



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université des Frères Mentouri Constantine 1  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1  
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Biologie et Ecologie Végétale

قسم : بيولوجيا و علم البيئة النباتية

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Ecologie et Environnement

Spécialité : Ecologie Fondamentale et Appliquée

---

# Évaluation et caractérisation physico-chimique des effluents pharmaceutiques dans la wilaya de Constantine.

---

Présenté et soutenu par :

Le : 23/09/2021.

Zitouni Linda

Benzaid Esma

Jury d'évaluation:

Présidente du jury: KARA Karima (MCA - UFM Constantine 1)

Rapporteur: TOUATI Laid (MCA - UFM Constantine 1)

Examinatrice: HAMLIA Chourouk (MCA - UFM Constantine 1)

Année universitaire : 2020- 2021

## **Remerciement**

*La réalisation de ce mémoire a été possible grâce au concours de plusieurs personnes à qui nous voudrions témoigner toute notre reconnaissance.*

*Nous voudrions tout d'abord adresser tout notre gratitude à notre encadreur de ce mémoire Mr Touati Laid pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils qui ont contribué à alimenter notre réflexion.*

*Nous désirons aussi remercier tous les professeurs qui nous ont fourni les outils nécessaires à la réussite de nos études universitaires nous voudrions exprimer notre reconnaissances envers tous ceux qui nous ont apporté leur support moral et intellectuel tout au long de notre démarche.*

*Un grand merci à tout le personnel de laboratoire « ONEDD » pour les conseils concernait la base de données. Ils ont grandement facilité notre travail.*

*Enfin nous tenons à témoigner tout notre gratitude aux membres du jury Mme KARA Karima, Mr TOUATI Laid, Mme HAMLA Chourouk d'avoir acceptés d'évaluer ce travail.*

## *Dédicace*

*Je dédie ce modeste travail :*

*A mes chers parents, source de vie, d'amour, et d'affection, pour leur soutiens, leur encouragement durant mon parcours scolaire.*

*Mon cher papa mon précieux offre du dieu, qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect, que dieu l'accueille dans son vaste paradis.*

*Maman mon adorable qui a souffert sans me laisser souffrir, elle m'a donné la vie, elle m'a élevé et elle s'est battu pour moi, il n'y a pas assez de mots pour d'écrire a quel point tu es importante pour moi.*

*A ma chère sœur qui n'a pas cessé des me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études.*

*A mes deux petits frères qui savent toujours comment parcourir la joie et le bonheur pour toute la famille.*

*A mon binôme Esma*

*A tous ceux qui m'ont aidé, motivé même avec un mot ...*

*MERCI*

*Linda*

## *Dédicace*

*Je dédie ce travail à mes chers parents pour leur amour et leur soutien tout au long de mes études et qui m'ont permis de devenir la personne que je suis.*

*A mes frères et mes sœurs.  
A mes belles sœur Rayene et Chorouk.  
A mes cousines à Alger.  
A mes très chers amis.  
A mon fiancé Abd El Djalil.*

*A toute la promotion de Ecologie fondamentale et appliquée 2020/2021 et à tous ce qu'ime connaissent de pré ou de loin.  
A mon binôme Linda.*

*Esmâ*



# Table des matières

**Liste des tableaux.**

**Liste des figures.**

**Liste des abréviations.**

**Introduction ..... 01**

## **Chapitre 1 : Les rejets pharmaceutiques dans les écosystèmes aquatiques**

1. Les micropolluants .....	03
1.1. Définition .....	03
1.2. L'origines des molécules pharmaceutiques .....	04
1.2.1. Les rejets d'excrétion .....	04
1.2.2. Les rejets des établissements de soins .....	04
1.2.3. Les rejets d'élevages .....	04
1.2.4. Les rejets d'origine industrielle .....	04
1.3 Les principales substances pharmaceutiques retrouvées dans les eaux usées .....	05
1.4. Nature des substances.....	06
1.4.1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	06
1.4.2. Les analgésiques : le paracétamol .....	06
1.4.3. Les antibiotiques .....	06
1.4.4. Les antihypertenseur.....	07
1.4.5. Les hypolipémiants .....	07
1.4.6. Les médicaments antiulcéreux.....	07
1.4.7. Les produits antidiabétiques oraux.....	07
1.4.8. Les composés neurotropes.....	07
1.4.9. Les hormones stéroïdes.....	08
1.4.10. Les corticostéroïdes.....	08
1.4.11. Les produits d'imagerie médicale.....	08
1.4.12. Les cytostatiques et produits anticancéreux.....	08
1.5. Quantités consommés.....	09
1.6. Effets éco-toxicologiques des produits pharmaceutiques.....	11
1.7. Biodégradabilité des effluents provenant de l'industrie pharmaceutique Et des centres hospitaliers .....	14
1.8. Autres procédés d'élimination des micropolluants pharmaceutiques dans les eaux usée .....	17
1.8.1. Procédés physiques et physico-chimiques.....	17
1.8.2. Comparaison des procédés.....	19
1.9. Propriétés physico-chimiques du paracétamol.....	20
1.10. Normes des eaux industriels.....	21

## Chapitre 2 : Matériel et méthodes

2. Matériel et méthodes.....	23
2.1. Présentation du la zone d'étude.....	23
2.1.1. Aperçu générale sur la zone d'étude.....	23
2.1.1.1. Le climat.....	24
2.1.1.2. Relief.....	24
2.1.1.3. Population.....	24
2.1.2. Localisation des sites d'étude.....	24
2.2. Echantillonnage.....	25
2.3. Analyses physico-chimiques.....	25
2.3.1. Température.....	25
2.3.2. Le potentiel hydrogène pH.....	26
2.3.3. Les matières en suspension.....	26
2.3.4. DCO.....	27
2.3.5. La DBO5.....	28
2.3.6. Les huiles et les graisses.....	29

## Chapitre 3 : Résultats et discussion

3.1 Introduction .....	32
3.2. Résultats et discussion.....	33
3.2.1. La température.....	33
3.2.2. Le potentiel hydrogène Ph .....	34
3.2.3. Les matière en suspension.....	34
3.2.4. La demande biochimique en oxygène.....	35
3.2.5. La demande chimique en oxygène.....	36
3.2.6. Les huiles et les graisses.....	37
<b>Conclusion .....</b>	<b>39</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>40</b>
<b>Résumé</b>	

## Liste des tableaux

<b>Tableaux</b>	<b>Titres</b>	<b>Pages</b>
<b>01</b>	Consommation (en tonnes par an) des principales classes de médicaments dans quelques pays européens.	10
<b>02</b>	Quelques exemples des effets nocifs des produits pharmaceutiques sur les organismes non-cibles en laboratoire, sur le terrain et dans les observations environnementales.	13
<b>03</b>	Caractéristiques des effluents de l'industrie pharmaceutique et des hôpitaux.	15
<b>04</b>	Comparaison des différents procédés classiques de dépollution.	20
<b>05</b>	Les normes d'analyses.	22
<b>06</b>	Echelles et volume de mesure de la DBO5.	28
<b>07</b>	Résultats des paramètres physico-chimiques obtenus dans les trois entreprises.	32

## Liste des figures

Figures	Titres	Pages
<b>01</b>	Voies d'émission principales des produits pharmaceutiques pour usage humain et vétérinaire pénétrant dans l'environnement.	05
<b>02</b>	la structure et les caractéristiques physico-chimiques de la molécule du paracétamol.	21
<b>03</b>	présentation de la wilaya de Constantine.	23
<b>04</b>	localisation des sites d'étude.	25
<b>05</b>	DBO mètre	29
<b>06</b>	Variations spatio-temporelle de la température pour les trois effluents pharmaceutiques étudiés	33
<b>07</b>	Variationsspatio-temporelle de pH pourles trois effluents pharmaceutiques étudiés.	34
<b>08</b>	Variations spatio-temporelle des MES pour les trois effluents pharmaceutiques étudiés	34
<b>09</b>	Variations spatio-temporelle de la DBO <sub>5</sub> pour les trois effluents pharmaceutiques étudiés	36
<b>10</b>	Variations spatio-temporelle de la DCO pour les trois effluents pharmaceutiques étudiés.	37
<b>11</b>	Variations spatio-temporelle des huiles et graisses pour les trois effluents pharmaceutiques étudiés.	38

## Liste des abréviations

**ADN** : Acide Désoxyribonucléique.

**AFSSAPS** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.

**AINS** : Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens.

**CIRC** : Centre International de Recherches sur le Cancer.

**DBO5** : Demande Biologique en Oxygène à 5 jours.

**DCO** : Demande Chimique en Oxygène.

**ERI** : Eaux Résiduaires Industrielles.

**HMG** : Hémoglobine.

**HUPPHRMA** : Handbook of University Policies and Procedures.

**IPP** : Inhibiteurs de la Pompe à Protons.

**ISRS** : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine.

**MES** : Matière En Suspension.

**ONEDD** : Observation National de l'Environnement et du Développement Durable.

**PAO** : Procédés Avancés d'Oxydation (PAO).

**PH** : Potentiel Hydrogène.

**PNEC** : Predicted No Effect Concentration.

**PPCPs** : Projet Pluridisciplinaire à Caractère Professionnel.

**SAICM** : Strategic Approach to International Chemicals Management.

**STEP** : Station d'Épuration.

**UPC** : Union Pharmaceutique Constantine.

# **Introduction**

### Introduction

De nos jours, avec l'essor et le développement des activités humaines, diverses substances chimiques sont détectées dans l'environnement dont plusieurs se sont avérées dangereuses et ont révélé des effets toxiques sur les organismes aquatiques, terrestres ainsi que sur l'homme. Par ailleurs, la dégradation du bon fonctionnement des écosystèmes à laquelle nous assistons est un sujet d'inquiétude pour les chercheurs et tous ceux qui se préoccupent des problèmes d'hygiène publique et de protection de la nature.

Parmi les nombreuses substances chimiques pouvant contaminer les milieux aquatique : les rejets pharmaceutiques. Ces derniers sont des molécules possédant des propriétés curatives, préventives ou administrées en vue d'établir un diagnostic. Elles sont classées selon : - l'effet pour lequel elles sont conçues (antibiotiques, analgésiques...),

- leur structure chimique (parmi les antibiotiques : quinolones, céphalosporine...),
- leur mode d'action (anti-métabolites ou agents alkylants) (Roig, 2008).

Leurs propriétés physicochimiques leur confèrent des capacités de franchissement des membranes biologiques (Académie nationale de pharmacie, 2008). Elles sont généralement considérées comme des polluants émergents compte tenu du récent intérêt dont elles font l'objet, et sont souvent classées dans une catégorie que l'on qualifie de « micropolluants » car les concentrations retrouvées dans les milieux aquatiques sont de l'ordre du nanogramme ou du microgramme par litre (Roig, 2008)

Les produits pharmaceutiques sont destinés à cibler des voies métaboliques spécifiques chez l'homme et les animaux, mais ils ont souvent des effets secondaires importants. Les produits pharmaceutiques sont des substances biologiquement actives qui affectent les mécanismes de contrôle des organismes vivants, par exemple en régulant le métabolisme, en influant sur l'équilibre hormonal ou en atténuant la transmission de signaux entre les cellules. Une fois rejetée dans l'environnement, cette activité biologique peut avoir un impact négatif sur la faune et la flore (les « organismes non-cibles ») et altérer la santé des écosystèmes.

## Introduction

---

Le but de ce mémoire est d'étudier les effets des effluents pharmaceutiques dans les écosystèmes aquatiques. Pour cela, on a analysé une gamme de paramètres physico-chimiques de trois entreprises pharmaceutiques (HUPPharma, Isopharm, UPC) pour trois trimestres (mois de Février, Mai et Août) pendant cette année 2021.

La structure du mémoire est comme suit : On commence par une introduction,

- Le premier chapitre présente une étude bibliographique sur les rejets pharmaceutiques et leurs origines dans les écosystèmes aquatiques.
- Le deuxième chapitre est réservé à la description des sites d'étude, le matériel et les méthodes utilisées dans les analyses physico-chimiques.
- Un troisième chapitre traite les résultats et leur discussion.<sup>7</sup>
- Enfin, on termine par une conclusion.

# **Chapitre 1**

## **Les rejets pharmaceutiques dans les écosystèmes aquatiques**

### 1. les micropolluants

#### 1.1. Définition

Un micropolluant, encore appelé « polluant émergent » est un polluant présent à faible concentration dans l'environnement (Ramade, 1998). La plupart des micropolluants appartiennent au groupe de substances d'origine synthétique caractérisées par des effets toxicologiques importants, même à des concentrations très faibles. Le terme «polluant émergent» permet de désigner un nombre grandissant de substances chimiques utilisées dans la vie courante et dans des applications industrielles, agricoles, sanitaires, etc.

Une définition du gouvernement français présente les polluants émergents comme les substances rencontrées dans l'environnement grâce aux améliorations de la surveillance et des méthodes d'analyse ; ils ont pour caractéristique principale une absence de connaissances sur leur toxicité (Captivien, 2013).

Les polluants émergents sont également caractérisés par leurs effets à long terme sur la santé dus à leur agrégation et leur persistance. Les connaissances autour du sujet sont limitées pour plusieurs raisons. Les principales sont :

- la capacité limitée des moyens d'analyse actuels
- le manque d'informations sur l'origine des produits et le manque d'information sur leurs processus de dégradation.

On dénombre trois (03) sortes de substances émergentes :

- les substances pharmaceutiques et les produits de soins corporels, incluant leurs résidus (PPCPs).
- les produits chimiques domestiques et industriels
- les produits de dégradation des substances pharmaceutiques, domestiques et industrielles.

Les préoccupations pour la sauvegarde des ressources en eau et leur exposition aux produits néfastes sont relativement récentes. Les scientifiques s'efforcent d'établir des règles et des chiffres les plus précis possibles sur la gestion des micropolluants, mais les obstacles sont conséquents, à commencer par la très grande variété de molécules et leur faible concentration qui rend les analyses très complexes. Plusieurs travaux de recherche portent sur la compréhension des mécanismes de

L'homme, son environnement et sur la mise en place de procédés pour éliminer ou retenir ces substances. Certains résultats ont déjà été obtenus sur l'impact des micropolluants sur la biodiversité aquatique. Enfin, l'évolution réglementaire a aussi son rôle à jouer (Captivien, 2013).

## **1.2. Les origines des molécules pharmaceutiques**

La présence de composés pharmaceutiques dans les eaux peut s'expliquer par (04) voies d'entrée.

### **1.2.1. Les rejets d'excrétion**

La première voie, majoritaire, est celle de l'excrétion (domestique) des médicaments et de leurs métabolites après utilisation par les patients. Après le passage dans le corps, les substances actives contenues dans les produits pharmaceutiques sont excrétées soit sous une forme active inchangée soit sous la forme d'une substance métabolisée (Weber et al. 2014). Ainsi, la quantité retrouvée dans les eaux dépend donc, pour cette voie d'apport, de la consommation faite par la population. Celle-ci augmentant, les quantités consommées et rejetées, ne font que croître.

### **1.2.2. Les rejets des établissements de soins**

La seconde voie d'apport est constituée par les rejets des établissements de soins. C'est une source particulière de contamination car les eaux usées de ces établissements ont un profil spécifique et contiennent en quantité plus importante des antibiotiques, des anti-infectieux, des produits de contraste iodés et des anticancéreux. Elle a été estimée à travers plusieurs études à environ 20 % (AFSSAPS) de l'ensemble des apports de polluants pharmaceutiques (Deblonde, Dreyer, & Hartemann., 2012). Les effluents n'étant pas traités sur place, ces rejets se retrouvent dans les STEPs.

### **1.2.3. Les rejets d'élevages**

La troisième voie d'apport est constituée par les rejets des médicaments non utilisés. Ces médicaments sont éliminés de façon inappropriée dans les éviers et les toilettes terminent eux aussi dans les eaux d'égouts municipaux. Les installations conventionnelles de traitement des eaux d'égout, y compris les procédés par boues activées, n'éliminent pas complètement les produits pharmaceutiques des eaux usées : les taux d'élimination oscillent entre moins de 20% et plus de 80% pour certains produits pharmaceutiques (Weber et al. 2014).

### **1.2.4. Les rejets d'origines industrielles**

La dernière voie d'apport concerne les effluents des industries qui produisent les différentes

Molécules pharmaceutiques. Ce type de production, fait l'objet d'un contrôle sévère de ses effluents après traitement dans les pays développés ; ce n'est pas encore le cas dans les pays émergents où sont fabriqués beaucoup de médicaments génériques (Deblonde et al. 2012).

Toutes les différentes classes thérapeutiques sont retrouvées dans les eaux usées, mais les quantités sont différentes en fonction de la consommation, du niveau de métabolisation de la molécule et du taux de dilution dans les eaux usées urbaines. La figure1 représente Les origines des molécules pharmaceutiques.



**Figure 1 :** Voies d'émission principales des produits pharmaceutiques pour usage humain et vétérinaire pénétrant dans l'environnement. (Weber et al 2014)

### 1.3. Les principales substances pharmaceutiques retrouvées dans les eaux usées

Un nombre croissant d'études démontrent que les résidus de produits pharmaceutiques se retrouvent dans l'environnement à l'échelle mondiale (IWW 2014 ; Hughes et al., 2013). S'appuyant sur une analyse de plus de 1000 publications internationales, des résidus de produits pharmaceutiques ont été détectés dans 71 pays à travers le monde appartenant à tous les cinq groupes régionaux des Nations Unies (Nombre de produits pharmaceutiques détectés dans les eaux

De surface, les eaux souterraines, l'eau du robinet et/ou l'eau potable.). Les Produits pharmaceutiques ont principalement été détectés dans les eaux de surface et les effluents d'eaux usées, mais ils ont également été décelés dans les eaux souterraines, le fumier et d'autres matrices environnementales. Plus de 600 substances pharmaceutiques actives (ou leurs métabolites et leurs produits de transformation) ont été décelées dans l'environnement. Ces substances appartiennent à une variété de groupes thérapeutiques.

### 1.4. Nature des substances

#### 1.4.1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (acide acétylsalicylique (aspirine), diclofénac, ibuprofène) sont des inhibiteurs des deux isoformes de la cyclo-oxygénase (cox-1 et cox-2), enzymes impliquées dans la synthèse des prostaglandines. En terme d'impact environnemental, en Asie, la disparition des vautours qui se nourrissaient de bétail traités au diclofénac serait attribuée à la toxicité de cet anti-inflammatoire (Oaks et al, 2004).

#### 1.4.2. Les analgésiques : le paracétamol

- Le paracétamol est un analgésique et un antipyrétique. Il semble inhiber la cyclo-oxygénase au niveau du système nerveux central sans action périphérique, raison pour laquelle il est dénué d'effets anti-inflammatoires. Chez les poissons, un homologue de la cox-2 a été mis en évidence dans les macrophages de la truite (*Oncorhynchus mykiss*), où l'on retrouve 83% d'homologie avec la cox-2 humaine et 77% avec la cox-1. Cette homologie suggérerait une sensibilité des poissons à cette molécule (Colette-Bregandet et al, 2009).

#### 1.4.3. Les antibiotiques

- Les antibiotiques regroupent différentes familles :

\*les pénicillines

\*les bêta-lactamines bactéricides parmi lesquelles l'amoxicilline

\*les céphalosporines (cefixime, ceftriaxone) inhibant la synthèse de la paroi bactérienne

\*les aminosides (gentamicine), bactéricides inhibant la synthèse protéique

\*les macrolides (érythromycine, clarithromycine)

\*les bactériostatiques agissant au niveau des sous-unités ribosomales 50 S ;

\*les tétracyclines (doxycycline) à propriété bactériostatique.

\*les fluoroquinolones (ciprofloxacine, norfloxacine), bactéricides inhibiteurs de la synthèse l'ADN.

L'association de sulfamides (sulfaméthoxazole) et de benzylpyrimidine (triméthoprime) présente une action bactéricide par inhibition de la synthèse de l'acide folique. Ces antibiotiques sont retrouvés dans l'environnement aquatique (Ashton, et al. 2004 ; Paffoni et al, 2006). La pression de sélection entraîne des phénomènes d'antibiorésistance plus ou moins généralisés dans les populations bactériennes à l'échelle du globe.

### 1.4.4. Les antihypertenseurs

- Les hypertenseurs regroupent les bêta-bloquants, les antihypertenseurs diurétiques (furosémide, spironolactone) et ceux agissant sur le système rénine-angiotensine (énalapril, losartan). Les bêtabloquants (propranolol, aténolol) agissent par inhibition compétitive des récepteurs bêta adrénergiques. Chez la truite (*O. mykiss*), les récepteurs bêta adrénergiques sont retrouvés dans le foie et les muscles ; ils auraient la même fonction que chez l'homme ce qui suggère une sensibilité des poissons à ces molécules.

### 1.4.5. Les hypolipémiants

Les fibrates (acide clofibrigue, gemfibrozil) stimulent l'absorption cellulaire des acides gras et leur conversion en dérivés de l'acétyl-CoA ainsi que leur catabolisme par oxydation. Les statines (fluvastatine, atorvastatine) sont des inhibiteurs compétitifs de l'HMG CoA réductase, qui catalyse l'étape précoce de la biosynthèse du cholestérol (Colette- Bregand et al. 2009).

### 1.4.6. Les médicaments antiulcéreux.

Les antiulcéreux regroupent les antihistaminiques H2 (cimétidine, ranitidine) et les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP : oméprazole, lansoprazole). Aucune donnée environnementale n'est actuellement disponible pour les IPP (Colette-Bregand et al., 2009).

### 1.4.7. Les produits antidiabétiques oraux

Les antidiabétiques oraux regroupent, les biguanides (metformine), les sulfamides hypoglycémiantes (glipizide, glimépiride) et les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase intestinale (acarbose) (Colette-Bregand et al., 2009).

### 1.4.8. Les composés neurotropes

Les principaux neurotropes regroupent différentes classes de molécules : les antiépileptiques (carbamazépine), les anxiolytiques de type benzodiazépines (diazépam, bromazépam), renforceurs de l'inhibition neuronale induite par le neurotransmetteur GABA (acide gamma aminobutyrique). Les antidépresseurs notamment sérotoninergiques (fluoxétine, citalopram) sont des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). La sérotonine existe chez les vertébrés inférieurs (non-mammaliens) et chez les invertébrés. La fluoxétine, la sertraline et leurs métabolites norfluoxétine et desméthyl sertraline ont été détectés chez les poissons. Les organismes aquatiques (Brooks et al., 2005) ont montré le potentiel de bioaccumulation de ces composés dans les organismes aquatiques. (Colette-Bregand et al., 2009).

#### **1.4.9. Les hormones stéroïdes**

Les hormones stéroïdiennes et leurs analogues de synthèse comprennent les oestrogènes (17- $\beta$ oestradiol (E2) l'éthinylestradiol (EE2)) et les progestatifs des contraceptifs ou des traitements hormonaux substitutifs. Leur impact environnemental est aujourd'hui manifeste et ils agissent sur les organismes non-cibles à très faibles doses. Ce sont de puissants perturbateurs endocriniens. Aux concentrations environnementales, des retards de développement testiculaire et l'apparition d'ovocytes testiculaires chez la truite arc-en-ciel (*O. mykiss*) sont observés. (Colette-Bregand et al., 2009).

#### **1.4.10. Les corticostéroïdes**

Les corticoïdes de synthèse (prednisolone, bétaméthasone) sont utilisés pour leurs effets anti-inflammatoire, antiallergique et immunodépresseur à forte dose. Ce sont leurs propriétés immunomodulatrices qui sont étudiées sur les organismes aquatiques. (Colette-Bregand et al. 2009).

#### **1.4.11. Les produits d'imagerie médicale**

Les opacifiants aux rayons X sont utilisés à des fins diagnostiques pour leurs propriétés de contraste radiographique. Ils ne sont pas métabolisés par l'organisme et sont très persistants dans l'environnement. Les produits radio pharmaceutiques sont des radioéléments utilisés à des fins diagnostiques ou thérapeutiques. Les deux isotopes les plus utilisés en médecine nucléaire sont le technétium) et l'iode 131I. Ils sont décelés à l'entrée de stations d'épuration à des concentrations isotopiques pouvant dépasser 10 Bq/L pour l'iode et allant jusqu'à 75 Bq/L pour le technétium (Colette-Bregand et al, 2009).

#### **1.4.12. Les cytostatiques et produits anticancéreux**

Les chimiothérapies sont effectuées à l'aide de molécules ayant des propriétés toxiques pour les cellules et dont un grand nombre est classé par le centre international de recherches sur le cancer (CIRC) en cancérigènes pour l'homme. La classification des médicaments cytostatiques et anticancéreux la plus couramment utilisée repose sur les mécanismes d'action au niveau cellulaire. On retrouve: les alkylants, médicaments les plus utilisés en terme de quantité (le cyclophosphamide, l'ifosfamide, les nitroso-urées, la cisplatine). (Colette-Bregand et al., 2009).

\*Les intercalants (les anthracyclines ; la doxorubicine).

\*Les antagonistes foliques (le méthotrexate).

\*Les antagonistes puriques (la fludarabine).

\*Les antagonistes pyrimidiques (la 5-FU, la gemcitabine),

\*Les poisons du fuseau (les taxanes : le docétaxel, le paclitaxel)

\*Les anti-estrogéniques tels que le tamoxifène.

### **1.5. Quantités consommées**

Les molécules les plus employées sont les antibiotiques (médecine humaine et vétérinaire) ; leur consommation a atteint 12 500 tonnes par an au cours de la dernière décennie (Colette-Bregand et al., 2009). Les quantités de médicaments utilisées par an au cours des 10 dernières années sont exprimées dans le Tableau 1, ci-dessous.

**Tableau 1** : Consommation (en tonnes par an) des principales classes de médicaments dans quelques pays européens (Fent et al. 2006 ; J. Beausse 2004).

Composés	France	Allemagne 2001	Autriche 1997	Angleterre 2000	Italie 2001	Suisse 2004
<b>AINS et analgésiques</b>						
Aspirine	880	836	78			44
Naproxène			4	37		1.7
Ibuprofène	166	345	7	162	2	25
Diclofénac	39	86	6	26		4.5
Paracétamol		622	35	391		95
<b>Bêta-bloquants</b>						
Aténolol				29	22	3.2
Métoprolol		93	2	12		3.2
<b>Hypolipémiants</b>						
Gemfibrozil						0.399
Bézafibrate			4		7	0.757
Fénofibrat	86					
<b>Neurotropes</b>						
Carbamazépine	38	88	6	40		4.4
Diazépam						0.051
<b>Anti-histaminiques H2</b>						
Ranitidine		85		36	27	1.6
<b>Diurétiques</b>						
Furosémide					6.4	1
<b>Antidiabétiques</b>						
Metformine		517	26	206		51
<b>Hormones</b>						
Ethynil estradiol				0.029		
Estradiol						
<b>Produits de contraste</b>						
Iopromide		64				7
<b>Antibiotiques</b>						
Amoxiciline	4.38	127		71		
oxytétracycline				34		

**1.6. Effets éco-toxicologiques des produits pharmaceutiques**

Les produits pharmaceutiques sont destinés à cibler des voies métaboliques spécifiques chez l'homme et les animaux, mais ils ont souvent des effets secondaires importants. Les produits pharmaceutiques sont des substances biologiquement actives qui affectent les mécanismes de contrôle des organismes vivants, par exemple en régulant le métabolisme, en influant sur l'équilibre hormonal ou en atténuant la transmission de signaux entre les cellules. Une fois rejetée dans l'environnement, cette activité biologique peut avoir un impact négatif sur la faune et la flore (les « organismes non-cibles ») et altérer la santé des écosystèmes. Cet effet peut se produire par l'intermédiaire de divers mécanismes, parmi lesquels certains ont été démontrés en laboratoire et dans le cadre d'observations de terrain (Tableau 2) ; d'autres pourraient encore être découverts.

Parmi les exemples les plus importants d'effets écotoxicologiques démontrés figurent (1) la quasi extinction des vautours dans le souscontinent indien causée par les oiseaux se nourrissant des carcasses de bovins traités avec l'anti-inflammatoire diclofenac, (2) une expérience menée sur un lac impliquant l'œstrogène synthétique éthinyloestradiol utilisé dans les pilules anticonceptionnelles ayant eu pour résultat une féminisation de poissons mâles, et (3) les effets de l'usage vétérinaire du parasiticide ivermectine sur la décomposition des excréments, les populations d'insectes qui se reproduisent dans les excréments et les invertébrés aquatiques.

Afin de mesurer les risques environnementaux, les concentrations prévisibles (ou mesurées) des produits pharmaceutiques dans l'environnement sont comparées à des concentrations prévisibles sans effet (PNEC) dérivées d'expériences normalisées en laboratoire avec des organismes modèles comme les algues, les daphnies, les poissons ou les plantes. Une menace alarmante pour la santé publique est la prolifération des organismes pathogènes résistants aux antibiotiques. La présence d'antimicrobiens dans l'intestin des humains et des animaux traités contribue au développement de gènes et de bactéries résistantes pouvant être excrétés dans les fèces et se propager dans les eaux usées, les boues, le fumier ou dans les sols. Les gènes de résistance peuvent cependant aussi se développer dans l'environnement en cas de présence de résidus antibiotiques, puis être transférés aux bactéries pathogènes (Allen, et al, 2010). Il a également été démontré qu'un échange de gènes de résistance a lieu entre les bactéries environnementales et les isolats cliniques (Forsberg et al. 2012). Ainsi, les stratégies visant à réduire l'introduction des antibiotiques dans l'environnement peuvent aussi contribuer à maîtriser la résistance aux antimicrobiens.

Certains produits pharmaceutiques ont une fonction endocrinienne, ce qui signifie qu'ils affectent le système hormonal. On citera par exemple les contraceptifs, certains traitements contre le cancer, les médicaments pour le traitement des maladies du système nerveux et de la glande thyroïdienne et plusieurs médicaments vétérinaires. On a découvert que certains produits pharmaceutiques perturbateurs du système endocrinien ont des effets nocifs sur la faune et la flore à de très faibles concentrations, comme par exemple la féminisation de poissons mâles, la prévention de la reproduction ou le déclenchement d'un effondrement de la population (Kidd et al.2007). Ces produits pharmaceutiques sont un sous-groupe des produits chimiques perturbateurs endocriniens (EDC) traité par la SAICM comme question de politique générale depuis 2012 (WHO, 2013).

**Tableau 2** : Quelques exemples des effets nocifs des produits pharmaceutiques sur les organismes non-cibles en laboratoire, sur le terrain et dans les observations environnementales (Cakpo 2015).

				
<b>Produit pharmaceutique</b>	Diclofenac	Éthinylestradiol 17 $\alpha$	Diclofenac	Sulfonamide
<b>Classe thérapeutique</b>	Analgésiques	Œstrogène synthétique	Analgésiques	Antibiotique
<b>Organisme non cible</b>	Vautour (Gyps bengalensis)	Embryons de tête-deboule (Pimephales promelas)	Truite arc-en-ciel (Oncorhynchus mykiss)	Maïs (Zea mays) Saule (Salix fragilis)
<b>Effets</b>	Effondrement de la population en raison d'une maladie érale	Effondrement de la population en raison de la féminisation de poissons mâles	Fortes réactions du foie, des reins et des branchies	Effets nocifs sur la croissance des racines Dégénérescence du maïs à des concentrations élevées
<b>Type d'étude</b>	Faune et flore	Expériences sur des lacs entiers	Laboratoire	Serre
<b>Référence</b>	(Oaks JL, et al., 2004)	(Kidd KA, et al., 2007)	(Triebkorn R, 2007)	(Michelini LA, Reichel RB, Werner WC, Ghisi RA, & S, 2012)
				
<b>Produit pharmaceutique</b>	Fluoxétine	Oxazépam	Ivermectine	Enrofloxacin, ciprofloxacine
<b>Classe thérapeutique</b>	Antidépresseur	Anxiolytiques	Parasitocides vétérinaires	Antibiotique
<b>Organisme non cible</b>	Grenouille léopard (Rana pipiens)	Perche européenne (Perca fluviatilis)	Mouche à ordure et scarabée bousier	Cyanobactérie (Anabaena flosaquae) Lentille d'eau (Lemna minor)
<b>Effets</b>	Développement retardé des têtards	Comportement et taux d'alimentation altérés	Mortalité des œufs et des larves	Inhibition de la croissance
<b>Type d'étude</b>	Laboratoire	Laboratoire	Laboratoire et terrain	Laboratoire
<b>Référence</b>	(Foster HR, Burton GA, Basu N, & EE, 2010)	(Brodin T, Fick J, Johnsson M, & Klaminder J, 2013)	(Liebig M, et al., 2010)	(Ebert I, et al., 2011)

**1.7. Biodégradabilité des effluents provenant de l'industrie pharmaceutique et des centres hospitaliers**

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

Les données de la littérature concernant la caractérisation des eaux usées des hôpitaux et des usines pharmaceutiques sont rares. Le tableau 3 en donne quelques exemples. Même si leurs valeurs de demande chimique en oxygène (DCO) et de demande biochimique en oxygène (DBO5) sont très variables, ces effluents présentent généralement un rapport DCO/DBO5 compris entre 2 et 4, ce qui correspond à un effluent moyennement biodégradable. Dans quelques cas, il peut cependant excéder 5, voire 15. Les procédés biologiques habituellement utilisés ne sont pas alors suffisants pour éliminer les polluants en-dessous des limites acceptables et l'application de traitements complémentaires s'avère nécessaire.

**Tableau 3** : Caractéristiques des effluents de l'industrie pharmaceutique et des hôpitaux (Cakpo 2015).

Source	DCO $\text{mgO}_2\text{L}^{-1}$	DBO5 $\text{mgO}_2\text{L}^{-1}$	DCO/ DBO5 $\text{mgO}_2\text{L}^{-1}$	Référence
Effluents de l'industrie pharmaceutique	1900	380	5	Malero et coll., 2010
	13000	3900	3.3	Badawy et coll., 2009
	35000-40000	2100-2500	16	Tekin et coll., 2006
	7800	3000	2.6	Chelliapan et coll., 2006
	633,96-1021	600-1500	4.05	(Audrey OUENSOU, 2014)
Effluents de l'industrie pharmaceutiques	583	250	2,3	Mohee, 2005
	1350		3,3	Kajitvichyanukul et Suntronvipart, 2006
	2480	1268	2,0	Berto et coll., 2009
	500	200	2,5	Verlicchi et coll., 2010

Un examen de la littérature disponible montre que les eaux usées provenant de l'industrie pharmaceutique et des établissements hospitaliers sont traitées avant d'être rejetées dans l'environnement, mais dans la plupart des cas seuls des procédés biologiques sont appliqués (Danchaivijitr et al. 2005). Plusieurs publications indiquent le devenir des médicaments particuliers après traitement biologique ; ces études montrent que certains produits comme le clofibrate ou la carbamazépine quittent les stations de traitement sans avoir subi de transformation (Switch, 2007), tandis que d'autres ne sont éliminés que partiellement (Kummerer & Al-Ahmad, 1997 ; Halling et al, 1998; Thomas et al, 2007). Parmi ces derniers nous pouvons citer :

- le paracétamol
- le métoprolol
- le diclofénac
- l'ibuprofène
- le triméthoprime
- la ciprofloxacine
- le 17  $\beta$ -estradiol
- l'estrone
- le sulfaméthoxazole
- l'oxytétracycline
- la doxycycline
- l'ifosfamide.

Certains scientifiques s'alertent aussi sur le fait que certaines stations d'épuration ne sont pas adaptées pour éliminer un bon nombre de médicaments, parce qu'elles sont principalement destinées à éliminer les phosphates et les nitrates (Harder ,2003 ; Boxall , 2004).

Des médicaments comme les quinolones, les nitroimidazoles et sulfonamides ont aussi une biodégradabilité particulièrement faible (Kummerer & Al-Ahmad, 1997; Kummerer et Helmers, 2000). Ces derniers sont considérés comme moins biodégradables que le composé récalcitrant de référence, le pentachlorophénol (Halling-Sørensen et al, 1998). C'est aussi le cas de la majorité des agents cytostatiques qui représentent une classe de produits pharmaceutiques particulièrement inquiétante : même s'ils sont utilisés en quantité bien plus faible que les autres médicaments, ils présentent des risques élevés pour l'homme avec une toxicité avérée pour le fœtus (effet cancérogène et mutagène) (Velichkova, 2014).

Parmi les vingt composés de ce type étudiés par (Kummerer, 2001), seulement deux se sont avérés biodégradables. Parfois, l'efficacité des systèmes biologiques de traitement n'est qu'apparente car les polluants, en particulier les produits hydrophobes, se retrouvent dans

la boue sous forme adsorbée. C'est le cas pour certains antibiotiques : des essais de laboratoire ont montré une élimination de 65% de la ciprofloxacine en solution, mais 78% de la quantité éliminée était retenue sur la boue, ce qui signifie qu'il n'y a pas eu en fait de destruction significative de la molécule par le procédé biologique (Kummerer, 2001).

D'autres produits, mêmes s'ils sont relativement bien dégradés par les procédés biologiques, peuvent être transformés en sous-produits toxiques par les traitements tertiaires. C'est le cas du paracétamol, biodégradable d'après (Jim, Bouwer & Coelhan 2006) mais il est à noter que la chloration le transforme en N-acétyl-p-benzoquinone et 1,4-benzoquinone imine. La première molécule est toxique pour le foie tandis que la seconde est suspectée d'être génotoxique et mutagène (Bedner & Maccrehan 2006).

Les procédés d'épuration par voie biologique sont communément utilisés pour le traitement des produits pharmaceutiques (Drillia, et al., 2005 ; Gauthier, Yargeau & Cooper, 2010). Ces procédés ne sont pas toujours conseillés pour les effluents industriels en raison, de la toxicité ou de la très faible biodégradabilité des polluants. Dans le cas des produits pharmaceutiques non favorables au traitement biologique, il est nécessaire d'utiliser des systèmes réactifs beaucoup plus efficaces que ceux adoptés dans les procédés de purification conventionnels. De plus, ces procédés biologiques génèrent des quantités importantes de boues biologiques à traiter.

La biodégradation est favorable pour les eaux usées présentant un rapport DCO/DBO<sub>5</sub> < 2, par contre elle est très limitée lorsque ce rapport dépasse 2,5 (Loehr, 1977). Le rapport DCO/DBO<sub>5</sub>, appelé degré de dégradation biochimique, sert de mesure pour la dégradabilité biochimique des polluants dans les eaux usées.

### **1.8. Autres procédés d'élimination des micropolluants pharmaceutiques dans les eaux usées**

Plusieurs techniques sont utilisées pour l'élimination des micropolluants dans les eaux usées. A savoir les méthodes chimiques qui comptent les procédés d'éliminations des micropolluants Par oxydation avec de l'ozone, le procédé d'élimination des micropolluants par adsorption sur charbon actif en poudre (CAP ou granulaire (CAG)), les procédés d'oxydation avancés.

#### **1.8.1 Procédés physiques et physico-chimiques**

Les procédés physico-chimiques regroupent les technologies membranaires (Göbel, et al., 2007) les techniques d'adsorption (Bui & Choi, 2009 ; Braschi, et al., 2010), et en particulier l'adsorption sur charbon actif (Snyder, et al., 2007), l'osmose inverse (Watkinson et al, 2007) et les procédés de coagulation (Xing & Sun, 2009) et de floculation (Suarez, Lema & Omil, 2009). Le principe de ces techniques est de séparer et concentrer les polluants, pour les éliminer ensuite par l'incinération ou par la mise en décharge.

- **L'adsorption**

L'adsorption consiste à mettre en contact l'effluent à traiter avec un matériau qui va retenir les composés à sa surface. Le principal adsorbant utilisé en traitement des eaux est le charbon actif car, du fait de sa structure, il possède une grande capacité de rétention et une bonne affinité avec une large gamme de composés (Cakpo, 2015). De plus, il est disponible en grande quantité et bon marché. Le charbon actif peut être employé sous forme de poudre injectée directement dans l'effluent ou sous forme de grains immobilisés dans des lits au travers desquels circule l'effluent. Lorsque la capacité d'adsorption du charbon actif est épuisée il faut, soit le remplacer, soit le régénérer. La régénération est réalisée par traitement thermique nécessitant des installations spécifiques, en général éloignées du lieu d'utilisation. La régénération entraîne des pertes de matière de l'ordre de 7% à 10% (Degrémont, 2005) ce qui nécessite d'ajouter du charbon « frais » à chaque régénération. Dans le cas où le charbon actif n'est pas régénéré, il est calciné. En plus de sa capacité limitée, le charbon actif possède une affinité variable selon les molécules. Si les molécules aromatiques s'adsorbent très facilement, ce n'est pas le cas des molécules très polaires ou linéaires de très.

- **Oxydation**

L'oxydation chimique consiste à employer un agent oxydant pour attaquer les composés directement en phase aqueuse. Ce traitement présente l'avantage de ne pas déplacer la pollution mais de l'éliminer réellement ; il permet souvent d'obtenir des molécules plus facilement biodégradables, voire de minéraliser complètement la matière organique. Le principal agent oxydant utilisé en traitement des ERI est l'ozone car il possède un fort pouvoir oxydant à température et pression ambiantes, il peut être généré sur place à partir d'air ou d'oxygène pur et il se dissout dans la phase aqueuse. L'ozone agit selon deux modes en phase aqueuse : -action directe de la molécule d'ozone.

-action indirecte des radicaux hydroxyles formés par l'auto-décomposition de l'ozone dans l'eau.

-L'action directe n'est vraiment efficace que sur les composés électrophiles alors que l'action indirecte n'est pas sélective mais, dans des conditions normales, elle est limitée par la faible production de radicaux et leur durée de vie très courte. Plus récemment, de nouvelles technologies

appelées procédés avancés d'oxydation (PAO) ont été développées afin de produire des radicaux en plus grande quantité et de bénéficier de leur fort pouvoir oxydant et de leur non-sélectivité. Ces procédés associent divers agents (oxydants, rayonnements, oxydes métalliques...) mis en œuvre de façon homogène ou hétérogène. Ces procédés, bien que très efficaces, sont plus difficiles à mettre en œuvre à grande échelle, aussi il existe à ce jour peu d'applications qui aient dépassé le stade du laboratoire ou de l'installation pilote.

- **L'incinération**

L'incinération est un procédé très efficace utilisé pour le traitement des boues issues des STEP ou pour l'élimination des produits périmés, mais elle génère un coût de traitement très élevé. Cette technique est très pratique dans le cas de petits volumes présentant une forte concentration. Cependant, elle est soumise à une réglementation de plus en plus stricte à cause de la possibilité de production de dioxines provenant des fumées d'incinération. (Bisson, et al. 1995) ont étudié expérimentalement, en four tubulaire, la Co-incinération de 23 médicaments avec des déchets de soin à 850 °C. Dans ces conditions, 13 de ces médicaments ne sont pas complètement détruits mais le pourcentage de produits résiduels ne dépasse jamais 1.19%.

### **1.8.2. Comparaison des procédés**

Après avoir vu les principes de fonctionnement des procédés de dépollution existants, le Tableau 4 présente leurs principaux avantages et inconvénients pour le traitement des polluants organiques.

Tableau 4 : Comparaison des différents procédés classiques de dépollution. (Capko, 2015)

Procédé	Biologique	Physico-chimiques	Incinération
<b>Avantages</b>	-Approprié pour les polluants insolubles.	- Utilisation simple et rapide.	- Efficacité de traitement exceptionnelle.  - Approprié pour les petits volumes de concentration élevée.
<b>Inconvénients</b>	-Grandes quantités de boues biologiques générées.  - Besoins énergétiques importants.  - Non élimination des composés toxiques ou non dégradés.  -Nécessite des grands réservoirs d'aération.  - Besoins de terrain Important.	- Formation de boues pré et post traitements nécessaires.  - Ajouts de produits chimiques nécessaires.  -Produits d'oxydation inconnus.	- Coût de traitement très élevé.  - Production de dioxines.  - Délai d'attente longue.  - Transport jusqu'à l'usine d'incinération.

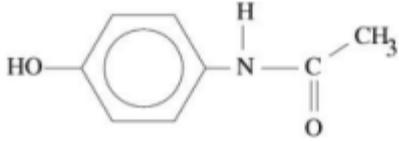
### 1.9. Propriétés physico-chimiques du paracétamol

Rappelons que le paracétamol, encore connu sous le nom d'acétaminophène, est la substance active de nombreux médicaments, seule ou en combinaison, pour le soulagement de la fièvre, des maux de tête et de certaines douleurs mineures. C'est la molécule la plus utilisée, avec une consommation annuelle dépassant 3300 tonnes par an (Besse & Garric 2008). Bien qu'elle soit facilement biodégradable, elle est retrouvée dans les fleuves et les rivières à des concentrations:

-le plus souvent autour de la centaine de ng.L-1 dans les eaux naturelles aux Etats-Unis (Kolpin et al, 2002) et jusqu'à 670 µg.L-1 dans une station d'épuration du Michigan (Gao ,Ding & Xagorarakis, 2012).

-allant jusqu'à 250  $\mu\text{g.L}^{-1}$  ont été détectées en France (Coetsier 2009).

-allant jusqu'à 6  $\mu\text{g.L}^{-1}$  dans les effluents des stations de traitement des eaux usées en Europe (Ternes., 1998)

Structure chimique		Référence
		
	$\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$	
Dimensions	8,4Å × 4,1 Å × 1,5 Å	Mestre et coll., 2011
Masse molaire ( $\text{g.mol}^{-1}$ )	151,16	
Solubilité dans l'eau ( $\text{g.L}^{-1}$ )	14 (à 20°C)	Jones et coll., 2002
Log Kow	0,49	Granberg et Rasmuson, 1999
pKa	9,5	Jones et coll., 2002

**Figure 2 :** la structure et les caractéristiques physico-chimiques de la molécule du paracétamol

### 1.10. Normes des eaux industrielles

Dans ce travail nous avons comparé les résultats des analyses réalisées au laboratoire de l'ONEDD avec les normes présentés dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 5** : les normes d'analyses de la réglementation (JORA, 2006).

<b>Paramètres</b>	<b>Unités</b>	<b>Valeurs limites</b>	<b>Normes d'analyses</b>
Température	C°	<b>30</b>	Instrumentale  (Multi paramètres)
PH	-	<b>6,5-8,5</b>	
DCO	Mg/L	<b>120</b>	ISO 6060 :1989
DBO	Mg/L	<b>35</b>	Oxytop
MES	Mg/L	<b>35</b>	ISO : 11923 ; 1997
Huiles et graisses	Mg/L	<b>20</b>	JIS 0102.24.2
Cuivre	Mg/L	<b>0,1</b>	ISO 8288-1986F
Plomb	Mg/L	<b>0,2</b>	ISO 8288-1986F
Zinc	Mg/L	<b>0,03</b>	ISO 8288-1986F
Nickel	Mg/L	<b>0,2</b>	ISO 8288-1986F
Cadmium	Mg/L	<b>0,03</b>	ISO 8288-1986F
Chrome Totale	Mg/L	<b>0,2</b>	ISO 8288-1986F
Fer	Mg/L	<b>0,2</b>	ISO 8288-1986F

## **Chapitre 2**

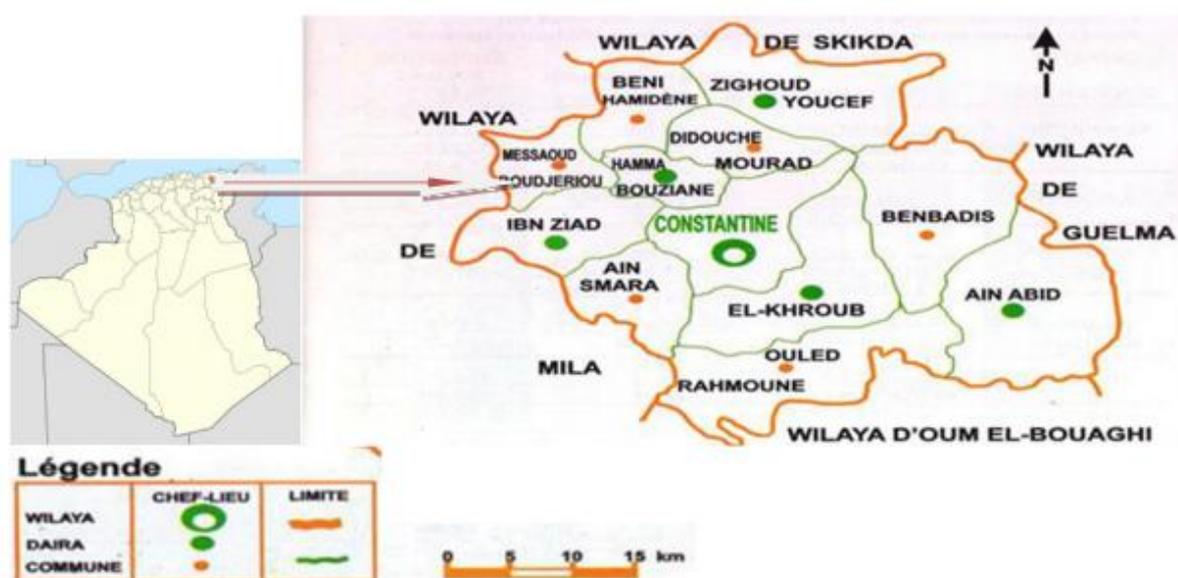
### **Matériel et méthodes**

## 2. Matériel et méthodes

### 2.1. Présentation de la zone d'étude

#### 2.1.1. Aperçu générale sur la zone d'étude

Constantine se situe entre latitude  $36^{\circ} 17'$  et la longitude  $6^{\circ} 37'$  en plein centre de l'Est algérien, précisément à 245 km des frontières Algéro-tunisiennes, à 431 km de la capitale Alger vers l'Ouest, à 89 km de Skikda vers le Nord et à 235 km de Biskra vers le Sud. Elle est bâtie sur un majestueux .Rocher situé sur les deux côtés de Oued Rhumel, elle est ainsi cernée par de véritables obstacles naturels; les repères géographiques montrent que la région n'est pas homogène par rapport à sa position et par rapport au niveau de la mer. Elle se situe entre les deux lignes Kentour 400 et 800 m et 1200 m vers le Sud. Elle s'étend sur une superficie de l'ordre de 2297,20 Km<sup>2</sup>.(Bouguebina,2015)



**Figure 3:** présentation de la wilaya de Constantine (Bouguebina, 2015)

La wilaya de Constantine se situe à l'est du pays et limitée de:

- au nord par la wilaya de Skikda ;
- à l'est par la wilaya de Guelma ;
- à l'ouest par la wilaya de Mila ;
- au Sud par la wilaya d'Oum elBouaghi (Figure 3).

**2.1.1.1. Le climat**

La wilaya de Constantine se caractérise par un climat continental, et enregistre une température variant entre 25 à 40°C en été et de 0 à 12°C en hiver. La moyenne pluviométrique varie de 500mm à 700mm durant 20 jours par année. ( Bouguebina, 2015)

**2.1.1.2. Relief**

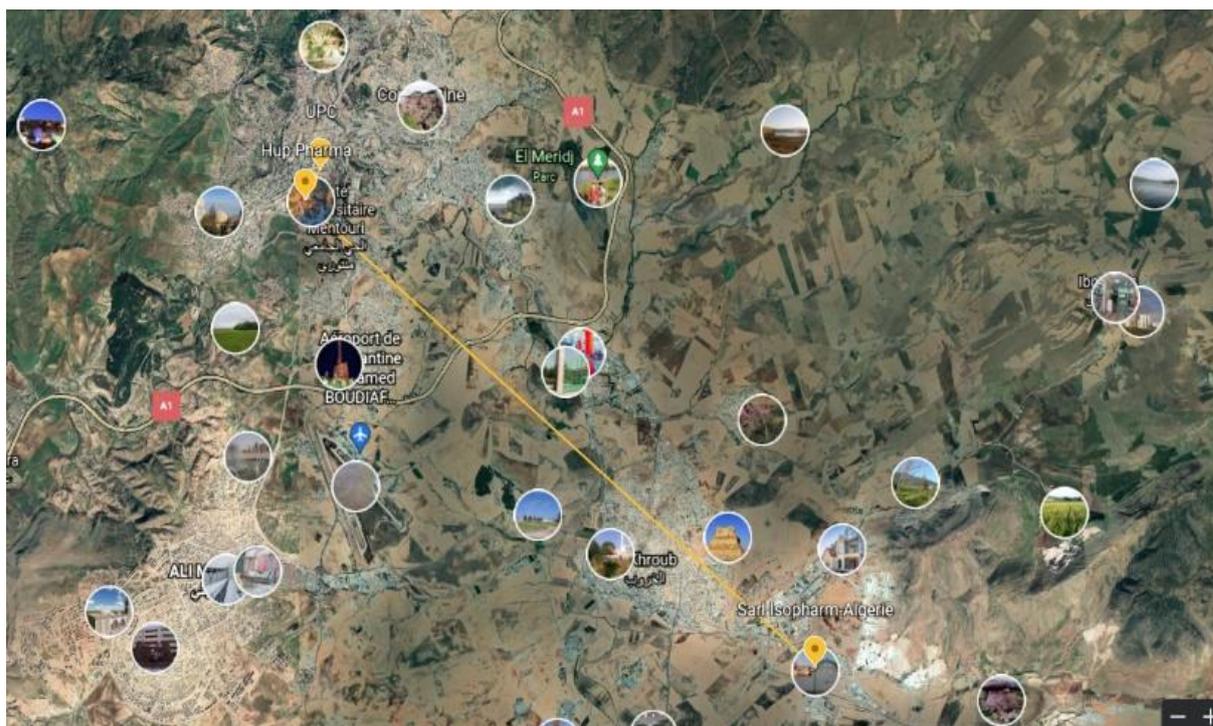
La ville s'étend sur un plateau rocheux à 649 mètres d'altitudes .Elle est coupée des régions qui l'entourent par des gorges profondes ou coule Oued Rhumel, de tous les côtés sauf à l'ouest .le choix de cet emplacement est avant tout une stratégie de défense .Aux alentours, les régions est dotée de terres fertiles, a fait de Constantine le grenier du pays à l'époque romaine (Zouaidia, 2006).

**2.1.1.3. Population :**

La wilaya de Constantine est très peuplée, environ 987.774 habitants (Recensement Mars 2007) et une densité de 431.72 habitants au km<sup>2</sup> .La majeure partie de la population est concentrée au niveau de la couronne qui constitue Constantine en l'occurrence les communes limitrophes (ElKhroub, Ain Smara, Hamma Bouziane et Didouche Mourad) (Zouaidia, 2006)

**2.1.2. Localisation des sites d'étude**

On présente les trois sites d'études qui sont les entreprises pharmaceutiques (HUPPharme, Isopharme, UPC) situé en wilaya de Constantine.



**Figure 4 :** localisation des sites d'étude

## 2.2. Echantillonnage

-Les échantillons sont prélevés chaque trimestre (T1=Hiver, T2=Printemps, T3=Eté) par les ingénieurs de laboratoire des trois entreprises qui suivent l'environnement.

-Nous avons prélevé le premier échantillon en Février, la 2<sup>ème</sup> en Mai et la dernière en Août.

-Placer l'échantillon d'eau dans un flacon de 1,5 litre.

-Nous conservons l'échantillon pendant 24 heures, après quoi nous effectuons les analyses nécessaires pour l'eau contaminée par des résidus pharmaceutiques.

## 2.3. Analyses physico-chimiques

### 2.3.1. Température

La mesure de la température a été effectuée sur terrain en utilisant un thermomètre gradué au 1 /10 et en respectant les consignes de (Rodier et al. 2005). La température de l'eau a été mesurée sur le site de prélèvement « les trois entreprises pharmaceutiques ». La lecture a été faite après une immersion de 10 minutes du thermomètre à environ 15 cm de profondeur. Les résultats sont exprimés en °C.

**2.3.2 .Potentiel hydrogène pH**

Ne disposant pas d'un pH-mètre de terrain. Le pH est pris avec un pH mètre électrométrique modèle (HI9024 micro computer pH mètre), en plongeant l'électrode dans l'eau à environ 6 à 8 cm de la surface. Le pH mètre est étalonné avec des solutions étalons pH 4, 7 et pH 9 à 20°C (NF t 90-008). Les résultats sont exprimés en unités pH.

**2.3.3. Les matières en suspension(MES)**

Ce sont des particules solides très fines et généralement visibles à l'oeil nu, théoriquement, elles ne sont ni solubilisées, ni à l'état colloïdale. Elles déterminent la turbidité de l'eau. Elles limitent la pénétration de la lumière dans l'eau, diminuent la teneur en oxygène dissous et nuisent au développement de la vie aquatique.

Ces matières sont en relation avec la turbidité, leur mesure donne une première indication sur la teneur en matière colloïdale d'origine minérale ou organique.

En fait, les limites séparant les trois états sont indistinctes et seule la normalisation de la méthode d'analyse permet de faire une distinction précise mais conventionnelle. Les matières en suspension comportent des matières organiques et des matières minérales. Toutes les matières en suspension ne sont pas décantables, en particulier les colloïdes retenus par la filtration.

**Mode opératoire**

- Peser le papier filtre vide soit (P0) par la balance analytique (quatre chiffres après la virgule),
- Mettre le dispositif de filtration en marche,
- Le volume de la prise d'essai est 50 ml pour l'eau brute et 100 ml pour l'eau épurée,
- Verser le contenu des béchers sur le papier filtre.
  
- Sécher les papiers filtres dans l'étuve à 105 °C pendant 2 h, jusqu'à évaporation total de l'eau,
- Refroidir les papiers filtres dans le dessécheur,
- Peser de nouveau les papiers filtres (P1).

La concentration de la matière en suspension en mg/L dans l'échantillon analysé est obtenue par la relation suivante :

$$[MES] = ((P1 - P0) \div V) \times 100$$

Où :

P1 : Poids du filtre sec avant filtration (en mg) ;

P2 : Poids du filtre sec après filtration (en mg) ;

P2 - P1 : Poids de la matière retenue par le filtre sec ; V : Volume de la prise d'eau (en ml).

### 2.3.4. DCO

La détermination de la DCO s'effectue par dosage colorimétrique avec le bichromate de potassium.

#### a. Appareillage

- Thermostat (Annexe II7),
- Tubes de DCO avec réactifs de digestion et sulfate de mercure,
- Burette,
- Pipette automatique.

#### b. Réactifs

- Acide sulfurique (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),
- Dichromate de potassium (K<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub>).
- L'eau utilisée pour la préparation des réactifs est de l'eau distillée.

On prépare :

-Un échantillon témoin avec 10ml de solution d'hydrogénophthalate de potassium (étalon).

-10ml d'eau distillée.

-10ml d'eau usée (entrée).

-10ml d'eau traitée (sortie).

- On ajoute à chaque flacon 5 ml de dichromate de potassium, 15 ml d'acide sulfurique sulfate d'argent.

-On ajoute ensuite deux régulateurs d'ébullition dans chaque tube.

-On met ces derniers dans le réacteur à DCO pendant 2heures à 150°C.

-Après refroidissement on ajoute pour chaque flacon 45 ml d'eau distillée.

-Puis on titre le tout avec le sulfate de fer et d'ammonium.

-Puis on procède au calcul on utilisant la formule suivante :

$$DCO = \frac{8000.c (V1-V2)}{V0}$$

Ou :

C : est la concentration en quantité de matière, exprimée en moles par litre de la solution de sulfate de fer (II) et d'ammonium.

V0 : est le volume, en millimètres, de la prise d'essai avant dilution.

V1 : est le volume, en millimètres, de la solution de sulfate de fer (II) et d'ammonium.

V2 : est le volume, en millimètres, de la solution de sulfate de fer (II) et d'ammonium.

8000 : est la masse molaire, en milligrammes par litre, de  $\frac{1}{2}$  d'O<sub>2</sub>

### 2.3.5 .La DBO5

#### Mode opératoire

- Mettre en marche le DBO mètre tout en réglant le thermostat à  $20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ .
- Réchauffer ou refroidir un volume d'échantillon à  $20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ .
- Préparer les flacons DBO, (rincer avec l'eau distillée puis avec l'eau à analyser).

Le tableau 6 indique les volumes et les échelles utilisés pour la détermination de la DBO5

**Tableau 6:** Echelles et volume de mesure de la DBO5.

Volume d'échantillon	Echelle de mesure
97ml	0-800 mg O <sub>2</sub> /l
365ml	0-80 mg O <sub>2</sub> /l

-On remplit les bouteilles de :

\*97ml d'eau d'entrée.

\*365ml d'eau de sortie.

-Introduire un barreau magnétique dans chaque flacon.

-Placer dans l'incubateur pendant une heure pour permettre à l'échantillon d'atteindre la température de  $20^{\circ}\text{C}$ .

- Placer du KOH dans les couvercles (le KOH permet de fixer le CO<sub>2</sub> dégagé).

-Placer les oxytop sur les flacons en les serrant bien.

-Programmer les oxytop tout en choisissant l'échelle qui correspond au volume d'échantillon choisi.

-Les échantillons sont ainsi laissés dans le DBO mètre à température constante ( $20^{\circ}\text{C}$ ) et dans

L'obscurité pendant 5 jours.

-Après 5 jours, on procède à la lecture.



Figure 5 : DBO mètre

### 2.3.6. Les huiles et les graisses

#### 2.3.6.1 Paramètre d'analyse

Par la méthode d'extraction liquide-liquide dans les eaux environnementales, les huiles et graisses sont extraites de l'échantillon acidifié à pH environ 4 par l'hexane et dosées après évaporation du solvant organique.

##### a. Appareillage

- Etuve de séchage.
- Bain marie.
- Balance analytique.
- Centrifugeuse.

##### b. Matériel

- \* Ampoules à décantation avec robinet et munies de bouchons; d'une capacité de 1000ml et 250 ml.
- \* Supports pour ampoules à décantation..
- \* Dessiccateur.
- \* Eprouvette de capacité de 1000 ml.
- \* Capsules en verre.
- \* Spatule.
- \* Entonnoirs.
- \* papier filtre standard marque FIORONI, référence: 0122A0006 ; Dim:100 mm.

### c. Produits chimiques et réactifs:

- \* Acide chlorhydrique HCl.
- \* Sulfate de sodium anhydre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.
- \* Hexane CH<sub>3</sub> (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub> 18g/mol 99% Pancreas.

### d. Echantillonnage et prétraitement de l'échantillon

Le volume d'échantillon à prélever est de 1000 ml dans une bouteille en verre marron et Conservation l'échantillon dans un pH < 4 en ajoutant de l'acide chlorhydrique.

### e. Solution à blanc

Le blanc est réalisé avec 50 ml d'hexane passe à travers un filtre contenant un peu de Sulfate de sodium dans une capsule préalablement pesée.

### f. Evaluation et Mesure

Le volume de l'échantillon est vérifié à l'aide d'une balance.

Et on doit calculer le volume de l'échantillon à analyser comme suit:

\*La pesée de la bouteille d'échantillon pleine (p<sub>2</sub>)

\*La pesée de la bouteille d'échantillon vide (p<sub>1</sub>)

$$p_2 - p_1 = V_e \text{ (ml)}$$

V<sub>e</sub>: est le volume de l'échantillon en ml ; en considérant sa masse volumique égale à 1g/ml.

\*Mettre l'échantillon dans l'ampoule à décante de 1000ml.

\*Acidifier avec HCl (pH inférieur à 4) pour casser les émulsions.

\*Première extraction: ajouter de l'hexane

\*Agitation de l'ampoule environ 5 mn en faisant attention de dégager les gaz plusieurs fois.

\*Remettre l'ampoule sur le support et attendre la séparation des 2 phases.

\*Remettre la partie "eau" dans le flacon d'échantillonnage et transférer la partie "solvant" dans l'ampoule à 250 ml.

\*Mettre l'ampoule de 1000ml au dessus de celle de 250 ml et bien rincer ses parois avec de l'eau distillée.

\*Deuxième extraction: remettre l'échantillon dans l'ampoule de 1000ml et rincer le flacon vide avec de l'hexane et le mettre dans l'ampoule.

\*Agitation de l'ampoule environ 5 mn en faisant attention de dégager les gaz plusieurs fois

\*Remettre l'ampoule sur le support et attendre la séparation des 2 phases.

\*Remettre la partie "eau" dans le flacon d'échantillonnage et transférer la partie "solvant" dans l'ampoule à 250 ml.

\*Mettre l'ampoule de 1000ml au dessus de celle de 250 ml et bien rincer ses parois avec de l'eau distillée.

-Le volume total de l'hexane ne doit pas dépasser 50 ml.

### \* Evaluation

La concentration en masse p [H et G] Huiles et graisses exprime en milligrammes par litre,

Dans l'échantillon d'eau à l'aide de l'équation :

$$p[\text{HetG}] = (P_e - P_o) \cdot 1000 / V_e$$

Où:

$$P_e = P_{Pe} - P_{Ve}$$

$P_{Pe}$ : Le poids de la capsule pleine de l'échantillon.

$$P_o = P_{Po} - P_{Vo}$$

$P_{Ve}$ : Le poids de la capsule vide de l'échantillon

$P_{Po}$ : Le poids de la capsule pleine du blanc

$P_{Vo}$ : Le poids de la capsule vide du blanc

$V_e$ : Le volume de l'échantillon.

## **Chapitre 3**

### **Résultats et discussion**

### 3.1. Introduction

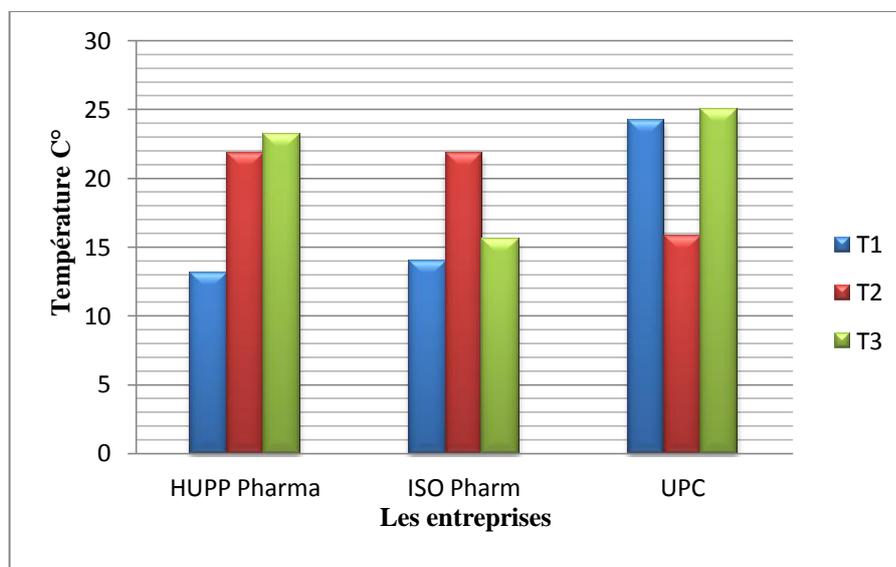
Pour évaluer la qualité des effluents de l'industrie pharmaceutique, un suivi de paramètres physico-chimiques a été réalisé à la sortie de trois sites différents durant trois trimestres (hiver, printemps et été). Tous les résultats des analyses ayant porté sur la température, le pH, les matières en suspension (MES), la demande biochimique en oxygène (DBO5), la demande chimique en oxygène (DCO), les huiles et les graisses sont présentés dans le tableau suivant.

**Tableau 7 : Résultats des paramètres physico-chimiques obtenus dans les trois entreprises**

Entreprises	Paramètres	1 <sup>er</sup> prélèvement	2 <sup>ème</sup> prélèvement	3 <sup>ème</sup> prélèvement
<b>HUUP Pharm</b>	T°	13,1°	21,8°	23,2°
	PH	8,20	7,01	7,60
	MES	1 Mg/L	1 Mg/L	9 Mg/L
	DCO	9,6 Mg/L	96 Mg/L	38 Mg/L
	DBO	1 Mg/L	100 Mg/L	10 Mg/L
	HG	20,7 Mg/L	3,1 Mg/L	3 Mg/L
	<b>ISO Pharm</b>	T°	14°	21,8°
PH		7,04	6,54	6,45
MES		180 Mg/L	1152 Mg/L	150 Mg/L
DCO		1728 Mg/L	22 Mg/L	960 Mg/L
DBO		110 Mg/L	300 Mg/L	71 Mg/L
HG		245 Mg/L	87 Mg/L	96 Mg/L
<b>UPC</b>		T°	24,2°	15,8°
	PH	7,31	6,5	7,49
	MES	3 Mg/L	265 Mg/L	584 Mg/L
	DCO	768 Mg/L	3840 Mg/L	2592 Mg/L
	DBO	10 Mg/L	600 Mg/L	150 Mg/L
	HG	333 Mg/L	18 Mg/L	30,2 Mg/L

## 3.2. Résultats et discussion

### 3.2.1. La température



**Figure. 6 :** Variations spatio-temporelle de la température pour les trois effluents pharmaceutiques étudiés

Dans notre étude, la température varie entre 13,1 °C à 25 °C.

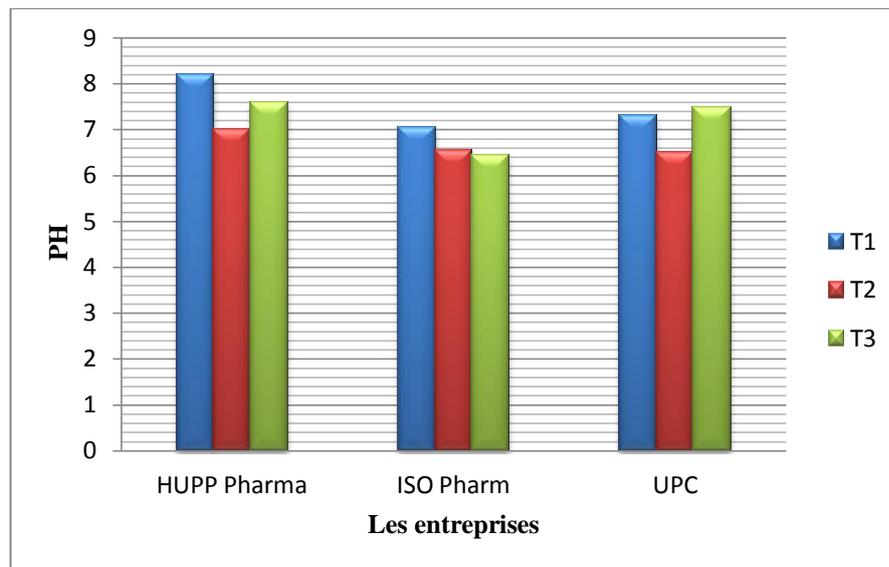
Pour le 1<sup>er</sup> trimestre la température la plus élevée a été observée à l'entreprise UPC 24,2°, et la plus basse a été observée à l'entreprise HUPP Pharma 13,1°.

Cependant pour le 2<sup>ème</sup> trimestre, la température la plus élevée a été observée à l'entreprise HUPP Pharma 21,8° également à l'ISO Pharm, et la plus basse a été observée à l'entreprise UPC 15,8°.

Alors que pour le 3<sup>ème</sup> trimestre, la température la plus élevée a été observée à l'entreprise UPC 25°, et la plus basse et celle à l'entreprise ISO Pharm 15,6°.

Du fait que la température de l'eau constitue un facteur important dans l'environnement aquatique qui régit presque la totalité des réactions physiques, chimiques et biologiques, les valeurs détectées pour la température se situent dans une gamme favorable à l'activité microbienne (< 30 °C). Ceci favorise l'épuration biologique et l'autoépuration des eaux usées. Les valeurs de la température des eaux usées enregistrées sont toutes inférieures à 30°C considérée comme valeur limite de la réglementation (JORA, 2006). (**Tableau 5**).

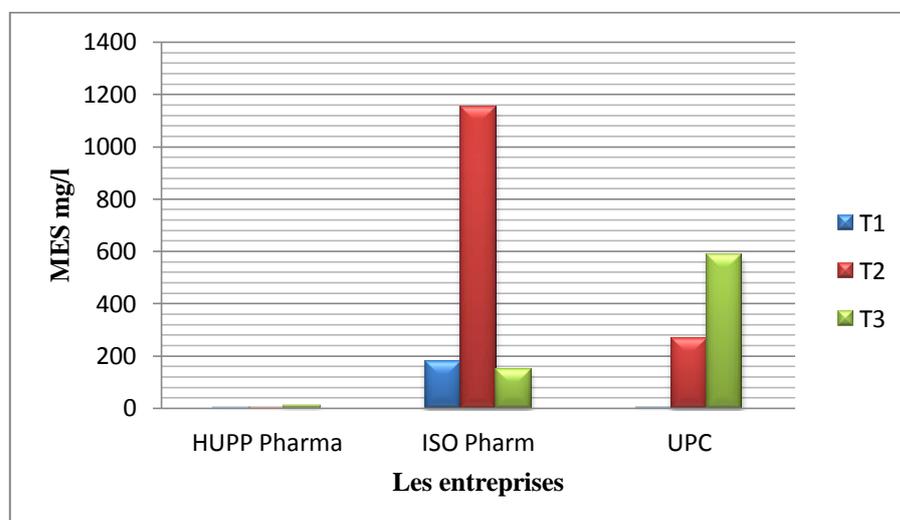
### 3.2.2. Le potentiel hydrogène pH



**Figure 7 :** Variations spatio-temporelle de pH pour les trois effluents pharmaceutiques étudiés.

Les résultats collectés pour le pH ont montré que ces effluents, ont un pH qui oscille entre 6,45 et 8,20. L'entreprise HUPP pharma a réussi à enregistrer la valeur la plus élevée pendant les trois trimestres., puis UPC et ISO Pharm. avec une légère différence. Ces résultats sont relativement neutres et favorisent l'activité biologique. Elles sont aussi conformes à la norme des paramètres de rejet d'effluents liquides industriels de la réglementation (JORA, 2006).

### 3.2.3. Les matières en suspension (MES)



**Figure 8 :** Variations spatio-temporelle des MES pour les trois effluents pharmaceutiques étudiés

La matière en suspension représente l'ensemble des particules minérales et organiques contenues dans les eaux usées (Rodier et al. 2009). En effet, dans la présente étude, la teneur de MES varie de 1mg/l à 1152 mg/l. Nous avons constaté que :

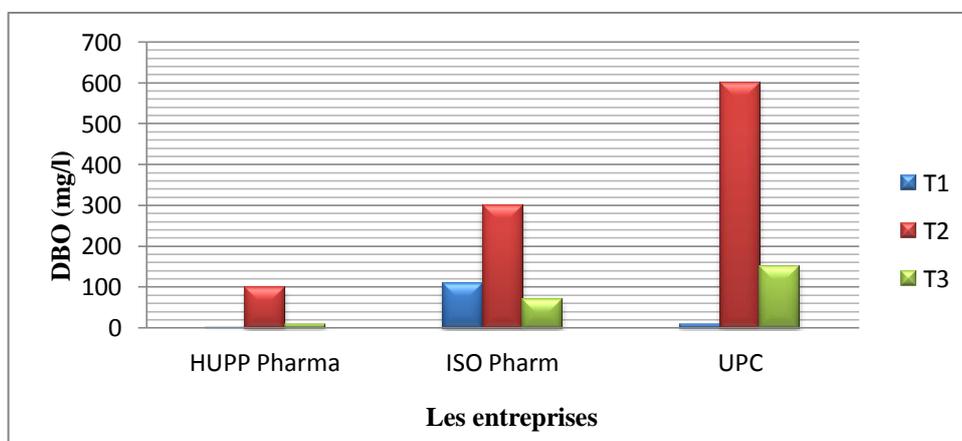
A HUPP pharma : des valeurs des MES considérées comme négligeables pendant les 3 trimestres, par des valeurs varie entre 1mg/l et 9 mg/l.

A ISO Pharm : les MES ont eu lieu dans les 3 trimestres avec une valeur maximale 1152 mg/l bien enregistrée au 2<sup>ème</sup> trimestre et une autre minimale au 3<sup>ème</sup> trimestre.

A UPC : les valeurs de MES ont été enregistrées au 2eme et 3eme trimestre, avec une valeur de 3 mg/L pourrait être négligée au 1<sup>er</sup> trimestre..

Les teneurs en MES enregistrées dans l'HUPP Pharma (les trois trimestres) et l'UPC (1<sup>er</sup> trimestre) sont inférieures à la valeur limite des normes de la réglementation (JORA, 2006) 35 mg/L. En occurrence, les teneurs en MES obtenues dans les deux entreprises : l'ISO Pharm (les trois trimestres) et l'UPC (2<sup>ème</sup> trimestre et 3<sup>ème</sup> trimestre) dépassent la valeur limite qui corrobore le faible niveau d'oxygène dissous en ce sens que leur dégradation consomme une quantité importante d'oxygène disponible. Ces résultats sont souvent liés aux matériaux des charges organiques et minéraux engendrés par les différentes activités des entreprises de l'industrie pharmaceutique. Or, la présence de la MES dans les eaux souterraines présente un risque pour la production d'eau potable, car elles sont porteuses de micro-organismes.

#### 3.2.4. La demande biochimique en oxygène pendant 5 jours (DBO<sub>5</sub>)



**Figure 9** : Variations spatio-temporelle de la DBO<sub>5</sub> pour les trois effluents pharmaceutiques étudiés

La DBO<sub>5</sub> est un paramètre qui permet d'évaluer la fraction de matières organiques biodégradables. L'analyse des résultats montre que les concentrations en DBO<sub>5</sub> au 1<sup>er</sup> trimestre à l'HUPP Pharma et l'UPC sont conformes à la norme (JORA, 2006) contrairement à l'ISO Pharm

Dans le 2<sup>ème</sup> trimestre Les valeurs de DBO<sub>5</sub> aux trois entreprises sont très élevées principalement celle de l'entreprise UPC (600 mg/l) qui dépassent la valeur limite des normes des paramètres de rejets d'effluents liquides industriels de la réglementation (JORA, 2006).

Dans le 3<sup>ème</sup> trimestre Les valeurs de DBO<sub>5</sub> à l'UPC et l'ISO Pharm dépassent la valeur limite contrairement à l'HUPP Pharma (10 mg/l)

Ces résultats montrent que les effluents de l'ISO Pharm pendant les trois trimestres et l'UPC pendant le 2<sup>ème</sup> et le 3<sup>ème</sup> trimestre et l'HUPP Pharma pendant le 2<sup>ème</sup> trimestre sont fortement pollués par la matière organique et dépassent largement les teneurs en matière organique autorisées dans les cours d'eau qui est inférieur de 35 mg d'O<sub>2</sub>/L (Normes de JORA, 2006).

Cette situation pourrait, en général, avoir des effets néfastes sur la qualité de l'eau si ces eaux étaient déversées dans les cours d'eau ou utilisées à des fins d'irrigation sans épuration préalable.

### 3.2.5. La demande chimique en oxygène (DCO)

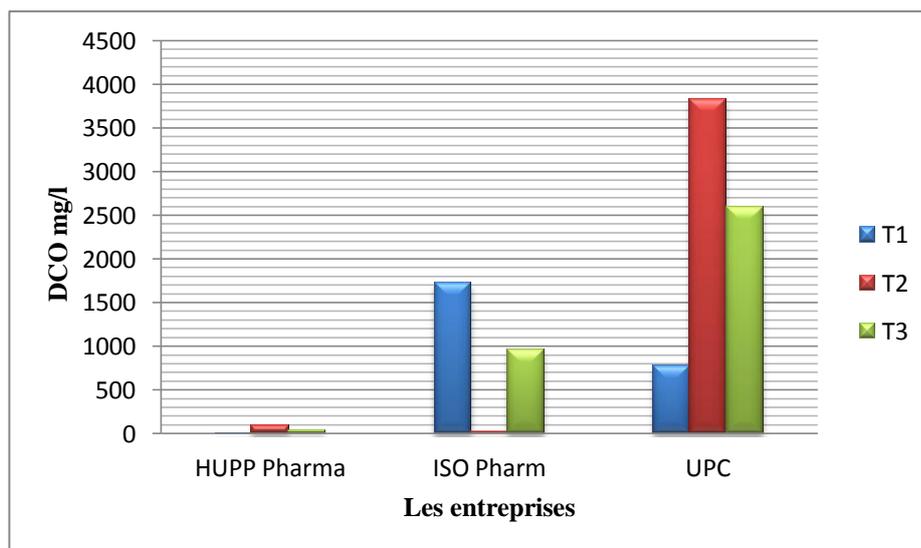


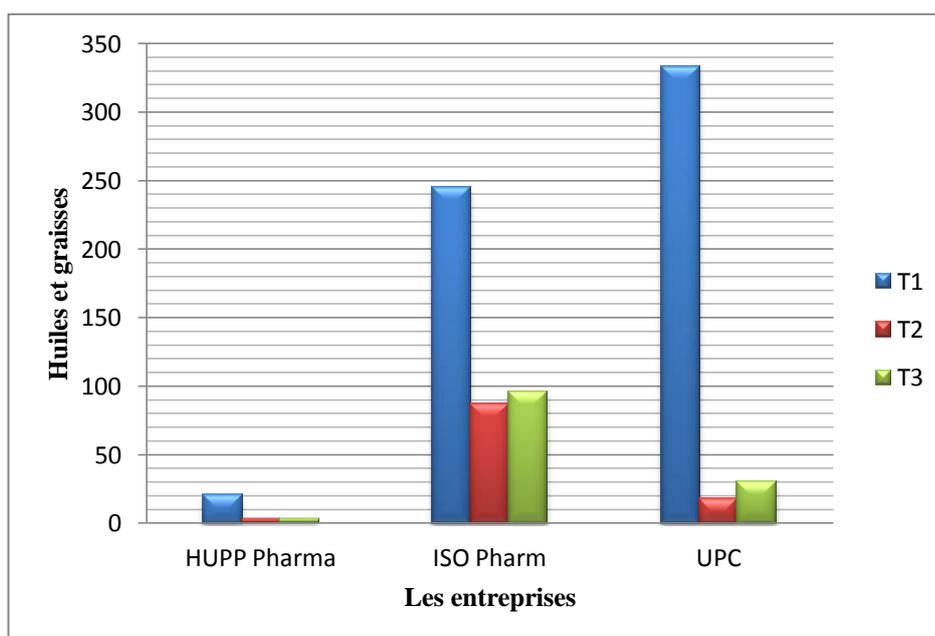
Figure 10 : Variations spatio-temporelle de la DCO pour les trois effluents pharmaceutiques étudiés.

La DCO permet d'apprécier la concentration en matières organiques ou minérales, dissoutes ou en suspension dans l'eau, à travers la quantité d'oxygène nécessaire à leur oxydation chimique totale (Fathallah et al. 2014).

L'analyse des résultats obtenus montre que les concentrations de DCO à l'HUPP Pharm sont toujours conformes à la norme, également à l'ISO Pharm au 2<sup>ème</sup> trimestre. Contrairement aux 1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres où elles dépassent la norme. Alors que les concentrations à l'UPC dépassent la norme dans les trois trimestres.

Ce résultat montre que les effluents de l'entreprise UPC (les trois trimestres) et de l'ISO Pharm (1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre) sont fortement chargées en matière organique biodégradable et non biodégradable (DCO) dépassant largement la valeur moyenne admissible fixée à 120 mg O<sub>2</sub>/L en matière organique autorisée dans les cours d'eau selon les norme(JORA, 2006)et ne peuvent donc être déversées dans le milieu naturel sans traitement préalable. Cette situation pourrait, en général, avoir des effets néfastes sur la qualité de l'eau à cause de la chute de la teneur en oxygène.

### 3.2.6. Les huiles et graisses



**Figure 11:** Variations spatio-temporelle des huiles et graisses pour les trois effluents pharmaceutiques étudiés.

La majorité des entreprises pharmaceutiques présente un effluent riche en huiles et graisses qui peut être synthétique ou d'origine animale, végétale. Ce sont des substances organiques insolubles dans l'eau et moins denses que lui c'est pourquoi on les trouve toujours flottant dessus. Les concentrations des huiles et des graisses aux trois entreprises dépassent la norme au 1<sup>er</sup> trimestre dans l'ordre décroissant suivant l'UPC, ISO Pharm et HUPP Pharma.

Cependant, au 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre, on observe une diminution significative des concentrations d'huiles et graisses aux trois entreprises mais elles restent toujours au delà de la norme pour l'ISO Pharme et l'UPC. Ces résultats ont montrés que ces effluents sont riches en huiles et graisses qui forment une couche pelliculaire qui empêche les échanges gazeux air-eau, ce qui augmente la demande chimique en oxygène et qui provoque par la suite une inhibition de la dégradation de la matière organique.

## **Conclusion**

## Conclusion

---

### Conclusion

Les rejets industriels (pharmaceutiques, agro-alimentaires, domestiques) représentent un danger réel pour les écosystèmes aquatiques. Cette présente étude a été menée dans le but d'évaluer la qualité physico-chimique et la pollution organique au niveau des effluents de trois entreprises pharmaceutiques (HUPP Pharma, ISO Pharm, UPC), situées dans la wilaya de Constantine, pour trois campagnes (hiver, printemps et été) de l'année 2021.

Les résultats obtenus de cette étude ont révélé :

Tous les résultats obtenus à l'entreprise HUPP Parma sont généralement conformes à la réglementation durant la période de surveillance de l'année 2021. Contrairement à l'entreprise ISO Pharm et l'UPC où la plupart des paramètres physico-chimiques dépassent les normes admises.

Les résultats montrent que ces effluents sont caractérisés par de fortes charges organiques, c'est ce qui les fait représenter des risques énormes pour les organismes vivants et les écosystèmes aquatiques.

Ce travail mérite d'être suivi dans le but de la biosurveillance et la conservation des écosystèmes aquatiques ou la biocénose sera affectée directement par les perturbations naturelles ou anthropiques qui favorisent un déséquilibre de ces milieux naturels.

Finalement nous proposons quelques perspectives qui pourraient contribuer à améliorer la qualité des effluents pharmaceutiques avant les rejeter dans l'environnement :

- Mettre en place des petites stations dépuración des eaux usées
- L'identification et le développement des outils et des mesures qui existent déjà ou à mettre en place d'autres nouveaux pour réduire cette contamination.
- L'évaluation des risques pour l'homme et l'environnement, en fait recours au suivi de ces rejets et leurs effets sur les biocénoses par le biais des bioindicateurs et les tests écotoxicologiques
- L'utilisation des traitements préalables très efficaces qui peuvent être onéreux
- L'élaboration d'un classement des substances pharmaceutiques en fonction du risque environnemental encouru qu'elles présentent, et un système d'information sur ce classement.

## **Références bibliographiques**

## Références bibliographiques

---

- Allen, H. K., Donato, J., Wang, H. H., Cloud-Hansen, K. A., Davies, J., & Handelsman, J. (2010). Call of the wild: antibiotic resistance genes in natural environments. *Nature Reviews Microbiology*, 8(4), 251-259.
- Beausse, J. (2004). Selected drugs in solid matrices: a review of environmental determination, occurrence and properties of principal substances. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 23(10-11), 753-761.
- Bedner, M., & MacCrehan, W. A. (2006). Transformation of acetaminophen by chlorination produces the toxicants 1, 4-benzoquinone and N-acetyl-p-benzoquinone imine. *Environmental science & technology*, 40(2), 516-522.
- Bergman, Å., Heindel, J. J., Jobling, S., Kidd, K., Zoeller, T. R., & World Health Organization. (2013). *State of the science of endocrine disrupting chemicals 2012*. World Health Organization.
- Besse, J. P., & Garric, J. (2008). Human pharmaceuticals in surface waters: Implementation of a prioritization methodology and application to the French situation. *Toxicology letters*, 176(2), 104-123.
- Bisson, M., Dujardin, R., Rose, M., Lambre, C., & Gabarda, M. (1995). *Elimination par incinération des déchets liés à l'utilisation de médicaments anticancéreux*. Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie, Institut national de l'environnement industriel et des risques. Rapport ADEME-94-04-0223.
- Bouguebina Zineb, 2015, Contribution à l'étude de l'impact des rejets des effluents pharmaceutiques sur un cladocère *Daphnia magna*, Université des frères Mentouri, Constantine.
- Boxall, A. B. (2004). The environmental side effects of medication: How are human and veterinary medicines in soils and water bodies affecting human and environmental health?. *EMBO reports*, 5(12), 1110-1116.
- Braschi, I., Blasioli, S., Gigli, L., Gessa, C. E., Alberti, A., & Martucci, A. (2010). Removal of sulfonamide antibiotics from water: evidence of adsorption into an organophilic zeolite Y by its structural modifications. *Journal of Hazardous Materials*, 178(1-3), 218-225.
- Brodin, T., Fick, J., Jonsson, M., & Klaminder, J. (2013). Dilute concentrations of a psychiatric drug alter behavior of fish from natural populations. *Science*, 339(6121), 814-815.
- Brooks, B. W., Foran, C. M., Richards, S. M., Weston, J., Turner, P. K., Stanley, J. K., ... & La Point, T. W. (2003). Aquatic ecotoxicology of fluoxetine. *Toxicology letters*, 142(3), 169-183.
- Bui, T. X., & Choi, H. (2009). Adsorptive removal of selected pharmaceuticals by mesoporous silica SBA-15. *Journal of hazardous materials*, 168(2-3), 602-608.
- Cakpo ,H,A. (2015). Modélisation de l'adsorption des micropolluants pharmaceutiques sur racines sèches de la jacinthe d'eau.

## Références bibliographiques

---

Captivien. (2013). LES POLLUANTS EMERGENTS.15-16.

Coetsier, C. (2009). *Approche intégrée de la gestion environnementale Des produits pharmaceutiques dans des rejets de Stations d'épuration urbaines et leur milieu récepteur: occurrence, impact et traitements tertiaires d'élimination* (Doctoral dissertation, Université Montpellier II-Sciences et Techniques du Languedoc).

Collette-Bregand, M., James, A., Munshy, C., & Bocquene, G. (2009). Contamination des milieux aquatiques par les substances pharmaceutiques et cosmétiques-Etat des lieux et perspectives.

Danaher, M., Radeck, W., Kolar, L., Keegan, J., & Cerkvénik-Flajs, V. (2012). Recent developments in the analysis of avermectin and milbemycin residues in food safety and the environment. *Current pharmaceutical biotechnology*, 13(6), 936-951.

Danchaivijitr, S., Wongchanapai, W., Assanasen, S., & Jintanothaitavorn, D. (2005). Microbial and heavy metal contamination of treated hospital wastewater in Thailand. *J Med Assoc Thai*, 88(10), S59-64.

Deblonde, T., Dreyer, M., & Hartemann, P. (2012). Résidus médicamenteux et eau destinée à la consommation humaine. *Hegel*, (3), 12-20.

Drillia, P., Dokianakis, S. N., Fountoulakis, M. S., Kornaros, M., Stamatelatou, K., & Lyberatos, G. (2005). On the occasional biodegradation of pharmaceuticals in the activated sludge process: the example of the antibiotic sulfamethoxazole. *Journal of hazardous materials*, 122(3), 259-265.

Ebert, I., Bachmann, J., Kühnen, U., Küster, A., Kussatz, C., Maletzki, D., & Schlüter, C. (2011). Toxicity of the fluoroquinolone antibiotics enrofloxacin and ciprofloxacin to photoautotrophic aquatic organisms. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 30(12), 2786-2792.

Fent, K., Weston, A. A., & Caminada, D. (2006). Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquatic toxicology*, 76(2), 122-159.

Forsberg, K. J., Reyes, A., Wang, B., Selleck, E. M., Sommer, M. O., & Dantas, G. (2012). The shared antibiotic resistome of soil bacteria and human pathogens. *science*, 337(6098), 1107-1111.

Foster, H. R., Burton, G. A., Basu, N., & Werner, E. E. (2010). Chronic exposure to fluoxetine (Prozac) causes developmental delays in *Rana pipiens* larvae. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 29(12), 2845-2850.

Gao, P., Ding, Y., Li, H., & Xagorarakis, I. (2012). Occurrence of pharmaceuticals in a municipal

Gauthier, H., Yargeau, V., & Cooper, D. G. (2010). Biodegradation of pharmaceuticals by *Rhodococcus rhodochrous* and *Aspergillus niger* by co-metabolism. *Science of the Total Environment*, 408(7), 1701-1706.

Göbel, A., Mc Ardell, C. S., Joss, A., Siegrist, H., & Giger, W. (2007). Fate of sulfonamides, macrolides, and trimethoprim in different wastewater treatment technologies. *Science of the Total Environment*, 372(2-3), 361-371.

## Références bibliographiques

---

- Halling-Sørensen, B. N. N. S., Nielsen, S. N., Lanzky, P. F., Ingerslev, F., Lützhøft, H. H., & Jørgensen, S. E. (1998). Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment-A review. *Chemosphere*, 36(2), 357-393.
- Harder, B. (2003). Extracting estrogens. *Science News*, 164(5), 67-67.
- Hughes, S. R., Kay, P., & Brown, L. E. (2013). Global synthesis and critical evaluation of pharmaceutical data sets collected from river systems. *Environmental science & technology*, 47(2), 661-677.
- IWW. (2014). Pharmaceuticals in the environment: Occurrence, effects, and options for action. Research project. funded by the German Federal Environment Agency (UBA) within the Environmental Research Plan No. 371265408.
- Jim, T. Y., Bouwer, E. J., & Coelhan, M. (2006). Occurrence and biodegradability studies of selected pharmaceuticals and personal care products in sewage effluent. *Agricultural water management*, 86(1-2), 72-80.
- Kidd, K. A., Blanchfield, P. J., Mills, K. H., Palace, V. P., Evans, R. E., Lazorchak, J. M., & Flick, R. W. (2007). Collapse of a fish population after exposure to a synthetic estrogen. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(21), 8897-8901.
- Kolpin, D. W., Furlong, E. T., Meyer, M. T., Thurman, E. M., Zaugg, S. D., Barber, L. B., & Buxton, H. T. (2002). Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in US streams, 1999– 2000: A national reconnaissance. *Environmental science & technology*, 36(6), 1202-1211.
- Kümmerer, K. (2001). Drugs in the environment: emission of drugs, diagnostic aids and disinfectants into wastewater by hospitals in relation to other sources—a review. *Chemosphere*, 45(6-7), 957-969.
- Kümmerer, K., & Al-Ahmad, A. (1997). Biodegradability of the anti-tumour agents 5-fluorouracil, cytarabine, and gemcitabine: Impact of the chemical structure and synergistic toxicity with hospital effluent. *Acta hydrochimica et hydrobiologica*, 25(4), 166-172.
- Loehr C., R. (1977). *Pollution Control for Agriculture*. Academic Press, New York, 382.
- Michelini, L., Reichel, R., Werner, W., Ghisi, R., & Thiele-Bruhn, S. (2012). Sulfadiazine uptake and effects on *Salix fragilis* L. and *Zea mays* L. plants. *Water, Air, & Soil Pollution*, 223(8), 5243-5257.
- Oaks, J. L., Gilbert, M., Virani, M. Z., Watson, R. T., Meteyer, C. U., Rideout, B. A. ... & Khan, A. A. (2004). Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature*, 427(6975), 630-633.

## Références bibliographiques

---

- Paffoni, C., Welte, B., Gousailles, M., & Montiel, A. (2006). Nouvelles molécules mises en cause par les directives Européennes: de la station d'épuration à l'usine de traitement d'eau potable. *European journal of water quality*, 37(1), 21-37.
- Ramade, F. (1998). *Dictionnaire encyclopédique des sciences de l'eau* (No. 631.4 R165d). Paris, FR: Ediscience, 1998. 55-71
- Reungoat, J. (2007). *Etude d'un procédé hybride couplant adsorption sur zéolithes et oxydation par l'ozone. Application au traitement d'effluents aqueux industriels* (Doctoral dissertation, Institut National des Sciences Appliquées de Toulouse).
- Rodier J., Bazin C, Broutin J, Champsaur H et Rodi L., 2005. L'analyse de l'eau. Eaux naturelles. Eaux résiduaires. Eau de mer. 8 ème Ed. Dunod. Paris, 1383 pp.
- Snyder, S. A., Adham, S., Redding, A. M., Cannon, F. S., DeCarolis, J., Oppenheimer, J., ... & Yoon, Y. (2007). Role of membranes and activated carbon in the removal of endocrine disruptors and pharmaceuticals. *Desalination*, 202(1-3), 156-181.
- Suarez, S., Lema, J. M., & Omil, F. (2009). Pre-treatment of hospital wastewater by coagulation-flocculation and flotation. *Bioresource technology*, 100(7), 2138-2146.
- Ternes, T. A. (1998). Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. *Water research*, 32(11), 3245-3260.
- Thomas, K. V., Dye, C., Schlabach, M., & Langford, K. H. (2007). Source to sink tracking of selected human pharmaceuticals from two Oslo city hospitals and a wastewater treatment works. *Journal of Environmental Monitoring*, 9(12), 1410-1418.
- Triebkorn, R., Casper, H., Scheil, V., & Schwaiger, J. (2007). Ultrastructural effects of pharmaceuticals (carbamazepine, clofibrac acid, metoprolol, diclofenac) in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) and common carp (*Cyprinus carpio*). *Analytical and bioanalytical chemistry*, 387(4), 1405-1416.
- Velichkova, F. A. (2014). *Vers un procédé Fenton hétérogène pour le traitement en continu d'eau polluée par des polluants pharmaceutiques* (Doctoral dissertation).
- Watkinson, A. J., Murby, E. J., & Costanzo, S. D. (2007). Removal of antibiotics in conventional and advanced wastewater treatment: implications for environmental discharge and wastewater recycling. *Water research*, 41(18), 4164-4176.
- Weber, F. A., aus der Beek, T., Bergmann, A., Carius, A., Grüttner, G., Hickman, S., & Stolzenberg, H. C. (2014). Les produits pharmaceutiques dans l'environnement-perspective à l'échelle mondiale. *IWW Rheinisch-Westfaelisches Institut für Wasser*, 3-4.

## Références bibliographiques

---

Xing, Z. P., & Sun, D. Z. (2009). Treatment of antibiotic fermentation wastewater by combined polyferric sulfate coagulation, Fenton and sedimentation process. *Journal of Hazardous Materials*, 168(2-3), 1264-1268.

## Résumé

Les effluents générés par les activités pharmaceutiques présentent un danger potentiel pour la santé et l'environnement. L'objectif de cette étude était d'étudier la qualité physico-chimique des effluents produits par les entreprises de l'industrie pharmaceutique (HUPPharma, ISO Pharm, UPC), localisées au niveau de la wilaya de Constantine.. Il s'agissait d'une étude analytique sur trois prélèvements d'effluents pharmaceutiques répartis sur trois compagnes (hiver, printemps, été). Les paramètres physico-chimiques mesurés et comparés aux normes de la réglementation (JORA 2006) et celles de l'OMS, dévoilent qu'en dehors du pH, de la température, étaient conformes aux normes, tandis que tous les autres paramètres présentent des valeurs supérieures aux valeurs permises de rejet. Le potentiel hydrogène, la température mesurés varient respectivement entre 6,45 et 8,20 ; 13,1 et 24,52 °C. Les matières en suspensions comprise entre 1 et 1152 mgO<sub>2</sub>/l. La demande biochimique en oxygène oscille entre 1 et 600 mgO<sub>2</sub>/l. Alors que, la demande chimique en oxygène fluctue entre 9,6 et 2592mgO<sub>2</sub>/l. Les huiles et graisses ont connu une variation nettement comprise entre 3 et 333 mg/l. Ces effluents présentent donc des risques sanitaires et environnementaux. Il apparaît alors plus que nécessaire de développer des méthodes de traitement de ces effluents avant leur rejet dans le milieu naturel.

**Mots clés :** Effluents pharmaceutiques, qualité physico-chimique, huiles et graisses, compagnes, Constantine.

## **Abstract**

Effluents generated by pharmaceutical activities present a potential danger to health and the environment. The objective was to study the physico-chemical quality of the effluents produced by the pharmaceutical industry companies (HUPPharma, ISO Pharm, UPC). Located at province of Constantine, It was a analytical study of three samples of pharmaceutical effluents .On three campaigns( winter, spring, summer).The physic-chemical parameters measured and compared to regulatory (JORA 2006) and OMS standards, showed that, except for the pH, temperature that were in compliance with the standards, all other parameters had values that exceeded rejection. The hydrogen potential, the temperature measured are, on average 6,45 et 8,20 ; 13,1 et 24,52 °C. The suspended matteris vary between 1 and 1152 mgO<sub>2</sub>/l. The biochemical oxygen demand is vary between 1 and 600 mgO<sub>2</sub>/l ; the chemical oxygen demand is vary between 9,6 and 2592 mgO<sub>2</sub>/l; oils and fats varied between 3 and 333 mg/l. These effluents therefore present health and environmental risks. It appears then more than necessary to develop methods of treating these effluents before their release into the natural environment.

**Key words:** Pharmaceutical effluents, physico-chemical quality, oils and fats, Constantine.

## ملخص

تشكل النفايات السائلة الناتجة عن الصناعة الصيدلانية خطرا كبيرا على صحة الإنسان و البيئة حيث ان هذه الدراسة تهدف الى تقييم العوامل الفيزيوكيميائية لهذه النفايات السائلة و المأخوذة من ثلاث شركات متخصصة في الصناعة الصيدلانية

(ISO Pharm , UPC ,HUPPharm) و التي تقع في ولاية قسنطينة

هي دراسة تحليلية تعتمد على اخذ ثلاث عينات لهذه النفايات خلال ثلاث مواسم مختلفة (شتاء, ربيع, صيف) .

التحاليل المأخوذة تم مقارنتها مع معايير الجريدة الرسمية للجمهورية الجزائرية الديمقراطية و معايير منظمة الصحة العالمية اتضح ان كل التحاليل المتحصل عليها من خلال هذه الدراسة فاقت القيم المحددة ما عدا معدل الحموضة ودرجة الحرارة التي تراوحت قيمهم على الترتيب بين 6,45 و 8,30 و 13,1. 24,52 درجة مئوية في حين أن قيمة المواد العالقة تراوحت بين.... 1 و 1152 و قيمة الطلب الكيميائي على الاوكسجين تراوحت بين 1 و 600 ملغ/ل و قيمة الطلب البيولوجي على الاوكسجين بين 9,6 و 2592 ملغ/ل و اخيرا قيمة الدهون و الزيوت تراوحت بين 3 و 333 ملغ/ل.

و بهذا نكون قد اكدنا ان النفايات السائلة الناتجة عن الصناعة الصيدلانية تشكل خطرا كبيرا على صحة الانسان و البيئة لذلك وجب تطوير طرق معالجة هذه النفايات قبل صبها في الطبيعة.

**الكلمات المفتاحية:** دفق, صيدلانية, الجودة الفيزيوكيميائية , الزيوت و الدهون , قسنطينة.

Présenté par : Zitouni Linda

Année universitaire : 2020/2021

Benzaid Esma

## INTITULÉ : ÉVALUATION ET CARACTÉRISATION PHYSICO-CHIMIQUE DES EFFLUENTS PHARMACEUTIQUES DANS LA WILAYA DE CONSTANTINE.

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Ecologie  
Fondamentale et Appliquée

### Résumé:

Les effluents générés par les activités pharmaceutiques présentent un danger potentiel pour la santé et l'environnement. L'objectif de cette étude était d'étudier la qualité physico-chimique des effluents produits par les entreprises de l'industrie pharmaceutique (HUPPharma, ISO Pharm, UPC), localisées au niveau de la wilaya de Constantine. Il s'agissait d'une étude analytique sur trois prélèvements d'effluents pharmaceutiques répartis sur trois compagnes (hiver, printemps, été). Les paramètres physico-chimiques mesurés et comparés aux normes de la réglementation (JORA 2006) et celles de l'OMS, dévoilent qu'en dehors du pH, de la température, étaient conformes aux normes, tandis que tous les autres paramètres présentent des valeurs supérieures aux valeurs permises de rejet. Le potentiel hydrogène, la température mesurés varient respectivement entre 6,45 et 8,20 ; 13,1 et 24,52 °C. Les matières en suspensions comprise entre 1 et 1152 mgO<sub>2</sub>/l. La demande biochimique en oxygène oscille entre 1 et 600 mgO<sub>2</sub>/l. Alors que, la demande chimique en oxygène fluctue entre 9,6 et 2592mgO<sub>2</sub>/l. Les huiles et graisses ont connu une variation nettement comprise entre 3 et 333 mg/l. Ces effluents présentent donc des risques sanitaires et environnementaux. Il apparaît alors plus que nécessaire de développer des méthodes de traitement de ces effluents avant leur rejet dans le milieu naturel.

**Mots clés :** Effluents pharmaceutiques, qualité physico-chimique, huiles et graisses, compagnes, Constantine.

**Laboratoire de recherche :** Biologie et Environnement

### Jury d'évaluation:

**Présidente du jury:** KARA Karima (MCA- UFM Constantine).

**Rapporteur:** TOUATI Laïd (MCA- UFM Constantine).

**Examinatrice:** HAMLIA Chourouk (MCA.- UFM Constantine).

**Date de soutenance :** 23/09/2021