
1.5	Azithromycine : présence et effets dans les eaux de surface	28
1.5.1	Propriétés physico-chimiques d'Azithromycine	29
1.6	Les effets mutagènes des antibiotiques	30
1.6.1	La résistance antimicrobienne	30
1.6.2	Mécanismes de la résistance bactérienne aux antibiotiques macrolides	30

1.6.3	Impact environnemental et sanitaire de la résistance bactérienne	31
2	Évaluation du risque environnemental des médicaments	32
2.1	Introduction	33
2.2	Médicaments dans l'environnement : un risque reconnu mais encore mal encadré	33
2.3	Réglementations	33
2.4	Évaluation du risque environnemental	33
2.4.1	Calcul de la PEC: Méthode théorique	34
2.4.2	Calcul de la MEC: Méthode analytique	34
2.4.3	Calcul de la PNEC	34
2.4.4	Fiabilité des résultats (PEC par rapport MEC)	35
2.4.5	Le quotient de risque (RQ)	35
2.4.6	Démarche de l'ERE appliquée aux substances pharmaceutiques	36
3	Les procédés d'oxydation avancée	38
3.1	Introduction	39
3.2	Réactivité des radicaux $\text{OH}^\bullet$	39
3.3	Génération des radicaux hydroxyles par les différents POA	39
3.4	Les types de procédés d'oxydation avancée	40
3.5	Traitement par photo-catalyse homogène (Photo-Fenton)	41
3.5.1	Principe du procédé Fenton	41
3.5.2	Réactions secondaires avec les polluants organiques	41
3.5.3	Facteurs influents	42
3.5.4	Principe du procédé Photo-Fenton	42
3.5.5	Facteurs influents sur le Photo-Fenton	44
3.5.6	Avantages de la Photo-Fenton	44
3.5.7	Inconvénients de la Photo-Fenton	45
II	Résultats et analyses expérimentales	46
4	Évaluation du risque environnemental des médicaments de Pfizer pharma	47
4.1	Introduction	48
4.2	Évaluation des pertes industrielles de substance active au cours de la fabrication	48
4.2.1	Méthodologie de mesure des pertes industrielles	48
4.2.2	Application sur des cas réels : Zithromax	49
4.3	Estimation des rejets d'API dans les eaux usées à partir des Pertes non connues	49

4.4	Calcul de la PEC et du RQ	52
4.4.1	Méthode de calcul	52
4.4.2	Les étapes de calcul:	52
4.4.3	Application sur des cas réels : Zithromax	54
4.5	Calcul de la PEC	54
4.6	Synthèse des RQ : comparaison des risques pour les substances étudiées	55
4.7	Interprétation des résultats du quotient du risque (RQ)	56
4.7.1	Résultat	56
4.8	Calcul de la MEC et du nouveau RQ	58
4.8.1	Points de prélèvement	58
4.8.2	Analyse des échantillons	58
4.8.3	Calcul de la concentrtrion(C) totale	59
4.8.4	Calcul de la MEC	59
4.8.5	Comparaison entre la PEC et la MEC	60
4.8.6	Calcul du RQ	60
4.8.7	Interprétation des résultats du RQ	60
4.9	Conclusion	61
5	Traitement de l’Azithromycine par le Procédé Photo-Fenton: Matériels et méthodes	62
5.1	Inroduction	63
5.2	Equipements et réactifs utilisés	63
5.3	Méthode d’analyse de la DCO	64
5.4	Analyse de la DCO de la solution mère d’AZM	64
5.4.1	Calcul de la concentration d’AZM	65
5.5	L’élimination de l’AZM par Photo-Fenton	66
5.5.1	Protocole expérimental du procédé photo-Fenton	66
5.5.2	Effet de la concentration initiale de H_2O_2	67
5.5.3	Observations et Interprétation	68
5.5.4	Effet de la concentration initiale de Fe^{2+}	69
5.5.5	Observations et interprétation	70
5.5.6	Résultats et identification de la concentration optimale	70
5.5.7	Recalcul du RQ après la Photo-Fenton	71
5.5.8	Conclusion	71
6	Traitement de l’Azithromycine par un évaporateur sous vide partiel	72

6.1	Introduction	73
6.2	Simulation du procédé d'évaporation sous Aspen HYSYS	73
6.2.1	Données de simulation	74
6.2.2	Résultats de simulation	77
6.2.3	Recalcul du RQ après l'évaporation	78
6.2.4	Interprétation des résultats	78
6.3	Mise en œuvre d'un évaporateur sous vide adapté	79
6.3.1	Schéma du système	79
6.4	Dimensionnement	80
6.4.1	Echangeur principal (évaporateur sous vide partiel a film tombant/condenseur)	80
6.4.2	Séparateur intégré (vapeur/liquide)	84
6.4.3	Pré-échangeur:	85
6.4.4	Volume du puisard parallélépipédique	86
6.4.5	Compresseur Roots :	86
6.4.6	Pompe centrifuge d'alimentation / recirculation	87
6.4.7	Intégration du dispositif dans une armoire technique	87
6.4.8	Fiche technique	88
6.5	Etude financière	89
6.5.1	Les Coûts d'Investissement	89
6.5.2	Les Charges Annuelles	90
6.5.3	Business Model Canvas (BMC)	91
	Conclusion et perspectives	94
	Bibliographie	97
	Annexes	102

Liste des figures

1.1	Sources et voies de contamination de l'environnement aquatique par les substances pharmaceutiques [35].	24
2.1	Démarche de l'ERA [Schéma original].	37
3.1	Désignation des technologies de traitement des eaux usées selon leurs teneurs en DCO [62]	40
3.2	Schéma des réactions chimiques lors la réaction de Photo-Fenton [63]	43
3.3	Installation Industrielle du procédé Photo-Fenton [70]	44
4.1	Avancement de l'ERA pour l'Azithromycine.	57
4.2	Démarche de l'ERA pour Azithromycine	61
5.1	Effet de la concentration initiale de H_2O_2 sur l'élimination de l'azithromycine par le procédé photo-Fenton	68
5.2	Effet de la concentration initiale de Fe^{2+} sur l'élimination de l'azithromycine par le procédé photo-Fenton (concentration initiale du polluant : 1443 mg/L, pH : 3 , concentration initiale de H_2O_2 : 797,89 mmol/L, temps de réaction : 90 minutes)	70
6.1	Schéma de l'évaporateur sous vide	79
6.2	Business Model Canvas	92
B.1	Courbe d'étalonnage	108
C.1	Abaque du facteur de correction F pour un échangeur à courants croisés (fluide mixte)	109

Liste des tableaux

1.1	Source des micropolluants dans le milieu aquatique[1]	20
1.2	Molécules pharmaceutiques à usage humain étudiées	26
1.3	Molécules pharmaceutiques à usage vétérinaire étudiées	27
1.4	Classification des macrolides suivant leur nombre d'atomes [46].	28
1.5	Propriétés physico-chimiques de l'azithromycine [50]	29
3.1	Potentiel d'oxydation pour différents oxydants dans l'eau [61]	39
3.2	Classification des Procédés d'Oxydations Avancées [63]	40
4.1	les pertes durant la production de Zithromax	49
4.2	Les pertes d'API dans les eaux (selon les données collectées de Pfizer)	51
4.3	Valeurs de la PNEC pour différentes substances pharmaceutiques dans les eaux de surface (Données collectées de pfizer)	53
4.4	Calcul de la PEC et du RQ pour Zithromax	54
4.5	La PEC de chaque API	54
4.6	les niveaux de risque des les valeurs du RQ	55
4.7	Calcule du RQ	55
4.8	Résumé des opérations de lavage des équipements associés à Zithromax	58
4.9	Les résultats d'analyse d'AZM	58
5.1	Verreries utilisées	63
5.2	Appareils utilisés	63
5.3	Réactifs utilisés	64
5.4	Les valeurs de la DCO et l'absorbance de la solution mère de l'AZM	64
5.5	Conversion des concentrations de H ₂ O ₂ 23,03 % en volume (ml)	67
5.6	Effet du volume de H ₂ O ₂ sur l'absorbance, la DCO et le rendement de dégradation de l'azithromycine	68
5.7	Conversion des concentrations de Fe ²⁺ en masse	69
5.8	Effet du volume de H ₂ O ₂ sur l'absorbance, la DCO et le rendement de dégradation de l'azithromycine	69
6.1	Résumé des dimensions et caractéristiques principales	88
6.2	Coûts liés à l'évaporateur sous Vide	89
6.3	Autres coûts d'investissement	90
6.4	Charges Annuelles	90
A.1	Volumes équivalents obtenus lors du titrage	104
B.1	Préparation des solutions étalons à partir d'une solution mère de permanganate de potassium	107

Liste des abréviations et des symboles

Abréviations

- **API** : Principe actif
- **AZM** : Azithromycine
- **CAFOs** : Concentrated Animal Feeding Operations / Élevages intensifs à haute densité
- **EC₁₀** : Concentration effective 10%
- **EC₅₀** : Concentration effective 50%
- **ERE** : Évaluation du risque environnemental
- **ESG** : Environnementale, Sociale et de Gouvernance
- **FDA** : Food and Drug Administration (Administration des aliments et des médicaments)
- **FE** : Facteur de sécurité
- **MEC** : Concentration environnementale mesurée
- **NEPA** : National Environmental Policy Act (Loi nationale sur la politique environnementale)
- **NOEC/CSEO** : Concentration sans effet observé
- **PEC** : Predicted Environmental Concentration (Concentrations environnementales prédites)
- **PEC_{SW}** : Concentration environnementale prédite (eau de surface)
- **PNEC** : Concentration sans effet prévisible dans l'environnement
- **POA** : Procédés d'oxydation avancés
- **RC** : Poids de rejet connu
- **RNC** : Poids de rejet non connu
- **RQ** : Risk Quotient (Quotient de risque)
- **RSE** : Responsabilité Sociétale des Entreprises
- **RT** : Poids de rejet total
- **STEP** : Station d'épuration

Symboles

- **C** : Poids des comprimés nus
- **Cl₂** : Chlore
- **ClO₂** : Dioxyde de chlore
- **E** : Poids net
- **Fe²⁺** : Ion ferreux
- **Fe³⁺** : Ion ferrique
- **Fe(OOH)²⁻** : Complexe hydroperoxyde de fer(III)
- **H⁺** : Ion hydrogène (proton)
- **H₂O** : Eau
- **H₂O₂** : Peroxyde d'hydrogène
- **HO₂•** : Radical peroxyde
- **M** : Taille du lot
- **MnO₄⁻** : Permanganate
- **N de lot** : Numéro de lot
- **O₂** : Oxygène moléculaire
- **O₃** : Ozone
- **OH⁻** : Ion hydroxyde
- **OH•** : Radical hydroxyle
- **R•** : Radical organique
- **RH** : Composé organique (générique)
- **ROH** : Alcool (produit de l'oxydation)

Introduction Générale

Introduction Générale

Depuis leur avènement, les produits pharmaceutiques ont profondément transformé la prise en charge des maladies, contribuant à l'allongement de l'espérance de vie et à l'amélioration de la qualité des soins à l'échelle mondiale. Cependant, leur utilisation massive s'accompagne d'un impact environnemental croissant, marqué par la dissémination persistante de résidus médicamenteux dans les écosystèmes aquatiques. Ces micropolluants, bien qu'à des concentrations souvent infimes, présentent un potentiel perturbateur avéré, notamment en favorisant l'émergence et la propagation de résistances antimicrobiennes ; une menace que l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) classe parmi les dix plus grands défis sanitaires du siècle [1].

Parmi ces substances, les antibiotiques occupent une place préoccupante en raison de leur rôle central dans la sélection de souches bactériennes résistantes. L'Azithromycine, un macrolide largement prescrit pour les infections respiratoires et génito-urinaires, illustre parfaitement ce paradoxe : son efficacité clinique incontestable contraste avec sa persistance dans l'environnement et son implication dans l'antibiorésistance. Les stations d'épuration conventionnelles, conçues pour traiter des polluants organiques classiques, ne peuvent traiter ces molécules complexes, conduisant à leur rejet dans les milieux naturels telles quelles [18].

Face à ce constat, la réglementation environnementale se renforce, imposant aux industries pharmaceutiques une évaluation rigoureuse des risques liés à leurs rejets (ERE). L'estimation du quotient de risque (RQ) à partir de la Concentration Environnementale Prédite (PEC) permet d'identifier les substances prioritaires nécessitant une attention particulière. Ce RQ, initialement basé sur la PEC, peut ensuite être confirmé ou ajusté à l'aide de la Concentration Mesurée dans l'Environnement (MEC), obtenue par analyse des effluents réels. Si le risque est confirmé, une stratégie de traitement adaptée doit alors être mise en œuvre pour réduire l'impact environnemental [78].

Parmi les solutions prometteuses, les Procédés d'Oxydation Avancée (POA), tels que la photo-Fenton, exploitent des radicaux hydroxyles pour dégrader les molécules récalcitrantes. Parallèlement, les techniques de séparation physique, comme l'évaporation sous vide, offrent une alternative efficace pour concentrer et traiter les effluents chargés en contaminants. L'optimisation de ces procédés, combinée à une analyse technico-économique rigoureuse, est essentielle pour garantir leur viabilité à l'échelle industrielle.

Dans ce contexte, ce mémoire de fin d'études se structure autour de deux axes majeurs

- L'évaluation du risque environnemental lié aux rejets d'Azithromycine issus de l'unité de production de Pfizer Algérie, incluant une estimation des impacts potentiels ;
- L'étude comparative de deux procédés de traitement (la photo-Fenton et l'évaporation sous vide) afin de déterminer leur efficacité et leur applicabilité dans un contexte industriel réel.

Une approche expérimentale a été proposée et menée pour optimiser les paramètres opératoires de la photo-Fenton, tandis qu'une modélisation théorique a permis d'évaluer les performances d'un évaporateur industriel. Les résultats obtenus ont été analysés à travers le calcul du quotient de risque, démontrant l'efficacité des traitements proposés. Enfin, une étude technico-

économique a été entreprise afin d'évaluer la faisabilité de l'implémentation industrielle de ces technologies dans le contexte local.

Ce travail s'inscrit dans une démarche à la fois scientifique et opérationnelle, visant à concilier impératifs industriels, enjeux sanitaires et préservation environnementale. Au-delà du cas spécifique de l'Azithromycine, il propose des pistes de réflexion pour une gestion durable des effluents pharmaceutiques, notamment dans les pays en développement, où les infrastructures de traitement restent limitées.

L'approche adoptée repose sur une analyse complète du problème, alliant évaluation des risques, mise en œuvre expérimentale, conception d'une solution adaptée au contexte industriel, et examen de sa faisabilité à long terme.

Part I

Synthèse Bibliographique

Chapitre 1

Azithromycine dans l'environnement aquatique

1.1 Introduction

La pollution de l'eau par des substances chimiques d'origine pharmaceutique est devenue un sujet de plus en plus préoccupant. Parmi ces substances, les antibiotiques, comme l'azithromycine (principe actif du Zithromax), sont fréquemment retrouvés dans les milieux aquatiques, même après traitement des eaux usées. Leur présence, même à très faibles concentrations, peut avoir des effets négatifs sur les organismes vivants.

1.2 Les micropolluants dans le milieu aquatique

1.2.1 Définition des micropolluants

Les micropolluants, également appelés contaminants émergents, englobent une vaste et croissante variété de substances d'origine anthropique ainsi que naturelle [1]. Ces contaminants sont rejetés dans l'environnement depuis de nombreuses années, mais n'ont été reconnus que récemment grâce à des méthodes analytiques nouvelles et avancées [2].

1.2.2 Classification des micropolluants

Les polluants émergents peuvent être classés en plusieurs groupes en fonction de leur origine, de leur utilisation ou de leurs propriétés [2]. En général, les micropolluants peuvent être regroupés en six grandes catégories [1] : produits pharmaceutiques, produits de soins personnels, hormones stéroïdiennes, tensioactifs, Produits chimiques industriels, Pesticides, le tableau 1.1 ci-dessous résume toutes les catégories des micropolluants dans un milieu aquatique.

Tableau 1.1: Source des micropolluants dans le milieu aquatique[1]

Catégorie	Sous-classes importantes	Principales sources	Sources non exclusifs
Produits pharmaceutiques	AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens), régulateurs lipidiques, anticonvulsivants, antibiotiques, -bloquants et stimulants	- Eaux usées domestiques (excrétion) - Effluents hospitaliers - Ruissellement des CAFOs et de l'aquaculture	Autres sources générales de micropolluants (non spécifiques à une catégorie) : -Eaux usées industrielles (provenant du rejet des industries manufacturières). -Lixiviats des décharges (provenant de l'élimination inappropriée des produits usagés, défectueux ou périmés).
Produits de soins personnels	Parfums, désinfectants, filtres UV et répulsifs pour insectes	- Eaux usées domestiques (bain, rasage, pulvérisation, natation, etc.)	
Hormones stéroïdes	Tensioactifs non ioniques	- Eaux usées domestiques (excrétion) - Ruissellement des CAFOs et de l'aquaculture	
Tensioactifs	Tensioactifs non ioniques	- Eaux usées domestiques (bain, lessive, vaisselle, etc.) - Eaux usées industrielles (détergents industriels)	
Produits chimiques industriels	Plastifiants, retardateurs de flamme	- Eaux usées industrielles (lessivage des matériaux contenant ces substances)	
Pesticides	Insecticides organochlorés, insecticides organophosphorés, herbicides et fongicides	- Eaux usées domestiques (utilisation incorrecte, ruissellement des jardins, pelouses, routes, etc.) - Ruissellement agricole	

1.2.3 La présence des micropolluants dans les milieux aquatiques

La présence de micropolluants à des concentrations infimes — allant de quelques ng/L (nanogrammes par litre) à plusieurs g/L (microgrammes par litre) — dans l'environnement aquatique est devenue un problème mondial, suscitant une préoccupation environnementale croissante [1].

Ainsi, depuis 2008 jusqu'à aujourd'hui, la présence de ces substances a été largement étudiée, en fonction de leur concentration dans différents types d'eaux, notamment : les eaux usées (affluents et effluents des stations d'épuration), les eaux de surface (rivières, lacs), les eaux souterraines, l'eau potable [1].

- **La présence des micropolluants dans les stations de traitement des eaux usées (STEP) :**

Les concentrations de micropolluants dans les eaux usées brutes et traitées présentent des variations importantes dans le temps et dans l'espace. Ces variations sont influencées par plusieurs facteurs : taux de production des substances, ventes et pratiques d'utilisation, métabolisation humaine (taux d'excrétion), consommation d'eau par personne et par jour, taille des STEP, persistance environnementale des substances, efficacité des procédés de traitement des eaux usées [3], [4].

La quantité de micropolluants atteignant les STEP est directement influencée par la production et la consommation locale des produits contenant ces substances. Par exemple, des concentrations élevées ($>10 \mu\text{g/L}$) de paracétamol, tramadol, codéine, gabapentine et aténolol ont été détectées dans les eaux usées brutes au Pays de Galles (Royaume-Uni), ce qui s'explique par les fortes quantités de ces médicaments prescrites [5].

Les produits pharmaceutiques ingérés sont métabolisés dans le corps humain puis excrétés via l'urine et les fèces. Le taux d'excrétion influence donc la présence des médicaments dans les eaux usées brutes. Cependant, certains médicaments à faible taux d'excrétion (ex. : ibuprofène, carbamazépine, sulfaméthoxazole, diclofénac et primidone) ne sont pas forcément retrouvés à de faibles concentrations, car leur faible excrétion est compensée par une forte consommation [1].

- **La présence des micropolluants dans les eaux de surface :**

Le rejet des eaux usées traitées par les stations d'épuration (STEP) dans les cours d'eau est considéré comme l'une des principales sources de micropolluants dans les eaux de surface, comparativement à d'autres sources [5]. Après leur passage dans les stations d'épuration, les micropolluants subissent divers processus naturels d'atténuation, tels que la dilution dans l'eau des rivières, la sorption sur les solides en suspension et les sédiments, la photolyse (directe et indirecte), ainsi que la biodégradation aérobie [6].

En raison de la dilution, les concentrations des composés pharmaceutiques dans les rivières peuvent être jusqu'à dix fois inférieures à celles présentes dans les effluents des STEP [7]. De plus, l'atténuation naturelle des produits de soins personnels (PCP) serait davantage due à la dilution et à la sorption qu'à leur dégradation [8].

Enfin, le vieillissement de la population a également été associé à une augmentation des concentrations de médicaments dans l'environnement [9].

- **La présence des micropolluants dans les eaux souterraines :**

Comparées aux eaux de surface, les eaux souterraines sont généralement moins contaminées par les micropolluants [10], [11]. Par conséquent, leur étude a reçu moins d'attention. Jusqu'à présent, les caractérisations des micropolluants dans les eaux souterraines ont principalement été réalisées à l'échelle régionale, notamment en Europe et en Amérique du Nord.

Les principales sources de contamination des eaux souterraines par les micropolluants sont :

- le lixiviat des décharges (infiltration des polluants issus des déchets stockés),
- l'interaction entre eaux de surface et eaux souterraines (migration des polluants vers les nappes phréatiques),

- l'infiltration des eaux contaminées issues des terres agricoles (pesticides, antibiotiques vétérinaires).

- **La présence des micropolluants dans l'eau potable :**

Les données disponibles sur la présence des micropolluants dans l'eau potable sont encore limitées [12]. Des études récentes ont montré que la majorité des micropolluants détectés dans les eaux traitées (eau potable prête à la consommation) se situaient en dessous des limites de quantification ou de détection [13].

1.2.3 Défis pour le traitement des micropolluants et leur impacts dans les milieux aquatiques:

Les stations d'épuration des eaux usées actuelles ne sont pas spécifiquement capables d'éliminer les micropolluants. Par conséquent, un grand nombre de ces substances passent à travers les processus de traitement des eaux usées, en raison de leur persistance et/ou de leur introduction continue dans l'environnement (arrivent en grande quantité) [1].

De plus, les mesures, les règles et les actions de surveillance concernant les micropolluants ne sont pas encore bien établies dans la plupart des stations d'épuration [3]. En conséquence, de nombreux micropolluants se retrouvent dans l'environnement aquatique, constituant une menace pour la faune sauvage et posant de sérieux problèmes pour l'industrie de l'eau potable [1] et présentant un effet négatif, notamment : toxicité à court et à long terme, effets de perturbation endocrinienne, résistance aux antibiotiques des micro-organismes [15], [16].

1.3 Les micropolluants pharmaceutiques et leurs risques:

1.3.1 Les résidus pharmaceutiques comme source de pollution:

Les médicaments sont des substances pharmaceutiques utilisées pour traiter, prévenir ou soulager les symptômes de différentes maladies. Échelle dans le monde entier entraînent leur rejet dans l'environnement. Cependant, une population toujours croissante nécessite la production de médicaments en quantités plus importantes pour garantir leur utilisation dans la santé et le traitement des maladies, générant la croissance actuelle du marché pharmaceutique [17]. Ce qui entraîne leur rejet dans l'environnement et sont actuellement considérées comme des polluants émergents [18-19] ; ainsi, leur présence environnementale est de plus en plus courante dans le monde [20-22]. La présence de ces molécules dans l'environnement est reconnue comme un risque potentiel pour les organismes et la santé humaine, c'est pourquoi elles sont classées comme polluants émergents en raison de leur présence environnementale de plus en plus évidente, principalement dans les plans d'eau [23-26].

1.3.2 Les produits pharmaceutiques dans les milieux aquatiques:

Après avoir été pris par un patient, une grande partie d'un médicament est éliminée par le corps sans être transformée. Le degré de transformation dépend de la structure du médicament et de la façon dont il agit dans l'organisme. [27]. Ainsi, les rejets des hôpitaux sont une source importante de pollution de l'eau. Comme la consommation de médicaments y est bien plus élevée que dans la population générale, les concentrations rejetées sont aussi plus élevées.

Lorsqu'ils se mélangent aux eaux usées domestiques, ces rejets augmentent fortement la présence de médicaments dans les réseaux.[28]. Les entreprises qui fabriquent des médicaments peuvent rejeter dans l'environnement non seulement des résidus de ces substances, mais aussi les produits chimiques utilisés pour leur fabrication et les sous-produits des réactions. Même si des progrès ont été faits pour utiliser des réactifs moins dangereux et améliorer les procédés, le risque de pollution reste présent [29].

La présence de médicaments dans les eaux de surface est de plus en plus troublante. Même à très faibles concentrations, ces substances peuvent déséquilibrer les écosystèmes aquatiques et présenter un danger potentiel pour la santé publique [30]. Beaucoup de ces substances sont nocives, même si elles ne restent pas longtemps dans l'environnement. Cela s'explique par le fait qu'elles sont régulièrement rejetées dans les eaux usées, ce qui compense leur dégradation rapide [31]. Peu d'informations sont disponibles sur les effets à long terme d'une exposition continue aux médicaments et à leurs sous-produits dans l'eau potable, que ce soit sur la santé ou sur l'environnement. Pourtant, certains signes inquiétants apparaissent, comme des troubles physiologiques, des problèmes de reproduction ou un risque accru de cancer [30].

Parmi les polluants pharmaceutiques, les antibiotiques attirent une attention particulière, surtout dans les eaux usées. Ils peuvent perturber l'action des bactéries chargées de dégrader les polluants organiques, favoriser l'apparition de bactéries résistantes[32], et provoquer des réactions allergiques ou d'hypersensibilité chez certaines personnes[33]. En Allemagne, des analyses ont montré que des bactéries présentes dans les canalisations d'eau potable possédaient déjà des gènes de résistance aux antibiotiques. Cela met en évidence un risque de transfert de gènes résistants depuis les eaux usées ou de surface vers le réseau d'eau potable, ce qui pourrait devenir un véritable problème de santé publique si ce phénomène se généralise [31].

1.3.3 Origines des médicaments dans les eaux naturelles:

Le médicament peut se retrouver dans les milieux aquatiques sous différentes formes: la molécule mère, lorsque le médicament est rejeté directement vers le milieu, sans avoir été consommé par l'homme ou l'animal, les métabolites après consommation par l'homme ou l'animal certains médicaments sont transformés en métabolites, qui peuvent également être rejetés dans l'environnement. ou sous forme de sous-produits :résultent des processus de dégradation subis par les médicaments :En station d'épuration (STEP), Dans le milieu naturel, par dégradation chimique, biologique ou photochimique [34].

1.3.4 Les voies de contamination des médicaments:

Les médicaments consommés en grande quantité dans le monde appartiennent à deux catégories principales : les médicaments à usage humain et les médicaments vétérinaires. Selon leur utilisation, ces médicaments peuvent atteindre les milieux aquatiques naturels par différentes voies (illustrées dans la Figure 1.1).

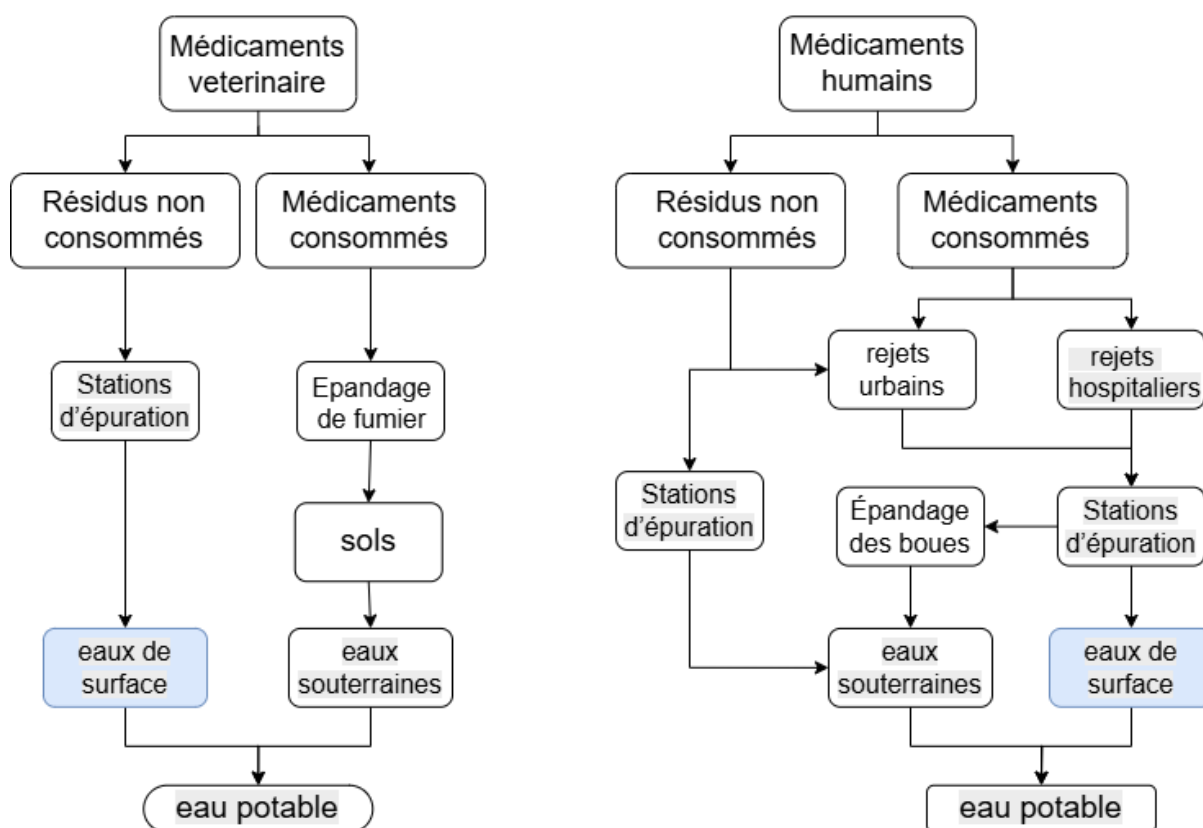


Figure 1.1: Sources et voies de contamination de l'environnement aquatique par les substances pharmaceutiques [35].

Dans le cas des médicaments destinés à l'usage humain, la contamination provient principalement des rejets urbains et hospitaliers. Après leur administration, les résidus pharmaceutiques sont excrétés par les patients via l'urine ou les fèces, puis transportés par le réseau d'eaux usées jusqu'aux stations d'épuration. Là, ils sont soumis à divers traitements visant leur élimination, dont l'efficacité varie en fonction des substances. Une fois traités, ces résidus sont rejetés dans les milieux naturels, principalement dans les eaux de surface, mais aussi dans les sols lors de l'épandage des boues issues du traitement. Dans certains cas, les eaux usées peuvent atteindre directement les milieux naturels sans avoir été préalablement traitées dans une STEP. Par ailleurs, des médicaments non consommés sont également libérés dans l'environnement, soit à travers les déchets de produits non utilisés, soit par les rejets industriels vers les décharges ou les eaux usées[34]. Lorsqu'il s'agit de médicaments administrés aux animaux, la pollution de l'environnement peut se produire de différentes façons. Dans les élevages terrestres, les sols et parfois les eaux souterraines sont contaminés soit directement par les déjections des animaux en plein air, soit par l'épandage de fumier ou de lisier provenant des élevages en bâtiment. En pisciculture, les additifs médicamenteux sont ajoutés directement à l'eau, et même s'il y a parfois un traitement avant rejet, ces substances se retrouvent souvent dans les milieux aquatiques naturels [34].

1.3.5 Quelle molécule dans ces médicaments en particulier?

Les scientifiques ont commencé à étudier la présence des molécules pharmaceutiques dans les milieux naturels dès les années 1970. Cependant, il existe une grande diversité de principes actifs, et analyser chacune de ces substances dans l'eau serait très coûteux, donc les recherches se concentrent sur les molécules les plus problématiques [36], [37].

soit les molécules rejetées en grande quantité comme les Analgésiques, et les anti-inflammatoires, les persistantes dans l'environnement malgré une faible quantité rejetée : Antiépileptiques (ex : carbamazépine), bêta-bloquants, bronchodilatateurs, hypolipémiants et celles ayant un fort potentiel de toxicité même à faible dose: Antibiotiques, cytostatiques, hormones [37].

Tableau 1.2 résume toutes les molécules pharmaceutiques à usage humain étudiées ([35]-[36],[38]-[41]) et Tableau 03 résume toutes les molécules pharmaceutiques à usage vétérinaire étudiées ([38],[42]).

Tableau 1.2: Molécules pharmaceutiques à usage humain étudiées

Catégorie	Substances	Usage
Antibiotiques	Macrolides (clarithromycine, érythromycine, anhydro-érythromycine, clarithromycine, lincomycine, oleandomycin, spiramycine, virginiamycine), Sulfonamides (sulfaméthoxazole, sulfadiméthoxine, sulfaméthazine, sulfathiazole, sulfadiazine, sulfadimidine, sulfamerazine), Pénicillines (G et V), Céphalosporines, Tétracyclines, Chlorotetracycline, Fluoroquinolones (ciprofloxacine, norfloxacine, enrofloxacin), autres : Amoxicilline, Cloxacilline, Chloramphenicol, Dapsone, Olofloxacin, triméthoprim, tylosine, ronidazole, oxacilline, oxytétracycline, dicloxacilline, dimétridazole, doxycycline, enoxacin, furazolidone, méclocycline, métrodonazole, nafcilline	Traitement des infections
Antidépresseurs	Diazepam	Traitement des cas de dépression
Anti-épileptiques	Carbamazepine, Primidone	Carbamazepine, Primidone Traitement d'épilepsie
Anti-inflammatoires et Analgésiques	Paracétamol, Acide acétylsalicylique (AAS), Diclofénac, Ibuprofène, 4- aminoantipyrine, aminophénazone, diméthylaminophénazone, codeine, fenoprophène, hydrocodone, indométacine, ketoprophène, acide ménéfamique, naproxène, phénazone, propylphénazone	Anti-douleur
Bêta-bloquants	Metoprolol, Propranolol, Betaxolol, Bisoprolol, Nadolol, Sotalol, Atenolol, Pindolol, Simvastatine	Traitement maladies cardiovasculaires
Broncho-spasmolytiques	Salbutamol (Albuterol aux USA), Terbutaline, Clenbuterol, Fenoterol	Traitement de l'asthme
Cytostatiques	Ifosfamide, Cyclophosphamide, Tamoxifène	Chimiothérapie
Hypolipémiants	Acide clofibraté, Bézafibrate, Etofibrate, Fenofibrate, Gemfibrozil, Acide fénofibrique	Traitement pour le mauvais cholestérol
Produits de contraste	Iode organique, Diatrizoate, Iohéol, Iopamidol, Iopromide, Ioméprol, Iodipamide, Acide iopanoïque, Acide iothalamique, Acide ioxaglique, Acide ioxithalamique, Acide amidotrizoïque, Gadolinium	Diagnostiques en radiologie
Substances hormonales	Oestrogènes naturels (oestrone, 17 -oestradiol, 16 -hydroxy-oestrone), Hormones stéroïdiennes synthétiques (17 -éthynylestradiol (EE2), mestranol)	Contraception

Tableau 1.3: Molécules pharmaceutiques à usage vétérinaire étudiées

Catégorie	Substances	Usage
Antibiotiques	Flumequine, lincomycine, malachite verte, mebendazole, monensine, acide oxilline, sulfachloropyridazine, sulfaquinoxaline, sulfadimethoxine	Traitement ou prévention des infections
Coccidiostatiques	/	Traitement ou prévention de parasites intestinaux

1.4 Pourquoi les antibiotiques sont-ils des polluants majeurs ?

Aujourd'hui, les antibiotiques deviennent des polluants majeurs en raison de leur utilisation excessive, favorisant l'émergence de bactéries résistantes capables de transmettre cette résistance non seulement au sein de leur propre espèce, mais également à d'autres espèces bactériennes, ce qui perturbe les écosystèmes et menace la santé publique [43].

1.4.1 Définition de l'antibiotique

Les antibiotiques (du grec anti = « contre » et bios = « la vie ») sont des molécules chimiques d'origine naturelle ou synthétique. Ils peuvent être produits par des micro-organismes comme certaines bactéries ou champignons, ou bien fabriqués artificiellement par synthèse chimique, en imitant la structure des antibiotiques naturels. Ces substances ont pour fonction de ralentir la croissance des bactéries (effet bactériostatique) ou de les détruire complètement (effet bactéricide), en ciblant spécifiquement certains mécanismes vitaux des cellules bactériennes [43].

1.4.2 Les Principales Familles des Antibiotiques

Les bêta-lactamines:

Les bêta-lactamines sont des antibiotiques bactéricides qui présentent dans leur formule chimique le cycle bêta-lactame. Elles offrent une large marge de sécurité thérapeutique ce qui les rend particulièrement adaptés au traitement des infections chez l'enfant [44].

Les Aminosides :

Les aminosides sont des antibiotiques bactéricides, constitués d'enchaînements de sucres aminés ou non, reliés entre eux par des ponts osidiques. Ils sont couramment utilisés chez l'enfant même rarement seuls. Le problème de ces antibiotiques réside dans leur faible index thérapeutique; les doses toxiques étant proches des doses thérapeutiques. Les effets toxiques concernent principalement les reins (toxicité rénale) et le système auditif [44].

Les Phénicoles :

Les Phénicolés sont des antibiotiques bactériostatiques à larges spectres, efficaces dans de nombreuses infections. Toutefois, leur utilisation est limitée en raison du risque de toxicité hématopoïétique, c'est-à-dire une atteinte de la moelle osseuse pouvant perturber la production des cellules sanguines [44].

Les Sulfamides :

La découverte des sulfamides en 1935 ouvre l'ère des médicaments anti-infectieux. De nombreuses molécules sulfamides ont ainsi été développées et sont demeurées les seuls agents antibactériens efficaces jusqu'à l'apparition de la pénicilline. Mais, en raison de l'apparition rapide de résistance et du presque non négligeable d'effets indésirables, les sulfamides antibactériens ne sont pratiquement plus utilisés seuls chez l'enfant [44].

Les Macrolides :

Le terme « macrolide » vient de « macro », signifiant large, et de « -lide », en référence à leur structure en grande lactone. Ce sont des antibiotiques basiques constitués d'un noyau lactonique (anneau) comportant 12 à 19 atomes de carbone, auquel sont liés des amino-sucres par des liaisons osidiques. Les macrolides sont particulièrement intéressants en pédiatrie, car ils sont : Faciles à administrer (bonne maniabilité), Efficaces contre plusieurs pathogènes respiratoires, Et bien tolérés par l'organisme [44].

Leur classification dépend du nombre d'atomes de carbone dans le cycle lactonique, généralement entre 12 et 23. Cependant, les macrolides actuellement disponibles sur le marché comportent 14, 15 ou 16 atomes de carbone, comme le montre le tableau 1.4 [45].

Tableau 1.4: Classification des macrolides suivant leur nombre d'atomes [46].

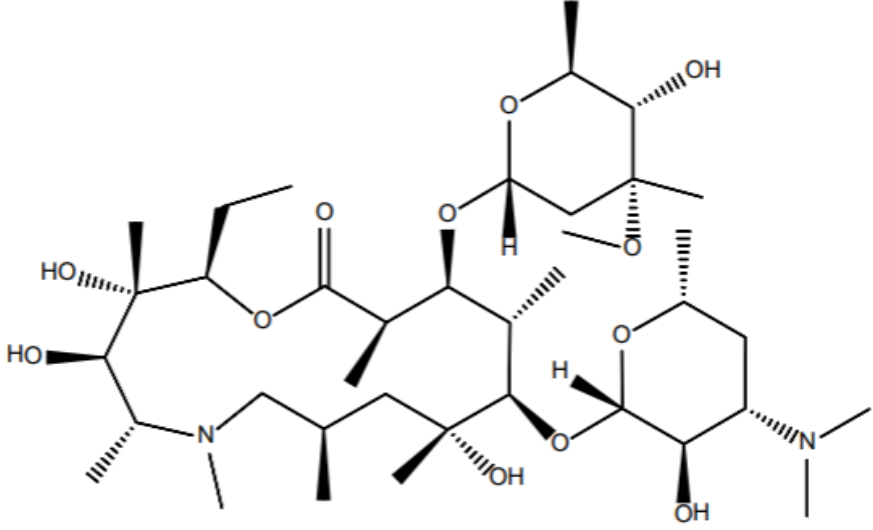
14 atomes	14 atomes	15 atomes	16 atomes	16 atomes
Dérivés naturels	Dérivés semi synthétiques	Azalides	Dérivés naturels	Dérivés semi synthétiques
Erythromycine Oléandomycine sporéamycinr	Roxithromycine Dirithromycine Clarithromycine Kétolides	Azithromycine	Leucomycine Losamycine Spiramycine Midécamycine	Rokitamycine Miocamycine

1.5 Azithromycine : présence et effets dans les eaux de surface

L'Azithromycine est le premier antibiotique macrolide du groupe des azalides. Elle est dérivée de l'érythromycine par addition d'un atome d'azote dans le cycle lactone de l'érythromycine A, rendant ainsi cet anneau lactone un anneau à 15 atomes. L'azithromycine est utilisée pour le traitement des infections des voies respiratoires de celles des tissus mous et des infections génito-urinaires [47].

1.5.1 Propriétés physico-chimiques d'Azithromycine

Tableau 1.5: Propriétés physico-chimiques de l'azithromycine [50]

			
Nom chimique	Formule chimique	Masse molaire	CAS
9-deoxo-9a-aza-9amethyl-9a-homo- erythromycin A	$C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot 2H_2O$	785.01	117772-70-0

État physique	Poudre cristalline blanche à blanc cassé
Classification	Antibiotique azalide (sous-classe des macrolides)
Point d'ébullition	822.1 °C
Point de fusion	125°C
Densité	1.18g/cm ³
Point de décomposition	80°C
Test de biodegradation	non biodégradable

Solubilité dans l'eau	10.7 mg/mL à pH 5
	5.43 mg/mL à pH 7
	1.91 mg/mL à pH 9
	39 mg/mL à pH 7.4, 37°C
Constante de pKa	8.13

1.6 Les effets mutagènes des antibiotiques

L'utilisation massive des antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire a conduit à une augmentation significative des concentrations de résidus d'antibiotiques détectés dans l'eau.

Au-delà de leurs effets sur les plantes aquatiques, les crustacés et les poissons, ces résidus peuvent également avoir d'autres impacts néfastes, notamment sur les bactéries présentes dans l'environnement.

D'une part, les antibiotiques peuvent entraîner l'inactivation des bactéries environn-ementales ou celles impliquées dans le traitement biologique des eaux usées par exemple le traitement biologique de la station d'épuration de Valenton a été totalement inactivé après avoir reçu des eaux usées d'une industrie pharmaceutique voisine [49].

D'autre part, les antibiotiques favorisent le développement de bactéries résistantes, c'est un phénomène naturel utilisé par les bactéries pour se défendre, Ce phénomène est lié à des mutations génétiques, qui produisent de nouveaux gènes de résistance rendant inefficace un antibiotique donné, le problème majeur est que ces gènes mutés ne sont pas seulement transmis à la génération suivante (transfert vertical), mais peuvent aussi être échangés entre bactéries de différentes espèces (transfert horizontal).

1.6.1 La résistance antimicrobienne

La Résistance Antimicrobienne ou l'antibiorésistance désigne la capacité d'une souche bactérienne à survivre et à se multiplier en présence d'un antibiotique, même à une concentration bien supérieure à celle normalement efficace pour inhiber les souches sensibles de la même espèce [50].

L'un des mécanismes de résistance les plus répandus et les plus efficaces, on trouve la modification de la structure de l'antibiotique par la bactérie. Cette modification empêche l'antibiotique de se fixer à sa cible cellulaire, ce qui neutralise son effet inhibiteur [51].

1.6.2 Mécanismes de la résistance bactérienne aux antibiotiques macrolides

a)- Résistance intrinsèque ou naturelle

Certaines bactéries présentent une résistance naturelle à certains antibiotiques, sans mutation ni acquisition de gènes de résistance. C'est ce qu'on appelle la résistance intrinsèque. C'est notamment le cas des bactéries à Gram négatif, qui sont naturellement résistantes aux macrolides. Cette résistance est due à l'imperméabilité de leur membrane externe aux composés hydrophobes, comme les macrolides, ainsi qu'à un mécanisme d'efflux physiologique qui rejettent activement les macrolides hors de la cellule propre aux bactéries à Gram négatif. Cependant, les ribosomes de ces bactéries restent sensibles aux macrolides. À des concentrations élevées, ces antibiotiques peuvent pénétrer les parois bactériennes et exercer leur effet inhibiteur [52].

b)- Résistance acquise

La résistance acquise aux macrolides repose sur trois mécanismes principaux : la modification de la cible, l'inactivation de l'antibiotique et l'efflux actif.

- **Modification de la cible (gènes *erm*)** : Les macrolides, comme l'érythromycine, agissent en bloquant le ribosome bactérien, empêchant ainsi la synthèse des protéines, ce qui inhibe la croissance ou entraîne la mort des bactéries. Certaines bactéries développent une résistance en modifiant la cible de l'antibiotique — le ribosome — pour empêcher l'antibiotique de s'y fixer. Ce mécanisme repose sur l'expression d'un gène appelé *erm* (erythromycin ribosome methylation), qui code une enzyme méthylant (ajout d'un groupe CH₃) une adénine de l'ARN 23S de la sous-unité 50S du ribosome. Cette modification induit une résistance croisée à plusieurs familles d'antibiotiques : macrolides, lincosamides (ex. clindamycine) et streptogramines de type B. Le gène *erm*, souvent porté par des plasmides, peut être transmis entre bactéries, même d'espèces différentes, facilitant la propagation de la résistance. Deux formes d'expression de cette résistance sont observées [52]:
 - **Phénotype constitutif** : résistance permanente, même en l'absence d'antibiotique.
 - **Phénotype inductible** : résistance exprimée uniquement en présence de l'antibiotique.
- **Inactivation de l'antibiotique** : Ce mécanisme, plus rare, a été observé chez certaines entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa* et, exceptionnellement, chez *Staphylococcus aureus*. Il repose sur la production d'enzymes (estérases et phosphotransférases) capables de modifier les macrolides, réduisant ainsi leur affinité pour le ribosome. Cette résistance est également transmise via des plasmides [52].
- **Efflux actif de l'antibiotique** : Certaines bactéries peuvent expulser activement les antibiotiques hors de leur cellule grâce à des pompes d'efflux. Ce mécanisme, fréquent chez *Streptococcus pyogenes*, est codé par le gène *mef(A)*, souvent porté par un transposon. Il confère une résistance aux macrolides à 14 ou 15 atomes, mais pas à ceux à 16 atomes. Chez *Staphylococcus aureus*, le gène *msr(A)*, situé sur un plasmide, code une pompe fonctionnant de façon similaire. Ces systèmes facilitent la dissémination de la résistance entre bactéries [52].

1.6.3 Impact environnemental et sanitaire de la résistance bactérienne

L'antibiorésistance constitue une impasse thérapeutique en l'absence de traitements alternatifs comme les vaccins. Lorsqu'une bactérie devient résistante, les antibiotiques classiques deviennent inefficaces, compromettant la lutte contre les infections bactériennes humaines et animales, avec des conséquences majeures pour la santé publique [53].

En 2019, la mortalité directe liée à l'antibiorésistance a été estimée à 1,25 million de décès dans le monde. À cela s'ajoutent 4,95 millions de décès indirects, dus à des surinfections chez des patients souffrant d'autres pathologies. Ce phénomène est désormais qualifié de « pandémie silencieuse » [54].

Chapitre 2

Évaluation du risque environnemental des médicaments

2.1 Introduction

Pour évaluer les dangers liés à ces polluants, des méthodes théoriques et analytiques ont été développées. Elles reposent sur le calcul du quotient de risque (RQ), obtenu soit à partir de la concentration environnementale prédite (PEC), dans une approche théorique, soit à partir de la concentration mesurée dans l'environnement (MEC), dans le cadre d'une approche analytique fondée sur des données expérimentales. Ces indicateurs permettent d'estimer la présence effective ou anticipée d'une substance dans les milieux aquatiques, afin d'évaluer son risque écotoxicologique.

Dans certains cas, le risque écotoxicologique estimé peut être élevé, ce qui rend indispensable la mise en place de solutions efficaces pour éliminer ces substances avant leur rejet dans les milieux naturels.

2.2 Médicaments dans l'environnement : un risque reconnu mais encore mal encadré

Aujourd'hui, on sait que les médicaments présents dans l'environnement peuvent avoir des effets négatifs sur la faune et l'être humain. Ces risques sont largement étudiés par les scientifiques, mais peu pris en compte dans les réglementations à l'échelle mondiale.

Des médicaments utilisés pour les humains et les animaux ont été détectés partout dans le monde, dans de nombreux milieux : eaux usées, rivières, lacs, sols, etc..

Ces substances sont conçues pour avoir un effet biologique à très faible dose, ce qui signifie qu'elles peuvent impacter les organismes aquatiques même en très petites quantités. De nombreux tests ont montré des effets négatifs à des concentrations proches de celles trouvées dans l'environnement [76].

2.3 Réglementations

Aux États-Unis, la loi NEPA (National Environmental Policy Act) (1969) oblige les agences fédérales, comme la FDA (Food and Drug Administration), à évaluer l'impact environnemental de leurs décisions. cela veut dire que toute demande d'autorisation (nouveau médicament NDA, générique ANDA, produit biologique BLA, ou modification majeure) doit inclure :

- Soit une évaluation du risque environnementale (ERE),
- Soit une déclaration d'exclusion, expliquant pourquoi une évaluation n'est pas nécessaire (par exemple, si la substance est présente en très faibles quantités)[78].

2.4 Évaluation du risque environnemental

L'évaluation du risque environnemental (ERE) des médicaments repose généralement sur les concentrations mesurées dans l'environnement (MEC). Cependant, ces données sont souvent limitées ou indisponibles. C'est pourquoi on utilise aussi des concentrations environnementales prédites (PEC), calculées à partir des quantités de médicaments vendus ou rejetés, afin d'identifier les substances potentiellement à risque [76].

2.4.1 Calcul de la PEC: Méthode théorique

Cette méthode repose sur l'estimation théorique de la concentration d'une substance dans l'environnement. Elle définit donc l'exposition des milieux naturels à cette substance, appelée concentration environnementale prédite ou la PEC, elle est basée sur la consommation de médicaments ou sur leur production ou leur synthèse [55].

Les concentrations environnementales prédites dans les eaux de surface (PEC_{SW}) ont été calculées selon la formule 2.1 [76] :

$$PEC_{SW} = \frac{API \text{ vendue (g/an)} \times (1 - \text{Taux d'élimination STEP})}{365 \times \text{Volume d'eaux usées (L/pers/j)} \times \text{Population} \times \text{Facteur de dilution}} \quad (2.1)$$

Paramètres standards utilisés :

- Taux d'élimination en STEP.
- Eaux usées produites par personne.
- Facteur de dilution dans les milieux récepteurs.
- Sa dégradation dans le milieu aquatique.

2.4.2 Calcul de la MEC: Méthode analytique

Cette méthode repose sur la mesure réelle de la concentration des substances dans l'environnement. Elle est aussi appelée Concentration Environnementale Mesurée (MEC).

Aujourd'hui de méthodes analytiques performantes permettant de détecter des molécules, voire leurs métabolites, dans des matrices complexes même à très faible concentration, Les principales technologies utilisées : chromatographie liquide haute performance/electrospray ionisation/spectrométrie de masse-spectrométrie de masse (HPLC/ESI/MS-MS) ou chromatographie gaz-spectrométrie de masse (GC-MS) et des méthodes immuno-chimiques pour quelques molécules ([39] ,[56]).

2.4.3 Calcul de la PNEC

Une PNEC (Les concentrations sans effets prévisibles dans l'environnement) : c'est la plus forte concentration de la substance sans risque pour l'environnement. Elle définit donc la toxicité de la substance vis à vis de l'environnement. Donc c'est une concentration seuil en dessous de laquelle aucun effet néfaste n'est attendu sur les espèces, même les plus sensibles. Les concentrations sans effet prédites sont établies à partir de tests écotoxicologiques réalisés sur des organismes aquatiques (algues, crustacés, poissons), puis pondérées par des facteurs de sécurité afin de couvrir l'incertitude scientifique[58].

La PNEC est calculée à partir de tests de laboratoire mesurant les effets d'un polluant sur quelques espèces représentatives [75].

On utilise :

EC_{50} : concentration provoque un effet sur 50% des individus (test aigu)

EC₁₀ : concentration provoque un effet sur 10% des individus (test aigu)

NOEC/CSEO : concentration sans effet observé (test chronique)

Le calcul est effectué selon la méthode du facteur d'extrapolation, qui est la plus couramment utilisée. On prend la valeur de toxicité la plus faible obtenue en laboratoire (souvent celle sur l'espèce la plus sensible)[75].

On la divise par un facteur de sécurité(FE) (entre 10 et 1000) pour couvrir les différences entre espèces, l'incertitude liée au nombre limité d'essais, la variabilité biologique[75].

$$PNEC = \frac{\text{Valeur la plus sensible (NOEC ou CE}_{50})}{\text{Facteur d'extrapolation (FE)}} \quad (2.2)$$

2.4.4 Fiabilité des résultats (PEC par rapport MEC)

Selon une étude réalisée en 2003 ,qui estime la fiabilité des PECs déterminées à partir de la méthode de l'ERE et affinées en tenant compte des transformations subies lors de la consommation par l'homme et des dégradations subies dans le milieu naturel. Pour cela, elle se base sur une comparaison PECs/MECs pour quelques substances données. Les résultats montrent que les PECs affinées fournissent une très bonne approximation des MECs dans près de 40% des cas, mais présentent des erreurs par rapport aux MECs de l'ordre d'un facteur 10 dans 30% des cas et de l'ordre d'un facteur 100 dans les derniers 30%[57].

Les PECs et les PNECs sont, de plus, estimées en considérant les pires conditions.

2.4.5 Le quotient de risque (RQ)

Le quotient de risque (RQ), ou indice de risque, correspond à la probabilité qu'une substance provoque un effet néfaste sur l'environnement ou la santé humaine, à la suite d'une contamination ou d'une exposition. Il est calculé en croisant les données d'exposition du milieu (PEC) avec les données de toxicité de la substance, représentées par la Concentration de Non Effet Prédite (PNEC)[58].

La méthode de l'EMEA propose une évaluation du risque écotoxicologique à partir de la formule :

$$RQ = \frac{PEC}{PNEC} \quad (2.3)$$

L'indice de risque (IR) est calculé pour chaque substance dans chaque milieu concerné. Une fois ce calcul fait, on peut se trouver dans deux cas [75] :

Interprétation de l'indice de risque

Valeur de l'IR	Signification
IR < 1	Les concentrations dans le milieu sont trop faibles pour causer un effet.
IR > 1	Les concentrations sont assez élevées pour provoquer un effet négatif.

Si le QR est proche de 1 (comme 0,9 ou 1), on ne peut pas conclure directement. Il faut alors analyser les incertitudes et, si besoin, faire d'autres études pour mieux comprendre le risque [75].

2.4.6 Démarche de l'ERE appliquée aux substances pharmaceutiques

- **Phase 1: estimation simple**

On calcule une PEC en supposant :

Si la PEC est inférieure à 0,01 µg/L, aucune autre analyse n'est requise[76].

→Si elle est supérieure, on passe à la phase 2.

- **Phase 2: Évaluation écotoxicologique**

On compare la PEC à la PNEC à partir desquelles on obtient un quotient de risque ($RQ = \frac{PEC}{PNEC}$)

Si $RQ < 1$, Aucune action supplémentaire n'est nécessaire[75].

→Si $RQ > 1$, on passe à la phase 3.

- **Phase 3: analyse approfondie**

On vérifie alors avec les MEC. On recalcule un nouveau RQ basé sur les MEC.

Si ce nouveau RQ (avec MEC) reste > 1 , Le risque est confirmé.

→ Il faut alors envisager des mesures de gestion ou de traitement pour limiter l'impact sur l'environnement[75].

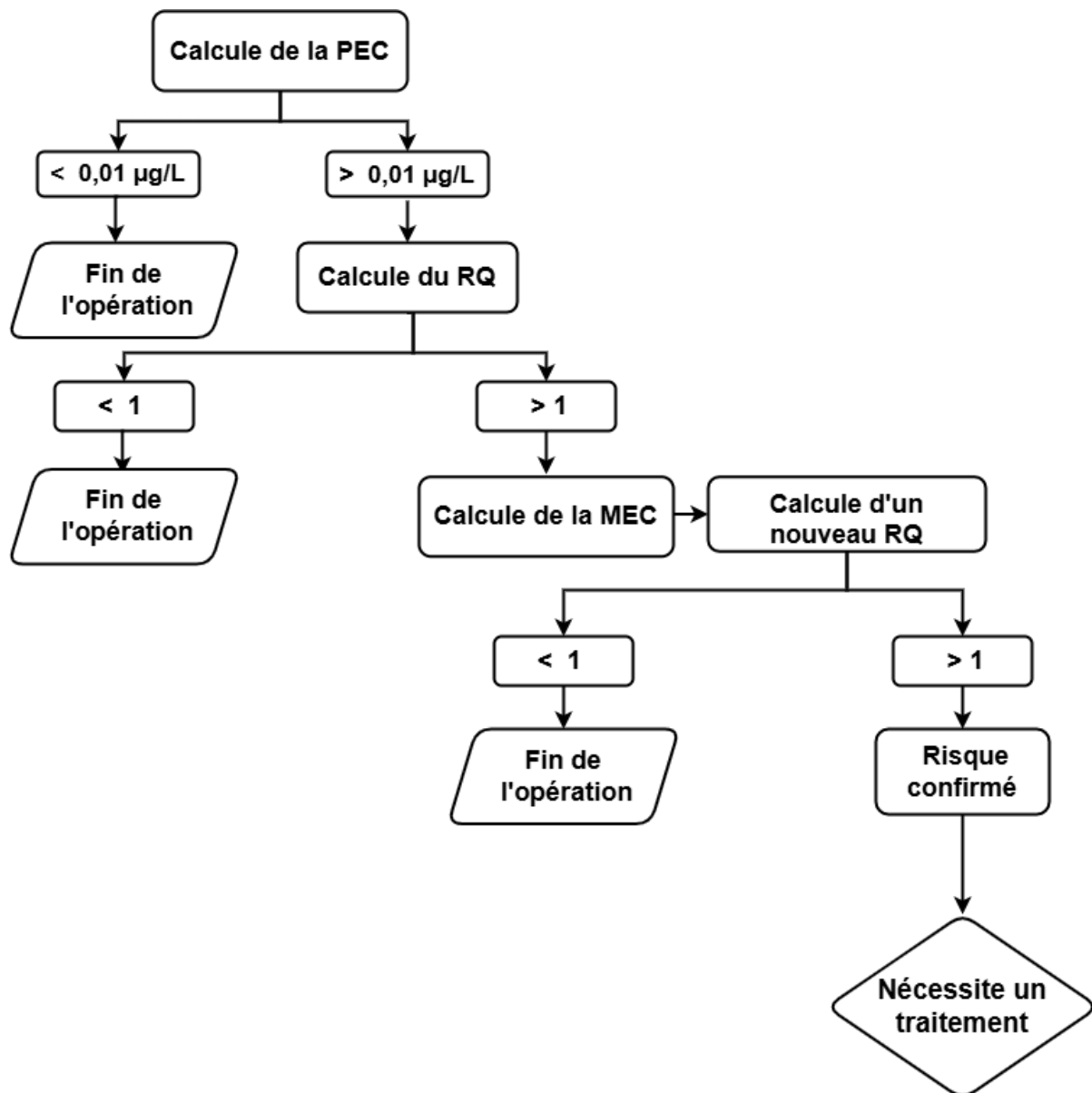


Figure 2.1: Démarche de l'ERA [Schéma original].

Chapitre 3

Les procédés d'oxydation avancée

3.1 Introduction

Face à la problématique de la persistance des polluants organiques, de nouvelles approches de traitement ont été développées. Parmi celles-ci, les procédés d'oxydation avancée (POA) se sont progressivement imposés comme des solutions efficaces pour l'élimination des composés organiques. Ces procédés permettent la formation in situ de radicaux hautement réactifs, en particulier les radicaux hydroxyles ($\text{OH}^\bullet$), produits en quantités suffisantes pour assurer la dégradation des polluants présents dans l'eau [59].

Sous l'action de ces espèces réactives, les substances polluantes peuvent être totalement oxydées en dioxyde de carbone, en eau et en composés minéraux, ou transformées en produits intermédiaires généralement peu toxiques, tels que les acides carboxyliques [60].

3.2 Réactivité des radicaux $\text{OH}^\bullet$

Le radical hydroxyle ($\text{OH}^\bullet$), grâce à sa très forte réactivité et à son excellent pouvoir oxydant (voir Tableau 3.1), joue un rôle central dans les procédés d'oxydation avancée. Cette propriété en fait un agent clé pour le traitement des polluants organiques, ce qui explique l'intérêt grandissant qu'il suscite au sein de la communauté scientifique dédiée au développement de technologies de dépollution efficaces.

Tableau 3.1: Potentiel d'oxydation pour différents oxydants dans l'eau [61]

Oxydant	Potentiel d'oxydation (V/ENH)
$\text{OH}^\bullet$	2.80
O_3	2,07
H_2O_2	1.77
$\text{HO}_2^\bullet$	1,70
MnO_4^-	1,67
ClO_2	1,50
Cl_2	1,36
O_2	1.23

3.3 Génération des radicaux hydroxyles par les différents POA

Les procédés d'oxydation avancée (POA) représentent une solution prometteuse pour le traitement des eaux usées contenant des polluants organiques récalcitrants. Toutefois, leur efficacité est généralement limitée aux rejets dont la demande chimique en oxygène (DCO) est inférieure à 5,0 g/L. En effet, une DCO élevée entraîne une consommation excessive de réactifs oxydants, rendant le procédé moins économique et moins efficace.

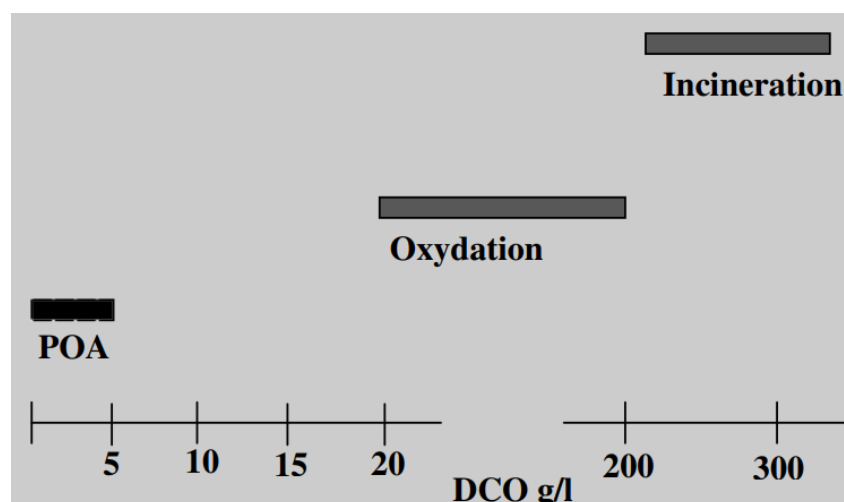


Figure 3.1: Désignation des technologies de traitement des eaux usées selon leurs teneurs en DCO [62]

Pour les effluents très chargés en matières organiques, d'autres méthodes comme l'oxydation humide ou l'incinération sont souvent plus appropriées. Cette répartition des technologies en fonction du niveau de pollution est illustrée dans la Figure 3.1 ci-dessus.

3.4 Les types de procédés d'oxydation avancée

Étant donné que les radicaux hydroxyles sont des espèces très réactives et instables, leur production doit être assurée de manière continue à travers diverses réactions, qu'elles soient chimiques, photochimiques, biologiques ou électrochimiques. Une classification des principaux procédés de production de ces radicaux est présentée dans le Tableau 3.2 :

Tableau 3.2: Classification des Procédés d'Oxydations Avancées [63]

$\text{H}_2\text{O}_2/\text{UV}$	Photochimie assisté
O_3/UV	Oxydation UV
$\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}^{2+}(\text{Fe}^{3+})$	Fenton
$\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}^{2+}(\text{Fe}^{3+})/\text{UV}$	Photo-Fenton (Photo-catalyse homogène)
$\text{TiO}_2/\text{h}/\text{O}_2$	Photo-catalyse hétérogène
Nouvelles technologies	Electrochimie, Irradiation sous vide et Sono-chimie (ultrasons)

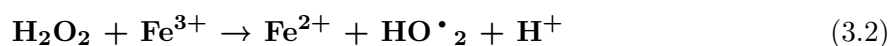
3.5 Traitement par photo-catalyse homogène (Photo-Fenton)

3.5.1 Principe du procédé Fenton

La réaction de Fenton, qui se déroule en solution aqueuse acide entre le peroxyde d'hydrogène et l'ion ferreux (Fe^{2+}), permet la génération de radicaux hydroxyles ($\text{OH}^\bullet$), des agents oxydants particulièrement puissants pour la dégradation des polluants organiques. Ce processus entraîne également la formation d'ions ferriques (Fe^{3+}), comme l'indique le mécanisme suivant [63].



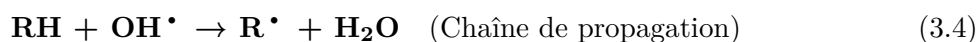
Le fer ferrique (Fe^{3+}) généré peut ensuite régénérer le fer ferreux (Fe^{2+}) de différentes manières[65] :



La réaction 3.2 est cinétiquement moins rapide que la première 3.1.

3.5.2 Réactions secondaires avec les polluants organiques

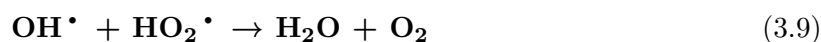
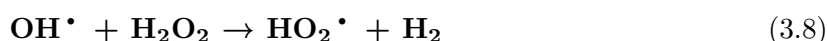
Le mélange des produits organiques et du réactif de Fenton a pour conséquence les réactions additionnelles qui suivent (réactions 3.4 - 3.7) [67]:



3.5.3 Facteurs influents

A. Concentration des réactifs :

Une augmentation de la concentration en ions ferreux permet d'accélérer la cinétique de l'oxydation, sans toutefois en modifier significativement le rendement. À l'inverse, l'augmentation de la concentration en peroxyde d'hydrogène améliore l'efficacité de la dégradation des polluants, tout en ayant un effet limité sur la vitesse de réaction. Il en résulte qu'une optimisation conjointe des concentrations des deux réactifs peut conduire à une dégradation efficace et rapide. Néanmoins, l'emploi de quantités excessives de réactifs peut s'avérer contre-productif, dans la mesure où le fer ferreux et le peroxyde d'hydrogène, en fortes concentrations, sont susceptibles de jouer un rôle de piègeurs de radicaux (réaction 3.8 - 3.10), réduisant ainsi la disponibilité des espèces oxydantes actives et, par conséquent, l'efficacité globale du procédé [63].



B. Effet du pH:

La réaction de Fenton présente une efficacité optimale dans une plage de pH comprise entre 2,5 et 4 [68], avec un rendement maximal observé autour de $\text{pH} = 3$ [66].

En dessous de $\text{pH} = 2,5$, plusieurs mécanismes contribuent à la diminution de l'efficacité du procédé, notamment :

- La formation de complexes ferreux.
- L'inhibition de la réaction entre les ions Fe^{2+} et le peroxyde d'hydrogène [63].
- L'augmentation du rôle de piègeur de radicaux joué par le H_2O_2 à pH très faible.

Par ailleurs, lorsque le pH dépasse 5, la formation des complexes ferriques peut également entraver le bon déroulement de la réaction.

3.5.4 Principe du procédé Photo-Fenton

Le procédé photo-Fenton homogène est un couplage entre la réaction de Fenton classique (réaction 3.1) et une irradiation UV ou visible.

L'irradiation UV/visible augmente considérablement la vitesse de formation des radicaux $\text{OH}^\bullet$ par réaction de Fenton et réduit le Fe^{3+} selon la réaction suivante [69]:



Lors de l'application du procédé photo-Fenton, les principales voies responsables de la génération des radicaux hydroxyles ($\text{OH}^\bullet$) peuvent être identifiées comme suit :

- **Photoréduction directe des ions ferriques (Fe^{3+})**, qui permet la régénération des ions ferreux (Fe^{2+}) sous l'effet de la lumière (reaction 3.11).
- **Photolyse du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2)**, bien que peu significative dans ce contexte, en raison notamment de la faible capacité d'absorption des photons par H_2O_2 et de sa faible vitesse de photolyse.
- **La réaction classique de Fenton**, résultant de l'interaction entre le peroxyde d'hydrogène et les ions Fe_2^+ introduit et ou générés par photoréduction, conduisant à la formation de radicaux hydroxyles.

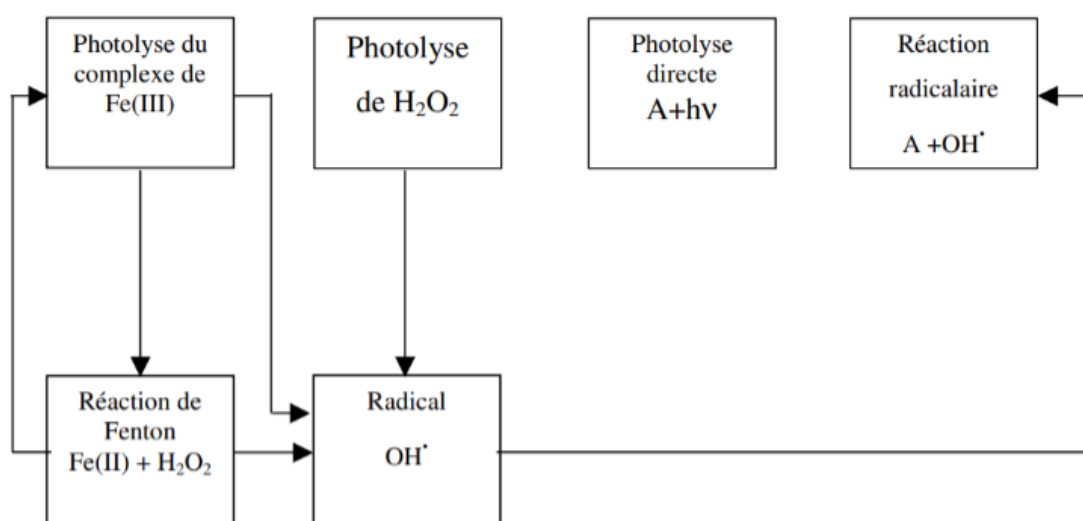


Figure 3.2: Schéma des réactions chimiques lors la réaction de Photo-Fenton [63]

Voici un exemple d'une installation photo-fenton à l'échelle industrielle :



Figure 3.3: Installation Industrielle du procédé Photo-Fenton [70]

3.5.5 Facteurs influents sur le Photo-Fenton

L'efficacité du procédé photo-Fenton est principalement influencée par les concentrations en Fe^{2+} et en H_2O_2 , par le pH comme mentionné précédemment dans le procédé Fenton ainsi que par l'intensité de la lumière utilisée [71].

Intensité lumineuse:

Il a été démontré que la vitesse de dégradation photocatalytique d'un polluant est initialement proportionnelle à l'intensité d'irradiation, et ce, jusqu'à une valeur approximative de 25 mW/cm^2 .

Au-delà de ce seuil, la vitesse de réaction devient proportionnelle à la racine carrée de l'intensité lumineuse [72]. L'intensification de la lumière entraîne également une augmentation de la densité des électrons et des trous, ce qui accélère leur recombinaison. En conséquence, l'efficacité photonique est réduite.

3.5.6 Avantages de la Photo-Fenton

Les avantages du procédé photo-Fenton au-delà de la réaction de Fenton sont les suivants [73– 74]:

- Ce procédé est hautement efficace pour l'élimination des polluants organiques, même à très faibles concentrations.
- Il se caractérise par des vitesses de réaction particulièrement rapides, permettant un traitement accéléré des effluents.
- Il est également capable de dégrader une grande diversité de contaminants, ce qui en fait une méthode adaptée à de nombreux types de pollution.
- Le procédé Photo-Fenton génère très peu de boues, ce qui rend inutile une étape de séparation des solides.

3.5.7 Inconvénients de la Photo-Fenton

Comme tout procédé, l'oxydation Fenton présente aussi certains défauts énumérés dans ce qui suit [73– 74]:

- Il nécessite un ajustement précis et constant du pH, pour maintenir une efficacité optimale.
- Il dépend de la lumière UV, ce qui implique l'utilisation de lampes spécifiques et peut engendrer une consommation énergétique importante.

Part II

Résultats et analyses expérimentales

Chapitre 4

Évaluation du risque environnemental des médicaments de Pfizer pharma

4.1 Introduction

Les résidus de médicaments dans l'environnement représentent aujourd'hui une source de pollution préoccupante. Lors de la fabrication, une partie des principes actifs peut être perdue et rejetée dans les eaux usées. Si ces rejets ne sont pas correctement traités, ils peuvent atteindre les rivières et avoir des effets néfastes sur les organismes aquatiques. Il est donc essentiel d'identifier les substances présentant un risque potentiel pour l'environnement, afin de pouvoir prendre des mesures adaptées, comme le renforcement des traitements ou la réduction des pertes à la source.

- **Contexe:**

Ce travail a pour objectif d'évaluer le risque environnemental associé à un principe actif pharmaceutique (API), en procédant d'abord à une estimation simple de la concentration environnementale prédite (PEC), suivie d'une évaluation écotoxicologique permettant de déterminer le quotient de risque (RQ).

La méthodologie adoptée comprend : l'évaluation des pertes industrielles pendant la fabrication, l'estimation de la quantité d'API rejetée dans les eaux, puis le calcul de la PEC final à partir de laquelle le RQ est déterminé..

4.2 Évaluation des pertes industrielles de substance active au cours de la fabrication

L'objectif est d'estimer les pertes de substance active lors de la fabrication, afin d'évaluer les rejets potentiels dans l'environnement. Ces pertes, issues du mélange, de la compression ou de l'encapsulation, se présentent sous forme de résidus, de dépôts ou de poussières.

4.2.1 Méthodologie de mesure des pertes industrielles

L'évaluation des pertes de médicaments au cours de la fabrication repose sur une série de pesées réalisées à différentes étapes critiques du procédé. Cette approche permet d'estimer les quantités de substances actives ou de mélanges perdus,. Les étapes prises en compte sont les suivantes :

- **Étape du Mélange**

1. Taille du lot: Peser le poids du mélange avant son introduction dans le mélangeur (M).
2. Poids net: Peser le poids du mélange après le processus de mélange (E).
3. Poids de rejet total: Calculer la différence pour estimer la perte de matière (RT1).
4. Poids de rejet connu: Peser le poids des rejets collectés après aspiration (RC1).

- **Étape de Compression des Comprimés**

1. Poids des comprimé nus: Peser le poids des comprimés (C).

2. Poids de rejet total : Calculer la différence entre poids net et le poids des comprimés pour estimer la perte de matière (RT2).
3. Poids de rejet connu: Peser les rejets de production collectés après aspiration (RC2).

• **Étape de l'encapsulation des gélules**

1. le poids des gélules vides: Peser le poids des gélules vides utilisées (V).
2. le poids des gélules conformes: Peser le poids des gélules conformes produites (G).
3. Poids de rejet total : Calculer la différence entre poids net et le poids de matière dans les gélules pour estimer la perte de matière (RT3).
4. Poids de rejet connu: Peser les rejets de production collectés après aspiration (RC3).

• **Étape de l'enrobage des comprimés**

1. Pesée des comprimés avant enrobage (noyaux).
2. Pesée des comprimés après enrobage (produits finis).
3. Dans notre cas, aucune perte significative n'a été observée lors de cette étape.

⇒ Aucun rejet notable n'a été enregistré, ce qui indique un rendement optimal de l'enrobage.

4.2.2 Application sur des cas réels : Zithromax

Afin d'illustrer l'approche méthodologique d'évaluation des pertes, deux cas pratiques sont présentés : la fabrication d'un comprimé (Zithromax).

Le tableau 4.1 ci-dessous résume l'estimation des pertes de l'ensemble des médicaments au cours des différentes étapes de fabrication. Il présente les quantités introduites, les quantités finales obtenues, les rejets collectés ainsi que les pertes estimées, permettant ainsi une évaluation globale de l'efficacité du processus de production.

Tableau 4.1: les pertes durant la production de Zithromax

N de lot	M	E	RT1	RC1	C	RT2	RC2	RT	RCT	RNC
Moyenne	112,0170	111,1056	0,9113	0,1640	109,8100	1,2956	1,1933	2,2070	1,3573	0,8496
2464021	112,0170	110,2000	1,8170	0,0240	108,8200	1,3800	1,0900	3,1970	1,1140	2,0830
2464003	112,0170	111,1000	0,9170	0,4680	109,7700	1,3300	1,3300	2,2470	1,7980	0,4490
2464005	112,0170	112,0170	0,0000	0,0000	110,8400	1,1770	1,1600	1,1770	1,1600	0,0170

Le reste des rejets non connus est présenté dans le tableau 4.2 suivant sous forme de résultats.

4.3 Estimation des rejets d'API dans les eaux usées à partir des Pertes non connues

Les rejets non connus représentent une partie des pertes de production considérée comme non récupérable, et sont estimés être rejetés dans les eaux usées.

Afin d'estimer précisément la quantité d'API rejetée dans les eaux usées, plusieurs paramètres doivent être pris en compte : le pourcentage d'API dans le médicament fini, l'estimation de la perte vers les eaux usées selon la nature du produit (et sa volatilité éventuelle), ainsi que la fréquence de nettoyage des équipements de production après chaque campagne de fabrication.

- Dans ce travail, nous avons supposé que 10% des RNC sont transférés vers les eaux usées, sauf pour certains médicaments spécifiques comme Zithromax, pour lequel une valeur plus élevée de 70%.
- Pour chaque produit, les calculs se sont déroulés comme suit :

Calcul du rejet d'API dans l'eau

À partir du RNC par lot (en kg) et du pourcentage estimé de rejet dans l'eau, on calcule la quantité de matière rejetée vers le réseau d'assainissement :

$$\text{RNC dans l'eau (kg)} = \text{RNC total par lot} \times \% \text{ de rejet dans l'eau}$$

Estimation de la quantité d'API réellement rejetée

En appliquant le pourcentage de principe actif contenu dans le médicament fini (valeur spécifique à chaque API), on déduit la quantité d'API effectivement perdue dans les eaux usées :

$$\text{API perdu par lot dans l'eau(kg)} = \text{RNC dans l'eau} \times \% \text{ d'API dans le médicament}$$

Conversion en charge journalière (kg/jour)

Le nettoyage des équipements se fait une seule fois après chaque lot. Donc, les pertes d'API dans l'eau sont considérées comme étant rejetées en une seule journée, le jour du nettoyage.

C'est pourquoi la quantité d'API perdue par lot est directement utilisée comme valeur journalière dans les calculs :

$$\text{API perdu par l'eau dans l'eau (kg/jour)} = \text{API perdu par lot dans l'eau(kg)}$$

- Le tableau 4.2 ci-dessous représente la quantité d'API perdue dans l'eau (kg/jour) pour un seul lot.

Tableau 4.2: Les pertes d'API dans les eaux (selon les données collectées de Pfizer)

Produit	principe actif	type	nombre de lot	RNC par lot(kg)
ZITHROMAX 500 mg	Azithromycine	DP	26	0,8496
Viagra 50mg	dsildenafil	DP	21	0,1360
Lyrica 150mg	Prégabalgine	DP	02	0,3690
Amlor	amlodipine	DP	16	0.3100
Zoloft	sertraline	DP	23	0,5750
CARDULAR 2 mg	Doxazosin	DP	23	0,7700
Celebrex 200mg	Celecoxib	DP	38	2,6440
DEBRIDAT FCT 200 MG	Trimebitine	DP	4,41	0,5180
TAHOR 10MG COMPRIME	Atrovastatine	DP	18	3,6400

Produit	%RNC dans leau	RNC dans leau(kg)	%API	API perdu par lot (kg)
ZITHROMAX 500 mg	70%	0,5947	55,55%	0.4719
Viagra 50mg	10%	0,0140	48,86%	0.0700
Lyrica 150mg	10%	0,0370	42,55%	0.1600
Amlor	10%	0.0310	6,92%	0.0210
Zoloft	10%	0,0580	37,53%	0.2200
CARDULAR 2 mg	10%	0,0770	1,67%	0,0100
Celebrex 200mg	10%	0,2640	74,07%	1.9600
DEBRIDAT FCT 200 MG	10%	0,0520	50,00%	0.2600
TAHOR 10MG COMPRIME	10%	0,3640	6,67%	0.2400

Produit	API perdu par lot dans l'eau(kg)	API perdu(kg/day)	API perdu dans l'eau (kg/day)
ZITHROMAX 500 mg	0,33036	0.4719	0,33036
Viagra 50mg	0,007	0.07	0,007
Lyrica 150mg	0,016	0.16	1,86
Amlor	0,0021	0,021	0,0021
Zoloft	0,022	0.22	0,022
CARDULAR 2 mg	0,001	0,01	0,001
Celebrex 200mg	0,196	1.96	0,196
DEBRIDAT FCT 200 MG	0,026	0.26	0,026
TAHOR 10MG COMPRIME	0,024	0,24	0,024

4.4 Calcul de la PEC et du RQ

Après avoir quantifié les pertes d'API durant les différentes étapes de production, et estimé la quantité totale rejetée vers la station d'épuration. Ces valeurs, a servi de base pour calculer le RQ à différentes étapes du rejet.

4.4.1 Méthode de calcul

Pour estimer l'impact environnemental des rejets spécifiques à Pfizer, nous utilisons la formule standard de prédiction des concentrations environnementales (PEC_{SW}) (CHMP, 2006)

$$PEC_{SW} = \frac{API \text{ vendue (g/an)} \times (1 - \text{Taux d'élimination STEP})}{365 \times \text{Volume d'eaux usées (L/pers/j)} \times \text{Population} \times \text{Facteur de dilution}} \quad (4.1)$$

Toutefois, au lieu d'utiliser la quantité d'API vendue par an, nous remplaçons ce paramètre par la quantité quotidienne d'API perdue dans l'eau (exprimée en mg/jour), calculée. La formule adaptée devient donc :

$$PEC_{SW} = \frac{\text{Perte d'API estimée vers milieu receptr (mg/j)} \times (1 - \text{Taux d'élimination STEP})}{\text{Volume d'eaux receptr (L/j)} \times \text{Facteur de dilution}} \quad (4.2)$$

Pour le calcul du quotient de risque (RQ), on applique également la méthode recommandée par l'EMEA :

$$RQ = \frac{PEC}{PNEC} \quad (4.3)$$

Cette approche permet de quantifier spécifiquement l'effet des rejets industriels de **Pfizer** sur le milieu aquatique, indépendamment des ventes globales du médicament.

4.4.2 Les étapes de calcul:

Données d'entrée

Le calcul repose sur les hypothèses suivantes :

- Le volume d'eau usée générée par le site est de 25 L/jour.
- Le volume de traitement journalier de la station d'épuration est de 36 000 000 L/jour.
- Le oued récepteur reçoit un volume de 432 000 000 L/jour.
- Une dilution avec un facteur de 0.25.

Aucun traitement spécifique n'est appliqué dans la station d'épuration sur les principes actifs : taux d'élimination estimé à 0% .

Calcul du PEC

Trois valeurs de PEC ont été calculées :

À la sortie du site :

PEC = quantité d'API dans l'eau/volume d'eau usée du site

À la sortie de la station d'épuration :

PEC = quantité d'API dans l'eau/volume d'eau usée de la step

Dans le cours d'eau (après dilution) :

PEC = quantité d'API dans l'eau/volume du oued receveur après dilution

Calcul du Quotient du Risk (RQ)

Dans cette étude, nous nous intéressons uniquement au **PNEC des eaux de surface**, car notre objectif est de déterminer le **risque environnemental** après rejet dans le milieu naturel (oued récepteur).

Le tableau 4.3 suivant présente les valeurs PNEC pour les eaux de surface des substances pharmaceutiques ou principes actifs d'intérêt :

Tableau 4.3: Valeurs de la PNEC pour différentes substances pharmaceutiques dans les eaux de surface (Données collectées de pfizer)

Substance pharmaceutique	PNEC (mg/L)
Azithromycine	0.000029
Sildenafil	0.002000
Prégabalgine	0.000250
Amlodipine	0.000100
Sertraline	0.001000
Doxazosin	0.023000
Celecoxib	0.007500
Trimubutine	0.000100
Atorvastatine	0.000100

4.4.3 Application sur des cas réels : Zithromax

Le tableau 4.4 ci-dessous résume le calcul du risque quotidien pour Zithromax

Tableau 4.4: Calcul de la PEC et du RQ pour Zithromax

Location	Algiers, Algeria		
API or Drug Product	Drug Product		
Product	Zithromax		
API	Azithromycin		
Data Input	Units	Value	Comments
Perte d'API estimée vers la station depuis le site de production	mg/J	330,360	
rejet du site apres traitement de la station	mg/J	330,360	
rejet vers station d'épuration	mg/J	330,36	
volume d'eau usée du site	L/J	25	
volume d'eau usee de la step	L/J	36,000,000	
volume du oued recepteur	L/J	432,000,000	
dilution avec un facteur de zone de mélange a 25%	L/J	108,000,000	
% Taux d'élimination estimée		0	
PNEC (eaux de surface)	mg/L	0.000029	
PNEC (station d'épuration)	mg/L	0.189	
Estimation a la sortie du site			
PEC	mg/L	13. 2144	
Risk Quotient (PEC/PNEC)			
Estimation a la sortie de la station d'épuration			Risque négligeable
PEC	mg/L	0.0091767	
Risk Quotient (PEC/PNEC)		0.0485	
Estimation dans les eaux de surface			Risque élevé
PEC	mg/L	0.003058	
Risk Quotient (PEC/PNEC)		105.448	

4.5 Calcul de la PEC

Le tableau 4.5 suivant présente les valeurs le PEC calculées pour tous les médicaments :

Tableau 4.5: La PEC de chaque API

Produit	PNEC	PEC
Azithromycin	0,000029	0.003058
Sildenafil	0.002000	0.000000
Prégabalgine	0.000250	0.000150
Amlodipine	0.000100	0.000000
Sertraline	0.001000	0.000200
Doxazosin	0.023000	0.000000
Celecoxib	0.007500	0.001800
Trimubutine	0.000100	0.000200
Atorvastatine	0.000100	0.000000

4.6 Synthèse des RQ : comparaison des risques pour les substances étudiées

Afin de fournir une vue d'ensemble synthétique, le tableau 4.7 ci-dessous résume pour chaque principe actif (API) le Risk Quotient (RQ) calculé.

Pour faciliter l'interprétation des résultats, les valeurs de RQ sont classées selon une échelle de risque à trois niveaux, représentée par un code couleur :

Tableau 4.6: les niveaux de risque des les valeurs du RQ

Valeur du RQ	Niveau de risque	Code couleur
0 – 0,1	Risque négligeable	Vert
> 0,1 – 1	Risque faible à modéré	Orange
> 1	Risque élevé, mesures à envisager	Rouge

Le tableau 4.7 suivant présente les valeurs du RQ pour les médicaments dont la PEC est supérieur à 0,01 µg/L :

Tableau 4.7: Calcule du RQ

Produit	PNEC	PEC	Valeur du RQ
Azithromycin	0,000029	0.003058	105.448
Prégabalgine	0.002000	0.0002000	0.1
Fluconazol	0.000250	0.000150	0.58
Sertraline	0.001000	0.000200	0.2
Celecoxib	0.007500	0.001800	0.24
Trimubutine	0.000100	0.000200	2

4.7 Interprétation des résultats du quotient du risque (RQ)

Etant donné que les valeurs de la PEC de Sildenafil, Amlodipine sont inférieures au seuil de 0.01 µg/L le calcul du RQ n'a pas été effectué pour ces substances .

L'analyse des valeurs de Risk Quotient (RQ) calculées pour les différents principes actifs pharmaceutiques qui ont un RQ supérieur à 0.01 µg/L met en évidence des niveaux de risque variables pour l'environnement aquatique. Les résultats peuvent être interprétés selon trois classes :

1. **Risque élevé** : Azithromycine et Trimébutine

Ces substances présentent un risque environnemental élevé, ce qui signifie que leurs concentrations estimées dans le milieu aquatique dépassent largement la concentration sans effet (PNEC). Des mesures de réduction à la source ou un traitement spécifique sont fortement recommandés pour limiter leur impact.

2. **Risque faible à modéré** : Fluconazole, Sertraline et Celecoxib

Ces substances présentent un risque modéré, nécessitant une surveillance particulière. Bien que les niveaux ne dépassent pas les seuils critiques, une accumulation dans l'environnement ou une exposition prolongée pourrait causer des effets à long terme.

3. **Risque négligeable**: Prégabaline(RQ = 0.1)

Ce principe actif ne présente aucun risque immédiat pour l'environnement aquatique aux concentrations estimées. Aucune mesure corrective n'est nécessaire, mais un suivi peut être envisagé si les volumes de production augmentent.

4.7.1 Résultat

Les résultats obtenus montrent que certaines substances, comme l'azithromycine et la trimébutine, présentent un risque environnemental élevé pour les milieux aquatiques, avec un Risk Quotient (RQ) supérieur à 1.

Parmi elles, l'Azithromycine, présente dans le médicament Zithromax, se distingue particulièrement avec un RQ de 105, soit plus de 50 fois supérieur à celui de la trimébutine (RQ = 2). Cette valeur extrêmement élevée s'explique non seulement par sa forte concentration dans les rejets, mais aussi par son profil antibiotique, qui en fait une substance plus dangereuse pour les écosystèmes aquatiques, notamment pour les bactéries et les micro-organismes essentiels à l'équilibre des milieux.

En raison de ce niveau de risque très élevé, et du fait que l'azithromycine est un antibiotique critique, il devient nécessaire de compléter cette évaluation par analyse approfondie. On vérifie alors avec les MEC. On recalcule un nouveau RQ basé sur les MEC , et comparer la concentration prédite avec les concentrations réellement observées dans l'environnement.

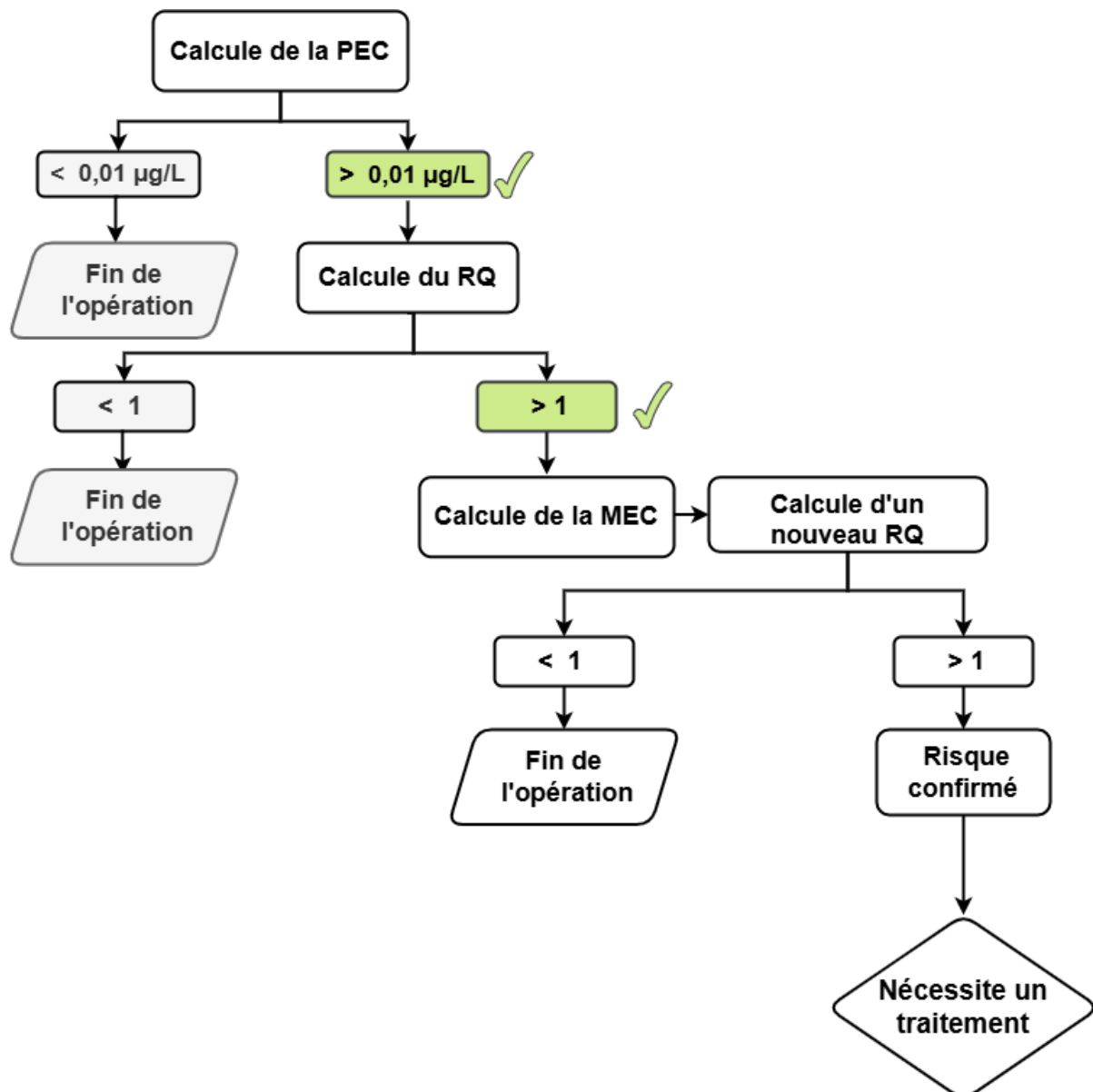


Figure 4.1: Avancement de l'ERA pour l'Azithromycine.

4.8 Calcul de la MEC et du nouveau RQ

4.8.1 Points de prélèvement

Pour l'évaluation de la Concentration Mesurée dans l'Environnement (MEC) des rejets pharmaceutiques, deux principaux points de prélèvement sont identifiés :

Point de Prélèvement au Diosna (Méthode CIP) :

Le Diosna est un équipement de granulation humide doté d'un système de nettoyage automatique (Cleaning In Place - CIP).

Le rinçage est activé par simple pression d'un bouton, permettant un lavage interne contrôlé et standardisé.

Point de Prélèvement dans la Salle de Lavage :

Les autres équipements de production (bins, cuves, palettes, etc.) sont transportés et lavés dans une salle de lavage dédiée.

Ce lavage est manuel, impliquant l'utilisation de grandes quantités d'eau pour le rinçage.

Les eaux collectées dans cette salle et les eaux de rinçage contiennent des résidus d'API adhérant aux surfaces des équipements après fabrication.

Le tableau 4.8 ci-dessous présente un résumé des différentes opérations de lavage pour les équipements associés à la production de Zithromax, en précisant le type de lavage, le temps nécessaire et le débit appliqué.

Tableau 4.8: Résumé des opérations de lavage des équipements associés à Zithromax

Produits	Équipement	Type de lavage	Temps de lavage (min)	Débit (L/min)	Volume (L)
Zithromax	1 Bin de 300 L	Lavage manuel	5	16.2	81
	1 Bin de 300 L	Lavage manuel	1	16.2	16.2
	4 Palettes G. Humide	Lavage manuel	4	16.2	259.2
	1 Équipement (Diosna)	Lavage auto	4	16.2	64.8

4.8.2 Analyse des échantillons

Pour l'analyse des rejets liquides d'AZ issus des opérations de nettoyage, deux échantillons ont été collectés : l'un provenant du système CIP (Clean-In-Place) du Diosna et l'autre de la salle de lavage des équipements. Ces échantillons ont été envoyés au laboratoire de Pfizer USA afin d'analyser la concentration des principes actifs présents dans les effluents les résultats sont présentés dans le tableau 4.9 suivant.

Tableau 4.9: Les résultats d'analyse d'AZM

Échantillon	AZM (mg/L)	AZM (mg/L)
Diosna	1504738000	1504.738000
Salle de Lavage	1432362900	1432.362900

4.8.3 Calcul de la concentration(C) totale

La concentration totale des principes actifs dans les rejets liquides est déterminée en tenant compte des contributions des deux sources : le Diosna (CIP) et la salle de lavage des équipements. La formule suivante est utilisée pour calculer la concentration totale :

$$C_{\text{totale}} = \frac{(C \text{ Diosna} \times \text{Volume Diosna}) + (C \text{ Lavage} \times \text{Volume Lavage})}{\text{Volume Total}} \quad (4.4)$$

En appliquant les données mesurées :

$$C_{\text{totale}} = \frac{(1504.738000 \times 64.8) + (1432.362900 \times 356.4)}{421.2}$$

$$C_{\text{totale}} = 1443.4975(\text{mg/L})$$

4.8.4 Calcul de la MEC

La MEC est calculée en tenant compte de la masse totale des substances actives rejetées et du volume du cours d'eau récepteur après dilution de 25%. La formule utilisée est la suivante :

$$m_{\text{totale}} = C_{\text{totale}} \times \text{Volume Total} \quad (4.5)$$

En appliquant les données :

$$m_{\text{totale}} = 1443.4975 \times 421.2$$

$$m_{\text{totale}} = 608001.147 \text{ (mg)}$$

comme le nettoyage des équipements étant effectué une seule fois après chaque lot, la quantité totale d'API perdue est considérée comme rejetée en une journée, soit :

$$m_{\text{totale}} = 608001.147 \text{ (mg/J)}$$

Ensuite, la MEC est déterminée en tenant compte du volume du cours d'eau récepteur après dilution :

$$\text{MEC} = \frac{m_{\text{totale}}}{\text{volume du oued recepteur après dilution de 25\% (L/J)}} \quad (4.6)$$

$$\text{MEC} = \frac{608001.147}{108,000,000}$$

$$\text{MEC} = 0.0033777(\text{mg/L})$$

La concentration mesurée dans l'environnement (MEC) après dilution est estimée à 0.0034 mg/L.

4.8.5 Comparaison entre la PEC et la MEC

La MEC (0.0033777 mg/L) et la PEC (0.003058 mg/L) sont très similaires, avec une erreur relative de seulement 8,6%.

Cette faible différence indique une bonne fiabilité des calculs effectués et confirme la validité des estimations initiales de la PEC.

4.8.6 Calcul du RQ

On recalcule un nouveau RQ basé sur les MEC

$$RQ = \frac{MEC}{PNEC} \quad (4.7)$$

En appliquant les valeurs :

$$RQ = \frac{0.0033777}{0.000029}$$

$$RQ = 116.4753$$

4.8.7 Interprétation des résultats du RQ

Ce nouveau RQ, calculé à partir de la MEC, reste supérieur à 1, le risque est alors confirmé.

Dans ce cas, il devient nécessaire de mettre en place des solutions de traitement afin de limiter l'impact des rejets sur l'environnement.

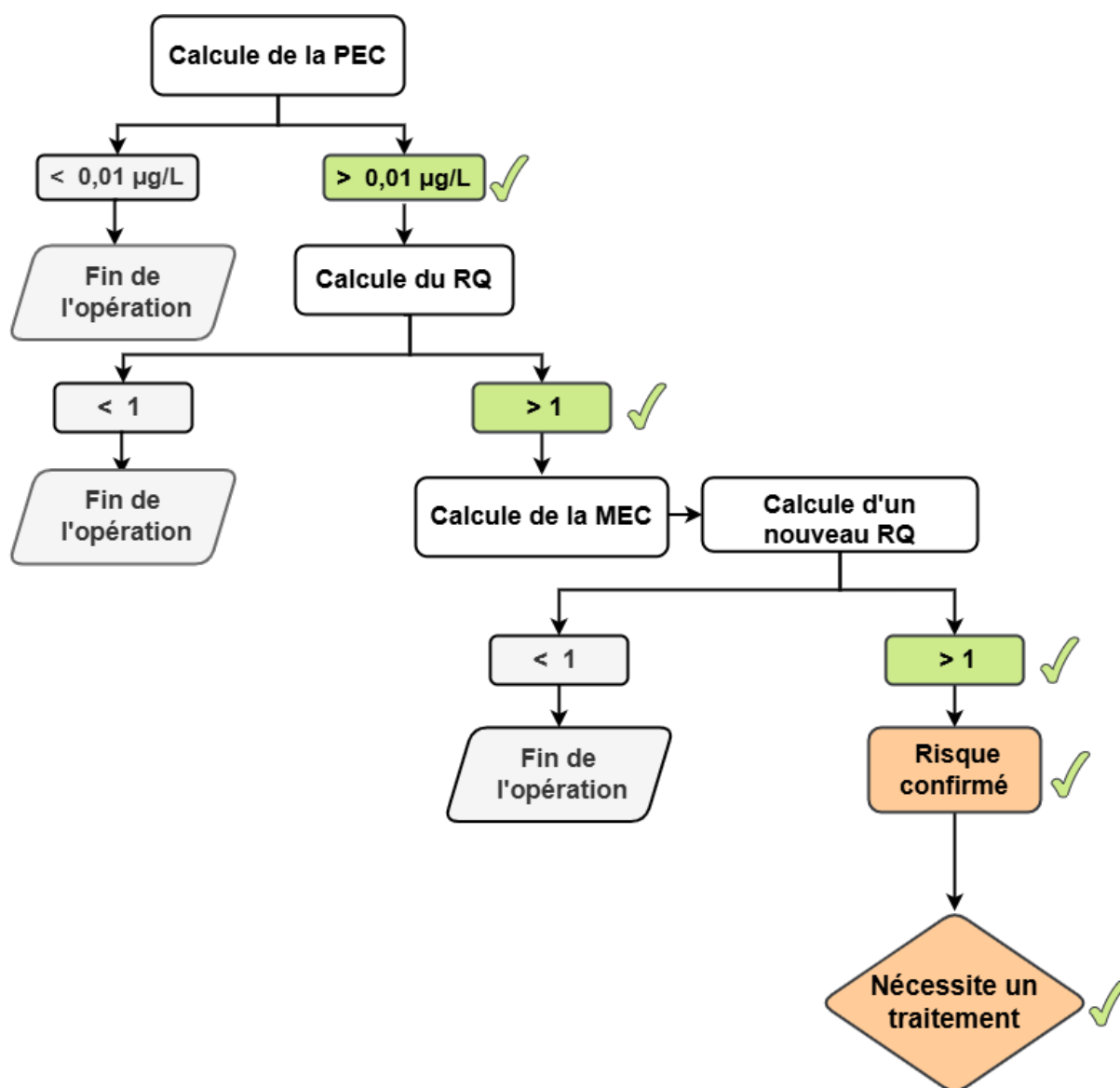


Figure 4.2: Démarche de l'ERA pour Azithromycine

4.9 Conclusion

Les résultats de l'évaluation du risque environnemental pour l'azithromycine révèlent un risque élevé avec un RQ de 116,47, bien au-delà du seuil critique de 1. Cette valeur indique un impact potentiel significatif sur le milieu aquatique, notamment en raison de sa concentration mesurée (MEC) similaire à la PEC initialement estimée, confirmant ainsi la validité des calculs effectués. Compte tenu de ces résultats, des mesures de gestion ou de traitement des effluents contenant de l'azithromycine sont indispensables pour limiter son impact environnemental. Ces solutions de traitement seront abordées en détail dans le chapitre suivant.

Chapitre 5

Traitement de l’Azithromycine par le Procédé Photo-Fenton: Matériels et méthodes

5.1 Introduction

Pour éliminer l’azithromycine présente dans les eaux usées, le procédé Photo-Fenton a été sélectionné en raison de son efficacité à générer des radicaux hydroxyles ($\text{OH}^\bullet$) hautement réactifs, capables d’oxyder les structures organiques complexes.

Dans ce chapitre, nous présentons les équipements et réactifs chimiques utilisés, ainsi que les méthodes d’analyse et le logiciel appliqués lors de l’étude de la dégradation de l’azithromycine par le procédé Photo-Fenton.

5.2 Equipements et réactifs utilisés

Les équipements et réactifs utilisés pour le procédé Photo-Fenton sont présentés sous forme de tableaux selon trois catégories : réactifs chimiques, verreries et appareils de mesure et d’analyse.

Tableau 5.1: Verreries utilisées

Verrerie	Volume (mL)
Béchers	100
Flacons	100 – 1000
Éprouvettes	50
Burettes	25
Tubes de DCO	10
Fioles	2000 – 1000 – 100 – 50
Pipettes	1 – 5 – 10
Entonnoirs Verre de montre	/

Tableau 5.2: Appareils utilisés

Appareil	
pH mètre	Spectrophotomètre UV-Visible
Agitateurs magnétiques	Balance
Thermo réacteur (12 postes)	

Tableau 5.3: Réactifs utilisés

Produit	Formule chimique	Masse Molaire (g/mol)
Azithromycine dihydraté	$C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O$	785,01
Peroxyde d’hydrogène	H_2O_2	34,01
Sulfate de fer	$FeSO_4 \cdot 7H_2O$	278,01
Permanganate de potassium	$KMnO_4$	158,03
Acide sulfurique	H_2SO_4	98,07
Hydroxyde de sodium	$NaOH$	40,00
Sulfate d’argent	Ag_2SO_4	311,79
Solution de digestion	/	/
Réactif acide	/	/

5.3 Méthode d’analyse de la DCO

Pour évaluer l’efficacité du procédé Photo-Fenton, la Demande Chimique en Oxygène (DCO) des échantillons traités a été mesurée conformément à la norme MA. 315-DCO 1.0 du Centre d’Expertises et Analyses Environnementales du Québec.

Cette méthode repose sur un dosage colorimétrique à 600 nm. Les détails de la procédure sont présentés en Annexe B : Mesure de la DCO.

Afin de déterminer précisément la DCO des échantillons, un étalonnage a été effectué. La courbe d’étalonnage est illustrée dans la Figure B.1 qui figure dans l’annexe B .

5.4 Analyse de la DCO de la solution mère d’AZM

La DCO de la suspension d’azithromycine (AZM) a été déterminée conformément à la méthode décrite en Annexe B sauf que l’échantillon a été dilué 10 fois avant l’analyse. Les valeurs d’absorbance mesurées ont été reportées sur les courbes d’étalonnage afin de déterminer les concentrations correspondantes en DCO.

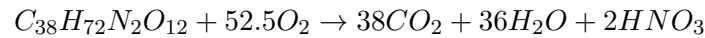
Deux essais ont été réalisés ; les résultats correspondants sont présentés dans le Tableau 5.4. La moyenne des deux mesures a été retenue pour les calculs ultérieurs.

Tableau 5.4: Les valeurs de la DCO et l’absorbance de la solution mère de l’AZM

Solution mère	Essai 1	Essai 2	Moyenne
Absorbance (à 600 nm)	0.127	0.131	-
DCO (mg/L)	317.5	327.5	322.5
DCO (mg/L) avec un facteur de dilution*10	3175	3275	3225

5.4.1 Calcul de la concentration d’AZM

L’équation d’oxydation complète de l’azithromycine est donnée par :



- L’oxydation d’une mole d’azithromycine (AZM) nécessite 52,5 moles d’oxygène O_2 .
- Masse molaire de l’azithromycine (M_{AZM}) : 785,01 g/mol
- Masse molaire de l’oxygène (O_2) : 32 g/mol

Masse d’oxygène consommée par 1 mole d’azithromycine

$$\text{Masse d' } O_2 = 52,5 \times 32 = 1680 \text{ g } O_2$$

Calcul du facteur de conversion de la DCO pour l’azithromycine

$$\begin{aligned}\text{Facteur} &= \frac{1680 \text{ g } O_2}{785.01 \text{ g AZM}} \approx 2,14 \text{ g } O_2/\text{g AZM} \\ &\approx 2,14 \text{ mg } O_2/\text{mg AZM}\end{aligned}$$

Ainsi, 1 mg d’azithromycine consomme 2,14 mg d’oxygène pour une oxydation complète.

Concentration d’azithromycine initiale

La concentration en azithromycine (C_{AZM}) est donnée par :

$$C_{AZM} = \frac{\text{DCO mesurée}}{\text{Facteur de conversion}}$$

$$C_{AZM} = \frac{3225 \text{ mg } O_2/L}{2,14 \text{ mg } O_2/\text{mg AZM}}$$

$$C_{AZM} \approx 1507 \text{ mg/L}$$

La concentration d’azithromycine est de 1507 mg/L. Cependant, la concentration initialement ajoutée dans la solution mère était de: 1443 mg/L

La différence entre les deux valeurs est faible (0,064 g/L), ce qui confirme que le calcul de la DCO est en accord avec la concentration initialement ajoutée. La légère variation peut être attribuée à des incertitudes expérimentales .

5.5 L’élimination de l’AZM par Photo-Fenton

Selon les équations 3.1 et 3.9, la voie principale de génération des radicaux hydroxyles $\text{HO}^\bullet$ dans le procédé Fenton repose sur la décomposition du peroxyde d’hydrogène H_2O_2 . Les ions ferreux Fe^{2+} agissent en tant que catalyseurs, en subissant des cycles d’oxydoréduction activés par l’irradiation lumineuse.

Dans le cadre de nos travaux, nous nous sommes appuyés sur les résultats de l’étude menée par Jaramillo-Baquero et al. (2020), portant sur l’élimination de l’Azithromycine par le procédé photo-Fenton. Ce travail de référence a servi de base pour initier nos expérimentations, notamment en ce qui concerne le choix des conditions opératoires. Ainsi, conformément aux recommandations de cette étude, nous avons fixé le pH à 3 ; considéré comme optimal pour la génération de radicaux hydroxyles *via* le couple $\text{Fe}^{2+}/\text{H}_2\text{O}_2$. De plus, les concentrations optimales en réactifs identifiées dans leur protocole ($\text{Fe}^{2+} = 7,5 \text{ mg/L}$; $\text{H}_2\text{O}_2 = 27,5 \text{ mg/L}$ pour 1 mg/L d’AZM) nous ont permis d’estimer, par extrapolation, la quantité de peroxyde d’hydrogène requise pour traiter notre propre échantillon. Afin d’augmenter l’efficacité du procédé dans ce nouveau contexte, et en tenant compte de la cinétique de réaction, nous avons également étendu la durée d’exposition aux UV à 90 minutes au lieu des 30 minutes initialement appliquées par Jaramillo-Baquero et al. Cette adaptation vise à maximiser le rendement de dégradation.

Par conséquent, les paramètres opérationnels clés à évaluer dans le cadre de ce travail sont :

Paramètres fixes:

- Concentration initiale d’AZM : $1,443 \text{ g/L}$ (échantillon de 50 ml).
- pH (fixé à 3 selon la littérature).
- Longueur l’onde de 366 nm (Moins agressive par rapport à 254 nm).
- Durée de la réaction ($t = 90 \text{ min}$).

Paramètres variables:

- Concentration initiale de H_2O_2 .
- Concentration initiale de Fe^{2+} .

5.5.1 Protocole expérimental du procédé photo-Fenton

Le procédé a été mis en œuvre sur un échantillon de 50 mL d’effluents pharmaceutiques contenant de l’azithromycine. L’expérience a débuté par l’ajustement du pH à une valeur de 3, condition optimale favorisant la génération efficace des radicaux hydroxyles ($\text{HO}^\bullet$). Par la suite, une quantité prédéterminée de cation ferreux (Fe^{2+}), sous forme de sulfate de fer (II), a été introduite, suivie de l’ajout du peroxyde d’hydrogène (H_2O_2), agissant comme agent oxydant principal.

Le mélange réactionnel a été exposé à une irradiation UV à une longueur d’onde de 366 nm à l’aide d’une chambre photoréactive pendant une durée de 90 minutes. Cette phase a permis l’activation du couple $\text{Fe}^{2+}/\text{H}_2\text{O}_2$ et la production accrue de radicaux oxydants, accélérant la dégradation de l’AZM.

À la fin de la réaction, un aliquote du milieu réactionnel a été prélevé à des fins d’analyse de la demande chimique en oxygène (DCO). Le prélèvement a été traité par addition de réactif de digestion et d’un réactif acide, puis soumis à une digestion thermique à 150°C durant 2 heures. Une fois refroidi, l’échantillon digéré a été analysé par spectrophotométrie UV-Visible, permettant de quantifier l’absorbance et de déterminer la DCO finale.

Cette méthode a permis d’évaluer de manière rigoureuse l’efficacité du procédé de photo-Fenton en conditions contrôlées.

5.5.2 Effet de la concentration initiale de H_2O_2

Une série d’expériences a été réalisée en faisant varier uniquement la concentration initiale de H_2O_2 tandis que la concentration en $FeSO_4$ a été fixée à 40,28 mmol/L.

L’effet de la concentration initiale de peroxyde d’hydrogène (H_2O_2) a été évalué dans une plage de 150,50 à 1024,16 mmol/L.

Tableau 5.5: Conversion des concentrations de H_2O_2 23,03 % en volume (ml)

Concentration (mmol/L)	Volume H_2O_2 ajouté (mL)
150.50	1.0
451.49	3.0
602.00	4.0
752.51	5.0
782.77	5.2
797.89	5.3
813.00	5.4
843.22	5.6
903.53	6.0
1024.16	7.0

Étapes de calcul

1. Détermination de la DCO: À partir des valeurs d’absorbance mesurées, la DCO est calculée à l’aide de la droite d’étalonnage B.1 (annexe B.1)
2. À partir de la DCO, la concentration résiduelle d’AZM est estimée selon l’équation:

$$C_{AZM} = \frac{\text{DCO mesurée}}{\text{Facteur de conversion}}$$

3. Calcul du rendement de dégradation : En comparant avec la concentration initiale (1507 mg/L)

Tableau 5.6: Effet du volume de H_2O_2 sur l’absorbance, la DCO et le rendement de dégradation de l’azithromycine

Volume H_2O_2 (mL)	Absorbance	DCO (mg/L)	Rendement (%)
1.0	0.277	692.5	78.56
3.0	0.221	552.5	82.84
4.0	0.117	292.5	90.93
5.0	0.065	162.5	94.96
5.2	0.059	147.5	95.43
5.3	0.056	140.0	95.66
5.4	0.058	145.0	95.50
5.6	0.062	155.0	95.19
6.0	0.071	178.0	94.48
7.0	0.087	217.5	93.26

Résultats

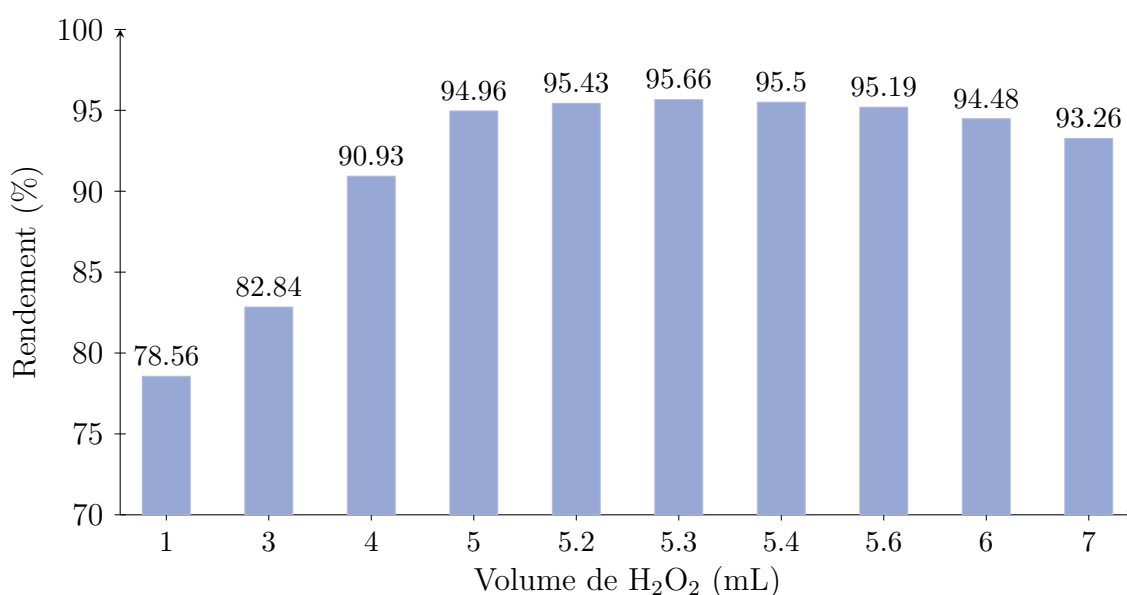


Figure 5.1: Effet de la concentration initiale de H_2O_2 sur l’élimination de l’azithromycine par le procédé photo-Fenton

5.5.3 Observations et Interprétation

La Figure montre qu’une augmentation de la concentration de peroxyde entre 150,50 à 797,89 mmol/L, favorise une meilleure élimination de l’AZM, probablement en raison d’une plus grande génération de radicaux libres $HO^\bullet$ issus de la décomposition du H_2O_2 (équation 3.1).

Cependant, lorsque le peroxyde est en excès, il peut réagir avec les radicaux $HO^\bullet$ et former des espèces moins réactives, comme le radical hydroperoxyle $HO_2^\bullet$ (équation 3.8). Ce dernier peut aussi interagir avec les radicaux $HO^\bullet$ (équation 3.9), ce qui diminue leur efficacité pour dégrader la matière organique dans la solution.

5.5.4 Effet de la concentration initiale de Fe^{2+}

Une série d’expériences a été réalisée en faisant varier uniquement la concentration initiale de FeSO_4 , tandis que celle de H_2O_2 a été fixée à 797,89 mmol/L (valeur optimale). L’effet des ions ferreux sur l’élimination du polluant a été évalué dans une plage de 40,28 à 57,55 mmol/L de $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$.

Tableau 5.7: Conversion des concentrations de Fe^{2+} en masse

Concentration (mmol/L)	Masse ajoutée de Fe^{2+} (g)
40.28	0.56
53.96	0.75
57.55	1.00

Résultat

Tableau 5.8: Effet du volume de H_2O_2 sur l’absorbance, la DCO et le rendement de dégradation de l’azithromycine

Masse ajoutée (g)	Absorbance	DCO (mg/L)	Rendement (%)
0.56	0.065	162.5	95,66
0.75	0.017	42.5	98.68
1	0.021	52,5	98.37

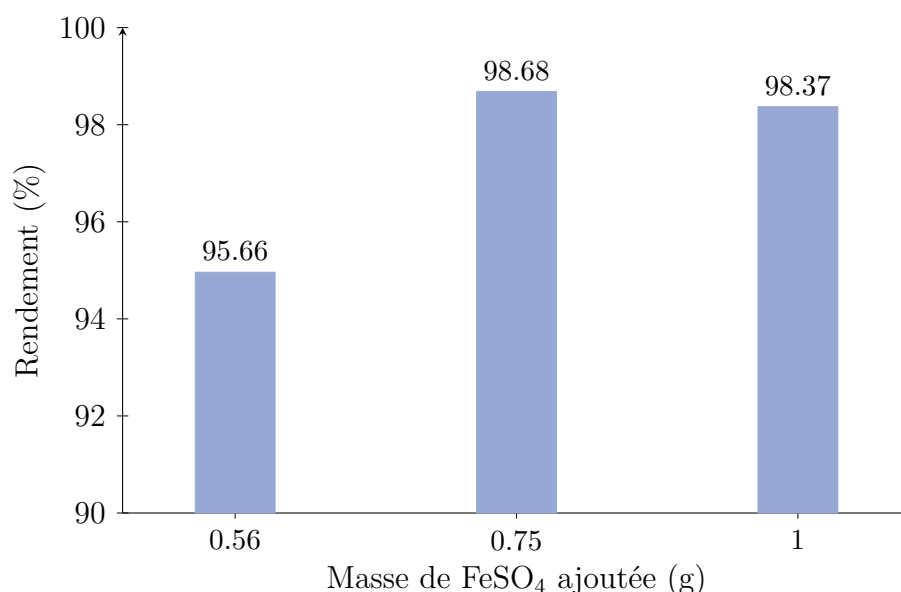


Figure 5.2: Effet de la concentration initiale de Fe^{2+} sur l’élimination de l’azithromycine par le procédé photo-Fenton (concentration initiale du polluant : 1443 mg/L, pH : 3 , concentration initiale de H_2O_2 : 797,89 mmol/L, temps de réaction : 90 minutes)

5.5.5 Observations et interprétation

À partir de cette figure, il est évident que l’augmentation de la concentration d’ions ferreux favorise une meilleure élimination du contaminant, en raison d’une plus grande génération de radicaux $\text{HO}^\bullet$ (équation 3.1). Plus précisément, lorsque la concentration en Fe^{2+} passe de 40,28 à 53,96 mmol/L, le rendement de dégradation augmente jusqu’à atteindre une valeur optimale de 98.68 %.

Cependant, au-delà de cette valeur, on observe une légère diminution du rendement, ce qui suggère qu’un excès de Fe^{2+} pourrait avoir un effet inhibiteur sur l’élimination du polluant, en raison de la capture des radicaux $\text{HO}^\bullet$ par les ions ferreux eux-mêmes (équation 3.10), via une réaction parasite , oubien c’est liée aux erreurs expérimentales.

5.5.6 Résultats et identification de la concentration optimale

L’analyse conjointe des résultats obtenus pour les différentes concentrations de H_2O_2 et de Fe^{2+} permet d’identifier les conditions optimales du procédé Photo-Fenton.

L’optimum en H_2O_2 est observé à **797,89 mmol/L**, soit **5,3 mL de H_2O_2 à 23,03 % dans 50 mL de solution**, concentration à laquelle le rendement atteint **95,66 %**. Des concentrations plus élevées entraînent une baisse d’efficacité, liée à la formation de radicaux secondaires ($\text{HO}_2^\bullet$) moins réactifs.

Concernant les ions ferreux, le rendement maximum de **98,68 %** est obtenu pour une concentration de **53,96 mmol/L de $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$** (équivalant à **0,75 g dans 50 mL**). Un excès de Fe^{2+} au-delà de cette valeur réduit légèrement l’efficacité du procédé, en raison de la consommation des radicaux $\text{HO}^\bullet$ par les ions eux-mêmes.

Ainsi, les conditions optimales retenues sont :

- H_2O_2 : 797,89 mmol/L (5,3 mL dans 50 mL)
- $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$: 53,96 mmol/L (0,75 g dans 50 mL)

Ces paramètres permettent une dégradation quasi-complète de l’azithromycine en 90 minutes, confirmant l’efficacité du procédé Photo-Fenton dans les conditions expérimentales étudiées.

5.5.7 Recalcul du RQ après la Photo-Fenton

$$\text{MEC} = 0.0033777 \times (1 - 0.9868)$$

$$\text{MEC} = 0.0000446 \text{ mg/L}$$

La concentration mesurée dans l’environnement (MEC) après dégradation par le procédé Photo-Fenton est estimée à 0.0000446 mg/L.

On recalcule un nouveau RQ basé sur la MEC :

$$\text{RQ} = \frac{\text{MEC}}{\text{PNEC}}$$

En appliquant les valeurs :

$$\text{RQ} = \frac{0.0000446}{0.000029}$$

$$\text{RQ} = 1.5379$$

5.5.8 Conclusion

Le calcul du quotient de risque (RQ) met en évidence une réduction significative, passant de 116,48 avant traitement à 1,54 après l’application du procédé Photo-Fenton. Cette amélioration témoigne de l’efficacité partielle du traitement.

Cependant, la valeur du RQ restant supérieure à 1 indique qu’un risque environnemental persiste. Ainsi, bien que le procédé Photo-Fenton soit efficace, il ne permet pas, à lui seul, d’atteindre les objectifs environnementaux fixés.

Il est donc nécessaire de le compléter ou de le remplacer par une technologie plus performante, telle que l’évaporation sous vide, qui offre une capacité d’élimination plus poussée et permettrait de respecter les seuils de sécurité environnementale.

Chapitre 6

Traitement de l’Azithromycine par un évaporateur sous vide partiel

6.1 Introduction

Après les résultats peu satisfaisants obtenus avec le procédé photo-Fenton, il a été nécessaire d’opter pour une méthode de séparation plus poussée, visant un rendement supérieur à 99,9%. Le choix s’est porté sur une solution physique, indépendante de la structure chimique de l’azithromycine. Sa faible volatilité et sa très faible solubilité dans la vapeur d’eau permettent d’envisager un procédé d’évaporation, dans lequel l’eau est récupérée sous forme de distillat propre, tandis que l’azithromycine reste confinée dans le concentrat. Ce mode de séparation, à la fois propre et efficace, permet de diriger le concentrat vers un traitement final adapté, comme l’incinération.

6.2 Simulation du procédé d’évaporation sous Aspen HYSYS

Pour tester l’efficacité du procédé d’évaporation sous vide, une simulation a été réalisée à l’aide du logiciel Aspen HYSYS.

Le flux d’entrée, principalement composé d’eau contenant de l’azithromycine dissoute (à 40 °C), est d’abord chauffé jusqu’à sa température d’ébullition (60°C) sous une pression réduite (environ 0,195 bar), afin de provoquer l’évaporation .

Ce flux est ensuite introduit dans un séparateur de type flash permettant de séparer la phase vapeur de la phase liquide résiduelle (le concentrat contenant l’azithromycine).

L’objectif de cette simulation est d’évaluer la capacité du procédé à concentrer efficacement l’azithromycine, en vérifiant que celle-ci reste intégralement dans la phase liquide et que seule l’eau est éliminée par évaporation.

6.2.1 Données de simulation

The figure displays three screenshots from the HYSYS software interface, illustrating the definition of components for a simulation.

Component List View: Shows the 'Component List - 1 [HYSYS Databanks]' window. It lists two components: H₂O (Pure Component) and AZM* (User Defined Hypothetical). Red arrows point from the text 'EAU' to the H₂O row and from 'Azithromycine définie comme : Composant hypothétique liquide Non volatil Organique' to the AZM* row.

AZM* Component Identification: A dialog box for defining the hypothetical component AZM*. It specifies:

- Component Name: AZM*
- Family / Class: Organic
- Chem Formula: (empty)
- ID Number: 20000
- Group Name: HypoGroup1
- CAS Number: (empty)

AZM* Temperature Dependent Properties: A dialog box for defining the Antoine equation coefficients for AZM*. It shows:

- Temperature Dependent Properties: Vapour Pressure (selected).
- Antoine equation: $\ln(P) = a + b/(T+c) + d*\ln(T) + e*T^f$
- Pressure, P (kPa): (empty)
- Temperature, T (K): (empty)
- Min Temperature [C]: 0.00
- Max Temperature [C]: 200.00
- Antoine Coefficients table:

Coefficient Name	Antoine Coeff
a	-9.90000e+01
b	0.00000e-01
c	0.00000e-01
d	0.00000e-01
e	0.00000e-01
f	0.00000e-01
g	0.00000e-01
h	0.00000e-01
i	0.00000e-01
j	0.00000e-01

Modèle thermodynamique utilisé :

NRTL (Non-Random Two-Liquid)

adapté aux mélanges liquides non idéaux
Contenant l'eau et des composés organiques peu volatils.

The figure shows the 'Fluid Package: Basis-1' dialog box in HYSYS. The 'Set Up' tab is active, showing the 'Property Package Selection' and 'Activity Model Specifications' sections.

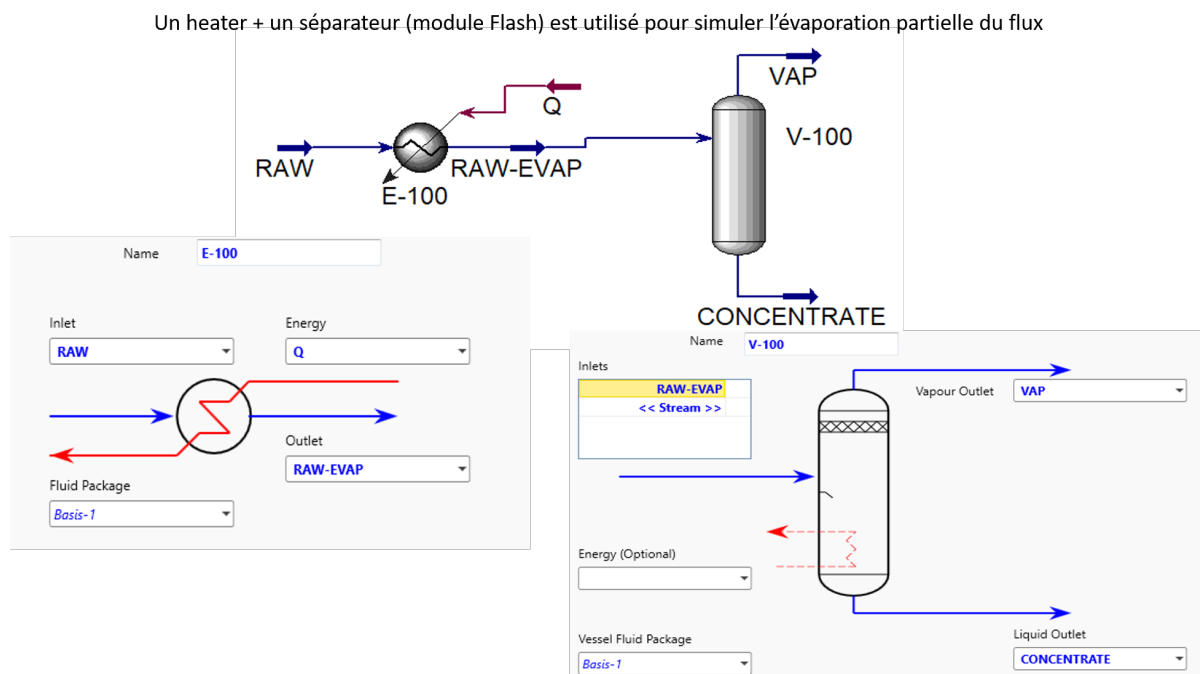
Property Package Selection: A list of property packages is shown. The 'NRTL' package is highlighted with a red box, corresponding to the text 'NRTL (Non-Random Two-Liquid)' and its description.

Activity Model Specifications:

- Vapour Model: Ideal
- Density Method: Costald
- UNIFAC Estimation Temp: 25.0000 C
- Use Poynting Correction: ☒

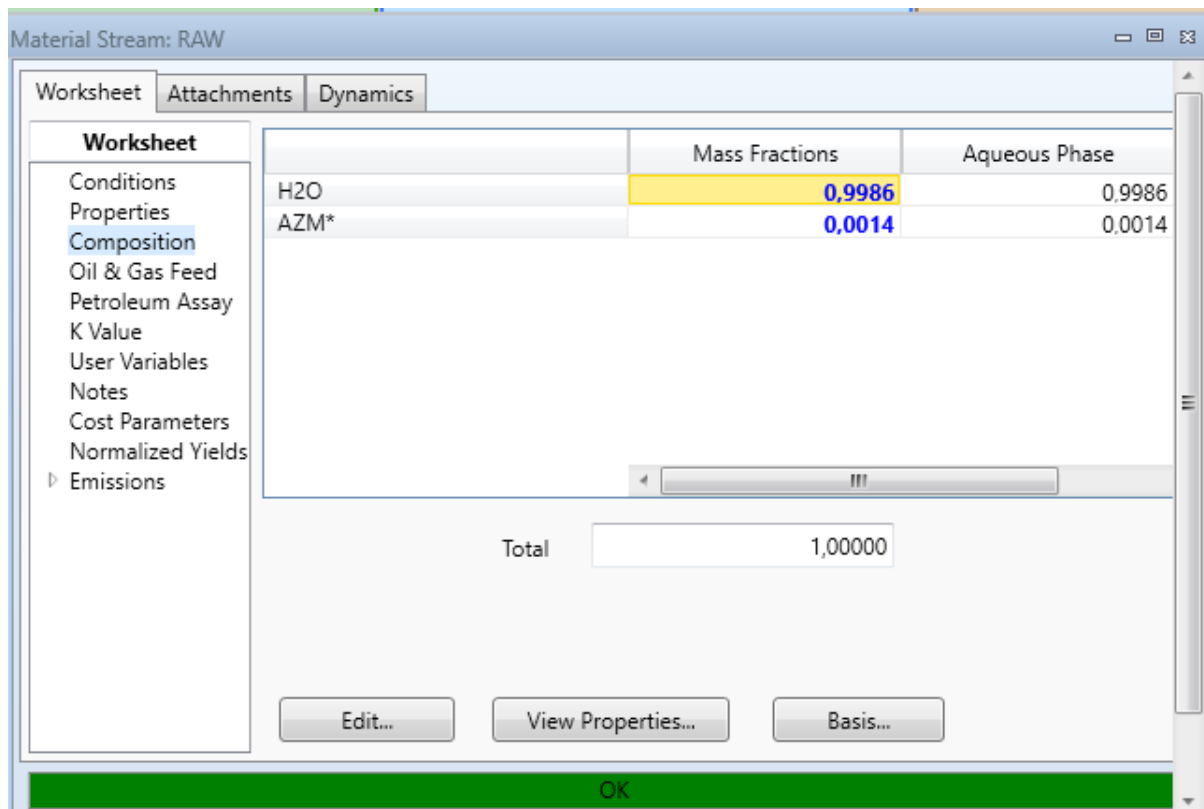
At the bottom, the 'Property Pkg' field shows 'NRTL' and an 'OK' button.

Schéma de simulation (flowsheet) :



Heater: E-100

Design	Rating	Worksheet	Performance	Dynamics
Worksheet				
Conditions	Properties	Composition	PF Specs	
Name	RAW	RAW-EVAP	Q	
Vapour	0,0000	0,9984	<empty>	
Temperature [C]	40,00	60,00	<empty>	
Pressure [kPa]	7,384	19,52	<empty>	
Molar Flow [kgmole/h]	2,213	2,213	<empty>	
Mass Flow [kg/h]	39,93	39,93	<empty>	
Std Ideal Liq Vol Flow [m3/h]	4,000e-002	4,000e-002	<empty>	
Molar Enthalpy [kJ/kgmole]	-2,838e+005	-2,398e+005	<empty>	
Molar Entropy [kJ/kgmole-C]	10,30	142,6	<empty>	
Heat Flow [kJ/h]	-6,281e+005	-5,308e+005	9,735e+004	



Courant d'entrée (Raw) :

- Température : 40 °C
- Débit : 40 L/h
- Composition massique : pour 57.7g d'AZM dans 40l d'eau

$$w_{\text{eau}} = 0,9985575$$

$$w_{\text{AZM}} = 0,0014425$$

Courant de sortie (RAW-VAP):

- Fraction de vapeur : 0,9984/1.
- Température : 60 °C

6.2.2 Résultats de simulation

Separator: V-100

Design	Reactions	Rating	Worksheet	Dynamics
Worksheet				
Conditions	Name	RAW-EVAP	CONCENTRATE	VAP
Properties	Vapour	0,9984	0,0000	1,0000
Composition	Temperature [C]	60,00	60,00	60,00
PF Specs	Pressure [kPa]	19,52	19,52	19,52
	Molar Flow [kgmole/h]	2,213	3,541e-003	2,210
	Mass Flow [kg/h]	39,93	0,1203	39,81
	Std Ideal Liq Vol Flow [m3/h]	4,000e-002	1,116e-004	3,989e-002
	Molar Enthalpy [kJ/kgmole]	-2,398e+005	-3,097e+005	-2,397e+005
	Molar Entropy [kJ/kgmole-C]	142,6	21,42	142,8
	Heat Flow [kJ/h]	-5,308e+005	-1097	-5,297e+005

Material Stream: CONCENTRATE

Worksheet	Attachments	Dynamics
Worksheet		
Conditions	Mass Fractions	Vapour Phase
Properties	H2O	1,0000
Composition	AZM*	0,0000
Oil & Gas Feed		
Petroleum Assay		
K Value		
User Variables		
Notes		
Cost Parameters		
Normalized Yields		
Emissions		

Total 1,00000

OK

compositon final:

- Composition massique du courant vapeur (VAP) :

$$w_{\text{eau}} = 1$$

$$w_{\text{AZM}} = 0$$

- Composition massique du concentrat :

$$w_{\text{eau}} = 0,52$$

$$w_{\text{AZM}} = 0,48$$

- **Volume du concentrat :**

$$V = 0.1116 \text{ l}$$

- **Masse d’eau récupérée :** La vapeur produite lors de l’évaporation ne contient que de l’eau, tandis que l’intégralité de l’azithromycine reste confinée dans le concentrat. Ce concentrat a un volume de 0,1116 L, ce qui représente 0.3 % du volume initial (concentration ciblée).
- **Taux de récupération de l’azithromycine :**

Taux de récupération $\approx 100\%$ dans un concentrat final de 0.116 L

6.2.3 Recalcul du RQ après l’évaporation

$$\text{MEC} = 0.0033777 \times (1 - 1)$$

$$\text{MEC} = 0 \text{ mg/L}$$

On recalcule un nouveau RQ basé sur les MEC

$$\text{RQ} = \frac{\text{MEC}}{\text{PNEC}}$$

En appliquant les valeurs :

$$\text{RQ} = \frac{0}{0.000029}$$

$$\text{RQ} = 0$$

6.2.4 Interprétation des résultats

Le quotient de risque (RQ) calculé est nul, ce qui indique l’absence totale de risque environnemental après traitement. Le procédé d’évaporation sous vide se révèle donc extrêmement efficace et parfaitement adapté à l’élimination de l’azithromycine dans les eaux usées à un niveau sûr pour l’environnement aquatique.

6.3 Mise en œuvre d'un évaporateur sous vide adapté

La simulation a permis de valider le principe du traitement thermique doux sous vide pour réduire le volume d'eau à traiter tout en concentrant l'azm.

Pour passer à une application réelle, le choix s'est porté sur un système industriel capable de reproduire ce fonctionnement de manière automatisée, continue et économe en énergie. Il s'agit d'un évaporateur sous vide à compression mécanique de la vapeur à circulation forcée.

6.3.1 Schéma du système

Le schéma ci-dessous illustre le système retenu pour la mise en œuvre du traitement thermique sous vide de l'azithromycine (AZM).

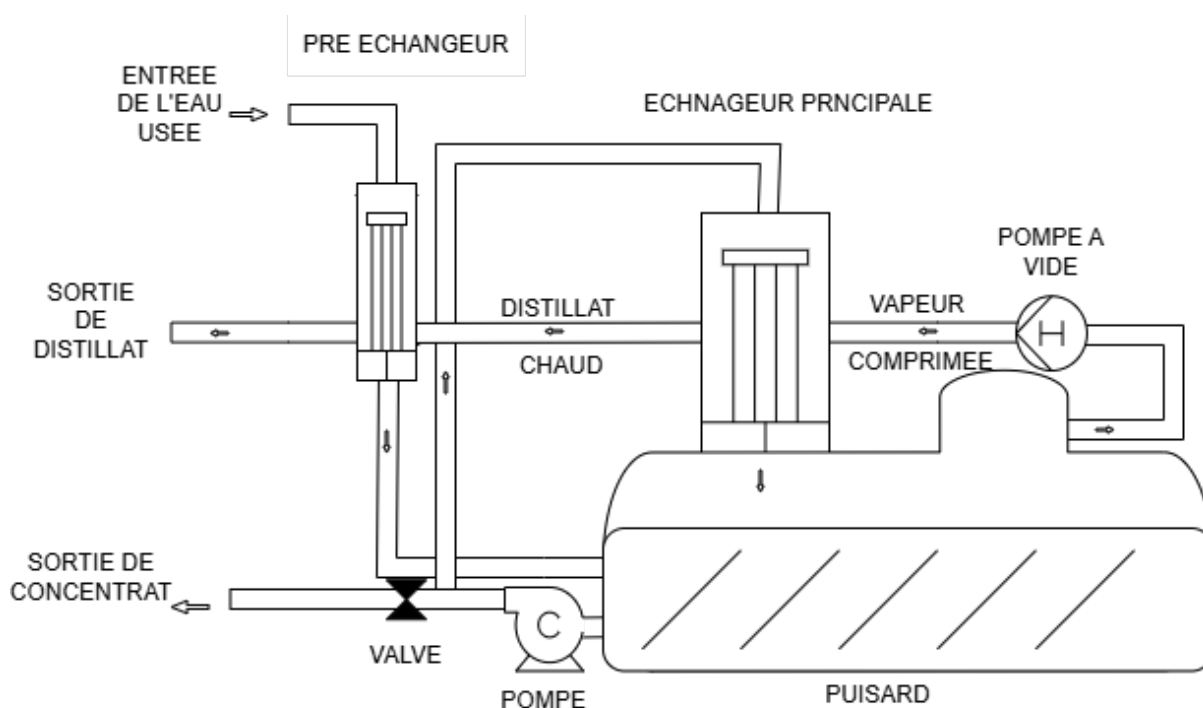


Figure 6.1: Schéma de l'évaporateur sous vide

Fonctionnement détaillé:

- Les effluents contenant l'azithromycine sont introduits dans le système.
- Un échangeur de chaleur (préchauffeur / refroidisseur) permet de récupérer la chaleur du distillat chaud pour préchauffer les eaux usées entrantes de 21°C à 40°C, car la température à laquelle l'azithromycine devient soluble est de 37°. Cette étape est essentielle pour garantir une bonne dissolution de la substance active et assurer le bon déroulement du processus d'évaporation.
- Les eaux préchauffées sont ensuite versées dans le puisard de l'évaporateur.
- Une pompe alimente en continu l'eau usée du puisard vers la partie supérieure de l'échangeur principal (évaporateur/condenseur).
- À partir de ce point, un ruissellement d'eaux usées descend le long des tubes de l'échangeur

et s’évapore. La quantité de vapeur augmente continuellement, ce qui accélère le débit. Ce flux turbulent permet un transfert de chaleur optimal et un effet autonettoyant.

- Toute l’eau usée non évaporée est recueillie à nouveau dans le puisard de l’évaporateur après la séparation physique entre la phase vapeur et la phase liquide dans la cuve de séparation .
- La vapeur, comprimée par la pompe à vide, se condense à l’extérieur des tubes, dans la calandre, en transférant sa chaleur aux eaux usées qui s’évaporent à l’intérieur des tubes.
- Le distillat chaud est ensuite dirigé vers le prééchangeur (préchauffeur / refroidisseur), permettant ainsi le transfert de chaleur vers les eaux usées entrantes.
- La vanne de recyclage, placée sur le circuit de recirculation, joue un rôle important dans la gestion du processus. Elle est contrôlée automatiquement par un système de commande automatisé, piloté par un automate programmable industriel. Ce système surveille en temps réel le débit du fluide dans le puisard. Par exemple, lorsque le débit arrive à un seuil critique (0.3% du débit nominal), la vanne se ferme pour interrompre le recyclage et diriger le flux vers la sortie du concentrat.

6.4 Dimensionnement

6.4.1 Echangeur principal (évaporateur sous vide partiel a film tombant/condenseur)

Le cœur du système repose sur un échangeur thermique a courant croisé , dans lequel la vapeur d’eau comprimée condense à l’extérieur des tubes, en évaporant l’eau usée circulant à l’intérieur. L’objectif est d’assurer le transfert thermique monophasique complet et diphasique partiel nécessaire à l’évaporation de l’eau contaminée à une température de 60 °C sous vide.

Hypothèses de base:

- Débit à traiter et chauffer : $Q=40 \text{ L/h} = \dot{m}_{\text{chauff}} = 40 \text{ kg/h}$
- Débit à évaporer : $39.88 \text{ L/h} = \dot{m}_{\text{évap}} = 39,88 \text{ kg/h}$ (0.11 l pour concentrer le polluant)
- Température d’entrée de l’eau contaminée : $T_{\text{fe}}=40 \text{ }^{\circ}\text{C}$
- Température d’évaporation : $T_{\text{fs}}=60 \text{ }^{\circ}\text{C}$
- Température de la vapeur comprimée : $T_{\text{Ce}}=70 \text{ }^{\circ}\text{C}$
- Température de distillat chaud : $T_{\text{Ce}}=65 \text{ }^{\circ}\text{C}$
- Capacité thermique de l’eau : $C_p = 4,18 \text{ kJ/kg} \cdot ^{\circ}\text{C}$
- Chaleur latente d’évaporation de l’eau à 60 °C : $L_v = 2358.4 \text{ kJ/kg}$
- Dimensions d’un tube : $\varnothing_{\text{ext}} = 19,05 \text{ mm}$, $\varnothing_{\text{int}} = 16,56 \text{ mm}$, $L = 0,86 \text{ m}$
- Espace entre les tubes : $K=1.25$ (espace de 25% autour de chaque tube)
- Recyclage d’eau : 11 fois
- Densité de l’eau à 40°C : $\rho_e = 992.22 \text{ kg/m}^3$

- Viscosité dynamique de l'eau à 40°C : $\mu_e = 0.000653 \text{ Pa} \cdot \text{s}$
- Densité de la vapeur à 60° : $\rho_v = 0.598 \text{ kg/m}^3$
- Viscosité dynamique de la vapeur à 60° : $\mu_v = 1.23 \times 10^{-5} \text{ Pa} \cdot \text{s}$

Calculs thermiques nécessaires au fonctionnement de l'échangeur :

1. Énergie nécessaire pour chauffer l'eau (Échange monophasique)

- Formule :

$$Q_{\text{chauffage}} = \dot{m}_{\text{chauff}} \cdot C_p \cdot \Delta T$$

- Calcul :

$$Q = 40 \cdot 4,18 \cdot (60 - 40) = 3\,344 \text{ kJ/h}$$

2. Énergie nécessaire pour évaporation (Échange diphasique partiel)

- Formule :

$$Q_{\text{évaporation}} = \dot{m}_{\text{evap}} \cdot L_v$$

- Calcul :

$$Q = 39.88 \cdot 2358.4 = 94\,052.992 \text{ kJ/h}$$

3. Énergie totale à fournir par la vapeur comprimée

$$Q_{\text{total}} = 3\,344 + 94\,052.992 = 97\,396.992 \text{ kJ/h}$$

Ce résultat valide la cohérence de la simulation (97 352,34 kJ/h) avec un écart de seulement 0.04%.

4. Puissance thermique (fonctionnement continu sur 1 h)

$$P = \frac{97\,396.992 \cdot 1000}{3600} = 27\,054.72 \text{ W}$$

5. Calcul du gradient de température logarithmique moyen (LMTD)

- T Vapeur comprimée : de 70 °C à 65 °C
- T Eau usée : de 40 °C à 60 °C
- Formule :

$$\Delta T_{\text{lm}} = \frac{\Delta T_1 - \Delta T_2}{\ln \left(\frac{\Delta T_1}{\Delta T_2} \right)}$$

Avec :

$$\Delta T_1 = 70 - 40 = 30 \text{ °C}, \quad \Delta T_2 = 65 - 60 = 5 \text{ °C}$$

Donc :

$$\Delta T_{\text{lm}} = \frac{30 - 5}{\ln \left(\frac{30}{5} \right)} = \frac{10}{\ln(2)} \approx 13,95 \text{ °C}$$

6. Facteur de correction

- Formule :

$$R = \frac{T_{\text{Ce}} - T_{\text{Cs}}}{T_{\text{fs}} - T_{\text{fe}}}$$

$$P = \frac{T_{\text{fs}} - T_{\text{fe}}}{T_{\text{Ce}} - T_{\text{fe}}}$$

$$\Delta T_{\text{corrigé}} = F \cdot \Delta T_{\text{lm}}$$

- Calcul :

$$R = \frac{70 - 65}{60 - 40} = 0.25$$

$$P = \frac{60 - 40}{70 - 40} = 0.66$$

D'après l'abaque du facteur de correction pour un échangeur à écoulement croisé (fluide mixte) présenté en annexe C, et en utilisant les valeurs calculées de R et P , on obtient un facteur de correction $\approx 0,96$

$$\Delta T_{\text{corrigé}} = 0.96 \cdot 13.95 = 13.392$$

7. Coefficient global d'échange thermique U

Le coefficient global d'échange thermique U dépend du type d'échange (condensation, évaporation, convection simple, etc.) ainsi que des matériaux utilisés et des conditions d'écoulement.

- Pour un échange simultané entre **condensation** de vapeur et **évaporation** d'un liquide (comme dans notre cas), les valeurs typiques de U sont comprises entre **1200 et 2000 W/m² · K**.
- Nous retenons ici une valeur conservatrice et couramment utilisée dans les échangeurs industriels :

$$U = 1500 \text{ W/m}^2 \cdot \text{K}$$

8. Surface d'échange thermique nécessaire

- Formule :

$$A = \frac{P}{U \cdot \Delta T_{\text{corrigé}}}$$

- Calcul :

$$A = \frac{27\,054.72}{1500 \cdot 13.392} = 1,34 \text{ m}^2$$

9. Surface d'un tube et nombre de tubes nécessaires

- Formule (tube cylindrique) :

$$A_{\text{tube}} = \pi \cdot D_{\text{ext}} \cdot L = \pi \cdot 0,01905 \cdot 0.86 = 0,051 \text{ m}^2$$

- Nombre de tubes nécessaires :

$$N = \frac{A}{A_{\text{tube}}} = \frac{1,34}{0,051} \approx 26 \text{ tubes}$$

10. Calcul du pas entre les tubes (centre à centre)

- Formule :

$$P = K \cdot D_{\text{ext}}$$

- Calcul :

$$P = 1,25 \cdot 0,01905 = 0,02375 \text{ m} = 23,81 \text{ mm}$$

11. Diamètre du faisceau

- $K_1 = 0,215$ (constante pour une disposition carrée)
- $n_1 = 2,207$ (exposant pour disposition carrée)
- Formule (configuration carrée) :

$$D_{\text{faisceau}} = D_{\text{ext}} \cdot \left(\frac{N}{K_1} \right)^{1/n_1}$$

- Calcul :

$$D_{\text{faisceau}} = 0,01905 \cdot \left(\frac{26}{0,215} \right)^{1/2,207} = 0,01905 \cdot (116,28)^{0,4532} \approx 0,019 \cdot 7,35 = \boxed{0,167 \text{ m}}$$

12. Diamètre de la calandre (On ajoute une marge de 10%)

- Formule (configuration ronde) :

$$D_{\text{calandre}} = D_{\text{faisceau}} \cdot (1 + 0,1)$$

- Calcul :

$$D_{\text{calandre}} = 0,167 \cdot 1,1 = 0,183 \text{ m} = 183 \text{ mm}$$

13. Estimation de la hauteur totale de l'évaporateur

- Formule:

$$L_{\text{total}} = L_{\text{chambre de distribution}} + L_{\text{tubes}} + h_{\text{plaque supérieure}} + h_{\text{plaque inférieure}}$$

- Calcule :

$$L_{\text{total}} = 0,10 + 0,83 + 0,03 + 0,03 = \boxed{0,99 \text{ m}}$$

14. Type d'écoulement

Écoulement de la vapeur à l'intérieur des tubes

1. Débit volumique total :

$$Q = \frac{11 \cdot \dot{m}_{\text{net}}}{3600 \times \rho} = \frac{11 \times 39,88}{3600 \cdot 0,598} = 2,038 \cdot 10^{-3} \text{ m}^3/\text{s}$$

2. Débit par tube :

$$Q_{\text{tube}} = \frac{Q}{N} = \frac{2,038 \cdot 10^{-3}}{26} = 7,837 \cdot 10^{-5} \text{ m}^3/\text{s}$$

3. Section d'un tube :

$$A = \pi \cdot \left(\frac{D}{2}\right)^2 = \pi \cdot \left(\frac{0.01656}{2}\right)^2 = 2.154 \cdot 10^{-4} \text{ m}^2$$

4. Vitesse moyenne de la vapeur :

$$v = \frac{Q_{\text{tube}}}{A} = \frac{7.837 \cdot 10^{-5}}{2.154 \times 10^{-4}} = 36.39 \text{ m/s}$$

5. Nombre de Reynolds :

$$Re = \frac{\rho \cdot v \cdot D}{\mu} = \frac{0.598 \cdot 36.39 \cdot 0.01656}{1.23 \cdot 10^{-5}} \approx \boxed{29\,297}$$

6. Type de Régime à l'intérieur des tubes : Très turbulent

6.4.2 Séparateur intégré (vapeur/liquide)

Il assure la séparation efficace entre la vapeur générée et le concentrat liquide. il permet, grâce à la différence de densité et de phase, de diriger la vapeur vers le compresseur tandis que le liquide résiduel est évacué au puisard, assurant ainsi la continuité du traitement sous vide à 60°C.

Hypothèses de base

- Débit massique de vapeur : $\dot{m}_{\text{évap}} = 39,88 \text{ kg/h} = 0.01108 \text{ kg/s}$
- Vitesse admissible dans la chambre : $v_{\text{adm}} = 0.6 \text{ m/s}$ (généralement)

Calculs

1. Débit volumique de vapeur :

$$Q_v = \frac{\dot{m}}{\rho_v} = \frac{0.01108}{0.598} \approx 0.01853 \text{ m}^3/\text{s}$$

2. Section minimale du séparateur :

$$A = \frac{Q_v}{v_{\text{adm}}} = \frac{0.01853}{0.6} \approx 0.03088 \text{ m}^2$$

3. Diamètre interne du séparateur :

$$D = \sqrt{\frac{4A}{\pi}} = \sqrt{\frac{4 \cdot 0.03088}{\pi}} \approx 0.198 \text{ m}$$

4. Hauteur de séparation gravitaire :

$$H = 0.5 \text{ m}$$

6.4.3 Pré-échangeur:

Le préchauffage de l’eau usée est assuré par un échangeur de plaques à un contre-courant. Ce dispositif permet un transfert thermique monophasique complet, élevant la température de l’effluent de 21 °C à 40°C avant son entrée dans l’évaporateur.

Hypothèses de base

- Débit à traiter : 421.2 L/h = 421.2 kg/h
- Température d’entrée de l’eau usée : 21 °C
- Température de distillat froid : 30 °C
- $A_{\text{plaque}} = 0,042 \text{ m}^2$
- Epaisseur d’un canal : 3.1 mm
- Épaisseur du cadre : 40 mm
- Hauteur du cadre : 470 mm
- Largeur du cadre : 200 mm

Calculs thermiques nécessaires au fonctionnement de l’échangeur

- Coefficient global d’échange thermique U: 400 W/m² · K
- Puissance thermique : 9 292 W
- Gradient de température logarithmique (LMTD) : 16,37 °C
- Surface d’échange : 1.42 m²
- Nombre de plaques :

$$N_{\text{canaux}} = \frac{1,42}{0,042} \approx 33,8 \Rightarrow \boxed{34 \text{ canaux actifs}} \Rightarrow \boxed{35 \text{ plaques (34 + 1)}}$$

- Épaisseur du paquet (le 1 represente 1mm de la plaque exterieure)

$$PP = N_{\text{canaux}} \cdot 3,1 + 1 = 106.4 \text{ mm}$$

- la longueur totale de l’échangeur :

$$H = 106.4 + 40 + 40 = 186.4 \text{ mm}$$

6.4.4 Volume du puisard parallélépipédique

Le puisard est conçu pour contenir un volume total de **800 L** (soit $0,8 \text{ m}^3$), correspondant à l'eau à traiter avec 11 cycles de recirculation. Sa géométrie est de type parallélépipédique (réservoir rectangulaire).

Dimensions retenues :

- Longueur : $L = 0,99 \text{ m}$
- Largeur : $l = 0,9 \text{ m}$
- Hauteur : $H = 0,9 \text{ m}$
- Volume : $V = 800 \text{ L}$

6.4.5 Compresseur Roots :

Le groupe de compresseur de type Roots est choisi pour assurer deux fonctions essentielles dans le système :

Fonction pompe à vide : abaisse la pression dans l'évaporateur jusqu'à $0,19 \text{ bar}$, créant ainsi les conditions nécessaires à l'évaporation sous vide.

Fonction compresseur de vapeur : permet de recomprimer la vapeur d'eau produite jusqu'à 1 bar , ce qui élève sa température à environ 70°C , qui peut traiter un débit de vapeur d'environ 40L/h ou plus, correspondant à la quantité d'eau évaporée. favorisant ainsi le transfert thermique dans le condenseur.

Calcul de la puissance pour un compresseur Roots à vapeur

- formule :

$$P = \dot{m} \times C_p \times \Delta T$$

où :

- P : puissance thermique (en kW)
- $\dot{m}$: débit massique de vapeur (en kg/s)
- C_p : chaleur spécifique de la vapeur d'eau (en $\text{kJ/kg} \cdot \text{K}$), approximativement $C_p = 2,0$
- ΔT : élévation de température (en K ou $^\circ\text{C}$)

- calcul :

$$\dot{m} = \frac{39.88 \text{ kg/h}}{3600} = 0.0111 \text{ kg/s}$$

$$C_p = 2.0 \text{ kJ}/(\text{kg K})$$

$$\Delta T = 70 - 60 = 10^\circ\text{C}$$

$$P = 0.0111 \times 2.0 \times 10 = \boxed{0.222 \text{ kW}}$$

Correction par le rendement

En tenant compte d’un rendement mécanique estimé à $\eta = 60\%$, la puissance électrique réelle est :

$$P_{\text{élec}} = \frac{P}{\eta} = \frac{0.222}{0.6} = \boxed{0.37 \text{ kW}}$$

6.4.6 Pompe centrifuge d’alimentation / recirculation

Une pompe centrifuge hygiénique est utilisée pour :

- L’alimentation de l’évaporateur en effluent à partir du puisard.
- La recirculation continue du fluide afin de former un film mince sur les parois internes de l’échangeur.

Elle est dimensionnée pour assurer un débit de recirculation de 40 L/h, permettant:

- Un transfert thermique efficace,
- Une évaporation instantanée,

6.4.7 Intégration du dispositif dans une armoire technique

Afin d’assurer la sécurité, la compacité et la maintenance aisée du système d’évaporation, l’ensemble des composants est intégré dans une armoire technique fermée, ventilée et sécurisée. Cette armoire permet de regrouper tous les éléments du système dans un espace optimisé .

Afin d’assurer la sécurité, la compacité et la maintenance aisée du système d’évaporation, l’ensemble des composants est intégré dans une armoire technique fermée, ventilée et sécurisée. Cette armoire permet de regrouper tous les éléments du système dans un espace optimisé, tout en respectant les contraintes d’accessibilité et de protection.

6.4.8 Fiche technique

Tableau 6.1: Résumé des dimensions et caractéristiques principales

Équipement	Élément	Valeur	Unité
Évaporateur	Surface d’échange requise	1.34	m ²
	Nombre de tubes	26	-
	Diamètre extérieur du tube	19.05	mm
	Diamètre intérieur du tube	16.56	mm
	Longueur d’un tube	0.86	m
	Diamètre faisceau tubulaire	167	mm
	Diamètre calandre	183	mm
	L chambre de distribution	0.10	m
	L plaque supérieure / inférieur	0.03	m
	Hauteur totale de l’évaporateur	0.99	m
Séparateur	Diamètre interne	198	mm
	Hauteur de séparation gravitaire	0.5	m
Pré-échangeur	Hauteur du cadre	470	mm
	Largeur du cadre	200	mm
	Épaisseur du cadre	40	mm
	Épaisseur d’un canal	3.1	mm
	Surface d’une plaque	0.042	m ²
	Surface d’échange requise	1.42	m ²
	Nombre de plaques	35	-
	Épaisseur du paquet d’échangeur	106.4	mm
	Épaisseur totale	186.4	mm
Puisard	Volume total	800	L
	Dimensions (L × l × h)	0.99 × 0.9 × 0.9	m
Compresseur Roots	Capacité d’évaporation	39.88	L/h
	Puissance minimale	0.37	KW
Pompe centrifuge	Débit recirculation	40	L/h

6.5 Etude financière

6.5.1 Les Coûts d'Investissement

Tableau 6.2: Coûts liés à l'évaporateur sous Vide

N°	Désignation	Unité	Prix unitaire (DZD)	Total (DZD)
	Équipements principaux			
A	Puisard	pc	800 000,00	800 000,00
	Évaporateur (Film Tombant)	pc	4 000 000,00	4 000 000,00
	Séparateur + Démister	pc	300 000,00	300 000,00
	Échangeur à plaques	pc	1 800 000,00	1 800 000,00
	Compresseur Roots	pc	500 000,00	500 000,00
	Pompe Centrifuge	pc	350 000,00	350 000,00
Total				7 750 000,00
B	Conception technique	pc	1 400 000,00	1 400 000,00
Total				1 400 000,00
	Accessoires techniques			
C	Automate (PLC)	pc	800 000,00	800 000,00
	Capteurs	pc	150 000,00	300 000,00
	Ecran HMI	pc	1 000 000,00	1 000 000,00
	Tuyauterie inox	m	80 000,00	800 000,00
	Vannes	pc	50 000,00	100 000,00
	Châssis	pc	200 000,00	200 000,00
	Armoire électrique	pc	600 000,00	600 000,00
	Transport	kg	647 500,00	647 500,00
Total				4 447 500,00
Total Général				13 597 500,00

Tableau 6.3: Autres coûts d’investissement

N°	Désignation	Unité	Prix unitaire (DZD)	Total (DZD)
D	Construction civile (3 m ²)	lot	500 000,00	500 000,00
	Aménagement (sol, isolation...)	lot	500 000,00	500 000,00
	Sécurité (incendie, éclairage)	lot	300 000,	300 000,00
	Personnel technique	pers	1 155 000,00	1 155 000,00
	Mise en service et tests	lot	600 000,00	600 000,00
Total Autres Coûts				3 055 000,00
Investissement Global				16 652 500,00

6.5.2 Les Charges Annuelles

Tableau 6.4: Charges Annuelles

Désignation	Période	Montant (DZD)
Coûts énergétiques	annuel	20 000,00
Maintenance	annuel	647 500,00
Main-d’oeuvre	annuel	60 000,00
Coûts d’incinération	annuel	50 000,00
Total Charges Annuelles		777 500,00

Cette étude financière présenté ci-dessus montre un investissement global estimé à 16 652 500 DZD, incluant les équipements principaux, les accessoires techniques, la conception, les travaux de génie civil, ainsi que les coûts associés à la mise en service et aux essais.

Les charges annuelles de fonctionnement du procédé sont relativement modérées (777 500 DZD/an), et sont dominées par les frais de maintenance. Ce poste de dépense est cohérent avec les exigences d’un procédé thermomécanique en environnement corrosif ou exigeant.

Il est essentiel de souligner que ce projet ne génère pas une valeur économique directe ni des retours financiers immédiats. Son objectif n’est pas d’ordre lucratif, mais environnemental et réglementaire. Il vise principalement à garantir la conformité avec les exigences environnementales locales et internationales, notamment celles relatives à la gestion des effluents industriels contenant des principes actifs pharmaceutiques (API), potentiellement dangereux pour la santé publique et les écosystèmes.

En effet, à travers ce projet, l’entreprise s’inscrit dans une démarche de responsabilité sociétale (RSE) et de prévention de la pollution à la source. La mise en place de ce procédé permettrait non seulement de réduire les risques liés à la dissémination des antibiotiques et à l’antibiorésistance, mais également de se conformer aux futures évolutions réglementaires (ex. : normes européennes ou exigences de l’OMS).

Ainsi, même si le projet n’apporte pas une rentabilité économique immédiate, il représente un investissement stratégique de long terme, nécessaire à la durabilité des activités industrielles et à la préservation de l’environnement. Il contribue également à renforcer l’image de marque de l’entreprise en tant qu’acteur industriel engagé et conforme aux bonnes pratiques internationales.

6.5.3 Business Model Canvas (BMC)

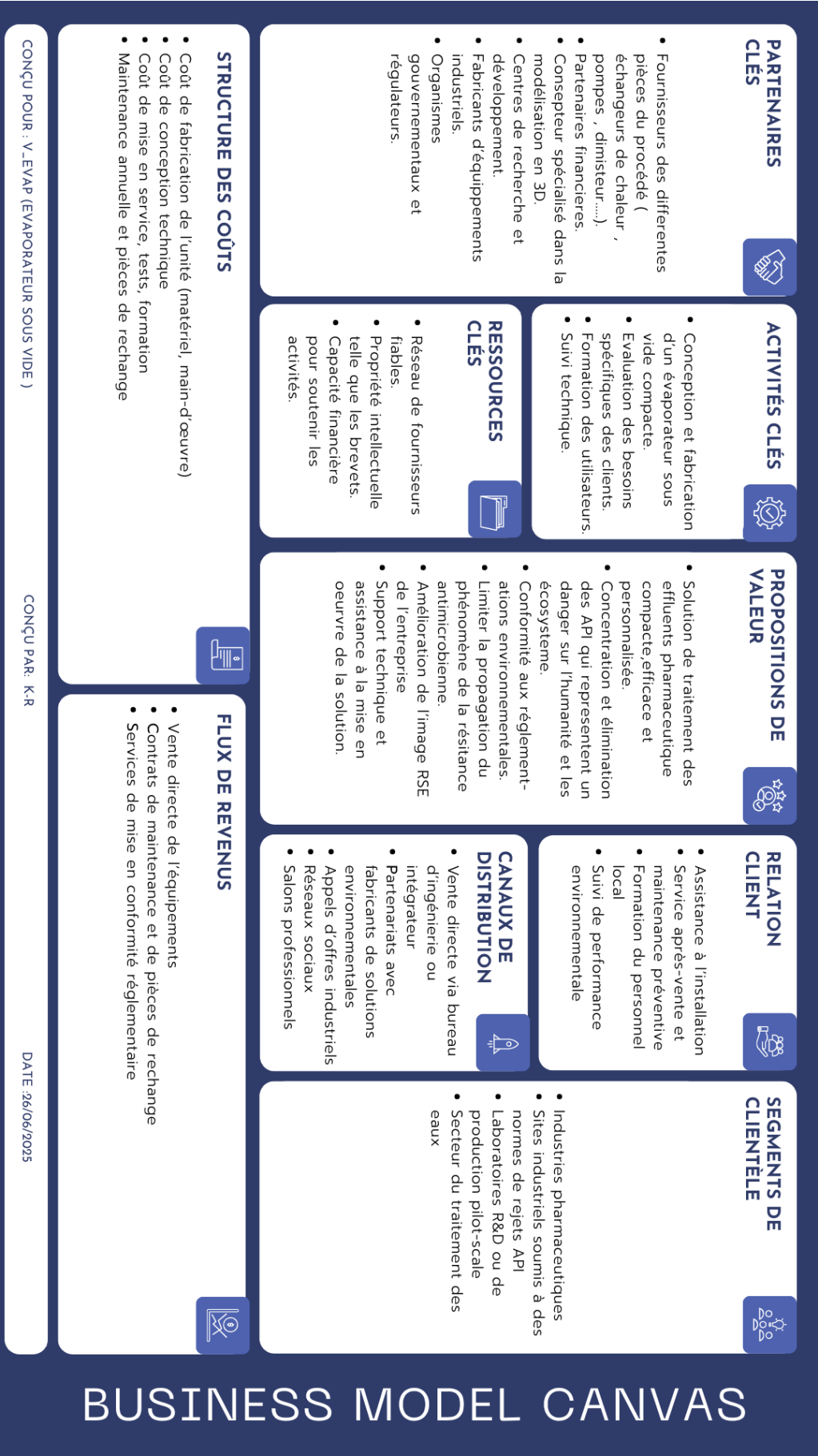


Figure 6.2: Business Model Canvas

Conclusion et perspectives

À l'issue de ce travail, nous avons pu traiter une problématique environnementale à la fois actuelle et préoccupante : la présence persistante de résidus pharmaceutiques, en particulier l'azithromycine, dans les milieux aquatiques. Cet antibiotique, issu de la famille des macrolides, se distingue non seulement par sa forte stabilité chimique, mais aussi par son impact potentiel sur la résistance antimicrobienne, faisant de lui un polluant prioritaire selon plusieurs agences sanitaires.

Dans une première partie, notre étude s'est appuyée sur des données industrielles issues du site de production de Pfizer Algérie, afin de quantifier les pertes de principe actif (API) rejetées dans les eaux usées et d'évaluer leur impact environnemental par la méthode de l'évaluation du risque environnemental (ERA). Les calculs ont révélé un quotient de risque initial (RQ) de l'azithromycine de 116,48, largement supérieur au seuil critique de 1, traduisant ainsi un niveau de risque élevé pour l'écosystème aquatique.

Dans un second temps, nous avons exploré deux procédés de traitement avancé dans l'objectif de réduire la charge polluante de ces effluents :

- Le procédé Photo-Fenton, fondé sur l'oxydation par radicaux hydroxyles générés in situ.
- L'évaporation sous vide partiel, permettant la concentration de l'azithromycine dans un petit volume.

Les résultats obtenus ont démontré que le procédé Photo-Fenton, optimisé avec des concentrations de $797.89 \text{ mmol L}^{-1}$ en H_2O_2 et $53.96 \text{ mmol L}^{-1}$ en Fe^{2+} , permet d'atteindre un rendement de dégradation de 98.68 %, qui est bien plus meilleur que celui trouvé par l'étude de référence. Cette méthode a permis de diminuer le quotient de risque de manière significative, en le faisant passer de 116,48 à 1,54, bien qu'il demeure légèrement au-dessus du seuil critique.

L'évaporation sous vide partiel, simulée par Aspen HYSYS, s'est révélée une solution plus performante, avec un RQ nul, bien en dessous du seuil critique, garantissant ainsi un rejet conforme aux normes environnementales. Ce procédé a ensuite été intégré dans une application réelle, avec le choix d'un système industriel complet. Chaque composant du système a été dimensionné précisément : évaporateur sous vide partiel à film tombant, séparateur vapeur/liquide, pré-échangeur à plaques, puisard, compresseur Roots et pompe de recirculation. Cette démarche a permis d'évaluer la faisabilité technique du procédé à l'échelle industrielle.

Une étude technico-économique détaillée a également été menée. Elle a permis de dimensionner le procédé et d'estimer les coûts associés. Bien que ce projet ne génère pas de profits immédiats, il répond à des objectifs environnementaux et réglementaires. Il vise à limiter la pollution par les API, prévenir l'antibiorésistance, et assurer la conformité aux normes locales et internationales. Ce projet s'inscrit dans une démarche de responsabilité sociétale (RSE) et constitue un investissement stratégique à long terme pour la durabilité industrielle et la valorisation de l'image de l'entreprise.

Dans la continuité de cette étude, plusieurs pistes d'amélioration peuvent être envisagées. Il serait notamment pertinent de :

- Tester l'efficacité du procédé d'évaporation sous vide partiel à l'échelle laboratoire afin de valider les résultats obtenus par simulation, puis à l'échelle pilote réelle.

- Étendre l'analyse à d'autres principes actifs présents dans les effluents pharmaceutiques, en particulier la trimébutine (API du DEBRIDAT®).
- Évaluer le couplage du Photo-Fenton avec l'ozonation pour potentialiser l'oxydation totale des polluants et atteindre une dégradation complète des composés cibles.
- Appliquer l'évaporateur sous vide partiel à une gamme plus large de substances pharmaceutiques, et non uniquement à l'azithromycine, afin d'évaluer son efficacité et sa polyvalence sur différents types de polluants.

Bibliographie

- [1] Yunlong Luo, Wenshan Guo, Huu Hao Ngo, Long Duc Nghiem, Faisal Ibney Hai. A review on the occurrence of micropollutants in the aquatic environment and their fate and removal during wastewater treatment, 2014.
- [2] FARRE, Marinella, KANTIANI, Lina, PETROVIC, Mira, PEREZ, Sandra, BARCELO, Damià. Achievements and future trends in the analysis of emerging organic contaminants in environmental samples by mass spectrometry and bioanalytical techniques, *Journal of Chromatography A*, 2012.
- [3] Petrovic M, de Alda MJL, Diaz-Cruz S, Postigo C, Radjenovic J, Gros M, et al. Fate and removal of pharmaceuticals and illicit drugs in conventional and membrane bioreactor wastewater treatment plants and by riverbank filtration, 2009.
- [4] Jelic A, Gros M, Petrović M, Ginebreda A, Barceló D. Occurrence and Elimination of Pharmaceuticals During Conventional Wastewater Treatment, In: Guasch H, Ginebreda A, Geiszinger A, editors. *Emerging and Priority Pollutants in Rivers*, Berlin: Springer, 2012.
- [5] Kasprzyk-Hordern B, Dinsdale RM, Guwy AJ. The removal of pharmaceuticals, personal care products, endocrine disruptors and illicit drugs during wastewater treatment and its impact on the quality of receiving waters, *Water Res*, 2009.
- [6] Pal A, Gin KYH, Lin AYC, Reinhard M. Impacts of emerging organic contaminants on freshwater resources: review of recent occurrences, sources, fate and effects, *Sci Total Environ*, 2010.
- [7] Gros M, Petrović M, Barcelo D. Wastewater treatment plants as a pathway for aquatic contamination by pharmaceuticals in the Ebro river basin (northeast Spain), *Environ Toxicol Chem*, 2007.
- [8] Gómez MJ, Herrera S, Solé D, García-Calvo E, Fernández-Alba AR. Spatio-temporal evaluation of organic contaminants and their transformation products along a river basin affected by urban, agricultural and industrial pollution, *Sci Total Environ*, 2012.
- [9] Al-Rifai JH, Gabelish CL, Schäfer AI. Occurrence of pharmaceutically active and nonsteroidal estrogenic compounds in three different wastewater recycling schemes in Australia, *Chemosphere*, 2007.
- [10] Loos R, Locoro G, Comero S, Contini S, Schwesig D, Werres F, et al. Pan-European survey on the occurrence of selected polar organic persistent pollutants in ground water, *Water Res*, 2010.
- [11] Vulliet E, Cren-Olivé C. Screening of pharmaceuticals and hormones at the regional scale, in surface and groundwaters intended to human consumption, *Environ Pollut*, 2011.

- [12] Vulliet E, Cren-Olivé C, Grenier-Loustalot M-F. Occurrence of pharmaceuticals and hormones in drinking water treated from surface waters, *Environmental Chemistry Letters*, 2011.
- [13] Benotti MJ, Trenholm RA, Vanderford BJ, Holady JC, Stanford BD, Snyder SA. Pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in US drinking water, *Environ Sci Technol*, 2008.
- [14] Bolong N, Ismail AF, Salim MR, Matsuura T. A review of the effects of emerging contaminants in wastewater and options for their removal, *Desalination*, 2009.
- [15] Fent K, Weston AA, Carminada D. Ecotoxicology of human pharmaceuticals, *Aquat Toxicol*, 2006.
- [16] Pruden A, Pei R, Storteboom H, Carlson KH. Antibiotic resistance genes as emerging contaminants: Studies in Northern Colorado, *Environ Sci Technol*, 2006.
- [17] Urquhart L. Top companies and drugs by sales in 2021, *Nat Rev Drug Discov*, 2022.
- [18] Bilal M, Mehmood S, Rasheed T, Iqbal HM. Antibiotics traces in the aquatic environment: Persistence and adverse environmental impact, *Curr Opin Environ Sci Health*, 2020.
- [19] Samal K, Mahapatra S, Ali MH. Pharmaceutical wastewater as Emerging Contaminants (EC): Treatment technologies, impact on environment and human health, *Energy Nexus*, 2022.
- [20] Aus der Beek T, Weber FA, Bergmann A, Hickmann S, Ebert I, Hein A, Küster A. Pharmaceuticals in the environment—Global occurrences and perspectives, *Environ Toxicol Chem*, 2016.
- [21] Chaturvedi P, Shukla P, Giri BS, Chowdhary P, Chandra R, Gupta P, Pandey A. Prevalence and hazardous impact of pharmaceutical and personal care products and antibiotics in environment: A review on emerging contaminants, *Environ Res*, 2021.
- [22] Boxall AB, Wilkinson JL, Bouzas-Monroy A. Medicating nature: Are human-use pharmaceuticals poisoning the environment?, *One Earth*, 2022.
- [23] Wang H, Xi H, Xu L, Jin M, Zhao W, Liu H. Ecotoxicological effects, environmental fate and risks of pharmaceutical and personal care products in the aquatic environment, *Sci Total Environ*, 2021.
- [24] Wilkinson JL, Boxall AB, Kolpin DW, Leung KM, Lai RW, Galbán-Malagón C, Adell AD, Mondon J, Metian M, Marchant RA, et al. Pharmaceutical pollution of the world's rivers, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022.
- [25] Hawash HB, Moneer AA, Galhoum AA, Elgarahy AM, Mohamed WA, Samy M, El-Seedi HR, Gaballah MS, Mubarak MF, Attia NF. Occurrence and spatial distribution of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in the aquatic environment, their characteristics, and adopted legislations, *J Water Process Eng*, 2023.
- [26] Puri M, Gandhi K, Kumar MS. Emerging environmental contaminants: A global perspective on policies and regulations, *J Environ Manag*, 2023.
- [27] Bound J, Voulvoulis N. Household Disposal of Pharmaceuticals as a Pathway for Aquatic Contamination in the United Kingdom, *Environmental Health Perspectives*, 2005.
- [28] Ort C, Lawrence M, Reungoat J, Eaglesham G, Carter S. Determining the fraction of pharmaceutical residues in wastewater originating from a hospital, *Water Research*, 2010.

- [29] ANP (Académie Nationale de Pharmacie). Médicaments et environnement [En ligne], 2008. <https://www.acadpharm.org>.
- [30] Buxton H, Kolpin D. Pharmaceuticals, Hormones, and Other Organic Wastewater Contaminants in U.S. Streams, *Water Encyclopedia*, 2005.
- [31] Jones O, Lester J, Voulvoulis N. Pharmaceuticals: a threat to drinking water?, *Trends in Biotechnology*, 2005.
- [32] Alatrache A, Laoufi N, Pons N, Van Deik J. Tylosin abatement in water by photocatalytic process, *Water Science Technology*, 2010.
- [33] Webb S, Ternes T, Gibert M, Olejniczak K. Indirect human exposure to pharmaceuticals via drinking water, *Toxicology Letters*, 2003.
- [34] Romestaing C. Pharmaceutical residues in the environment: Presence, fate and impacts on ecosystems, 2006.
- [35] Heberer T. Occurrence, fate and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data, *Toxicology Letters*, 2002.
- [36] Zuccato E, Castiglioni S, Fanelli R. Identification of the pharmaceuticals for human use contaminating the Italian aquatic environment, *Journal of Hazardous Materials*, 2005.
- [37] Garric J. Chercheur Laboratoire d'Ecotoxicologie du Cemagref de Lyon, Entretien du 1er décembre 2005.
- [38] Derksen JGM, Rijs GBJ, Jongbloed RH. Diffuse Pollution of surface water by pharmaceutical products, *Water Science and Technology*, 2004.
- [39] Garric J, Ferrari B. Les substances pharmaceutiques dans les écosystèmes aquatiques : présence, comportement et impact, *Techniques Sciences et Méthodes*, 2004.
- [40] Tauxe-Wuersch A, De Alencastro LF, Grandjean D, Tarradellas J. Occurrence of several acidic drugs in sewage treatment plants in Switzerland and risk assessment, *Water Research*, 2005.
- [41] Hirsch R, Ternes T, Haberer K, Kratz KL. Occurrence of antibiotics in the aquatic environment, *The Science of The Total Environment*, 1999.
- [42] Jorgensen SE, Halling-Sorensen B. Drugs in the environment, *Chemosphere*, 2000.
- [43] Sadikalay S. Influence des rejets humains et animaux sur la diffusion de l'antibiorésistance à l'homme, aux animaux et à l'environnement en Guadeloupe, Thèse de doctorat, Université des Antilles, 2018.
- [44] Lotfi AHJYAGE D. L'antibiothérapie pédiatrique, Thèse soutenue le 3 Juillet 1998.
- [45] Bellanger Hélène DM. Étude des prescriptions d'antibiotiques pour infections respiratoires aiguës dans les ordonnances de sortie aux urgences pédiatriques, 2010.
- [46] PharmaÉtudes. Macrolides et apparentés, (s.d.). <http://www.pharmaetudes.com>.
- [47] Turret DJ. L'azithromycine, un antibiotique à part, *Annales de Biologie Clinique*, 2008.
- [48] Sigma-Aldrich. 117772-70-0. Product Search, (n.d.). <https://www.sigmaaldrich.com>.
- [49] Montiel A. Eau de Paris, Direction Qualité Environnement Paris, Entretien du 28 octobre 2005.
- [50] Guimbault C. La mucoviscidose : traitements actuels et perspectives thérapeutiques,

- ResearchGate, 2016.
- [51] ResearchGate. La mucoviscidose : traitements actuels et perspectives thérapeutiques, (2016). <https://www.researchgate.net>.
 - [52] PharmaÉtudes. Macrolides et apparentés, (s.d.). <http://www.pharmaetudes.com>.
 - [53] Institut National des Sciences de l'Univers (INSU). Antibiorésistance et environnement : l'approche des sciences de la Terre, CNRS, 2021. <https://www.insu.cnrs.fr>.
 - [54] Murray CJL, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: A systematic analysis, The Lancet, 2022. <https://www.thelancet.com>.
 - [55] CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) / SWP (Safety Working Party). Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use, European Medicines Evaluation Agency (EMA), 2005.
 - [56] Rabiet M. Thèse au Laboratoire Hydrosiences Montpellier, Montpellier, 2005.
 - [57] Castiglioni S, Fanelli R, Calamari D, Bagnati R, Zuccato E. Methodological approaches for studying pharmaceuticals in the environment by comparing predicted and measured concentrations in River Po, Italy, Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2004.
 - [58] Gomez H. Analyse des risques - Qualité des Eaux - Santé et Environnement, Faculté de Pharmacie de Montpellier, 2005.
 - [59] Glaze WH, Kang JW, Aieta EM. Ozone-Hydrogen peroxide systems for control of organics in municipal water supplies, Proceedings of the 2nd International Conference on the Role of Ozone in Water and Wastewater Treatment, Edmonton, Alberta, 1987.
 - [60] Goi A. Advanced Oxidation Processes for Water Purification and Soil Remediation, PhD Thesis, Tallinn University of Technology, 2005.
 - [61] Weast RC, Asté MJ, Beyer WH. CRC handbook of chemistry and physics, Boca Raton, FL: CRC Press, 1985.
 - [62] Andreozzi R, Caprio V, Insola A, Marotta R. Advanced oxidation processes (AOP) for water purification and recovery, Catalysis Today, 1999.
 - [63] Edelaoui M. Contribution à l'étude de dégradation in situ des pesticides par procédés d'oxydation avancés faisant intervenir le fer : Application aux herbicides phénylurées, Thèse de doctorat, Université de Marne-La-Vallée, 2004.
 - [64] Flotron V. La réaction de Fenton comme procédé de réhabilitation dans le traitement des eaux : application à la dégradation des hydrocarbures aromatiques polycycliques dans les eaux et les boues résiduelles, Thèse de doctorat, Institut National Agronomique Paris-Grignon, 2004.
 - [65] Wink DA, Wink CB, Nims RW, Ford PC. Oxidizing intermediates generated in the Fenton reagent: Kinetic arguments against the intermediacy of the hydroxyl radical, Environmental Health Perspectives, 1994.
 - [66] Durr-E-Shahwar, Yasar A, Yousaf S. Solar assisted photo-Fenton for cost-effective degradation of textile effluents in comparison to AOPs, Global NEST Journal, 2012.
 - [67] Chen G, Hoag GE, Chedda P, Nadim F, Woody BA, Dobbs GM. The mechanism and applicability of in situ oxidation of trichloroethylene with Fenton's reagent, Journal of Hazardous Materials, 2001.
 - [68] Chergui S. Dégradation des colorants textiles par procédés d'oxydation avancée basés

- sur la réaction de Fenton : Application à la dépollution des rejets industriels, Mémoire de doctorat, Université Saad Dahlab, Blida et Université Paris-Est, 2010.
- [69] Hong A, Zappi ME, Kuo CH, Hill DO. Modelling the kinetics of illuminated and dark advanced oxidation processes, *ASCE Journal Environmental Engineering*, 1996.
- [70] Enviolet. Processus Photo-Fenton, (s.d.). <https://www.enviolet.com>.
- [71] Kang SF, Liao CH, Hung HP. Peroxidation treatment of dye manufacturing wastewaters in the presence of ultraviolet light and ferrous ions, *Journal of Hazardous Materials*, 1999.
- [72] Malato S. Decontamination and disinfection of water by solar photocatalysis, *Catalysis Today*, 2009.
- [73] Hamed MAR, et al. Radiant remedies – Maximizing wastewater treatment efficiency with optimized Photo-Fenton techniques, *Journal of Ecological Engineering*, 2024.
- [74] Enviolet. Oxydation UV / Réaction Photo-Fenton, (s.d.). <https://www.enviolet.com>.
- [75] Ineris. Document d'orientation pour l'évaluation du risque chimique pour les écosystèmes : Impact local des activités humaines sur les milieux naturels et la biodiversité, Ineris-181045-831166-v1.0, 2022.
- [76] Welch SA, Moe SJ, Sharikabad MN, Tollefsen KE, Olsen K, Grung M. Predicting Environmental Risks of Pharmaceuticals from Wholesale Data: An Example from Norway, *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2023.
- [77] Jaramillo-Baquero M, Zúñiga-Benítez H, Peñuela GA. Use of Photo-Fenton for Macrolide Antibiotic Azithromycin Removal, *Acta Periodica Technologica*, 2020.
- [78] FDA (U.S. Food and Drug Administration). Guidance for Industry: Environmental Assessment of Human Drug and Biologics Applications, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) and Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), U.S. Department of Health and Human Services, July 1998. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/70805/download>.

Annexes

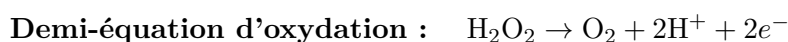
Annexe A: Titrage de la solution de peroxyde d'hydrogène H_2O_2 par le permanganate de potassium KMnO_4

Cette technique de dosage basée sur l'oxydation par l'ion MnO_4^- porte le nom de manganimétrie. Elle est utilisée pour déterminer la concentration d'une solution de peroxyde d'hydrogène H_2O_2 .

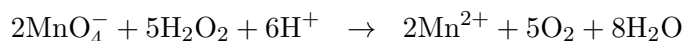
Le titrage est repéré par l'apparition d'une teinte rose persistante, indiquant l'excès de permanganate et donc l'atteinte de l'équivalence.

→ Réaction et équation bilan du dosage :

En milieu acide, les ions permanganate MnO_4^- réagissent avec le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 selon une réaction d'oxydoréduction.



En combinant les deux demi-équations selon la méthode des électrons échangés, on obtient l'équation bilan suivante :



Les ions permanganate (MnO_4^-), de couleur violette, sont réduits en ions manganèse (Mn^{2+}), incolores, en présence de peroxyde d'hydrogène. Tant que ce dernier est présent, la solution reste incolore. L'apparition d'une teinte violette indique que tout le peroxyde d'hydrogène a été consommé et qu'un excès d'ions permanganate subsiste : l'équivalence est alors atteinte.

→ Dilution de l'eau oxygénée

Une dilution à 100 fois est effectuée à partir de la solution commerciale de H_2O_2 à 30 %.

→ Dosage de l'eau oxygénée :

1. Introduire dans un bécher la solution à titrer :
 - 5 mL d'eau oxygénée préalablement diluée 100 fois ;
 - 2 mL d'acide sulfurique à 1 N pour acidifier le milieu ;
 - 10 mL d'eau distillée.
2. Remplir une burette avec une solution aqueuse violette de permanganate de potassium de concentration connue : $2,0 \times 10^{-2}$ mol/L.
3. Verser lentement la solution de permanganate dans le bécher tout en agitant, jusqu'à l'apparition d'une légère coloration rose-violacée persistante (signe de l'équivalence).
4. Répéter le titrage deux à trois fois pour garantir la reproductibilité des résultats.
5. Noter le volume équivalent lu sur la burette.

Tableau A.1: Volumes équivalents obtenus lors du titrage

N°Essai	Volume équivalent lu (mL)
Essai 1	7,40
Essai 2	7,55
Essai 3	7,60

Le volume équivalent moyen lu est :

$$V_{eq} = 7,52 \text{ mL}$$

→ Calcul de la concentration de l'eau oxygénée :

D'après l'équation du bilan, on a:

$$n_{\text{H}_2\text{O}_2} = \frac{5}{2} n_{\text{KMnO}_4} = \frac{5}{2} (C_{\text{KMnO}_4} \times V_{\text{KMnO}_4})$$

$$C_{\text{H}_2\text{O}_2} = \frac{n_{\text{H}_2\text{O}_2}}{V_{\text{H}_2\text{O}_2}} = \frac{\frac{5}{2} (C_{\text{KMnO}_4} \times V_{\text{KMnO}_4})}{V_{\text{H}_2\text{O}_2}}$$

Formule générale :

$$C_{\text{H}_2\text{O}_2} = \frac{5}{2} \frac{C_{\text{KMnO}_4} \times V_{\text{KMnO}_4}}{V_{\text{H}_2\text{O}_2}}$$

où

- C_{KMnO_4} est la concentration de la solution de permanganate (en mol/L),
- V_{KMnO_4} est le volume de KMnO_4 versé à l'équivalence (en mL),
- $V_{\text{H}_2\text{O}_2}$ est le volume de la solution de H_2O_2 prélevé (en mL).

A.N:

$$n_{\text{KMnO}_4} = 2,0 \times 10^{-2} \frac{\text{mol}}{\text{L}} \times 0,00752 \text{ L} = 1,47 \times 10^{-4} \text{ mol},$$

$$n_{\text{H}_2\text{O}_2} = \frac{5}{2} \times 1,47 \times 10^{-4} \text{ mol} = 3,675 \times 10^{-4} \text{ mol},$$

$$C_{\text{H}_2\text{O}_2} = \frac{3,675 \times 10^{-4} \text{ mol}}{0,005 \text{ L}} = 0,0752 \text{ mol/L}.$$

Ainsi, la concentration de la solution mère de H_2O_2 est de **0,0752 mol/L**.

→ Calcul du pourcentage massique de l'eau oxygénée :

On a :

$$\% \text{ massique de } \text{H}_2\text{O}_2 = \left(\frac{\text{masse de } \text{H}_2\text{O}_2}{\text{masse totale de la solution}} \right) \times 100$$

A.N :

- Masse molaire de H_2O_2 : $M = 34,01 \text{ g/mol}$
- Masse de H_2O_2 dans 1 L de solution :

$$m_{\text{H}_2\text{O}_2} = C \times M \times V = 7,52 \times 34,01 \times 1 = 255,8 \text{ g}$$

- Masse totale de la solution (avec $\rho = 1,11 \text{ g/mL}$) :

$$m_{\text{solution}} = 1000 \text{ mL} \times 1,11 \text{ g/mL} = 1110 \text{ g}$$

- Pourcentage massique de H_2O_2 :

$$\% \text{ massique} = \left(\frac{255,80}{1110} \right) \times 100 = \textbf{23,04 \%}$$

Annexe B: Mesure de la demande chimique en oxygène (DCO)

La demande chimique en oxygène (DCO) des effluents a été déterminée en utilisant la méthode de reflux en système fermé, suivie d'un dosage colorimétrique au bichromate de potassium, conformément à la norme MA. 315-DCO 1.0 du Centre d'Expertises et Analyses Environnementales du Québec.

1. Préparation des solutions:

- **Solution de digestion**

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

- **Réactif acide**

Verser 23,4 g de Ag_2SO_4 dans une bouteille contenant 4,25 kg de H_2SO_4 . Laisser reposer 1 à 2 jours afin que le Ag_2SO_4 soit complètement dissous. La solution doit être conservée à l'obscurité.

- **Solution d'acide sulfurique 9 N**

Diluer 250 mL de H_2SO_4 concentré dans environ 500 mL d'eau distillée. Laisser refroidir, puis compléter à 1000 mL avec de l'eau distillée.

- **Solution étalon à 10 000 mg/L d' O_2**

Sécher le phtalate acide de potassium ($KHC_8H_4O_4$) au four à 120°C pendant 2 heures, puis laisser refroidir au dessiccateur. Dissoudre 2,125 g de $KHC_8H_4O_4$ dans environ 200 mL d'eau distillée, puis compléter à 250 mL. Cette solution peut être conservée 2 ans à environ 4°C.

- **Solution fille à 1000 mg/L d' O_2 (à partir de la solution mère)**

Dans une fiole jaugée de 500 mL, introduire 50 mL de la solution mère, puis compléter avec de l'eau distillée jusqu'au trait de jauge.

2. Préparation des étalons

Tableau B.1: Préparation des solutions étalons à partir d'une solution mère de permanganate de potassium .

Fiole	0	1	2	3	4	5
Solution fille (mg/L)	0	100	200	300	500	800
Volume final (mL)	100	100	100	100	100	100
Volume prélevé de la solution à 1000 mg/L (mL)	0	10	20	30	50	80
Volume H_2SO_4 (mL)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5

3. Protocole d'analyse

Procédure de Mesure de la DCO :

1. Préparation de l'échantillon :

Prélever 2,5 mL de l'échantillon à l'aide d'une pipette et le transférer dans un tube DCO.

2. Ajout de la solution de digestion :

Ajouter 1,5 mL de la solution de digestion à l'aide d'une burette, lentement, dans chaque tube.

3. Ajout du réactif acide :

Ajouter 3,5 mL du réactif acide, visser fermement le bouchon du tube. Mélanger le contenu à l'aide d'un agitateur vortex.

4. Digestion thermique :

Placer les tubes dans le thermoréacteur (DCO-mètre). Chauffer pendant 2 heures à $150 \pm 2^\circ\text{C}$.

5. Refroidissement :

Retirer les tubes du thermoréacteur et laisser refroidir à température ambiante.

6. Analyse spectrophotométrique :

Passer l'échantillon au spectrophotomètre à une longueur d'onde de : 600 nm.

7. courbe d'étalonnage :

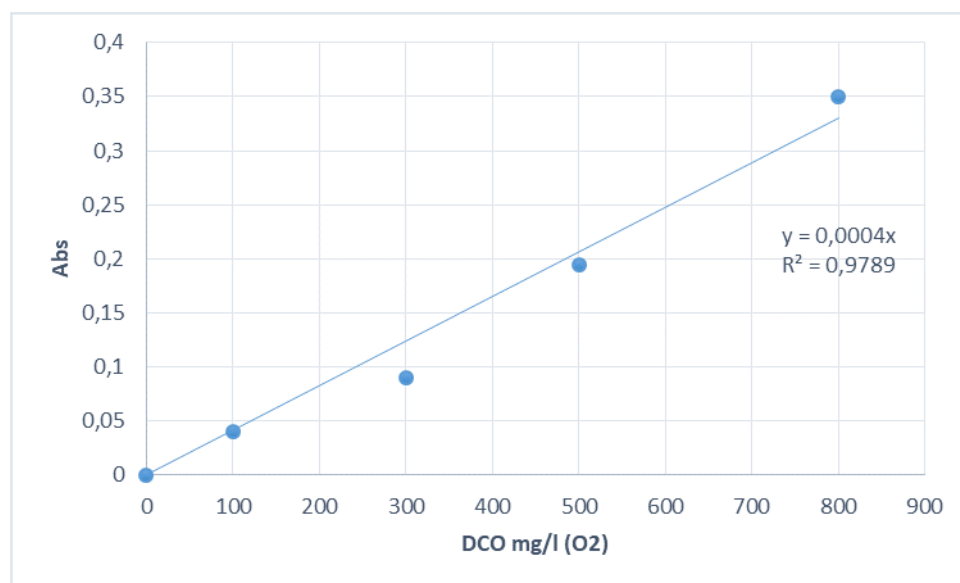


Figure B.1: Courbe d'étalonnage

Annexe C: Abaque du facteur de correction F

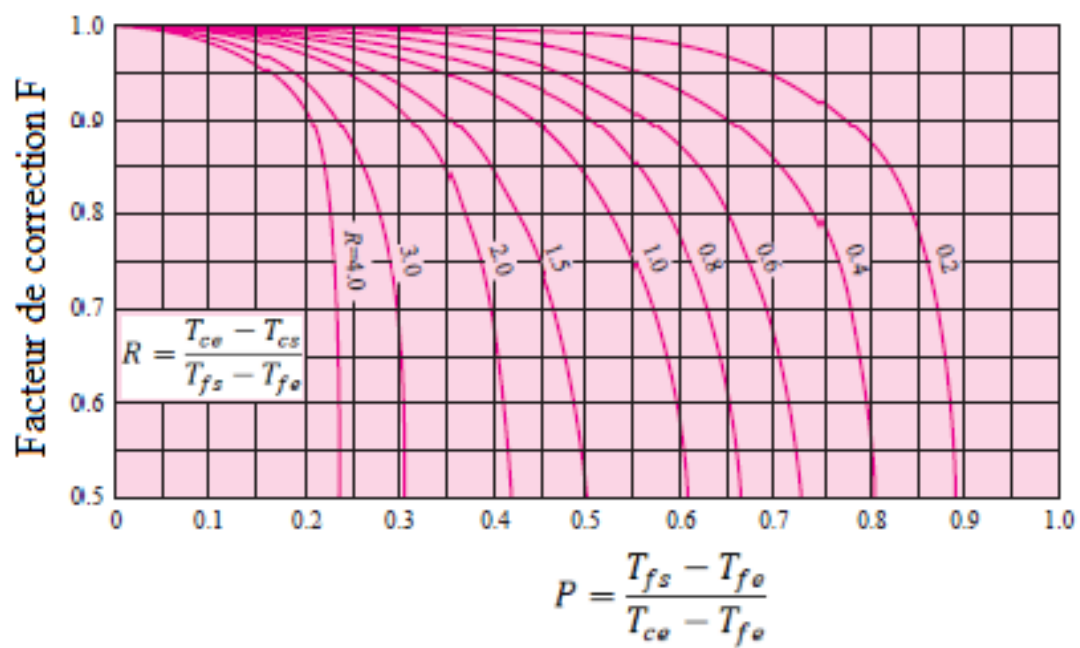


Figure C.1: Abaque du facteur de correction F pour un échangeur à courants croisés (fluide mixte)