

Université de POITIERS
Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2013

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 30 Septembre 2013 à POITIERS
par Mademoiselle LE FRECHE Amélie
30 Novembre 1987

Procédé photocatalytique de décontamination des effluents liquides
contaminés par des résidus de médicaments : le cas du mélange
tylosine - sulfaméthoxazole et de l'amoxicilline

Composition du jury :

Président : Madame le Professeur RABOUAN Sylvie

Membres : Madame DEBORDE Marie, Maître de Conférences
Mademoiselle BERTON Agnès, Pharmacien

Directeur de thèse : Monsieur ZAHRAA Orfan, Maître de Conférences

Co-Directeur de thèse : Monsieur DUPUIS Antoine, Maître de Conférences



PHARMACIE

Professeurs

- COUET William, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- JOUANNETAUD Marie-Paule, Chimie Thérapeutique
- LEVESQUE Joël, Pharmacognosie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- DEJEAN Catherine, Pharmacologie
- DE SCHEEMAERKER Henri, Botanique, Biologie végétale, Mycologie
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie

- PAIN Stéphanie, Toxicologie
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Chimie Analytique

PAST - Maître de Conférences Associé

- HOUNKANLIN Lydwin, Pharmacien

Professeur 2nd degré

- DEBAIL Didier

Maître de Langue

- LILWALL Amy

ATER

- GIRARDOT Marion

Moniteurs

- FRANCOIS Arnaud

REMERCIEMENTS

A la présidente du jury,

Madame Sylvie Rabouan, Professeur en chimie physique et chimie analytique à la faculté de pharmacie de Poitiers

Pour l'honneur que vous me faite de présider cette thèse, veuillez trouver ici l'assurance de mon profond respect.

A mon directeur de thèse,

Monsieur Orfan Zahraa, Maitre de conférences en cinétique à l'Ecole Nationale Supérieure des Industries Chimiques à Nancy

Pour m'avoir proposé ce sujet, pour avoir accepté de diriger ce travail et pour le temps que vous m'avez accordé, soyez assuré, Monsieur, de l'expression de ma réelle gratitude. Je garderai un excellent souvenir de mon PRD à l'ENSIC.

A mon co-directeur de thèse,

Monsieur Antoine Dupuis, Maitre de conférences en pharmacie clinique à la faculté de pharmacie de Poitiers

Pour avoir accepté de co-diriger ce travail, pour vos relectures, pour vos conseils, veuillez trouver ici mes sincères remerciements.

Aux membres du jury :

Madame Marie Deborde, Maitre de conférences en sciences physico-chimiques à la faculté de pharmacie de Poitiers

Pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Mademoiselle Agnès Berton, Pharmacien

Pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse, pour les conseils, pour tous les bons moments partagés pendant nos études, veuillez trouver ici le témoignage de mon amitié et de mes sincères remerciements.

A ma famille,

Merci pour votre soutien, vos nombreuses relectures, vos encouragements tout au long de mes études me permettant de mener à bien tous mes projets étudiants.

A Aurélie, Olfa et Paul,

Merci pour les bons moments partagés au sein du laboratoire.

A mes amis,

Merci d'avoir été présents pendant toutes mes études, vous avez rendu ces années inoubliables.

SOMMAIRE

LISTE DES FIGURES	1
LISTE DES TABLEAUX	2
LISTE DES ABREVIATIONS	3
NOMENCLATURE	4
INTRODUCTION	5
SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE	7
I. MEDICAMENTS ET ENVIRONNEMENT	8
I.1. CONSOMMATION MONDIALE	8
I.2. RESIDUS DE MEDICAMENTS DANS L'EAU	12
I.3. IMPACTS SUR L'ENVIRONNEMENT	15
II. ANTIBIOTIQUES	17
II.1. GENERALITES SUR LES ANTIBIOTIQUES	17
II.2. TYLOSINE	19
II.3. SULFAMETHOXAZOLE	20
II.4. AMOXICILLINE	21
III. TRAITEMENT DES EAUX USEES	22
III.1. DIFFERENTS TRAITEMENTS	22
III.2. LA PHOTOCATALYSE HETEROGENE	25
III.2.1. <i>Photocatalyseur : Le dioxyde de titane (TiO₂)</i>	30
III.2.2. <i>Applications industrielles de la photocatalyse</i>	32
PARTIE EXPERIMENTALE	33
I. MATERIELS ET METHODES	34
I.1. PROTOCOLE EXPERIMENTAL	34
I.2. MONTAGE EXPERIMENTAL	35
I.3. REFERENCES DU MATERIEL UTILISE	36
I.4. PREPARATION DES PLAQUES	38
II. RESULTATS	39
II.1. DEGRADATION DU MELANGE SULFAMETHOXAZOLE – TYLOSINE	39
II.2. ETUDE DE LA DEGRADATION DE L'AMOXICILLINE	44
II.2.1. <i>Paramètres expérimentaux</i>	44
II.2.2. <i>Influence des paramètres sur la dégradation de l'amoxicilline</i>	48
II.2.3. <i>Modélisation de la cinétique de dégradation</i>	54
CONCLUSION	64
BIBLIOGRAPHIE	67
RESUME DE THESE	71
SERMENT DE GALIEN	72

LISTE DES FIGURES

Figure 1 Schéma du marché pharmaceutique mondial par zone géographique en 2011 (en prix producteur) (LEEM, 2013).....	8
Figure 2 Voies d'introduction des médicaments à usage humain et vétérinaire dans l'eau destinée à la consommation humaine (AFSSA, 2010)	14
Figure 3 Structure de la molécule de tylosine (chemicalbook, 2013)	19
Figure 4 Structure de la molécule de sulfaméthoxazole (Abellan, 2009).....	20
Figure 5 Structure de la molécule d'amoxicilline (Klauson, 2010)	21
Figure 6 Ensemble des processus après irradiation par l'UV (Nakata et Fujishima, 2012) ..	28
Figure 7 Mécanismes impliqués dans la dégradation photocatalytique de l'amoxicilline (Klauson, 2010)	29
Figure 8 Structures cristalloïdes du rutile (a) et de l'anatase (b) (Bertrou, 2010).....	30
Figure 9 Applications de la photocatalyse (Nakata et Fujishima, 2012)	32
Figure 10 Schéma du montage expérimental	35
Figure 11 Spectre d'absorption de la lampe UV.....	36
Figure 12 Spectre d'absorption de la lampe blanche entre 200 et 800 nm.....	36
Figure 13 Profil de température durant un cycle de calcination de la plaque de photocatalyseur (Poret, 2009).....	39
Figure 14 Dégradation de la tylosine à une concentration de 25 mg.L ⁻¹ - photocatalyseur : TiO ₂ PC500 (Bertrou, 2010).....	40
Figure 15 Formation des composés intermédiaires à partir de la dégradation de la tylosine (Bertrou, 2010)	40
Figure 16 Étude de l'influence du catalyseur, rapport [SMX]/[SMX] ₀ en fonction du temps. [SMX] = 5 mg.L ⁻¹ (Cortyl, 2012)	41
Figure 17 C/C ₀ en fonction du temps - [SMX] ₀ =25mg.L ⁻¹ , [Tyl] ₀ =25mg.L ⁻¹ - photocatalyseur : TiO ₂ Papier.....	42
Figure 18 C/C ₀ en fonction du temps - [SMX] ₀ =25mg.L ⁻¹ , [Tyl] ₀ =25mg.L ⁻¹ - photocatalyseur : TiO ₂ P25.....	42
Figure 19 C/C ₀ en fonction du temps - [SMX] ₀ =25mg.L ⁻¹ , [Tyl] ₀ =25mg.L ⁻¹ - photocatalyseur : TiO ₂ PC500	43
Figure 20 Dégradation photocatalytique de l'atrazine seule et en mélange (Zahraa et al., 2003)	43
Figure 21 Spectre d'adsorption de l'amoxicilline pour des concentrations de 25 mg.L ⁻¹ et de 100 mg.L ⁻¹	44
Figure 22 Courbe d'étalonnage de l'amoxicilline.....	45
Figure 23 Comparaison dégradation de l'amoxicilline sous lumière blanche et sous radiation UV – catalyseur : TiO ₂ P25	46
Figure 24 Etude de l'adsorption de l'amoxicilline - 100 mg.L ⁻¹ – 3 photocatalyseurs.....	47
Figure 25 Comparaison de l'activité catalytique des trois catalyseurs pour une concentration d'amoxicilline de 10 mg.L ⁻¹	48
Figure 26 Comparaison de l'activité catalytique des trois catalyseurs pour une concentration d'amoxicilline de 200 mg.L ⁻¹	49
Figure 27 Etude de la vitesse [Amox]=10 mg.L ⁻¹	49
Figure 28 Etude de l'influence de la concentration avec le catalyseur TiO ₂ papier Ahlstrom .	50
Figure 29 Etude de l'influence de la concentration avec le catalyseur TiO ₂ P25	50

Figure 30 Etude de l'influence de la concentration avec le catalyseur TiO ₂ PC500.....	51
Figure 31 Etude de l'influence du pH - [Amox] = 25 mg.L ⁻¹ - catalyseur : TiO ₂ papier Ahlstrom	52
Figure 32 Etude de l'influence du pH - [Amox] = 25 mg.L ⁻¹ - catalyseur : TiO ₂ P25.....	53
Figure 33 Etude de l'influence du pH - [Amox] = 25 mg.L ⁻¹ - catalyseur : TiO ₂ PC500	53
Figure 34 Logarithme népérien [Amox]/[Amox] ₀ en fonction du temps - [Amox] ₀ =25 mg.L ⁻¹ - photocatalyseurs : TiO ₂ Papier, TiO ₂ PC500, TiO ₂ P25.....	57
Figure 35 1/r ₀ en fonction de 1/[Amox] et régression linéaire (excel) - photocatalyseur : TiO ₂ papier	60
Figure 36 1/r ₀ en fonction de 1/[Amox] et régression linéaire (excel) - photocatalyseur : TiO ₂ P25.....	61
Figure 37 1/r ₀ en fonction de 1/[Amox] et régression linéaire (excel) - photocatalyseur : TiO ₂ PC500	61
Figure 38 Modèle cinétique - photocatalyseur : TiO ₂ Papier	62
Figure 39 Modèle cinétique - photocatalyseur : TiO ₂ P25	63
Figure 40 Modèle cinétique - photocatalyseur : TiO ₂ PC500	63

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Utilisation en tonnes de médicaments vétérinaires en Europe en 2004, d'après Kools et <i>al.</i> (2008).....	10
Tableau 2 Comparaison de la consommation d'antibiotiques en ville dans plusieurs pays européens, appréciée Dose Définie Journalière par 1000 habitants et par jour (ANSM, 2012)	11
Tableau 3 Caractéristiques physico-chimiques des photocatalyseurs	31
Tableau 4 Résumé de l'ensemble des expériences réalisées pour le mélange tylosine (tyl) – sulfaméthoxazole (SMX).....	41
Tableau 5 Constantes cinétiques pour les différents photocatalyseurs.....	61

LISTE DES ABREVIATIONS

ATB	Antibiotique
AFSSA	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
Amox	Amoxicilline
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
COT	Carbone organique total
CMB	Concentration minimale bactéricide
CMI	Concentration minimale inhibitrice
DDD	Defined Daily Dose
Edv	Etape de détermination de la vitesse
EFPIA	Fédération Européenne des Industries et Associations Pharmaceutiques
HPLC	Chromatographie Liquide Haute Performance
INSERM	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
INVS	Institut de Veille Sanitaire
LEEM	Les entreprises du médicament
LIR	Les entreprises internationales de la recherche
LRGP	Laboratoire Réactions et Génie des Procédés
mg.L ⁻¹	Milligramme par litre
ng.L ⁻¹	Nanogramme par litre
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
pH	Potentiel hydrogène
PLP	Protéines liant les pénicillines
SMX	Sulfaméthoxazole
TiO ₂	Dioxyde de Titane
Tyl	Tylosine
UV	Ultra-violet

NOMENCLATURE

C	Concentration (mg.L^{-1})
b_A	Constante d'équilibre d'adsorption (L.mg^{-1})
b_p	Constante d'équilibre de désorption (L.mg^{-1})
$\frac{dn_{ATB}}{dt}$	Débit d'accumulation de l'antibiotique dans le réacteur (mol.s^{-1})
e^-	Electron
$\frac{F_{ATB,e}}{F_{ATB,s}}$	Débit molaire d'entrée/sortie de l'antibiotique (mol. s^{-1})
h^+	Lacune électronique
k	Constante cinétique de la réaction au temps t (min^{-1})
k_0	Constante cinétique initiale de la réaction au temps $t=0$ (min^{-1})
k_{ads}	Constante de vitesse d'adsorption d'un composé sur une surface (min^{-1})
$k_{dés}$	Constante de vitesse désorption d'un composé sur une surface ($\text{mg.L}^{-1}.\text{min}^{-1}$)
$k_{dég}$	Constante cinétique de dégradation d'un composé (mg.L^{-1})
K	Coefficient d'adsorption (L.mg^{-1})
n_0	Ordre initial partiel du composé au temps $t=0$
n_k	Ordre courant partiel du composé à un temps t
r_{ads}	Vitesse superficielle d'adsorption ($\text{mg.L}^{-1}.\text{min}^{-1}$)
$r_{dés}$	Vitesse superficielle désorption ($\text{mg.L}^{-1}.\text{min}^{-1}$)
r	Vitesse globale de réaction ($\text{mg.L}^{-1}.\text{min}^{-1}$)
r_{ATB}	Vitesse de consommation de l'antibiotique ($\text{mg.L}^{-1}.\text{min}^{-1}$)
$[ATB]$	Concentration de l'antibiotique au temps t (mg.L^{-1})
$[ATB]_0$	Concentration de l'antibiotique au temps $t=0$ (mg.L^{-1})
θ	Taux de recouvrement
ν	Coefficient stœchiométrique
V	Volume du réacteur (m^3)

INTRODUCTION

En 2011, le marché mondial du médicament est évalué à 855 milliards de dollars de chiffre d'affaires et le marché français correspond à 4,8 % de ce marché (LEEM, 2013). De cette importante consommation découle de nombreuses conséquences de plus en plus étudiées sur l'environnement et notamment dans le milieu aquatique. Les molécules actives contenues dans chaque spécialité pharmaceutique se caractérisent par une grande diversité de structure chimique. Le médicament, une fois absorbé, subit une métabolisation, il est alors excrété dans les selles ou les urines puis passe dans les réseaux d'assainissement, les eaux usées et sur les sols, particulièrement pour les médicaments vétérinaires.

La pollution de notre environnement est devenue une préoccupation quotidienne de la société. La présence dans les milieux aquatiques (eaux de surface, eaux souterraines, sols...) et dans l'eau potable, à l'état de traces, de résidus de médicaments et leurs effets sur l'environnement et la santé humaine génèrent une interrogation légitime qui s'inscrit dans un contexte de préservation de l'environnement et des ressources en eau, notamment contre les micropolluants.

Les eaux rejetées par les usines et les eaux d'origine domestique sont traitées avant d'être déversées dans le milieu aquatique. Malgré cette précaution, les traitements ne sont pas assez efficaces sur les médicaments qui sont retrouvés à des concentrations de l'ordre du nanogramme par litre dans les eaux de surface. Certaines molécules, par leurs propriétés, sont dangereuses pour l'environnement. Les antibiotiques sont notamment une classe thérapeutique très surveillée étant donnée la résistance que certaines bactéries développent contre eux. Cela peut alors engendrer des risques d'inefficacité des antibiotiques pour les humains et les animaux.

De nombreuses études, sur certaines molécules d'antibiotiques, ont été réalisées au sein du laboratoire du LRGP, équipe Sols et Eaux, sous la direction de Marie-Noëlle Pons et Orfan Zahraa, dans le but d'observer l'évolution de la dégradation d'antibiotiques par le principe de photocatalyse hétérogène. Cette technique favorise la dégradation de la molécule alors que les traitements conventionnels des eaux polluées par des antibiotiques ne sont pas suffisamment efficaces pour éliminer les traces de médicament.

L'objet de cette étude est de montrer l'intérêt de la photocatalyse sur la dégradation de certaines molécules d'antibiotiques. Deux études ont déjà été menées sur ce sujet, la première sur la dégradation de la tylosine, l'autre sur le sulfaméthoxazole. La première partie de ce travail consiste en l'étude de la dégradation photocatalytique du mélange de ces deux antibiotiques, la seconde en l'étude de la dégradation de l'amoxicilline.

Ce travail est organisé en deux parties. La première est une synthèse bibliographique sur la consommation mondiale des médicaments, sur la pollution de l'eau par les résidus pharmaceutiques et enfin sur le traitement des eaux usées, la seconde regroupe les résultats expérimentaux obtenus pour la dégradation du mélange d'antibiotiques et celle de l'amoxicilline.

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

I. MEDICAMENTS ET ENVIRONNEMENT

I.1. Consommation mondiale

L'industrie pharmaceutique est l'un des secteurs industriels les plus importants au monde. Ce secteur est dynamique avec un marché mondial aux perspectives de forte croissance. En 2008, il représente 19% de la totalité des dépenses mondiales de recherches et développement. (EFPIA, 2008) C'est aussi l'une des plus internationalisée et en 2000, neuf des cents plus grandes sociétés multinationales sont des sociétés pharmaceutiques.

Médicaments à usage humain

Les pays industrialisés sont les plus gros consommateurs de produits pharmaceutiques (Académie Nationale de Pharmacie, 2008). En 2011, le marché mondial du médicament était évalué à environ 855 milliards de dollars de chiffre d'affaires, ce qui correspond à une croissance de 5% par rapport à 2010. Le marché américain est le plus important et représente 38% du marché mondial. L'Europe compte comme principaux marchés ceux de l'Allemagne, la France, l'Italie, l'Espagne et le Royaume-Uni, ils représentent 18% du marché mondial, le Japon 12% et les pays émergents (Chine et Brésil) représentent 7% de part de marché (LEEM, 2013). Le marché pharmaceutique mondial est représenté par la figure suivante :

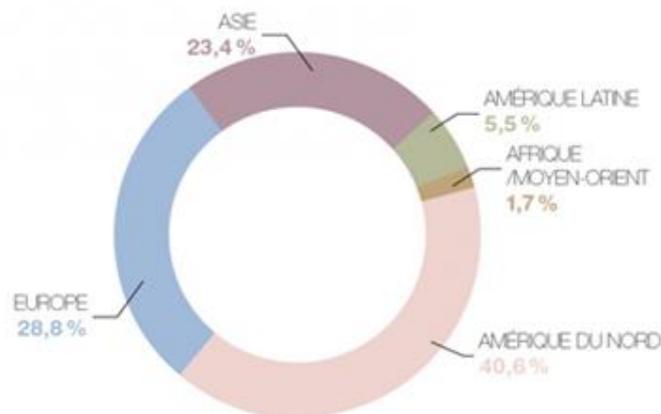


Figure 1 Schéma du marché pharmaceutique mondial par zone géographique en 2011 (en prix producteur) (LEEM, 2013)

Selon les prévisions d'IMS Health (LEEM, 2013), le marché pharmaceutique mondial restera en croissance sur les prochaines années. Cette progression est due aux pays émergents qui montrent une croissance importante. Sur la période 2011-2015, la croissance est évaluée entre 1 et 4 % sur le marché américain et les autres pays développés, 2 à 5 % sur le marché japonais, mais de -1 à -2 % sur le marché français. En revanche, pour les pays émergents (en particulier pour le Brésil, la Russie, l'Inde et la Chine) la croissance devrait être de 13 à 16 % sur cette période.

Au niveau européen, une étude sur la consommation des médicaments retrace onze années de consommation entre 2000 et 2011 (LIR, 2011). Cette étude a été réalisée dans sept pays de l'union européenne en prenant en compte huit classes thérapeutiques. La comparaison est faite à partir des « doses quotidiennes définies » (Defined Daily Dose, DDD) de médicaments, cet indicateur a été conçu par le bureau de l'OMS et est dédié à la méthodologie d'une étude statistique de médicaments. En 2000, la France était le pays le plus consommateur de médicaments mais en 2011 elle se situe dans la moyenne européenne. La France présente le taux d'évolution le plus faible sur la période de l'étude. Elle conserve le premier rang pour la classe des antibiotiques, elle reste dans la moyenne pour les antiasthmatiques et les anxiolytiques et régresse nettement dans les cinq autres classes : antidépresseurs, antiulcéreux, hypolipémies, antihypertenseurs et antidiabétiques.

Le rapport de l'AFSSAPS de 2011 montre que les ventes de médicaments en 2010 ont une croissance ralentie. Seul le marché hospitalier a une progression de 4,2 %. Le marché pharmaceutique français compte une grande diversité de médicaments avec 3000 substances actives vendues sous la forme de 14500 présentations différentes. En 2010, les génériques représentent 75,4 % de la consommation en ville et l'amoxicilline est le générique le plus vendu en France avec une quantité de 31 millions de boîtes vendues.

Médicaments à usage vétérinaire

Très peu d'études évaluent l'utilisation de médicaments à usage vétérinaire. L'article de Kools (Kools, Moltmann, et Knacker, 2008) fournit des données sur l'utilisation d'antibiotiques, d'antiparasitaires et d'hormones en Europe. Des données réelles sont obtenues pour sept pays (Danemark, Finlande, France, Allemagne, Suède, Hollande, et Royaume Uni) et pour 18 autres pays, les données ont été extrapolées à partir des productions de viande.

Les données de cette étude, présentées dans le tableau 1, montrent que la France est le plus gros consommateur de médicaments à usage vétérinaire. De plus, il est important de remarquer que la consommation d'antibiotiques française est très nettement supérieure à celle des autres pays européens.

Tableau 1 Utilisation en tonnes de médicaments vétérinaires en Europe en 2004, d'après Kools et al. (2008)

PAYS	Production de viande (x 1 000 t)	Antibiotiques (tonnes)	Antiparasitaires (tonnes)	Hormones (tonnes)
Danemark	2 149,0	111,0	0,24	0,03
Finlande	377,0	13,3	1,80	0,00
France	5 869,0	1 179,0	28,50	0,70
Allemagne	6 612,0	668,8	46,30	0,67
Suède	536,0	16,1	3,86	0,28
Royaume Uni	2 321,0	453,0	11,30	0,30
Hollande	3 329,0	414,0	10,84	0,48
<i>Sous total</i>	<i>21 193,0</i>	<i>2 855,2</i>	<i>61,24</i>	<i>1,46</i>
<i>Données extrapolées</i>				
Autriche	837	113	4,10	0,100
Belgique	1 320	178	6,40	0,150
Chypre	66	9	0,32	0,008
République tchèque	755	102	3,70	0,090
Estonie	54	7	0,26	0,006
Grèce	485	65	2,40	0,060
Hongrie	909	123	4,40	0,110
Irlande	981	132	4,80	0,110
Italie	3 556	479	17,20	0,410
Lettonie	73	10	0,35	0,008
Lituanie	195	26	0,94	0,020
Luxembourg	22	3	0,11	0,003
Malte	16	2	0,08	0,002
Pologne	3 152	425	15,30	0,360
Portugal	693	93	3,36	0,080
Slovaquie	291	39	1,41	0,030
Slovénie	127	17	0,62	0,015
Espagne	5 308	715	26,00	0,610
<i>TOTAL Europe</i>	<i>40 034</i>	<i>5 393</i>	<i>194,00</i>	<i>4,63</i>

Cas des antibiotiques

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) publie un rapport, en 2012, sur les dix ans d'évolution de la consommation des antibiotiques en France. Dans l'ensemble des pays européens, la consommation d'antibiotiques a augmenté (tableau 2). La Suède et la France sont les seuls pays à avoir une croissance négative. La consommation des français reste néanmoins au-dessus de la moyenne européenne et la France reste un des pays ayant une forte consommation d'antibiotiques.

Tableau 2 Comparaison de la consommation d'antibiotiques en ville dans plusieurs pays européens, appréciée Dose Définie Journalière par 1000 habitants et par jour (ANSM, 2012)

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Allemagne (données ESAC)	13,6	12,8	12,7	13,9	13,0	14,6	13,6	14,5	14,5	14,9		
Belgique (données ESAC)	25,3	23,7	23,8	23,8	22,7	24,3	24,2	25,4	27,7	27,5		
Bulgarie (données ESAC)	20,2	22,7	17,3	15,5	16,4	18,0	18,1	19,8	20,6	18,6		
Espagne (données ESAC)	19,0	18,0	18,0	18,9	18,5	19,3	18,7	19,9	19,7	19,7		
France (données ANSM)	33,4	33,0	32,0	28,9	27,1	28,9	27,9	28,6	28,0	29,6	28,2	28,6
Grèce (données ESAC)	31,7	31,8	32,8	33,6	33,0	34,7	41,1	43,2	45,2	38,6		
Italie (données ESAC)	24,0	25,5	24,3	25,6	24,8	26,2	26,7	27,6	28,5	28,7		
Pays-Bas (données ESAC)	9,8	9,9	9,8	9,8	9,7	10,5	10,8	11,0	11,2	11,4		
Pologne (données ESAC)	22,6	24,8	21,4	n.d.	19,1	19,6	n.d.	22,2	20,7	23,6		
République tchèque (données ESAC)	n.d.	n.d.	13,9	16,7	15,8	17,3	15,9	16,8	17,4	18,4		
Royaume Uni (données ESAC)	14,3	14,8	14,8	15,1	15,0	15,4	15,3	16,5	16,9	17,3		
Suède (données ESAC)	15,5	15,8	15,2	14,7	14,5	14,9	15,3	15,5	14,6	13,9		

Source : European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) et ANSM (pour les données françaises, également utilisées par ESAC). Le rapport 2009 présente des données pour 32 pays.

D'après l'étude de l'ANSM (2012), la consommation des antibiotiques a diminué en France de 16 % entre 2000 et 2010. Cette évolution résulte de la baisse des prescriptions médicales suite aux nombreux plans nationaux visant à préserver l'efficacité des antibiotiques. La décomposition de la consommation par grande classe met en évidence que les pénicillines sont les antibiotiques les plus largement utilisés.

I.2. Résidus de médicaments dans l'eau

Des résidus de médicaments à usage humain ou vétérinaire peuvent être introduits dans l'environnement à partir de diverses sources. Par exemple, lorsqu'un médicament est administré à un patient, il n'est pas totalement dégradé dans l'organisme, il est excrété principalement dans les selles et les urines sous sa forme initiale ou sous la forme d'un ou plusieurs métabolites. Les concentrations retrouvées dans l'environnement sont différentes en fonction des classes thérapeutiques et dépendent de la stabilité chimique, la biodégradabilité, des caractéristiques physico-chimiques des molécules et des performances des stations d'épuration. Ces concentrations peuvent varier du nanogramme par litre au microgramme par litre dans les eaux de surfaces ou eaux souterraines (Zwiener, 2007) (Heberer, 2002).

Certaines ressources en eaux potentiellement polluées par des résidus de médicaments servent à la production d'eaux destinées à la consommation humaine. Si les traitements de ces eaux ne sont pas suffisamment efficaces, des résidus peuvent alors être identifiés dans les eaux de distribution (Capdeville et Budzinski, 2011) (Stackelberg et al., 2007).

De nombreuses études montrent la présence de résidus médicamenteux dans les eaux potables. Stackelberg trouve du sulfaméthoxazole dans 83% des sources d'eaux analysées. Capdeville et Budzinski identifient, aux Etats-Unis, du sulfaméthoxazole et de la tylosine dans l'eau potable à des concentrations respectives de 3 et 4,2 ng/L. Du sulfaméthoxazole a aussi été retrouvé dans des eaux souterraines américaines et allemandes à des concentrations beaucoup plus importantes. Cependant, les concentrations retrouvées étant très inférieures aux doses administrées en thérapeutique, il est établi que les résidus n'ont pas d'impact direct sur le corps humain.

Sources de la contamination

Les sources sont nombreuses. La contamination peut venir soit des eaux usées urbaines soit directement des rejets des industries chimiques et pharmaceutiques. Les médicaments humains sont, après administration, excrétés sous forme de la molécule inchangée ou de métabolites dans les réseaux d'eaux usées. Les réseaux urbains rassemblent les rejets des patients traités à leur domicile ou dans les établissements de soin. Les effluents sont traités par une station d'épuration avant de rejoindre le milieu aquatique. L'efficacité des traitements détermine les taux de résidus retrouvés dans l'environnement. Une autre source est l'élimination des médicaments inutilisés ou périmés directement dans les réseaux d'eaux usées ou dans les ordures ménagères. L'épandage de boues de stations d'épurations urbaines ou industrielles est également une source d'introduction dans le milieu aquatique. (AFSSA, 2010)

Les médicaments à usage vétérinaire représentent une cause non négligeable de contamination de l'environnement aquatique et leur activité constitue un risque pour les milieux récepteurs. L'entrée de ces médicaments dans les milieux aqueux est différente de celle des médicaments à usage humain. Ils peuvent être administrés directement dans le milieu, c'est le cas des élevages de poissons, ou par voie locale ou orale. Les quantités utilisées en vétérinaire sont très différentes de celles administrées pour l'homme. Les voies d'entrée des médicaments vétérinaires sont multiples et plus complexes que celles des médicaments pour les humains (eaux usées et les effluents des stations d'épurations). L'ensemble des voies de contamination de l'eau destinée à la consommation par des résidus médicamenteux sont représentées sur la figure 2.

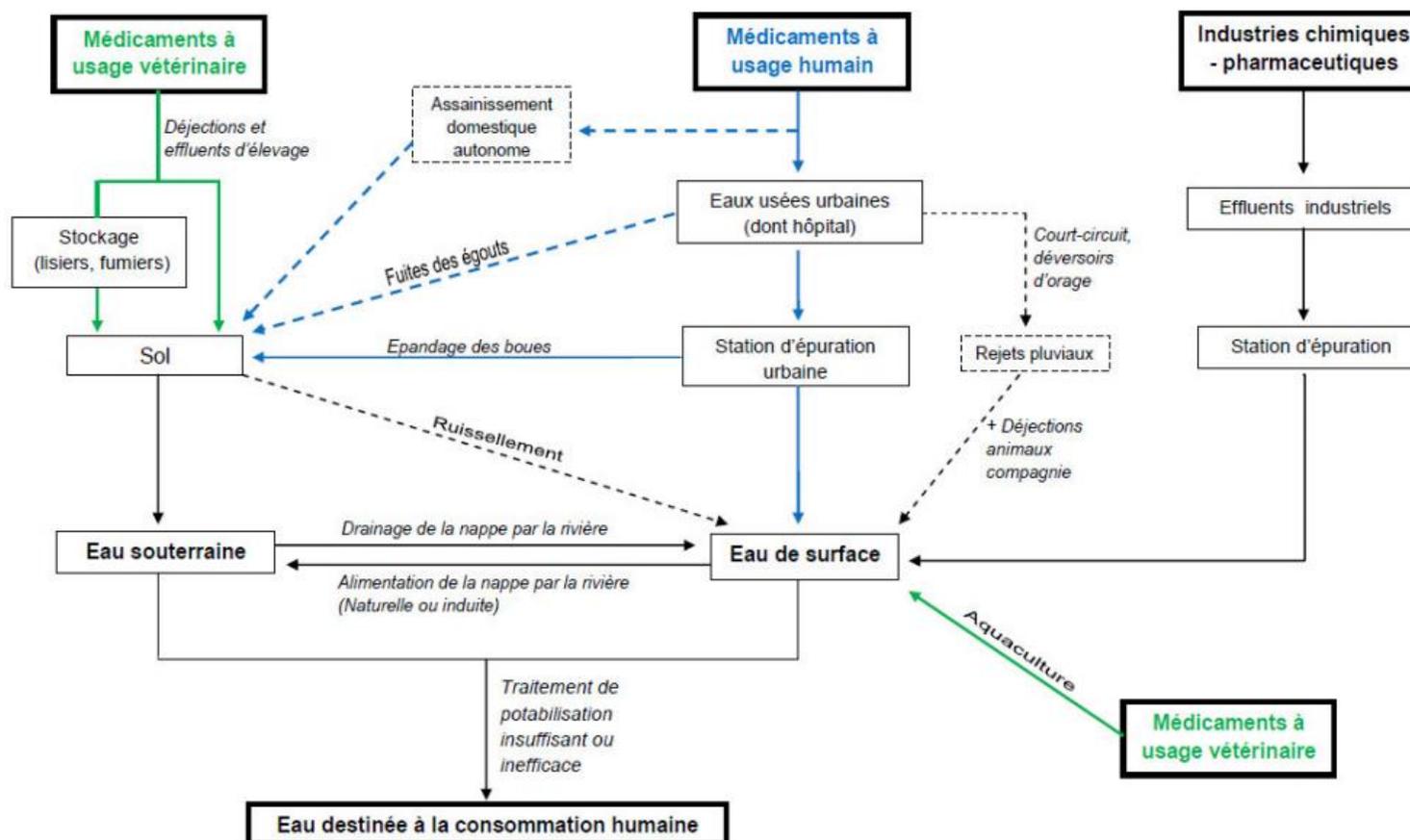


Figure 2 Voies d'introduction des médicaments à usage humain et vétérinaire dans l'eau destinée à la consommation humaine (AFSSA, 2010)

Légende : en pointillés les voies mineures (les déchets correspondants aux déchets solides autres que les boues ne sont pas pris en compte dans ce schéma) ; en vert les médicaments à usage vétérinaire ; en bleu les médicaments à usage humain ; en noir les médicaments à usage humain et/ou vétérinaire.

I.3. Impacts sur l'environnement

La détection de traces de médicaments dans les eaux de surface et l'eau potable a fait réagir les écologistes et les professionnels de la santé publique. De nombreuses études ont alors été réalisées afin d'évaluer la toxicité des résidus médicamenteux séjournant dans le milieu aquatique.

Du fait de leur activité biologique, les médicaments ont souvent les mêmes cibles moléculaires chez l'homme et sur les espèces sauvages avec les mêmes effets indésirables. Une fois dans l'environnement, ces substances affectent par les mêmes voies les animaux ayant des tissus et organes similaires. Des études d'écotoxicité sont menées chez les vertébrés inférieurs et les invertébrés, cependant, la plupart des tests ne prennent en compte que les effets aigus *in vivo* après une courte exposition et plus rarement après une exposition chronique (Santos et al., 2010).

Depuis plusieurs années, la présence de résidus de médicaments dans les eaux de surface et souterraines est devenue une préoccupation importante pour les autorités de santé. En 2008, une étude menée par l'AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments) a étudié la probabilité de la présence de certaines molécules dans l'eau et leurs effets sur l'Homme à très faibles concentrations (AFSSA, 2008). Cette étude a été réalisée dans le but de hiérarchiser les médicaments humains et vétérinaires et de définir une liste de molécules à rechercher en priorité dans les eaux (ressources et eaux traitées).

L'étude se base sur trois critères : le tonnage total pour une molécule (tous sels ou formes confondus), l'affinité de la molécule pour l'eau (sa solubilité) et son activité qui correspond à la posologie minimale. Un indice de « criticité » servant de base à la hiérarchisation est calculé à partir de ces trois paramètres.

$$\text{Criticité} = \frac{\text{Quantité consommée}}{\text{Posologie minimale}} \times \text{Solubilité}$$

Dans cette étude, l'amoxicilline est un des antibiotiques sélectionnés pour la classe des β -lactamines – Pénicilline A. C'est l'antibiotique à usage humain qui a l'indice de criticité le plus élevé mais sa toxicité est limitée. A l'issue de la hiérarchisation, l'amoxicilline est intégrée à la liste des molécules à surveiller en priorité tout comme 41 médicaments humains et 11 métabolites.

L'étude s'intéresse aussi aux médicaments vétérinaires. Seules trois classes sont étudiées comprenant les antibiotiques, les antiparasitaires et les anticoccidiens. Ces classes représentent la grande majorité des médicaments utilisés en médecine vétérinaire. Les trois paramètres étudiés sont les mêmes à part l'activité qui correspond à la dose journalière admissible. La tylosine est la 9^{ème} molécule à avoir un indice de criticité élevé et ce médicament est retenu pour la hiérarchisation.

Dans l'étude proposant une liste de médicaments à usage humain à surveiller dans les eaux (AFSSA, 2008) des données d'écotoxicité montrent que l'amoxicilline ressort comme étant l'antibiotique le plus toxique pour les algues de type cyanophyte. Au contraire, sur les poissons, l'amoxicilline est très peu toxique tout comme l'ensemble des molécules étudiées. Les données d'écotoxicité sur les poissons sont très peu nombreuses et orientent peu la priorisation. A court terme et aux concentrations environnementales, les molécules pharmaceutiques sont sans danger pour les poissons et d'autres organismes aquatiques mais les effets d'une exposition sur le long terme ne sont pas connus. Cette étude précise que les antibiotiques sont une classe thérapeutique à surveiller du fait de leur forte activité sur les micro-organismes.

L'impact des antibiotiques sur l'environnement est en particulier du au développement de résistances des bactéries. Dans le cas de la pisciculture intégrée, la croissance des organismes photosynthétiques est favorisée par l'apport de fumier animal déversé dans les étangs à poissons. Le fumier provient principalement de poulets et de porcs qui sont souvent nourris avec des aliments contenant des facteurs de croissance (antibiotiques à faibles doses). Il a été montré une augmentation significative au cours du temps de la résistance d'*Acinetobacter spp.* et d'*Enterococcus spp.* à six antibiotiques. Après deux mois, le niveau de résistance de ces bactéries au sulfaméthoxazole atteint 100% (Petersen et al., 2002).

II. ANTIBIOTIQUES

II.1. Généralités sur les antibiotiques

Les antibiotiques sont des substances chimiques, produites par des micro-organismes ou obtenues par synthèse chimique. Ils sont capables d'inhiber spécifiquement la croissance de micro-organismes ou de les détruire. Il existe de nombreux antibiotiques qui sont classés en fonction de leur famille chimique, de leur cible et de leur spectre d'activité c'est-à-dire des espèces susceptibles d'être sensibles à l'action de l'antibiotique à faibles doses.

La particularité des antibiotiques est le mésusage de cette classe thérapeutique. Ils ne sont efficaces que sur les bactéries et non aucune action sur les virus. Or, ils ont été massivement utilisés alors qu'ils n'étaient pas nécessaires, et l'apparition de bactéries dites « résistantes » a alors été observée. Pour survivre les bactéries sont capables de s'adapter rapidement à un nouvel environnement. Leur matériel génétique évolue et se diversifie générant une pression de sélection. Les bactéries développent alors un système de défense contre ces antibiotiques ce qui conduit à l'apparition de résistances. (INSERM, 2013) (INVS, 2006)

Lors d'une infection bactérienne, un antibiogramme est réalisé afin d'apprécier la sensibilité de la bactérie retrouvée chez le malade vis-à-vis de divers antibiotiques. Le choix de l'antibiotique est lié à la bactérie et à sa sensibilité, au site infectieux et au terrain (état physiologique et pathologique). Afin d'éviter les effets indésirables et les risques de résistance, la monothérapie est privilégiée mais une association de deux molécules est envisageable pour augmenter le spectre d'action. Cela permet d'obtenir une synergie dans le cas d'une association entre deux antibiotiques bactéricides et de diminuer l'émergence de sources de résistances.

Les antibiotiques à usage vétérinaire sont utilisés comme anti-infectieux pour un usage thérapeutique qui peut être soit préventif (période de sevrage ou de transport) soit curatif (traitement d'une infection bactérienne). Ces antibiotiques sont à usage commun homme/animal (comme l'amoxicilline) ou à usage uniquement vétérinaire (comme la tylosine). Ils peuvent être utilisés à des fins non thérapeutiques comme additifs alimentaires et, à faibles doses, deviennent des facteurs de croissance. (AFSSA, 2006)

L'action des antibiotiques dépend de la concentration minimale inhibitrice (CMI) et de la concentration minimale bactéricide (CMB). La CMI est la plus faible concentration

d'antibiotique qui inhibe la croissance visible des bactéries après 18h de culture (en mg.L⁻¹) et la CMB est la plus faible concentration qui tue 99,99% des bactéries de l'inoculum initial après 18h de culture (en mg.L⁻¹). Les antibiotiques ont une action bactériostatique si le rapport CMB/CMI est entre 4 et 16 ou une action bactéricide pour un rapport entre 1 et 2.

Cette classe thérapeutique présente des mécanismes d'action diverses :

- Les inhibiteurs de la synthèse de la paroi bactérienne (béta-lactamines, glycopeptides, fosfomycine)
- Les inhibiteurs de la synthèse et/ou du fonctionnement de l'ADN bactérien (quinolones, sulfamides, rifampicine, nitrofuranes, 5-nitroimidazolés)
- Les inhibiteurs de la synthèse protéique (aminosides, macrolides et apparentés, chloramphenicol, acide fusidique)

Lors de ce travail, la dégradation photocatalytique d'un mélange de tylosine et de sulfaméthoxazole est étudiée, ainsi que celle de l'amoxicilline.

II.3. Sulfaméthoxazole

Cet antibiotique fait partie de la famille des sulfamides, sa formule chimique est représentée sur la figure 4. On l'utilise en association avec le triméthoprime sous la dénomination commerciale de Bactrim® pour le princeps et Cotrimoxazole® pour le générique. Son spectre d'action est large, il est actif sur *Yersinia*, *Vibrio*, *Chlamidiae*, *Toxoplasma gondi*, *Pneumocystis carni*. Il est utilisé pour le traitement des infections urinaires et génitales, de la toxoplasmose et de la pneumocystose. Il est aussi prescrit dans l'aquaculture et en médecine vétérinaire. (VIDAL, 2013)

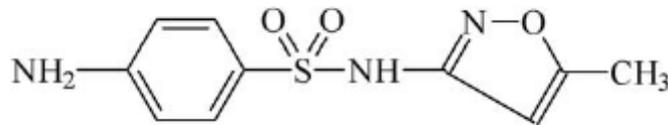


Figure 4 Structure de la molécule de sulfaméthoxazole (Abellan, 2009)

Il est bactériostatique et agit en bloquant la synthèse de l'acide folique de la bactérie par antagonisme compétitif sur la dihydroptéroate synthase. Avec le triméthoprime qui est un inhibiteur de la dihydrofolate-réductase, l'association conduit à une double inhibition des enzymes nécessaires à la croissance bactérienne ce qui améliore l'efficacité du traitement.

II.4. Amoxicilline

L'amoxicilline est une aminopénicilline de la famille des bêta-lactamines. La molécule représentée sur la figure 5 contient un cycle tétragonal azétidin-2-one, appelé bêta-lactame qui est indispensable à l'activité de cette famille. Les aminopénicillines ont un groupement amino supplémentaire à la benzylpénicilline ce qui les rend résistantes à l'acidité gastrique et élargit leur spectre vers les Gram -.

L'amoxicilline a une activité bactéricide. Les bêta-lactamines vont s'associer de façon covalente aux protéines liant les pénicillines (PLP) qui sont impliquées dans la synthèse du peptidoglycane, composant essentiel de la paroi bactérienne. Le peptidoglycane confère à la bactérie sa forme et sa rigidité lui permettant de résister à la forte pression osmotique intracytoplasmique. Les PLP qui sont insérées au niveau de la face externe de la membrane cytoplasmique vont reconnaître le cycle bêta-lactame du fait de son analogie structurale avec leur substrat naturel et vont s'y lier entraînant la destruction progressive de la paroi cellulaire puis la mort cellulaire.

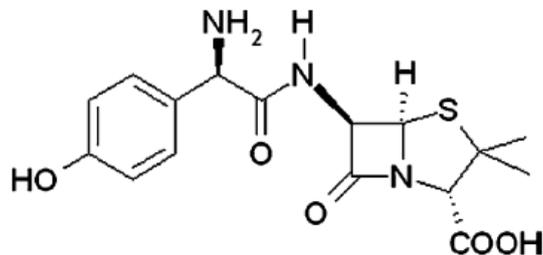


Figure 5 Structure de la molécule d'amoxicilline (Klauson, 2010)

L'amoxicilline est active sur les cocci Gram + et -, les bacilles Gram+ aérobies et Gram- (Entérobactéries, *Bordetella*, *Brucella*, *Vibrio cholerae*). Elle est utilisée dans le traitement des infections dues aux germes définis comme sensibles : pneumopathies aiguës, surinfections de bronchites aiguës, endocardites, dans les infections ORL, urinaires, digestives et biliaires et dans la maladie de Lyme. (VIDAL, 2013)

III. TRAITEMENT DES EAUX USEES

De par la particularité des antibiotiques qui peuvent sélectionner des bactéries résistantes, il est important de dépolluer les eaux usées avant leur rejet dans le milieu naturel. De nombreuses opérations de traitement sont déjà utilisées mais ne permettent pas d'éliminer complètement les antibiotiques, des méthodes complémentaires sont actuellement développées.

III.1. Différents traitements

La finalité du traitement des eaux usées est d'obtenir une eau non polluée qui satisfait aux normes de rejets fixées par la législation de la réglementation française (loi du 3 janvier 1992). Lorsque l'eau est polluée, une action de dépollution est nécessaire. Chaque filière d'épuration doit être adaptée pour atteindre les objectifs de décontamination. Le traitement des eaux usées se décompose en deux grandes étapes : le prétraitement et l'épuration. Dans certains cas, un traitement tertiaire ou de finition est nécessaire pour enlever des substances polluantes résiduelles ou des sous-produits à l'issue de l'épuration secondaire (Crini et Badot, 2007).

Le prétraitement permet d'éliminer les particules solides et toutes les matières en suspension présentes dans un effluent. Le prétraitement se fait par voie mécanique, physique et/ou chimique. Les traitements mécaniques comprennent le dégrillage et le tamisage qui permettent de retenir les gros déchets, le dessablage qui élimine les parties denses de l'effluent et le déshuilage qui permet de collecter les matières huileuses. Les procédés physiques séparent les matières flottantes et les matières en suspension. Après clarification par flottation, l'eau est acheminée dans des bassins de décantation, les particules se déposent dans le fond. L'eau décantée est filtrée à travers une couche de sable pour éliminer les particules fines, puis par sédimentation les substances en suspension sont détruites. Enfin un dégazage permet la suppression des gaz dissous et une évaporation sépare deux phases dans le cas de traitement métallique. Le prétraitement se termine par des méthodes chimiques qui comprennent une neutralisation des rejets industriels, la précipitation de certains métaux puis une étape de coagulation et de floculation visant à éliminer les particules colloïdales.

Avant le rejet dans le milieu naturel ou sa réutilisation, l'effluent, une fois prétraité, va subir une épuration par voie biologique, physique ou chimique assurant la dépollution chimique. Les principales techniques de traitement secondaire peuvent être classées en deux catégories : l'épuration par voie biologique (ou biodégradation) et les traitements par voie physico-chimique.

La voie biologique repose sur l'utilisation de différents organismes comme les bactéries, les enzymes, les algues et les plantes. Le principe est que tout polluant organique biodégradable peut être utilisé comme élément nutritif et/ou comme source énergétique pour des organismes vivants tels les bactéries et les plantes. Les techniques de traitement biologique sont nombreuses, trois types de méthodes sont distingués :

- La biodégradation par les micro-organismes (bactéries) : Par leurs capacités digestives et oxydantes, ils vont dégrader les composés chimiques grâce à des processus biologiques, en présence ou non d'air. Il se passe alors une biodégradation aérobie ou anaérobie à culture bactérienne de type libre (boues actives) ou fixé (lits bactériens, biofiltration).
- Le lagunage par culture bactérienne dans les effluents à traiter : Ce procédé de dégradation est aérobie. Des bactéries sont fixées à des végétaux qui ont la capacité d'accumuler les polluants.
- La bioconversion par des enzymes : Elles vont transformer des molécules organiques en produits économiquement intéressants. Par exemple, les rejets aqueux des industries de boissons peuvent être valorisés par un traitement spécifique : une conversion des sucres en éthanol par fermentation alcoolique, suivi d'une extraction de l'éthanol par distillation, éthanol valorisable dans d'autres filières.

La voie physico-chimique compte un très grand nombre de méthodes physiques et chimiques qui sont souvent complémentaires. Parmi ces traitements, on distingue la filtration, les procédés membranaires et l'adsorption. La filtration membranaire est un procédé qui s'est fortement développé ces dernières années. Une membrane est une barrière qui contrôle le transport des espèces chimiques entre deux phases fluides qu'elle sépare. La séparation des polluants est essentiellement due à leur affinité pour la membrane, la taille et/ou la charge électrique des molécules et des ions. On distingue la microfiltration, l'ultrafiltration, la nanofiltration et l'osmose inverse, distinction qui se fait essentiellement sur la capacité à pouvoir retenir des particules de tailles différentes. La nanofiltration est un procédé de séparation des éléments, de tailles inférieures à environ 2 nm, dans l'eau. Ce procédé a des applications dans le traitement des eaux usées comme, par exemple, dans le cas des eaux de papeteries, de teintureries et de traitements de surfaces mais aussi dans la concentration des antibiotiques ou la déminéralisation du lactosérum.

Les traitements par voie physico-chimique permettent de transférer le polluant de l'effluent à traiter vers un compartiment récepteur qui devra être régénéré ou détruit. Cela repose sur des techniques chimiques basées sur des réactions d'oxydation :

- Les traitements d'oxydation classiques (oxydation chimique ou catalytique) : ils permettent de modifier l'état des polluants toxiques réfractaires à la dégradation, soit pour les rendre insolubles soit pour les éliminer par précipitation, soit pour les transformer en nouveaux produits solubles non ou moins toxiques.
- L'oxydation par voie électrochimique : ce procédé utilise des réactions d'électrolyse et de migrations de composés ioniques, sous l'influence d'un champ électrique.
- Les techniques d'oxydation avancée (oxydation électrochimique, photolyse ou photocatalyse) : l'oxydation photochimique est fondée sur l'utilisation d'un rayonnement UV qui permet de photodégrader les polluants aromatiques (colorants, pesticides), les phénols et les métaux. De nouvelles études démontrent l'efficacité de la photocatalyse dans la dégradation des molécules pharmaceutiques.

III.2. La photocatalyse hétérogène

La catalyse est un processus mettant en jeu un catalyseur qui augmente la vitesse d'une réaction chimique thermodynamiquement sans intervenir dans l'équation bilan de la réaction. Ce catalyseur n'est pas transformé de façon définitive lors de la réaction, il peut être transformé de façon transitoire dans le processus réactionnel mais il est alors totalement régénéré (Scacchi, 1996).

Selon la nature du catalyseur, différents types de catalyses sont observés :

- La catalyse homogène : le catalyseur, les réactifs et les produits forment une seule phase (liquide ou gazeuse).
- La catalyse hétérogène : le catalyseur, les réactifs et les produits forment plusieurs phases. Le catalyseur est souvent sous forme solide alors que les autres constituants sont en phase liquide ou gazeuse.

La réaction de photocatalyse s'apparente à une réaction de catalyse hétérogène. Le photocatalyseur, dans notre étude le dioxyde de titane (TiO_2), est sous forme solide (supporté sur une plaque de verre ou sur un papier) alors que les réactifs sont dissous dans une solution aqueuse.

Cette réaction peut être décomposée en cinq phases (Herrmann, 1999) :

1. Transfert des molécules réactives dispersées dans le fluide vers la surface du catalyseur ;
2. Adsorption des molécules réactives à la surface du catalyseur ;
3. Réaction de surface de la phase adsorbée ;
4. Désorption des produits ;
5. Eloignement des produits de l'interface fluide/catalyseur.

La réaction de photocatalyse se produit lors de l'étape 3.

L'ensemble de ces étapes détermine la cinétique de la réaction. Les étapes (1) et (5) correspondent aux étapes de transfert de matière qui déterminent la cinétique physique, et la cinétique chimique correspond aux étapes de chimisorption et de réaction (2), (3) et (4). Dans notre étude les étapes physiques sont très rapides, la vitesse de la réaction est déterminée par les étapes chimiques en absence de limitation diffusionnelle.

Diffusion des réactifs et des produits : étapes (1) et (5)

En catalyse hétérogène, le déplacement des molécules de la phase fluide vers la surface catalytique est régi par les lois de la diffusion (loi de Fick). La diffusion est un processus physique qui tend à égaliser les concentrations. Au voisinage de l'interface, la concentration des molécules de réactifs est faible, il y a alors un courant diffusionnel vers la surface du catalyseur.

La diffusion des réactifs se divise en deux étapes : la diffusion externe puis la diffusion interne. En régime permanent, le réactif doit franchir une couche laminaire immobile autour du grain de catalyseur pour accéder à la surface du catalyseur. Ce film laminaire oppose donc une résistance au passage des molécules de réactifs et provoque une diminution de concentration qui est la force motrice de la diffusion externe. La diffusion interne a lieu à l'intérieur des pores du catalyseur et permet au réactif d'accéder à la surface interne du solide. Selon la dimension des pores, différents mécanismes entrent en jeu.

Adsorption des réactifs (2)

Les réactifs sont adsorbés sur les sites libres à la surface du catalyseur. Selon le type de forces mises en jeu au cours de l'interaction entre la surface catalytique et les molécules, l'adsorption peut être physique ou chimique.

La physisorption est une interaction physique où les forces mises en jeu sont des forces de Van der Waals du même type que celles qui assurent la cohésion du liquide. La chimisorption est une interaction chimique, elle conduit à la formation de liaisons covalentes ou électrocovalentes entre la surface du solide et la molécule adsorbée.

Les atomes adsorbés à la surface du catalyseur ne restent pas figés. Quand la température devient suffisante, ils s'activent, acquièrent une certaine mobilité en surface et permettent le déroulement de la réaction chimique.

Suivant les espèces chimiques présentes dans le milieu, les sites d'adsorption peuvent être identiques ou non, cela crée une compétition aux sites d'adsorption.

Le phénomène d'adsorption est représenté par le modèle d'isotherme de Langmuir qui s'applique bien à la description de l'adsorption en photocatalyse. Ce modèle repose sur les hypothèses suivantes (Scacchi, 1996):

- La surface est considérée comme étant homogène et uniforme ; tous les sites d'adsorption sont considérés comme étant identiques ;
- Les interactions entre les molécules adsorbées sont négligeables ;
- Les molécules s'adsorbent uniquement sur les sites libres ;
- L'adsorption maximale correspond à une monocouche d'adsorbat ;
- L'adsorption et la désorption ont lieu constamment mais le recouvrement moyen ne change pas.

Les vitesses superficielles d'adsorption r_{ads} et de désorption $r_{dés}$ d'une espèce peuvent s'écrire :

$$r_{ads} = k_a(1 - \theta)C \quad (\text{mol.s}^{-1}.\text{m}^{-2}) \quad \text{où } C \text{ est la concentration}$$

$$r_{dés} = k_d\theta \quad (\text{mol.s}^{-1}.\text{m}^{-2}) \quad \text{où } k_a \text{ et } k_d \text{ sont des constantes de vitesse}$$

L'égalité de ces deux vitesses à l'équilibre conduit à l'expression du taux de recouvrement θ :

$$\theta = \frac{KC}{1+KC} \quad \text{où } K \text{ est le coefficient d'adsorption : } K = \frac{k_a}{k_d}.$$

Le modèle de l'isotherme de Langmuir sera nécessaire par la suite dans l'étude cinétique de la dégradation de l'amoxicilline.

Réaction de surface de la phase adsorbée (3)

C'est lors de cette étape qu'a lieu la photocatalyse. Ce processus repose sur l'excitation d'un semi-conducteur (photocatalyseur) par absorption d'un rayonnement, le plus généralement ultra-violet entraînant des modifications électroniques de la structure du semi-conducteur. Des radicaux sont formés et sont à l'origine de réactions d'oxydoréduction des composés adsorbés à la surface du catalyseur.

Chaque semi-conducteur est caractérisé par la largeur de sa bande interdite qui correspond à la différence d'énergie entre sa bande de conduction et sa bande de valence. La radiation lumineuse est d'énergie supérieure à l'énergie de la bande interdite du semi-conducteur provoquant le passage d'un électron de la bande de valence vers la bande de conduction et créant ainsi un déficit électronique dans la bande de valence. Il y a alors libération d'un site oxydant (lacune h^+) dans la bande de valence et l'électron libre constitue un site réducteur. La paire e^-/h^+ générée par l'excitation lumineuse peut soit se recombiner en dégageant de la chaleur, soit réagir avec les espèces chimisorbées à la surface du catalyseur tel que H_2O , OH^- , O_2 et le polluant. Les trous électroniques h^+ oxydent la molécule d'eau ou de polluant. L'électron libre réduit la molécule de dioxygène O_2 adsorbée pour donner l'anion superoxyde O_2^- , qui conduit à la formation du radical hydroxyle OH^\bullet .

Les différents radicaux formés vont réagir avec le polluant conduisant à la formation de dioxyde de carbone, d'eau et d'autres ions, ce processus correspond à la minéralisation.

Les étapes décrites précédemment sont résumées sur la figure suivante :

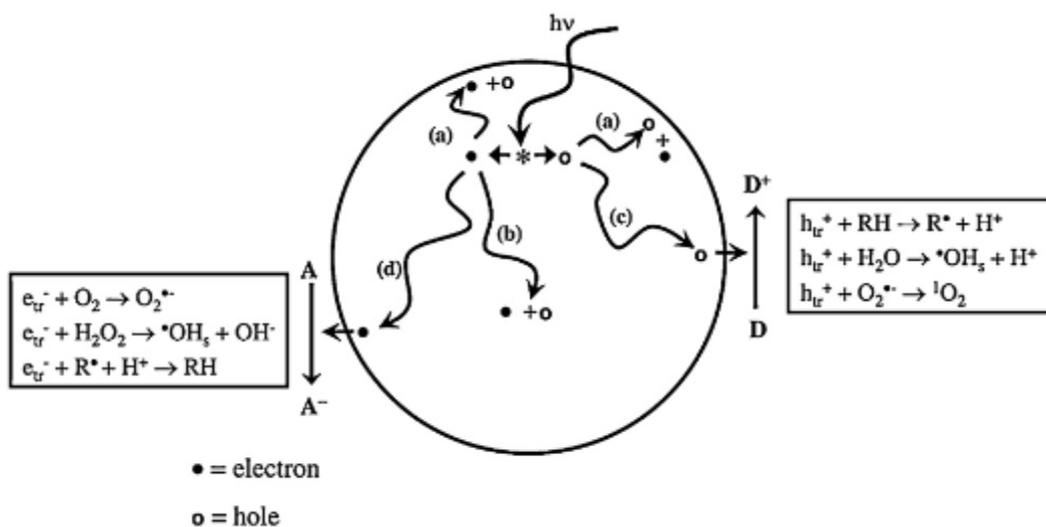


Figure 6 Ensemble des processus après irradiation par l'UV (Nakata et Fujishima, 2012)

Ce mécanisme génère de nombreux produits intermédiaires et secondaires. Lors de la dégradation de l'amoxicilline par photocatalyse, Klauson a déterminé plusieurs intermédiaires et proposé pour une concentration initiale de 25 mg.L⁻¹ la dégradation suivante (figure 7). (Klauson et al., 2010)

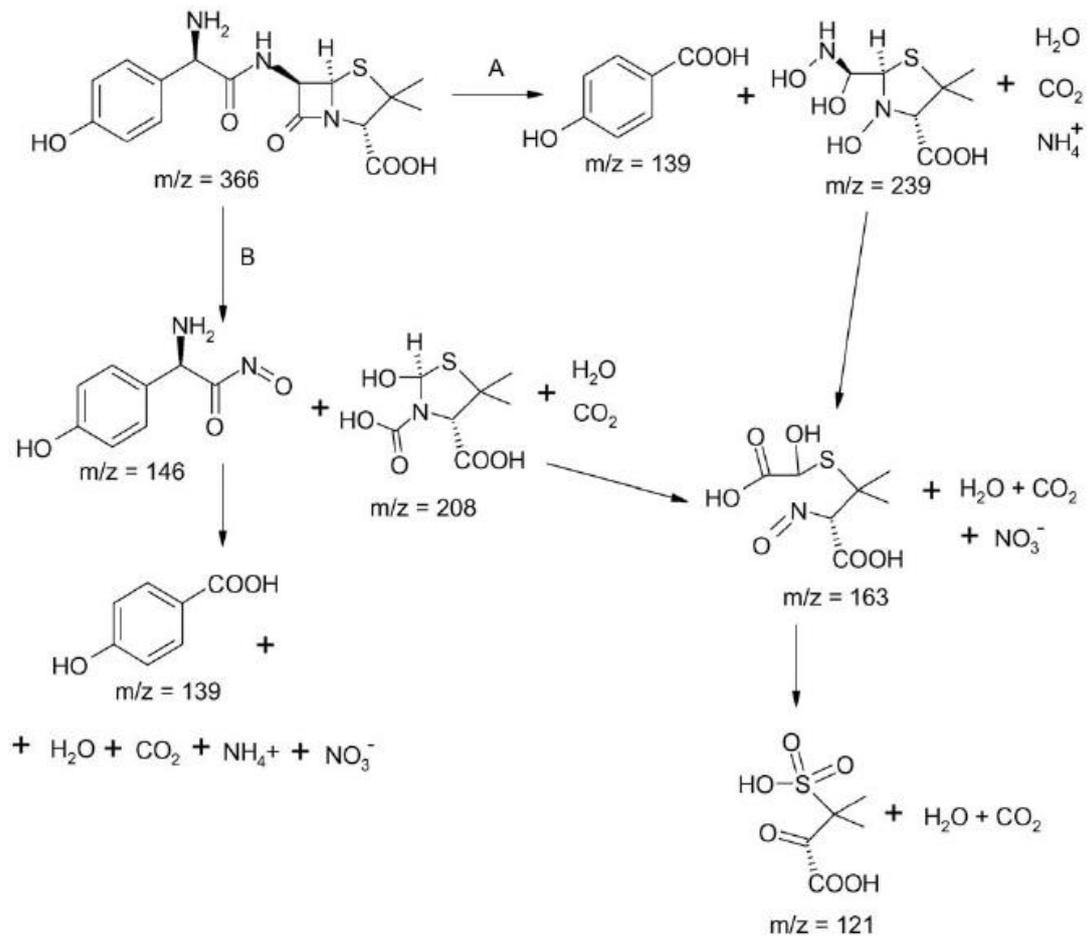


Figure 7 Mécanismes impliqués dans la dégradation photocatalytique de l'amoxicilline (Klauson, 2010)

III.2.1. Photocatalyseur : Le dioxyde de titane (TiO_2)

Le dioxyde de titane est le semi-conducteur le plus utilisé en photocatalyse, il est chimiquement et biologiquement inerte. Son coût bon marché et son absence de toxicité le rendent d'autant plus avantageux. Il est utilisé sous forme de poudre dans l'eau ou sous forme déposée sur support (fibres de verre, tissus).

L'activité photocatalytique de TiO_2 dépend de sa surface spécifique et sa cristallinité. Le dioxyde de titane existe sous trois formes cristallines ou polymorphes : rutile, anatase et brookite. Chaque phase présente des propriétés physiques et chimiques différentes. L'anatase possède une maille octaédrique déformée permettant la diminution de sa densité et l'élargissement de la bande de valence, provoquant une forte activité photocatalytique. Le rutile présente une structure cristalline identique mais dépourvue de déformation, son activité photocatalytique est alors un peu plus faible que l'anatase (figure 8).

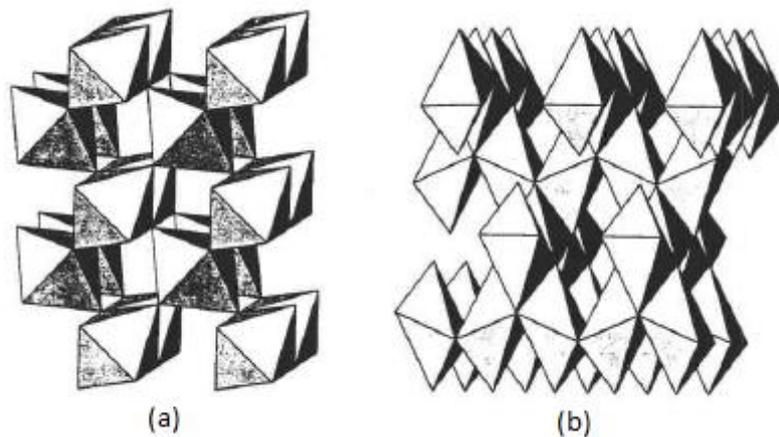


Figure 8 Structures cristalloïdes du rutile (a) et de l'anatase (b) (Bertrou, 2010)

La phase rutile est thermodynamiquement la plus stable en matériau massif. Cependant, les préparations en solution favorisent la formation de la forme anatase la plus largement utilisée.

Plusieurs photocatalyseurs sont commercialisés, ils se différencient par leurs propriétés photocatalytiques et leur forme. Le plus utilisé est le P25 fabriqué par Evonik-Degussa, mélange de rutile et d'anatase. On retrouve également le PC500 élaboré par Millenium composé uniquement d'anatase. Ces deux photocatalyseurs sont utilisés sous forme de poudre déposée sur une plaque de verre. Récemment, la société Ahlstrom vient de commercialiser un papier imprégné de dioxyde de titane (anatase).

Les caractéristiques physico-chimiques (Dimitrakopoulou et al., 2012) (Khataee, Pons, et Zahraa, 2009) sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau 3 Caractéristiques physico-chimiques des photocatalyseurs

	P25	PC500	Papier composé de PC500
Fabricant	Evonik-Degussa	Millenium	Ahlstrom
Composition	75% anatase 25% rutile	99% Anatase	99% Anatase
Surface spécifique (m ² /g)	50	~350	~350
Taille des cristaux (nm)	21	5 ⁻¹⁰	ND

Le TiO₂ présent sur le papier Ahlstrom est constitué de fibres de verre d'environ 10 µm de diamètre. Ces fibres sont non-tissées et l'ensemble est maintenu par un liant minéral. (Zahraa et al., 2006) Le TiO₂ est déposé sur le support sous forme de cristaux de taille submicrométrique. Le catalyseur est dispersé sur les fibres et la plus grande partie est fixée sur le liant en formant une couche constituée par l'agrégation de petits cristaux.

III.2.2. Applications industrielles de la photocatalyse

La photocatalyse est utilisée dans de nombreux domaines industriels, comme, par exemples, dans la décoloration de l'eau de teinture à la sortie des installations industrielles (Zahraa et al., 2006), et la dégradation de produits chimiques malodorants ou irritants, de produits toxiques et des bactéries. Il est aussi employé pour ses propriétés stérilisantes, désodorisantes et anti-salissantes. (Guillard et al., 2011)

Un grand nombre d'autres applications sont représentées sur la figure suivante :

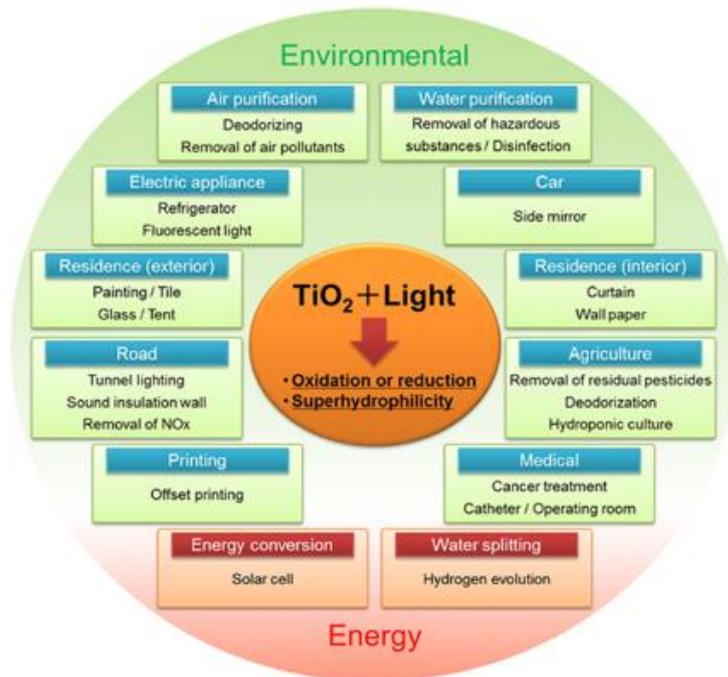


Figure 9 Applications de la photocatalyse (Nakata et Fujishima, 2012)

PARTIE EXPERIMENTALE

I. MATERIELS ET METHODES

I.1. Protocole expérimental

Que ce soit pour l'étude de la dégradation du mélange tylosine-sulfaméthoxazole ou pour celle de l'amoxicilline, les expériences effectuées, à température ambiante, se sont toutes déroulées de la façon suivante :

- Un volume de 250 mL d'une solution d'antibiotique est introduit dans le ballon du montage.
- La pompe et l'agitateur magnétique sont mis en marche.
- Pendant 60 minutes, la solution d'antibiotique est mise en circulation à l'aide d'une pompe péristaltique sans irradiation photonique afin de permettre aux molécules d'antibiotique de s'adsorber sur les sites libres du TiO_2 . Pour visualiser ce phénomène, des prélèvements sont effectués toutes les 15 minutes puis analysés par chromatographie liquide haute performance (HPLC).
- Après 60 minutes, la lampe à rayonnements UV est allumée. C'est à cet instant qu'est défini le temps zéro, début de la photocatalyse. Au cours des 90 premières minutes, des prélèvements sont effectués tous les quarts d'heure puis toutes les 30 minutes. L'expérience dure en moyenne 360 minutes.

Dans un premier temps, des expériences dites « blanches » ont été réalisées afin de s'affranchir de certains paramètres expérimentaux. Dans un deuxième temps, des paramètres expérimentaux ont été modifiés séparément afin d'étudier leurs incidences sur l'évolution de la dégradation de la solution d'antibiotiques. Dans l'étude de la dégradation d'un mélange, le type de catalyseur et la concentration initiale de chaque antibiotique ont été examinés.

Trois paramètres ont été analysés pour la dégradation de l'amoxicilline :

- Le type de photocatalyseur : TiO_2 Degussa P25, TiO_2 Millenium PC500 et TiO_2 papier Ahlstrom.
- Le pH de la solution initiale : 1, 7 et 11.
- La concentration initiale de la solution d'amoxicilline : 200, 100, 50, 25, 10 mg.L^{-1} .

I.2. Montage expérimental

Afin d'étudier la dégradation des molécules d'antibiotiques au cours du temps, un montage a été réalisé (figure 10). Un volume de 250 mL de solution est introduit dans un ballon (9) qui est maintenue homogène par la présence d'un agitateur magnétique (8). La solution circule dans le montage expérimental à l'aide d'une pompe péristaltique (7), réglée à un débit supposé constant de 220 mL/min. La dégradation des molécules d'antibiotiques a lieu dans un réacteur constitué d'une cuve en verre (4) contenant la plaque de catalyseur (5). Ce dernier est soumis, pendant toute l'expérience, à une lumière ultra-violette (2) émettant à une longueur d'onde de 365 nm.

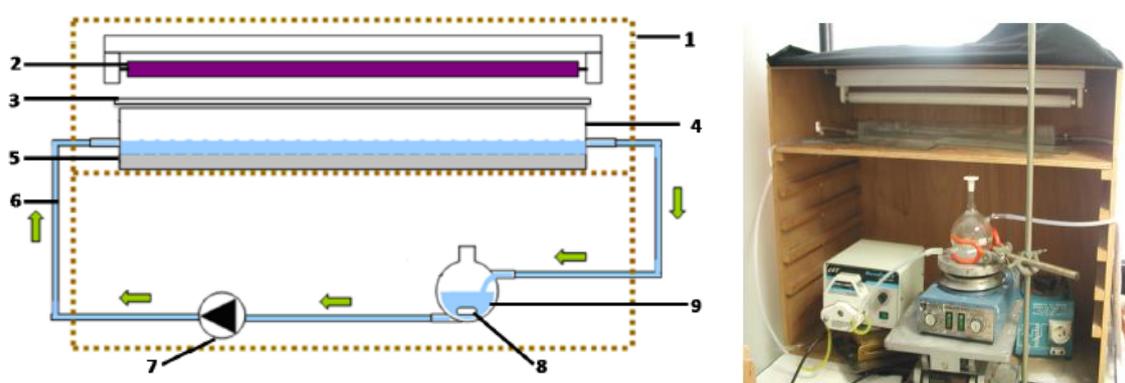


Figure 10 Schéma du montage expérimental

1. Coffrage de protection
2. Lampe fluorescente UV
3. Plaque de verre recouvrant la cuve en verre
4. Cuve en verre de dimension : 50,5cm x 5cm x 4cm
5. Plaque de photocatalyseur : 47,5cm x 4cm x 0,3cm
6. Tuyau en téflon
7. Pompe péristaltique
8. Agitateur magnétique
9. Ballon

I.3. Références du matériel utilisé

Appareils de mesure

- HPLC : SHIMADZU modèle LC-20AT VP UV Vis detector – Chromatographie liquide SPD20AT – colonne Grace Smart RP 18 5 μ - L=250 nm – diamètre= 2,1 nm, à gel de silice greffé C18. Le solvant est un mélange 50% eau et 50% méthanol additionné de 0,2% d'acide formique.
- Spectrophotomètre Perkin Elmer – UV/Vis Lambda EZ210
- Radiomètre Lilber Lourmat VLX 365

Matériels utilisés

Lampe UV : TL-D 18W Philips. Lampe fluorescente à vapeur de mercure basse pression pourvue d'un revêtement intérieur incluant une poudre fluorescente qui émet un rayonnement UV à 365 nm (Figure 11)

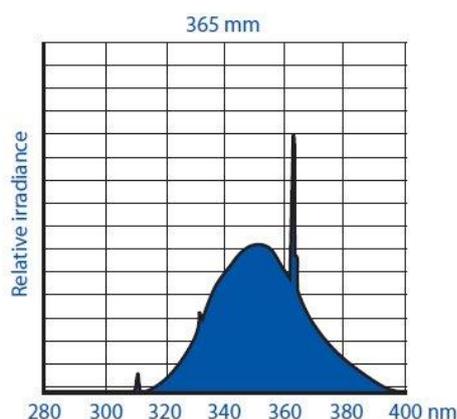


Figure 11 Spectre d'absorption de la lampe UV

Lumière blanche : Lampe Osram L18W/640, (figure 12)

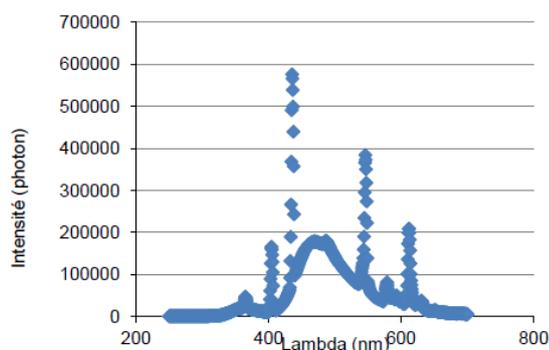


Figure 12 Spectre d'absorption de la lampe blanche entre 200 et 800 nm

Pompe péristaltique Masterflex L/S Easy-Load

Références des produits

Sulfamethoxazole Sigma®

Tylosine Sigma®

Amoxicilline Sigma®

Méthanol absolu, HyperSolv Chromanorm, Prolabo®, pureté>99%

Acide formique Sigma®

TiO₂ papier Ahlstrom

Eau distillée de laboratoire

Pour la préparation des plaques de photocatalyseurs :

Acide nitrique Sigma®

Soude

TiO₂ P25 Degussa

TiO₂ PC500 Millennium

I.4. Préparation des plaques

Pour les deux types de catalyseurs utilisés : le TiO₂ P25 Degussa et le TiO₂ PC500 Millenium, le même protocole de préparation a été suivi.

Protocole de préparation des plaques de catalyseurs (Dorion, 1996) :

- Le TiO₂ est mis en suspension dans de l'éthanol à une concentration de 4 g/L en présence d'acide nitrique pour atteindre un pH de 3. L'acidification permet de stabiliser la suspension : les particules chargées négativement se repoussent et inhibent ainsi le phénomène de sédimentation.
- Le support, une plaque en verre (longueur : 47,5 cm, largeur : 4 cm, épaisseur : 0,3 cm) est préalablement traitée. Elle est mise dans un bac puis recouverte d'acide nitrique ou fluorhydrique pendant 30 minutes. La plaque est ensuite rincée puis recouverte d'une base (soude) pendant 30 minutes. Ce prétraitement va permettre de rendre le support poreux.
- 4 mL de suspension de TiO₂ sont ensuite déposés sur la plaque puis séchés à température ambiante.
- La plaque est alors introduite dans un four afin d'y être calcinée à 475°C pendant 4h, suivant un profil de température spécifique (figure 13), dans le but d'assurer une bonne adhésion entre le support et le catalyseur.
- Le dépôt de la solution de TiO₂ puis la calcination sont effectués de nouveau afin d'obtenir en tout trois couches de catalyseur sur la plaque. Poret (2009) montre la possibilité de s'affranchir du nombre de couches de photocatalyseur. Cependant, pour obtenir une surface uniformément recouverte, trois couches de TiO₂ sont nécessaires.

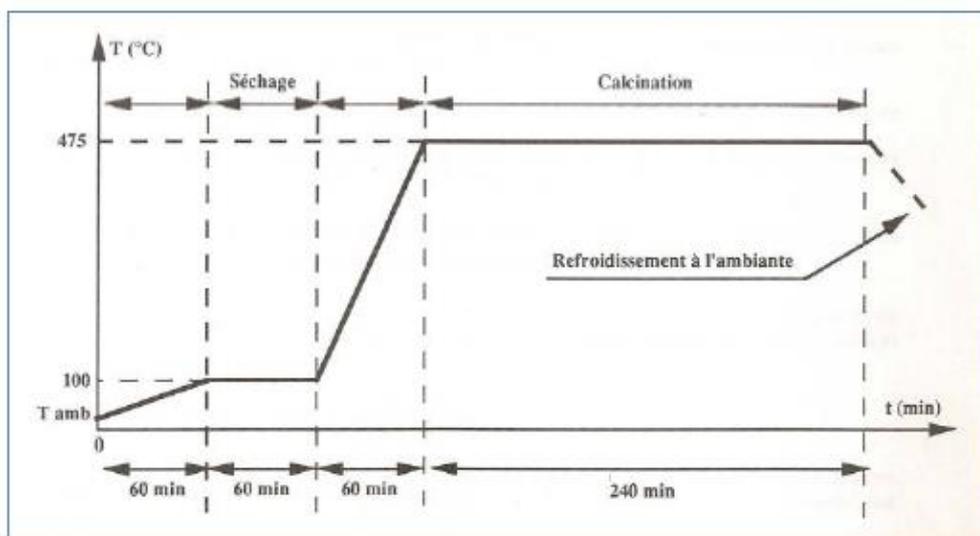


Figure 13 Profil de température durant un cycle de calcination de la plaque de photocatalyseur (Poret, 2009)

II. RESULTATS

II.1. Dégradation du mélange Sulfaméthoxazole – Tylosine

De nombreuses études ont été réalisées dans le laboratoire Sols et Eaux sur la dégradation des molécules de sulfaméthoxazole et de tylosine (Cortyl, 2012)(Bertrou, 2010).

L'étude menée par Bertrou a montré, dans les mêmes conditions opératoires décrites précédemment, la dégradation de la tylosine avec le photocatalyseur TiO_2 PC500. L'évolution de la dégradation d'une solution de tylosine à 25 mg.L^{-1} en fonction du temps est représentée sur la figure 14. Une partie de cette étude porte sur l'observation de la formation de composés intermédiaires suite à la dégradation de la tylosine. La figure 15 montre l'évolution de la formation de ces composés en fonction du temps. Il est intéressant de remarquer que la concentration des composés intermédiaires augmente jusqu'à un maximum puis diminue car ces composés sont eux même dégradés.

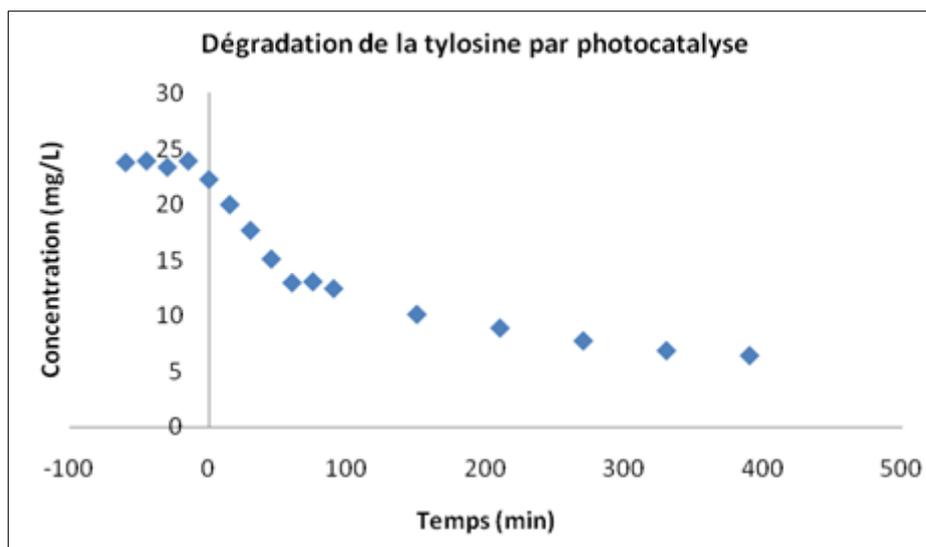


Figure 14 Dégradation de la tylosine à une concentration de 25 mg.L⁻¹ - photocatalyseur : TiO₂ PC500 (Bertrou, 2010)

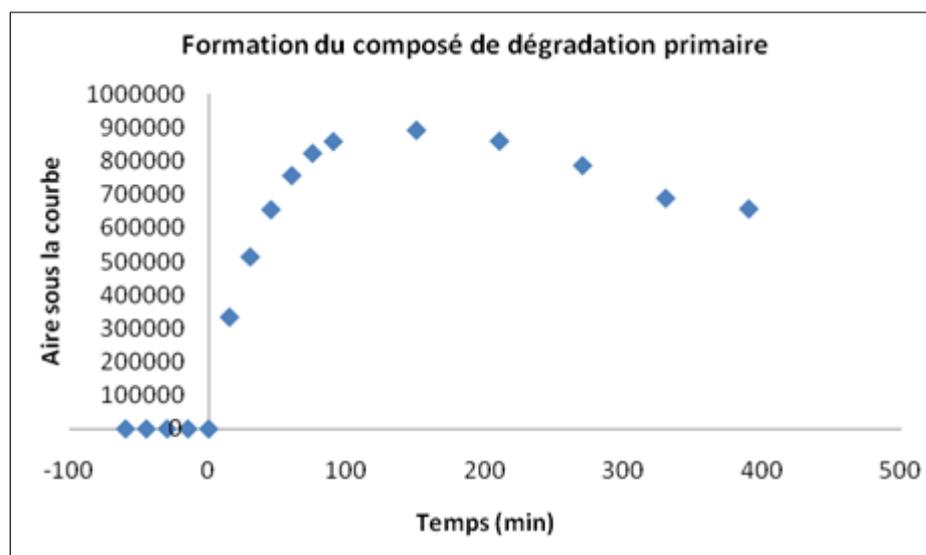


Figure 15 Formation des composés intermédiaires à partir de la dégradation de la tylosine (Bertrou, 2010)

Une autre étude a été menée, dans les mêmes conditions opératoires, pour le sulfaméthoxazole (Cortyl, 2012) avec les photocatalyseurs TiO₂ PC500 et TiO₂ P25. La dégradation d'une solution de 5 mg.L⁻¹ de sulfaméthoxazole en fonction du temps est représentée sur la figure 16. L'étude a montré que la dégradation avec le photocatalyseur TiO₂ P25 est plus efficace que celle obtenue avec le TiO₂ PC500.

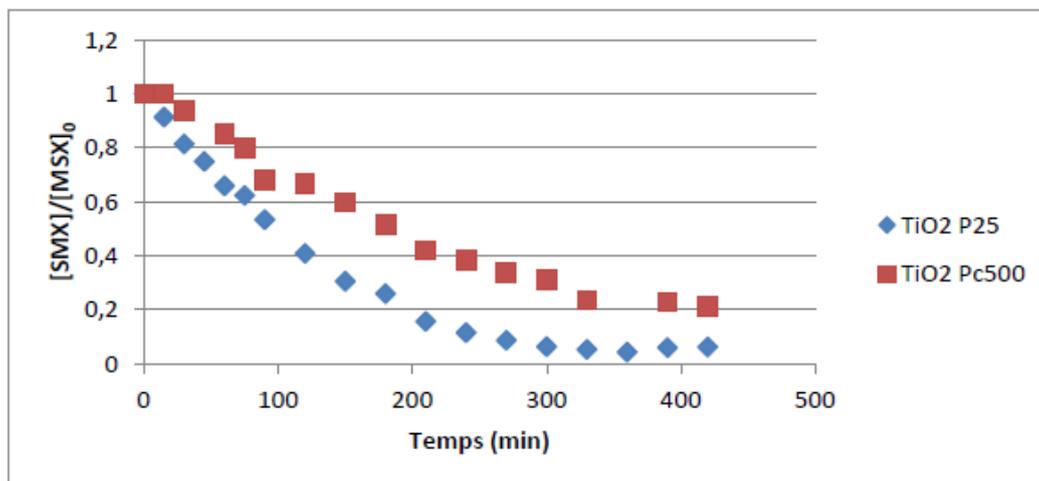


Figure 16 Étude de l'influence du catalyseur, rapport $[SMX]/[SMX]_0$ en fonction du temps. $[SMX] = 5 \text{ mg.L}^{-1}$ (Cortyl, 2012)

A partir de ces résultats, il est apparu intéressant d'étudier le mélange de ces deux antibiotiques. En effet, de nombreuses études ont montré la présence d'un grand nombre de molécules différentes dans l'eau. Pour cela, on a étudié la dégradation de la tylosine et du sulfaméthoxazole en fonction du temps soit à même concentration mais aussi avec des concentrations d'antibiotiques différentes. Les analyses ont été effectuées par HPLC à une longueur d'onde de 262 nm pour le sulfaméthoxazole et de 290 nm pour la tylosine (Bertrou, 2010)(Cortyl, 2012).

L'ensemble des expériences réalisées sont répertoriées dans le tableau 4.

Tableau 4 Résumé de l'ensemble des expériences réalisées pour le mélange tylosine (tyl) – sulfaméthoxazole (SMX)

25 mg.L ⁻¹ Tyl – 5 mg.L ⁻¹ SMX	50 mg.L ⁻¹ Tyl – 5 mg.L ⁻¹ SMX	100 mg.L ⁻¹ Tyl – 5 mg.L ⁻¹ SMX
25 mg.L ⁻¹ Tyl – 10 mg.L ⁻¹ SMX	50 mg.L ⁻¹ Tyl – 10 mg.L ⁻¹ SMX	100 mg.L ⁻¹ Tyl - 10 mg.L ⁻¹ SMX
25 mg.L ⁻¹ Tyl – 25 mg.L ⁻¹ SMX	50 mg.L ⁻¹ Tyl – 25 mg.L ⁻¹ SMX	100 mg.L ⁻¹ Tyl - 25 mg.L ⁻¹ SMX

Afin d'observer l'effet de la dégradation des antibiotiques dans un mélange, pour une même concentration, les résultats obtenus avec le mélange sont comparés avec ceux obtenus pour l'antibiotique seul (figures 17, 18 et 19).

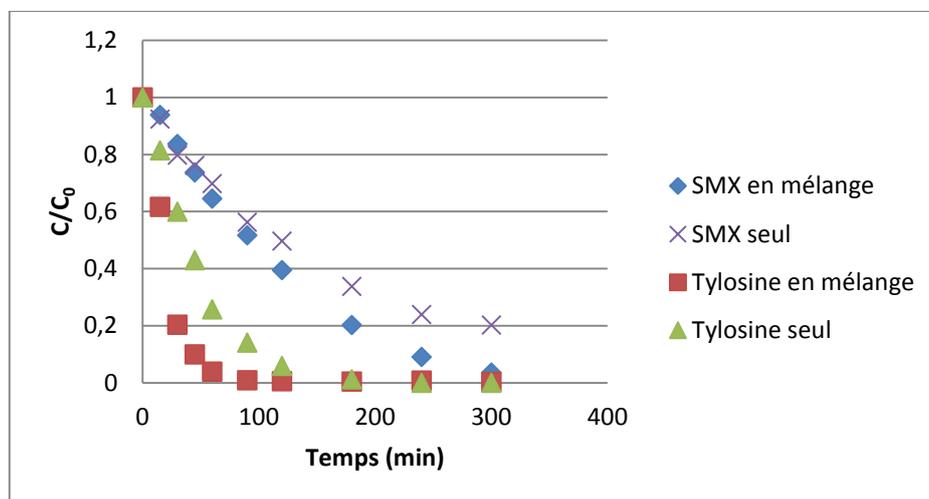


Figure 17 C/C_0 en fonction du temps - $[SMX]_0=25\text{mg.L}^{-1}$, $[Tyl]_0=25\text{mg.L}^{-1}$ - photocatalyseur : TiO_2 Papier

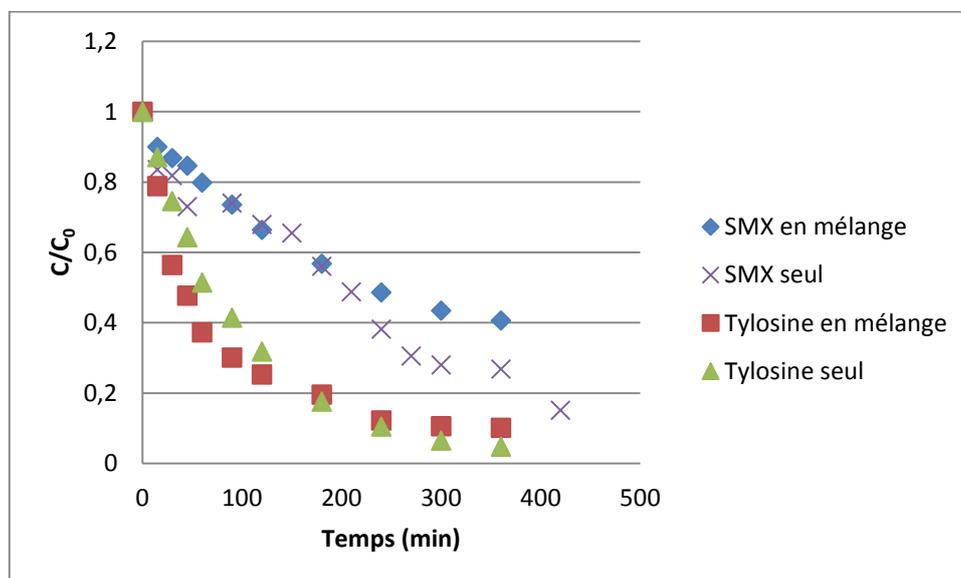


Figure 18 C/C_0 en fonction du temps - $[SMX]_0=25\text{mg.L}^{-1}$, $[Tyl]_0=25\text{mg.L}^{-1}$ - photocatalyseur : TiO_2 P25

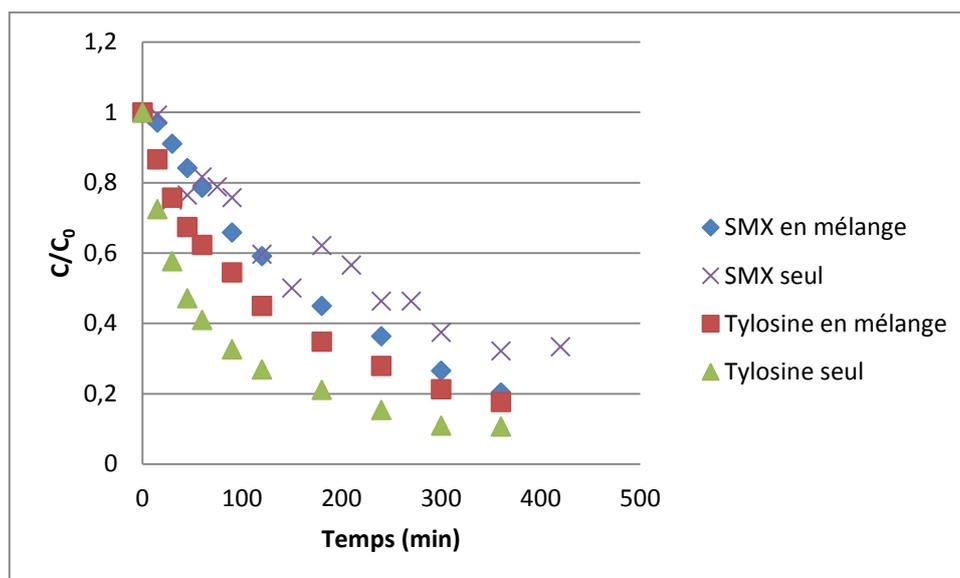


Figure 19 C/C_0 en fonction du temps - $[SMX]_0=25\text{mg.L}^{-1}$, $[Tyl]_0=25\text{mg.L}^{-1}$ - photocatalyseur : TiO_2 PC500

Pour l'ensemble des photocatalyseurs, le même comportement est observé que les antibiotiques soit en mélange ou seuls. Les deux dégradations ont lieu en même temps ce qui montre qu'il n'y a pas de compétition entre ces deux antibiotiques pour la fixation aux sites libres du catalyseur. Ce comportement peut être différent pour d'autres polluants. En effet, dans l'étude de la dégradation photocatalytique de l'atrazine (Zahraa et al., 2003), une compétition est observée lorsque l'atrazine est en présence de l'acide salicylique. La figure 20 montre que l'atrazine en mélange commence à être dégradée lorsque l'acide salicylique est à faible concentration.

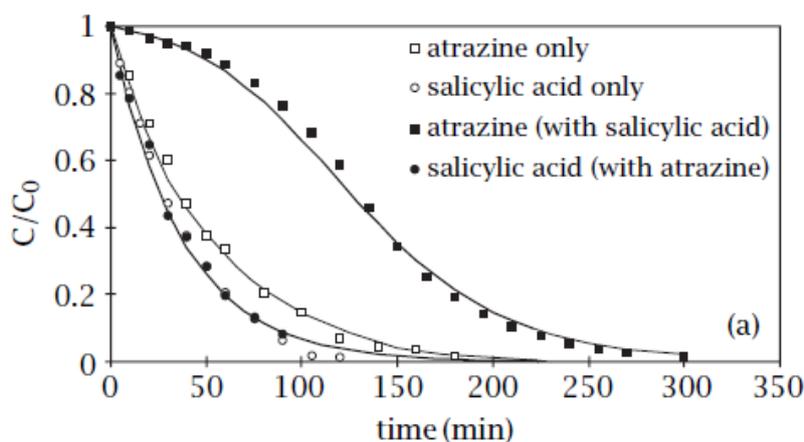


Figure 20 Dégradation photocatalytique de l'atrazine seule et en mélange (Zahraa et al., 2003)

II.2. Etude de la dégradation de l'amoxicilline

II.2.1. Paramètres expérimentaux

Afin de déterminer certains paramètres expérimentaux, l'étude de l'absorbance de l'amoxicilline et de la nature de la lumière ont été réalisées.

Spectre de l'amoxicilline

Pour l'étude de la dégradation des molécules d'amoxicilline au cours du temps, les prélèvements sont analysés par HPLC couplée à une détection par spectrophotométrie dans l'UV. Afin de déterminer le maximum d'absorption de l'amoxicilline, deux solutions, l'une de 25 mg.L⁻¹ et l'autre de 100 mg.L⁻¹, ont été analysés par spectrophotométrie dans l'UV (figure 21). Deux maximums sont observés, l'un à 230 nm et l'autre à 270 nm. Sur le spectre, la zone entre 0 et 1 d'absorbance est la zone où la précision est la meilleure. En effet, à une absorbance de 1, la lumière sort à 90% de la cuve alors qu'à une absorbance de 2 il n'y a plus que 10% de lumière. On observe, pour la solution de 100 mg.L⁻¹, qu'à 230 nm le maximum d'absorbance est entre 2 et 3 ce qui n'est pas très précis. Pour cette raison, la longueur d'onde choisie pour cette étude est 270 nm.

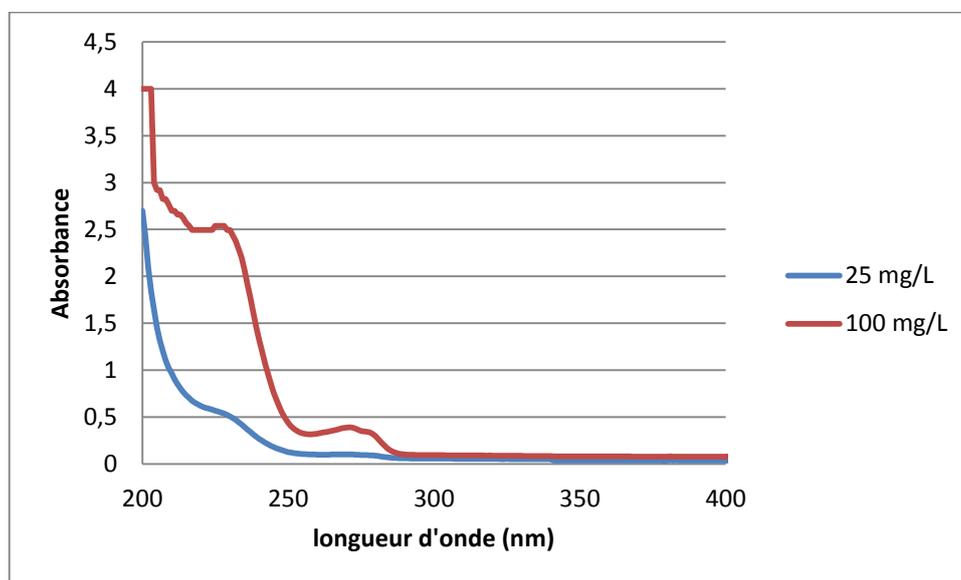


Figure 21 Spectre d'adsorption de l'amoxicilline pour des concentrations de 25 mg.L⁻¹ et de 100 mg.L⁻¹

Détermination de la courbe d'étalonnage

La courbe d'étalonnage permet de relier l'aire sous la courbe obtenue par HPLC à la concentration en amoxicilline dans le réacteur lors de la photocatalyse. Cette courbe est présentée en figure 22, elle est obtenue avec un mélange 50% eau, 50% méthanol et 0,2% d'acide formique.

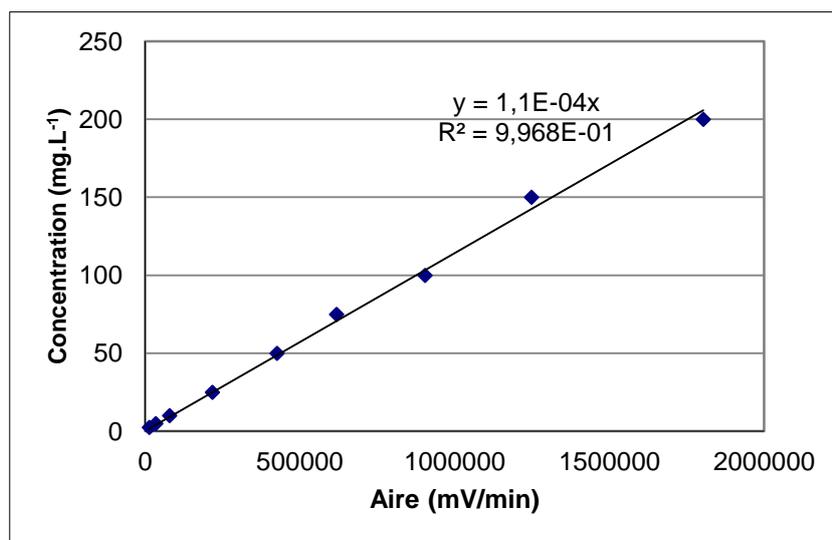


Figure 22 Courbe d'étalonnage de l'amoxicilline

Etude de la nature de la lumière

Pour observer l'efficacité de la photocatalyse, il est important de déterminer l'effet de la nature de la lumière sur l'amoxicilline.

La molécule d'amoxicilline absorbe les photons à une longueur d'onde de 270 nm. Le spectre de la lampe UV, représenté sur la figure 11 à la page 36, émet des photons de 310 à 400 nm. L'amoxicilline ne sera donc pas dégradée par les rayonnements UV. La conclusion est la même pour la lumière blanche qui émet des photons qu'à partir de 400 nm.

Le TiO_2 absorbe à des longueurs d'ondes inférieures à 400 nm (Herrmann, 1999). L'utilisation d'un catalyseur TiO_2 permet une dégradation de l'amoxicilline dans le domaine de l'UV par les OH générés à la surface.

Des expériences ont été menées afin d'observer l'efficacité de la dégradation de l'amoxicilline en présence d'un catalyseur de TiO_2 lors de la présence ou non d'irradiation UV.

Les résultats sont présentés sur la figure 23 et montre qu'il y a une dégradation de la molécule à la lumière blanche car l'amoxicilline est photosensible et se dégrade à des températures supérieures à 25°C . La dégradation à la lumière blanche n'est cependant pas comparable à celle très importante avec UV. Les expériences ont été réalisées à température ambiante afin d'être dans les conditions observables dans l'industrie.

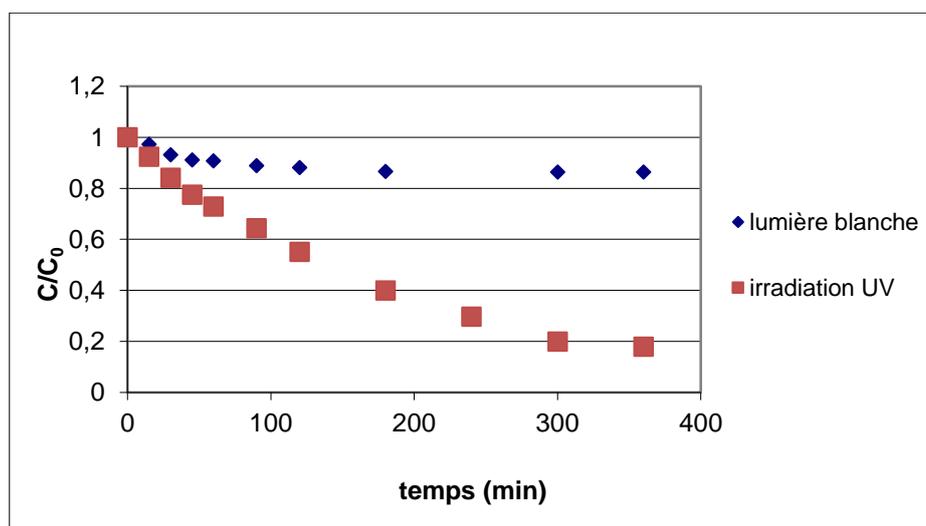


Figure 23 Comparaison dégradation de l'amoxicilline sous lumière blanche et sous radiation UV – catalyseur : TiO_2 P25

Etude de l'adsorption au cours du temps

En catalyse hétérogène, le premier processus est l'adsorption des molécules sur les sites libres du catalyseur. L'étude de l'adsorption a été réalisée à différentes concentrations d'amoxicilline. La solution a été mise en circulation dans le montage expérimental, des prélèvements ont été effectués toutes les 15 min puis analysés par HPLC.

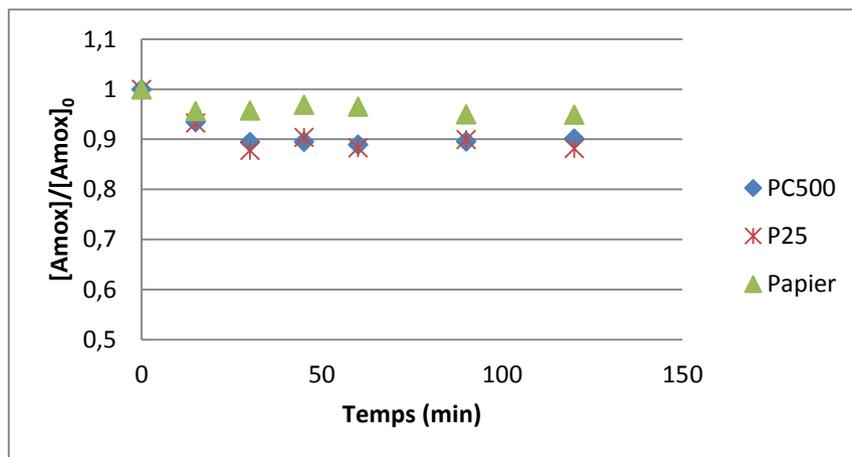


Figure 24 Etude de l'adsorption de l'amoxicilline - 100 mg.L⁻¹ – 3 photocatalyseurs.

La courbe obtenue est présentée sur la figure 24. La concentration en amoxicilline diminue ce qui correspond à la fixation des molécules sur les sites libres du TiO₂, puis elle augmente légèrement avant de se stabiliser. Le catalyseur est alors saturé et le régime permanent est établi. Lors de l'irradiation du catalyseur, la concentration va diminuer ce qui est dû à la dégradation et pas à l'adsorption. En effet, il y a un équilibre permanent entre l'adsorption et la désorption des molécules sur le catalyseur. Lorsqu'une molécule d'amoxicilline est dégradée, elle se désorbe, une autre molécule va alors s'adsorber sur le site libre. Pour les expériences suivantes, le temps d'équilibre d'adsorption peut être fixé à 60 minutes.

II.2.2. Influence des paramètres sur la dégradation de l'amoxicilline

Influence du type de catalyseur

Afin de comparer l'efficacité de la dégradation de l'amoxicilline pour les différents catalyseurs étudiés, des expériences dans des conditions identiques ont été réalisées pour chaque catalyseur.

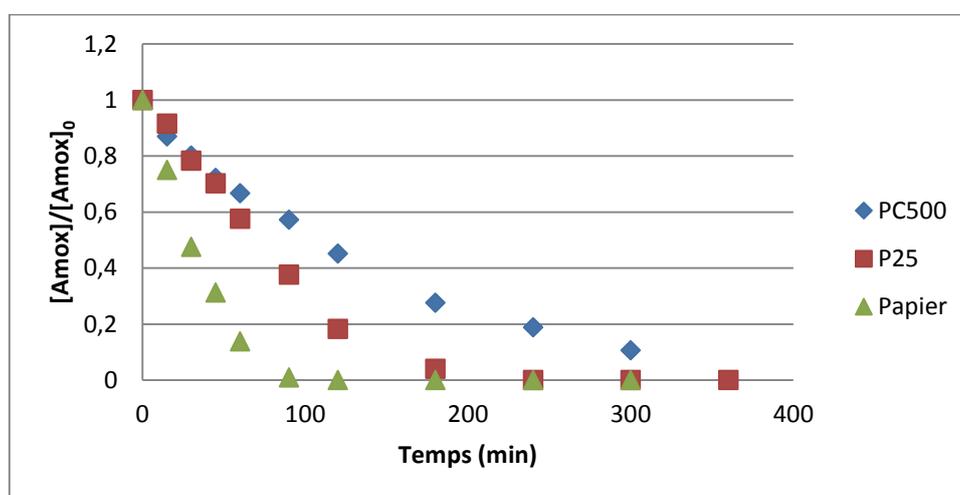


Figure 25 Comparaison de l'activité catalytique des trois catalyseurs pour une concentration d'amoxicilline de 10 mg.L^{-1}

La figure 25 représente la dégradation d'une solution de 10 mg.L^{-1} d'amoxicilline en fonction du temps pour chaque catalyseur. L'activité catalytique du TiO_2 papier Ahlstrom est beaucoup plus importante que celles du TiO_2 P25 et du TiO_2 PC500. L'amoxicilline n'est plus détectée à partir de 120 minutes avec le TiO_2 papier Ahlstrom alors qu'avec le TiO_2 P25 il faut deux fois plus de temps. Il est important de remarquer que selon les catalyseurs, la différence d'efficacité varie selon la concentration de la solution. En effet sur la figure 26, la dégradation d'une solution de 200 mg.L^{-1} d'amoxicilline est toujours plus rapide pour le TiO_2 papier Ahlstrom mais la différence entre le TiO_2 P25 et le TiO_2 PC500 est beaucoup plus faible.

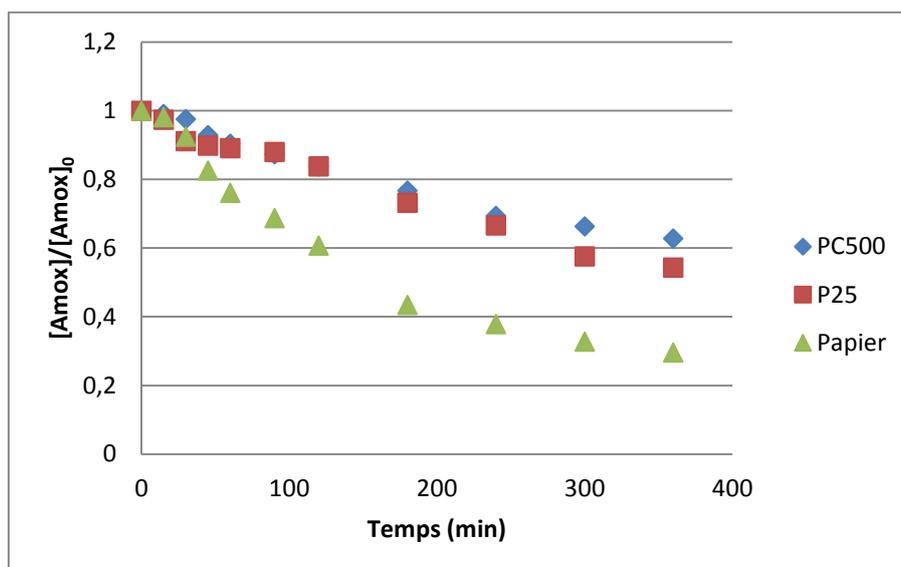


Figure 26 Comparaison de l'activité catalytique des trois catalyseurs pour une concentration d'amoxicilline de 200 mg.L^{-1}

La vitesse de la dégradation pour chaque catalyseur est observée en traçant la concentration initiale d'amoxicilline en fonction du temps. La pente de la tangente à l'origine correspond à la vitesse de la réaction (figure 27). L'analyse des courbes obtenues montre que la dégradation avec le TiO_2 papier est plus rapide qu'avec les deux autres catalyseurs. En effet, la dégradation est presque totale au bout de 100 min pour le TiO_2 papier alors qu'il faut 240 min pour le TiO_2 P25 et la dégradation n'est pas totale pour le TiO_2 PC500 au bout de 360 min.

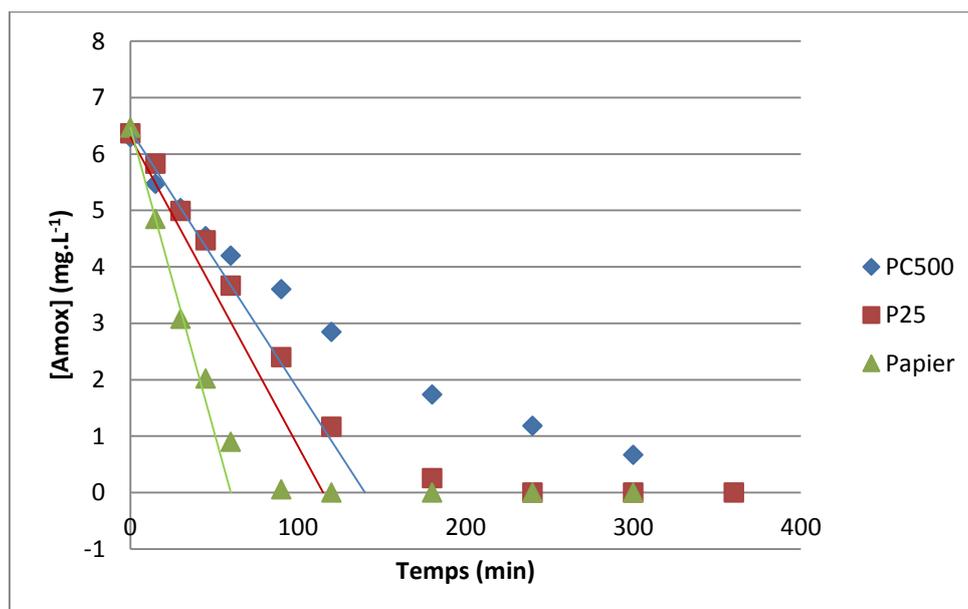


Figure 27 Etude de la vitesse $[Amox]=10 \text{ mg.L}^{-1}$

Influence de la concentration

Pour observer l'influence de la concentration, l'étude de l'activité catalytique a été effectuée en faisant varier la concentration de la solution d'amoxicilline de 10 mg.L⁻¹ à 200 mg.L⁻¹. Ces concentrations sont plus élevées que celles retrouvées dans le milieu aquatique car la limitation de détection de l'HPLC ne permet pas de travailler à des concentrations de l'ordre du microgramme par litre. La figure 28 présente les courbes obtenues avec le TiO₂ papier Ahlstrom, la figure 29 avec le TiO₂ P25 et la figure 30 représente les résultats obtenus avec le TiO₂ PC500.

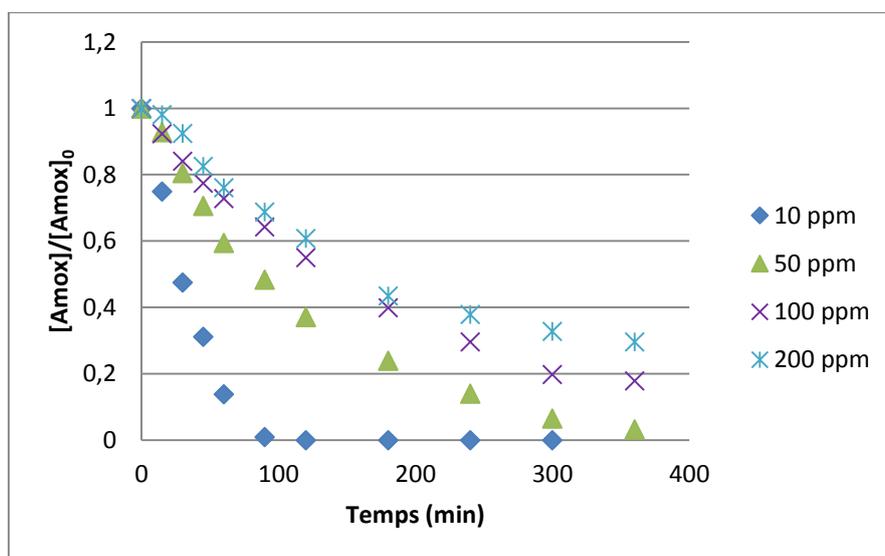


Figure 28 Etude de l'influence de la concentration avec le catalyseur TiO₂ papier Ahlstrom

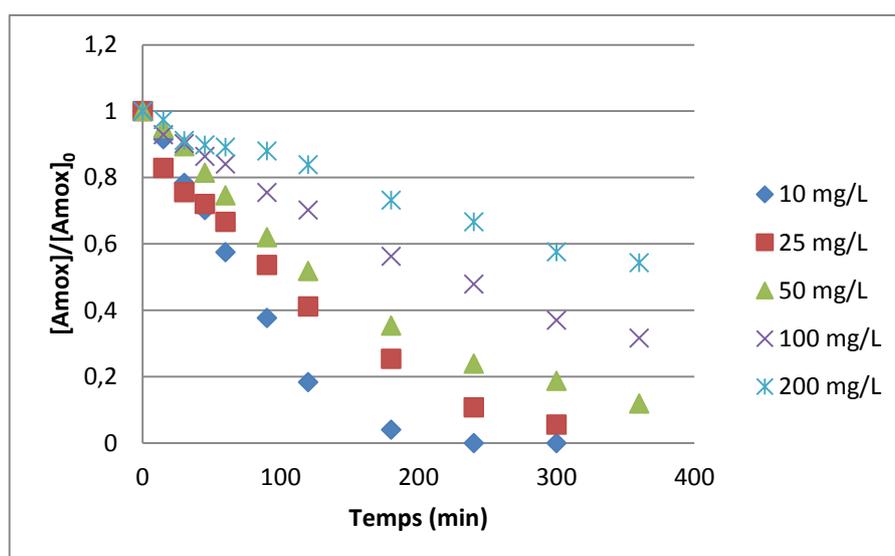


Figure 29 Etude de l'influence de la concentration avec le catalyseur TiO₂ P25

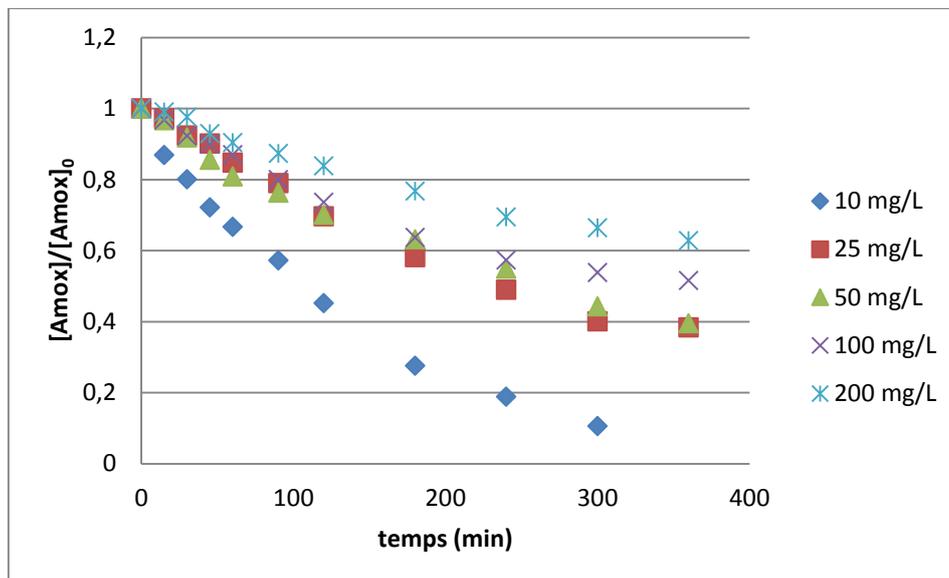


Figure 30 Etude de l'influence de la concentration avec le catalyseur TiO_2 PC500

Les résultats montrent que la concentration est un facteur qui influence l'activité catalytique. Plus la concentration de la solution initiale est faible, plus la dégradation va être importante et rapide. Ces résultats sont observés pour l'ensemble des catalyseurs. Les résultats obtenus pour le catalyseur TiO_2 P25 sont en accord avec ceux publiés par d'autres chercheurs (Klauson et al., 2010).

A faible concentration la surface du catalyseur n'est pas complètement saturée par les molécules d'antibiotiques, la dégradation est quasi totale. La surface est alors mieux activée par les photons car lorsque la surface est saturée les photons pénètrent moins bien jusqu'au catalyseur.

Influence du pH

Des expériences ont été réalisées dans de mêmes conditions avec des pH à 1, 7 et 11. A pH1, les expériences ont été arrêtées prématurément suite à des problèmes de montage expérimental et au dégagement d'une odeur désagréable.

Pour les catalyseurs P25 et PC500, les résultats présentés sur les figures 32 et 33, montrent qu'il n'y a pas d'effet du pH. Ces résultats sont en accord avec ceux de la publication de Klauson (Klauson et al., 2010). Pour un pH de 1, la dégradation est nulle alors que Klauson utilise un pH de 3 et la dégradation a ce pH est très faible. A pH acide, on n'observe qu'il n'y a pas de dégradation. Cela peut être dû à la formation d'intermédiaires qui ont une affinité plus importante pour les sites libres du catalyseur. De plus, il a été observé la coloration rose du papier ce qui montre la formation d'un intermédiaire coloré à pH acide. Les molécules d'antibiotiques ne sont alors pas dégradées.

Par contre pour le catalyseur TiO₂ papier (figure 31), lorsque le pH est basique la dégradation est plus efficace qu'à pH 7. La présence de liants dans le TiO₂ papier peut rendre la surface du catalyseur légèrement basique et comme la molécule d'amoxicilline a un groupe acide, il y a alors augmentation de l'attraction des molécules avec la surface ce qui favorise la dégradation.

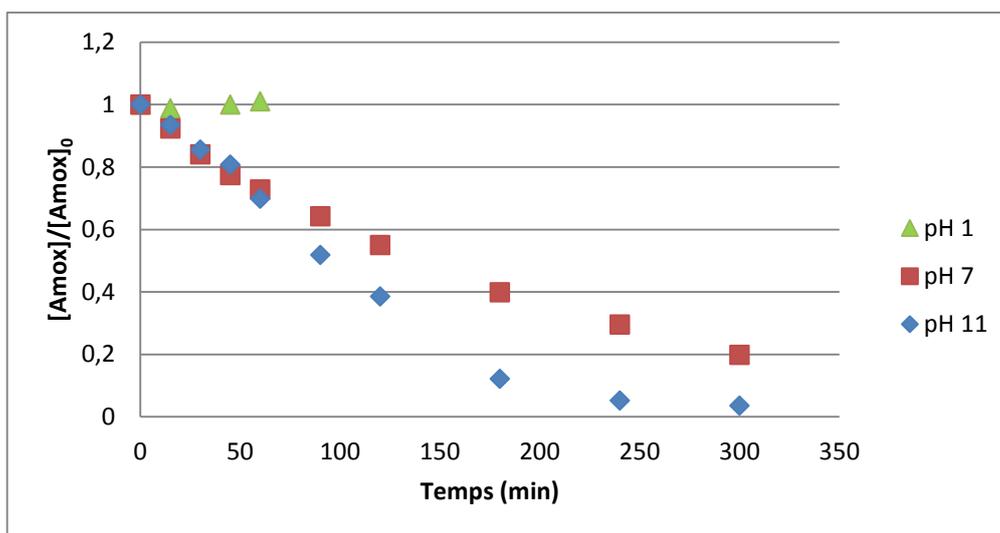


Figure 31 Etude de l'influence du pH - [Amox] = 25 mg.L⁻¹ - catalyseur : TiO₂ papier Ahlstrom

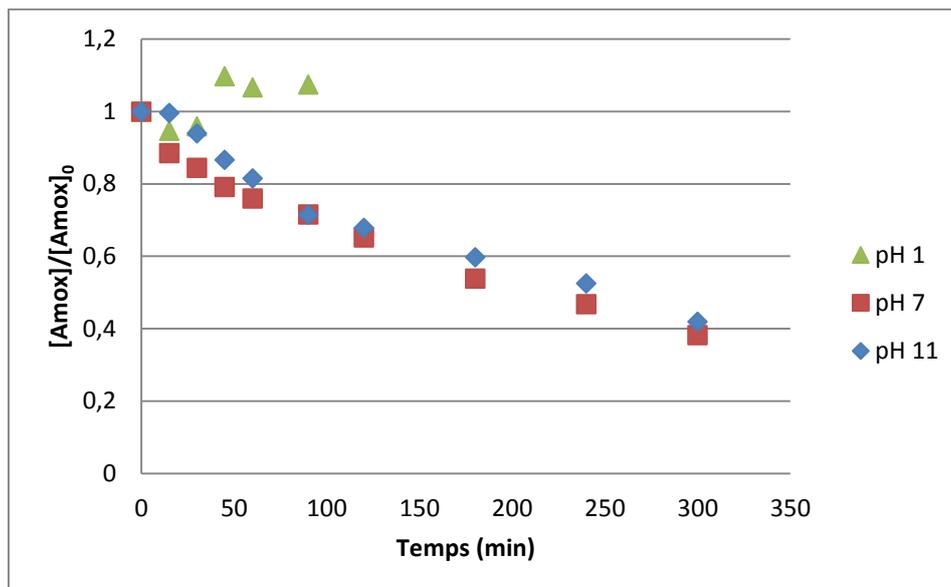


Figure 32 Etude de l'influence du pH - [Amox] = 25 mg.L⁻¹ - catalyseur : TiO₂ P25

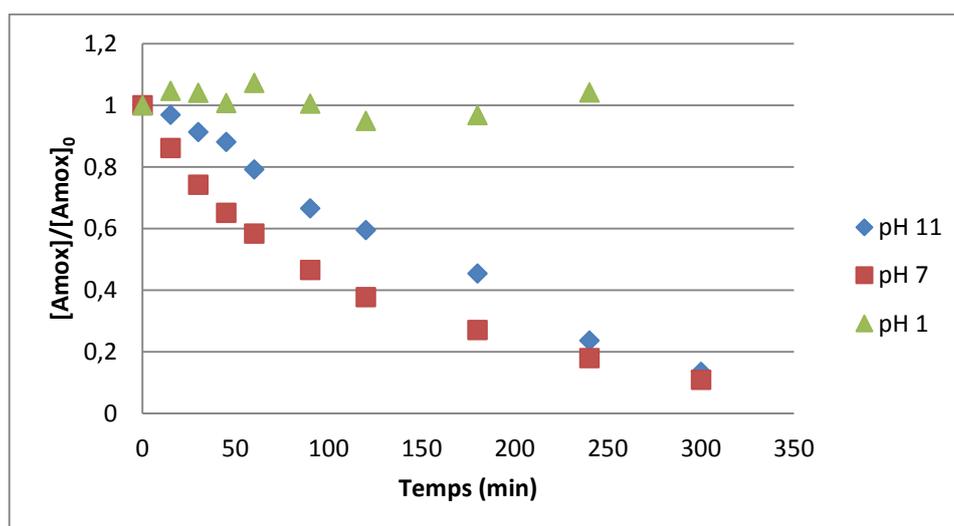
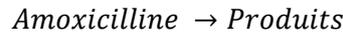


Figure 33 Etude de l'influence du pH - [Amox] = 25 mg.L⁻¹ - catalyseur : TiO₂ PC500

A partir des résultats expérimentaux obtenus, la dégradation de l'amoxicilline est presque totale pour des concentrations initiales faibles. Pour les mêmes conditions opératoires, les résultats obtenus avec le catalyseur sous forme de papier sont bien meilleurs que ceux obtenus pour les autres catalyseurs. L'influence du pH est à prendre en compte, sa variation entraîne une modification de la dégradation et la formation d'intermédiaires qui pourraient éventuellement être toxiques.

II.2.3. Modélisation de la cinétique de dégradation

La modélisation cinétique permet d'évaluer la vitesse de dégradation d'un polluant organique à différentes concentrations. En l'absence des expériences de COT, la réaction chimique de dégradation de l'amoxicilline peut être représentée par l'équation suivante :



L'amoxicilline est un réactif qui sera consommé. La vitesse de consommation d'un réactif est définie comme étant la quantité de matière (exprimée en moles) ou la masse (exprimée en kilogrammes) dégradée par unité de temps rapportée à une unité d'extensité choisie (Scacchi, 1996). Pour une réaction hétérogène se produisant à la surface d'un catalyseur, plusieurs choix d'extensité sont possibles parmi l'aire interfaciale, la masse de catalyseur et le volume du lit catalytique.

La vitesse de consommation de l'amoxicilline (en $\text{mol.m}^{-3}.\text{s}^{-1}$), notée r_{amox} , est exprimée par :

$$r_{amox} = \nu r$$

Avec r la vitesse globale de la réaction, en $\text{mol.m}^{-3}.\text{s}^{-1}$

ν le coefficient stoechiométrique de l'amoxicilline qui est égale à -1.

Lors des expériences, la dégradation de l'amoxicilline a lieu dans le réacteur. Afin de définir le type de réacteur chimique utilisé, il est nécessaire de poser quelques hypothèses.

Tout d'abord, les réactifs, ici la solution d'amoxicilline, sont introduits en une seule fois dans le réacteur. Il n'y a ni perte ni gain de matière pendant la réaction, le réacteur est dit fermé. L'agitation, par la présence d'un barreau magnétique, permet d'assurer une composition homogène dans le ballon. Le gain de chaleur par les rayonnements UV est négligeable, la température est constante au cours du temps. Les volumes prélevés au cours de l'expérience sont très faibles, le volume du ballon peut donc être estimé constant. La concentration d'entrée et de sortie du réservoir sont les mêmes.

En récapitulatif de ces remarques, le réacteur est caractérisé comme un réacteur fermé, parfaitement agité, à volume constant et isotherme.

La conservation de la quantité de matière écrite sous forme de bilans instantanés en débits molaires fournit l'expression la vitesse de consommation des réactifs et des vitesses globales de réactions.

Le bilan de matière est défini par l'expression suivante :

$$\text{Entrée} + \text{Production} = \text{Sortie} + \text{Accumulation}$$

$$F_{amox,e} + D_{amox} = F_{amox,s} + \frac{dn_{amox}}{dt}$$

- Avec
- le débit molaire d'entrée d'amoxicilline, $F_{amox,e}$ en $\text{mol}\cdot\text{s}^{-1}$
 - le débit molaire de sortie d'amoxicilline, $F_{amox,s}$ en $\text{mol}\cdot\text{s}^{-1}$
 - le débit molaire de consommation de l'amoxicilline, D_{amox} en $\text{mol}\cdot\text{s}^{-1}$
 - le débit d'accumulation de l'amoxicilline dans le réacteur, $\frac{dn_{amox}}{dt}$ en $\text{mol}\cdot\text{s}^{-1}$.

Le débit molaire de consommation s'exprime aussi de la façon suivante :

$$D_{amox} = \iiint_V r_{amox} dV \quad \text{avec } V \text{ le volume du réacteur (en m}^3\text{)}$$

La réaction a lieu dans un réacteur fermé donc $F_{amox,e} = F_{amox,s}$.

Le réacteur est parfaitement agité donc $\iiint_V r_{amox} dV = r_{amox} V$.

Le bilan de matière devient :

$$r_{amox} = \frac{1}{V} \frac{dn_{amox}}{dt} = \frac{d[amox]}{dt}$$

Avec $\frac{d[amox]}{dt}$ le débit d'accumulation de l'amoxicilline dans le réacteur (en $\text{mol}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{s}^{-1}$).

La vitesse de dégradation de l'amoxicilline est alors :

$$r = - \frac{d[amox]}{dt}$$

Après la mesure de la vitesse de réaction, le second but de la cinétique chimique est la détermination de la loi de vitesse. Cette expression permet de relier la vitesse aux paramètres qui l'influencent comme la concentration des réactifs.

La vitesse à avancement quelconque de la réaction s'exprime par :

$$r = k [Amox]^{n_t} \quad \text{avec } n_t \text{ l'ordre courant partiel de l'amoxicilline au temps } t$$

k la constante cinétique de la réaction à un temps t (en min^{-1})

Lorsque $t = 0$, la vitesse initiale s'exprime par :

$$r_0 = k_0 [Amox]^{n_0} \quad \text{avec } n_0 \text{ l'ordre initial partiel de l'amoxicilline au temps } t=0$$

k_0 la constante cinétique initiale de la réaction au temps $t=0$ (en min^{-1})

Détermination de l'ordre initial par la méthode intégrale

Le principe consiste à poser l'hypothèse que la réaction de dégradation de la molécule est d'ordre 1 puis de vérifier cette hypothèse.

La réaction étant de l'ordre 1, la vitesse s'exprime par :

$$r = k [Amox] = - \frac{d[Amox]}{dt} \quad \text{soit} \quad \frac{d[Amox]}{[Amox]} = -k dt$$

Après intégration : $\ln[Amox] = -kt + C$ avec C la constante d'intégration

A $t = 0$, $\ln[Amox]_0 = C$

On obtient : $\ln \frac{[Amox]}{[Amox]_0} = -kt$

La figure 34 représente le logarithme népérien de $[Amox]/[Amox]_0$ en fonction du temps pour une concentration initiale de 25 mg.L^{-1} , les courbes obtenues pour chaque photocatalyseur sont des droites ce qui vérifie que l'ordre de la réaction est bien un ordre 1.

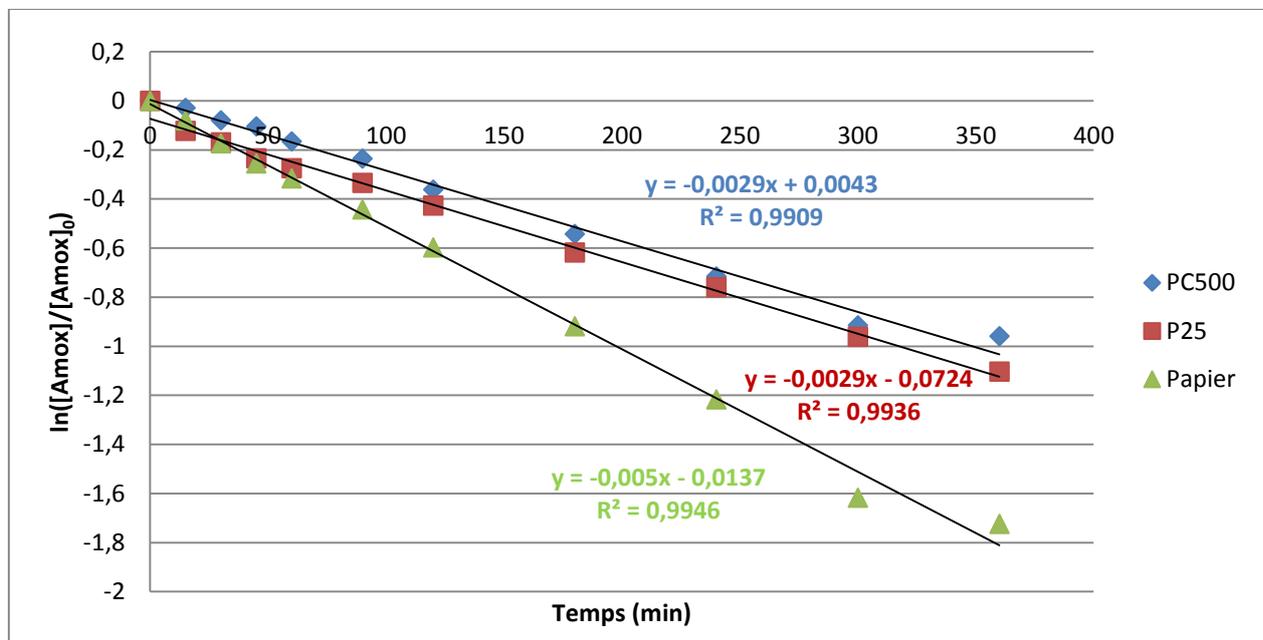


Figure 34 Logarithme népérien $[Amox]/[Amox]_0$ en fonction du temps - $[Amox]_0 = 25 \text{ mg.L}^{-1}$ - photocatalyseurs : TiO_2 Papier, TiO_2 PC500, TiO_2 P25

Détermination de la vitesse par le modèle de Langmuir-Hinshelwood

La photocatalyse est une des formes de catalyse hétérogène mettant en jeu un processus de transfert électronique, couramment décrit par le modèle de Langmuir-Hinshelwood dont les hypothèses fondamentales sont les suivantes (Scacchi, 1996) :

- l'adsorption des molécules organiques obéit au modèle d'adsorption de Langmuir : monocouche, surface homogène, aucune interaction entre les molécules adsorbées ;
- les étapes d'adsorption et de désorption sont rapides par rapport à la réaction chimique, celle-ci est donc limitante ;
- la transformation chimique n'implique que des espèces adsorbées et des sites libres.

A la surface du catalyseur se produit le mécanisme suivant :



Equation bilan : $Amox = P1$

Avec b_A la constante d'équilibre d'adsorption

$1/b_P$ la constante de désorption

L'étape limitante est la réaction de surface, l'edv s'écrit :

$$r_2 = k_{deg} \theta_{Amox}$$

Avec k_{deg} la constante de vitesse et θ_{Amox} la fraction de surface du catalyseur recouverte par l'amoxicilline

Le bilan en site du catalyseur est le suivant : $\theta_{Amox} + \theta_{P1} + \theta^* = 1$.

θ^* est la fraction en sites libres à la surface du dioxyde de titane et θ_{P1} la fraction du catalyseur recouverte par le produit de dégradation.

En accord avec l'approximation de l'état quasi-stationnaire, il y a un équilibre entre l'adsorption de l'amoxicilline et la dégradation de la molécule activée. De même pour l'adsorption et la désorption du produit intermédiaire. L'adsorption et la désorption des molécules ont lieu continuellement mais le taux de recouvrement du catalyseur ne varie pas. A l'équilibre, les réactions inverses sont égales.

La constante d'équilibre de l'étape (1) peut s'écrire :

$$b_A = \frac{k_{ads_Amox}}{k_{dés_Amox}}$$

avec k_{ads_Amox} la constante d'équilibre d'adsorption de l'amoxicilline

$k_{dés_Amox}$ la constante d'équilibre de désorption de l'amoxicilline

D'après Langmuir, la vitesse nette d'adsorption est exprimée par :

$$r_{(1)} = r_{ads_{Amox}} - r_{dés_{Amox}} = k_{ads_{Amox}} [Amox] \theta^* - k_{dés_{Amox}} \theta_{Amox}$$

Avec $r_{ads_{Amox}}$ la vitesse d'adsorption de l'amoxicilline

$r_{dés_{Amox}}$ la vitesse de désorption de l'amoxicilline

A l'équilibre d'adsorption, $r_{(1)} = 0$, l'expression du taux de recouvrement de la surface du catalyseur en amoxicilline est : $\theta_{Amox} = b_A [Amox] \theta^*$

Le même raisonnement peut être appliqué à l'espèce P :

$$r_{(3)} = r_{adsP} - r_{désP} = k_{adsP} C_P \theta^* - k_{désP} \theta_P$$

Avec r_{adsP} la vitesse d'adsorption de l'espèce P

$r_{désP}$ la vitesse de désorption de l'espèce P

k_{adsP} la constante d'adsorption d'équilibre de P

$k_{désP}$ la constante de désorption d'équilibre de P

A l'équilibre d'adsorption, $r_{(3)} = 0$, d'où :

$$\theta_P = b_P C_P \theta^*$$

Avec b_P : la constante d'équilibre de l'étape (3) $b_P = \frac{k_{adsP}}{k_{désP}}$

Le bilan sur sites donne : $\theta_{Amox} + \theta_{P1} + \theta^* = 1$, donc :

$$\theta^* = \frac{1}{1 + b_A [Amox] + b_P C_P}$$

La vitesse de la réaction déterminée par l'edv est : $r = k_{dég} \theta_{Amox} = k_{dég} b_A [Amox] \theta^*$

Soit :

$$r = k_{dég} \frac{b_A [Amox]}{1 + b_A [Amox] + b_P C_P}$$

Les produits intermédiaires formés sont considérés comme n'influençant pas la vitesse de dégradation de l'antibiotique. L'expression de la vitesse réactionnelle de dégradation photocatalytique de l'amoxicilline est la suivante :

$$r = k_{dég} \frac{b_A [Amox]}{1 + b_A [Amox]}$$

A $t = 0$, la vitesse de la réaction est :

$$r_0 = k_{dég} \frac{b_A [Amox]_0}{1 + b_A [Amox]_0}$$

Les constantes cinétiques sont obtenues en linéarisant l'équation précédente, l'expression devient :

$$\frac{1}{r_0} = \frac{1}{k_{dég} b_A} \frac{1}{[Amox]_0} + \frac{1}{k_{dég}}$$

En traçant l'inverse de r_0 en fonction de l'inverse de $[Amox]_0$, l'ordonnée à l'origine de la droite permet de déterminer la constante $k_{dég}$ et le coefficient directeur de la droite correspond à l'inverse du rapport $k_{dég} b_A$.

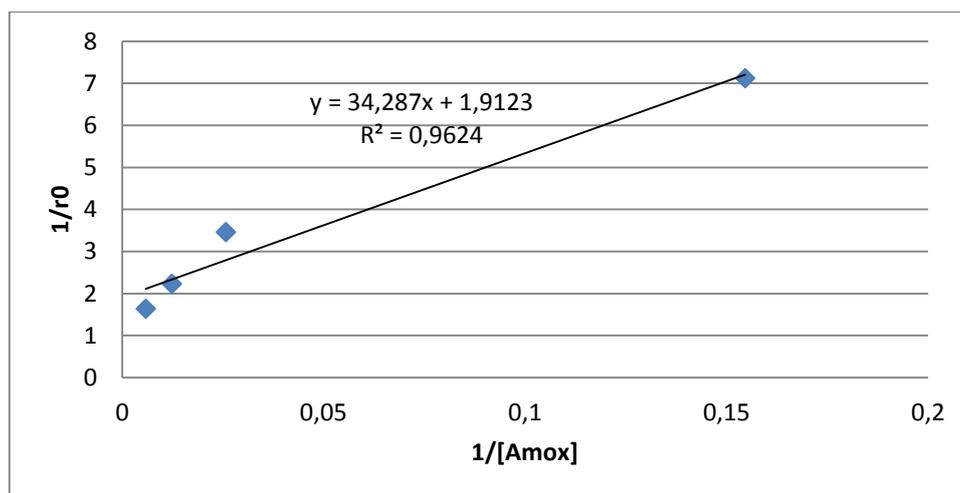


Figure 35 $1/r_0$ en fonction de $1/[Amox]$ et régression linéaire (excel) - photocatalyseur : TiO_2 papier

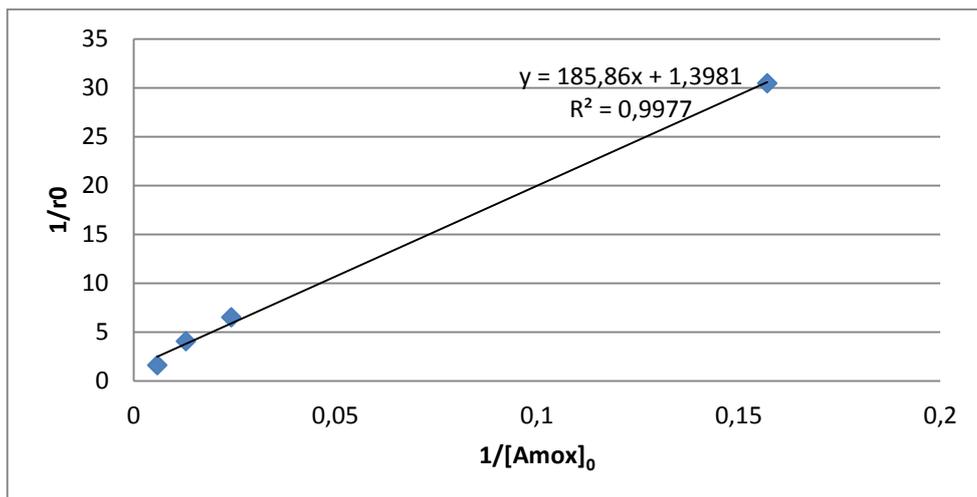


Figure 36 $1/r_0$ en fonction de $1/[Amox]$ et régression linéaire (excel) - photocatalyseur : TiO_2 P25

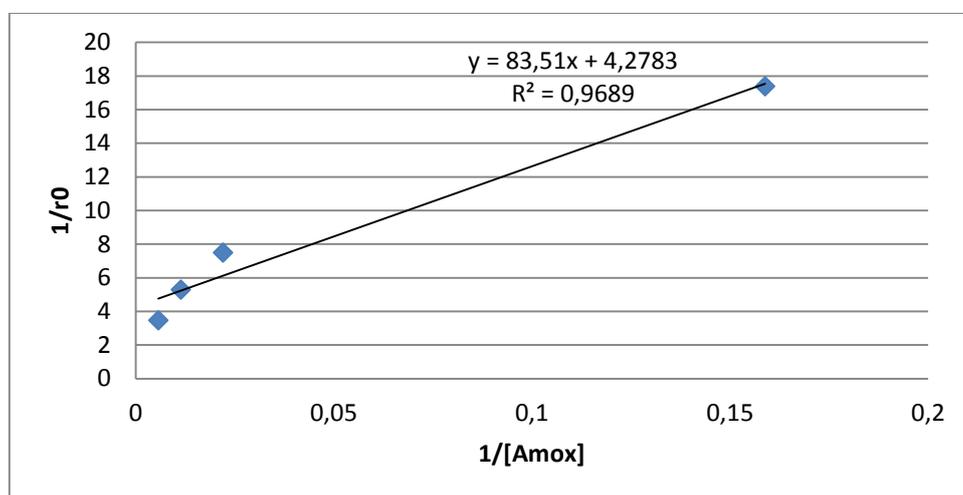


Figure 37 $1/r_0$ en fonction de $1/[Amox]$ et régression linéaire (excel) - photocatalyseur : TiO_2 PC500

Les résultats obtenus pour chaque catalyseur sont illustrés sur les figures 35, 36 et 37, l'ensemble des constantes sont présentées dans le tableau 5.

Tableau 5 Constantes cinétiques pour les différents photocatalyseurs

Photocatalyseur	TiO_2 papier PC500	TiO_2 poudre P25	TiO_2 poudre PC500
$k_{dég}$ ($mg \cdot L^{-1} \cdot min^{-1}$)	0,523	0,715	0,234
b_A ($L \cdot mg^{-1}$)	0,0558	0,00752	0,0512
Concentration en photocatalyseur (g/m^2)	20	2,4	2,4

Les résultats permettent de constater que la valeur de la constante de dégradation obtenue avec le P25 est supérieure à celle obtenue avec le papier et le PC500. Le P25 est constitué d'anatase et de rutile pouvant générer une plus grande quantité de radicaux OH qui attaquent les molécules à la surface du photocatalyseur.

La quantité de produit adsorbée à la surface du catalyseur et qui réagit est représentée par la constante apparente de vitesse, b_A . Les constantes obtenues avec le papier et le PC500 sont identiques et supérieures à celles du P25. Cela provient de la plus grande surface spécifique des photocatalyseurs constitué seulement de l'anatase.

Enfin, l'activité du photocatalyseur papier est bien meilleure que celles du P25 et du PC500 car le papier Ahlstrom est plus concentré en TiO_2 (0,4 g par plaque pour le papier contre 0,048 g par plaque pour les deux autres catalyseurs). De plus, l'activité du P25 est plus importante que celle du PC500 ce qui a déjà été observé dans l'étude de la dégradation du sulfaméthoxazole par Cortyl (2012).

A partir des constantes obtenues pour chaque catalyseur, le modèle de Langmuir-Hinschelwood peut être comparé aux valeurs expérimentales afin de vérifier qu'il est applicable à la dégradation de l'amoxicilline.

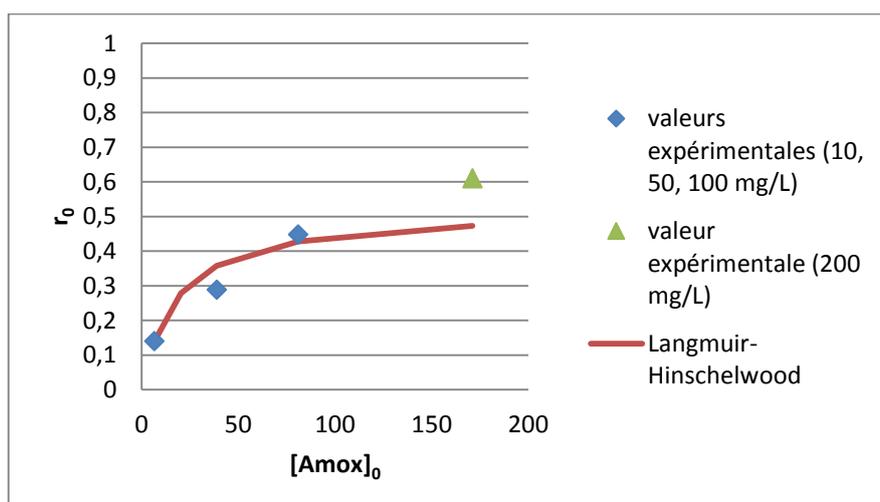


Figure 38 Modèle cinétique - photocatalyseur : TiO_2 Papier

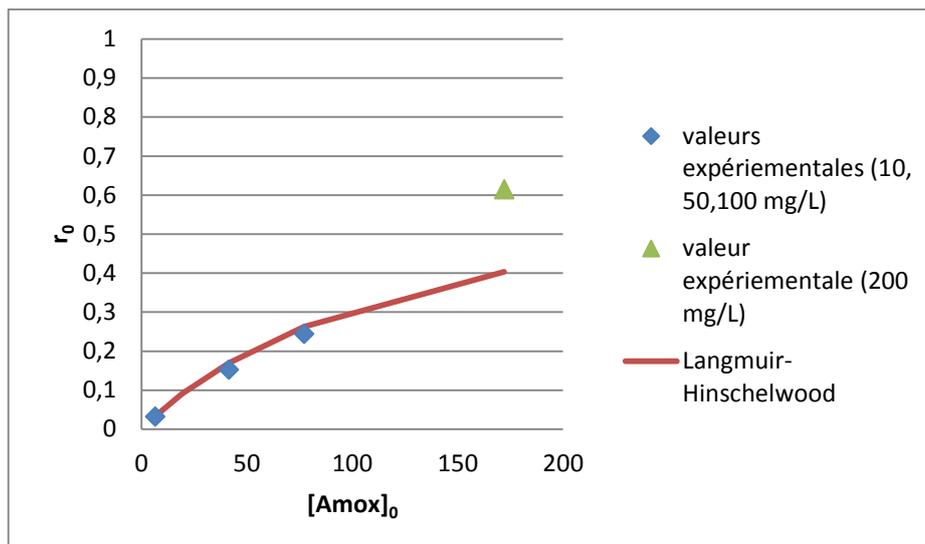


Figure 39 Modèle cinétique - photocatalyseur : TiO2 P25

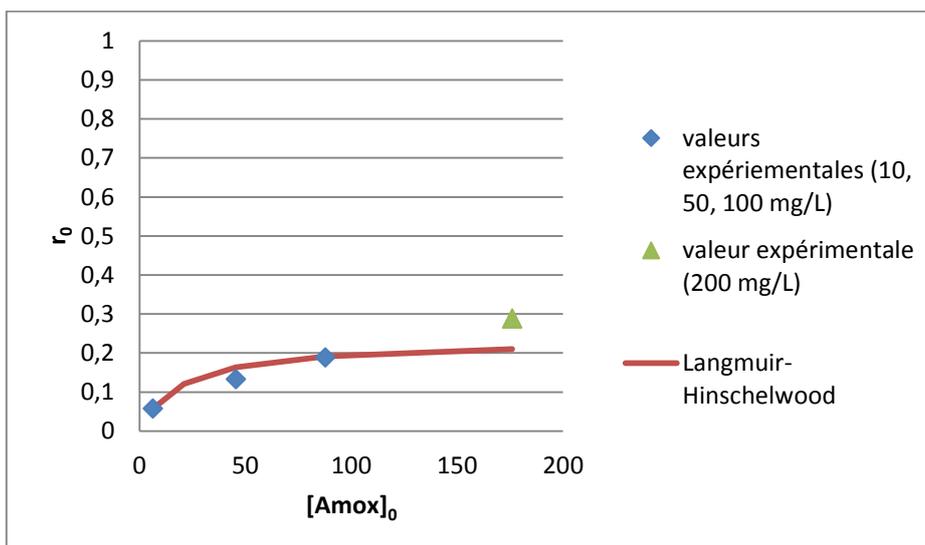


Figure 40 Modèle cinétique - photocatalyseur : TiO2 PC500

A partir des figures 38, 39 et 40, le modèle de Langmuir-Hinshelwood est vérifié pour de faibles concentrations. A fortes concentrations le modèle ne correspond pas, cela peut s'expliquer par le fait que la taille de la molécule est importante mais aussi par la présence d'une forte quantité d'intermédiaires réactionnels saturant la surface du catalyseur et entrant en compétition avec la molécule mère sur les sites libres du catalyseur.

CONCLUSION

L'ensemble des expériences menées ont permis de mettre en évidence l'efficacité de la photocatalyse pour la dégradation de certaines molécules d'antibiotiques.

Dans un premier temps, l'étude de la dégradation d'un mélange de tylosine et de sulfaméthoxazole permet de conclure qu'à même concentration, les deux antibiotiques sont dégradés en même temps. Il n'y a pas de compétition pour la fixation sur les sites libres du catalyseur. Ce point est important car dans les eaux, les résidus pharmaceutiques et chimiques étant nombreux, l'expérience prouve que la photocatalyse peut éliminer plusieurs molécules en même temps. Notre étude est limitée à ce mélange, mais il a été montré qu'une compétition au niveau des sites libres du photocatalyseur existe pour certains mélanges de pesticides (Zahraa et al., 2003). D'autres études ont montré la dégradation photocatalytique de plusieurs médicaments en même temps sans pouvoir déterminer si la cinétique de dégradation était influencée par la présence d'autres molécules.

Dans un deuxième temps, les expériences sur la dégradation de l'amoxicilline montrent que les paramètres de la photocatalyse ont une grande importance. A forte concentration, la dégradation est moins efficace, ce qui est dû à la saturation de la surface du catalyseur, un des facteurs importants résidant dans la nature du catalyseur. On constate que pour l'ensemble des expériences réalisées, malgré sa plus petite surface spécifique, le TiO_2 P25 est plus actif que le TiO_2 PC500. Le TiO_2 P25 étant composé de deux phases cela expliquerait la meilleure activité de ce photocatalyseur. Toutefois, le TiO_2 sur papier Ahlstrom permet une dégradation encore plus rapide et plus efficace que celle obtenue avec les deux autres photocatalyseurs. Le TiO_2 sur papier Ahlstrom est un photocatalyseur plus actif car beaucoup plus concentré que les deux autres. De plus, le papier Ahlstrom est composé de liants à base de silices qui le rendent plus stable.

Une étude cinétique des résultats obtenus pour la dégradation de l'amoxicilline valide le modèle de Langmuir-Hinshelwood pour de faibles concentrations. Ce résultat concorde avec ceux obtenus par l'étude de Cortyl pour le sulfaméthoxazole (Cortyl, 2012). A forte concentration, l'hypothèse de la surface uniforme n'est plus valable.

A partir des résultats de cette étude, on conclut sur l'efficacité de la photocatalyse pour la dégradation des antibiotiques étudiés. Ce procédé est déjà utilisé pour l'élimination des odeurs et pour le traitement des rejets d'eau contenant des colorants. Il est encore plus efficace lorsqu'il est associé à d'autres procédés de traitement des eaux car plus actif pour le traitement de polluants à faible concentration. Le TiO_2 sur papier Ahlstrom, fabriqué industriellement, pourrait être utilisé plus facilement à grande échelle que les catalyseurs sur plaque de verre plus fragiles et plus longs à préparer puisqu'ils nécessitent trois couches de catalyseur.

Dans l'objectif d'industrialiser ce procédé pour l'élimination des molécules d'antibiotiques, des études de conception d'un réacteur industriel, en conditions réelles, sont envisageables. La détermination des paramètres cinétiques de chaque molécule permet le dimensionnement et la réalisation d'un réacteur. Ainsi, la diminution du temps de la réaction étant fonction du contact avec le photocatalyseur, il est possible de calculer la surface de contact nécessaire à la meilleure productivité.

Les effluents n'étant pas composés d'eau distillée, mais d'eau contenant beaucoup d'éléments comme des minéraux, des substances végétales et diverses substances médicamenteuses pouvant interagir entre elles, il serait intéressant d'étudier la photocatalyse de l'amoxicilline non pure ainsi que la formation des intermédiaires réactionnels. L'étude de l'influence de ces paramètres sur la photocatalyse des molécules d'antibiotiques serait une suite et un complément enrichissant à ce travail.

Ce travail montre l'impact des résidus médicamenteux sur l'environnement et l'importance des moyens à mettre en œuvre pour éliminer les molécules médicamenteuses présentes dans l'eau. La présence de traces de médicaments dans l'eau potable doit faire réagir l'ensemble des personnes intervenant dans le cycle d'un médicament.

Les procédés de traitements des eaux pour les stations d'épuration et pour les usines pharmaceutiques visent une efficacité toujours plus grande sur l'élimination des résidus de médicaments. De son côté, le pharmacien d'officine a un rôle essentiel à tenir dans la réduction des rejets médicamenteux dans l'environnement. Il est garant du bon fonctionnement du système CYCLAMED au sein de la pharmacie. Cette association, approuvée par les pouvoirs publics, a pour mission de collecter et valoriser les médicaments non utilisés à usage humain, périmés ou non, et rapportés par les patients dans les pharmacies. (CYCLAMED, 2013) Par le biais de cette association, le pharmacien permet de sécuriser l'élimination des médicaments pour l'environnement et la santé. Il a un rôle important de prévention auprès de ses patients en les encourageant à suivre ce processus de récupération et, en tant que conseil, en veillant à limiter la consommation de médicament au nécessaire.

BIBLIOGRAPHIE

Abellan M. N., Bayarri B., Gimenez J., Costa J. Photocatalytic degradation of sulfamethoxazole in aqueous suspension of TiO₂. *Applied catalysis. B, Environmental*. 2009. Vol. 74, n°3-4, p. 233-241.

Académie nationale de pharmacie. *Médicaments et environnement* [en ligne]. Septembre 2008. Disponible sur http://www.acadpharm.org/dos_public/1_Rapport_Med_Env_version_JMH_def_JPC.pdf (consulté le 8 février 2013)

AFSSA. *Hiérarchisation des résidus de médicaments d'intérêt pour l'analyse des ressources et des eaux traitées* [en ligne]. Décembre 2008. Disponible sur <http://www.anses.fr/Documents/EAUX-Ra-MedicamentsEaux.pdf> (consulté le 8 février 2013)

AFFSA. *Usages vétérinaires des antibiotiques, résistance bactérienne et conséquences pour la santé humaine* [en ligne]. Janvier 2006. Disponible sur <http://www.anses.fr/Documents/SANT-Ra-ABR.pdf> (consulté le 23/07/2013)

AFSSA. *Résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine : Volet « Méthodologie générale d'évaluation de l'exposition de l'Homme aux résidus de médicaments via l'eau destinée à la consommation humaine »* [en ligne]. Juin 2010. Disponible sur http://www.cpepesc.org/IMG/pdf/EAUX-Ra-MedicamentsEauxMethodo_1_.pdf (consulté le 8 février 2013)

AFSSAPS. *Ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France : chiffres clés 2010* [en ligne]. Septembre 2011. Disponible sur http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c66c522fa172251d7588e4086475dd1b.pdf (consulté le 8 février 2013)

ANSM. *Dix ans d'évolution des consommations d'antibiotiques en France* [en ligne]. Juillet 2012. Disponible sur http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/80021cd6bb92b94c16a3db89088fd4f0.pdf (consulté le 8 février 2013)

Bertrou J. *Procédé photocatalytique de décontamination des effluents pollués par des rejets pharmaceutiques, cas des antibiotiques*. Projet de recherche et développement. ENSIC. Nancy : Université de Lorraine, 2010.

Capdeville M. J., Budzinski H. Trace-level analysis of organic contaminants in drinking waters and groundwaters. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. Avril 2011. Vol. 30, n°4, p. 586-606.

Chemicalbook. *Tylosin* [en ligne] Disponible sur http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB7708088.htm (consulté le 8 février 2013)

Cortyl A. *Procédé photocatalytique de décontamination des effluents liquides contaminés par des résidus de médicaments : le cas du sulfamethoxazole*. Thèse d'exercice. Faculté de pharmacie. Châtenay-Malabry : Université Paris Sud, 2012.

Crini G., Badot P.-M. *Traitement et épuration des eaux industrielles polluées: Procédés membranaires, bioadsorption et oxydation chimique*. Presses Univ. Franche-Comté. 2007. 360 p. ISBN : 9782848671970.

CYCLAMED. *Les médicaments périmés ou non = retour en pharmacie* [en ligne]. Disponible sur <http://www.cyclamed.org/> (consulté le 23/06/2013)

Dimitrakopoulou D., Rethemiotaki I., Frontistis Z., Xekoukoulotakis N. P., Venieri D., Mantzavinos D. Degradation, mineralization and antibiotic inactivation of amoxicillin by UV-A/TiO₂ photocatalysis. *Journal of Environmental Management*. 15 mai 2012. Vol. 98, p. 168-174.

Dorion C., *Étude de catalyseurs supportés pour réacteur photocatalytique de traitement de l'eau*, Thèse de doctorant. INPL, Nancy : Université de Lorraine. 1996.

Guillard C., Kartheuser B., Lacombe S., *La photocatalyse : dépollution de l'eau ou de l'air et matériaux autonettoyants*, Techniques de l'ingénieur. 10 novembre 2011. référence J1270

Heberer T. Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data. *Toxicology Letters*. 10 mai 2002. Vol. 131, n°1–2, p. 5-17.

Herrmann J.-M. Heterogeneous photocatalysis: fundamentals and applications to the removal of various types of aqueous pollutants. *Catalysis Today*. 15 octobre 1999. Vol. 53, n°1, p. 115-129.

Hu D., Fulton B., Henderson K., Coats J. Identification of tylosin photoreaction products and comparison of ELISA and HPLC methods for their detection in water. *Environ. Sci. Technol.* 15 avril 2008. Vol. 42, n°8, p. 2982-2987.

EFPIA. *L'Industrie Pharmaceutique en Chiffres de l'EFPIA* [en ligne]. 2008. Disponible sur http://www.leem.org/sites/default/files/import/presse/discours/34_1289.pdf (consulté le 23/07/2013)

INSERM. *La résistance aux antibiotiques* [en ligne]. Disponible sur <http://www.inserm.fr/thematiques/microbiologie-et-maladies-infectieuses/dossiers-d-information/la-resistance-aux-antibiotiques> (consulté le 23/07/2013)

INVS. *Résistance aux anti-infectieux* [en ligne]. Décembre 2006. Disponible sur <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Resistance-aux-anti-infectieux/Points-sur-les-connaissances> (consulté le 23/07/2013)

Khataee A. R., Pons M. N., Zahraa O. Photocatalytic degradation of three azo dyes using immobilized TiO₂ nanoparticles on glass plates activated by UV light irradiation: influence of dye molecular structure. *J. Hazard. Mater.* 30 août 2009. Vol. 168, n°1, p. 451-457.

Klauson D., Babkina J., Stepanova K., Krichevskaya M., Preis S. Aqueous photocatalytic oxidation of amoxicillin. *Catalysis Today*. 15 avril 2010. Vol. 151, n°1–2, p. 39-45.

Kools S. A. E., Moltmann J. F., Knacker T. Estimating the use of veterinary medicines in the European union. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. Février 2008. Vol. 50, n°1, p. 59-65.

LEEM. *Caractéristique du marché mondial du médicament* [en ligne]. Disponible sur <http://www.leem.org/article/caracteristiques-du-marche-mondial-du-medicament> (consulté le 10 février 2013)

LIR. *Synthèse de l'étude européennesur la consommation des médicaments* [en ligne]. Disponible sur http://www.lir.asso.fr/pdf/2012/SYNTHESE_ETUDE%20CONSOMMATION_LIR_JUILLET_2012_VF.pdf (consulté le 10 février 2013)

Loke M.-L., Ingerslev F., Halling-Sørensen B., Tjørnelund J. Stability of Tylosin A in manure containing test systems determined by high performance liquid chromatography. *Chemosphere*. Avril 2000. Vol. 40, n°7, p. 759-765.

Nakata K., Fujishima A. TiO₂ photocatalysis: Design and applications. *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews*. Septembre 2012. Vol. 13, n°3, p. 169-189.

Petersen A., Andersen J. S., Kaewmak T., Somsiri T., Dalsgaard A. Impact of Integrated Fish Farming on Antimicrobial Resistance in a Pond Environment. *Appl. Environ. Microbiol.* 12 janvier 2002. Vol. 68, n°12, p. 6036-6042.

Poret M., *Etude de la dégradation d'un antibiotique par photocatalyse : cas de la tylosine*, Projet de recherche et développement, INPL, ENSIC, Nancy. 2009.

Santos L. H. M. L. M., Araújo A. N., Fachini A., Pena A., Delerue-Matos C., Montenegro M. C. B. S. M. Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. *J. Hazard. Mater.* 15 mars 2010. Vol. 175, n°1-3, p. 45-95.

Scacchi G. *Cinétique et catalyse*. [s.l.] : Tec & Doc Lavoisier, 1996. 590 p. ISBN : 9782743001445.

Stackelberg P. E., Gibs J., Furlong E. T., Meyer M. T., Zaugg S. D., Lippincott R. L. Efficiency of conventional drinking-water-treatment processes in removal of pharmaceuticals and other organic compounds. *Science of The Total Environment*. 15 mai 2007. Vol. 377, n°2-3, p. 255-272.

VIDAL. *La base de données en ligne du médecin libéral* [en ligne]. Disponible sur www.vidal.fr (consulté le 23/07/2013)

Yang S., Cha J., Carlson K. Trace analysis and occurrence of anhydroerythromycin and tylosin in influent and effluent wastewater by liquid chromatography combined with electrospray tandem mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem*. 1 juin 2006. Vol. 385, n°3, p. 623-636.

Zahraa O., Maire S., Evenou F., Hachem C., Pons M. N., Alinsafi A., Bouchy M. Treatment of wastewater dyeing agent by photocatalytic process in solar reactor. *International Journal of Photoenergy*. 2006. Vol. 2006, p. 1-9.

Zahraa O., Sauvanaud L., Hamard G., Bouchy M. Kinetics of atrazine degradation by photocatalytic process in aqueous solution. *International Journal of Photoenergy*. 2003. Vol. 5, n°2, p. 87-93.

Zwiener C. Occurrence and analysis of pharmaceuticals and their transformation products in drinking water treatment. *Anal Bioanal Chem.* Février 2007. Vol. 387, n°4, p. 1159-1162.

RESUME DE THESE

La détection de traces de médicaments dans l'eau potable et dans les eaux de surface soulève un problème de pollution pour l'environnement et de santé publique.

Ce travail développe l'étude de la dégradation de résidus d'antibiotiques dans l'eau à travers la dégradation d'un mélange de sulfaméthoxazole - tylosine puis de l'amoxicilline par la méthode de photocatalyse hétérogène.

Les antibiotiques ont la particularité d'être une classe thérapeutique pour laquelle il existe des bactéries résistantes. L'efficacité de ces médicaments est donc diminuée.

Afin de traiter les eaux usées, de nombreuses opérations sont utilisées en station d'épuration et en sortie d'usine mais elles ne permettent pas actuellement l'élimination complète des antibiotiques. Des méthodes complémentaires sont donc actuellement en étude.

L'une d'entre elles, objet de ce travail, est la photocatalyse hétérogène. Cette technique d'oxydation avancée est fondée sur l'utilisation d'un photocatalyseur (dioxyde de titane) activé par un rayonnement UV. Elle vise à la dégradation des polluants aromatiques (colorants, pesticides), des phénols et des métaux.

Toutes les expériences de l'étude sont basées sur le même protocole. L'impact des paramètres tels que le pH, la concentration et le type de photocatalyseur ont été analysés afin de déterminer leur influence sur la dégradation.

L'ensemble des expériences menées a mis en évidence l'efficacité de la photocatalyse sur la dégradation de certaines molécules d'antibiotiques. L'étude de la dégradation du mélange sulfaméthoxazole - tylosine conclue qu'à même concentration, les deux antibiotiques sont dégradés en même temps et donc qu'il n'y a pas de compétition entre ces deux molécules. Les expériences sur la dégradation de l'amoxicilline mettent en évidence l'importance des paramètres de la photocatalyse. A forte concentration, la dégradation est moins efficace. Le photocatalyseur qui apparait le plus efficace est celui le plus concentré en dioxyde de titane. Enfin l'étude cinétique de la dégradation de l'amoxicilline valide le modèle de Langmuir-Hinshelwood pour de faibles concentrations.

Cette étude repose sur l'impact des résidus médicamenteux sur l'environnement et l'importance des moyens à mettre en œuvre pour les éliminer. L'ensemble des intervenants dans le cycle du médicament a une responsabilité dans ce processus et se doit d'agir en conséquence.

Mots clés : photocatalyse, dégradation, antibiotique, dioxyde de titane

SERMENT DE GALIEN

En présence de mes maîtres et de mes condisciples, **je jure** :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si je manque à mes engagements.