



HAL
open science

Transformation de résidus de médicaments par chloration ou photoréaction en solution aqueuse

Rania Nassar

► **To cite this version:**

Rania Nassar. Transformation de résidus de médicaments par chloration ou photoréaction en solution aqueuse. Chimie analytique. Université de Bordeaux, 2014. Français. NNT : 2014BORD0410 . tel-01424140

HAL Id: tel-01424140

<https://theses.hal.science/tel-01424140v1>

Submitted on 2 Jan 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR DE

L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

SPÉCIALITÉ

Chimie Analytique et Environnement

Par Rania NASSAR

**TRANSFORMATION DE RESIDUS DE MEDICAMENTS PAR
CHLORATION OU PHOTOREACTION EN SOLUTION
AQUEUSE**

Sous la direction de : Patrick MAZELLIER, EPOC-LPTC, Bordeaux
Mohamad AL ISKANDARANI, CLEA-LACO, Beyrouth

Soutenue le: 15 Décembre 2014

Membres du jury:

Mr GALLARD, Hervé	Professeur, Université de poitiers	Rapporteur
Mr WONG WAH CHUNG, Pascal	Professeur, Université de Aix-Marseille	Rapporteur
Mr MAZELLIER, Patrick	Professeur, Université de Bordeaux	Directeur de thèse
Mr AL ISKANDARANI, Mohamad	Professeur, Université libanaise	Directeur de thèse

TRANSFORMATION DE RESIDUS DE MEDICAMENTS PAR CHLORATION OU PHOTOREACTION EN SOLUTION AQUEUSE

RESUME

Les résidus d'antibiotiques et de psychotropes sont déversés dans l'environnement, en conséquence d'une utilisation massive et souvent inadaptée de ces substances dans les domaines médicaux et vétérinaires et d'une métabolisation incomplète dans l'organisme. Les eaux de surface et les eaux souterraines sont les réceptacles majeurs de ces polluants et représentent également les sources d'eau utilisées pour la consommation humaine. Notre recherche s'est focalisée sur la phototransformation et l'oxydation par le chlore et le peroxyde d'hydrogène de quatre composés : deux antibiotiques et deux psychotropes : sulfaméthazine, sulfaméthoxypyridazine, amitriptyline et clomipramine). Ces deux derniers processus sont utilisés fréquemment dans les filières de traitement de l'eau.

D'abord, une étude cinétique nous a permis à déterminer des constantes cinétiques. Pour chaque composé, une dégradation plus ou moins rapide a été observée suivant le procédé de photolyse ou d'oxydation employé. L'étude cinétique a été appliquée également sur des eaux naturelles pour prévoir le devenir des composés pharmaceutiques et estimer leur dégradation après photoréaction et chloration. Puis, de nombreux sous produits de chloration et de photolyse ont été identifiés par LC/MS/MS et des mécanismes réactionnels ont été proposés.

Mots-Clés : Antibiotiques-Psychotropes-Phototransformation-Oxydation

TRANSFORMATION OF PHARMACEUTICALS RESIDUES BY CHLORINATION OR PHOTOREACTION IN AQUEOUS SOLUTION

ABSTRACT

Antibiotics and psychiatric residues are dumped into the environment due to their massive and inappropriate use in human and veterinary medicine either to an incomplete metabolism into organism. Surface waters and ground waters are the major receptacles of these pollutants and also represent sources of water used for human consumption. This study was specifically focused on photolysis of four pharmaceuticals compounds: two antibiotics and two psychiatric (sulfamethazine, sulfamethoxypyridazine, amitriptyline and clomipramine) also on their oxidation by chlorine and hydroxyl radicals, two processes mainly used in water treatment.

First, kinetic studies were conducted and rate constants were determined. For each pharmaceutical, different rates of degradation were observed depending on photolysis or oxidation process. To better assess pharmaceutical removal under water treatment conditions, an estimation of pharmaceutical removal in natural water was undertaken. Secondly, several degradation products formed during chlorination and photolysis were identified by LC/MS/MS and degradation pathways were proposed

Keywords : Antibiotics-Psychotropics-Phototransformation-Oxidation

Unités de recherches

-Laboratoire de Physico-Toxico Chimie - Environnements et Paléo-environnements Océaniques et Continentaux (LPTC-EPOC) de l'université de Bordeaux- Périgueux, France.

- Laboratoire d'Analyse des Composés Organiques (LACO), à la Commission Libanaise de l'Energie Atomique (CLEA)- Beyrouth, Liban.

REMERCIEMENTS

Cette thèse a été effectuée au sein de laboratoire d'Analyse des Composés Organiques (LACO), à la Commission Libanaise de l'Energie Atomique (CLEA) et dans le Laboratoire de Physico-Toxico Chimie - Environnements et Paléo-environnements Océaniques et Continentaux (LPTC-EPOC) de l'université de Bordeaux.

Je tiens tout d'abord à remercier Monsieur Mohamad Al-Iskandarani, Professeur à la faculté de santé publique de l'Université Libanaise et chercheur au LACO, sans qui cette thèse n'aurait pas vu le jour. Je lui suis infiniment reconnaissante de son soutien et son encouragement.

Mes remerciements vont également à Monsieur Patrick Mazellier, Professeur à l'Université de Bordeaux et chercheur au laboratoire EPOC-LPTC. Je le remercie de m'accueillir dès mon arrivée en France, merci pour sa gentillesse, pour m'avoir fait confiance et pour m'avoir guidée, encouragée et conseillée.

Je tiens à remercier Monsieur Hervé Gallard, Professeur à l'Université de Poitiers et Monsieur Pascal Wong Wah Chung, Professeur à l'Université d'Aix-Marseille d'avoir bien voulu juger ce travail en acceptant d'en être rapporteurs auprès de l'Université de Bordeaux.

Mes remerciements vont également au Conseil National de la Recherche Scientifique au Liban, représenté par son secrétaire général Monsieur le Professeur Mouiin Hamzé, Monsieur le Professeur Bilal Nsouli, directeur de CLEA, Monsieur le Professeur Farouk Jaber, directeur du laboratoire (LACO). Merci de me recevoir dans votre laboratoire (LACO).

Merci aux personnels permanents et à mes amis du laboratoire de LACO, pour leur gentillesse et leur aide, Khaled Hawari, Radwan Sidaoui, Hiba Abdallah, Aisha Ashi, Liliane Issmail, Mohamad Hussein, Maria Aun, Rana Beydoun et particulièrement à Samia el Mokh et Ahmad Rifaei. Merci Samia pour ton soutien et Ahmad pour avoir contribué à l'avancement du travail.

Merci aux personnels permanents du laboratoire EPOC-LPTC, Aurélien Trivella, Catherine Verret, Abdelhamid El-Moueffak, et aux étudiants du laboratoire que j'ai côtoyés et avec qui j'ai passé de bons moments, Jonathan Fratocchi, BUI Van Hoi, Rania Dadi, Ghada Ben Hammouda et particulièrement Pauline Donzeau pour son aide précieuse en informatique et sa gentillesse. Une

pensée très particulière à Montaha Yassine, ma collègue au LACO et LPTC à la fois, ma voisine dans la résidence universitaire, je n'oublierai jamais les jolis moments et les plats délicieux que nous avons cuisinés ensemble ainsi que les promenades du " Week end", c'est grâce à toi que j'ai eu la patience d'être loin de ma famille.

Je remercie également Dr. Zein Kobeissi pour son encouragement, son soutien et son amitié.

Mes plus profonds remerciements vont à mes parents. Merci de s'occuper de mon fils pendant mon absence, merci ma mère pour ta patience et ton amour. Un grand merci à mon père et mes frères, Houssein, Hassan et Jihad pour leur soutien. Fatima, ma belle-sœur, merci pour ton aide dans mon travail au laboratoire BIOMEDICA pendant mon voyage. Merci à Zeina, ma belle cousine de ta gentillesse et ta générosité. Merci à Maram, ma nièce, la fleur de notre famille.

Je ne saurais terminer sans remercier les filles qui travaillent avec moi, au laboratoire BIOMEDICA, Aya, Hoda, Zeinab et Fatima. Vous étiez fidèles et responsables. Merci de supporter les difficultés du travail quand j'étais à l'étranger.

A mon fils, Ibrahim "BOB"

Je dédie ce travail, témoignage de mon amour

LISTE DES ABREVIATIONS

AFSSA	Agence Française de Sécurité Sanitaire
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AMT	Amitriptyline
APCI	Ionisation chimique à pression atmosphérique
CID	Cellule de collision
CMP	Clomipramine
EDTA	Ethylène Diamine tétra acide acétique
ESI	Source d'ionisation électrospray
EU	Etats Unis
Kow	Coefficient de partage n-Octanol/eau
m/z	Rapport masse sur charge
MS, MSMS	Spectrométrie de Masse, Spectrométrie de Masse en tandem
SMT	Sulfaméthazine
SMP	Sulfaméthoxypyridazine
UV	Ultraviolet
UK	Royaume-Uni

TABLES DES MATIERES

INTRODUCTION	1
CHAPITRE I :	3
SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE	3
I- Présence des composés pharmaceutiques dans les eaux	4
I.1- Sources.....	5
<i>I.1.1-Les rejets industriels</i>	5
<i>I.1.2-Les rejets d'origine humaine</i>	6
<i>I.1.3- Les rejets vétérinaires</i>	6
I.2- Devenir des produits pharmaceutiques dans l'environnement aquatique	8
I.3- Risques sanitaires et écologiques.....	9
<i>I.3.1- Ecotoxicité</i>	9
<i>I.3.2- Résistance aux antibiotiques</i>	10
<i>I.3.3- Perturbation du système endocrinien</i>	10
II- Produits pharmaceutiques étudiés	11
II.1- Structures et caractéristiques physico-chimiques	11
II.2- Mode d'action et consommation	12
II.3- Présence dans l'environnement aquatique.....	14
II.4- Toxicité et perturbation de l'écosystème.....	15
III- Photochimie.....	17
III.1- Principe	17
III.2- Paramètres fondamentaux dans les processus photochimiques.....	18
<i>III.2.1- Spectre d'absorption</i>	18
<i>III.2.2- Le coefficient d'absorption molaire</i>	18
<i>III.2.3- Flux photonique</i>	18
<i>III.2.4- Le rendement quantique</i>	19
III.3- Equations cinétiques de photolyse	19
III.4- Types de réactions photochimiques	20
<i>III.4.1- Photolyse directe</i>	21
<i>III.4.2- Photolyse indirecte, induite ou sensibilisée</i>	21
III.5- Rayons UV et procédé d'oxydation avancée (POA)	22
<i>III.5.1- Radicaux hydroxyles</i>	22
<i>III.5.2- Procédé UV/H₂O₂</i>	23
III.6- Phototransformation des produits pharmaceutiques	23

III.6.1-Phototransformation des sulfonamides	24
III.6.2-Phototransformation des antidépresseurs	27
IV- Désinfection de l'eau par le chlore.....	29
IV.1- Utilisation	29
IV.2- Chimie du chlore	30
IV.3- Terminologie	31
IV.4- Application au traitement de l'eau potable	32
IV.5 - Le dioxyde de chlore (ClO ₂)	33
IV.6- Réactivité du chlore avec les composés inorganiques et organiques.....	33
IV.6.1- Oxydation des sulfonamides par le chlore	35
IV.6.2- Oxydation des antidépresseurs par le chlore	37
IV.6.3- Oxydation de carbamazépine par le chlore.....	39
V- Conclusions.....	40
CHAPITRE II :	42
MATERIELS ET METHODES	42
I- Réactifs et solutions	43
II- Dispositifs expérimentaux.....	43
II.1- Réacteurs photochimiques	43
II.1.1- Irradiation en lumière monochromatique ($\lambda = 254 \text{ nm}$)	43
II.1.2- Irradiation en lumière polychromatique ($290 < \lambda < 750 \text{ nm}$)	44
II.2- Dispositifs utilisés en chloration.....	45
III- Protocoles expérimentaux.....	46
III.1- Etude cinétique	46
III.1.1- Photolyse et procédé combiné UV/ H ₂ O ₂	46
III.1.2- Chloration	49
III.2- Etude de produits de dégradation.....	51
III.3- Etude cinétique dans les eaux réelles	52
III.3.1- Photolyse	52
III.3.2- Chloration	53
IV- Méthodes analytiques	54
IV.1- Dosage des oxydants.....	54
IV.1.1- Dosage du chlore	54
IV.1.2- Dosage du peroxyde d'hydrogène	56
IV.2- Dosage des matières organiques présentes dans l'eau de rivière (Indice permanganate).....	57
IV.3- Analyses chromatographiques.....	58
IV.3.1- CLHP couplée à un détecteur d'absorption UV-visible	58

IV.3.2- CLHP couplée à un détecteur UV à barrettes de diodes (CLHP-DAD).....	59
IV.3.3- CLHP couplée à un spectromètre de masse en tandem (CLHP/MS/MS).....	60
IV.4- Autres méthodes d'analyse	61
IV.4.1- Spectrophotométrie d'absorption UV-visible	61
IV.4.2- pH-métrie	61
CHAPITRE III :	62
PHOTOTRANSFORMATION DES COMPOSES SELECTIONNES	62
I- Détermination des propriétés d'absorption électronique.....	64
II- Détermination des coefficients d'absorption molaire.....	65
III- Etude cinétique de la photolyse en lumière polychromatique (Suntest).	66
III.1- Etude cinétique dans l'eau purifiée.....	66
III.2- Etude cinétique dans l'eau de rivière	69
IV- Etude cinétique de la photolyse en lumière monochromatique ($\lambda = 254$ nm).	72
V- Etude cinétique de la photolyse par le procédé UV/H ₂ O ₂	75
VI- Suivi de photoproduits par CLHP/UV	77
VIII- Conclusions	88
CHAPITRE IV :	90
OXYDATION DES COMPOSES SELECTIONNES PAR LE CHLORE.....	90
I- Oxydation de sulfaméthazine et sulfaméthoxy pyridazine par le chlore.....	91
I.1- Etude cinétique	91
I.1.1- Chloration dans l'eau purifiée	91
I.1.2- Effet du pH sur l'oxydation de sulfaméthazine par le chlore	93
I.1.3- Chloration dans l'eau potable.	94
I.2- Etude de produits de chloration.....	96
II- Oxydation d'amitriptyline et de clomipramine par le chlore.....	106
II.1- Etude cinétique.....	106
II.1.1- Chloration dans l'eau purifiée	106
II.1.2- Chloration dans une ressource en eau potable.....	107
II.2- Etude de produits de chloration	109
III- Application à la désinfection de l'eau	115
IV- Conclusions	117
CHAPITRE V :	118
SYNTHESE ET DISCUSSION GENERALE	118
I- Coefficients d'absorption molaire	119
II- Rendements quantiques de photolyse.....	120
III- Constantes cinétiques.....	121

IV- Etude de sous produits	122
CONCLUSIONS GENERALES ET PERSPECTIVES	127
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	130
ANNEXES	147
1. Spectres de masse et structures proposées de sous produits de chloration de sulfaméthazine. ..	148
2. Spectres de masse et structures proposées de sous produits de chloration de sulfaméthoxypyridazine	150
3. Spectres de masse et structures proposées de sous produits de chloration d'amitriptyline.....	151
4. Spectres de masse et structures proposées de sous produits de chloration de clomiprmine.....	154

INTRODUCTION

Les produits pharmaceutiques sont des composés chimiques synthétiques ou naturels utilisés en médecine humaine ou vétérinaire (obtenus avec ou sans ordonnance). Ils contiennent des principes actifs conçus pour avoir un effet pharmacologique et thérapeutique. Ils peuvent être introduits dans les ressources en eau par les eaux usées contenant les excréments des consommateurs les ayant absorbés, par des rejets intentionnels de produits pharmaceutiques (par exemple médicaments jetés dans les toilettes) et par les eaux de ruissellement sur des sols sur lesquels se trouvent des déjections animales contenant potentiellement des médicaments vétérinaires. Grâce à une meilleure sensibilité des méthodes analytiques permettant de mesurer de très faibles concentrations, un certain nombre d'études ont pu trouver des traces de produits pharmaceutiques dans les eaux usées, dans différentes ressources en eau et parfois même dans l'eau potable, ce qui constitue une préoccupation pour la santé publique.

Les antibiotiques et les psychotropes sont des produits pharmaceutiques employés en médecine humaine et vétérinaire. Plusieurs recherches ont confirmé leur présence dans l'environnement aquatique à des concentrations allant du ng.L^{-1} jusqu'au $\mu\text{g.L}^{-1}$. Il est également considéré que l'emploi inadapté et inconsidéré des antibiotiques contribue au phénomène d'émergence et de dissémination de germes résistants ainsi qu'à des échecs de traitement d'antibiothérapie. Par ailleurs, la présence de psychotropes dans l'eau destinée à la consommation humaine peut altérer le système nerveux et perturber la reproduction.

Dans ce contexte, l'objectif des travaux entrepris dans le cadre de cette thèse a été d'évaluer le devenir de ces composés, appelés "micropolluants émergents", dans l'environnement aquatique lors de l'oxydation dans les filières de traitement et de la photolyse dans le milieu naturel. Ainsi, lorsque ces polluants sont présents dans l'eau, ces étapes sont susceptibles de les dégrader générant de nombreux sous produits potentiellement toxiques pour l'homme.

Quatre composés ont été sélectionnés pour cette étude : deux antibiotiques de la famille des sulfonamides (sulfaméthazine et sulfaméthoxyridazine) et deux psychotropes antidépresseurs (amitriptyline et clomipramine). Nous avons étudié la transformation photochimique de ces

composés dans le laboratoire LPTC-EPOC (Périgueux-Bordeaux) et leur chloration dans le laboratoire CLEA-CNRS (Liban).

Pour chaque molécule, le processus photochimique sous irradiation monochromatique à 254 nm avec ou sans ajout de peroxyde d'hydrogène a été étudié. Par ailleurs, comme très peu de travaux ont été réalisés sur la photolyse naturelle par irradiation solaire, cet aspect a également été étudié sous irradiation polychromatique $\lambda > 290$ nm. Finalement, une étude d'oxydation par le chlore a été réalisée dans le but de comprendre la réactivité de ces molécules dans le cas d'une désinfection d'une eau à potabiliser.

Dans un premier temps, nos travaux mènent sur le plan cinétique à la détermination des constantes de vitesse de la dégradation des molécules étudiées. Ensuite, l'identification de sous produits de dégradation ainsi que leur formation et leur disparition ont été réalisées. En outre, une application sur des matrices réelles d'eau potable (station de production d'eau) et d'eau de surface (eau de rivière) a été effectuée.

Le chapitre I présente une revue bibliographique consacrée à des généralités sur les produits pharmaceutiques et leur problématique dans l'environnement aquatique en focalisant notamment sur les antibiotiques et les psychotropes.

Le chapitre II décrit les protocoles expérimentaux et les méthodes analytiques pour quantifier les composés pharmaceutiques sélectionnés, suivre les sous produits formés ainsi que doser les oxydants utilisés.

Le chapitre III et IV sont consacrés respectivement aux études de photodégradation et d'oxydation des quatre molécules sélectionnées ainsi que leurs intermédiaires réactionnels formés.

Dans le dernier chapitre de ce travail, l'ensemble des résultats obtenus sont récapitulés et discutés. Ce chapitre est suivi par une conclusion et des perspectives.

CHAPITRE I :
SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

I- Présence des composés pharmaceutiques dans les eaux

La première mise en évidence de la présence des produits pharmaceutiques dans l'eau remonte à 1976 (Hignite et Aznaroff 1977, cité par Académie Nationale de Pharmacie 2008). De nombreuses recherches ont confirmé la présence de ces substances dans les eaux de surface et dans les eaux souterraines (Miège et al, 2006 ; Paxeus et al, 2004 ; Boyd 2003 ; Golet et al, 2003 ; Metcalfe et al, 2003 ; Heberer et al, 2002 ; Kolpin et al, 2002 ; Ternes et al, 2001 ; Jones et al, 2001 ; Zuccato et al, 2000 ; Stumpf et al, 1999 ; Daughton et Ternes 1999 ; Halling-Sorensen et al, 1998 ; Ternes 1998 ; Buser et al, 1998), et dans les tissus de poissons (Ramirez et al, 2009 ; Brooks et al, 2005). Les molécules retrouvées appartiennent à des classes thérapeutiques différentes parmi lesquelles les antibiotiques, les anti-inflammatoires, les hormones naturelles et synthétiques, les bêta-bloquants, les antidépresseurs,...(Daughton et Ternes 1999). Le tableau I-1 présente les concentrations de certains produits pharmaceutiques trouvés dans l'eau distribuée dans différents pays (Mompelat et al, 2009).

Tableau I-1: Concentrations maximales des produits pharmaceutiques détectés dans l'eau de robinet, dans des différents pays du monde (Mompelat et al, 2009).

<i>Classe thérapeutique</i>	<i>Composé</i>	<i>Concentration maximale (ng.L⁻¹)</i>	<i>Pays</i>
<i>Antibiotiques</i>	<i>Triclosan</i>	734	<i>EU</i>
<i>Anticonvulsants</i>	<i>Carbamazépine</i>	24 140-258 43,2 60	<i>Canada</i> <i>EU</i> <i>France</i> <i>Allemagne</i>
<i>Antidépresseurs</i>	<i>Dilantin</i> <i>Primidone</i> <i>Amitriptyline</i> <i>Diazépam</i>	13 40 1,4 10	<i>EU</i> <i>Allemagne</i> <i>France</i> <i>UK</i>
<i>Antinéoplasmiques</i> <i>Produits de contraste</i>	<i>Meprobamate</i> <i>Bleomycin</i> <i>Diatrizoate</i> <i>Iopromide</i>	5,9 13 1200 < 50	<i>EU</i> <i>UK</i> <i>Allemagne</i> <i>Allemagne</i>
<i>Régulateurs lipidiques</i>	<i>Bezafibrate</i> <i>acide clofibrique</i>	27 50-270	<i>Allemagne</i> <i>Allemagne</i>

<i>AINS et analgésiques</i>	<i>Gemfibrozil</i>	70	Canada
	<i>Acétaminophène</i>	210,1	France
	<i>AMDOPH</i>	900-1250	Allemagne
	<i>Diclofénac</i>	6-35	Allemagne
		2,5	France
	<i>DP</i>	1,10	Allemagne
	<i>Ibuprofène</i>	3	Allemagne
		0,6	France
		8,5	Finlande
		1350	EU
	<i>Ketoprofène</i>	8,0	Finlande
		3,0	France
	<i>PDP</i>	0,24	Allemagne
	<i>Phénazone</i>	250-400	Allemagne
<i>Opioides-analgésiques</i>	<i>Codeïne</i>	30	EU
<i>Psycho-stimulants</i>	<i>Cafféine</i>	60-119	EU
		22,9	France

I.1- Sources

I.1.1-Les rejets industriels

L'industrie pharmaceutique peut être une source ponctuelle de contamination des milieux aquatiques (Kümmerer, 2009). Par exemple, des industries pharmaceutiques sont en partie responsables de la contamination du lac Léman et plusieurs sites de production sont à l'origine de rejets de 45 kg de diclofénac par jour dans le Rhin (Edder et al, 2007 ; Académie Nationale de Pharmacie, 2008). Une étude réalisée en France a mis en évidence la responsabilité de l'industrie chimique, et plus particulièrement une industrie pharmaceutique dans la pollution des cours d'eau. Cette étude (2008) a porté sur des goujons (petits poissons vivant dans les eaux douces d'Europe) de plus en plus touchés par des malformations sexuelles. Cette étude a été réalisée par des chercheurs de l'Ineris (Institut national de l'environnement industriel et des risques), de l'Onema (Office national de l'eau et des milieux aquatiques) et de l'université de Reims Champagne-Ardenne, portait sur des goujons vivant dans la Dore (Puy-de-Dôme, Massif-Central). Une étude allemande rapporte des concentrations élevées de phénazone et de diméthylaminophénazone (jusqu'à 95 µg.L⁻¹) dans le Main dont la vallée est une zone à forte concentration d'entreprises pharmaceutiques alors que dans les autres rivières voisines, les concentrations en ces deux molécules sont très faibles (0,024 µg.L⁻¹ en moyenne) (Académie Nationale de Pharmacie, 2008).

1.1.2-Les rejets d'origine humaine

Comme l'indique la figure I-1, la voie principale de contamination des milieux aquatiques par les médicaments à usage humain est constituée par les rejets d'eaux usées dans le milieu récepteur (Glassmeyer et al, 2005). Les substances pharmaceutiques présentes dans les eaux usées proviennent de deux types d'effluents : domestiques et hospitaliers (Académie nationale de pharmacie, 2008).

Les effluents domestiques contiennent les molécules mères non métabolisées et des métabolites généralement plus polaires que le composé parent, excrétés via l'urine et les fèces. De même, la dispersion des médicaments au travers des déchets ménagers et leur rejet dans les éviers et les toilettes constituent les principales voies d'introduction des médicaments dans l'eau usée. En Allemagne, 10 % de la population pratique régulièrement ce type d'élimination (Keil, 2008). Ce taux s'élève à 11,5 % au Royaume-Uni et 35,4 % aux Etats-Unis (Académie Nationale de pharmacie, 2008).

Les effluents hospitaliers sont des sources plus importantes de certaines molécules : anti-cancéreux et produits de contraste particulièrement persistants dans l'environnement (Montiel, 2006). Par exemple, le cyclophosphamide et l'ifosfamide ont été trouvés dans les effluents de centres hospitaliers avec des concentrations respectives de 4500 et 3000 ng.L⁻¹ (Pillon et al, 2005).

En 2008, Zabczynski et al, ont montré que les effluents hospitaliers pouvaient comporter jusqu'à 25 % d'antibiotiques à usage humain. Leurs concentrations étant de 4 à 10 fois plus élevées que dans les effluents municipaux. Des fluoroquinolones comme la ciprofloxacine ont été trouvées dans les effluents d'hôpitaux à des concentrations élevées de 5 à 100 µg.L⁻¹ (Académie nationale de pharmacie, 2008).

1.1.3- Les rejets vétérinaires

Les médicaments vétérinaires sont utilisés pour le traitement des animaux mais aussi en agriculture. Ils sont comme chez les hommes, métabolisés et excrétés et introduits dans l'environnement directement par traitement des animaux et par leurs déjections ou indirectement par épandage de fumier et de lisier. Avec le temps, les résidus de ces médicaments s'accumulent dans le sol ou s'écoulent dans les eaux souterraines ou dans les eaux de surface, ils peuvent également

être assimilés par les plantes (Carter et al, 2014). Les composés pharmaceutiques les plus utilisés en agriculture sont :

- les antibiotiques appartenant aux sous-classes tétracyclines, sulfonamides et macrolides
- les antiparasitaires
- les hormones (Académie nationale de pharmacie, 2008 ; Sadezki et al, 2008)

En pisciculture, les antibiotiques sont administrés aux poissons généralement par l'intermédiaire de la nourriture. Environ 70 à 80 % des antibiotiques administrés ne sont pas consommés ou sont excrétés et se retrouvent dans le milieu aquatique (Académie nationale de pharmacie, 2008).

L'ensemble des voies identifiées est résumé dans la figure I-1.

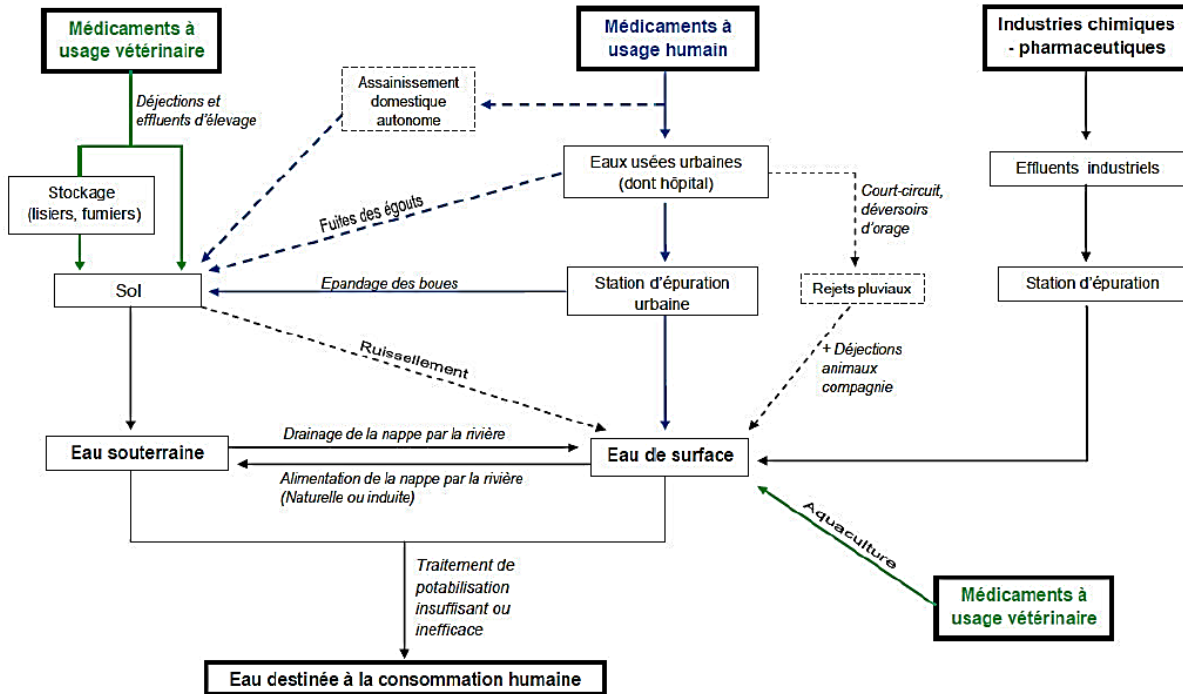


Fig. I-1 : Voies d'introduction des produits pharmaceutiques dans l'eau (Afssa, 2010).

Légende : En pointillés : voies mineures (les déchets correspondants aux déchets solides autres que les boues ne sont pas pris en compte dans ce schéma).

I.2- Devenir des produits pharmaceutiques dans l'environnement aquatique

La présence des produits pharmaceutiques dans les milieux aquatiques dépend de leurs propriétés physico-chimiques et en particulier de leur hydrosolubilité, de la stabilité des molécules et de leurs différents temps de demi-vie.

Dans les stations d'épuration des eaux usées (STEP), les produits pharmaceutiques sont exposés à la biodégradation due à l'action des micro-organismes vivants. Ces derniers provoquent, par leur système enzymatique, une transformation biochimique de ces micropolluants. La biodégradation et l'adsorption sur les boues constituent les deux principales étapes d'élimination dans les STEP (Kümmerer et al, 2000 ; Joss et al, 2006 ; Yu et al, 2006). Or cette élimination est incomplète et variable selon les molécules (Ternes, 1998 ; Ternes et Hirsch, 2000). Par exemple, l'ibuprofène est détruit à des taux de 60 à 96 % (Bendz et al, 2005 ; Carballa et al, 2004) alors que la carbamazépine l'est à des taux de moins de 10 à 30 % (Joss et al, 2005). De même, les antibiotiques sont faiblement dégradés par les STEP, en particulier les quinolones (ciprofloxacine, norfloxacine...), les nitro-imidazoles et les sulfonamides (Académie Nationale de Pharmacie, 2008).

Les résidus de médicaments non retenus ou non éliminés directement dans les stations d'épuration sont rejetés dans les eaux de surface via les effluents traités. Leurs concentrations sont abaissées par dilution, biodégradation, adsorption et photodégradation, mais cette dernière est également très variable d'une molécule à autre comme l'ont montré Andreozzi et al, (2003) : le temps de demi-vie de la carbamazépine par photodégradation en hiver est de 100 jours tandis que celle du diclofénac est de cinq jours seulement.

Les eaux souterraines peuvent aussi être contaminées par les résidus médicamenteux présents dans les déjections des animaux, les effluents d'élevage qui infiltrent le sol et l'eau de rivière qui alimente les nappes. Des sulfonamides comme le sulfaméthazine (Hamscher et al, 2005) et le sulfaméthoxazole (Sacher et al, 2001) ont été trouvés dans les eaux souterraines à des concentrations pouvant aller respectivement jusqu'à 240 et 410 ng.L⁻¹.

D'autre part, plusieurs auteurs ont retrouvé des molécules médicamenteuses dans les eaux de boisson. Jones et al, (2005) ont fait une revue des contaminations des eaux de boisson à travers le

monde ; les composés présents aux concentrations maximales (en ng.L^{-1}) étaient : le bézafibrate (27 - Allemagne), la bléomycine (13 - UK), l'acide clofibrigue (270 - Allemagne), la carbamazépine (258 - USA), le diazépam (23,5 - Italie), le diclofénac (6 - Allemagne), le gemfibrosil (70 - Canada), la phénazone (400 - Allemagne), la propylphénazone (120 - Allemagne) et la tylosine (1,7 - Italie). Plus récemment, en France, une étude de Togola et Budzinski (2008) a montré la présence dans certaines eaux potables de l'amitriptyline ($1,4 \text{ ng.L}^{-1}$), la carbamazépine ($43,2 \text{ ng.L}^{-1}$), le diclofénac ($2,5 \text{ ng.L}^{-1}$), l'ibuprofène ($0,6 \text{ ng.L}^{-1}$), le kétoprofène ($3,0 \text{ ng.L}^{-1}$), le naproxène ($0,2 \text{ ng.L}^{-1}$), le paracétamol (210 ng.L^{-1}) et la caféine ($22,9 \text{ ng.L}^{-1}$).

I.3- Risques sanitaires et écologiques

I.3.1- Ecotoxicité

Il reste difficile d'évaluer le risque sanitaire lié à la présence des résidus médicamenteux dans l'eau. Les valeurs toxicologiques disponibles sont définies sur la base d'une exposition aigüe à une seule molécule alors que l'exposition implique de nombreux médicaments et polluants simultanément. Les effets d'une exposition chronique à plusieurs substances de façon simultanée ne sont donc pas évalués. Pour l'instant, peu d'études se sont penchées sur la question. Les études de toxicité portent principalement sur les organismes aquatiques comme les algues, les moules et les poissons (Cuklev et al, 2011; Lyssimachou et Arukwe, 2007; Mehinto et al, 2010; Liu et al, 2011; Vannini et al, 2011).

Parmi les exemples les plus importants d'effets écotoxicologiques démontrés figurent la quasi extinction des vautours dans le sous-continent indien causée par leur alimentation sur des carcasses de bovins traités avec l'anti-inflammatoire diclofénac (Oakes et al, 2004), une expérience menée sur un lac impliquant l'oestrogène synthétique éthinyloestradiol utilisé dans les pilules anticonceptionnelles ayant eu pour résultat une féminisation de poissons mâles (Santos et al, 2010), et les effets néfastes de l'usage vétérinaire du parasiticide ivermectine sur les invertébrés aquatiques (Liebig et al, 2010).

Une étude récente réalisée sur un poisson d'eau douce "*Pimephales promelas*" a montré que la présence d'antidépresseurs et de psychotropes dans l'eau potable peut activer l'expression de gènes associées à l'autisme (Thomas et al, 2012).

1.3.2- Résistance aux antibiotiques

La présence de résidus d'antibiotiques a perturbé l'équilibre des microorganismes dans l'environnement. Au cours de millions d'années, les bactéries ont mis au point de nombreuses stratégies pour coexister. D'autres organismes ont, dans leur constitution génétique, la capacité de détruire ces substances; étant donné cette capacité, ces organismes sont dits résistants aux antibiotiques. Ces deux types de bactéries existent depuis toujours, mais avant l'utilisation généralisée des antibiotiques, les souches résistantes ne représentaient qu'une petite fraction de l'écosystème des microorganismes. L'utilisation à grande échelle des antibiotiques a entraîné des changements importants parce que ces substances tuent les bactéries sensibles aux antibiotiques, créant ainsi des environnements favorables à la prolifération des souches résistantes (Beyond Factory Farming Coalition, 2007). Ces souches peuvent être transférées aux hommes par l'eau et l'alimentation. Elles colonisent ainsi directement le tube digestif de l'homme (Bogaard et al, 2001).

Ainsi, la présence d'antibiotiques dans l'intestin des humains et des animaux traités contribue au développement de gènes et de bactéries résistantes pouvant être excrétés dans les fèces et se propager dans les eaux usées. Les gènes de résistance peuvent cependant aussi se développer dans l'environnement aquatique en cas de présence de résidus antibiotiques, puis être transférés aux bactéries pathogènes (Allen et al, 2013).

1.3.3- Perturbation du système endocrinien

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

II- Produits pharmaceutiques étudiés

Notre étude porte sur quatre composés qui appartiennent à deux classes thérapeutiques différentes : les antibiotiques et les psychotropes.

Dans la famille des antibiotiques, deux molécules ont été choisies : sulfaméthazine et sulfaméthoxyypyridazine, elles appartiennent aux sulfonamides.

Dans la famille des psychotropes, les deux molécules tricycliques sont amitriptyline et clomipramine, elles sont utilisées comme des antidépresseurs.

Ces molécules sont très couramment détectées dans les milieux aquatiques et présentent un effet néfaste sur la santé humaine et sur l'écologie (Brooks et al, 2005 ; Bran et al, 2011 ; Giebułtowicz et GrzegorzNałęcz, 2014). Très peu d'études existent dans la littérature concernant leur devenir dans les compartiments aquatiques ainsi que la formation éventuelles de sous produits de dégradation.

Dans cette partie nous présenterons les données concernant :

- les structures ainsi que certaines caractéristiques physico-chimiques des composés sélectionnés.
- leur mode d'action et des données concernant leur consommation.
- leur devenir au sein de station d'épuration et présence dans l'environnement aquatique.
- leur toxicité et leurs effets sur l'écosystème.

II.1- Structures et caractéristiques physico-chimiques

Le sulfaméthazine et le sulfaméthoxyypyridazine sont deux antibiotiques synthétiques appartenant à la famille des sulfonamides qui dérivent de l'acide sulfanilique. Ce sont des molécules polaires amphotères : les atomes d'azote (N4) se protonnent à pH compris entre 2-3 alors que l'atome d'azote (N1) se déprotonne à pH compris entre 4,5 et 11 (figure I-2) (Sukul et al, 2006 ; Qiang et al, 2004 ; Baran et al, 2011).

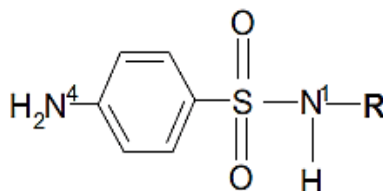


Fig. I-2 : Structure chimique des sulfonamides

L'amitriptyline et le clomipramine sont deux antidépresseurs tricycliques, cette appellation provient de la présence de trois cycles dans leur structure moléculaire. Le tableau I-2 présente les structures et certaines caractéristiques physico-chimiques des composés sélectionnés.

Tableau I-2 : Structures et caractéristiques physico-chimiques des composés étudiés

Composé	Formule structurale	Formule Brute	Masse Molaire (g/mol)	Log K _{ow}	pK _a
Sulfaméthazine (SMT)		C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	278,3	0,65 ^c (état neutre)	2,8 et 7,0 ^a
Sulfaméthoxyypyridazine (SMP)		C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₃ S	280,3	0,47 ^c (état neutre)	2,2 et 7,3 ^a
Amitriptyline (AMT)		C ₂₀ H ₂₃ N	277,4	4,81 ^c (état neutre)	9,41 ^b
Clomipramine (CMP)		C ₁₉ H ₂₃ ClN ₂	314,9	4,88 ^c (état neutre)	9,28 ^b

^aSalami et Queiroz (2011) ;^b Shalaeva et al, (2007), ^c Chemicalize.org.

II.2- Mode d'action et consommation

En général, les sulfonamides sont des antibiotiques synthétiques, largement utilisés en médecine humaine et vétérinaire à titre curatif ainsi que comme promoteurs de croissance chez les animaux (Tolika et al, 2011). Par exemple le sulfaméthoxazole est prescrit en cas de diarrhées, de gastroentérites et de pneumonies (Berzas et al, 2001). Ils inhibent la synthèse d'acide folique

bactérien nécessaire à la synthèse des acides nucléiques (Hu et al, 2007 ; Khaleel et al, 2013). Les deux antibiotiques choisis pour notre travail sont très fréquemment utilisés en médecine vétérinaire, le sulfaméthoxypyridazine est souvent utilisé associé à un autre antibiotique, le triméthoprim (Kaniou et al, 2005 ; Saidi et al, 2013 ; Berzas et al, 2001).

En Asie et en Afrique, les tétracyclines, les pénicillines et les sulfonamides sont les antibiotiques plus fréquemment utilisés (Ali et al, 2011). En Amérique, 2,3 % des antibiotiques utilisés sont des sulfonamides (en particulier : sulfaméthoxypyridazine, sulfachloropyridazine, sulfaméthazine et sulfathiazole). Dans les pays de l'Union Européenne, les sulfonamides sont les deuxièmes antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire. Au Kenya, les sulfonamides constituent 22 % des antibiotiques utilisés dans la production alimentaire des animaux (Sarmah et al, 2006 ; García Galán et al, 2008).

Les antidépresseurs tricycliques sont utilisés contre les états dépressifs, les troubles obsessionnels compulsifs et les crises de panique (Brooks et al, 2003 ; Schultz et Furlong, 2008 ; Unceta et al, 2008). Ils agissent en inhibant la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine au niveau du système nerveux central (Wang et al, 1986 ; Ivandini et al, 2002). Les amines tertiaires agiraient préférentiellement en inhibant la recapture synaptique de la sérotonine, tandis que les amines secondaires bloquent la recapture synaptique de la noradrénaline. Le développement analytique de ces composés était nécessaire dans les préparations pharmaceutiques pour optimiser les concentrations plasmatiques nécessaires au traitement car des doses insuffisantes n'ont pas un effet thérapeutique et les surdoses sont toxiques. Cette toxicité résulte de son action anticholinergique et adrénolytique α qui peut causer des complications cardiovasculaires, convulsion et coma. La dose thérapeutique de la plupart des antidépresseurs tricycliques est entre 280 à 850 nmol.L⁻¹ et les concentrations supérieures à 1,4 μ mol.L⁻¹ sont toxiques (Greenway et al, 1999 ; Ulrich et al, 1997).

L'amitriptyline est prescrit en médecine humaine aussi qu'en médecine vétérinaire (Halling-Sorensen et al, 1998). L'usage vétérinaire est recommandé en cas d'anxiété, des troubles obsessionnels et convulsifs et de peur (Calisto et Esteves, 2009 ; Mills, 2003).

Le clomipramine est utilisé en cas des troubles obsessionnels, convulsifs et émotionnels et pour traiter la phobie (Limaa et al, 2002).

Les antidépresseurs tricycliques sont des produits pharmaceutiques largement prescrits (Jjemba, 2002; Kwon et Armbrust, 2008; Paterson et Metcalfe, 2008; Schultz et Furlong, 2008). Au Canada, 22 000 kg de psychotropes sont distribués aux patients malades (2007) chaque année (Calisto et Esteves, 2009; Metcalfe et al, 2010) et en Amérique, en 2010, 35 parmi les 200 premières prescriptions étaient des psychotropes : 17 sédatifs-hypnotiques-anxiolytiques, 16 antidépresseurs et deux anti-schizophrénie (Yuan et al, 2013). La France est réputée comme étant le pays le plus consommateur de médicaments et en particulier de psychotropes (Pelissolo et al, 1996).

II.3- Présence dans l'environnement aquatique

Les sulfonamides sont des composés amphotères et polaires (García Galán et al, 2012a). Ils ont été détectés dans différentes ressources en eaux de l'environnement (Diaz-Cruz et al, 2008 ; Gobel et al, 2005 ; Shelver et al, 2010). Dans les stations d'épuration, les sulfonamides sont incomplètement dégradés (Richter et al, 2007). Ces faibles taux de dégradation peuvent s'expliquer par leurs faibles taux de biodégradation et d'adsorption sur les boues et les sédiments. Globel et al, (2005) ont observé une concentration de sulfaméthoxazole de 290 ng.L⁻¹ dans les effluents d'une station d'épuration. En 2012, Garcia-Galan a suggéré que le sulfaméthoxypyridazine résiste plus de 30 h à la biodégradation dans les stations d'épuration. Un résultat similaire a été obtenu par Khaleel et al, (2013).

Ainsi, ces composés incomplètement éliminés dans les stations d'épuration, peuvent être rejetés dans les eaux de surface par leurs effluents. Les sulfonamides les plus détectés dans les eaux de surface sont : le sulfaméthoxazole (91 ng.L⁻¹) (García Galán et al, 2010) et le sulfaméthazine (2,41 ng.L⁻¹) utilisé pour traiter les bétails (García Galán et al, 2010). Une étude conduite au nord de l'Espagne dans 321 rivières a révélé la présence de sulfaméthazine et sulfaméthoxypyridazine dans plus de 10 % des échantillons (Iglesias et al, 2014). D'autre part, le sulfaméthazine (Hamscher et al, 2005) et le sulfaméthoxazole (Sacher et al, 2001) ont été trouvés dans les eaux souterraines à des concentrations allant respectivement jusqu'à 240 et 410 ng.L⁻¹.

Dans de nombreux sites, la présence des antidépresseurs en sortie de station d'épuration a été mise en évidence. En France par exemple, l'amitriptyline a été trouvée dans les effluents d'une station d'épuration à une concentration de 6 ng.L⁻¹ (Togola et Budzinski, 2008).

Le venlafaxine, citalopram et bupropion ont été trouvés à des concentrations très élevées dans des échantillons de l'eau prélevés de "Pecan Creek Water Reclamation Plant; USA"(1000 ± 400 ng.L⁻¹, 90 ± 20 ng.L⁻¹ et 60 ± 40 ng.L⁻¹, respectivement) (Schultz et Furlong, 2008).

L'amitriptyline et le clomipramine ont été trouvés dans des eaux de surface, respectivement à des concentrations de 16 et 33 ng.L⁻¹ (Giebułtowicz et GrzegorzNałęcz, 2014). L'amitriptyline et le fluoxétine ont été détectés dans des eaux potables à des faibles concentrations (~10 ng.L⁻¹) (Snyder, 2008; Togola et Budzinski, 2008; Benotti et al, 2009) ce qui révèle l'élimination incomplète de ces composés par les moyens de traitement appliqués dans les filières de production de l'eau potable.

II.4- Toxicité et perturbation de l'écosystème

Selon la directive Européenne 93/67/EEC, les sulfonamides peuvent être classés comme des composés non toxiques et non nocifs. Les recherches décrites dans la littérature ont confirmé qu'ils ne sont ni mutagènes ni cancérogènes (Baran et al, 2011). Un autre rapport a révélé leur toxicité (Environmentally Classified Pharmaceuticals 2009). Cette contradiction est due aux critères sur lesquels reposent ces deux rapports pour définir les risques. La directive européenne repose sur le risque environnemental de produits pharmaceutiques tandis que " Environmentally Classified Pharmaceuticals " rapporte le risque environnemental (basé sur le risque de toxicité aigu pour l'environnement aquatique) et celui de bioaccumulation et la persistance des sulfonamides dans l'environnement. L'écotoxicité des sulfonamides a été étudiée par García Galán et al, (2009) et Isidori et al, (2005). Les sulfonamides sont non toxiques pour la plupart des micro-organismes testés y incluant certaines souches des bactéries comme *Vibrio fischeri*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, et *Staphylococcus aureus*. Par exemple, l'étude de la toxicité de sulfaméthoxazole et de sulfadiazine envers *Vibrio fischeri* aboutit à des valeurs de EC₅₀ (EC₅₀=Concentration efficace de la substance d'essai correspondant à la moitié de l'effet maximal) compris entre 16,9 et 118,7 mg.L⁻¹ pour sulfaméthoxazole et > 1000 mg.L⁻¹ pour sulfadiazine (Kim et al, 2007 ; Ferrari et al, 2004 ; Isidori et al, 2005). D'autre part, les effets bactériostatiques de ces composés peuvent changer les activités des microorganismes qui se trouvent dans l'environnement (Kotzerke et al, 2008). Ainsi, le nombre de souches bactériennes résistantes aux sulfonamides a augmenté (Baran et al, 2011).

La toxicité de ces deux composés envers les bactéries, les algues et les plantes est donnée par les valeurs du rapport CE_{50}/CI_{50} (CI_{50} = concentration de substance d'essai qui induit la moitié de l'inhibition maximale) représentés dans le tableau I-3.

Tableau I-3 : Les valeurs de CE_{50}/CI_{50} obtenus expérimentalement pour SMT et SMP (Bialk-Bielinska et al, 2011).

Composé	Bactéries		Algues	Plantes
	<i>Vibrio fischeri</i>	<i>Arthrobacter globiformis</i>	<i>Scenedesmus vacuolatus</i>	<i>Lemna minor</i>
SMT	>100	>139	19,52	1,74
SMP	>100	>140	3,82	1,51

Ces résultats montrent que le sulfaméthazine (SMT) et le sulfaméthoxyypyridazine (SMP) sont très toxiques envers les plantes, moins toxiques envers les algues, alors que la toxicité envers les bactéries est négligeable.

Les sulfonamides peuvent aussi s'accumuler dans des divers organismes qui interviennent dans la chaîne alimentaire. Des concentrations élevées sont trouvées dans les abats de porcs (74 mg kg⁻¹ de sulfadiazine et 73 mg kg⁻¹ de sulfatiazole) et de volailles (46 mg kg⁻¹ de sulfadiazine) (Baran et al, 2011). De même, les sulfonamides sont absorbés et accumulés par les plantes fertilisées avec les fumiers. Par exemple, 0,1 mg kg⁻¹ de sulfaméthazine est trouvé dans les tomates et les laitues (Baran et al, 2011). Cette accumulation aboutit à une augmentation du risque d'intoxication par ces composés (Sarmah et al, 2006 ; Sukul et Spiteller, 2006 ; Migliore et al, 1996 ; Migliore et al, 1997).

Les antidépresseurs ont des effets néfastes sur la vie aquatique à des concentrations faibles dans la gamme du ng.L⁻¹ au µg.L⁻¹ (Giebułtowicz et GrzegorzNałęcz, 2014). Ils modifient la régulation des neurotransmetteurs comme la sérotonine, norépinephrine et dopamine et perturbent l'homéostasie tout au long du système nerveux central et périphérique chez les vertébrés et les invertébrés (Giebułtowicz et GrzegorzNałęcz, 2014).

La plupart des études se sont focalisées sur la toxicité des antidépresseurs qui inhibent la recapture de la sérotonine au niveau du système nerveux centrale (SSRIs). Par exemple, les antidépresseurs sertraline, fluoxétine et paroxétine affectent la reproduction chez *Ceriodaphnia dubia* en diminuant le nombre des nouveau-nés chez la femelle, les valeurs de PNEC (seuil prévisible sans effet) sont 9, 89 et 220 mg.L⁻¹, respectivement (Henry et al, 2004). *Pseudokirchneriella subcapitata* est affecté par la présence de fluoxétine (48h- CE_{50} = 24 mg.L⁻¹) ou de sertraline (CE_{50} = 12,1 mg.L⁻¹) (Santos et al, 2010). Les antidépresseurs sont aussi toxiques pour les plantes après une exposition

longue à une concentration de $0,1 \mu\text{g.L}^{-1}$ (Feito et al, 2013). La toxicité de l'amitriptyline et du clomipramine envers l'invertébré *Daphnia magna* a été étudiée par Minguez et al, (2014), les valeurs de CE_{50} sont $4,82$ et $2,74 \text{ mg.L}^{-1}$ respectivement pour ces deux composés.

Des antidépresseurs ont été aussi détectés dans les tissus biologiques des poissons soulignant un risque de bioaccumulation par les organismes aquatiques. Brooks et al, (2005) ont détecté la présence de fluoxétine, sertraline et leurs métabolites norfluoxétine et desméthylsertraline, respectivement, dans les muscles, les foies et les cerveaux de poissons dans des effluents municipaux au Texas (Etats Unis).

D'autres études ont également mis en évidence les effets de ces résidus sur les écosystèmes: anomalies du développement embryonnaire, stérilité, hermaphrodisme, diminution de la biodiversité bactérienne. (Henry et al, 2004; Fong et Molnar, 2008).

III- Photochimie

III.1- Principe

La réaction photochimique a lieu à la suite de l'absorption, par une molécule, d'une radiation électromagnétique de longueur d'onde appropriée. Ceci conduit à la création d'un état excité de la molécule qui va alors subir des transformations chimiques ou physiques. Le domaine de longueurs d'ondes utilisé pour une telle excitation se situe entre 200 et 700 nm (ultraviolet et visible) correspondant à des énergies comprises entre 170 et 600 kJ.mol^{-1} .

Pour provoquer une réaction photochimique d'un composé irradié à la longueur d'onde λ , il faut que la molécule absorbe à cette longueur d'onde, il va se produire ainsi une transition électronique de l'état fondamental de la molécule vers un état électronique excité. La valeur de l'énergie transportée par un photon est donnée par la relation de Planck :

$$E \text{ (J)} = h\nu = \frac{hc}{\lambda} \quad \text{où}$$

h : constante de Planck ($6,625 \cdot 10^{-34} \text{ J.s}$)

ν : fréquence de l'irradiation (s^{-1})

c : célérité de la lumière dans le vide ($2,997 \cdot 10^8 \text{ m.s}^{-1}$)

λ : longueur d'onde de la radiation (m)

E : énergie du photon (en Joule)

III.2- Paramètres fondamentaux dans les processus photochimiques

III.2.1- Spectre d'absorption

Un spectre d'absorption ultraviolet-visible démontre la présence de transitions électroniques, soit le déplacement des électrons d'une orbitale moléculaire occupée vers une autre orbitale d'énergie supérieure et vacante.

L'intensité d'une bande d'absorption peut être exprimée quantitativement. Cette intensité est fonction de la nature de la molécule, du nombre de molécules qui absorbent les radiations et du trajet optique.

III.2.2- Le coefficient d'absorption molaire

Il est déterminé par la loi de Beer-Lambert à une longueur d'onde λ

$$DO_{\lambda} = \epsilon_{\lambda} \ell [C]$$

DO_{λ} : densité optique (ou absorbance) à une longueur d'onde λ

[C] : concentration du composé C (mol.L^{-1})

ℓ : trajet optique de la solution traversée par la lumière (cm)

ϵ_{λ} : Coefficient d'absorption molaire à une longueur d'onde λ ($\text{L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$).

III.2.3- Flux photonique

Une radiation est considérée comme un flux de photons. Quand un flux photonique incident I_0 (Einstein. s^{-1}) passe à travers un milieu réactionnel, une partie de ce flux est absorbée (I_a), une partie est réfléchi (I_r) et une partie est transmise (I_t).

$$I_0 = I_a + I_r + I_t$$

Le rapport du flux absorbé au flux incident est appelé facteur d'absorption α :

$$\alpha = I_a/I_0 = 1 - 10^{-DO_{\lambda}} \quad \text{avec } DO_{\lambda} : \text{densité optique à la longueur d'onde } \lambda$$

La puissance d'une lampe d'irradiation est caractérisée par le flux incident qui est mesuré par actinométrie. On utilise pour cela un composé (actinomètre) dont on connaît l'efficacité

(rendement quantique) avec laquelle il se transforme dans le domaine spectral étudié (ex : le peroxyde d'hydrogène).

III.2.4- Le rendement quantique

En photochimie, il est nécessaire de connaître l'efficacité d'un processus initié par un photon. Cette efficacité est exprimée par le rendement quantique. On appelle rendement quantique de disparition d'un produit au cours d'une réaction photochimique, le rapport du nombre de molécules de ce produit ayant disparues au nombre de photons absorbés par le système pendant le temps t .

$$\phi = \frac{\text{Nombre de molécules ayant réagi}}{\text{Nombre de photons absorbés}}$$

Le rendement quantique dépend du flux photonique incident et de la longueur d'onde d'excitation. La connaissance du rendement quantique est très importante pour comprendre les mécanismes et déterminer l'efficacité des réactions photochimiques.

III.3- Equations cinétiques de photolyse

Irradiation monochromatique

Dans le cas d'une transformation photochimique simple de type $C \rightarrow D$ où la substance C est la seule qui absorbe à la longueur d'irradiation λ , la vitesse de photolyse de C peut être reliée au flux photonique absorbé par la solution et au rendement quantique selon la relation suivante (Braun et al, 1986 ; Leifer, 1988).

$$\frac{-d[C]}{dt} = \phi I_a = \phi I_0 (1 - 10^{-DO_\lambda})$$

En fonction de la valeur de la densité optique, cette équation conduit aux différentes relations indiquées dans le tableau I-4.

Tableau I-4 : Expression des équations cinétiques de photolyse en rayonnement monochromatique (Braun et al, 1986 ; Leifer, 1988).

Conditions	Expressions cinétiques	Formes intégrées
Cas général	$\frac{-d[C]}{dt} = \phi I_0 (1 - e^{-2,303DO})$	$\ln(10^{DO} - 1) = \ln(10^{DO_0} - 1) - 2,303 \epsilon \ell \phi I_0 t$
DO > 2 <i>Forte absorption</i>	$\frac{-d[C]}{dt} = \phi I_0$	$[C]_0 - [C] = \phi I_0 t$
DO < 0,02 <i>Faible absorption</i>	$\frac{-d[C]}{dt} = \phi I_0 (2,303 \epsilon \ell [C])$	$\ln \frac{[C]}{[C]_0} = -2,303 \epsilon \ell \phi I_0 t$

- Irradiation polychromatique

Dans le cas d'une irradiation polychromatique, il faut prendre en compte des intervalles de longueurs d'onde sur lesquels le rendement quantique et le flux photonique incident sont considérés constants. Une sommation sur l'intervalle complet où le composé C absorbe permet ensuite d'obtenir la relation suivante :

$$\frac{-d[C]}{dt} = \sum_{\lambda} \phi_{\lambda} I_{0\lambda} (1 - e^{-2,303DO}) = \sum_{\lambda} \phi_{\lambda} I_{0\lambda} (1 - e^{-2,303\epsilon_{\lambda}\ell [C]})$$

Suivant les valeurs de densité optique sur le domaine spectral considéré, on obtient des expressions similaires à celles données dans le tableau I-5.

Lorsque DO > 2 (forte absorption), alors on a : $\frac{-d[C]}{dt} = \sum_{\lambda} \phi_{\lambda} I_{0\lambda}$

Lorsque DO < 0,02 (faible absorption), alors on a : $\frac{-d[C]}{dt} = 2,303 \epsilon [C] \sum_{\lambda} \phi_{\lambda} I_{0\lambda} \epsilon_{\lambda}$

III.4- Types de réactions photochimiques

Deux types de réactions photochimiques sont classiquement distingués :

- Photolyse directe
- Photolyse indirecte, induite ou sensibilisée

III.4.1- Photolyse directe

La photolyse directe implique l'absorption des radiations par la molécule, qui passe ainsi par un état excité favorisant sa décomposition. La présence d'un groupement chromophore est nécessaire. Dans ce cas, la transformation du composé chimique est une conséquence directe de l'absorption d'un photon. Ce phénomène peut aboutir à la dégradation de ce composé et la formation de sous produits de transformation. L'efficacité de cette réaction dans les écosystèmes aquatiques naturels est fonction de la latitude, la saison, la période du jour, la profondeur de l'eau et l'épaisseur de la couche d'ozone (Zepp et Cline, 1977). Ces paramètres vont influencer la radiation incidente. L'efficacité de la photolyse dépend aussi de la nature du composé et de son rendement quantique.

III.4.2- Photolyse indirecte, induite ou sensibilisée

Une photodégradation sensibilisée peut avoir lieu dans les milieux aquatiques naturels, elle implique diverses substances intermédiaires telle que les ions nitrate ou les matières organiques naturelles (acides humiques, acides fulviques) (Frimmel et al, 1987 ; Tratnyek et Hoigné, 1991). Ces substances, après absorption de la lumière, passent de l'état excité à un autre état de plus faible énergie sans réémission de photons. Elles peuvent ensuite transmettre l'énergie reçue au polluant qui passera à son tour dans un état excité qui va pouvoir évoluer vers une transformation chimique. En outre, les matières organiques naturelles peuvent également subir des réactions de photolyse et générer des électrons aqueux (e^-_{aq}) ou d'autres espèces oxydantes réactives (HO^\bullet , HO_2^\bullet , $O_2^{\bullet-}$, ROO^\bullet, \dots) (Challis et al, 2013).

La photolyse indirecte ou induite implique l'absorption de la lumière par une molécule autre que les produits chimiques d'intérêt, engendrant ainsi la formation d'intermédiaires excités. On parle de phototransformation indirecte lorsque d'autres espèces excitées transfèrent de l'énergie ou génèrent des espèces réactives telles que les radicaux qui vont réagir avec les composés d'intérêt pour induire la transformation.

La photolyse indirecte peut également être conçue dans les procédés d'oxydation avancée. Dans ces procédés, différentes méthodes sont mise en œuvre pour la génération *in situ* d'entités chimiques très réactives telles que les radicaux hydroxyles. Les procédés d'oxydation avancée (POA) peuvent être utilisés à l'échelle du laboratoire ou appliqués dans les filières de traitement

des eaux. L'activation du peroxyde d'hydrogène par le rayonnement UV est un exemple de procédé avancé d'oxydation.

III.5- Rayons UV et procédé d'oxydation avancée (POA)

Les rayonnements ultra-violetés sont parfois utilisés dans le traitement des eaux, soit seuls (notamment en désinfection intermédiaire), soit combinés avec des oxydants, (peroxyde d'hydrogène et ozone), avec des catalyseurs (principalement dioxyde de titane) ou les deux (procédé Photo-Fenton). Les rayonnements ultra-violetés (UV) utilisés sont supérieurs à 200 nm. Le rayonnement peut-être fourni par une source artificielle, tels que les lampes à vapeur de mercure (basse, moyenne ou haute pression) ou par une source naturelle, le soleil.

Les POA mettent en œuvre une activation chimique, photochimique ou catalytique afin d'activer l'ozone ou le peroxyde d'hydrogène, induisant la formation de radicaux hydroxyles. Ils peuvent être divisés en 4 groupes différents :

- Procédés d'oxydation chimique en phase homogène : $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}^{2+}$; $\text{H}_2\text{O}_2/\text{O}_3$
- Procédés photochimiques et photocatalytiques en phase homogène et/ou hétérogène : $\text{H}_2\text{O}_2/\text{UV}$; O_3/UV , $\text{Fe}^{2+}/\text{H}_2\text{O}_2/\text{UV}$; TiO_2/UV
- Procédés d'oxydation sonochimiques : $\text{US}/\text{H}_2\text{O}_2$; US/O_3
- Procédés d'oxydation électrochimiques

Ces procédés ont trouvé des champs d'application très variés dans le traitement de l'eau de consommation et des eaux usées (Parsons et Williams, 2004). Face à l'ozone, le peroxyde d'hydrogène présente des avantages non négligeables pour une application industrielle : il n'est pas généré *in situ*, est facile à stocker et à transporter, et ne présente pas de problèmes de transferts de masse (Gogate et Pandit, 2004).

III.5.1- Radicaux hydroxyles

Les radicaux hydroxyles ont pour caractéristique principale de présenter un électron libre unique à la place d'une paire d'électrons. Cet électron confère au radical HO^\bullet sa forte réactivité en tant qu'oxydant. Les propriétés oxydantes et/ou réductrices des radicaux libres sont déduites des potentiels standards redox, E° , exprimés en volt par rapport à une référence. Les radicaux HO^\bullet

ont un potentiel redox standard $E^\circ(\text{HO}^\bullet/\text{H}_2\text{O})$ de 2,8 V (ESH) (Parsons et Williams, 2004) ; ils sont des agents oxydants très puissants, capables d'oxyder tous les substrats dont $E^\circ < 2,8$ V, ce qui est le cas, en générale de composés organiques.

III.5.2- Procédé UV/H₂O₂

Depuis de nombreuses années, beaucoup d'études se sont focalisées sur l'élimination des contaminants organiques de l'eau de surface et des eaux usées par le procédé UV/H₂O₂ : l'élimination des perturbateurs endocriniens (Rosenfeldt et Linden, 2004), des hydrocarbures aromatiques (Shemer et Linden, 2007; Vilhunen et al, 2010), des pesticides et herbicides (Kruithof et al, 2007) et des produits pharmaceutiques (Rivas et al, 2011).

Le procédé UV/H₂O₂ consiste à générer des radicaux hydroxyles par exposition de H₂O₂ au rayonnement UV à des longueurs d'onde comprises entre 200 et 300 nm. Le peroxyde d'hydrogène absorbe les rayons UV en donnant des radicaux HO[•] qui participent par la suite à la décomposition du peroxyde d'hydrogène (Buxton *et al*, 1988). Les principales réactions prises en compte sont présentées dans le tableau I-5. Le temps de demi-vie des radicaux HO[•] est estimé inférieur à 70 ns dans l'eau (Rivas et al, 2004). Les constantes de vitesse de réaction entre les radicaux HO[•] et les composés organiques sont très élevées, de l'ordre de 10⁶-10¹⁰ M⁻¹ s⁻¹ (Lunar et al, 2000).

Tableau I-5 : Principales réactions mises en jeu au cours de la photolyse de H₂O₂ (Cité par Najjar, 2006)

$\text{H}_2\text{O}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{HO}_2^- + \text{H}_3\text{O}^+$	(1)	$\text{pK}_a = 11,7$
$\text{H}_2\text{O}_2 + h\nu \rightarrow 2 \text{HO}^\bullet$	(2)	Réaction primaire de photolyse du peroxyde d'hydrogène, rendement quantique $\phi = 0,5$
$\text{HO}^\bullet + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{HO}_2^\bullet + \text{H}_2\text{O}$	(3)	$k_{\text{H}_2\text{O}_2} = 2,7 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ (Christensen, 1982)
$\text{HO}^\bullet + \text{HO}_2^- \rightarrow \text{HO}_2^\bullet + \text{OH}^-$	(4)	$k_{\text{HO}_2^-} = 7,5 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ (Christensen, 1982)
$\text{HO}_2^\bullet + \text{HO}_2^\bullet \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$	(5)	$k = 8,6 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ (Weinstein et Bielski, 1979)
$2 \text{H}_2\text{O}_2 + 2 h\nu \rightarrow 2 \text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$	(6)	Réaction globale de décomposition du peroxyde d'hydrogène.
$\text{HO}^\bullet + \text{P} \rightarrow \text{Produits.}$	(7)	k_p

III.6- Phototransformation des produits pharmaceutiques

Les produits pharmaceutiques présents dans l'environnement aquatique peuvent subir une photodégradation grâce aux irradiations solaires ou bien aux irradiations UV parfois utilisées dans les filières de traitements de l'eau. Dans cette partie, nous nous focalisons sur la

phototransformation des sulfonamides et des antidépresseurs avec une vue particulière sur les composés choisis dans notre travail.

III.6.1-Phototransformation des sulfonamides

La photolyse de SMT (40 mg.L^{-1}) et de son métabolite acétylé a été étudiée sous irradiation artificielle solaire simulée (Suntest), dans l'eau purifiée et dans l'eau prélevée d'une station d'épuration, afin de rendre compte de l'effet de la présence des matières organiques sur la photodégradation. Pour SMT, les constantes cinétiques d'ordre 1 apparent sont de $18,3 \times 10^{-4}$ et $23 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}$ et les temps de demi-vie sont de 6,3 et 5,03 h dans l'eau purifiée et l'eau chargée de matières organiques, respectivement. Huit photoproduits ont été identifiés par UPLC-QqTOF-MS (García-Galan et al, 2012a) (fig I-3).

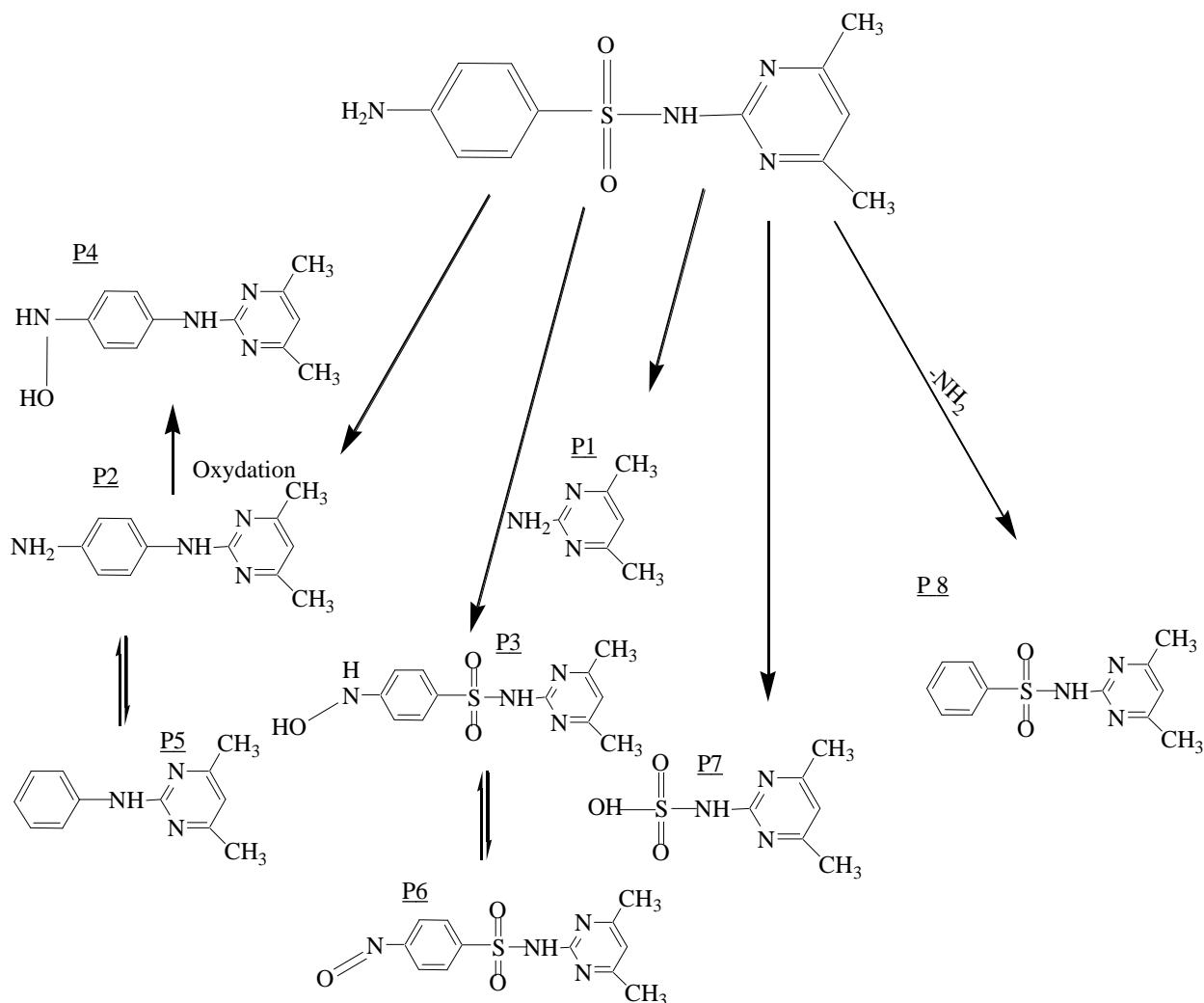


Fig. I-3: Schéma réactionnel proposé pour la dégradation de SMT au Suntest (García-Galan et al, 2012a).

De même, SMP (10 mg.L⁻¹) a été complètement dégradé après 128 h d'irradiation polychromatique dans l'eau purifiée avec une constante cinétique d'ordre 1 apparent de 0,052 min⁻¹. (Khaleel et al, 2013). Cinq photoproduits ont été identifiés.

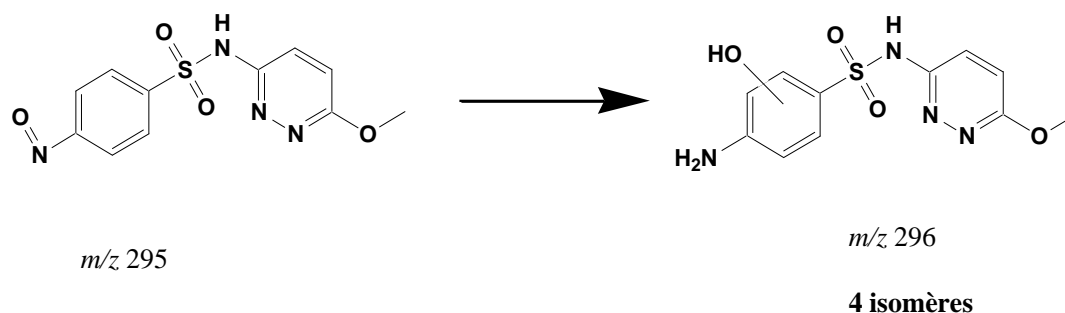


Fig. I-4: Photoproduits de SMP (Khaleel et al, 2013).

La photolyse de SMT (4 µM) sous irradiation UV (254 nm) avec ou sans H₂O₂ a été étudiée par Baez et Knappe en 2011, en fonction de différentes doses de rayons UV, pH, H₂O₂ et différentes matrices d'eau. Cette étude a démontré que le SMT se dégrade plus rapidement à pH 3,8 qu'à pH 7,8 par les irradiations UV. Les coefficients d'absorption molaires, les rendements quantiques et les constantes cinétiques de premier et deuxième ordre ont été calculés à différents pH. Le pH avait une influence sur la photolyse en UV et n'affecte pas la photolyse en UV/H₂O₂. La valeur de la constante de vitesse d'ordre 2 (k_{HO•}) est de 5,6 10⁹ M⁻¹ s⁻¹. Les valeurs de constantes cinétiques d'ordre 1 apparent, les rendements quantiques et les coefficients d'absorption molaire sont présentés dans le tableau I-6.

Tableau I-6 : Effet du pH sur la détermination de constantes cinétiques d'ordre 1 apparent, rendements quantiques et coefficients d'absorption molaire de sulfaméthazine (Baeza et Knappe, 2011)

pH	3,6	7,85	9,7
k (cm ⁻² mJ ⁻¹)	9,7 × 10 ⁻³	2,4 × 10 ⁻³	
Φ (mol.Einstein ⁻¹)	2,8 × 10 ⁻³ (±0,17× 10 ⁻³)	8,7 × 10 ⁻³ (±0,22 ×10 ⁻³)	8,5 × 10 ⁻³ (±0,21×10 ⁻³)
ε (M ⁻¹ cm ⁻¹)	16 196	18 525	20 538

D'autre part, Yu-Qiong Gao et al, (2012) ont comparé la dégradation de SMT par quatre procédures à pH= 6,5 : photolyse en irradiation UV uniquement, oxydation par persulfate, photo-

oxydation par UV/H₂O₂ et par UV/persulfate, les constantes cinétiques de premier ordre obtenues sont $5,6 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$; $3,5 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$; $4,6 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$ et $7,5 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$, respectivement, ce qui montre que le procédé UV/persulfate était le plus efficace pour la dégradation de ce composé. Un mécanisme réactionnel proposé après photolyse en UV/persulfate est présenté dans la figure I-5.

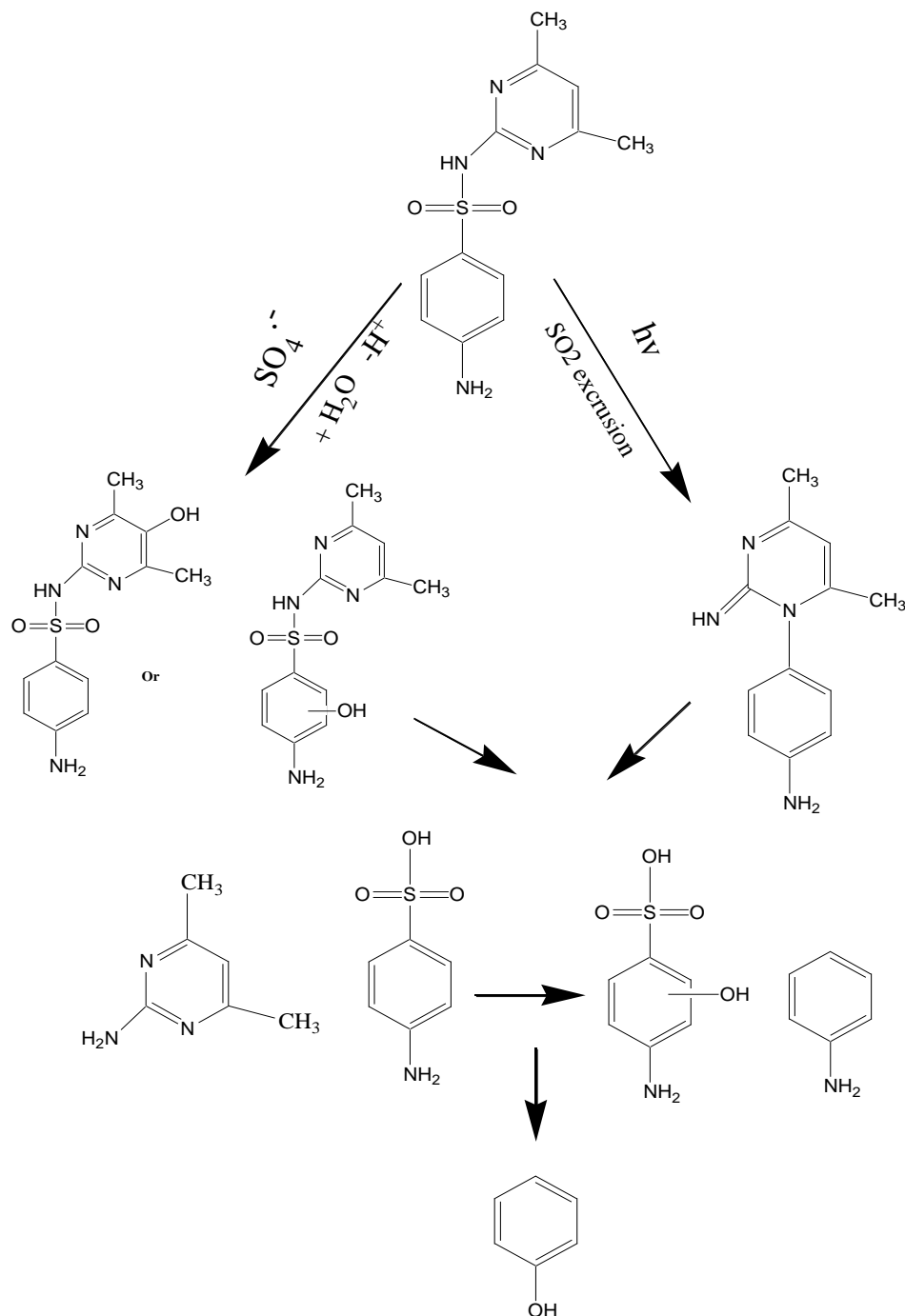


Fig. I-5: Schéma réactionnel proposé pour la dégradation de SMT en UV/persulfate (Yu-Qiong Gao et al, 2012).

Montserrat et al, (2010) ont étudié la dégradation de SMT (50 mg.L^{-1}) par procédé photo-Fenton. Une élimination complète a été observée après 2 min. L'étude de toxicité contre la bactérie *E.coli* réalisée aux temps 0 et 30 min, a montré une augmentation des effets toxiques associés en présence des photoproduits de sulfaméthazine.

D'autre part, la dégradation de SMP par oxydation utilisant l'ozone seule ou le couplage UV/ozone a été étudiée par Chuang et al, 2011. Il a été démontré que ces deux procédés sont efficaces pour dégrader ce composé. Les constantes cinétiques sont comprises entre $1,0$ et $6,0 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$ à pH compris entre 6 et 11 en oxydation avec l'ozone seule dont la concentration varie entre 1 et 3 mg.L^{-1} et entre 41 et $5 \times 10^{-5} \text{ min}^{-1}$ à pH 6 et 11, respectivement, en UV/ozone. Deux sous produits ont été identifiés (fig.I-6).

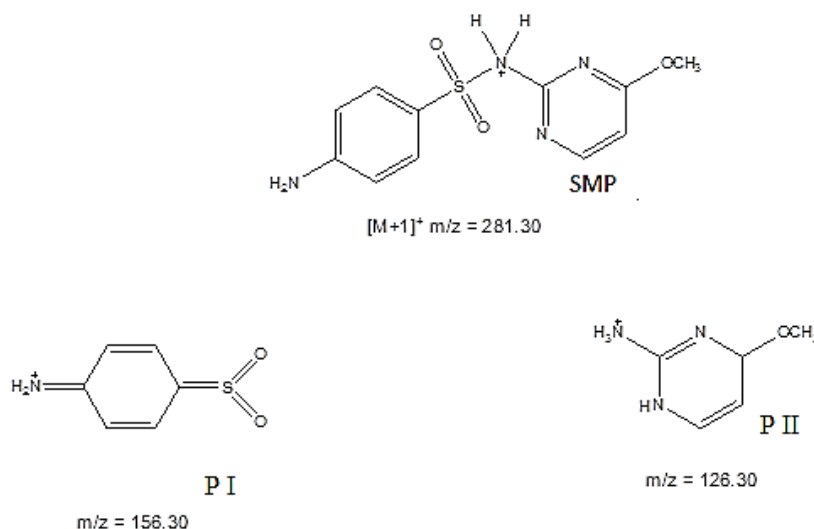


Fig. I-6: Les structures des deux photoproduits obtenues après photodégradation de SMP par UV/O₃ (Chuang et al, 2011).

III.6.2-Phototransformation des antidépresseurs

Quelques études ont été réalisées concernant la photodégradation de certains antidépresseurs. La photodégradation de venlafaxine a été étudiée par Rúa-Gómez et Püttmann, en 2013, sous irradiation artificielle (200-600 nm) et irradiation naturelle dans l'eau purifiée et dans une eau de rivière. Les constantes cinétiques d'ordre 1 apparent sont rapportées dans le tableau I-7.

Tableau I-7: constantes cinétiques d'ordre 1 obtenues après photodégradation dans le milieu aqueux (eau purifiée et eau de rivière) par une lampe Hg et irradiation solaire naturelle (Rúa-Gómez et Püttmann, 2013).

	Eau purifiée		Eau de rivière	
	Lampe Hg	Irradiation solaire	Lampe Hg	Irradiation solaire
	k (h ⁻¹)	k (h ⁻¹)	k (h ⁻¹)	k (h ⁻¹)
venlafaxine	29 × 10 ⁻⁴	15 × 10 ⁻⁴	256 × 10 ⁻⁴	119 × 10 ⁻⁴

Santoke et al, en 2012 ont irradié les trois antidépresseurs, duloxetine, venlafaxine et bupropion en utilisant un dispositif d'irradiation équipé de 16 lampes UV à 350 nm en présence de H₂O₂ et d'acides humiques comme photosensibilisateurs. Les constantes cinétiques d'ordre 2 ont été déterminées, les valeurs sont 9,72×10⁹ ; 8,15×10⁹ et 3,30 × 10⁹ M⁻¹s⁻¹ pour duloxetine, venlafaxine et bupropion, respectivement.

La photolyse de nortriptyline sous irradiations UV (254 nm) réalisée par Benitez et al, en 2013, montre la formation de deux photoproduits de *m/z* 282 et 233(fig. I-7). Le premier est formé par hydroxylation du cycle cycloheptane et le deuxième après perte d'un fragment de la chaîne linéaire liée au cycloheptane.

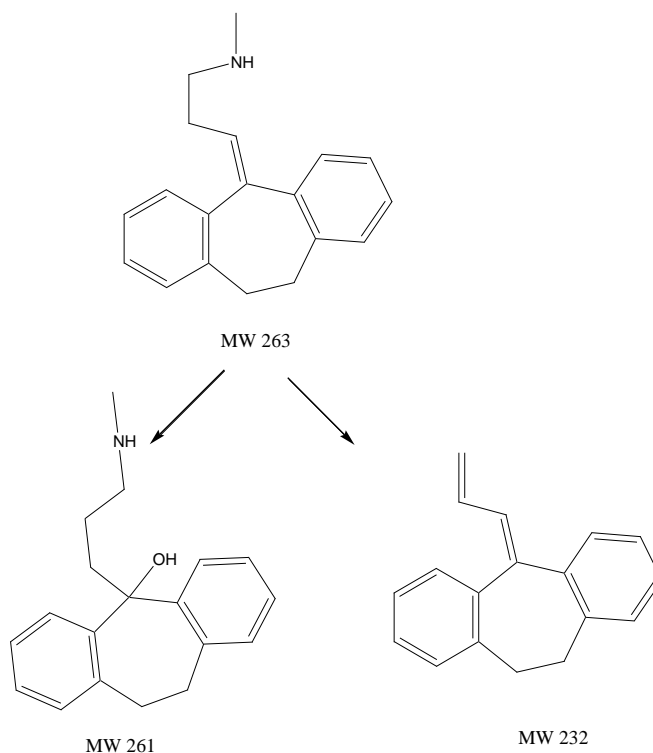


Fig.I-7 : Photoproduits de nortriptyline PI (*m/z* 282) et PII (*m/z* 233), (Benitez et al, 2013).

Une seule étude a été trouvée dans la littérature concernant la photodégradation d'amitriptyline en UV et UV/H₂O₂ dans l'eau purifiée. Les constantes cinétiques et les rendements quantiques ont été déterminés en fonction du pH. Cette étude montre que la vitesse de dégradation d'amitriptyline augmente avec l'augmentation du pH (tableau I-8) (Real et al, 2012).

Tableau I-8 : Les constantes cinétiques d'ordre 1 et les rendements quantiques de AMT déterminés par photolyse en UV (254 nm) dans l'eau purifiée. Conditions expérimentales: T=20 °C; pH=3-11 ; [AMT]₀= 1 µM (Real et al, 2012).

Composé	pH	Constante cinétique d'ordre 1 (k _{UV})(min ⁻¹)	Rendement quantique (mol.Einstein ⁻¹)
Amitriptyline	3	109 × 10 ⁻³	8,0 × 10 ⁻³
	5	118 × 10 ⁻³	8,3 × 10 ⁻³
	7	133 × 10 ⁻³	9,2 × 10 ⁻³
	9	207 × 10 ⁻³	14,4 × 10 ⁻³
	11	341 × 10 ⁻³	29,1 × 10 ⁻³

A notre connaissance, aucune étude n'a été rapportée dans la littérature concernant la photolyse de clomipramine.

IV- Désinfection de l'eau par le chlore

Le chlore a été découvert en 1744. En 1835, il a été utilisé pour enlever les odeurs de l'eau, mais c'est en 1890 que les propriétés de désinfection de chlore ont été mises en évidence permettant ainsi de réduire la quantité de maladies transmises par l'eau. Il est employé essentiellement sous forme de chlore gazeux ou d'hypochlorite de sodium (eau de Javel). Doté d'un pouvoir oxydant très important, il est de plus rémanent.

IV.1- Utilisation

Le chlore est le désinfectant le plus couramment utilisé dans le monde pour traiter l'eau potable (OMS, 1997) en raison de ses propriétés germicides, de sa facilité d'utilisation, de mesure et de contrôle, de sa persistance et de son faible coût (CIRC, 1991; Connell, 1996; White, 1999). Il joue un rôle important dans le traitement de l'eau potable dans les pays développés en réduisant

ou en éliminant de nombreuses maladies d'origine hydrique comme la fièvre typhoïde, le choléra, la dysentérie et d'autres maladies gastro-intestinales (CIRC, 1991; Bull, 2000). On peut également l'ajouter dans les systèmes de traitement de l'eau potable pour empêcher la formation d'algues, de champignons et de bactéries, limiter la croissance des biofilms dans le réseau de distribution, assurer la propreté des matériaux filtrants à l'usine de traitement, rétablir et maintenir la capacité des canalisations, restaurer la capacité d'un puits, désinfecter les conduites maîtresses et éliminer les goûts et les odeurs (White, 1999; CCHST, 2004a). Dans le choix de la forme du chlore à utiliser pour traiter l'eau potable, il faut considérer un certain nombre de facteurs, dont le coût, la disponibilité, l'entretien du matériel et la facilité d'utilisation.

L'hypochlorite de calcium peut causer des problèmes d'entartrage pendant le traitement de l'eau, mais il est moins cher que l'hypochlorite de sodium. Bien que l'hypochlorite de sodium en solution soit difficile à transporter, il est souvent préféré aux autres parce qu'il est plus facile à utiliser et qu'il cause moins de problèmes d'entretien du matériel de pompage et des appareils de mesure (White, 1999). L'hypochlorite de calcium est le plus couramment utilisé pour désinfecter les approvisionnements d'eau potable des collectivités rurales et des petites agglomérations (OMS, 1997) et assainir l'eau des piscines (CCHST, 2004a; Wojtowicz, 2004).

IV.2- Chimie du chlore

Dans l'eau, le chlore libre se trouve sous trois formes chimiques à l'équilibre: (Cl_2), l'acide hypochloreux (HOCl) et l'ion hypochlorite (ClO^-). Les réactions d'équilibres de base sont:



La valeur de la constante d'équilibre K_{Cl_2} varie de $1,3 \times 10^{-4}$ à $5,1 \times 10^{-4}$ pour des températures comprises entre 0 et 25 °C (Wang et Margerum, 1994). La valeur de la constante d'acidité $K_{\text{aHOCl/ClO}^-}$ rapportée dans la littérature varie de $1,5 \times 10^{-8}$ ($\text{p}K_{\text{aHOCl/ClO}^-}$, 0°C = 7,82) à $2,9 \times 10^{-8}$ ($\text{p}K_{\text{aHOCl/ClO}^-}$, 25°C = 7,54) entre 0 et 25 °C (Morris, 1978). La proportion des deux composés (HOCl et ClO^-) dépend essentiellement de la valeur du pH de l'eau, comme l'indiquent les courbes de la figure I-8.

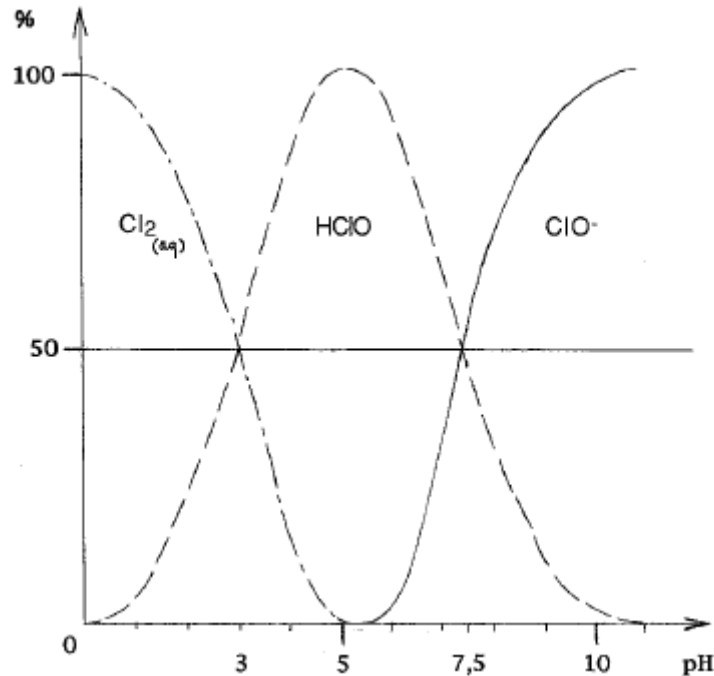


Fig.I-8 : Distribution des principales formes du chlore en solution en fonction du pH

- à $\text{pH} < 2$ le chlore est sous forme moléculaire Cl_2 dissoute
- à $2 < \text{pH} < 5$ le chlore se dismute selon la réaction 1 et un équilibre se crée entre la forme Cl_2 et HOCl
- à $5 < \text{pH} < 9$ l'acide hypochloreux HOCl se déprotonne selon la réaction 2.
- à $\text{pH} > 9$ le chlore se trouve principalement sous la forme ClO^- .

IV.3- Terminologie

Cette partie définit quelques termes pertinents concernant le chlore :

-Le chlore actif représente la forme active, efficace vis à vis des bactéries, virus et algues. Il est composé des formes HOCl (acide hypochloreux) et Cl_2 (chlore moléculaire dissous), cette dernière étant quantitativement négligeable pour des pH supérieurs à 3.

-Le chlore potentiel est la forme ClO^- ou ion hypochlorite susceptible de redevenir actif en libérant du chlore actif (acide hypochloreux) en fonction du pH.

-Le chlore libre est constitué par la somme chlore actif + chlore potentiel.

-Le chlore combiné représente essentiellement les chloramines (NH_2Cl , NHCl_2 , NCl_3), mais aussi certains organochlorés (association de chlore avec la matière organique).

-Le chlore total est l'ensemble du chlore libre et du chlore combiné.

IV.4- Application au traitement de l'eau potable

Les sources d'eau potable peuvent être contaminées par divers organismes pathogènes, notamment les virus entériques, les bactéries et les protozoaires, qui peuvent engendrer des maladies d'origine hydrique (White, 1999). Le chlore peut être utilisé tant dans la désinfection primaire que dans la désinfection secondaire. La chloration de l'eau potable a pour but de la désinfecter par la destruction ou l'inactivation des organismes pathogènes présents (Connell, 1996).

- Désinfection primaire

La désinfection primaire consiste à utiliser un désinfectant dans une usine de traitement de l'eau potable dans le but premier d'inactiver les pathogènes microbiens. Il est possible de prédire l'efficacité d'une désinfection au chlore d'après la concentration résiduelle de chlore libre, la température, le pH et le temps de contact. Cette relation est communément appelée le critère Ct et les fournisseurs publics d'eau potable s'en servent pour assurer l'inactivation adéquate des organismes pendant la désinfection. Le Ct correspond à la concentration résiduelle (C) de désinfectant, en mg.L^{-1} , mesurée à la sortie du bassin de chloration, multipliée par le temps de contact (t) avec le désinfectant, en minutes. La valeur Ct requise pour parvenir à l'inactivation nécessaire varie selon le microorganisme ciblé, le pH et la température.

- Désinfection secondaire

L'eau traitée peut subir une désinfection secondaire au moment où elle quitte l'usine de traitement ou à des points de rechloration répartis sur l'ensemble du réseau de distribution. Cette désinfection sert à introduire et à maintenir une concentration résiduelle de chlore dans le réseau de distribution de l'eau potable pour limiter la croissance des biofilms dans le réseau de distribution et éviter les problèmes de reviviscences bactériennes.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), dans les régions qui présentent peu de risques de choléra ou d'éclotions, une concentration résiduelle de chlore libre de 0,2 à 0,5 mg.L⁻¹ doit être maintenue en tous points du réseau (OMS, 1997). En général, nous considérons une concentration résiduelle de chlore libre de 0,2 mg.L⁻¹ comme la concentration minimale pour empêcher la recroissance bactérienne dans le réseau de distribution (LeChevallier, 1996).

IV.5 - Le dioxyde de chlore (ClO₂)

Bien que le dioxyde de chlore (ClO₂) fasse partie des désinfectants chlorés, sa chimie est radicalement différente du dichlore. L'atome de chlore n'est pas dans le même environnement chimique, ceci entraîne donc un comportement chimique différent. Actuellement, en Amérique du Nord, le ClO₂ est principalement utilisé comme désinfectant primaire pour les eaux de surface avec des problèmes d'odeur et de goût. C'est un biocide efficace à des concentrations faibles (< 0,1 mg.L⁻¹) et pour une large gamme de pH ce qui élimine pratiquement la formation de composés organiques chlorés, qui sont suspectés d'augmenter les risques de cancer. ClO₂ est généré sur site, ce qui élimine le besoin d'un site de stockage de chlore et/ou son transport.

IV.6- Réactivité du chlore avec les composés inorganiques et organiques

Outre son effet désinfectant, le chlore exerce un effet oxydant sur les composés inorganiques, les composés organiques naturels et les polluants organiques présents dans l'eau à traiter. Ces réactions peuvent aboutir à la formation de sous produits chlorés de désinfection. Les types et structures de ces sous produits sont complexes et varient en fonction de la qualité de l'eau et des conditions de traitement (PISC, 2000).

Les sous produits le plus souvent retrouvés dans les eaux chlorées sont les trihalométhanes (THM) et les acides haloacétiques (AHA). Les concentrations élevées de ces sous produits peuvent avoir des effets nocifs sur la santé (OMS, 1995; EPA, 1999a; Santé Canada, 2000; PISC, 2000).

Pour la plupart des composés organiques ou minéraux, la cinétique de dégradation par le chlore est d'ordre 2 (Deborde et von Gunten, 2008). De point de vue réactionnel, l'acide hypochloreux (HOCl) présente un pouvoir oxydant ($E^{\circ} = 1,494 \text{ V}$) et sa structure moléculaire est caractérisée par la polarisation de la liaison Cl-O dans le sens $\text{Cl}^{\delta+} \rightarrow \delta\text{-OH}$. Trois principaux modes d'action sur les molécules organiques sont donc envisageables:

- des réactions d'oxydation sur les fonctions réductrices,
- des réactions d'addition sur les liaisons insaturées,
- des réactions de substitution électrophile (Doré, 1989).

Pour les composés aromatiques, en plus des réactions spécifiques de certaines fonctions greffées sur les cycles, les réactions les plus caractéristiques de la chloration sont les réactions de substitution électrophile. Ainsi, l'action du chlore sur les composés phénoliques (fig.I-9) se fait très majoritairement par réaction de substitution électrophile en position 2, 4 et 6 du noyau aromatique. Tout d'abord, le phénol est chloré en position 2 et 4. Puis, le 2-chlorophénol est chloré pour former du 2,4- ou 2,6-dichlorophénol alors que le 4-chlorophénol produit du 2,4-dichlorophénol. Enfin, l'ensemble des composés chlorés ainsi obtenus forme du 2,4,6-trichlorophénol qui, à son tour, pourra réagir avec le chlore pour former des composés d'oxydation non phénoliques (De La Mare, 1974 ; Burtshell et al, 1959).

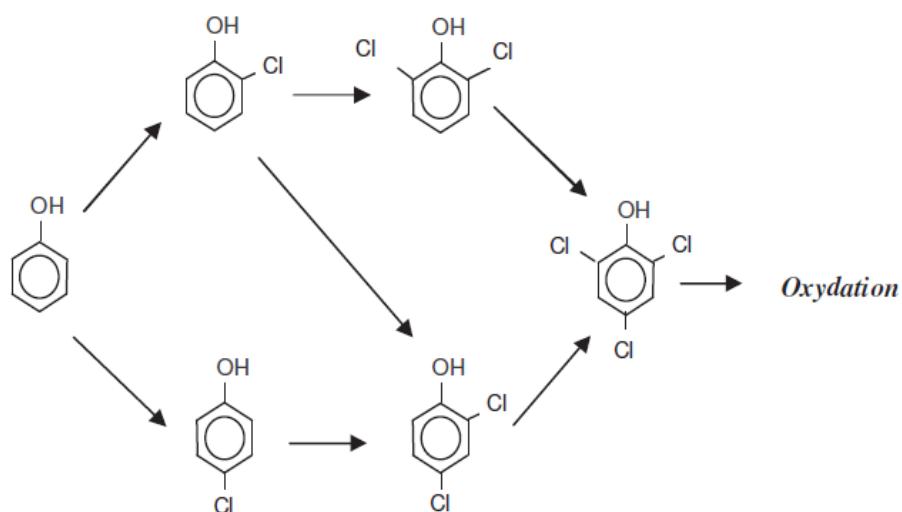


Figure I-9 : Chloration du phénol (Burtshell et al, 1959).

Dans le cas des amines aliphatiques, une réaction rapide avec le chlore aboutissant à la formation de chloramine a été rapportée. Cette réaction proviendrait d'une attaque électrophile initiale du chlore sur l'atome d'azote (Abia et al, 1998) de la fonction amine.

chloro-SMX pour un taux de chloration $[\text{HOCl}]_0/[\text{SMX}]_0 < 1,0$. Or en présence d'excès de chlore, une formation de N,N dichloro-SMX favorise le clivage de SMX pour obtenir le NCBQ, 3-amino-5-methylisoxazole (AMI) et SO_2 .

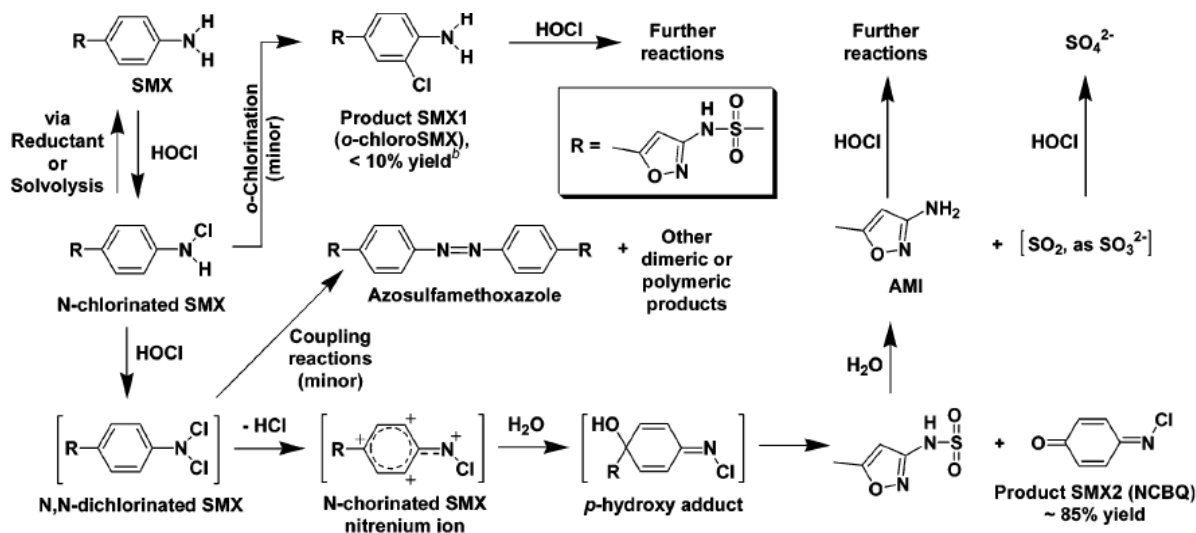


Fig.I-11 : Mécanisme réactionnel proposé pour la réaction de SMX avec le chlore libre (Dodd et Ching-Huahuang, 2004).

La chloration de sulfaméthazine dans une matrice eau potable (pH non contrôlé) a été étudié par Melton et Brown (2012), avec $[\text{SMT}]_0 = 10 \text{ mg.L}^{-1}$ et $[\text{HOCl}]_0 = 2 \text{ mg.L}^{-1}$. La valeur du temps de demi-vie est $5,3 \times 10^4 \text{ min}$ (~ 37 jours). Un seul sous-produit (4-amino-(5-chloro-4,6-diméthyl-2-pyrimidinyl)-benzènesulfonamide) a été détecté par spectrométrie de masse (fig.I-12). Melton et Brown ont proposé, en se référant à la littérature, que le couplage de N-acétylsulfanilyle chlorure avec l'amine dans la partie pyrimidine de SMT suivi d'une hydroxylation amène au sous produit proposé.

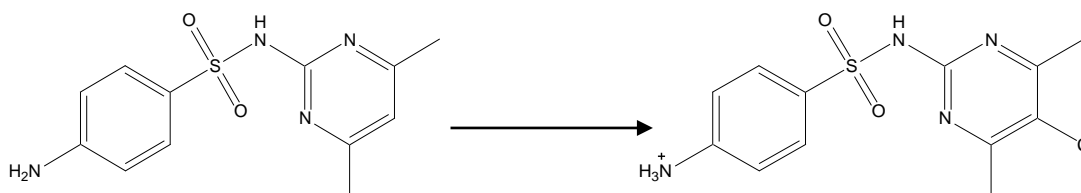


Fig.I-12: Structure proposée de sous produit de chloration de SMT (m/z 313) (Melton et Brown, 2012).

Une autre étude a porté sur la chloration et la mono-chloramination de 7 sulfonamides : Sulfaméthazine, sulfadiméthoxine, sulfamérazine, sulfaméthizole, sulfaméthoxazole et

sulfathiozole à différents pH. Une dégradation de 88 % a été mise en évidence avec le chlore libre (1 mg.L^{-1}) après 2h de réaction. Il a été signalé que la chloramine (3 mg.L^{-1}) est moins efficace que le chlore libre sous les conditions ordinaires de traitement de l'eau potable (pH, température et concentrations de chlore), avec une dégradation des sulfonamides sélectionnés, de 35, 10 et 0 % à pH 6,1, 7,6 et 9,1, respectivement. Le tableau I-10 montre l'effet de pH sur l'élimination des sulfonamides par le chlore (Chamberlain et Adams, 2006).

Tableau I-10 : Constantes cinétiques d'ordre 1 de chloration de sulfonamides à différents pH (Chamberlain et Adams, 2006).

	pH 6,1	pH 7,6	pH 9,1
	k(s⁻¹)	k(s⁻¹)	k(s⁻¹)
Sulfadiméthoxine	35×10^{-3}	$19,8 \times 10^{-3}$	$1,1 \times 10^{-3}$
Sulfathiozole	$1,1 \times 10^{-3}$	$6,0 \times 10^{-3}$	$0,5 \times 10^{-3}$
Sulfaméthazine	$0,36 \times 10^{-3}$	$1,0 \times 10^{-3}$	$0,27 \times 10^{-3}$
Sulfamérazine	$0,4 \times 10^{-3}$	$1,0 \times 10^{-3}$	$0,14 \times 10^{-3}$
Sulfaméthoxazole	$1,3 \times 10^{-3}$	$1,0 \times 10^{-3}$	$0,11 \times 10^{-3}$
Sulfaméthizole	$0,25 \times 10^{-3}$	$0,35 \times 10^{-3}$	$0,1 \times 10^{-3}$

Aucune étude concernant la chloration de sulfaméthoxyridazine n'a été trouvée dans la littérature.

IV.6.2- Oxydation des antidépresseurs par le chlore

Quelques études se sont intéressées à l'oxydation des antidépresseurs tels que la fluoxétine et la nortriptyline. Bedner et MacCrehan (2006) ont réalisé la chloration de fluoxétine dans une eau usée ($[\text{Fluoxétine}]_0 = 10 \text{ } \mu\text{mol.L}^{-1}$; $[\text{Chlore libre}]/[\text{Fluoxétine}] = 5,7$). Ce composé réagit rapidement avec le chlore libre pour former une N-chloramine. La réactivité de ce produit vis-à-vis de l'ion sulfite qui est utilisé pour stopper la chloration a été étudiée. Après 2 min de réaction avec le sulfite la N-chloramine persiste dans la solution, cependant pour des temps plus longs, elle est convertie et redonne le composé parent.

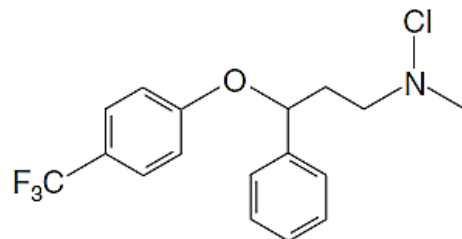


Fig.I-13: *N*-chlorofluoxetine

L'oxydation de nortriptyline par le chlore libre a été évaluée par Acero et al, en 2013 à différents pH (Fig.I-14) et dans différentes matrices d'eau. La constante de vitesse de deuxième ordre a été évaluée à $0,4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ à pH 7.

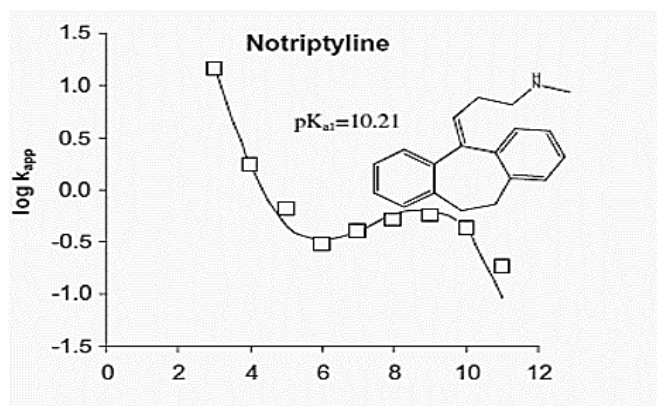


Fig. I-13: Effet du pH sur la cinétique de chloration de nortriptyline (Acero et al, 2013)

La figure I-14 montre que la vitesse de dégradation de la nortriptyline augmente à partir de pH 6 pour atteindre un maximum à pH 9 et diminue de nouveau à pH >10. Selon Acero et al, cette variation est due à la déprotonation du produit pharmaceutique (PH_2^+ et PH) et du chlore (HOCl et ClO^-) dont les proportions varient avec le pH. A pH > 9,0, la déprotonation de la nortriptyline ainsi que la présence de ClO^- comme forme majoritaire diminuent la vitesse de dégradation de ce produit.

Il n'existe pas d'étude dans la littérature concernant l'oxydation de clomipramine par le chlore. D'autre part, l'oxydation d'amitriptyline par le dioxyde de chlore (ClO_2) a été suivie par Hey et al, en 2012, dans deux matrices différentes d'eau usée en présence de 55 produits pharmaceutiques y compris sept autres antidépresseurs. A différentes doses de ClO_2 (0-20 mg.L^{-1}), l'amitriptyline est classé comme un composé faiblement dégradé dans les deux matrices d'eau.

IV.6.3- Oxydation de carbamazépine par le chlore

Comme nous avons déjà mentionné, il existe peu d'études concernant la chloration des antidépresseurs et presque pas d'études détaillées sur les mécanismes réactionnels de formation de leurs sous produits de chloration. Dans cette partie, nous abordons l'étude de chloration de carbamazépine qui est un anti-épileptique. La structure de ce composé est similaire à celle des antidépresseurs choisis dans notre travail. L'étude réalisée par Soufan et al (2013) a montré que la dégradation de carbamazépine par le chlore à pH 5 et 7 est d'ordre 3 (ordre 2 par rapport au chlore) alors qu'elle est d'ordre 2 à pH 9 (T= 20°). Pour expliquer l'ordre 2 de la réaction par rapport au chlore à pH < 8, Soufan et al, ont proposés deux hypothèses : réaction réversible en 1ère étape (par formation d'une chloramide par exemple) et participation de l'hémioxyde de chlore. Les réactions élémentaires ainsi que les constantes cinétiques calculées sont présentées dans le tableau I-11.

Tableau I-11: Constantes de vitesse calculées et réactions élémentaires de chloration de carbamazépine ($[CBZ]_0 = 10 \mu M$; $[HOCl]_0 = 1190 \mu M$)(Soufan et al, 2013).

Réactions élémentaires	Constantes de vitesse ($M^{-1} S^{-1}$)	
	Hypothèse I	Hypothèse II
$Cl_2 + CBZ$	$6,7 (\pm 0,6) \times 10^4$	$6,7 (\pm 0,6) \times 10^4$
$Cl_2O + CBZ$	$2,7 (\pm 0,2) \times 10^4$	$2,7 (\pm 0,2) \times 10^4$
$HOCl + CBZ$	$< 1,0 \times 10^{-4}$	$< 1,0 \times 10^{-4}$
$ClO^- + CBZ$	$2,7 (\pm 0,4) \times 10^{-2}$	
$HOCl + CBZ^-$		$1,8 \times 10^{-4}$

Six produits de dégradation par le chlore (dont l'hydroxy-carbamazépine (P V), la carbamazépine époxyde (III), et des dérivés diols (P I et P II), chloroalcool (P IV) et chloramide de la carbamazépine (PVI) ont été mis en évidence (fig.I-15). Deux d'entre eux, sont des dérivés chlorés de CBZ.

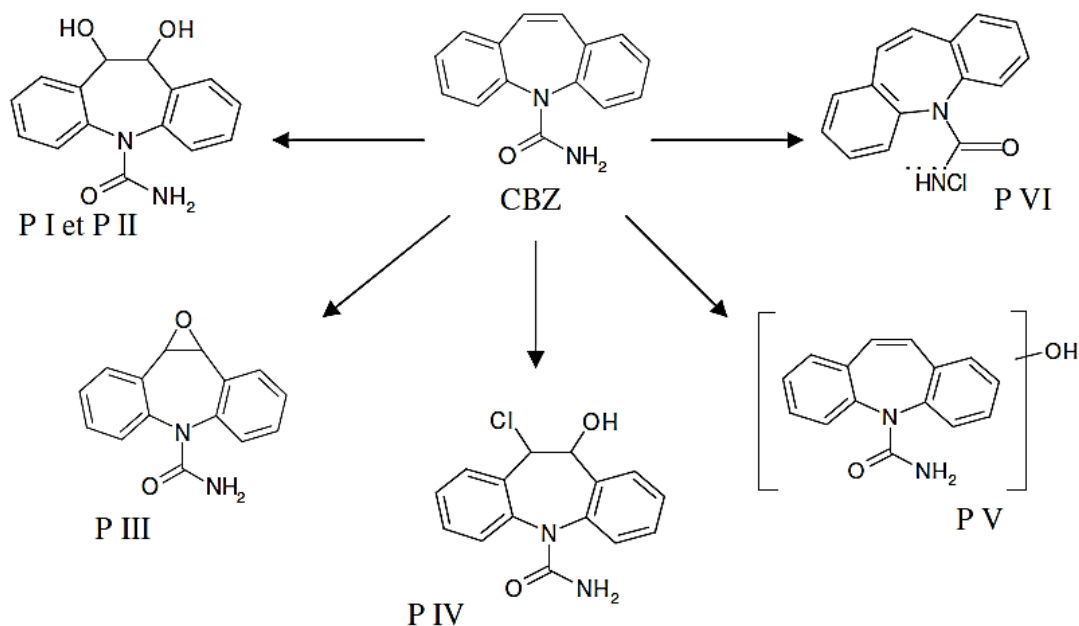


Fig. I-15 : Structures chimiques proposées pour les sous produits formés lors de la chloration de CBZ (Soufan et al, 2013).

La chloramide (P VI) formée principalement (et uniquement) en milieu basique est probablement due à l'attaque lente de l'ion hypochlorite sur l'azote de la fonction amide. Le produit P IV pourrait être la conséquence d'une addition électrophile de HOCl (ou Cl₂) sur la liaison C10-C11, suivie d'une hydrolyse. Les mécanismes réactionnels de formation des autres produits identifiés (P I, P II, P V) n'ont pas été expliqués par Soufan et al.

V- Conclusions

Tous les composés sélectionnés sont susceptibles de subir de réactions de photolyse avec des rendements quantiques variables en fonction de leurs structures et de leur capacité à absorber des rayons lumineux. A notre connaissance, la dégradation photochimique de la clomipramine n'a pas été étudiée dans la littérature.

Les constantes cinétiques de dégradation de SMT et SMP, par irradiation polychromatique, sont respectivement égales à 18×10^{-3} et $52 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$. Par UV, les constantes cinétiques de dégradation de SMT sont de l'ordre de 10^{-3} à pH 3,6 et 7,8 et celles d'AMT sont de l'ordre 10^{-1} à pH compris entre 3 et 11. L'étude bibliographique a montré que le POA (UV/H₂O₂) est un processus efficace pour la dégradation de SMT et AMT. Les constantes de vitesse sont de l'ordre

de $10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$. La dégradation de SMP et CMP par UV/H₂O₂ n'a pas été rapportée dans la littérature.

Les composés sélectionnés sont plus ou moins dégradables par le chlore. Une dégradation très lente de SMT a été rapportée dans l'étude bibliographique avec un temps de demi-vie de $5,3 \times 10^4$ min. Or une autre étude a rapporté une dégradation plus rapide avec une constante cinétique d'ordre 10^{-3} à pH compris entre 6,1 et 9,1. D'autre part, un seul travail a fait état de l'oxydation de l'AMT par ClO₂. Une faible dégradation d'AMT a été montrée dans cette étude. Aucune étude de chloration de SMP et CMP n'a été abordée dans la littérature.

Très peu d'études ont rapportés les identifications et les mécanismes réactionnels de produits de dégradation des composés sélectionnés. Or, les mécanismes proposés pour des molécules de la même famille ou de similarité structurale permettront une meilleure compréhension de ceux mis en jeu dans notre travail.

D'autres procédés sont utilisés pour l'élimination de ces composés dans l'eau. Par exemple l'ozonation et l'UV/persulfate apparaissent comme des voies efficaces d'élimination de SMT et SMP et la dégradation de SMT par le procédé photo-Fenton aboutit à des photoproduits plus toxiques que la molécule mère.

CHAPITRE II :
MATERIELS ET METHODES

I- Réactifs et solutions

L'eau utilisée pour la préparation des solutions est produite par un système Millipore fournissant une eau purifiée (EUP) dont la résistivité est de 18 M Ω .cm et dont la teneur en carbone organique dissous est inférieure à 0,1 mg.L⁻¹.

Le peroxyde d'hydrogène (solution aqueuse à 30 %) a été fourni par Sigma-Aldrich. Les solutions diluées ont été préparées dans l'eau purifiée. Les autres réactifs (DPD, thiosulfate, Iodure de potassium....) sont fournis par Sigma-Aldrich, Fluka et Prolabo.

Concernant les produits pharmaceutiques, fournis par Sigma-Aldrich, (pureté > 98 %), ils sont tous solubles dans l'eau pour des concentrations de solutions mères comprises entre 100 et 250 mg.L⁻¹ préparées dans l'eau purifiée.

Pour les expériences de chloration, des solutions mères de chlore à 10 mmol.L⁻¹ ont été obtenues par dilution dans l'eau purifiée d'une solution commerciale d'eau de javel. Avant chaque utilisation, un dosage par iodométrie a été effectué.

II- Dispositifs expérimentaux

II.1- Réacteurs photochimiques

II.1.1- Irradiation en lumière monochromatique ($\lambda = 254 \text{ nm}$)

Les expériences à 254 nm ont été effectuées dans un réacteur cylindrique (figure II-1) en verre borosilicatée, entouré d'un papier en aluminium. La lampe utilisée est à vapeur de mercure basse pression, d'une puissance électrique de 6 W, placée dans une gaine en quartz et immergée en position axiale dans le réacteur. La lampe est allumée 30 min avant son introduction dans le réacteur. La solution est mise sous agitation permanente pour assurer son homogénéité dans le réacteur.



Fig.II-1 : Schéma du réacteur cylindrique : Diamètre interne ($d= 7\text{cm}$), Volume ($V = 2\text{ L}$).

II.1.2- Irradiation en lumière polychromatique ($290 < \lambda < 750\text{ nm}$)

Pour l'irradiation en lumière polychromatique, l'appareil utilisé est un simulateur solaire appelé Suntest (Suntest CPS, Atlas), permettant de reproduire le spectre d'émission solaire et donc de reproduire les réactions possibles dans le milieu naturel (figure II-2). La source est une lampe à arc au xénon couplée à un filtre spécifique afin d'éliminer les rayons dont les longueurs d'onde sont inférieurs à 290 nm. Les solutions sont placées dans des flacons en verre, d'une contenance d'environ 15 mL. Ceux-ci sont introduits dans le réacteur, de préférence vers le milieu de la chambre d'irradiation pour minimiser les biais dus à l'hétérogénéité du rayonnement. La puissance du Suntest utilisée était $250\text{W}\cdot\text{m}^{-2}$.



Fig.II-2 : Photo du simulateur solaire (Suntest CPS, Atlas).

D'après la superposition des spectres d'émission du Suntest et du rayonnement solaire enregistré par un radiomètre SB2000+ (Ocean Optics) couplé à une fibre QP400-2-SR-BX (Figure II-3), on voit que le simulateur utilisé a un spectre d'émission continu de 400 à 600 nm. La distribution spectrale est très semblable à celle de la lumière solaire naturelle dans les régions UV visible du spectre.

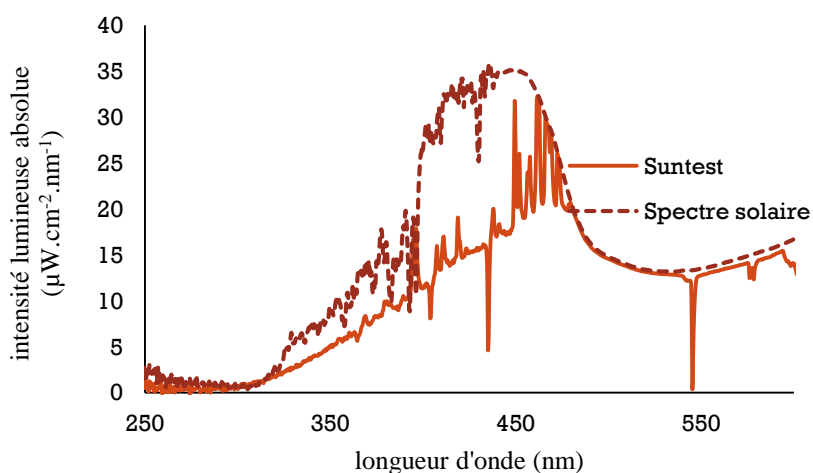


Fig.II-3 : Spectre d'émission du simulateur solaire (Suntest CPS, Atlas) comparé au spectre d'émission de la lumière solaire au mois de mai à Périgueux-France.

II.2- Dispositifs utilisés en chloration

Les expériences de chloration sont réalisées à 25 °C dans des béchers de 500 et 100 mL pour les études cinétiques et les études concernant les sous produits, respectivement. La solution était sous agitation permanente grâce à un barreau aimanté.

III- Protocoles expérimentaux

III.1- Etude cinétique

III.1.1- Photolyse et procédé combiné UV/ H₂O₂

Pour l'ensemble des composés, les expériences de cinétique sont réalisées à pH 6,1. Les conditions de concentrations étaient telles que la densité optique de la solution soit < 0,02 (conditions de faible absorption de la lumière).

La photolyse des produits pharmaceutiques est réalisée d'abord sous irradiation polychromatique dans un simulateur solaire. Les constantes cinétiques de premier ordre ainsi que les temps de demi-vies des composés ont été calculées.

Sous photolyse monochromatique dans le réacteur annulaire, la valeur du flux photonique incident est déterminée régulièrement par actinométrie chimique suivant la méthode décrite par Nicole et al, (1990) utilisant le peroxyde d'hydrogène comme actinomètre (fig II-4). La solution présente une densité optique inférieure à 0,02, tout comme les solutions de contaminants qui seront étudiées par la suite. Le rendement quantique de photolyse du peroxyde d'hydrogène à 254 nm est égal à 1. Cette expérience réalisée sur une durée de 30 min a conduit à la valeur $I_0 = 1,6 \times 10^{-6} \text{ E L}^{-1}\text{s}^{-1}$.

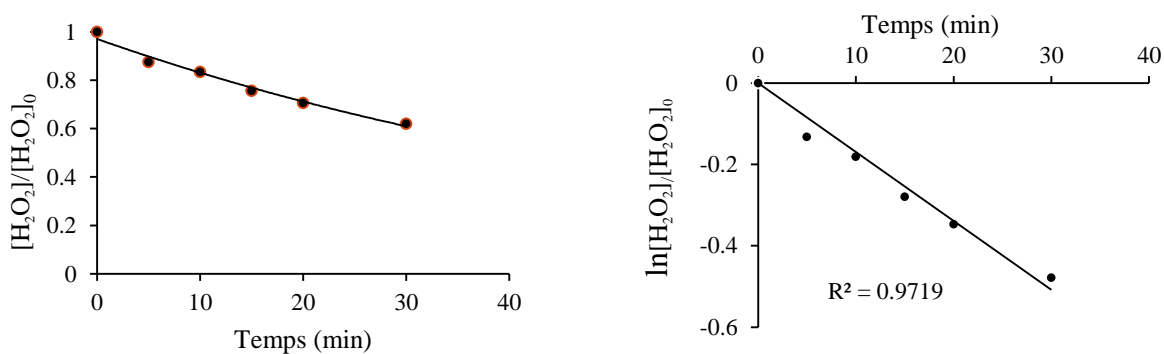


Fig.II-4 : Actinométrie : photodégradation de H₂O₂ à 254 nm dans EUP, [H₂O₂]₀ = 0,3 mmol.L⁻¹.

Les constantes de vitesse apparentes sont déterminées à partir de la cinétique de photolyse de chaque composé. Cette grandeur permet de calculer le temps de demi-vie du composé et le rendement quantique qui traduit l'efficacité de la réaction photochimique.

La disparition d'un composé P sous irradiation monochromatique ($\lambda = 254 \text{ nm}$) peut être désignée par :



Puisque $\epsilon_p \ell [P] < 0,02$ alors la vitesse de photolyse de P peut être simplifiée de (2) à (3) par :

$$-\frac{d[P]}{dt} = \phi_p I_{a,p} = \phi_p I_0 (1 - 10^{-\epsilon_p [P] \ell}) \quad (2)$$

$$-\frac{d[P]}{dt} = 2,303 \phi_p I_0 \epsilon_p [P] \ell \quad (3)$$

Où ϕ_p est le rendement quantique (mol einstein^{-1}) de photolyse en lumière monochromatique ($\lambda = 254 \text{ nm}$), I_a est le flux photonique absorbé ($\text{einstein L}^{-1} \text{ s}^{-1}$), I_0 est le flux photonique incident ($\text{einstein L}^{-1} \text{ s}^{-1}$), ϵ_p est le coefficient d'absorption molaire, $[P]$ et ℓ sont la concentration du produit et la longueur du trajet optique respectivement. L'équation 3 peut s'écrire aussi pour le peroxyde d'hydrogène comme actinomètre. Après division, on obtient l'équation 4 :

$$\phi_p = \frac{\phi_{H_2O_2} \times \epsilon_{H_2O_2}}{\epsilon_p} \times \frac{\Delta(\ln[P]_0 / \ln[P]_t) / \Delta t}{\Delta(\ln[H_2O_2]_0 / \ln[H_2O_2]_t) / \Delta t} \quad (4).$$

Le rendement quantique du composé est calculé en appliquant l'équation 4.

Les expériences d'oxydation avancée (H_2O_2/UV) sont réalisées avec quatre concentrations initiales de H_2O_2 (0,2 ; 0,1 ; 0,08 et 0,05 mol.L^{-1}) et avec des concentrations initiales en composé comprises entre 0,3 et 0,5 $\mu\text{mol.L}^{-1}$). L'oxydation des composés pharmaceutiques par ce procédé résulte de l'action des radicaux hydroxyles, issus de la photolyse du peroxyde d'hydrogène, mais peut résulter aussi de la photolyse directe par les rayonnements UV.

Alors, pour déterminer la constante de réaction k_{HO^\bullet} d'un composé il faut travailler dans des conditions telles que la photolyse directe de ce composé soit négligeable. Ces conditions portent sur le choix d'une concentration en H_2O_2 telle que les photons sont très majoritairement absorbés par H_2O_2 par rapport au composé.

$$\frac{\epsilon_{H_2O_2} \times [H_2O_2]}{\epsilon_p [P]} > 0,95 \quad (5)$$

La vitesse de production de $[HO^\bullet]$ est alors :

$$-\frac{d[HO\cdot]}{dt} = -2 \frac{d[H_2O_2]}{dt} \quad (6)$$

Dans le cas où $\epsilon_{H_2O_2} \ell [H_2O_2] > 2$ (c'est à dire transmittance $10^{-\epsilon \ell c} < 1 \%$), il est alors vérifié que la vitesse de photodégradation directe du composé P est négligeable par rapport à la vitesse de dégradation par les radicaux $HO\cdot$. La dégradation ne résulte que de l'action des radicaux $HO\cdot$

$$-\frac{d[P]}{dt} = k_{HO\cdot/P} [HO\cdot][P] \quad (7)$$

La concentration de H_2O_2 doit être choisie telle que la consommation des radicaux $HO\cdot$ par H_2O_2 doit être grande par rapport à la consommation par le composé P ($k_{H_2O_2}[H_2O_2] \gg \gg \gg k_P[P]$). La vitesse de consommation des radicaux $HO\cdot$ est alors :

$$-\frac{d[HO\cdot]}{dt} = k_{H_2O_2}[H_2O_2][HO\cdot] + k_{HO\cdot/P}[P][HO\cdot] \quad (8)$$

$$-\frac{d[HO\cdot]}{dt} \approx k_{H_2O_2}[H_2O_2][HO\cdot] \quad (9)$$

Dans ces conditions, l'hypothèse de l'état stationnaire appliquée aux radicaux $HO\cdot$, vitesse de consommation = vitesse de production, nous donne une expression de la concentration en radicaux $HO\cdot$:

$$[HO\cdot] = \frac{2 \phi^{pri} \times I_{a,H_2O_2}}{k_{H_2O_2}[H_2O_2]} \quad (10)$$

Où ϕ^{pri} est le rendement quantique initial de disparition de H_2O_2 , il est égal à 0,5 et I_a est le flux photonique absorbé par H_2O_2 .

On vérifie que $[H_2O_2]_t/[H_2O_2]_0 > 0,98$ durant l'expérience.

On effectue un test en absence de la lumière pour s'assurer que l'oxydation de notre produit par le peroxyde d'hydrogène est négligeable ($< 5 \%$) durant la réaction.

A partir des équations 7 et 10, on peut aboutir à l'équation 11 :

$$-\ln \frac{[P]}{[P]_0} = \frac{k_p \times 2 \phi^{pri} \times I_0}{k_{H_2O_2}[H_2O_2]_0} t = A t \quad (11)$$

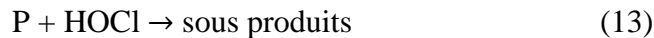
$$\text{Avec } A = \frac{k_p \times 2\phi^{pri} \times I_0}{k_{H_2O_2}} \frac{1}{[H_2O_2]_0} \quad (12)$$

La pente (A) de la droite $\ln \frac{[P]_t}{[P]} = f(t)$ conduit à la constante de vitesse apparente d'ordre un (k_{app}), Puis à partir de la droite qui représente A en fonction de $1/[H_2O_2]_0$ on peut calculer la constante de vitesse d'ordre 2, k_p .

III.1.2- Chloration

Les cinétiques de chloration ont été effectuées à pH 7,2 en tampon phosphate (1mM). Deux expériences de chloration de sulfaméthazine ont été réalisés à pH 3 et 9 en présence d'un tampon phosphate aussi. Dans ces conditions, aucune variation du pH n'a été observée durant le temps de réaction. Ces cinétiques ont été réalisées selon la méthode de dégénérescence d'ordre en présence d'un excès de chlore par rapport au composé P étudié ($[chlore\ libre]_0 \geq 10 [P]_0$). Les concentrations de chlore utilisées sont comprises entre 0,5 et 2,0 mg.L⁻¹ (6,7 et 27 μM).

La réaction globale de chloration peut s'écrire :



En supposant que la vitesse de dégradation du composé P suit une loi cinétique d'ordre 2, on peut écrire la relation suivante :

$$v = -\frac{d[P]}{dt} = k_{HOCl/P} [P][HOCl]_t \quad (14)$$

Et, comme $[HOCl]_t = [HOCl]_0$

$$v = -\frac{d[P]}{dt} = k_{obs} [P] \quad (15)$$

La forme intégrée nous donne

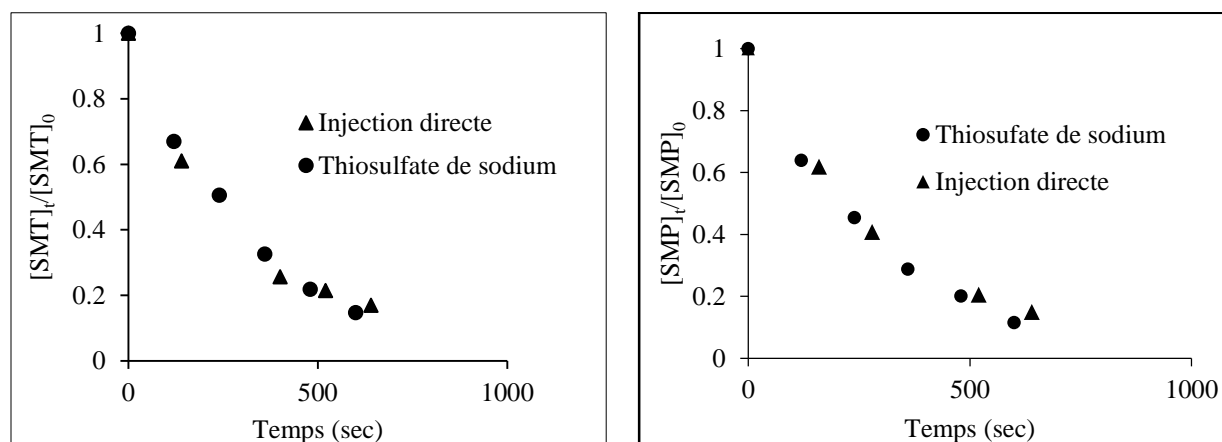
$$\ln \frac{[P]_t}{[P]_0} = -k_{obs}t \quad (16)$$

$$\text{Avec } k_{HOCl/P} = k_{obs}/[HOCl]_0 \quad (17)$$

k_{obs} : constante cinétique de premier ordre

Les expériences de cinétique ont été conduites dans un bécher en pyrex de 500 mL, recouvert par un papier d'aluminium. La réaction démarre par ajout dans le milieu réactionnel contenant le

composé pharmaceutique ($0,3 < [P]_0 < 0,5 \mu\text{M}$) d'un volume V de chlore ($6,7 < [\text{HOCl}]_0 < 27 \mu\text{M}$). A chaque intervalle du temps, un prélèvement de 1 mL a été effectué et introduit dans un vial de 2 mL de volume contenant un excès de thiosulfate de sodium ($[\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3] = 1\text{mM}$; $V_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3} = 100 \mu\text{L}$) pour les expériences concernant les deux antibiotiques, et un excès d'acide ascorbique (même volume et concentration) pour les expériences concernant les psychotropes. Une mesure de la concentration du composé étudié en fonction du temps a été réalisée par CLHP. Le dosage de chlore effectué durant la réaction a montré que sa consommation est négligeable ($< 5,0 \%$). Pour s'assurer que les réducteurs utilisés (thiosulfate et acide ascorbique) sont en excès, un test est réalisé en injectant en CLHP la solution contenant le composé pharmaceutique et le réducteur avant et après ajout de chlore (Figure II-5). Aucun changement de l'intensité du pic chromatographique n'a été révélé, ce qui montre qu'aucune dégradation du composé par le chlore n'a eu lieu en présence de thiosulfate ou d'acide ascorbique. D'autre part, des expériences de cinétique ont été réalisées sans ajouter les réducteurs pour s'assurer qu'il n'y a pas interférence de leur emploi sur la cinétique de réaction. Dans ce cas, on considère que la réaction de chloration est arrêtée suite à l'arrivée de l'échantillon sur la colonne chromatographique. Les résultats obtenus en injection directe ont été comparés avec les résultats obtenus en présence du réducteur.



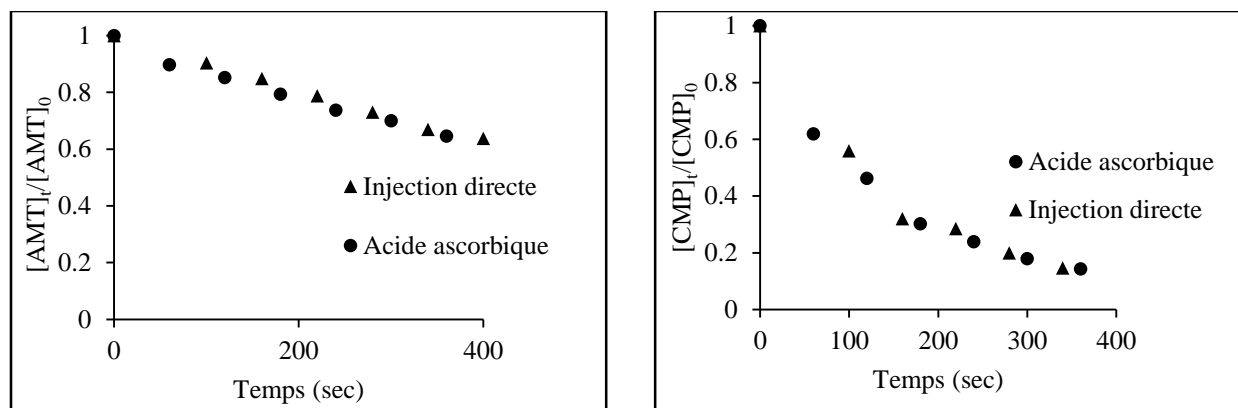


Fig.II-5: Comparaison entre la cinétique de chloration de AMT et CMP stoppée par l'acide ascorbique et celle réalisée par injection directe.

De façon à s'assurer que la cinétique de réaction est bien d'ordre 2, dépendante de la concentration en oxydant, des expériences de chloration ont été réalisées à différentes concentrations de chlore pour chaque composé.

III.2- Etude de produits de dégradation

Un suivi des photoproduits a été effectué durant les irradiations monochromatiques ($\lambda = 254$ nm) dans le réacteur annulaire, par CLHP/UV. Les concentrations initiales des composés pharmaceutiques diffèrent d'un composé à l'autre. Ces concentrations sont optimisées de façon à pouvoir détecter et suivre l'évolution des photoproduits durant la dégradation du composé.

Pour les expériences de chloration, les études de produits de dégradation ont été réalisées dans un bécher en pyrex de 100 mL à pH 7,2. L'optimisation de concentrations de composés pharmaceutiques et de chlore ajouté se fait de la même manière que dans les expériences de photolyse.

La mesure de l'évolution de sous produits ainsi que l'identification de leurs structures ont été réalisées par CLHP/MS/MS en utilisant trois modes d'analyse : SIM-SCAN, pertes de neutres et identification de l'ion précurseur. Le deuxième et le troisième modes aident dans l'identification des transitions, ce qui facilite la proposition de structures de sous produits de dégradation. L'identification est réalisée en mode d'ionisation ESI positive à cause d'absence ou de faible réponse en ESI négative. Tous les sous produits avaient des abondances représentatives dans le chromatogramme de la solution analysée après un temps de contact qui diffère d'un composé à un

autre de façon à avoir tous les photoproduits présents dans la solution choisie pour les expériences de CID en MS/MS pour l'identification structurale des métabolites.

III.3- Etude cinétique dans les eaux réelles

III.3.1- Photolyse

Pour comprendre le processus photochimique que subit chaque composé pharmaceutique dans le milieu naturel, et pour étudier l'effet des composés inorganiques et organiques naturels sur la dégradation de ces composés, des études cinétiques ont été effectuées dans l'eau de rivière sous irradiation polychromatique au Suntest. Les composés pharmaceutiques ont été rajoutés dans l'eau de rivière à des concentrations variables en lien avec la limite de détection de chaque composé. Trois prélèvements (un prélèvement par an) ont été faits dans la rivière Isle (rivière traversant Périgueux-France) à deux dates différentes de l'année.

Pour ces eaux, des mesures de pH, de l'indice permanganate, des concentrations en calcium, magnésium et hydrogénocarbonate ont été réalisées préalablement à la photolyse (Tableau II-1).

Tableau II-1 : Dates de prélèvement et paramètres physico-chimiques de l'eau de rivière.

Eau de rivière			
Date de prélèvement	Juillet 2012	Mai 2013	Mai 2014
Dopée de	sulfaméthazine	sulfaméthoxypyridazine et amitriptyline	clomipramine
PH	7,8	8,0	8,0
Indice permanganate (mgO₂.L⁻¹)	6,2	3,09	2,53
Calcium, Ca²⁺ (mg.L⁻¹)	-	49,0	50,0
Magnésium, Mg²⁺ (mg.L⁻¹)	-	4,9	6,1
HCO₃ (mg.L⁻¹)	-	198	141

Les solutions préparées ont été placées dans des flacons en verre de 15 mL de contenance et placées dans le Suntest. A chaque intervalle de temps, un flacon est retiré du suntest et 1 mL de la solution est transféré dans un vial puis injecté dans le CLHP pour mesurer l'évolution du composé durant la photodégradation.

III.3.2- Chloration

L'eau réelle utilisée dans ces expériences est prélevée à partir d'une station de production d'eau potable (Station de Dbayeh-Liban). Cette eau est traitée en six étapes : dégrillage, floculation, décantation, aération, filtration à travers des bassins de sable et chloration. L'échantillon a été prélevé juste avant l'étape finale de traitement (la chloration par 0,9 mg.L⁻¹ de chlore sous forme liquide). Les mesures réalisées pour cette eau sont présentées dans le tableau II-2.

Tableau II-2 : Propriétés physico-chimiques de l'eau potable (Station Dbayeh-Liban)

	Eau potable (Station de Dbayeh)	Méthodes de référence
Dureté(CaCO₃)	627 mg.L ⁻¹	ISO 6059:1984
Calcium, CaCO₃	588,6 mg.L ⁻¹	ISO 6058:1984
Magnesium, Mg⁺⁺	9,3 mg.L ⁻¹	Par calcul
Azote ammoniacal, NH₄⁺	Non détecté	ISO 11732:1997
Indice de permanganate	0,5 mg.L ⁻¹	NF T 90-050
pH	7,7	

Les composés pharmaceutiques sont rajoutés dans cette eau avec des concentrations comprises entre 0,3 et 1,6 µmol.L⁻¹ en tenant compte de la limite de détection de chaque composé en CLHP/DAD. Les doses de chlore appliquées sont similaires à celles utilisées dans les filières de traitement de l'eau potable (0,5 à 2,0 mg.L⁻¹). Durant les expériences de cinétique de chloration dans l'eau potable, nous avons suivi les mêmes démarches que celles décrites dans EUP.

IV- Méthodes analytiques

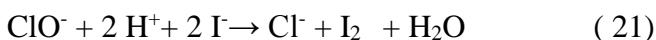
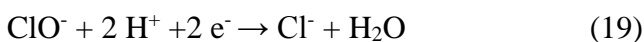
IV.1- Dosage des oxydants

IV.1.1- Dosage du chlore

Deux méthodes sont utilisées pour le dosage du chlore selon les gammes de concentrations. L'iodométrie est une méthode volumétrique, elle est utilisée pour les concentrations supérieures à 10^{-5} M. La méthode colorimétrique utilisant la diéthyl-p-phényl-diamine (DPD) est utilisée pour les concentrations inférieures à 10^{-5} mol.L⁻¹.

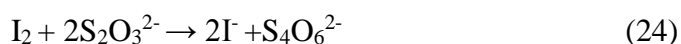
- Dosage par iodométrie

L'iodométrie est utilisée pour doser le chlore total présent dans une solution commerciale d'eau de javel et des solutions mères préparées. Cette méthode consiste à réduire le chlore total contenu dans un volume $V_{\text{chlore.tot}}$ de solution à doser en présence d'un excès d'iodure de potassium en milieu acide. La réaction met en jeu les couples oxydant/réducteur ClO^-/Cl^- et I_2/I^- . L'oxydant le plus fort étant l'ion hypochlorite ClO^- (I), il réagit avec le réducteur I^- .



Le diiode formé I_2 , brun, est ensuite dosé par le thiosulfate de sodium (2Na^+ ; $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$).

La réaction met en jeu les couples oxydant/réducteur $\text{S}_4\text{O}_6^{2-}/\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ et I_2/I^- . L'oxydant le plus fort étant le diiode I_2 , il réagit avec le réducteur $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$.



D'un point de vue pratique, on appelle (S) la solution commerciale d'eau de javel. A partir de (S), on prépare 100 mL de solution (S') qui correspond à la solution (S) diluée 10 fois. On introduit

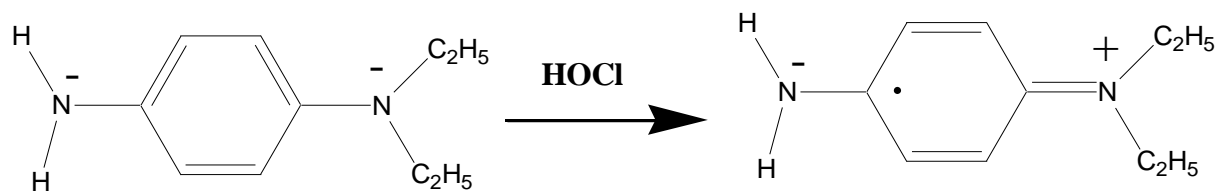
dans un erlenmeyer successivement, 10 mL de solution (S') prélevé à l'aide d'une pipette, 40 mL d'iodure de potassium prélevé à l'éprouvette graduée et 1 mL d'acide sulfurique. On place la solution de thiosulfate de sodium 0,1 mol.L⁻¹ dans la burette. On verse lentement la solution de thiosulfate et on observe la décoloration progressive de la solution. Vers la fin du dosage, la solution prend une teinte jaune pâle. On ajoute environ 1 mL d'empois d'amidon et on continue goutte à goutte l'addition de thiosulfate jusqu'à décoloration. On note le volume de thiosulfate versé à l'équivalence. On réalise le dosage 2 fois.

Ainsi, la concentration en chlore total peut être calculée par la relation suivante :

$$[\text{HOCl}]_t \text{ (mol.L}^{-1}\text{)} = \frac{[\text{S}_2\text{O}_3^{2-}] \cdot V_{\text{S}_2\text{O}_3^{2-}}}{2 \cdot V_{\text{chlore total}}}$$

- Dosage par la méthode à la diéthyl-p-phénylènediamine (DPD)

Cette méthode a été utilisée pour le dosage du chlore libre présent dans le milieu réactionnel durant les expériences de chloration. Le chlore libre réagit avec la molécule DPD (Diéthyl-p-phényl-diamine) dans une solution tamponnée à pH 7,2 (tampon phosphate) afin de produire une coloration rougeâtre due à l'oxydation de DPD en radical semi-quinonique ($\lambda = 510 \text{ nm}$) (Rodier et al, 2009). L'intensité de cette couleur est proportionnelle à la concentration en chlore libre recherchée ($0,5 < [\text{Chlore libre}] < 2,0 \text{ mg.L}^{-1}$).



Pratiquement, pour chaque dosage 500 μL de tampon pH 7,2 et 500 μL de DPD (1 g.L⁻¹) sont mises en contact avec 10 mL de l'échantillon contenant le chlore libre. La réaction est instantanée, une lecture de l'absorbance est rapidement réalisée en cuve de 1 cm de trajet optique. La concentration en chlore libre a été déterminée à partir d'une droite d'étalonnage (figure II-6).

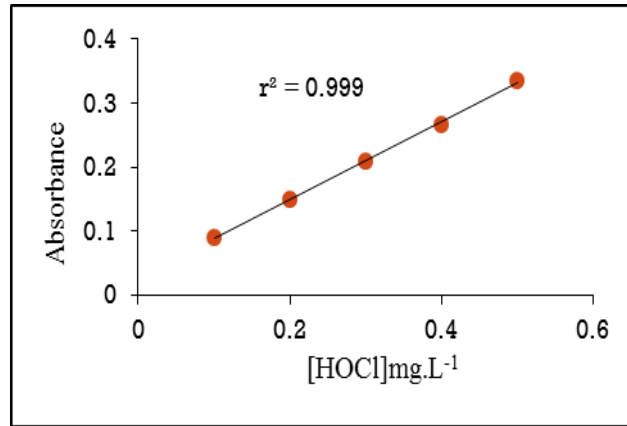
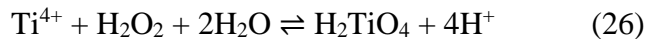


Fig.II-6 : Courbe d'étalonnage obtenue lors de la mesure du chlore par réaction avec DPD

V.1.2- Dosage du peroxyde d'hydrogène

La méthode colorimétrique au titane (Eisenberg, 1943) a été utilisée pour le dosage de peroxyde d'hydrogène ayant des concentrations comprises entre 10^{-4} et 10^{-3} mol.L⁻¹ selon la réaction suivante :



Cette réaction est réalisée en milieu acide, il en résulte une formation d'un complexe jaune (acide pertitanique). La méthode consiste à introduire dans des fioles de 25 mL :

- 2 mL d'une solution de TiCl_4 préparée dans H_2SO_4 2N (10 mL de TiCl_4 dans 1 L de H_2SO_4 2N).
- 2 mL d'une solution d'acide sulfurique (36 N)
- V_E volume de la prise d'essai jusqu'au trait de jauge.

L'absorbance est mesurée à 410 nm dans des cuves de 1 ou 5 cm de trajet optique après stabilisation de la coloration (≈ 20 min). A partir du coefficient d'absorption molaire du complexe déterminé expérimentalement par étalonnage ($\epsilon = 695 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$), les concentrations en H_2O_2 dans les échantillons sont calculées à l'aide de la relation suivante :

$$[\text{H}_2\text{O}_2](\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}) = \frac{\text{Abs} \times V_T}{\epsilon \times \ell \times V_E} \quad (27)$$

Abs : Absorbance de l'échantillon

V_T : Volume totale de la fiole jaugée (mL)

V_E : Volume de la prise d'essai (mL)

ℓ : Trajet optique (cm)

ε : Coefficient d'absorption molaire ($\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$).

IV.2- Dosage des matières organiques présentes dans l'eau de rivière (Indice permanganate).

L'indice permanganate (NF T 90-050 :1989) est un paramètre qui correspond à une mesure conventionnelle de la contamination d'un échantillon d'eau par des matières organiques, il est généralement utilisé pour évaluer la qualité d'une eau faiblement chargée en matière organique. Il correspond à une concentration en masse d'oxygène équivalente à la quantité d'ions permanganate consommée quand un échantillon d'eau est traité par le permanganate de potassium dans des conditions définies, il est exprimé en $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ d'oxygène.

Le principe consiste à chauffer à ébullition douce un échantillon d'eau en présence d'une quantité connue de permanganate de potassium et d'acide sulfurique pendant une période donnée (10 min). Une partie du permanganate sera réduite par les matières oxydables de l'échantillon. Finalement l'excès de permanganate sera réduite par de l'oxalate de sodium en excès, titré en retour par le permanganate de potassium. La méthode consiste à :

- introduire 25 mL de l'échantillon dans un récipient d'essai placé dans un bain marie maintenu à une température de 96 °C durant le temps d'essai :
 - 5 mL d'acide sulfurique ($2 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) (Chauffage pendant 10 minutes).
 - 5 mL de solution de permanganate ($2 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$, Chauffage pendant 10 minutes).
 - 5 mL de la solution d'oxalate de sodium ($5 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) (attendre la décoloration de la solution).
- Titrer ensuite avec la solution de permanganate de potassium ($2 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$), jusqu'à l'apparition d'une coloration rose pâle persistante pendant 30 secondes, on note le volume de permanganate consommé, soit V_1 .
- Effectuer un essai à blanc en remplaçant l'échantillon par l'eau pure, on note le volume de permanganate consommé, soit V_0 .
- Rajouter 5 mL d'oxalate de sodium ($5 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) à la solution obtenue dans l'essai à blanc puis la retitrer avec la solution de permanganate jusqu'à l'apparition d'une couleur rose

pâle persistante pendant environ 30 secondes, on note le volume de permanganate consommé, soit V_2 .

L'indice permanganate, IP, est donné par la formule suivante :

$$IP = \frac{16(V_1 - V_0)}{V_2}$$

Où

16 est l'équivalent en oxygène, exprimé en millimole d'une millimole d'oxalate.

V_0 est le volume, en mL de la solution de permanganate consommé dans l'essai à blanc.

V_1 est le volume, en mL, de la solution de permanganate consommé lors de l'essai avec l'échantillon.

V_2 est le volume, en mL, de la solution de permanganate consommé lors du retitrage de la solution de permanganate de potassium.

Les eaux de bonne qualité, pauvres en matières organiques, ont une oxydabilité $\leq 1 \text{ mg.L}^{-1}$ d' O_2 . Les eaux de surface présentent une oxydabilité comprise entre 3 et 12 mg.L^{-1} d' O_2 . La limite pour les eaux brutes est de 10 mg.L^{-1} d' O_2 .

La valeur d'indice permanganate obtenue peut être convertie en milligramme par litre de carbone organique totale en le divisant par un facteur 2,5 (Agence de l'eau, Seine Normande). Ce n'est cependant qu'une approximation.

IV.3- Analyses chromatographiques

IV.3.1- CLHP couplée à un détecteur d'absorption UV-visible

Pour les expériences de photolyse, les études cinétiques et les suivis de sous produits ont été réalisés sur un ensemble chromatographique Agilent 1100 constitué:

- D'un dégazeur (Agilent 1100, G1322A)
- D'une pompe quaternaire (Agilent 1100, G1311A)
- D'un injecteur (Agilent 1100, G61313A)
- D'un détecteur UV-visible (Agilent 1100, G1311A)
- D'un passeur automatique d'échantillons Agilent 1100.

Une colonne Nucléosil C18 (250 mm x 4,6 mm ; 5 μ m) a été utilisée pour analyser les deux antibiotiques et une colonne Nucléosil de type Nautilus C18 (250 mm x 4,6 mm ; 5 μ m) pour l'analyse des deux psychotropes. Cette dernière colonne est constituée d'une phase hydrophobe avec des caractéristiques hydrophiles importantes et une stabilité à pH compris entre 2 et 8. La figure II-7 montre la particularité de la colonne du type Nautilus.



Fig. II-7: Comparaison entre la colonne Nucléosil C18 du type Nautilus et la colonne Nucléosil C18 ordinaire. (WWW.mn.net.com/HPLC Star, Macherey-NAGEL, consulté le 3 mars 2015).

La phase mobile utilisée pour l'ensemble des composés est un mélange eau/méthanol à des proportions variables et à un débit de 1 mL.min⁻¹. L'eau a été tamponnée à pH 3 par les sels phosphates pour l'éluant des psychotropes. Le tableau II-3 présente les conditions chromatographiques pour l'analyse des composés étudiés.

Tableau II.3- Conditions chromatographiques pour les analyses par CLHP/UV.

Composé analysé	Composition de la phase mobile	Volume d'injection (μ L)	Longueur d'onde de détection (nm)
	Méthanol/eau (v/v)		
Sulfaméthazine et Sulfaméthoxypyridazine	65/35	20	260
Amitriptyline	50/50	50	240
Clomipramine	55/45	50	230

IV.3.2- CLHP couplée à un détecteur UV à barrettes de diodes (CLHP-DAD)

Pour les expériences de chloration, les études cinétiques ont été réalisées sur un ensemble chromatographique Shimadzu constitué:

- D'une pompe et d'un passeur automatique d'échantillon Shimadzu
- D'un détecteur UV à barrettes de diodes Shimadzu.

Une colonne Inertsil C18 (250 mm x 4,6 mm ; 5 μ m) a été utilisée pour l'analyse des deux antibiotiques et une colonne Agilent Eclipse C18 (250 mm x 4,6 ; 5 μ m) pour l'analyse des deux psychotropes. La phase mobile utilisée pour l'ensemble des composés est un mélange eau/méthanol à des proportions et débits variés. L'eau a été acidifiée par l'acide formique (pH \approx 3) pour l'éluant des psychotropes. Le tableau II-4 résume les conditions chromatographiques employées pour l'analyse de chaque composé.

Tableau II-4 : Conditions chromatographiques pour les analyses par CLHP/DAD

Composé analysé	Composition de la phase mobile		Débit (mL.min ⁻¹)	Longueur d'onde de détection (nm)
	Méthanol/eau (v/v)			
Sulfaméthazine	50/50		0,7	260
Sulfaméthoxy-pyridazine	60/40		0,7	260
Amitriptyline	60/40		1,0	230
Clomipramine	60/40		1,0	230

IV.3.3- CLHP couplée à un spectromètre de masse en tandem (CLHP/MS/MS).

L'identification des intermédiaires réactionnels résultant de la chloration et de photolyse a été réalisée sur une chromatographie en phase liquide Agilent 6410 (Agilent Technologies, USA) couplée à la spectrométrie de masse en tandem triple quadripôle avec une source d'ionisation électrospray (ESI). Elle est équipée aussi d'une pompe quaternaire basse pression et d'un passeur d'échantillons automatique.

Les mêmes colonnes utilisées en CLHP/DAD sont utilisées en CLHP/MS/MS pour les mêmes composés. La phase mobile est un mélange acétonitrile/eau en proportions variables (en mode d'élution isocratique) avec un débit de 0,6 mL.min⁻¹. Dans le cas d'analyse de psychotropes, l'eau a été acidifiée avec de l'acide formique (pH \approx 3).

La détection par spectrométrie de masse a été précédée d'une ionisation par électrospray en mode positif. Le spectre MS donne les ions primaires qui peuvent être isolés dans le quadripôle et y subir une fragmentation. La distribution des ions secondaires dans le spectre de masse MS² ainsi obtenue, permet une meilleure identification des ions parents. Les conditions d'ionisation de la source sont présentées dans le tableau II-5.

Tableau II.5- Conditions d'ionisation de la source employées pour les analyses en spectrométrie de masse

	Voltage du capillaire	Température de la chambre de vaporisation	Débit de gaz de nébulisation (N ₂)
Composé pharmaceutique	4000 V	450 °C	40 psi

IV.4- Autres méthodes d'analyse

IV.4.1- Spectrophotométrie d'absorption UV-visible

Les spectres d'absorption UV-visible (entre 200 et 500 nm) ainsi que les mesures d'absorbance ont été effectuées avec un spectrophotomètre à double faisceau Shimadzu UV-1800. Des cuves en quartz de 1 ou 5 cm de trajet optique ont été employées.

IV.4.2- pH-métrie

Les mesures de pH ont été effectuées avec un pH-mètre PHM 240 de la gamme de MeterLab. L'étalonnage de l'appareil a été réalisé avec des tampons commerciaux Chem-Lab à pH 4 et 9.

CHAPITRE III :
PHOTOTRANSFORMATION DES COMPOSES SELECTIONNES

Comme nous l'avons indiqué dans la synthèse bibliographique, la présence des sulfonamides ainsi que des antidépresseurs tricycliques dans les eaux de surface est établie. Dans le cadre de cette thèse, les processus photochimiques que peuvent subir les 4 composés sélectionnés ont été étudiés dans trois cas : soit pour des eaux de surface exposées aux irradiations solaires, soit pour des eaux traitées par des lampes UV à fin de désinfection, soit pour des eaux traitées par le procédé d'oxydation avancée (UV/H₂O₂). L'approche utilisée dans ce chapitre comporte :

- Une étude cinétique de la phototransformation sous lumière polychromatique dans l'eau purifiée ainsi que dans une eau de rivière et la détermination des constantes de vitesse apparentes de réaction
- Une étude cinétique de la phototransformation monochromatique sous UV à 254 nm et la détermination des constantes de vitesse apparentes de réaction et des rendements quantiques.
- Une étude cinétique de phototransformation indirecte par le procédé d'oxydation avancée UV/H₂O₂ avec la détermination des constantes de vitesse de deuxième ordre de réaction.
- Un suivi de l'évolution des sous produits de dégradation durant la photolyse.

La figure III.1 rappelle les structures des quatre composés pharmaceutiques choisis.

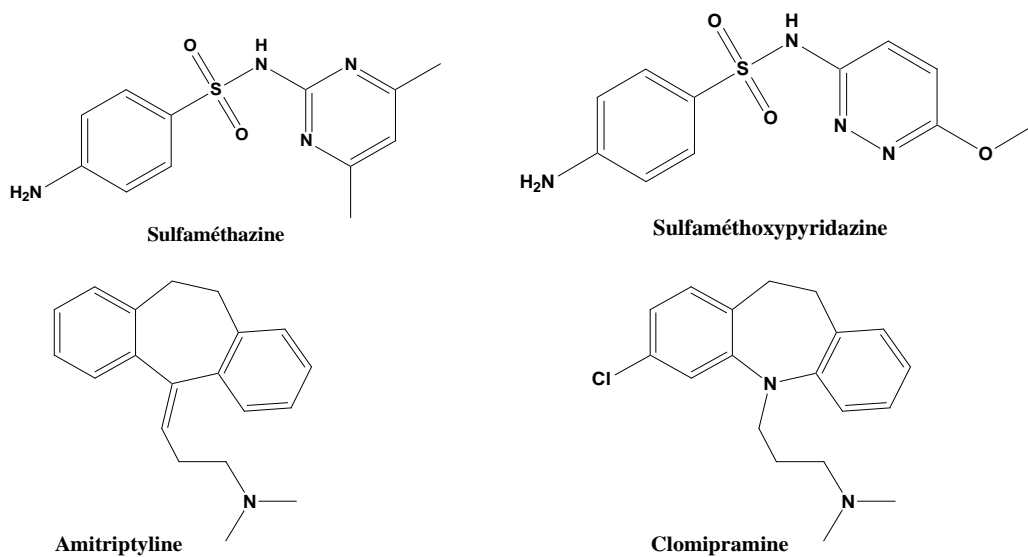


Fig.III-1 : Structures des composés pharmaceutiques sélectionnés.

I- Détermination des propriétés d'absorption électronique

La figure III-2 présente les spectres d'absorption UV-visible des composés sélectionnés en solution aqueuse. Les spectres d'absorption de SMT et CMP ont deux bandes d'absorption entre 200 et 400 nm et celles de SMP et AMT ont une bande entre les mêmes longueurs d'ondes. Les valeurs de longueurs d'onde λ utilisées en CLHP/UV pour détecter chaque composé sont déterminées à partir de ces spectres : 260 nm et 230 nm pour les deux antibiotiques et les deux psychotropes, respectivement.

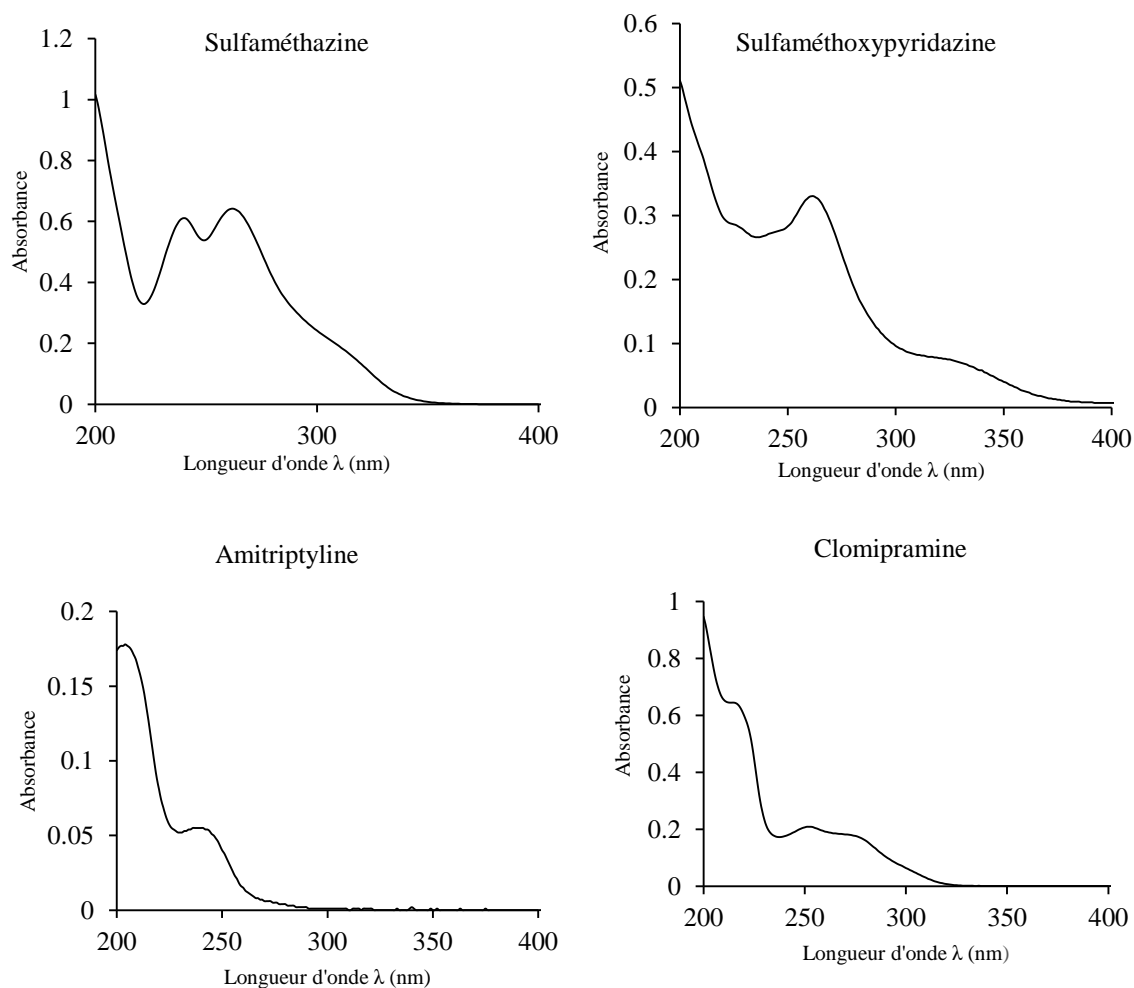


Fig.III-2 : Spectres d'absorption des composés pharmaceutiques sélectionnés en solution aqueuse, $pH = 6,1$; $[SMT]_0 = 3,5 \mu M$; $[SMP]_0 = 1,8 \mu M$; $[AMT]_0 = 4,6 \mu M$ et $[CMP]_0 = 5,6 \mu M$; $l = 1 \text{ cm}$.

II- Détermination des coefficients d'absorption molaire

Les coefficients d'absorption molaires sont obtenus expérimentalement par étalonnage (fig. III-3). Ils seront utilisés lors de la détermination des rendements quantiques de photolyse sous irradiation monochromatique à 254 nm. Le tableau III-1 présente les valeurs de coefficients d'absorption molaire à différentes longueurs d'onde qui correspondent au domaine d'absorption des composés ainsi qu'aux spectres d'émission de deux sources : monochromatique à 254 nm et polychromatique.

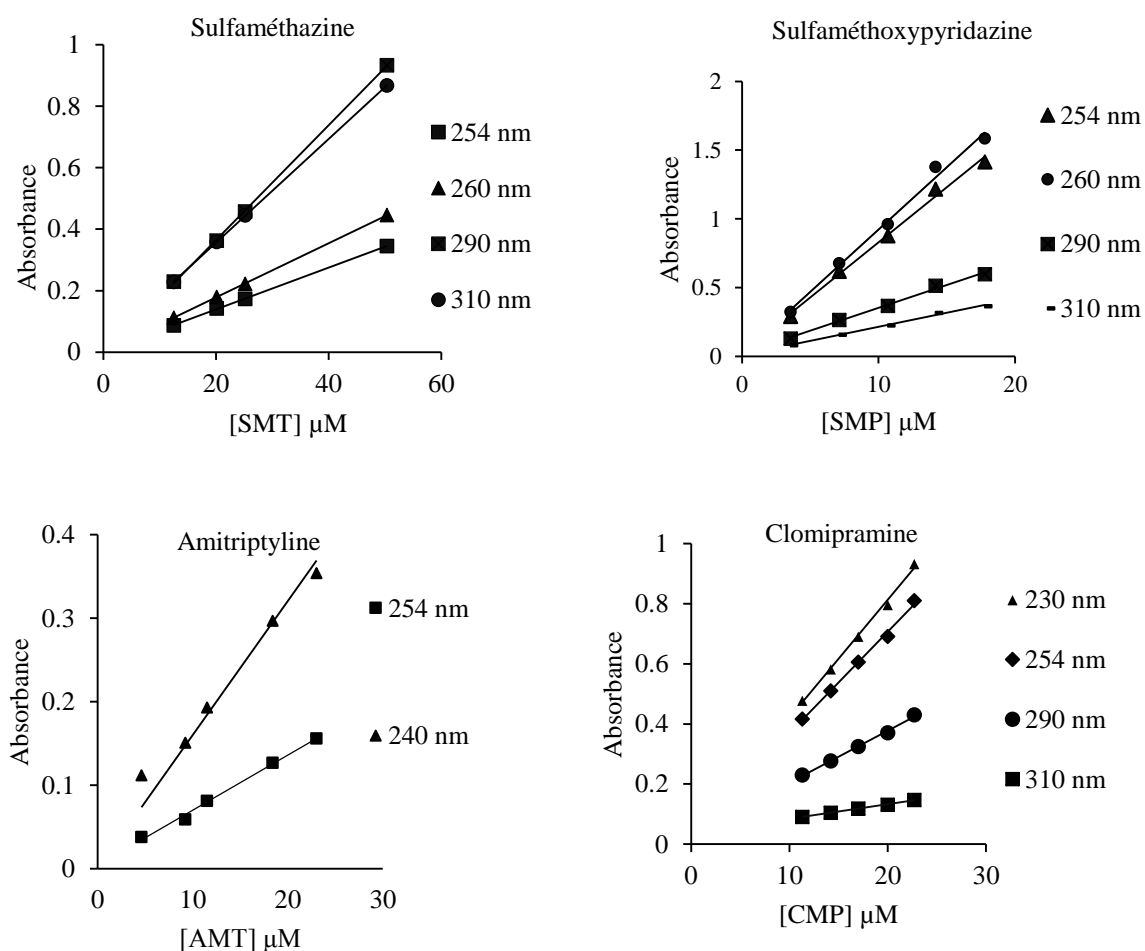


Fig.III-3 : Droites d'étalonnage représentant les coefficients d'absorption molaire de chaque composé à différentes longueurs d'ondes.

Tableau III-1 : Coefficients d'absorption molaire à différentes longueurs d'onde des composés sélectionnés en solution aqueuse (pH = 6,1).

	Coefficients d'absorption molaire ϵ (L.mol ⁻¹ .cm ⁻¹)		
	254 nm	290 nm	310 nm
Sulfaméthazine	16 500 \pm 250 ($r^2 = 0,9998$)	8 800 \pm 200 ($r^2 = 0,9998$)	5300 \pm 50 ($r^2 = 0,9999$)
Sulfaméthoxy pyridazine	16 020 \pm 110 ($r^2 = 0,9935$)	6 660 \pm 250 ($r^2 = 0,993$)	4 080 \pm 120 ($r^2 = 0,993$)
Amitriptyline	6 600 \pm 80 ($r^2 = 0,956$)	-	-
Clomipramine	6 760 \pm 300 ($r^2 = 0,995$)	3 460 \pm 20 ($r^2 = 0,996$)	960 \pm 30 ($r^2 = 0,997$)

Les valeurs de coefficients d'absorption molaire obtenus montrent que tous les composés absorbent aux longueurs d'onde choisies sauf, l'amitriptyline dont le domaine d'absorption ne recouvre pas les longueurs d'onde > 290 nm. Pour SMT, le coefficient d'absorption molaire déterminé est très proche de celui de la littérature obtenu par Baeza et Knappen (2011) qui est 16196 L.mol⁻¹.cm⁻¹ à pH 3,6.

III- Etude cinétique de la photolyse en lumière polychromatique (Suntest).

III.1- Etude cinétique dans l'eau purifiée.

Les expériences de cinétique de phototransformation polychromatique ont été réalisées avec le simulateur solaire Suntest en respectant les conditions de faible absorbance (< 0,02). Chaque expérience est effectuée trois fois avec des concentrations initiales allant de 0,3 à 0,8 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ selon chaque composé. La figure III-4 rassemble les courbes et les représentations semi-logarithmiques de la dégradation en lumière polychromatique des composés sélectionnés.

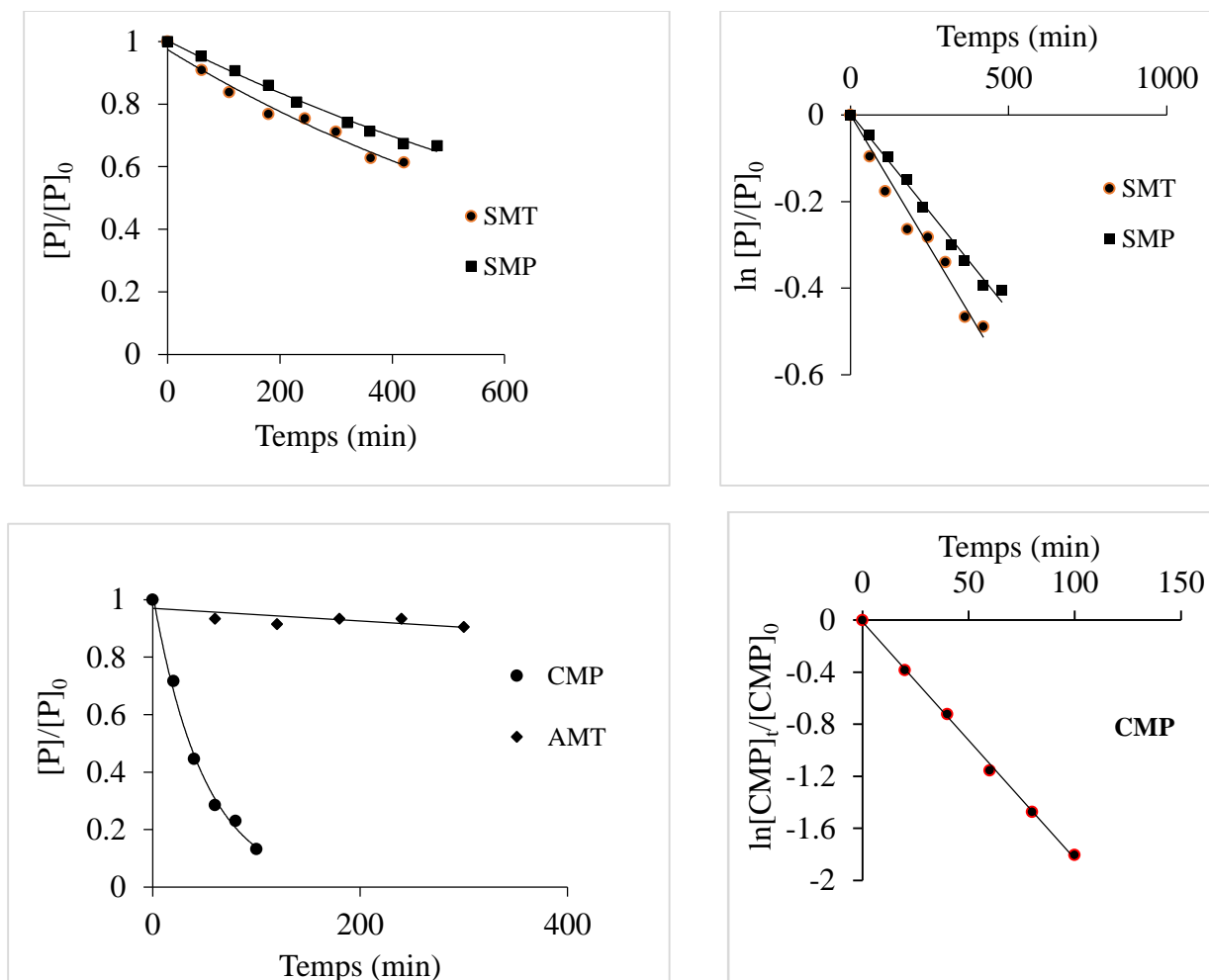


Fig.III-4 : Cinétique de photodégradation des composés étudiés en lumière polychromatique, dans l'eau purifiée.

Sous irradiation polychromatique, la vitesse de dégradation d'un composé est donnée par la relation suivante :

$$\ln \frac{[P]_t}{[P]_0} = - 2,303 \ell \sum_{\lambda} \phi_{\lambda} I_{0\lambda} \epsilon_{\lambda} t = - k_{app} t$$

où ϕ_{λ} , ϵ_{λ} et $I_{0\lambda}$ représentent respectivement le rendement quantique, le coefficient d'absorption molaire et l'intensité lumineuse à la longueur d'onde λ . Les représentations semi-logarithmiques (Fig. III-4) montrent que la cinétique de phototransformation de trois des quatre composés suit une loi cinétique d'ordre un apparent. Ce n'est pas le cas pour l'amitriptyline. En effet nous observons une dégradation très faible sur la durée d'irradiation choisie qui est certainement due à son coefficient d'absorption molaire qui est faible à des longueurs d'ondes > 290 nm. Il n'y a donc que très peu de recouvrement entre le spectre de la source lumineuse et le spectre d'absorption de la

molécule. Ceci est mis en évidence par la figure III-5 qui montre le spectre d'absorption de l'amitriptyline et le spectre d'émission du suntest.

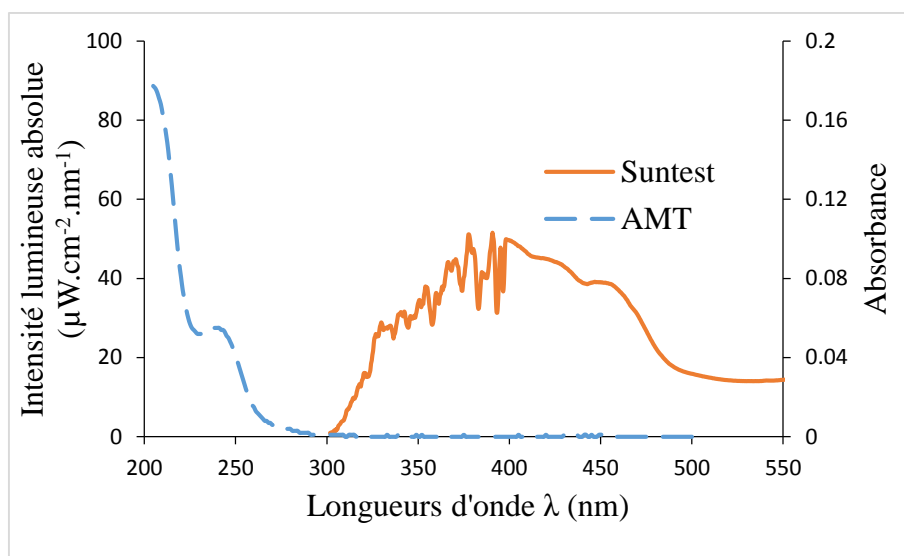


Fig.III-5 : Spectre d'absorption de l'amitriptyline et spectre d'émission du Suntest.

Les résultats des expériences de cinétique montrent une dégradation de 40 % de sulfaméthazine et sulfaméthoxyridazine après 7 heures d'irradiation tandis que le clomipramine subit une dégradation de 90 % après 2 heures d'irradiation. Le tableau III-2 rapporte les valeurs de constantes cinétiques d'ordre 1 apparent, obtenues à partir des pentes de droites représentées dans la figure III-4 ainsi que les temps de demi-vie ($t_{1/2} = \ln 2 / k_{app}$)

Tableau III-2 : Constantes de vitesse d'ordre 1 apparent et temps de demi-vie de photolyse polychromatique des composés étudiés dans l'eau purifiée

	k_{app} (min^{-1})	$t_{1/2}$
Sulfaméthazine	$11,0 \times 10^{-4} \pm 0,001$	10,5 heures (630 min)
Sulfaméthoxyridazine	$9,0 \times 10^{-4} \pm 0,003$	12,8 heures (770 min)
Amitriptyline	-	-
Clomipramine	$182 \times 10^{-4} \pm 0,003$	0,6 heure (38 min)

La valeur de la constante cinétique de SMT est du même ordre de grandeur que celle citée dans la littérature par García-Galán et al, (2012) qui est de $16 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}$. Celle de SMP est ~ 60 fois plus petite que la constante cinétique obtenue par Khaleel et al, (2013) qui est $52 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$. Cette différence peut-être due aux différents systèmes d'irradiation utilisés en photolyse. Khaleel

et al, ont utilisé une lampe à vapeur de mercure moyenne pression qui émet des irradiances polychromatiques de longueurs d'onde comprises entre 200 et 600 nm.

III.2- Etude cinétique dans l'eau de rivière

Des expériences de photolyse polychromatique ont été réalisées dans une eau de rivière pour étudier la dégradation de chaque composé potentiellement induite par les matières organiques naturelles. Trois prélèvements ont été effectués dans la rivière Isle -Périgueux-France (juillet 2012, Mai 2013 et Mai 2014). L'eau de rivière, filtrée par des papiers filtres en microfibrilles de verre de diamètre 47 mm et de porosité 1,2 μm , a été dopée avec les composés pharmaceutiques à des concentrations faibles ($0,3 < [P] < 0,8 \mu\text{mol.L}^{-1}$) de manière à être dans les conditions de faible absorption de la lumière (Absorbance du composé $< 0,02$).

La figure III-6 présente le spectre d'absorption de l'eau de rivière prélevée en Mai 2014. Cette figure montre qu'aux longueurs d'ondes supérieures à 290 nm, l'absorbance de l'eau de rivière est faible en raison de la faible concentration en matières organiques dissoutes.

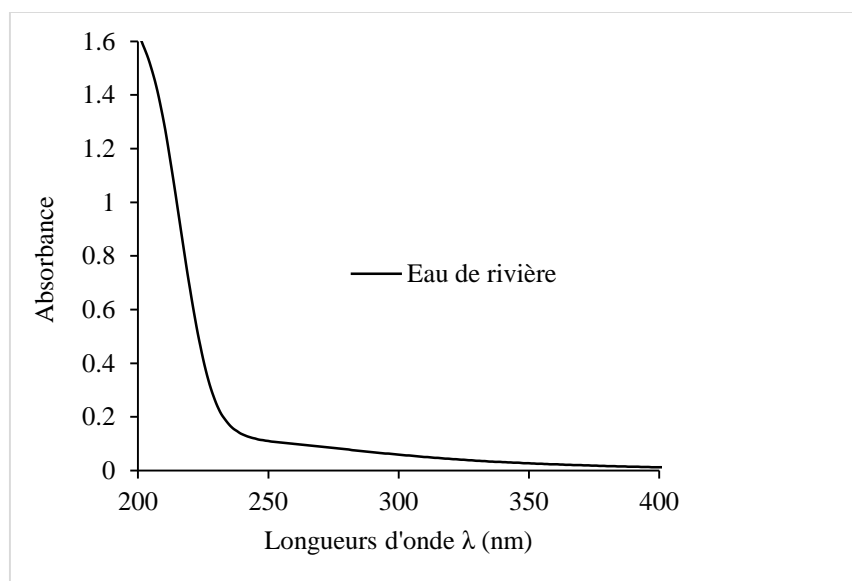
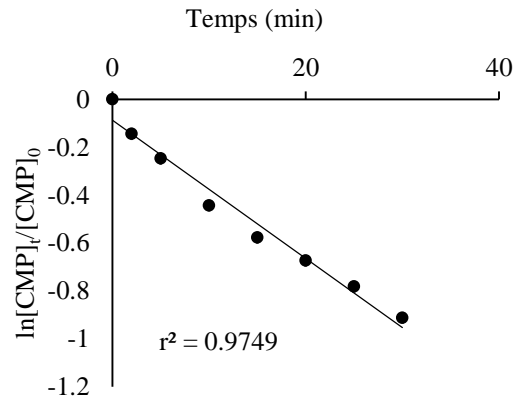
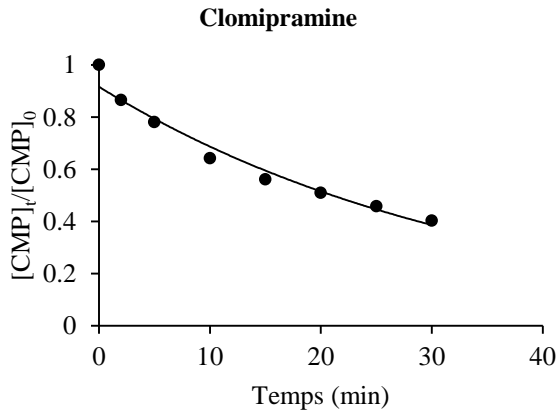
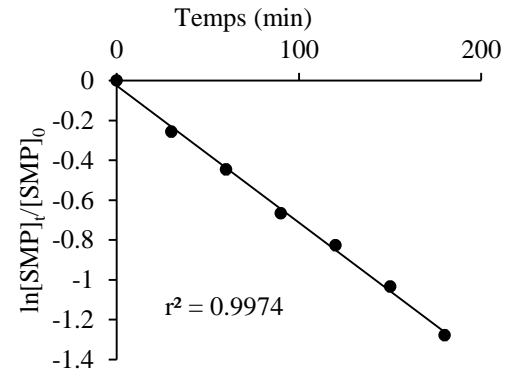
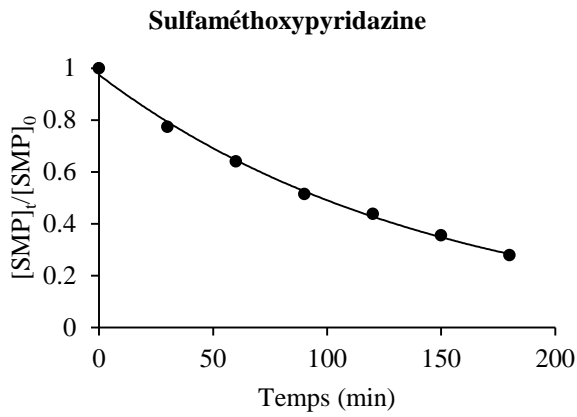
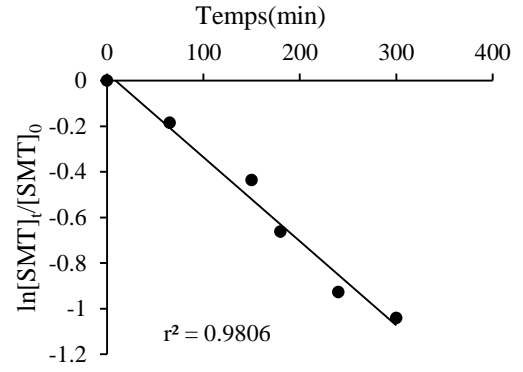
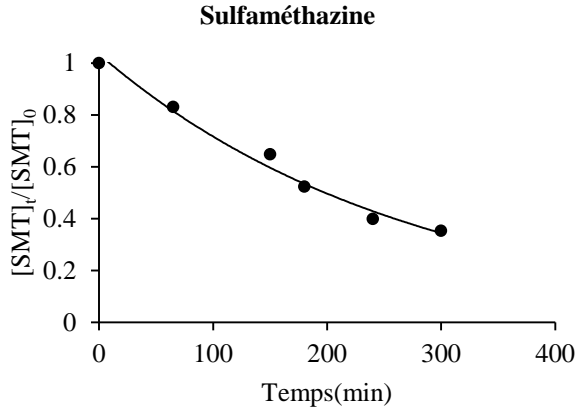


Fig.III-6 : Spectres d'absorption de l'eau de rivière filtrée ($\ell=1 \text{ cm}$).

Les expériences de photolyse des composés dans l'eau de rivière ont été effectuées trois fois. L'évolution de concentrations durant la photolyse a été suivie sur CLHP/UV. La figure III-7 représente l'évolution de la concentration normalisée ainsi que la représentation semi-logarithmique de cinétique de photolyse des composés dans l'eau de rivière.



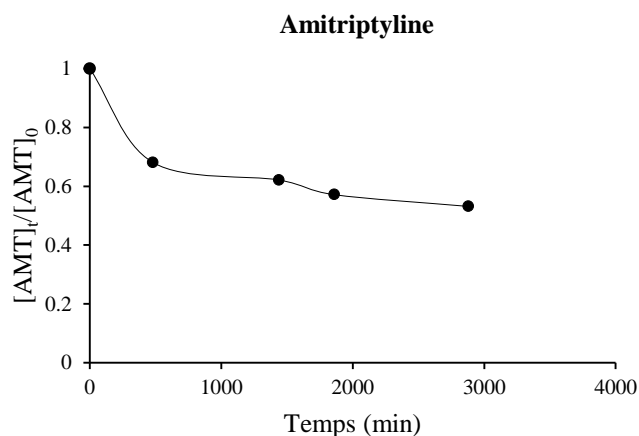


Fig.III-7 : Cinétique de photodégradation polychromatique des composés pharmaceutiques dans l'eau de rivière, $7,8 \leq \text{pH} \leq 8$; $[\text{SMT}]_0 = 0,3 \mu\text{M}$, $[\text{SMP}]_0 = 0,3 \mu\text{M}$, $[\text{AMT}]_0 = 0,3 \mu\text{M}$ et $[\text{CMP}]_0 = 0,8 \mu\text{M}$.

Les représentations semi-logarithmiques confirment que la cinétique de phototransformation induite de sulfaméthazine, sulfaméthoxyypyridazine et clomipramine sous irradiation polychromatique suit une loi cinétique d'ordre 1 apparent. Les constantes cinétiques d'ordre 1 ainsi que les valeurs de demi-vie sont rapportées dans le tableau III-4.

Tableau III-4 : Constantes de vitesse d'ordre 1 apparent et temps de demi-vie de photolyse polychromatique des composés étudiés en eau de rivière.

	$k_{\text{app}} (\text{min}^{-1})$	$t_{1/2}$
Sulfaméthazine	$3,7 \times 10^{-3} \pm 0,004$	3,1 heures (187 min)
Sulfaméthoxyypyridazine	$6,9 \times 10^{-3} \pm 0,005$	1,7 heure (100 min)
Amitriptyline	-	-
Clomipramine	$28,9 \times 10^{-3} \pm 0,002$	0,4 heure (24 min)

Les résultats obtenus montrent que la cinétique de dégradation des quatre composés est plus rapide dans l'eau de rivière que dans l'eau purifiée. Ces résultats sont expliqués par la différence du pH entre l'eau purifiée (6,1) et l'eau de rivière ($7,9 \pm 0,1$) ou par la présence des matières organiques dans l'eau de rivière, qui ont joué le rôle des photosensibilisateurs. La figure III-8 présente une comparaison entre la cinétique de photodégradation des composés pharmaceutiques dans l'eau purifiée et dans l'eau de rivière.

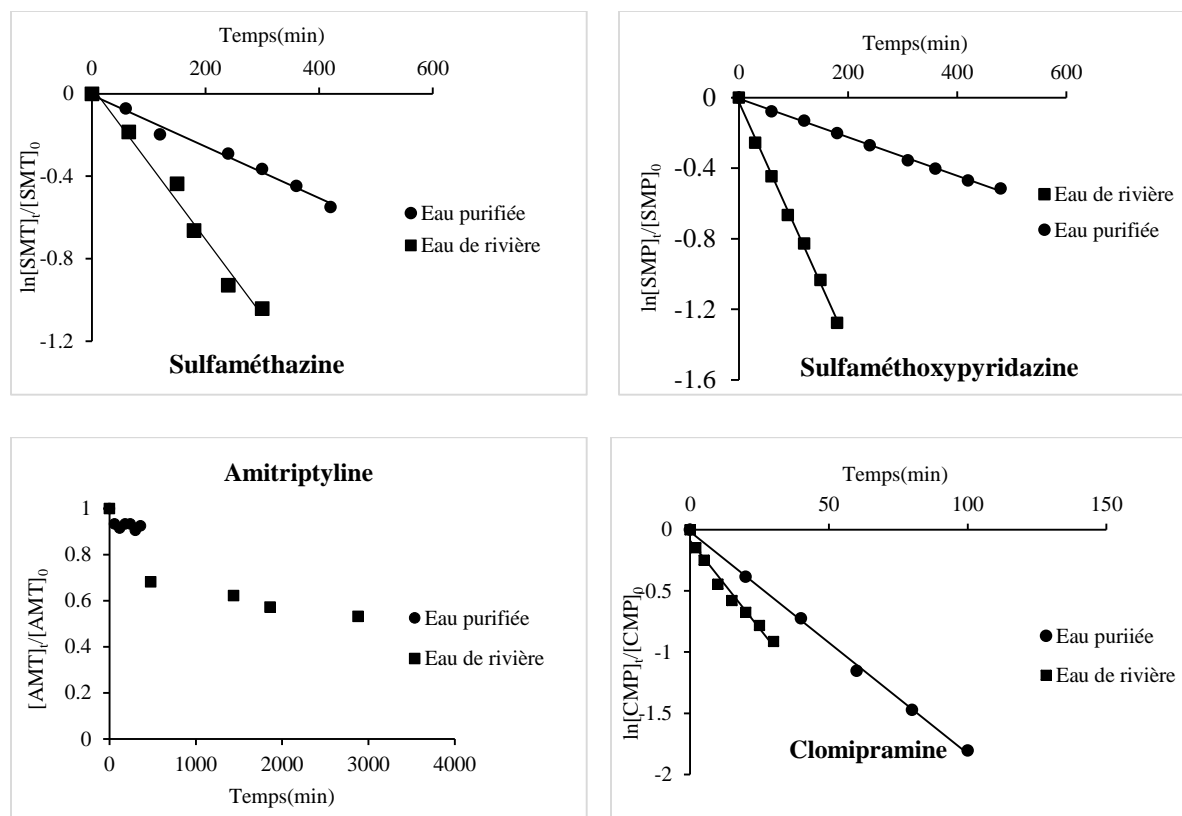
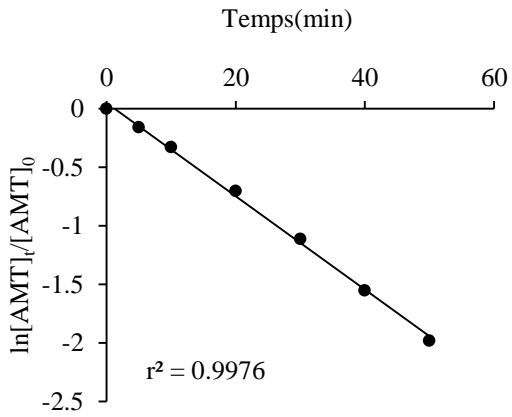
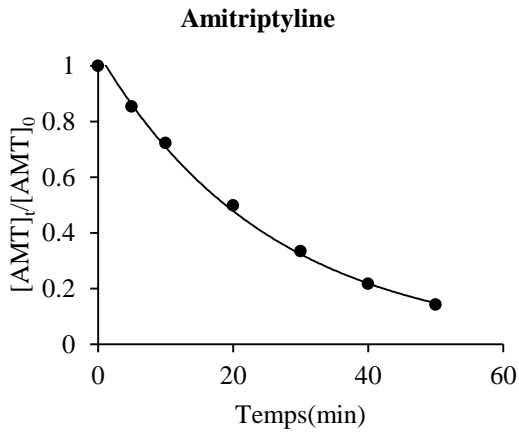
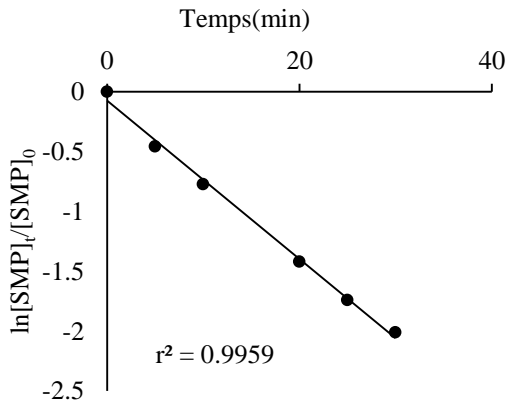
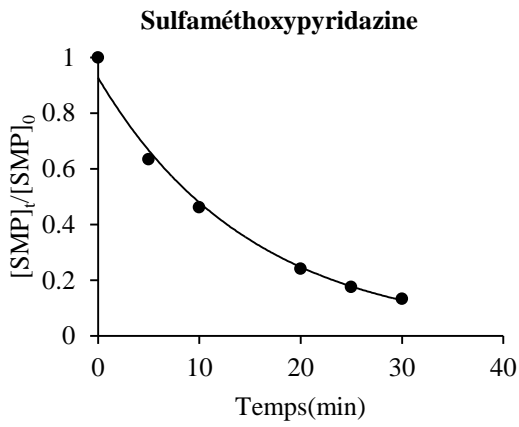
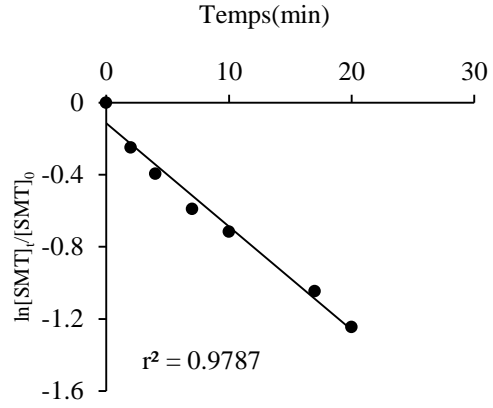
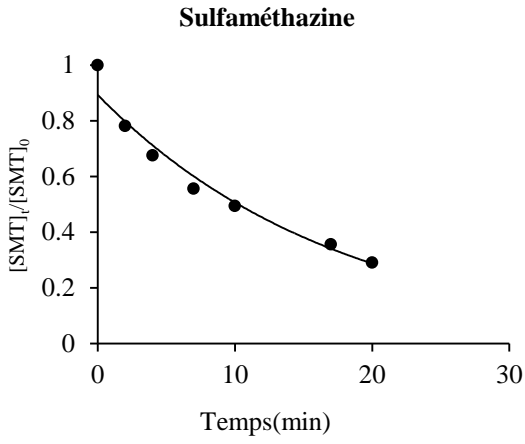


Fig.III-8: Cinétique de photodégradation des composés étudiés dans l'eau purifiée(●) et dans l'eau de rivière(■).

IV- Etude cinétique de la photolyse en lumière monochromatique ($\lambda = 254$ nm).

Les expériences de la photolyse en lumière monochromatique ont été réalisées trois fois pour chaque composé dans le réacteur annulaire. La figure III-9 présente l'évolution de la concentration normalisée de chaque composé ainsi que leur représentation semi-logarithmique en respectant les conditions de faible absorption (absorbance < 0,02) avec des concentrations initiales allant de 0,3 à 0,5 μ M.



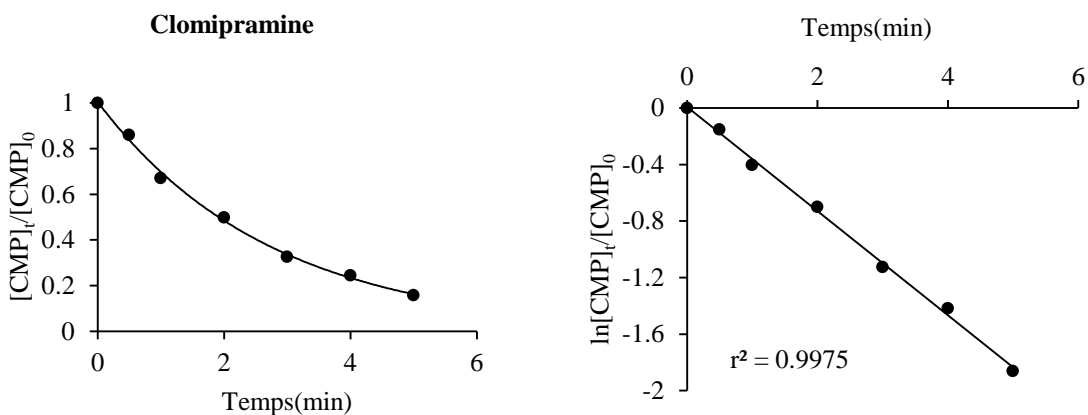


Fig.III-9: Evolution de concentration normalisée et représentation semi-logarithmique de la photodégradation des composés étudiés en photolyse monochromatique dans l'eau purifiée, pH = 6,1 ; [SMT]₀=0,3 μM, [SMP]₀=0,3 μM, [AMT]₀=0,3 μM et [CMP]₀=0,5 μM.

Une dégradation comprise entre 70 et 80 % a été obtenue respectivement, après 20, 30, 40 et 5 minutes pour sulfaméthazine, sulfaméthoxypyridazine, amitriptyline et clomipramine. Sous les conditions de faibles concentrations initiales des composés (absorbance < 0,02), la loi de vitesse de photolyse monochromatique peut être décrite par la relation suivante.

$$\ln \frac{[P]_t}{[P]_0} = -2,303 \varepsilon \ell \phi I_0 t = -k_{app} t$$

Les droites obtenues à partir de ces équations indiquent que les vitesses de photolyse des composés étudiés à 254 nm obéissent à une loi d'ordre 1 apparent. Les pentes des droites (figure III-8) représentent les constantes de vitesse (k_{app}). Elles permettent de déterminer les rendements quantiques à l'aide de la relation suivante, issue de la relation ci-dessus :

$$\phi = \frac{k_{app}}{2,303 \varepsilon \ell I_0}$$

Les valeurs de constantes cinétiques d'ordre 1 apparent et de rendements quantiques de photolyse à 254 nm sont indiquées dans le tableau III-5.

Tableau III-5 : Constantes cinétiques d'ordre 1 apparent et rendements quantiques de photolyse des composés à 254 nm en eau purifiée (pH = 6,1).

	k_{app} (min^{-1})	$\phi_{254 \text{ nm}}$ (mol.einstein^{-1})
Sulfaméthazine	$(57,3 \pm 1,5) \times 10^{-3}$	$(4,3 \pm 0,1) \times 10^{-3}$
Sulfaméthoxypyridazine	$(66,0 \pm 1,5) \times 10^{-3}$	$(5,1 \pm 0,1) \times 10^{-3}$
Amitriptyline	$(39,9 \pm 1,1) \times 10^{-3}$	$(7,6 \pm 0,2) \times 10^{-3}$
Clomipramine	$(367,8 \pm 0,8) \times 10^{-3}$	$(65 \pm 0,02) \times 10^{-3}$

Les valeurs de rendement quantique de SMT trouvées dans la littérature par Baeza et Knappe (2011), sont $2,8 \times 10^{-3}$; $8,7 \times 10^{-3}$ et $8,4 \times 10^{-3}$ mol.einstein⁻¹, respectivement à pH 3,6 ; 7,85 et 9,7. La différence entre ces valeurs et celle obtenue dans notre travail ($4,3 \times 10^{-3}$ mol.einstein⁻¹ à pH 6,1) peut être due à la différence du pH.

La constante cinétique de l'amitriptyline obtenue dans notre étude est $39,9 \times 10^{-3}$ min⁻¹, elle est trois fois plus faible que celle déterminée par Real et al, (2012) à pH 5,0. Cependant, il est important de plutôt comparer les valeurs de rendement quantique car celles-ci prennent en compte les différences de flux photonique incident. Ici, les valeurs de rendements quantiques sont proches ($8,3 \times 10^{-3}$ mol.einstein⁻¹ à pH 5,0 pour $(7,6 \pm 0,2) \times 10^{-3}$ dans notre étude).

V- Etude cinétique de la photolyse par le procédé UV/H₂O₂

La photolyse des composés étudiés par la procédure UV/H₂O₂ a été conduite en présence d'un excès de H₂O₂. Quatre concentrations de H₂O₂ ($0,03 \text{ mol.L}^{-1} < [\text{H}_2\text{O}_2] < 0,2 \text{ mol.L}^{-1}$) ont été utilisées pour chaque expérience (réalisées en duplicat). Les concentrations initiales des composés étaient comprises entre 0,3 et 0,5 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ (absorbance < 0,02). La cinétique de dégradation des quatre composés par le procédé UV/H₂O₂ est représentée par la figure III-10.

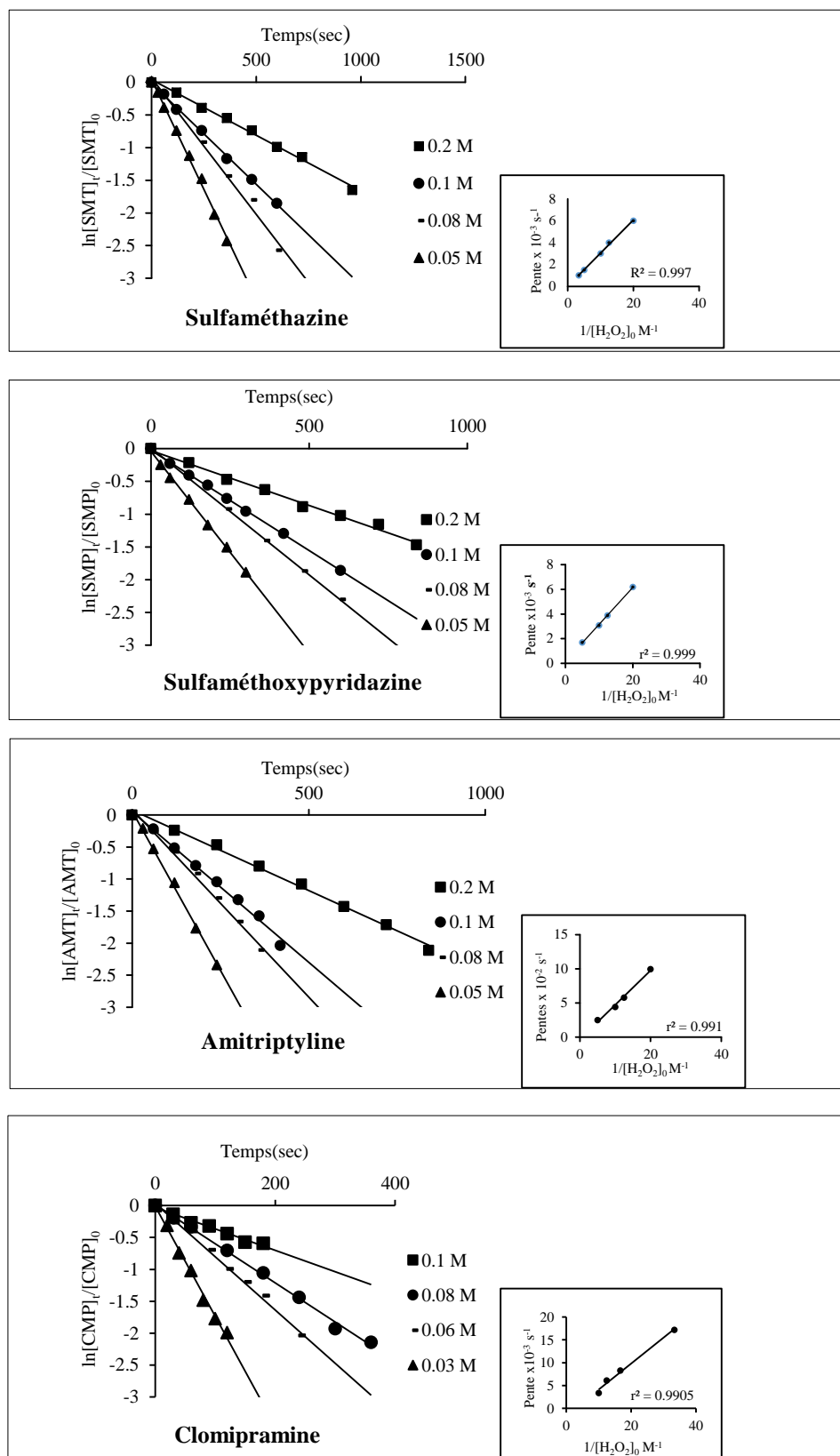


Fig.III-10: Cinétique de dégradation des composés étudiés par irradiation à 254 nm. $0,3 \mu\text{M} < [P]_0 < 0,5 \mu\text{M}$. $[\text{H}_2\text{O}_2]_0$ variable entre 0,03 et 0,1 M. Les droites insérées à droite représentent les pentes A en fonction de $1/[\text{H}_2\text{O}_2]_0$.

A partir des pentes de droites de la figure III-9 qui représentent A ($A = \frac{k_p \times 2\phi^{pri} \times I_0}{K_{H_2O_2}} \frac{1}{[H_2O_2]_0}$) en fonction de $1/[H_2O_2]$, les constantes de vitesse d'ordre 2 sont calculées (tableau III-6). Ces constantes correspondent aux constantes de vitesse de réaction entre le radical HO^\bullet et les molécules sélectionnées.

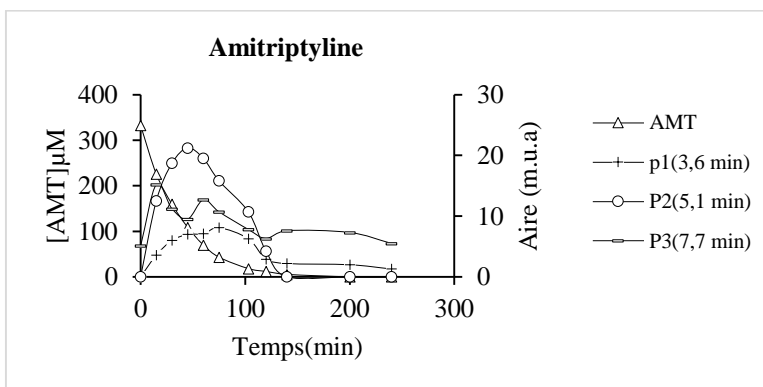
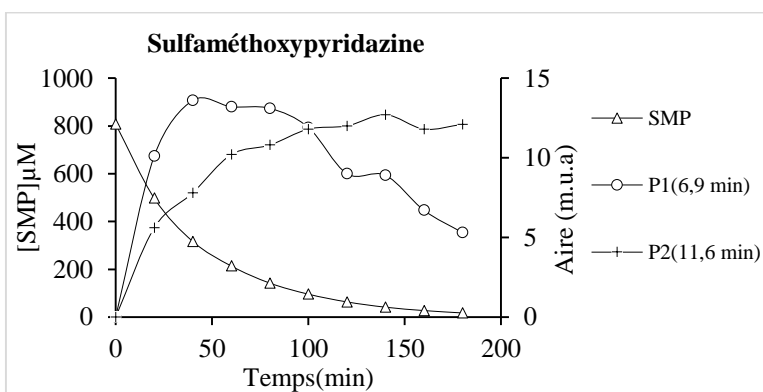
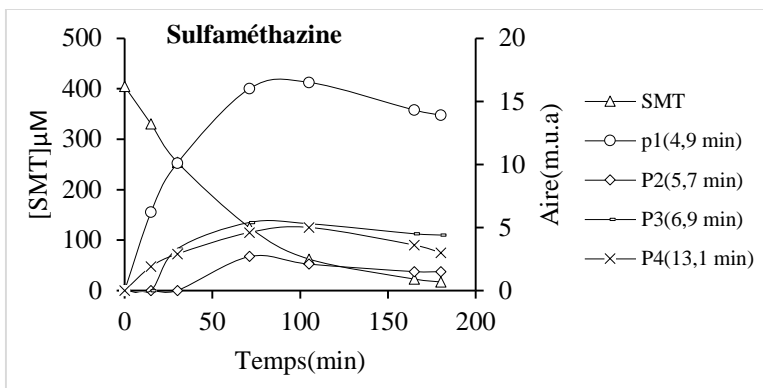
Tableau III-6: Constantes de vitesse d'ordre 2 de réaction entre HO^\bullet et les composés sélectionnés par la procédure UV/ H_2O_2 des composés étudiés.

Composé	k_p ($M^{-1} s^{-1}$)
Sulfaméthazine	$(5,0 \pm 0,1) \times 10^9$
Sulfaméthoxyridazine	$(5,0 \pm 0,4) \times 10^9$
Amitriptyline	$(8,0 \pm 0,3) \times 10^9$
Clomipramine	$(9,5 \pm 0,1) \times 10^9$

Les résultats obtenus montrent que les quatre composés se dégradent rapidement avec le procédé UV/ H_2O_2 avec des constantes de vitesse de l'ordre de 10^9 ce qui révèle l'efficacité de ce traitement pour éliminer ces composés pharmaceutiques. La constante de vitesse k_{HO^\bullet} de SMT est proche de celle trouvée dans la littérature par Baeza et Knappe (2011) qui est de $5,6 \times 10^9 M^{-1} s^{-1}$. De même, la constante k_{HO^\bullet} d'AMT est proche de celle déterminée par Real et al, (2012) qui est de $7,1 \times 10^9 M^{-1} s^{-1}$.

VI- Suivi de photoproduits par CLHP/UV

La formation de sous produits de dégradation de quatre composés a été suivie durant la photolyse monochromatique ($\lambda = 254$ nm) dans l'eau purifiée. L'évolution des pics chromatographiques de ces photoproduits (échelle de droite) ainsi des composés parents (échelle de gauche) a été suivie sur CLHP/UV (figure III-11).



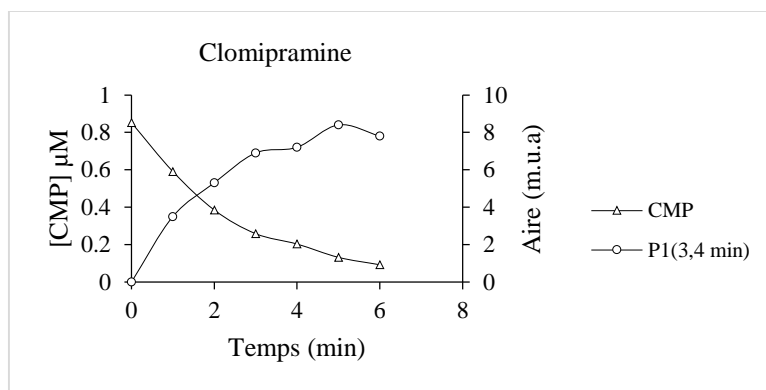


Fig.III-11 : Cinétique de formation de photoproduits de dégradation de composés étudiés en lumière monochromatique ($\lambda = 254 \text{ nm}$). ($[SMT]_0 = 18 \text{ } \mu\text{M}$, $[SMP]_0 = 18 \text{ } \mu\text{M}$, $[AMT]_0 = 10 \text{ } \mu\text{M}$ et $[CMP]_0 = 0,8 \text{ } \mu\text{M}$).

Des dégradations de 95 et 99 % du sulfaméthazine et sulfaméthoxy-pyridazine ($[P]_0 = 18 \text{ } \mu\text{M}$) ont été observées après trois heures d'irradiation sous la lampe UV ($\lambda = 254 \text{ nm}$). Pour SMT, les chromatogrammes obtenus en CLHP/UV (λ de détection = 260 nm) montrent la formation d'un photoproduit primaire et trois secondaires, ayant des temps de rétention de 4,9 minutes (P1), 5,7 minutes (P2), 6,9 minutes (P3) et 13,1 minutes (P4) ; P1, P2 et P3 étant plus polaires que SMT tandis que P4 est moins polaire que SMT. Deux sous-produits de SMP ont été détectés dont l'un est plus polaire (P1 à 6,9 minutes) et l'autre est moins polaire (P2 à 11,6 min).

Une dégradation totale d'amitriptyline ($[AMT]_0 = 3,2 \text{ } \mu\text{mol.L}^{-1}$) a été observée après 4 heures d'irradiation. Sous ces conditions, trois chromatogrammes ont été obtenus en CLHP/UV (λ de détection = 230 nm) correspondant à des photoproduits plus polaires que l'AMT, ayant des temps de rétention de 3,6 minutes (P1), 5,1 minutes (P2) et 7,7 minutes (P3).

Un seul photoproduit de dégradation a été détecté en CLHP/UV (λ de détection = 230 nm) après 90 % de dégradation de clomipramine ($[CMP]_0 = 0,5 \text{ } \mu\text{M}$) irradié pendant 6 minutes sous la lampe UV. Ce produit est plus polaire que CMP. Il a un temps de rétention de 3,4 minutes.

VII- Identification des photoproduits par CLHP/MS/MS.

Les expériences réalisées pour identifier les structures de photoproduits de sulfaméthazine et sulfaméthoxy-pyridazine sur LC/MS/MS ont été faites dans les mêmes conditions que celles utilisées en CLHP/UV. Seule la puissance de la lampe était différente (16 W au lieu de 6 W).

VII.I- Photoproduits de sulfaméthazine

La solution de sulfaméthazine (SMT) a été irradiée pendant trois heures. Cinq photoproduits sont présents sur le chromatogramme (figure III-11) obtenu par CLHP/MS (~ 75 % de dégradation de SMT). Les ions pseudo-moléculaires (MH^+), les temps de rétention, les transitions par CID et les structures proposées sont présentés dans le tableau III-7.

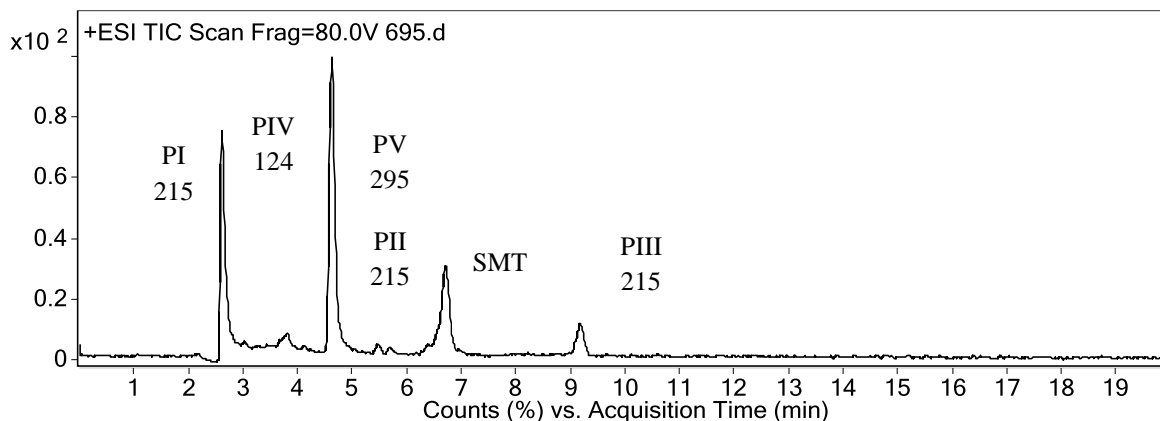


Fig.III-12 : Chromatogramme CLHP/MS en mode ESI+ d'une solution de SMT (3 μ M) après trois heures d'irradiation monochromatique ($\lambda = 254$ nm).

Photoproduits I, II et III

Parmi les 5 photoproduits détectés, trois possèdent le même m/z 215 mais élués à des temps de rétention différents. La perte de SO_2 de la molécule mère nous amène à proposer deux structures possibles pour les deux premiers photoproduits (tableau III-7). Ces structures ont été vérifiées par les transitions obtenues en MS/MS. Les trois MH^+ perdent NH_3 (-17) pour donner l'ion de m/z 198. Le MH^+ du produit I perd CH_2CHNH (-42) pour donner l'ion de m/z 173. Les transitions de ce produit montrent que l'ion 198 perd CH_3CCH (-40) pour obtenir l'ion 158. Les autres fragments du produit II n'ont pas été expliqués. Concernant le produit III, nous n'avons pas réussi à identifier sa structure qui doit être moins polaire que SMT et les deux photoproduits I et II.

Tableau III-7: Temps de rétention, MH^+ , transitions de CID et structures proposées pour les photoproduits de SMT

Produit	Temps de rétention (min)	MH^+	CID	Structure proposée
SMT	6,7	279	279 → 215 (-64) 278 → 108 (-170) 278 → 156 (-122)	
I	2,6	215	215 → 198 (-17) 215 → 173 (-42) 215 → 158 (-57)	
II	5,4	215	215 → 198 (-17) 215 → 183 (-32) 215 → 143 (-72)	
III	9,1	215	215 → 198 (-17) 215 → 108 (-107) 215 → 123 (-92) 215 → 93 (-122)	-
IV	4,6	124	124 → 107 (-17)	
V	5,6	295	295 → 186 (-109) 295 → 124 (-171) 295 → 107 (-188)	

Photoproduit IV

Le photoproduit IV de m/z 124 correspond le plus probablement à un produit de formule moléculaire $C_6H_{10}N_3$ qui peut être le 4,6-diméthylpyrimidine-2-amine. Ce photoproduit a été proposé dans la littérature par García Galán et al, 2012.

Photoproduit V

La structure de ce photoproduit (m/z 295) qui a été proposée correspond à l'oxydation du cycle benzénique. Ceci a été vérifié par la transition $295 \rightarrow 107$. Cette transition correspond au cycle pyrimidine. Le MH^+ 295 perd le cycle pyrimidine pour donner l'ion 107. L'identification structurale des cinq photoproduits de SMT a montré que la majorité de ces produits sont désulfurés ce qui indique que la perte de dioxyde de soufre caractérise le chemin réactionnel de leur formation. Les photoproduits de sulfaméthazine (à m/z 295, m/z 124 et m/z 215, temps de rétention = 9,1 min) sont rapportés dans la littérature (García Galán et al, 2012) après 30 minutes d'irradiation polychromatique, le dernier (m/z 215) a été trouvé aussi pour la première fois comme le seul produit résultant de la biodégradation de sulfaméthazine par le *fungus Trametes versicolor* (García Galán et al, 2011). La figure III-12 montre les fragments de photoproduits de m/z 215 obtenu par García Galán et al, (2012). Ces fragments sont identiques à ceux trouvés dans notre étude.

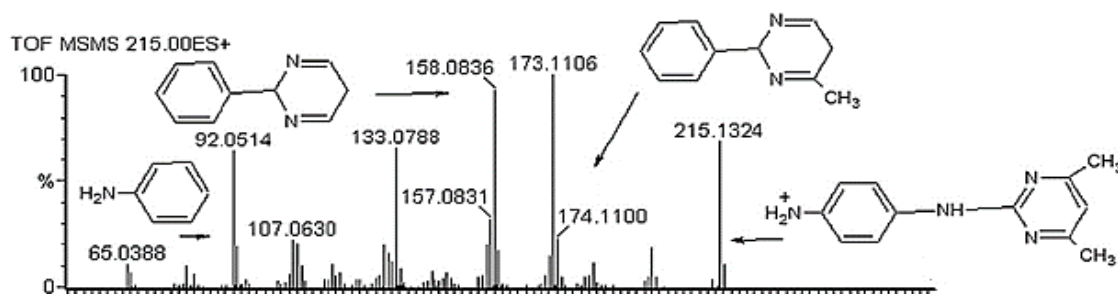


Fig.III-13 : Spectre de masse en ESI (+), MS/MS en QqToF de photoproduit (m/z 215) de sulfaméthazine (García Galán et al, 2012).

VII.2-Photoproduits de sulfaméthoxypyridazine

Après trois heures d'irradiation, le sulfaméthoxypyridazine a subi 80 % de dégradation en générant cinq photoproduits (voir chromatogramme fig III-14). Les structures ont été identifiées et présentées dans le tableau III-8.

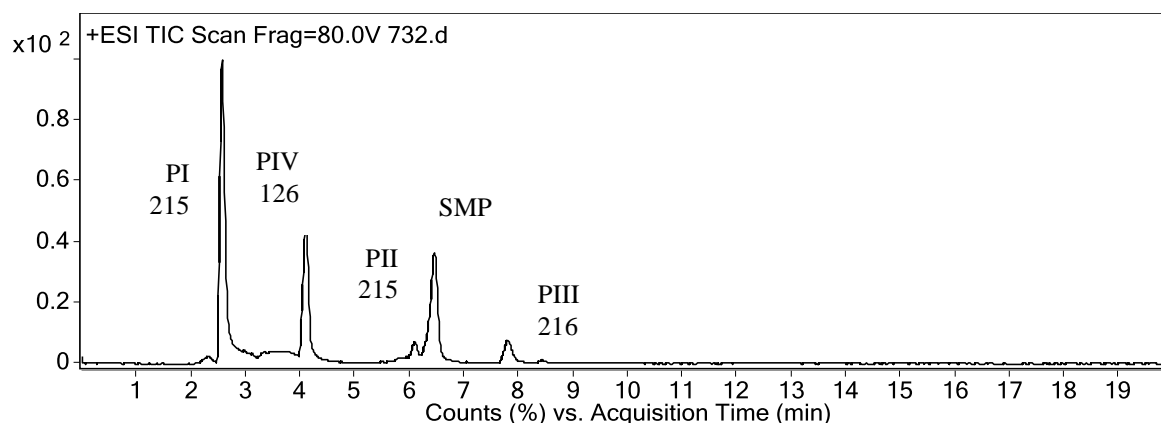


Fig.III-14 : Chromatogramme CLHP/MS en mode ESI+ d'une solution de SMP (30µM) après trois heures d'irradiation monochromatique ($\lambda = 254$ nm).

Tableau III-8: Temps de rétention, MH^+ , transition de CID et structures proposées pour les photoproduits de SMP.

Produit	Temps de rétention (min)	MH^+	CID	Structures proposées
SMP	6,4	281	281 \rightarrow 215 (-66) 281 \rightarrow 217 (-64) 217 \rightarrow 188 (-29)	
I	2,6	215	215 \rightarrow 183 (-32) 215 \rightarrow 173 (-42) 215 \rightarrow 158 (-57)	
II	6,0	215	215 \rightarrow 186 (-29) 215 \rightarrow 172 (-43) 215 \rightarrow 158 (-57)	
III	7,5	215	215 \rightarrow 172 (-43) 215 \rightarrow 158 (-57) 215 \rightarrow 133 (-82)	
IV	7,7	216	216 \rightarrow 187 (-29) 216 \rightarrow 173 (-43) 216 \rightarrow 147 (-69)	-
V	4,0	126	126 \rightarrow 111 (-15) 126 \rightarrow 98 (-28)	

Produit I, II et III

Les trois photoproduits I, II et III possèdent la même masse moléculaire qui est égale à 214 u.m.a. cette masse est paire ce qui signifie que les trois structures gardent les quatre atomes d'azote. L'activation de la molécule mère conduit à la perte directe de SO_2 , suivie par une perte d'une molécule de H_2 ce qui explique la formation de ces photoproduits. D'après l'analyse des fragments obtenus par MS/MS, seule la structure de photoproduit I peut perdre CH_3OH pour donner l'ion m/z 183. La structure de photoproduit II perd CH_2NH après plusieurs réarrangements connus en

spectrométrie de masse pour donner l'ion m/z 186. La structure de photoproduit III expliquent les fragments en MS/MS présentés dans le tableau.

Photoproduit IV

Nous n'avons pas réussi à identifier la structure de photoproduit IV (m/z 216) qui doit être moins polaire que SMP et les autres photoproduits.

Photoproduit V

La meilleure proposition de structure de photoproduit V (m/z 126) est celle présentée dans le tableau III-8 et qui correspond à la partie de la molécule mère contenant deux atomes d'azote dans le cycle aromatique.

Toutes les structures de photoproduits de SMP proposent une perte de SO_2 . La voie de formation de ces produit est identique à celle de SMT à cause de leur similarité structurale. Le photoproduit de m/z 215 et élué à 2,6 min est un métabolite commun aux deux sulfonamides. L'étude de l'identification structurale des photoproduits de sulfaméthoxy pyridazine réalisée par Khaleel et al, en 2013 a révélé la formation de six photoproduits de m/z 295 et 296 après irradiation polychromatique. Ces deux photoproduits conservaient le groupement SO_2 . La voie proposée par Khaleel et al, pour la formation de ces produits, qui ont un m/z plus grand que celui de SMP, correspond majoritairement à une hydroxylation du cycle benzénique. Cette voie est différente de celle proposée dans notre étude dans laquelle on a trouvé des photoproduits de m/z plus faibles que SMP.

VII.3-Photoproduits d'amitriptyline

La photolyse d'amitriptyline (36 μM) a été réalisée pendant 3 heures. Le chromatogramme de la figure III-15 montre la présence de quatre pics majeurs présentant des produits plus polaires que l'amitriptyline.

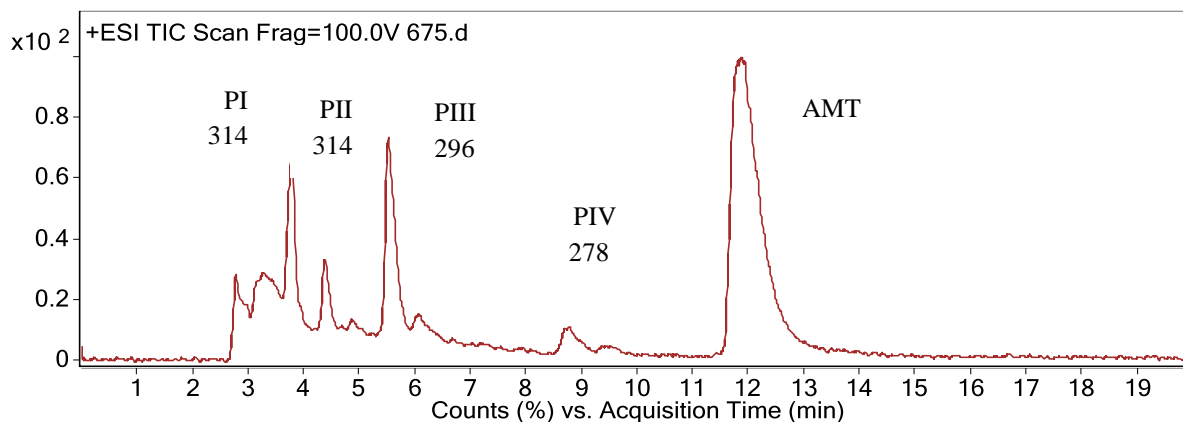


Fig.III-15 : Chromatogramme CLHP/MS en mode ESI+ d'une solution de AMT (36 μM) après trois heures d'irradiation monochromatique ($\lambda = 254 \text{ nm}$).

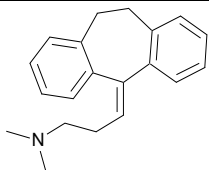
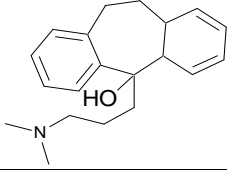
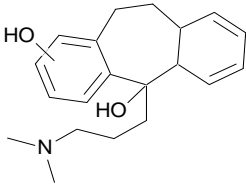
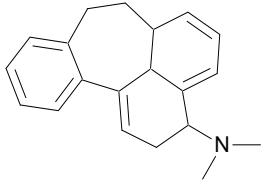
Les structures de ces produits, les temps de rétention ainsi que les fragmentations obtenues par CID sont présentées dans le tableau III-9.

Le produit I est formé après hydroxylation du cycloheptane. Cette proposition a été faite dans la littérature pour la nortriptyline qui a une structure similaire à l'amitriptyline (Benitez et al, 2013).

D'après les fragments obtenus par CID, les produits II et III de m/z 314 sont formés après hydroxylation du cycloheptane et du cycle benzénique. Ces produits perdent une et deux molécules d'eau pour donner respectivement les ions de m/z 296 et 278.

Le produit IV a le même m/z que l'AMT mais il est plus polaire. Ce produit est formé après activation et cyclisation de l'amitriptyline (figure III-16).

Tableau III-9: Temps de rétention, MH^+ , transition de CID et structures proposées pour les photoproduits de AMT.

Produit	Temps de rétention (min)	MH^+	CID	Structures proposées
AMT	11,8	278	278 \rightarrow 233	
I	6,0	296	296 \rightarrow 278 (-18)	
II-III	3,8-4,6	314	314 \rightarrow 296 (-18) 314 \rightarrow 278 (-36)	
IV	8,8	278	278 \rightarrow 233 278 \rightarrow 219	

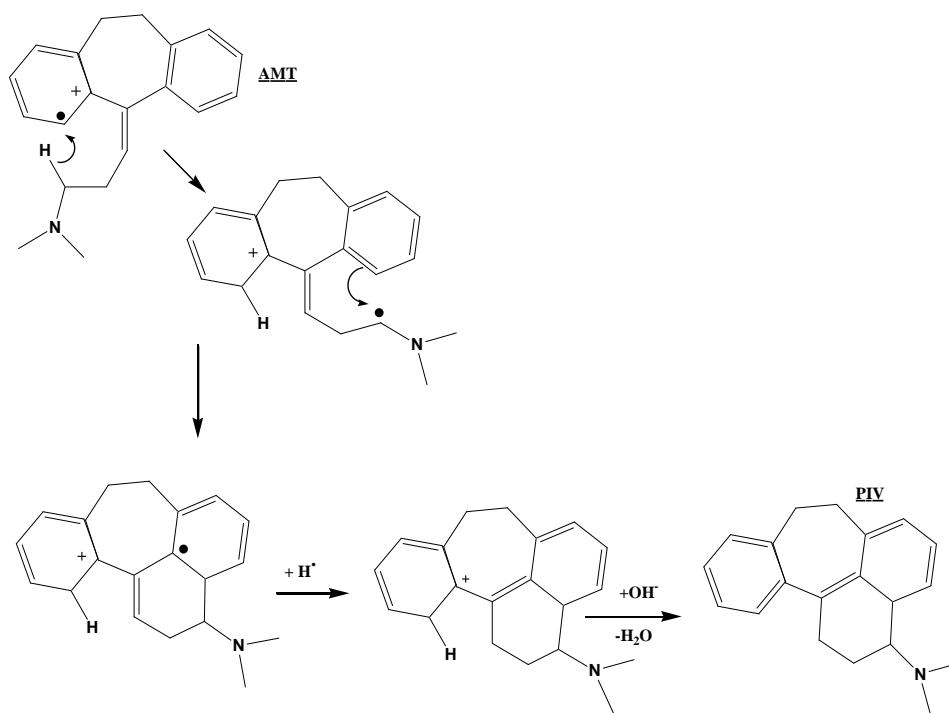


Figure III-16 : Mécanisme de formation du produit IV de AMT.

VII.4-Photoproduits de clomipramine

Le chromatogramme de la figure III-17 est obtenu après 60 min de photolyse de CMP. Il montre la présence d'un seul pic élué avant le pic de clomipramine (~ 70 % de dégradation).

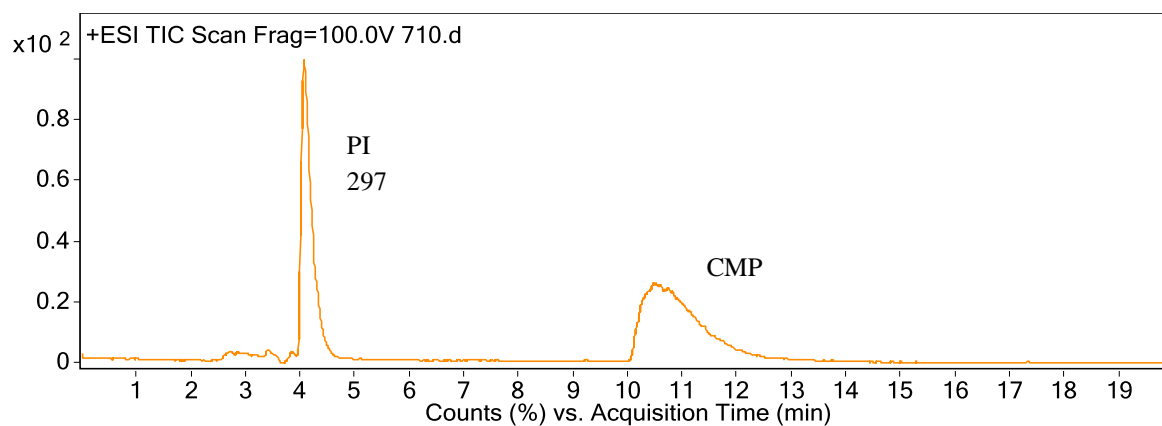


Fig.III-17 : Chromatogramme CLHP/MS en mode ESI+ d'une solution de CMP (30 µM) après trois heures d'irradiation monochromatique ($\lambda = 254$ nm).

Ce pic correspond à un photoproduit de m/z 297 qui est formé après activation de CMP et élimination de Cl^- suivie d'une addition de OH^- sur le cycle benzénique (fig. III-18).

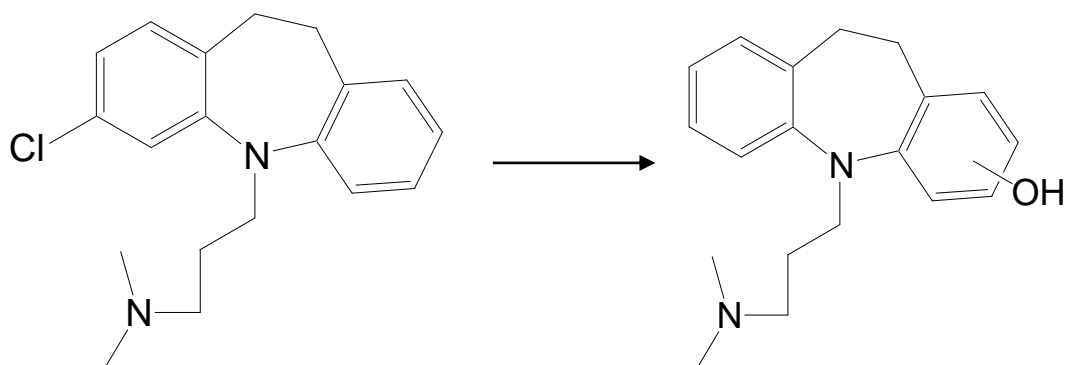


Fig.III-18: Photoproduit de CMP de m/z 297.

VIII- Conclusions

Les résultats obtenus montrent que les trois composés pharmaceutiques étudiés (SMT, SMP et CMP) se sont dégradés en lumière polychromatique avec des temps de demi-vie allant d'une demi-heure à trois heures tandis que l'amitriptyline n'a pas été dégradé pendant le temps d'irradiation choisi. La cinétique de photodégradation des solutions préparées dans l'eau de rivière, est plus rapide que celle de l'eau purifiée. Une étude plus approfondie menée sur l'effet de pH pourrait nous aider à expliquer le rôle des matières organiques dans la cinétique de photodégradation des composés étudiés.

Les expériences effectuées sous irradiation monochromatique ($\lambda = 254$ nm) ont montré des dégradations rapides des quatre composés. Les rendements quantiques de SMT, SMP et AMT sont de même ordre de grandeur et CMP présente le rendement quantique le plus élevé.

En photolyse H_2O_2/UV , les constantes de vitesse k_{HO^\bullet} de réaction des quatre composés avec le radical HO^\bullet sont de l'ordre de 10^9 révélant l'efficacité de ce processus à éliminer ces composés.

Le suivi de l'évolution des photoproduits durant l'irradiation monochromatique de sulfaméthazine et sulfaméthoxyypyridazine a permis de détecter en CLHP/UV la formation de quatre et deux photoproduits de sulfaméthazine et sulfaméthoxyypyridazine, respectivement, or cinq pics chromatographiques correspondant à cinq photoproduits de chacun de deux sulfonamides ont été détectés et identifiés en CLHP/MS/MS. L'identification structurale a montré que la majorité des

photoproduits ont perdu le groupement dioxyde de soufre. Le photoproduit de m/z 215 et retenu à 2,6 min est un métabolite commun aux deux sulfonamides, cela est dû à la similarité structurale de ces deux composés.

Une seule étude a été trouvée dans la littérature concernant l'identification structurale des photoproduits de sulfaméthoxy-pyridazine (Khaleel et al, 2013). Cette étude a révélé la formation de six photoproduits (présentés dans la partie bibliographique) après irradiation polychromatique. Aucun de ces produits n'a été trouvé dans notre étude.

Le suivi des photoproduits d'amitriptyline et de clomipramine a montré la formation en CHLP/UV de trois photoproduits d'amitriptyline et un photoproduit de clomipramine. Ces mêmes produits ont été identifiés par CHLP/MS/MS. L'oxydation du cycle benzénique ainsi que l'hydroxylation du cycloheptane caractérisent les voies de formation de ces produits.

CHAPITRE IV :
OXYDATION DES COMPOSES SELECTIONNES PAR LE CHLORE

Les composés pharmaceutiques sélectionnés ont été détectés dans des eaux potables (Snyder, 2008; Togola et Budzinski, 2008; Benotti et al, 2009). La présence de ces résidus dans l'eau potable montrent leur résistance aux différents moyens utilisés dans les filières de traitement de l'eau et notamment l'étape finale de chloration. Pour cela, nous avons trouvé intéressant d'étudier la réactivité de ces composés vis-à-vis du chlore ainsi que de tenter d'identifier les structures de sous produits formés durant la chloration de l'eau. Ce chapitre comporte :

- Des études cinétiques réalisées à pH 7,2 et à différentes taux de chloration pour les quatre composés.
- Des études cinétiques à différents pH pour la chloration de sulfaméthazine.
- Des études cinétiques dans des matrices réelles d'eau potable.
- Une proposition d'identification des sous produits de chloration.

I- Oxydation de sulfaméthazine et sulfaméthoxyypyridazine par le chlore

I.1- Etude cinétique

I.1.1- Chloration dans l'eau purifiée

Les expériences de chloration de sulfaméthazine et sulfaméthoxyypyridazine ont été réalisées à une température de 25 °C, avec $[P]_0 = 0,3 \mu\text{mol.L}^{-1}$ et $13,5 \leq [\text{Chlore libre}]_0 \leq 40,5 \mu\text{mol.L}^{-1}$. La cinétique des réactions est présentée sur les figures IV-1.

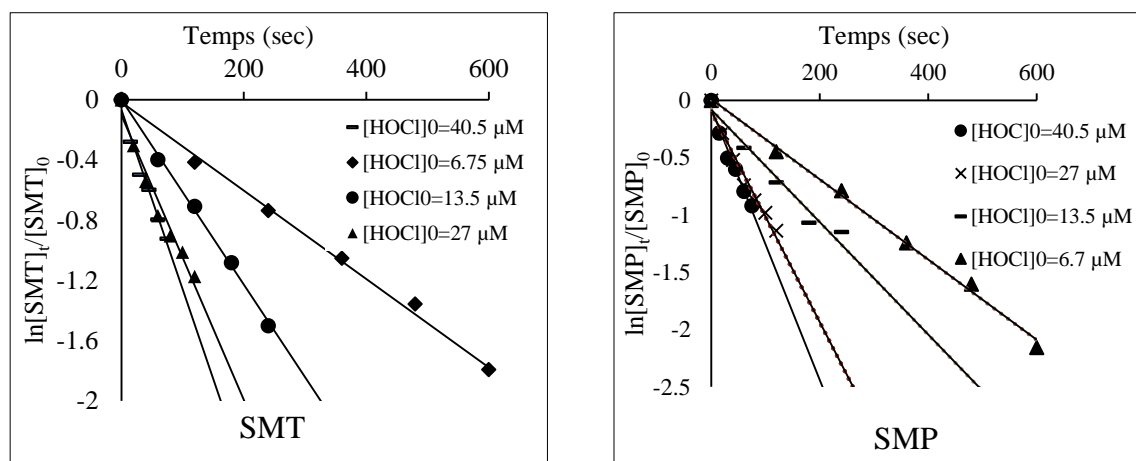


Fig.IV-1 : Cinétique de premier ordre apparent de chloration de SMT et SMP.

Des transformations rapides ont été observées après chloration de SMT et SMP pour des concentrations de chlore allant de 6,7 à 40,5 $\mu\text{mol.L}^{-1}$. La figure IV-2 représente les résultats sous la forme de $\ln [P]_t/[P]_0$ en fonction du temps et les différentes concentrations en oxydant étudiées. Quelle que soit la concentration du chlore, la cinétique est de premier ordre par rapport au composé. A partir des pentes de droites, les constantes cinétiques du premier ordre k_{obs} sont déterminées.

De façon à s'assurer que la cinétique de réaction est bien d'ordre 2, dépendante de la concentration en oxydant, une représentation graphique de k_{obs} en fonction de la concentration en oxydant est aussi présentée (figure IV-2). Le coefficient de détermination obtenu vaut 0,98.

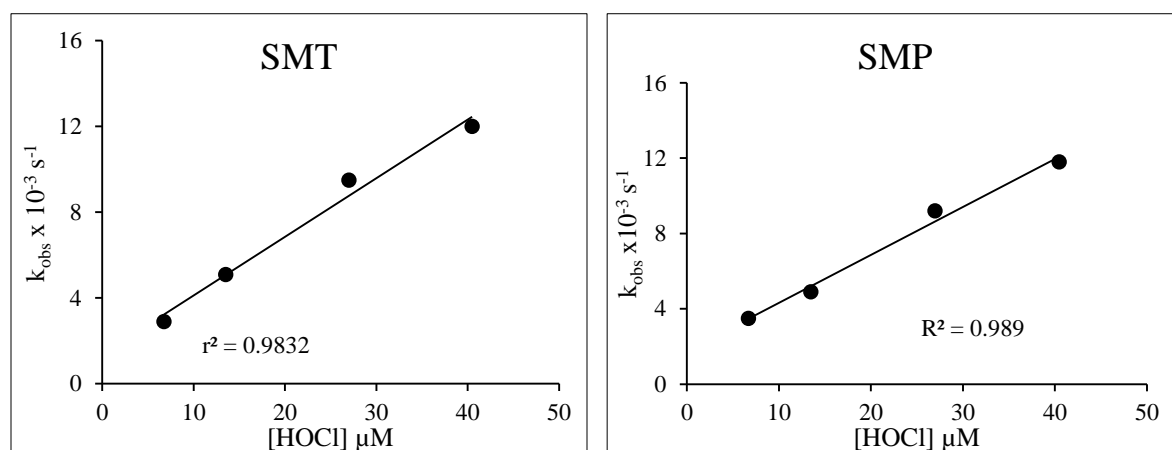


Fig.IV-2: Variation de k_{obs} en fonction de la concentration initiale en oxydant ; $[P]_0 = 0,3 \mu\text{M}$; $\text{pH} = 7,2$.

Pour chaque expérience, à partir de la valeur de k_{obs} obtenue graphiquement et de la concentration en oxydant connue du milieu réactionnel, la constante apparente du second ordre a été calculée. Le tableau IV-1 montre les constantes observées (k_{obs}) et apparentes obtenues pour chaque expérience réalisée.

Tableau IV-1 : Constantes cinétiques de premier ordre et de second ordre de chloration de SMT et SMP dans l'eau purifiée.

[HOCl] μM		6,7	13,5	27	40,5
$k_{\text{obs}} \times 10^{-3} (\text{s}^{-1})$	SMT	3,0	6,1	9,5	11,9
	SMP	3,5	4,9	9,2	11,8
$k_{\text{HOCl/P}} \times 10^2 (\text{M}^{-1} \text{s}^{-1})$	SMT	4,5	4,5	3,5	2,9
	SMP	5,2	5,2	3,4	2,9

Les constantes cinétiques obtenues dans les expériences de chloration de SMT ($[\text{HOCl}] = 6,7$ ou $13,5 \mu\text{mol.L}^{-1}$) sont de même ordre de grandeur que celle obtenue par Chamberlain et Adam (2006) ($[\text{HOCl}] = 1 \text{ mg.L}^{-1}$ à pH 6,7).

1.1.2- Effet du pH sur l'oxydation de sulfaméthazine par le chlore

Pour étudier l'effet du pH sur l'oxydation de sulfaméthazine par le chlore, les cinétiques de chloration sont réalisées à pH 3, 7,2 et 9 dans l'eau purifiée tamponnée par les sels de phosphate, chaque expérience est réalisée deux fois dans les mêmes conditions déjà citées en I-1. Les résultats sont présentés dans la figure IV-3 :

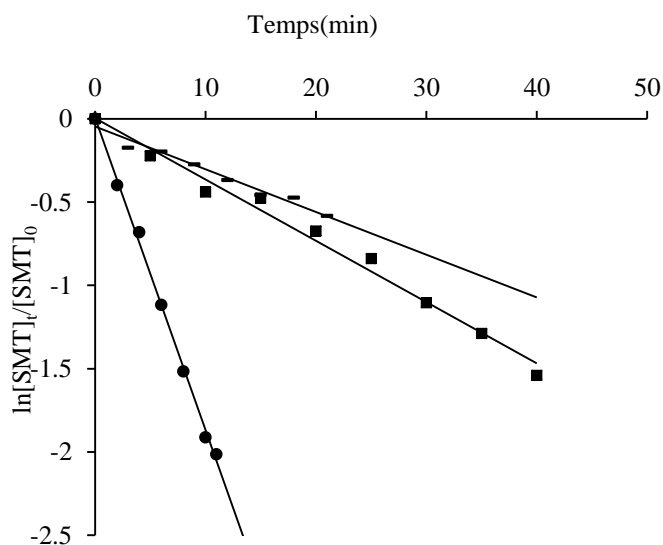


Fig.IV-3: Cinétique de chloration de sulfaméthazine, $[\text{SMT}]_0 = 0,3 \mu\text{M}$, $[\text{HOCl}]_0 = 6,7 \mu\text{M}$; (■) pH=3,0 ; (●) pH=7,2 ; (□) pH=9,0.

La figure IV-3 montre que la cinétique d'oxydation par le chlore est de premier ordre par rapport au sulfaméthazine pour tous les pH utilisés. Les constantes cinétiques de deuxième ordre $k_{\text{HOCl/SMT}}$ sont de $0,63 \times 10^2$; $4,7 \times 10^2$ et $0,9 \times 10^2 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ à pH 3 ; 7,2 et 9 respectivement. Alors la vitesse de dégradation de sulfaméthazine par le chlore augmente avec le pH pour atteindre un pic à pH voisin de 7 et rediminuer à pH 9. Ce résultat a été expliqué dans la littérature par Dodd et al, 2005. Dodd proposa que selon le pH, le sulfaméthoxazole (un sulfonamide possédant une structure similaire au SMT, de $\text{pK}_{\text{a}1}$ 1,7 et $\text{pK}_{\text{a}2}$ 5,6) existe sous trois formes HA_2^+ , HA et A^- . La chloration de ce composé à pH compris entre 4 et 9 a montré que les déprotonations successives de ce composé augmentent sa cinétique d'oxydation par le chlore alors que la dissociation de HOCl en ClO^- , qui est un oxydant moins fort, la diminue.

1.1.3- Chloration dans l'eau potable.

L'étude de la cinétique de chloration de SMT et SMP a également été appliquée dans une matrice réelle d'eau potable décrite dans le chapitre II sous les mêmes conditions de température et de concentration du composé et de l'oxydant. Le résultat obtenu est présenté dans la figure IV-4

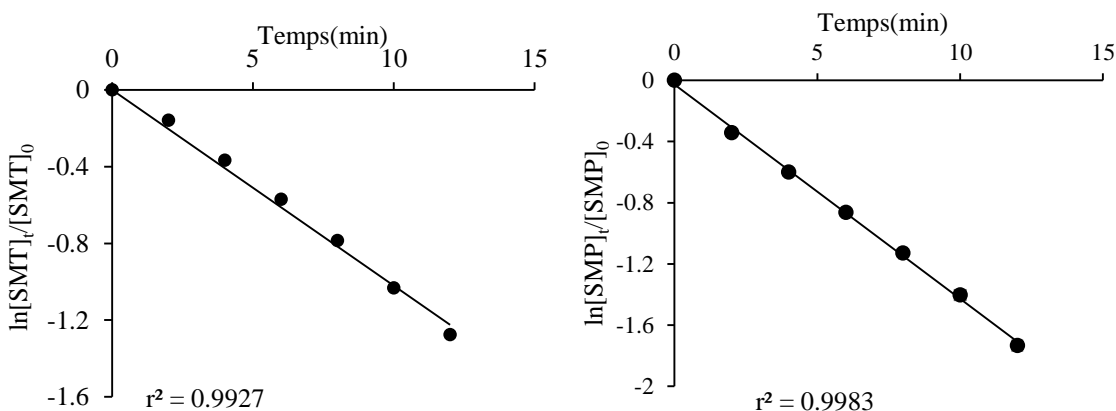


Fig.IV-4 : Cinétique de chloration de sulfaméthazine et sulfaméthoxyridazine dans l'eau potable, $[P]_0 = 0,3 \mu\text{M}$, $[\text{HOCl}]_0 = 6,7 \mu\text{M}$; pH = 7,7.

Des dégradations de 55 et de 80 % ont été observées respectivement, après 12 minutes de chloration de SMT et de SMP. Les constantes cinétiques d'ordre 1 (k_{obs}) sont déterminées à partir des pentes de droites (figure IV-3) et celle d'ordre 2 ($k_{\text{HOCl/P}}$) sont calculées en appliquant :

$$\frac{\ln[P]_t}{\ln[P]_0} = -k_{\text{obs}}t \quad \text{avec } k_{\text{HOCl/P}} = k_{\text{obs}}/[\text{HOCl}]$$

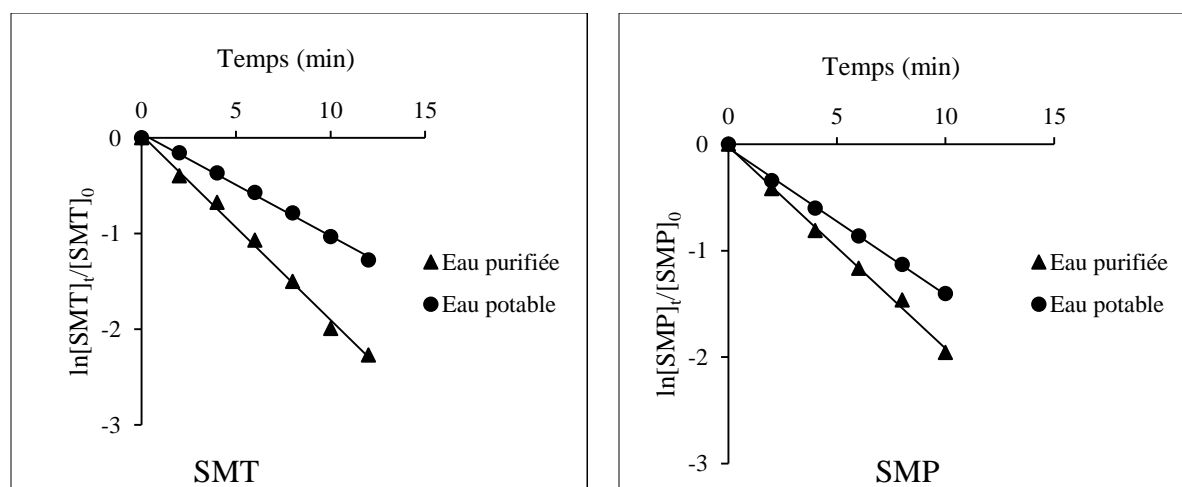
Tableau IV-2 : Constantes cinétiques du premier ordre et de second ordre de chloration de SMT et SMP dans l'eau potable.

Composé	k_{obs} (s ⁻¹)	$k_{HOCl/P}$ (M ⁻¹ s ⁻¹)
SMT	$1,7 \times 10^{-3}$	$2,7 \times 10^2$
SMP	$2,3 \times 10^{-3}$	$3,4 \times 10^2$

Les résultats obtenus montrent que la cinétique de dégradation de SMT et SMP dans l'eau en cours de potabilisation est moins rapide que dans l'eau purifiée. Cela est expliqué par la différence en pH, par suite la différence en concentration des espèces de chlore ($[ClO^-]_{pH:7,2} < [ClO^-]_{pH:7,7}$), et à la présence de constituants naturels de l'eau dans l'eau réelle qui peuvent être aussi oxydés par le chlore. Le tableau IV-3 et la figure IV-5 présentent une comparaison entre la cinétique de dégradation dans l'eau purifiée et dans l'eau potable avec $[P]_0 = 0,3 \mu\text{mol.L}^{-1}$ et $[HOCl]_0 = 6,7 \mu\text{mol.L}^{-1}$.

Tableau IV-3 : Constantes cinétiques d'ordre 1 et demi-vies de SMT et SMP au cours de chloration ($[HOCl] = 6,7 \mu\text{M}$).

Composé	k_{obs} s ⁻¹		Demi-vie (min)	
	Matrice		Matrice	
	Eau purifiée	Eau potable	Eau purifiée	Eau potable
SMT	$3,0 \times 10^{-3}$	$1,7 \times 10^{-3}$	3,8	4,2
SMP	$3,5 \times 10^{-3}$	$2,3 \times 10^{-3}$	3,3	5,0

Fig.IV-5: Cinétique de chloration de SMT et SMP dans l'eau purifiée (Δ) et dans l'eau potable (\bullet).

Notre expérience de chloration de SMT dans l'eau potable a montré un temps de demi-vie de 4,5 min alors que celle trouvée dans la littérature est de $5,3 \times 10^4$ min (Melton et Brown, 2012). Cette différence peut être due à la nature et la composition des eaux potables utilisées. Melton et Brown ne présentent aucune description de l'eau utilisée dans leur étude ce qui rend difficile l'interprétation de l'énorme différence entre les deux résultats.

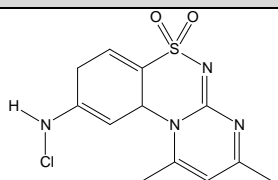
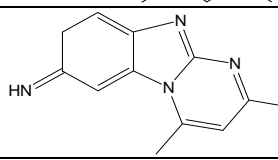
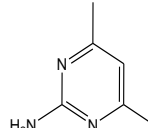
I.2- Etude de produits de chloration

I.2.1- Produits de sulfaméthazine

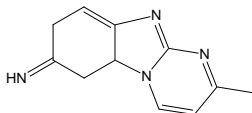
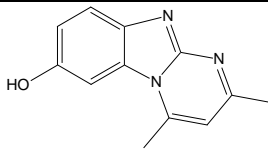
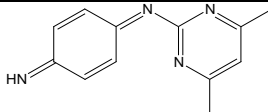
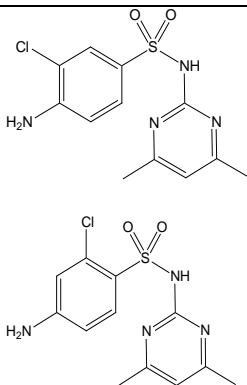
L'étude des produits de chloration de sulfaméthazine a été réalisée à pH 7,2 et température de 25 °C. La réaction entre la sulfaméthazine et le chlore est réalisée en concentration équimolaire ($[SMT]_0 = [HOCl]_0 = 40 \mu\text{mol.L}^{-1}$). Sept sous produits ont été identifiés par CLHP/MS/MS (~70 % de dégradation de SMT).

Comme le montre le tableau IV-1, tous les ions pseudo-moléculaires ont gardé l'ion m/z 107. Cet ion correspond au cycle pyrimidine $C_4H_7N_2^+$, il a toujours été détecté pendant la fragmentation de sulfaméthazine ce qui montre que la partie pyrimidine n'a pas été affectée lors de la formation des sous produits de sulfaméthazine. Les composés I et VII ont des distributions isotopiques (i.e. m/z 313 et 315 avec une abondance de 1/3), ce qui indique la présence d'un seul atome de chlore dans la molécule (Soufan et al, 2013).

Tableau IV-4: Temps de rétention, MH^+ , transition de CID et structures proposées pour les sous produits de SMT.

Produits	Temps de rétention (min)	MH^+	CID	Structures
I	6,2	313	313 \rightarrow 296 (-17) 313 \rightarrow 107 (-206)	
II	6,3	213	213 \rightarrow 172 (-41) 213 \rightarrow 107 (-106)	
III	6,6	124	124 \rightarrow 107 (-17) 124 \rightarrow 83 (-41)	

Oxydation des composés sélectionnés par le chlore

IV	9,1	215	215 → 197 (-18) 215 → 107 (-108)	
V	10,2	214	214 → 187 (-27) 215 → 107 (-108)	
VI	14,7	213	213 → 197 (-16) 213 → 107 (-106) 213 → 185 (-29) 185 → 145 (-40)	
VII	21,8	313	313 → 249 (-64) 249 → 213 (-36) 213 → 197 (-16) 213 → 172 (-41) 213 → 160 (-53) 213 → 107 (-106)	

Les produits I et VII (respectivement élués à 6,2 et 21,8 min) de m/z 313 sont formés après addition de HOCl sur SMT suivie d'une élimination d'une molécule d'eau. Le mécanisme de formation de ces deux produits propose trois structures possibles (a,b et c). Le produit I correspond à la structure c qui est la plus polaire. Les fragments obtenus par CID expliquent les deux autres structures a et b proposées pour le produit VII. Ces structures perdent SO₂, HCl et NH₃ pour donner respectivement les ions de m/z 249, 213 et 197.

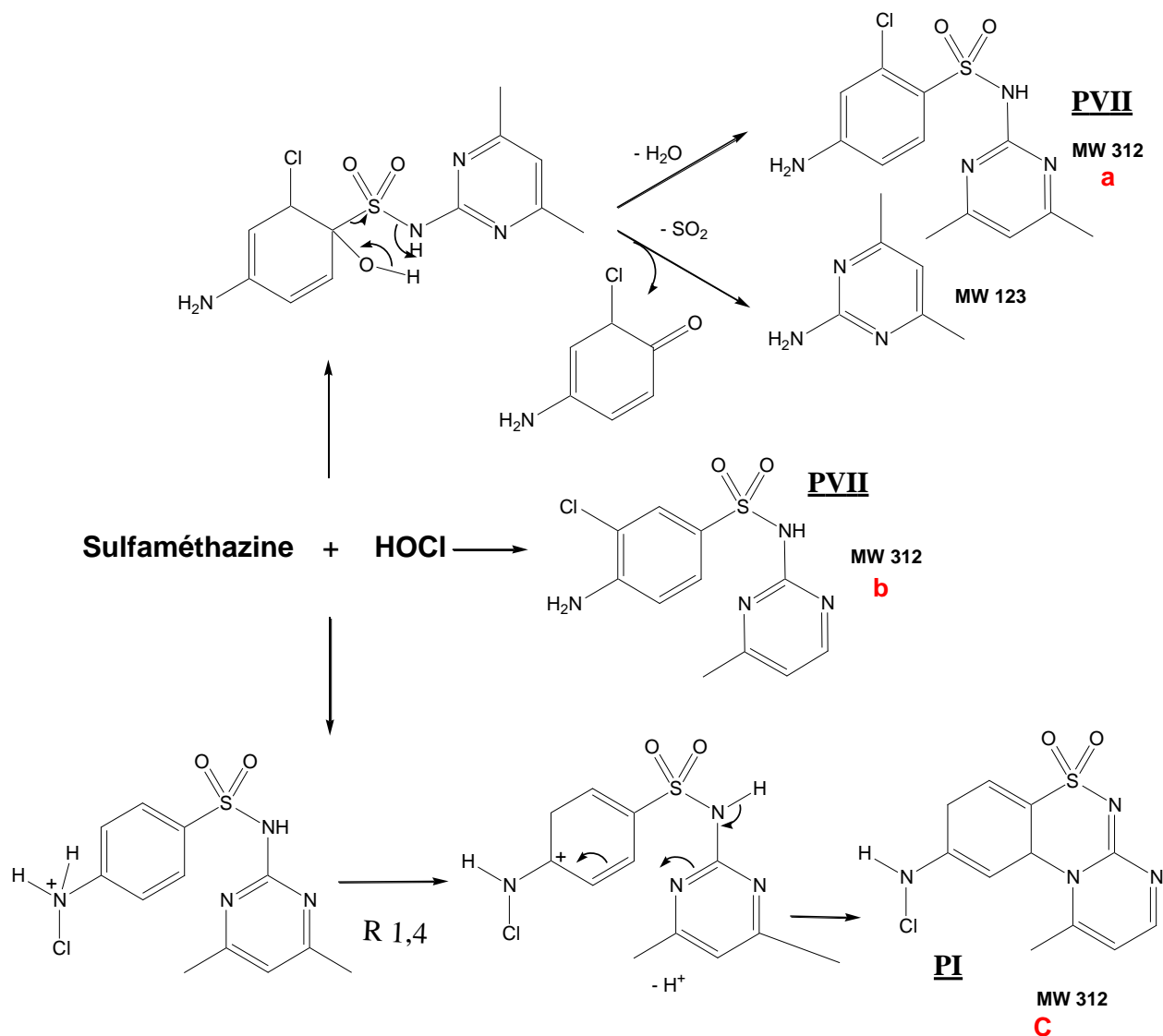


Figure IV-6: Mécanisme réactionnel de formation de produits de chloration I et VIII de SMT.

D'après l'étude de disparition et d'apparition des produit, les produits II (m/z 213), IV (m/z 215) et V (m/z 214) sont observés en même temps que la disparition du produit I, cela correspond à l'attaque électrophile sur HOCl suivie d'une élimination successives de SO_2 et Cl_2 . L'ion obtenu peut subir une addition d'un hydrure pour donner le produit IV de m/z 215, ou une addition d'un ion hydroxyde suivie, soit par une perte de H_2O pour donner le produit II soit par une deuxième addition de HOCl et deux pertes successives de NH_2Cl et de H_2O pour obtenir le produit V de m/z 214.

Oxydation des composés sélectionnés par le chlore

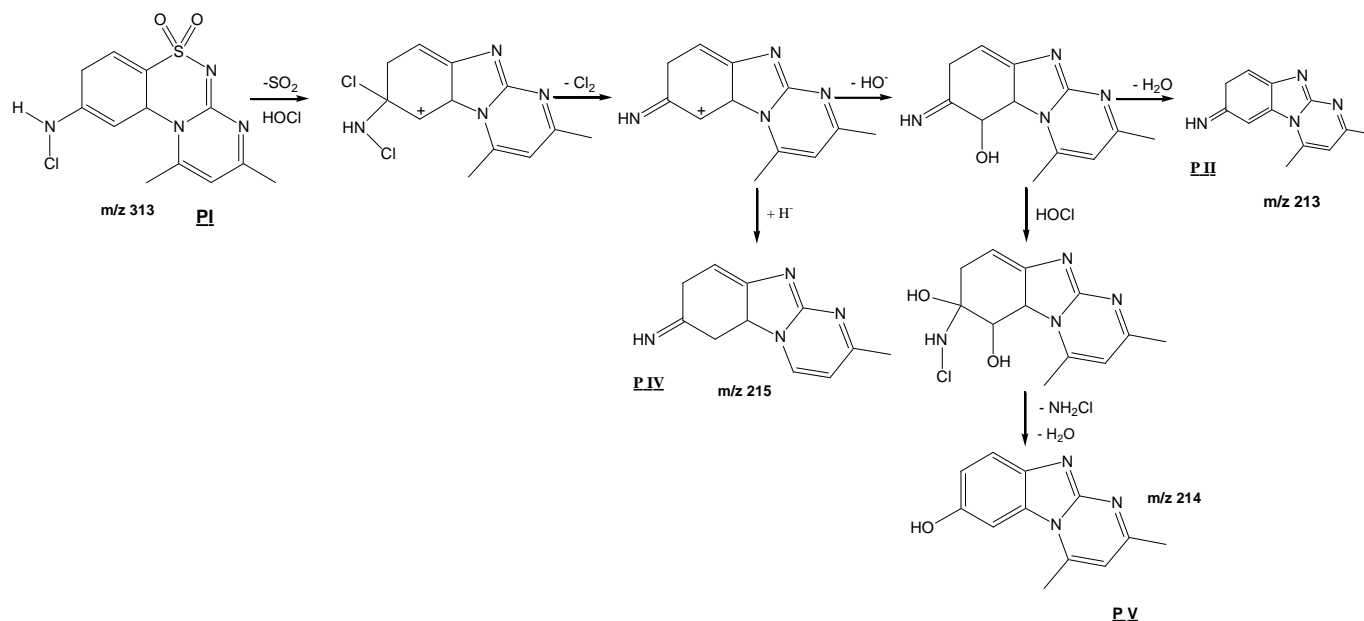


Figure IV-7: Mécanisme réactionnel de formation de produits de chloration II, IV et V de SMT.

L'addition de HOCl au SMT suivie d'une perte de H₂O aboutit à la structure d de *m/z* 313 qui perd SO₂ et Cl₂ puis H⁺ pour donner le produit VI de *m/z* 213.

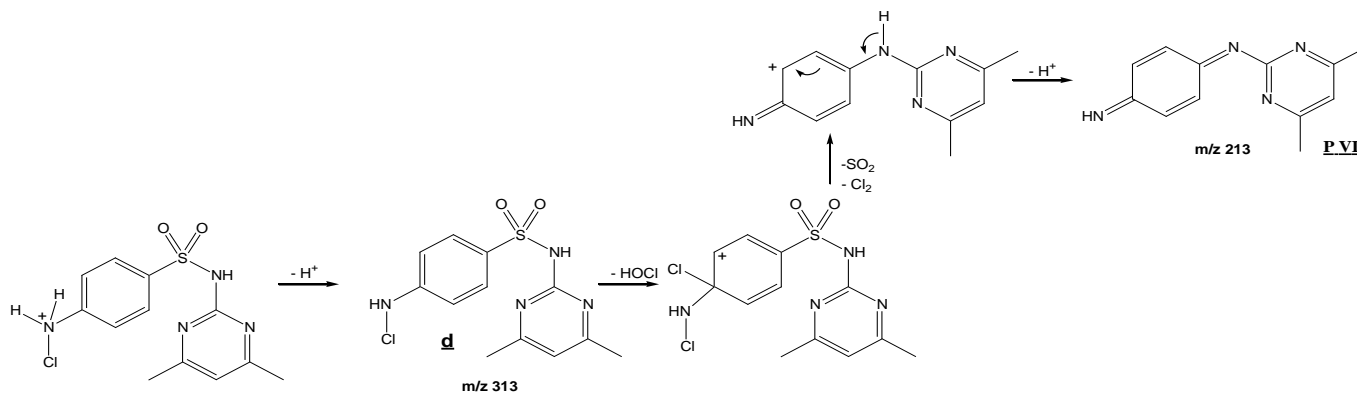


Figure IV-8: Mécanisme réactionnel de formation de produits de chloration VI de SMT.

La structure du composé III (*m/z* 124) est déjà identifiée dans la littérature. Cette partie de la molécule est commune entre le sulfaméthazine et le fongicide Pyriméthanil (Aguera et al, 2000).

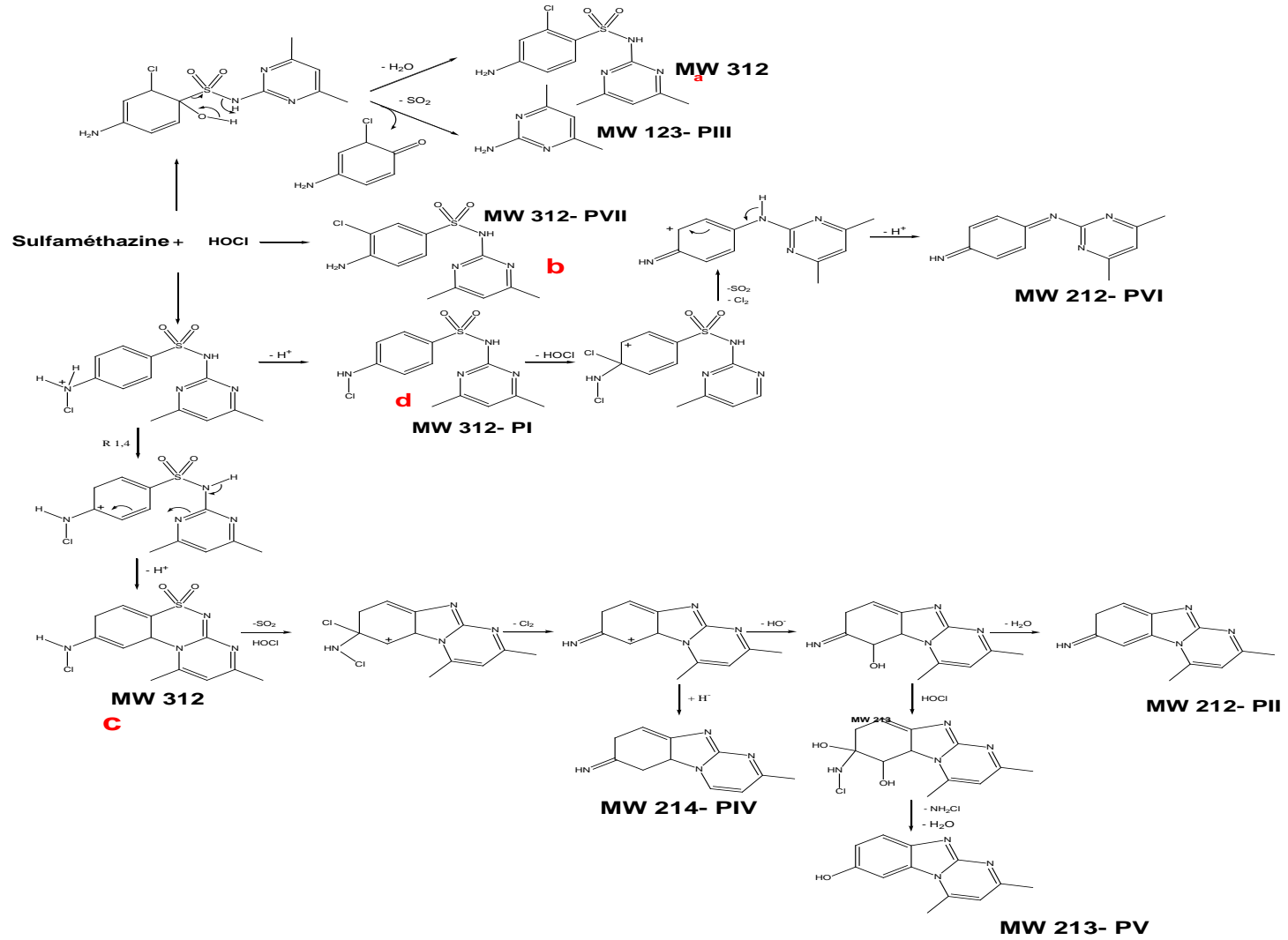
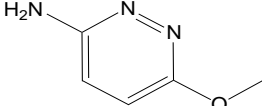
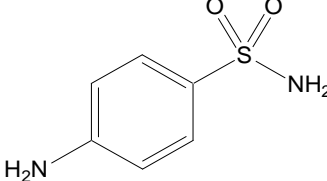
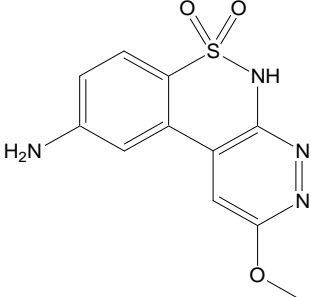
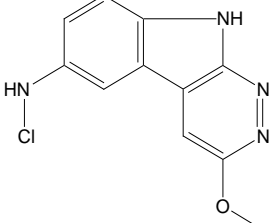


Fig..IV-9 : Mécanismes proposés pour la formation des neuf sous produits après chloration de SMT.

1.2.2- Produits de Sulfaméthoxypyridazine

L'étude de sous produits d'oxydation de sulfaméthoxypyridazine est réalisée avec une concentration initiale de 35 et 40 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ du composé et d'oxydant, respectivement. Le tableau IV-5 représente les cinq sous produits de dégradation identifiés sur CLHP/MS/MS après 90 minutes de chloration. Le tableau IV-5 comporte leurs temps de rétention, les transitions obtenues après fragmentation des ions pseudo-moléculaires (MH^+) et la structure proposée pour chaque sous produit.

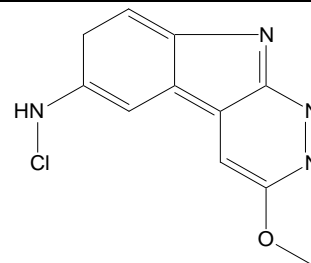
Tableau IV-5: Temps de rétention, transitions CID et structures proposées de sous-produits de dégradation de SMP.

Produit	Temps de rétention (min)	MH^+	CID	Structures
I	3,2	126	126 \rightarrow 109 (-17) 126 \rightarrow 94 (-32) 126 \rightarrow 85 (-41)	
II	3,8	173	173 \rightarrow 109 (-64) 109 \rightarrow 92 (-17)	
III	4,2	279	279 \rightarrow 262 (-17) 279 \rightarrow 91 (-188) 279 \rightarrow 181(-98) 181 \rightarrow 149 (-32)	
IV	6,9	249	249 \rightarrow 109 (-140) 249 \rightarrow 213 (-36)	

V

13,1

249

 $249 \rightarrow 217 (-32)$
 $249 \rightarrow 107 (-108)$


Le tableau IV-5 montre que toutes les structures des sous produits sont proposées en ajoutant un atome de chlore sur le cycle aniline et le cycle 3-méthoxypyridazine en différentes positions. Les sous-produits I (m/z 126) et III (m/z 279) se forment après addition de chlore sur la position *ortho* du cycle benzénique. Cette addition donne deux cations stables (figure IV-10) avec un nombre pair d'électrons. Le composé III est obtenu après perte de HCl et addition d'un ion hydroxyle suivie par une perte d'une molécule d'eau. Le composé I est obtenu après perte du cation 3-chlorobenzénamine à partir de la structure du cation 2. Les produits obtenus vérifient les transitions obtenues par MS/MS. Le produit I donne 3 fragments de m/z 109, 94 et 85 correspondant aux pertes respectives de NH_3 (-17), CH_3OH (-32) et CHCNH_2 (-41). Les transitions du produit III (m/z 279 \rightarrow m/z 262 \rightarrow m/z 181 \rightarrow m/z 149) sont expliquées par la perte de NH_3 (-17) suivie de deux pertes successives de SO_2 (-64) et NH_3 (-17), pour obtenir l'ion de m/z 181. Ce dernier ion perd CH_3OH pour obtenir l'ion final.

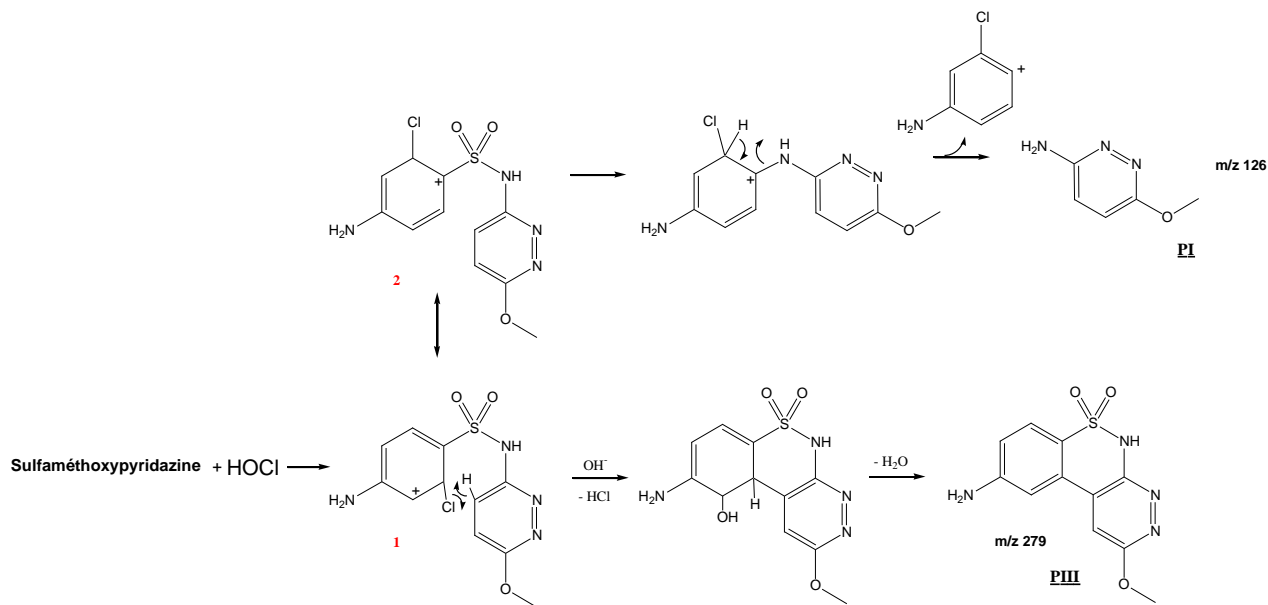


Figure IV-10: Mécanisme réactionnel de formation de produits de chloration I et III de SMP.

L'addition de chlore sur le cycle pyridiazine conduit à obtenir le cation 4. Cette addition est suivie par la perte de l'ion 5-chloro-3-méthoxypyridiazine pour obtenir le produit II (m/z 173). Les transitions obtenues par CID montrent la perte de SO_2 (-64) et de NH_3 (-17) après fragmentation de ce produit.

Sulfaméthoxypyridazine + HOCl

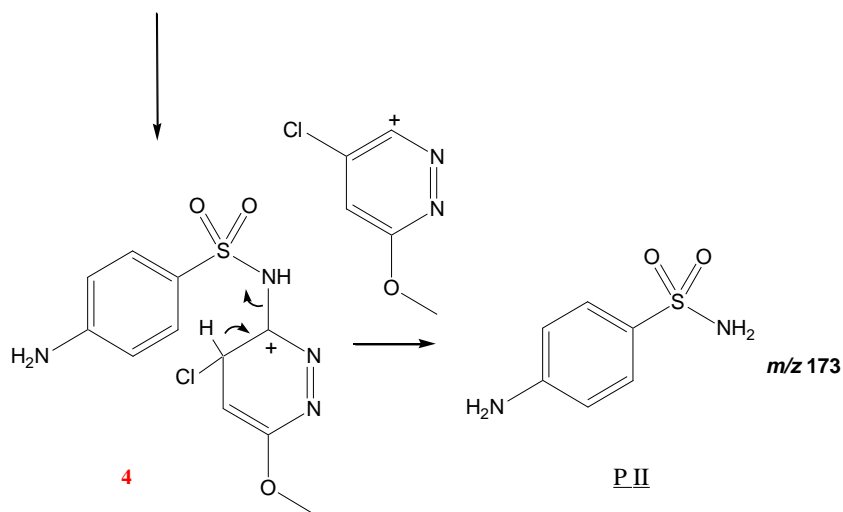


Figure IV-11: Mécanisme réactionnel de formation de produits de chloration II de SMP.

Les produits IV et V, de m/z 249 sont formés après addition électrophile de chlore sur l'atome azote pour donner une chloramine. L'addition de chlore est suivie par un arrangement 1,4 pour donner un carbocation plus stable. Les pertes successives de H_2 et SO_2 donnent un ion cyclique conjugué. La conjugaison aboutit à la formation de deux ions différents dont l'addition de OH^- suivie d'une perte de H_2O aboutissent à la formation de deux produits IV et V.

Oxydation des composés sélectionnés par le chlore

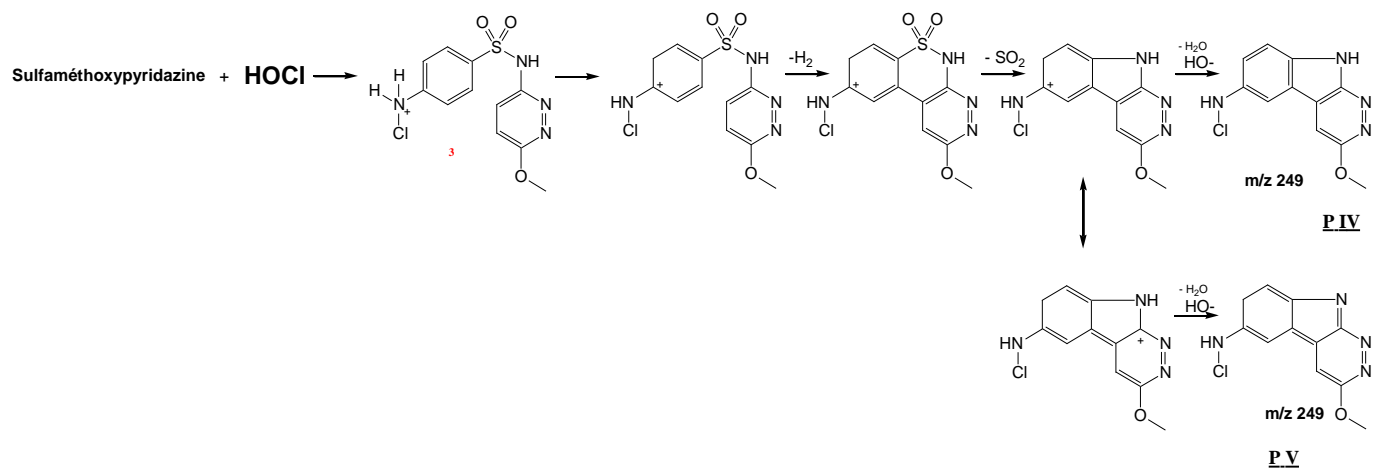


Figure IV-12: Mécanisme réactionnel de formation de produits de chloration IV et V de SMP.

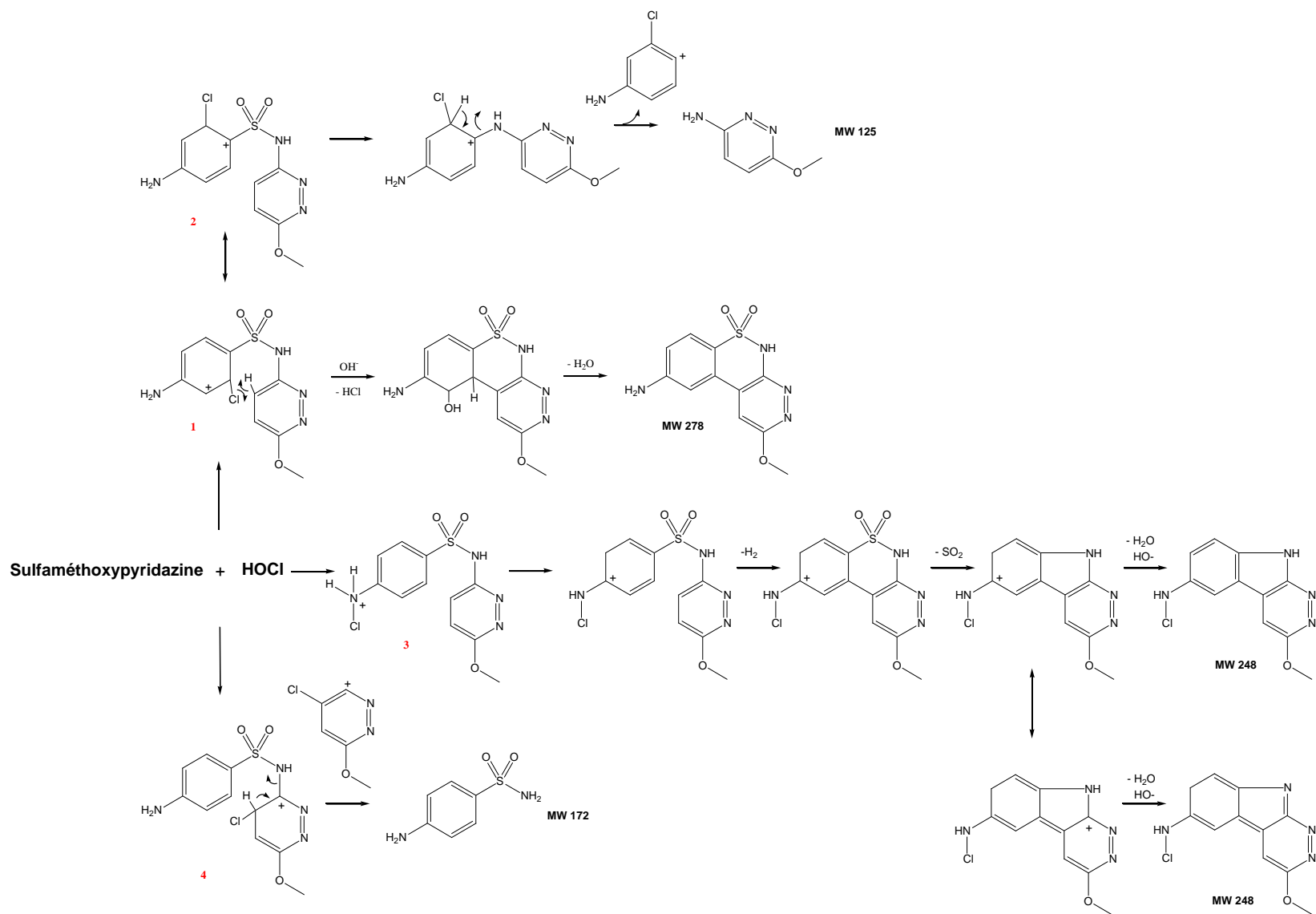


Fig.IV-13 : Mécanismes proposées pour les cinq produits de chloration de SMP.

II- Oxydation d'amitriptyline et de clomipramine par le chlore

II.1- Etude cinétique

II.1.1- Chloration dans l'eau purifiée

Les expériences de chloration d'AMT et CMP ont été réalisées à une température 25 °C, avec $[P]_0 = 1,7 \mu\text{mol.L}^{-1}$ et $13,5 \leq [\text{Chlore libre}]_0 \leq 54,5 \mu\text{mol.L}^{-1}$. La cinétique des réactions est donnée par les figures IV-15.

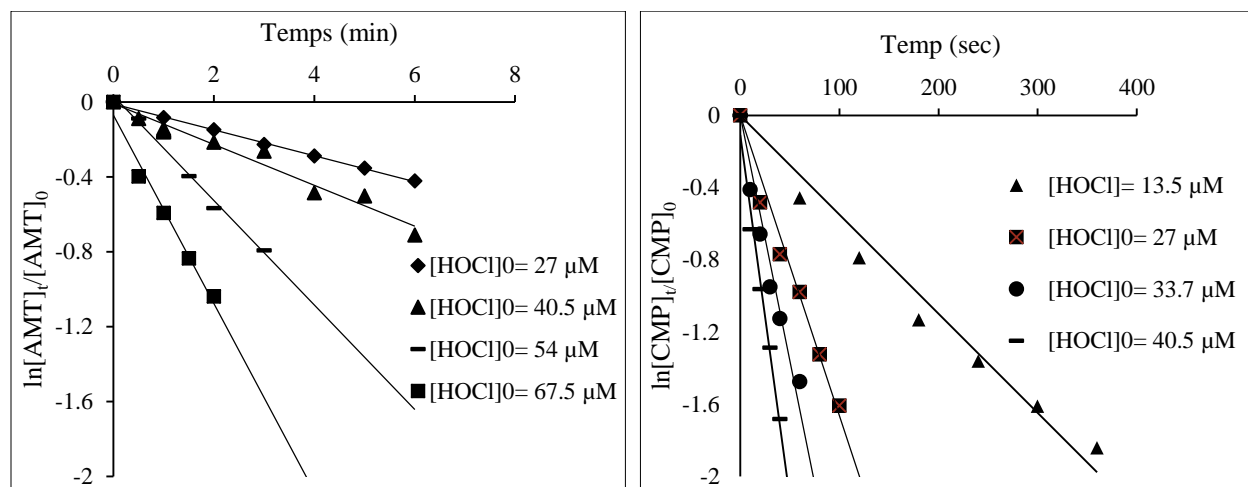


Fig.IV-14: Cinétique de premier ordre de l'oxydation d'amitriptyline et de clomipramine par le chlore, $\text{pH}=7,2$; $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$.

La figure IV-15 montre que pour toutes les concentrations de chlore utilisées, la cinétique de dégradation est d'ordre 1 par rapport au composé ($\text{pH} = 7,2$). Cependant, les constantes cinétiques k_{obs} ne sont pas proportionnelles aux concentrations de chlore ce qui indique que la réaction de chloration n'est pas d'ordre partiel 1 par rapport au chlore. Pour déterminer l'ordre de la réaction par rapport au chlore, le tracé de $\ln k_{\text{obs}}$ en fonction de $\ln [\text{HOCl}]$ est présenté par la figure IV-16

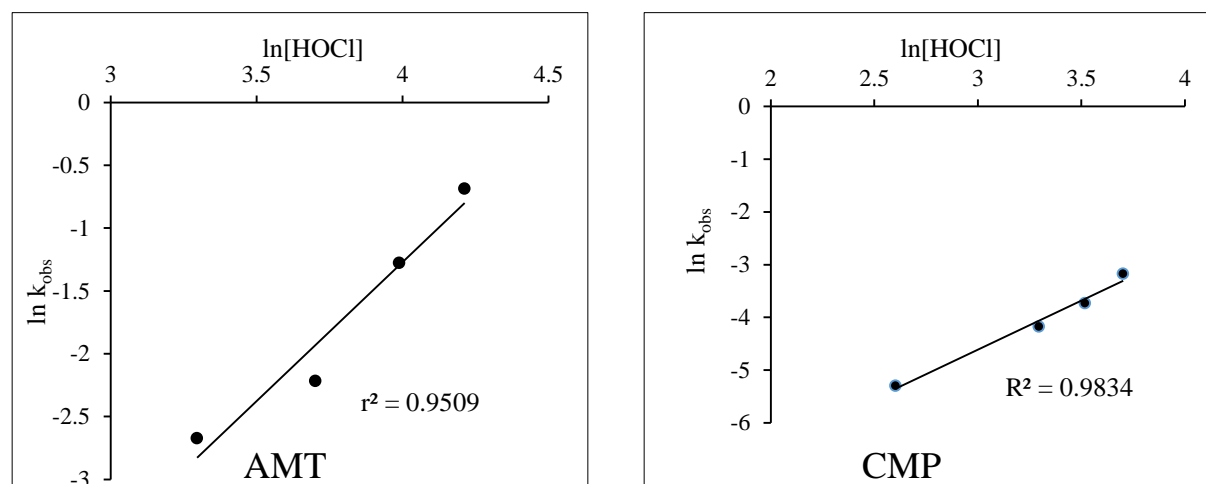


Fig.IV-15: Détermination de l'ordre de réaction relative au chlore, pH= 7,2.

Les droites obtenues ont des pentes égales à 2,2 et 1,8 (~ 2) pour amitriptyline et clomipramine, respectivement, ce qui montre que la réaction est d'ordre 2 par rapport au chlore.

$$-\frac{d[P]}{dt} = k_{app} [HOCl]_t^2 [P]$$

Avec $k_{app} = k_{obs}/[HOCl]_t^2$ (constante cinétique d'ordre 3). Les constantes cinétiques d'ordre 1 k_{obs} et d'ordre 3 sont présentées dans le tableau IV-6.

Tableau IV-6 : Constantes cinétiques d'ordre 1 et de ordre 3 de chloration d'AMT et CMP dans l'eau purifiée

Composé	[HOCl] μM	27,0	40,5	54,0	67,5
AMT	$k_{obs} \times 10^{-4} (\text{s}^{-1})$	11,5	18,1	46,0	83,0
	$k_{HOCl/P} \times 10^5 (\text{M}^{-2} \text{s}^{-1})$	15,8	11,0	15,0	18,0
	[HOCl] μM	13,5	27,0	33,7	40,5
CMP	$k_{obs} \times 10^{-3} (\text{s}^{-1})$	5,5	16,6	27,2	40,2
	$k_{HOCl/P} \times 10^7 (\text{M}^{-2} \text{s}^{-1})$	40,7	61,4	80,7	99,2

II.1.2- Chloration dans une ressource en eau potable

La chloration d'amitriptyline et de clomipramine dans une matrice réelle d'eau potable a révélé une dégradation de 45 et 90 %, respectivement après 14 minutes et 12 minutes de contact d'AMT et CMP. La figure IV-17 montre que la réaction est d'ordre 1 par rapport aux deux composés. La constante cinétique d'ordre 1 apparent est égale à $9 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ pour AMT et $3 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ pour CMP.

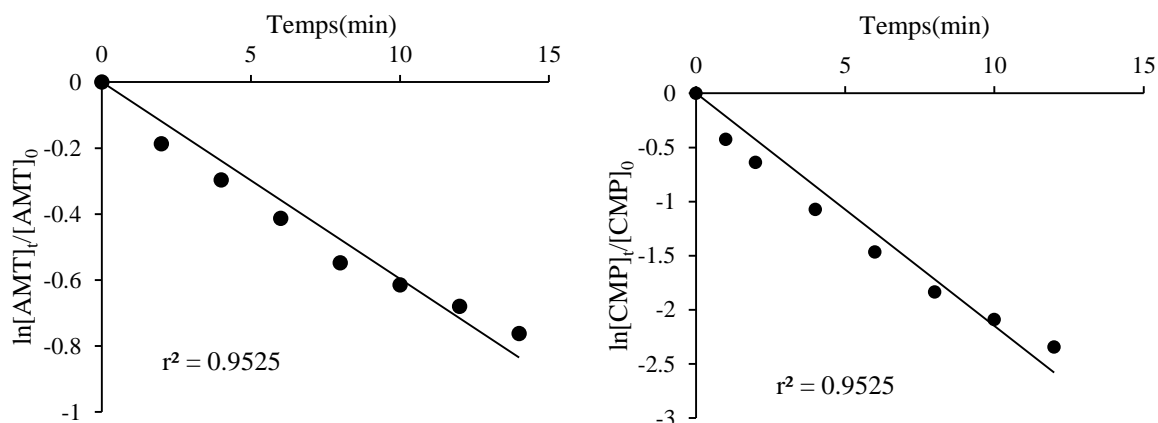


Fig.IV-16 : Cinétique de premier ordre de chloration d'AMT et CMP dans l'eau potable, $[P]_0=1,6 \mu\text{M}$, $[\text{HOCl}]_0=27 \mu\text{M}$, $\text{pH}=7,8$.

Tableau IV-7 : Constantes cinétiques d'ordre 1 et durées de demi-vies d'AMT et CMP au cours de chloration ($[\text{HOCl}] = 27 \mu\text{M}$.)

Composé	$k_{\text{obs}} \text{ s}^{-1}$		Demi-vie (min)	
	Matrice		Matrice	
	Eau purifiée	Eau potable	Eau purifiée	Eau potable
AMT	$11,5 \times 10^{-4}$	$9,0 \times 10^{-4}$	10,0	12,8
CMP	$5,5 \times 10^{-3}$	$3,0 \times 10^{-3}$	2,1	3,8

Les résultats obtenus montrent que la cinétique de dégradation de AMT et CMP dans l'eau en cours de potabilisation est moins rapide que dans l'eau purifiée pour des raisons déjà citées dans les cas de SMT et SMP. La figure IV-18 présente une comparaison entre la cinétique de dégradation de deux composés dans l'eau purifiée et dans l'eau potable.

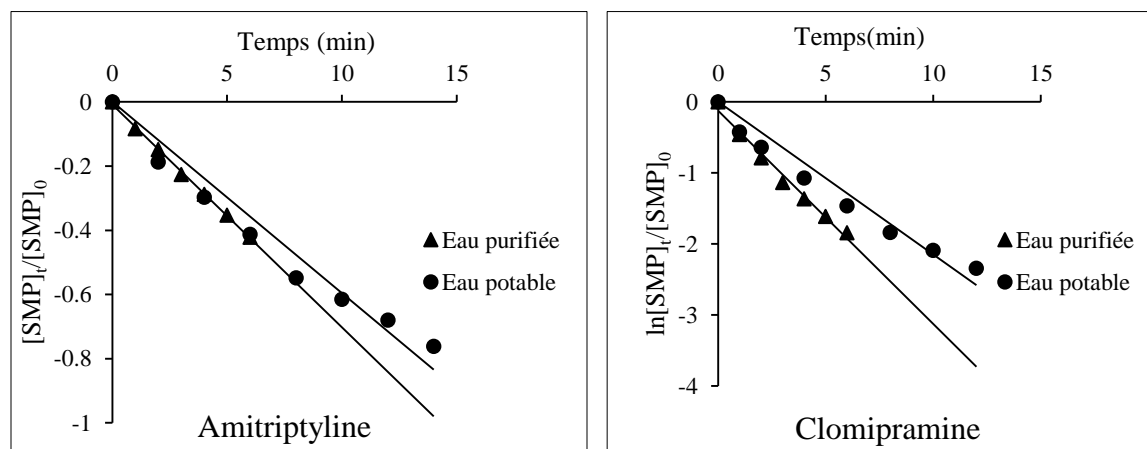


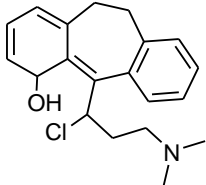
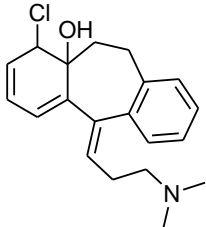
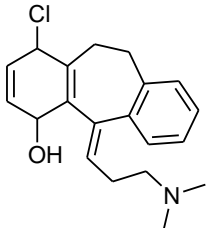
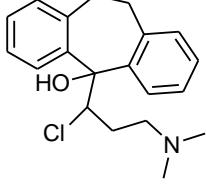
Fig.IV-17 : Cinétique de chloration des composés étudiés dans l'eau purifiée (Δ) et dans l'eau potable (\bullet).

II.2- Etude de produits de chloration

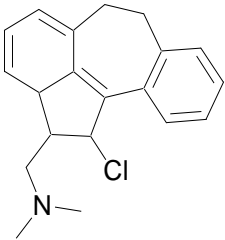
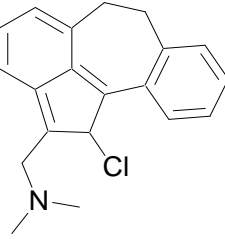
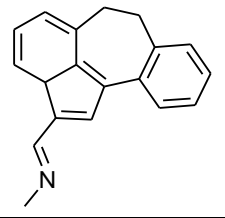
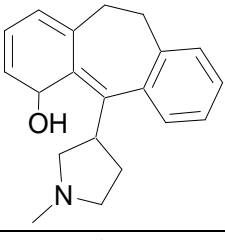
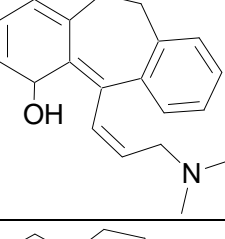
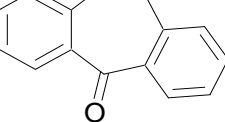
II.2.1- Produits de chloration d'amitriptyline

Les expériences d'identification de sous produits d'oxydation d'amitriptyline ont été réalisées avec des concentrations de 30 et 40 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ de composé et de chlore respectivement. Dans ces conditions, sept sous produits ont été identifiés sur CLHP/MS/MS après 95 minutes de contact.

Tableau IV-8: Temps de rétention, MH^+ , transition de CID et structures proposées pour les sous produits d'AMT.

Produit	Temps de rétention (min)	MH^+	CID	Structures proposées
I	6,5	330	330 \rightarrow 312 (-18) 330 \rightarrow 294 (-36)	 <p>a Ou</p>  <p>b Ou</p>  <p>c</p>  <p>d</p>

Oxydation des composés sélectionnés par le chlore

II	3,8	312	$312 \rightarrow 296 (-16)$ $312 \rightarrow 276 (-36)$ $276 \rightarrow 217 (-59)$	
III	4,5	310	$310 \rightarrow 217 (-93)$ $217 \rightarrow 215 (-2)$	
IV	5,3	260	$260 \rightarrow 217 (-43)$ $260 \rightarrow 231 (-36)$ $231 \rightarrow 204 (-56)$ $260 \rightarrow 244 (-16)$	
V	9,8	294	$294 \rightarrow 276 (-18)$ $294 \rightarrow 248 (-46)$	
VI	17,1	294	$294 \rightarrow 233 (-61)$ $294 \rightarrow 253 (-41)$ $294 \rightarrow 117 (-177)$	
VII	2,8	209	$209 \rightarrow 191 (-18)$ $209 \rightarrow 148 (-61)$	

Produit I

Le spectre de masse de produit I (m/z 330) montre la présence d'un seul chlore dans sa structure. Les fragmentations obtenus en MS/MS conduisent à proposer quatre structures possibles (a, b, c et d) pour ce produit (tableau IV-3). Seules ces structures peuvent perdre une molécule de H_2O à

partir de MH^+ pour donner le fragment de m/z 312. Or la perte de HCl qui conduit à un fragment de m/z 294 rend la structure a plus probable.

Produit II

Le produit I perd H_2O pour donner le produit II de m/z 312. La structure proposée dans le tableau IV-7 explique les transitions observées par MS/MS. Le MH^+ perd CH_4 (-16) pour donner le fragment 296. De plus une perte de HCl (-36) suivie d'une perte de $N(CH_3)_3$ (-59) expliquent respectivement les fragments de m/z 276 et 217.

Produits III et IV

Le produit III de m/z 310 est formé à partir de produit II (m/z 312) après perte de H_2 à quatre centres. La structure proposée est conjuguée ce qui lui confère une stabilité remarquable. Le produit III perd $N(CH_3)_2CH_2Cl$ (-93) suivie d'une perte de H_2 (-2) à quatre centres pour donner respectivement les fragments de m/z 217 et 215.

Le produit IV de m/z 260 est formé après deux pertes successives de HCl et CH_4 du produit II (m/z 312). Trois transitions obtenues par MS/MS expliquent la structure proposée. Le MH^+ (m/z 260) perd CH_2NCH_3 (-43) pour donner le fragment de m/z 217. Deux pertes successives de 29 et 28 u.m.a ont été observées, Deux pertes successives de CH_2NH (-29) et de l'éthylène (-28), ont été observées. Un fragment de m/z 244 a été expliqué par la perte à quatre centres de CH_4 de l'ion pseudo-moléculaire. A noter que les temps de rétention de sous-produits II, III et IV sont très proches ce qui explique la similarité de leurs structures.

Produits V et VI

Les produits V et VI possèdent le même m/z 294, le premier est élué à 9,8 minutes et la deuxième à 17,1 minutes, d'où on propose que la structure du produit V est probablement cyclique (Lassalle et al, 2014). Ces deux produits se forment après activation du produit II (m/z 312) par HOCl suivie d'une perte de Cl_2 . La délocalisation des électrons peut conduire à la formation de deux structures d'ions possibles qui se neutralisent en ajoutant l'ion hydroxyde. Seule la structure proposée pour le produit VI conduit à un ion pseudo-moléculaire qui peut perdre une molécule de $(CH_3)_2NOH$ (-61) pour libérer un fragment de m/z 233.

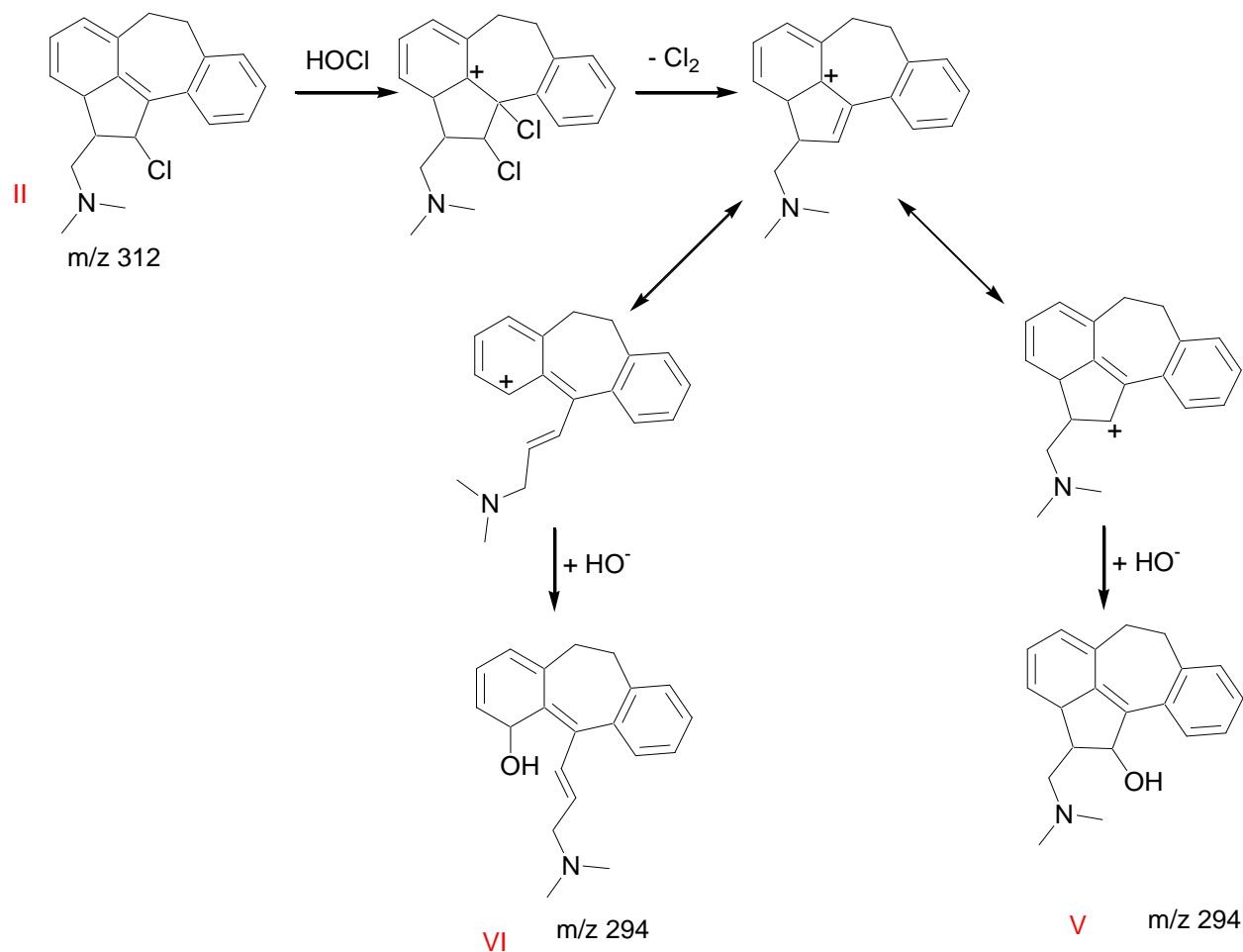


Figure IV-18: Mécanisme de formation de produit de chloration V et VI de AMT.

Produit VII

Le produit VII de m/z 209 a été obtenu après perte à quatre centres d'une molécule de $N(CH_3)_2CH_2CH_2CH_2Cl$ (-121) de la structure d du produit I. L'abondance de fragments obtenus en MS/MS sont chevauchés avec la ligne de base ce qui nous a empêché de distinguer qu'une seule fragmentation de m/z 191 qui explique une déshydratation de la molécule.

Oxydation des composés sélectionnés par le chlore

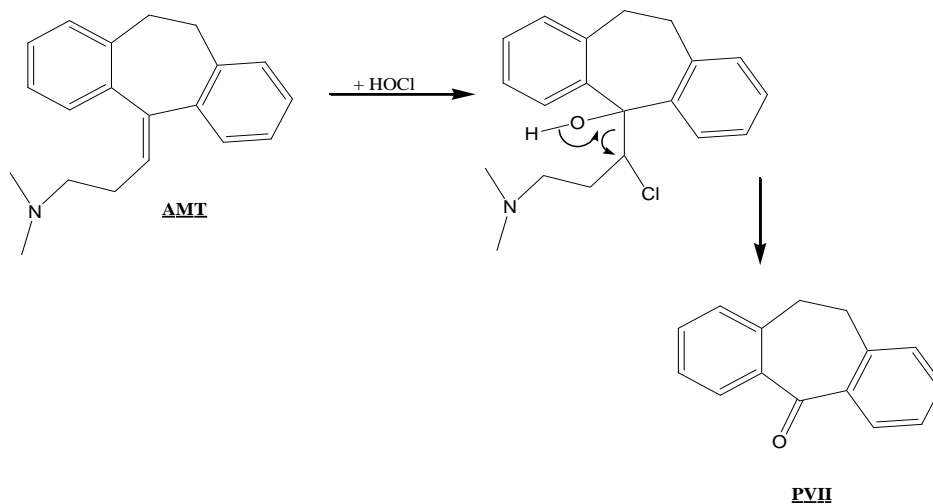


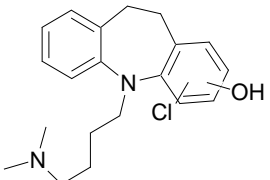
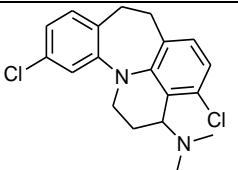
Figure IV-19 : Mécanisme de formation du produit de chloration VII de AMT.

II.2.2- Produits de chloration de clomipramine

Les expériences d'identification de sous produits de chloration de clomipramine ont été réalisées avec des concentrations de 28 et 27 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ de composé et de chlore respectivement. Dans ces conditions, cinq sous produits ont été identifiés sur CLHP/MS/MS après 90 minutes de contact.

Tableau IV-9: Temps de rétention, MH^+ , transition de CID et structures proposées pour les sous produits de CMP

Produit	Temps de rétention (min)	MH^+	CID	Structures proposées
I	3,5	399	399 \rightarrow 354 (-45) 354 \rightarrow 302 (-56)	
II	4,8	399	399 \rightarrow 363 (-36) 363 \rightarrow 278 (-85) 278 \rightarrow 242 (-36)	-
III	4,5	399	399 \rightarrow 381 (-18) 399 \rightarrow 363 (-36)	

IV	4,4	365	365 → 319 (-36)	
V	3,6	347	347 → 302 (-45) 302 → 276 (-26)	

Tous les sous produits obtenus ont une masse moléculaire paire alors ils gardent les atomes d'azote dans leurs structures.

Produits I, II et III

D'après la distribution isotopique de l'atome de chlore, les sous-produits I, II et III possèdent respectivement deux, un et trois atomes de chlore dans leurs structures (fig.IV-22). Les ions pseudo-moléculaires MH^+ de trois produits possèdent le même m/z 399. Le produit I est formé après addition de 3 HOCl suivi d'une perte de deux HCl. Selon les fragments obtenus en MS/MS, le MH^+ perd $NH(CH_3)_2$ (-45) pour donner le fragment de m/z 354 suivie par une perte de HOCl (à quatre centres) pour donner le fragment de m/z 302.

Les fragments obtenus par MS/MS ne nous ont pas aidé à identifier la structure du produit II. Le composé III est formé après addition de deux HOCl suivie de deux pertes successives de H_2O et H_2 ce qui rend la molécule conjuguée. Seuls les ions fragments de m/z 381 et 363 obtenus de MH^+ ont été observés en MS/MS. Ces fragments ont été expliqués par des pertes successives de H_2O et de HCl.

Produit IV

L'addition de HOCl suivie d'une perte de H_2 aboutissent à proposer plusieurs structures possibles pour le produit IV de m/z 365. La distribution isotopique a montré la présence de deux atomes de chlore. On a observé un seul fragment de ce produit en MS/MS qui est de m/z 319. Ce fragment est obtenu par une perte directe de HCl à partir de MH^+ .

Produit V

Ce sous-produit de m/z 347 est formé après perte de H_2O (-18) à partir de quelques structures proposées pour le sous produit IV (m/z 365). Le MH^+ de m/z 347 perd le $NH(CH_3)_2$ (-45) pour donner le fragment 302 puis le (CHCH) (-26) pour obtenir l'ion de m/z 276.

III- Application à la désinfection de l'eau

A partir des constantes cinétiques obtenues, une simulation de la dégradation des composés pharmaceutiques au cours de la chloration des eaux a été réalisée.

Pour la sulfaméthazine et la sulfaméthoxyypyridazine, la relation suivante a été considérée :

$$v = -\frac{d[P]}{dt} = k_{HOCl} [HOCl]_t [P] \quad (1)$$

L'intégration de l'équation 1 donne :

$$\ln \frac{[P]_t}{[P]_0} = -k_{HOCl/[P]} [HOCl]_T \cdot t \quad (2)$$

avec $[HOCl]_T$, la concentration résiduelle en chlore total en $mol.L^{-1}$ (concentration considérée constante), $[P]$, la concentration en composé pharmaceutique et t , le temps en secondes.

Si C est la concentration en chlore total en $mg.L^{-1}$ et t le temps en minutes, la relation (3) est alors obtenue:

$$\ln \frac{[P]_t}{[P]_0} = -k_{HOCl/P} \frac{M \times 10^{-3}}{60} C \cdot t \quad (3)$$

avec

M : la masse molaire du chlore en $g.mol^{-1}$, $C.t$, l'exposition au chlore exprimé en $mg.min.L^{-1}$.

$C.t$: les valeurs utilisées lors de traitement de l'eau potable ne dépasse pas $50 mg.min.L^{-1}$ (en excluant le réseau).

Les constantes cinétiques et l'équation (3) ont été utilisées pour simuler la dégradation de sulfaméthazine et sulfaméthoxyypyridazine en fonction de l'exposition au chlore (figure IV-20).

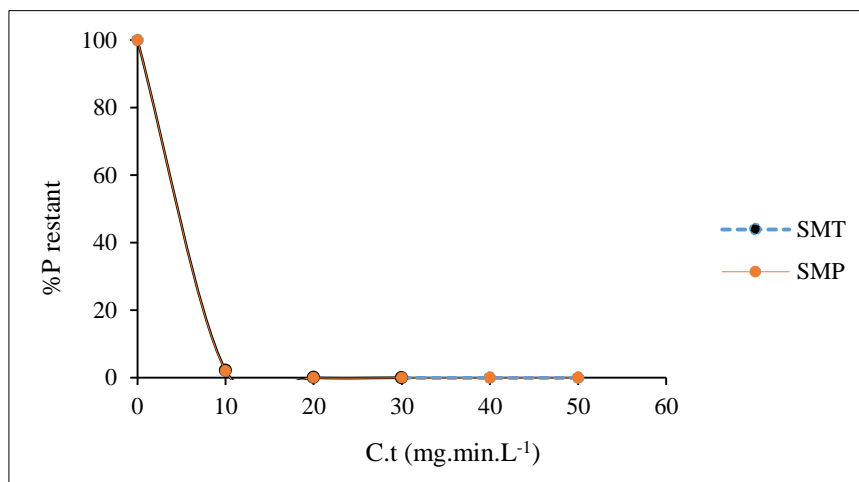


Fig.IV-20 : Modèles de dégradation des composés pharmaceutiques en fonction de l'exposition au chlore

La figure IV-23 montre que les deux sulfonamides se dégradent totalement pour $C.t \geq 10 \text{ mg.min.L}^{-1}$.¹ En comparant cette simulation à l'étude cinétique que nous avons réalisée dans l'eau potable (fig. IV-21) avec $0,5 \text{ mg.L}^{-1}$ de chlore résiduel, on remarque une cinétique moins rapide dans la matrice réelle d'eau potable dans le cas de sulfaméthazine et presque la même cinétique pour la sulfaméthoxyypyridazine. Ce résultat peut être dû, comme déjà dit à la contribution de la matrice organique et inorganique présente dans l'eau potable.

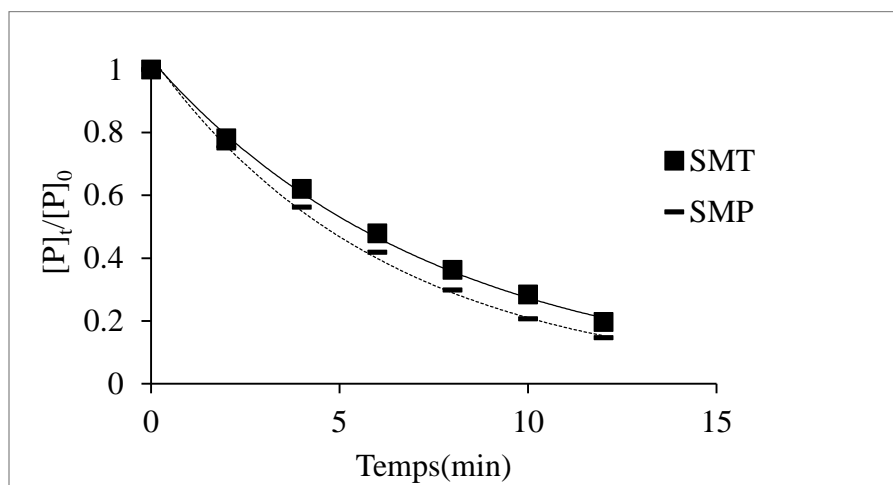


Fig.IV-21 : Courbes expérimentales obtenus après chloration de SMT et SMP dans l'eau potable.

Le calcul utilisé pour cette simulation ne peut pas être appliqué sur l'amitriptyline et la clomipramine

IV- Conclusions

L'étude cinétique de dégradation de composés sélectionnés a montré qu'ils se dégradent rapidement par le chlore. La cinétique de chloration est toujours d'ordre 1 par rapport aux composés. Les constantes cinétiques obtenues lors de chloration dans l'eau purifiée sont de l'ordre de 10^{-3} s^{-1} et les demi-vies sont comprises entre 2 et 10 minutes pour des concentrations de chlore comprises entre 0,5 et 2 mg.L^{-1} (6,7 et 27 $\mu\text{mol.L}^{-1}$). Ces concentrations obéissent aux conditions de traitement de l'eau potable. Dans l'étude cinétique de dégradation de SMT et SMP, la réaction de chloration est d'ordre 1 par rapport à l'oxydant tandis qu'elle est d'ordre 2 dans le cas des antidépresseurs AMT et CMP.

L'étude cinétique a été appliquée sur une matrice d'eau potable. Une dégradation moins rapide a été obtenue pour les quatre composés révélant la contribution des composés organiques et inorganiques à la cinétique de chloration. Une étude concernant l'effet du pH pourrait nous aider à mieux expliquer ce résultat et à comprendre l'effet des différentes espèces de chlore et des composés sur l'étude cinétique.

Nous avons pu identifier dans notre travail beaucoup de produits de chloration dont la plupart sont chlorés. Le mécanisme de formation de sous produits de deux sulfonamides est caractérisé par l'attaque électrophile du chlore sur le cycle benzénique ou sur le groupement amine pour former le chloramine. Ces deux voies ont été décrites par Dodd et al, dans l'étude de chloration de sulfaméthoxazole. Le produit de chloration de SMT de m/z 313 a été trouvé dans la littérature par Melton et Brown en 2012 qui ont proposé une substitution électrophile de chlore sur le cycle pyrimidine or dans notre étude nous avons proposé une substitution du chlore sur le cycle benzénique. Notre proposition est expliquée par la présence de l'ion 107 trouvé après fragmentation de tous les produits de chloration ce qui prouve que cette partie n'a pas été affectée par la chloration. La voie de formation de sous produits d'AMT et CMP est caractérisée par la substitution électrophile et l'oxydation du cycle benzénique.

Chapitre V :

SYNTHESE ET DISCUSSION GENERALE

Ce chapitre est consacré à la synthèse des résultats présentés dans les chapitres III et IV et une discussion générale portant sur les études cinétiques et celles de sous produits de dégradation identifiés au cours de ce travail.

I- Coefficients d'absorption molaire

La détermination des coefficients d'absorption molaires des quatre composés a été réalisée au pH de l'eau purifiée qui vaut 6,1. Tous les composés sélectionnés absorbent à la longueur d'onde d'émission de la lampe UV (254 nm) et à 310 nm (longueur d'onde appartenant au domaine d'émission du spectre solaire), à l'exception de l'amitriptyline dont l'absorbance est négligeable à des longueurs d'onde supérieure à 290 nm.

Tableau V-1 : Coefficients d'absorption molaire à $\lambda = 254$ et 310 nm des composés sélectionnés en solution aqueuse (pH = 6,1).

	Coefficients d'absorption molaire ϵ (L.mol ⁻¹ .cm ⁻¹)	
	254 nm	310 nm
Sulfaméthazine	16 500	5 300
Sulfaméthoxypyridazine	16 020	4 080
Amitriptyline	6 600	-
Clomipramine	6 760	960

Tableau V-2 : Effet du pH sur les coefficients d'absorption molaire de SMT en solution aqueuse, déterminés à 254 nm. (Baeza et Knappe, 2011)

	Coefficients d'absorption molaire ϵ (L.mol ⁻¹ .cm ⁻¹)		
	pH = 3,6	pH = 7,8	pH = 9,7
Sulfaméthazine	16 500	18 525	20 538

Le Tableau V-I rappelle les valeurs de coefficients d'absorption molaires des quatre composés déterminés à pH 6,1. Le tableau V-2 cité dans la littérature par Baeza et Knappe (2011) montre

que les coefficients d'absorption molaire de sulfaméthazine augmentent avec l'augmentation du pH.

II- Rendements quantiques de photolyse

Les rendements quantiques obtenus sous irradiation monochromatique à 254 nm sont de l'ordre de 10^{-3} pour les deux sulfonamides et l'amitriptyline et 10^{-2} pour le clomipramine à pH 6,1.

Tableau V-3 : Les rendements quantiques de photolyse en UV (254 nm) des composés étudiés en eau purifiée (pH = 6,1).

Composé	$\phi_{254 \text{ nm}}$ (mol.einstein ⁻¹)
Sulfaméthazine	$4,3 \times 10^{-3}$
Sulfaméthoxy pyridazine	$5,1 \times 10^{-3}$
Amitriptyline	$7,6 \times 10^{-3}$
Clomipramine	65×10^{-3}

Tableau V-4 : L'effet du pH sur les rendements quantiques de photolyse en UV (254 nm) de SMT (Baeza et Knappe, 2011)

Composé	$\phi_{254 \text{ nm}}$ (mol.einstein ⁻¹)		
	pH = 3,6	pH = 7,85	pH = 9,7
Sulfaméthazine	$2,8 \times 10^{-3}$	$8,7 \times 10^{-3}$	$8,4 \times 10^{-3}$

Tableau V-5: L'effet du pH sur les rendements quantiques de photolyse en UV (254 nm) de AMT. (Real et al, 2012)

Composé	$\phi_{254 \text{ nm}}$ (mol.einstein ⁻¹)				
	pH = 3	pH = 5	pH = 7	pH = 9	pH = 11
Sulfaméthazine	$2,8 \times 10^{-3}$	$8,7 \times 10^{-3}$	$8,4 \times 10^{-3}$	$9,2 \times 10^{-3}$	$29,1 \times 10^{-3}$

Les tableaux V-4 et V-5 montrent l'effet du pH sur les rendements quantiques de SMT et AMT. Les rendements quantiques augmentent avec l'augmentation du pH ce qui se reflète sur la cinétique de photodégradation de ces composés dans les différentes matrices d'eau du milieu naturel.

III- Constantes cinétiques

Les résultats issus de l'étude cinétique de dégradation par la lumière monochromatique et polychromatique, l'oxydation radicalaire et la chloration des composés étudiés sont présentés dans le tableau V-6 et V-7.

Tableau V-6 : Bilan des constantes cinétiques obtenu à pH = 6,1 (photolyse) et 7,2 (Chloration).

Composé	UV	Suntest	Oxydation	Chloration	
	(λ 254 nm)	($\lambda > 290$ nm)	UV/H ₂ O ₂	$k_{\text{HOCl/P}}$	$k_{\text{HOCl/P}}$
	k (min ⁻¹)	k (min ⁻¹)	$k_{\text{HO}^\bullet/\text{P}}$ (M ⁻¹ s ⁻¹)	(M ⁻¹ s ⁻¹)	(M ⁻² s ⁻¹)
SMT	$57,3 \times 10^{-3}$	$11,0 \times 10^{-4}$	$5,0 \times 10^9$	$4,5 \times 10^2$	-
SMP	$66,0 \times 10^{-3}$	$9,0 \times 10^{-4}$	$5,0 \times 10^9$	$5,2 \times 10^2$	-
AMT	$39,9 \times 10^{-3}$	-	$8,0 \times 10^9$	-	$15,8 \times 10^5$
CMP	$367,8 \times 10^{-3}$	182×10^{-4}	$9,5 \times 10^9$	-	$40,7 \times 10^7$

Tableau V-7 : Bilan des constantes cinétiques obtenu à pH = 7,8 (photolyse-eau de rivière/ Chloration-eau potable).

Composé	Suntest	Chloration
	(eau de rivière)	(eau potable)
	k (min ⁻¹)	$k_{\text{HOCl/P}}(\text{s}^{-1})$
SMT	$3,7 \times 10^{-3}$	$1,7 \times 10^{-3}$
SMP	$6,9 \times 10^{-3}$	$2,3 \times 10^{-3}$
AMT	-	$9,0 \times 10^{-4}$
CMP	$28,9 \times 10^{-3}$	3×10^{-3}

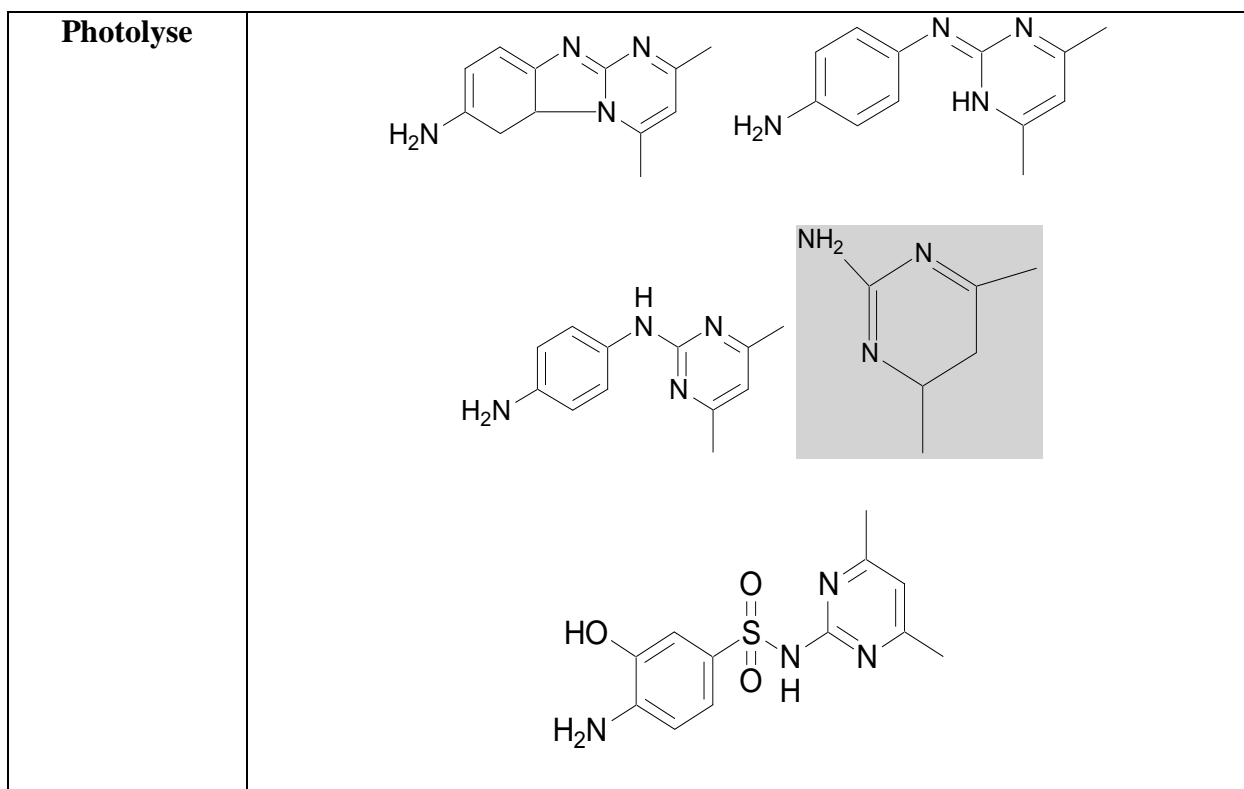
Le Tableau V-6 montre que les deux sulfonamides sont partiellement dégradés en lumière polychromatique, le clomipramine a subi une dégradation importante après deux heures d'irradiation tandis que la dégradation de l'amitriptyline était négligeable. L'application de l'étude cinétique en lumière polychromatique, sur une matrice d'eau de rivière permet d'estimer le devenir de ces composés dans le milieu naturel exposé aux irradiations solaires : Les trois composés SMT, SMP et CMP peuvent subir une dégradation importante alors que l'AMT est faiblement dégradé.

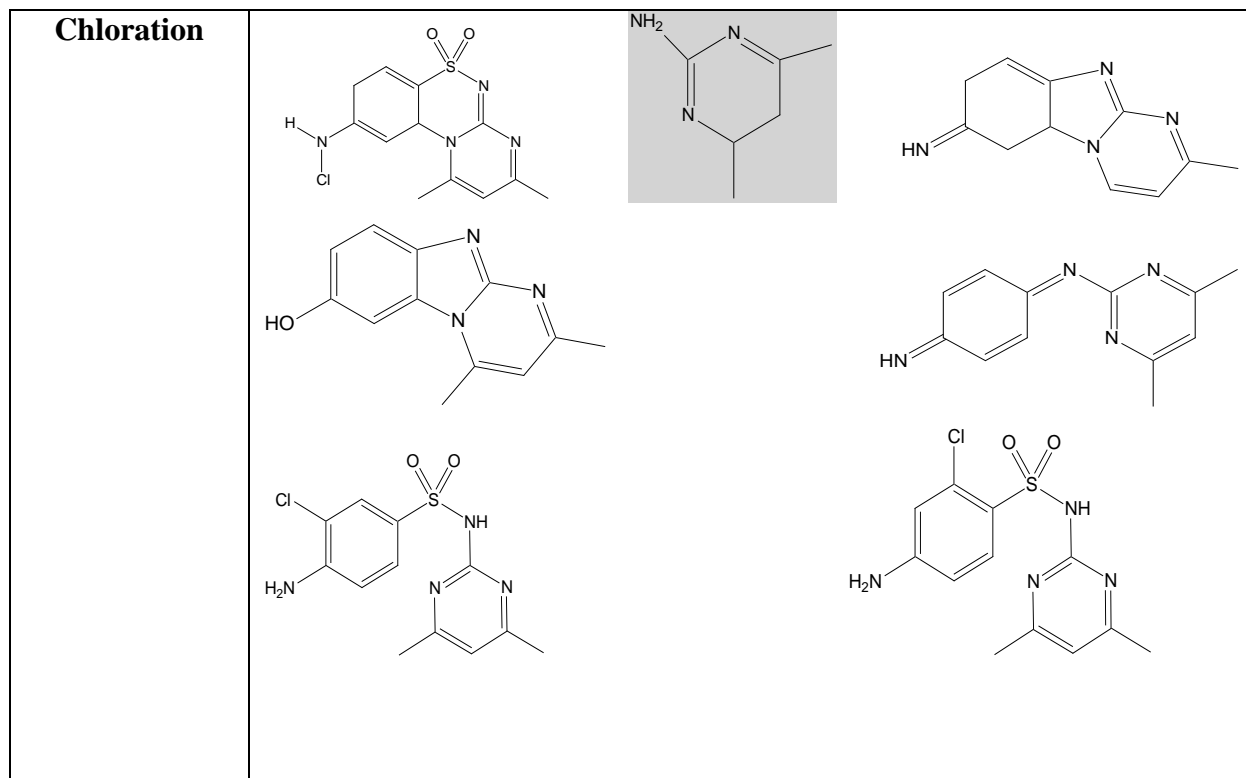
Ainsi, les résultats obtenus montrent que les quatre composés étudiés se dégradent rapidement par les lampes UV (254 nm) et par l'oxydation radicalaire UV/H₂O₂. De même, Les quatre composés montrent une réactivité importante vis- à-vis du chlore dans les conditions de traitement de l'eau potable.

IV- Etude de sous produits

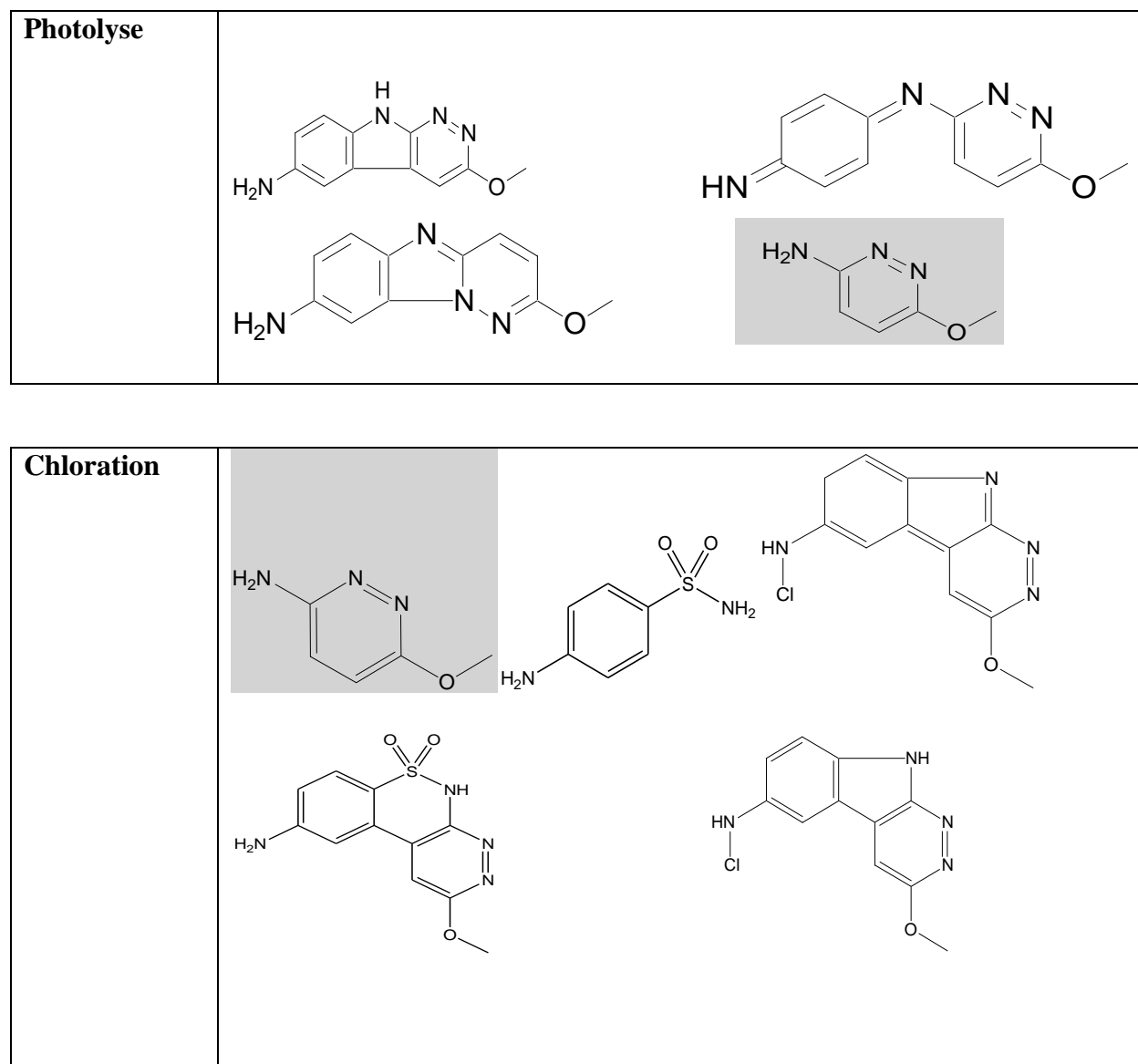
Les micropolluants organiques sont présents dans l'eau soumise à une désinfection utilisant le chlore ou les irradiations UV basse pression (254 nm). Des sous produits d'oxydation qui parfois peuvent s'avérer plus toxiques que le composé parent sont attendus. Pour cela, pour les quatre composés pharmaceutiques sélectionnés, une étude d'identification de sous produits a été entreprise.

Cas de sulfaméthazine

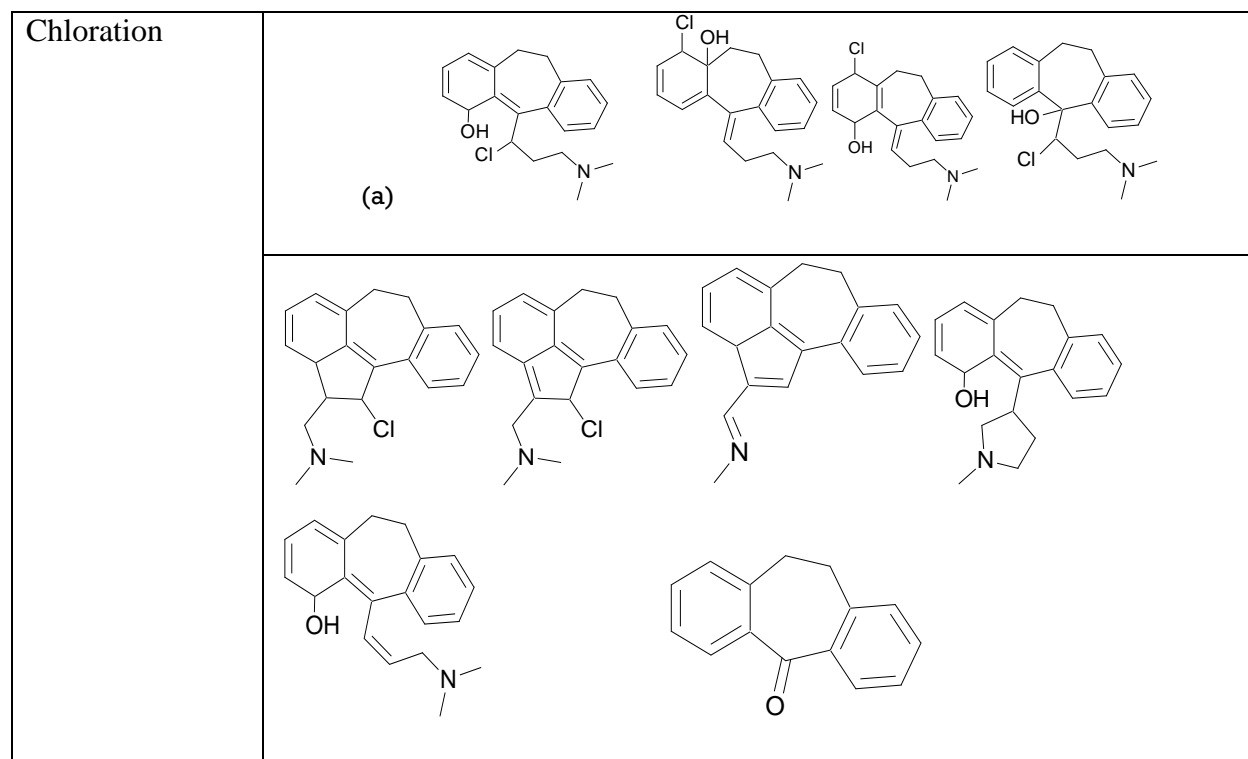
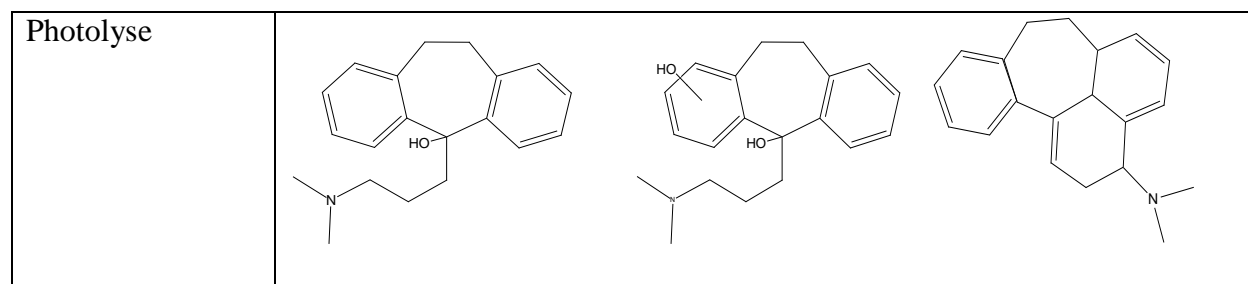




Le mécanisme de formation de photoproduits de SMT est caractérisé par la perte de dioxyde de soufre ou l'oxydation du cycle benzénique. Plusieurs photoproduits principalement polaires sont observés. Dans le cas de la chloration, c'est probablement une attaque par substitution électrophile classique d'atomes d'hydrogène par des atomes de chlore sur le cycle aromatique qui conduit à la formation des composés chlorés. Une autre attaque électrophile initiale du chlore sur l'atome d'azote est envisagée pour la formation de chloramines. Le produit encadré est commun pour les deux procédés de désinfection.

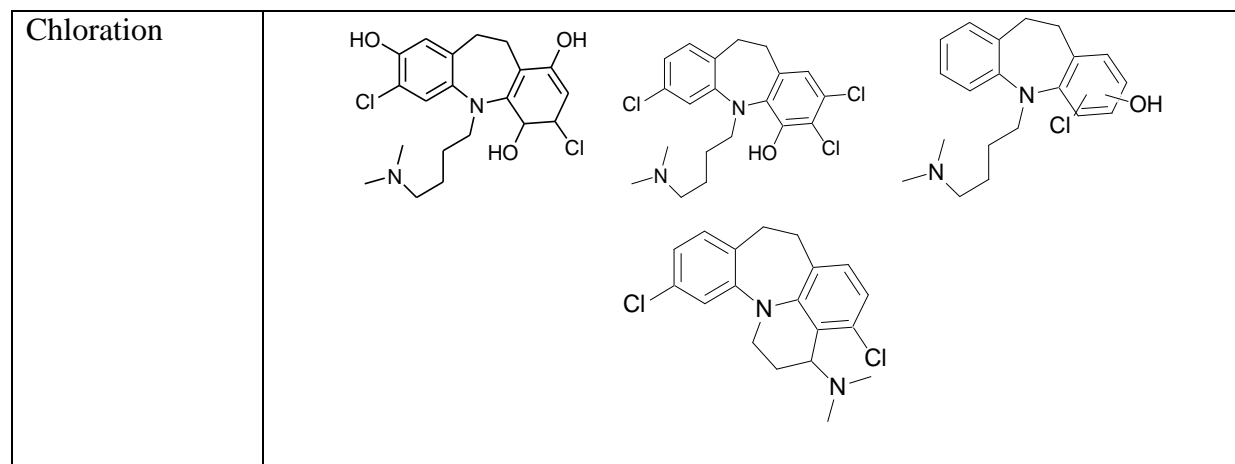
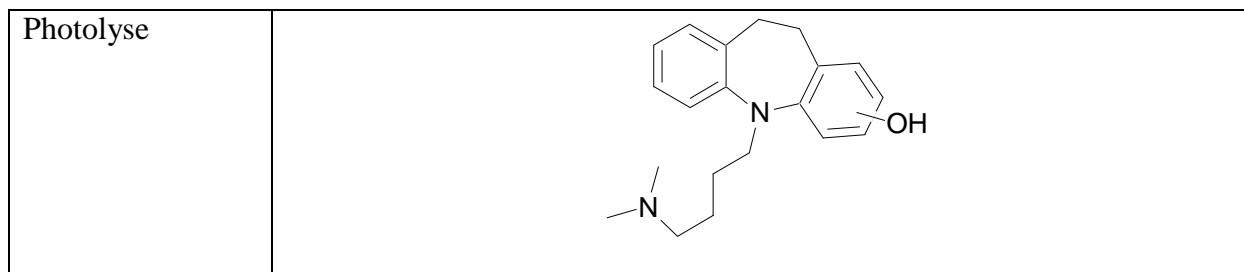
Cas de sulfaméthoxypyridazine

A cause de leur similarité structurale, Les mécanismes réactionnels de formation de sous produits de SMP sont semblables à ceux proposés pour les sous produits de SMT .

Cas d'amitriptyline

(a) Quatre propositions pour la structure du produit I.

Trois photoproduits majeurs ont été détectés après photodégradation d'AMT. L'hydroxylation du cycloheptane, l'oxydation du cycle benzénique ainsi que la cyclisation, caractérisent les chemins réactionnels de leur formation. Dans le cas de la chloration, la majorité de produits formés sont chlorés après une attaque par substitution électrophile classique d'atomes d'hydrogène par des atomes de chlore sur le cycle aromatique ou sur la chaîne linéaire. Des réactions d'hydroxylation et de cyclisation caractérisent le mécanisme de formation des autres sous produits.

Cas de Clomipramine

Un seul photoproduit de l'AMT a été détecté par CLHP/MS/MS, formé par oxydation du cycle benzénique. Les produits de chloration sont formés par des mécanismes de substitution électrophile du chlore et hydroxylation du cycle benzénique et cyclisation.

CONCLUSIONS GENERALES ET PERSPECTIVES

CONCLUSIONS GENERALES ET PERSPECTIVES

L'objectif de ce travail était de connaître le devenir de composés pharmaceutiques après phototransformation par des irradiations similaires aux irradiations solaires et d'étudier l'impact de différents traitements fréquemment employés au cours de la filière de traitement de l'eau tels que les irradiations UV, les radicaux hydroxyles et la chloration. Quatre composés pharmaceutiques, appartenant à deux classes thérapeutiques différentes ont été choisis pour ce but. Le choix de ces composés a été basé essentiellement sur leur existence dans l'environnement aquatique.

Une étude cinétique a été menée afin d'évaluer la dégradation de composés sélectionnés au cours de la phototransformation et lors de l'emploi de procédés de traitement mentionnés ci-dessus dans les filières de traitement de l'eau. Ensuite, des identifications structurales de sous-produits ont été réalisées.

La phototransformation en lumière polychromatique similaire à la lumière solaire nous a permis de déterminer des demi-vies allant de 24 minutes à trois heures pour les trois composés : SMT, SMP et CMP alors que l'amitriptyline a montré une dégradation très faible sur le temps d'irradiation choisi. Les constantes cinétiques d'ordre 1 obtenues après irradiations à la lampe UV vont de 10^{-3} à $6,0 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$. Les constantes cinétiques de deuxième ordre résultant de la dégradation des composés par la procédure UV/H₂O₂ sont comprises entre 5×10^9 et $9,5 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ et celles résultant de chloration sont entre $4,5 \times 10^2$ et $5,2 \times 10^2 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ dans les conditions de traitement de l'eau potable. Pour l'amitriptyline et le clomipramine, la réaction vis-à-vis du chlore est de troisième ordre avec des constantes cinétiques de $15,8 \times 10^5$ et $40,7 \times 10^7 \text{ M}^{-2} \text{ s}^{-1}$ pour l'amitriptyline et le clomipramine, respectivement.

Les expériences de cinétique réalisées dans les eaux réelles ont démontré une dégradation plus rapide des composés dans l'eau de rivière exposée à des irradiations polychromatiques et moins rapide dans l'eau potable exposée à la chloration, par comparaison aux expériences réalisées dans l'eau purifiée. L'influence du pH et de la matière organique et inorganique a été mise en évidence.

Le suivi de sous produits durant la photolyse monochromatique (à 254 nm) a été réalisé à pH de l'eau purifiée (pH = 6,1) et celle de chloration à pH 7,2. Dans le cas de la photolyse de deux

sulfonamides, la perte de dioxyde de soufre, l'oxydation du cycle benzénique, les réarrangements et les cyclisations caractérisent le mécanisme de formation de leurs photoproduits. D'autre part, les photoproduits majeurs des antidépresseurs résultent d'une oxydation du cycle benzénique ou d'hydroxylation du cycloheptane. Durant la chloration, c'est probablement une attaque par substitution électrophile classique d'atomes d'hydrogène par des atomes de chlore sur le cycle aromatique qui conduit à la formation des composés chlorés. Dans le cas des deux sulfonamides une attaque de chlore sur l'azote du cycle benzénique et formation de chloramine ont été observés.

En conclusion, les expériences de cinétique réalisées dans notre travail montrent une élimination efficace des composés étudiés par les procédés utilisés pour le traitement de l'eau par des lampes UV (254 nm), radicaux hydroxyles et chloration.

Pour compléter ce travail, une étude cinétique approfondie sur l'impact de la matrice organique et inorganique de l'eau au cours de photodégradation et de l'oxydation de ces composés pourrait être menée. De même une étude cinétique à différents pH semble nécessaire pour montrer l'influence de cet important critère sur les cinétiques de dégradation.

Un suivi au sein d'usines de traitement des eaux de ces composés et de leurs sous produits, pourrait être réalisé afin d'évaluer l'élimination de ces polluants au sein des filières de traitement des eaux. D'autres procédés de traitement couplant plusieurs procédés d'oxydation (O_3/UV , $O_3/\text{charbon actif}$, Fenton $Fe^{3+}/H_2O_2, \dots$) pourraient être étudiés.

Enfin, une étude plus poussée d'identification des sous produits dans les matrices réelles ainsi que l'étude de leur toxicité pourraient être envisagées.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Abia L., Armesto X.L., Canle L. M., Garcia M.V., Santabaila J.A. (1998). Oxidation of Aliphatic Amines by Aqueous Chlorine. *Tetrahedron* **54**, 521-530.

Académie Nationale de Pharmacie (2008). Médicaments et Environnement.P.103 www.acadpharm.org.

Acero J.L., Benitez F.J, Real F.J., Roldan G., Rodriguez E. (2013). Chlorination and bromination kinetics of emerging contaminants in aqueous systems. *Chemical Engineering Journal* **219**, 43–50.

AFSSAPS (2010) - Evaluation des risques sanitaires liés à la présence de résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine.

Agence de l'eau, Seine-Normande, la production et le traitement des eaux destinées à l'alimentation et à la préparation de denrées alimentaires. Emmanuel Jestin (2003).

Ali I., Aboul-Enein H.Y., Kümmerer K. (2011). Analyses of drugs and pharmaceuticals in the environment, in: Xing B., Senesi N., Huang P.M.(Eds.), *Biophysico-Chemical Processes of Anthropogenic Organic Compounds in Environmental Systems*, John Wiley & Sons, Inc, 439–462.

Allen H., Donato J., Wang H., Cloud-Hansen K., Davies J., Handelsman J. (2010). Call of the wild: antibiotic resistance genes in natural environments. *Nature Reviews Microbiology* **8**, 251-259.

Andreozzi R., Marotta R., Praéxus N.A.(2003), Pharmaceuticals in STP effluents and their solar photodegradation in aquatic environment, *Chemosphere*, 2003, 50, 1319-1330

Baeza C., Knappe D.R. (2011). Transformation kinetics of biochemically active compounds in low-pressure UV photolysis and UV/H₂O₂ advanced oxidation processes. *Water research* **45**, 4531-4543

Benotti, M.J., Trenholm, R.A., Vanderford, B.J., Holady, J.C., Stanford, B.D., Snyder, S.A. (2009). pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in US drinking water. *Environmental Sciences Technology*. **43**, 597–603.

Bendz D., Paxéus NA., Ginn TR., Loge FJ. (2005). Occurrence and fate of pharmaceutically active compounds in the environment, a case study: Höje River in Sweden. *Journal of Hazardous Material* **122**, 195-204.

Benitez F J., Acero J L., Real F J., Roldan G., Rodriguez E., (2013). Photolysis of model emerging contaminants in ultra-pure water: Kinetics, by-products formation and degradation pathways. *Water Research* **47**, 870-880.

- Berzas N., Castañeda P. G., Guzmán B.F.J. (2001). Simultaneous determination of sulfamethoxyypyridazine, sulfamethoxazole, sulfadimethoxine and their associated compounds by liquid chromatography. *Analytica Chimica Acta* **442**, 241–248.
- Białk-Bielinska A., Stolte S., Arning J., Uebers U., Boschen A., Stepnowski P., Matzke M. (2011). Ecotoxicity evaluation of selected sulfonamides. *Chemosphere* **85**, 928–933.
- Bogaard A E, London N., Driessen C., Stobberingh E. (2001). Antibiotic resistance of faecal *Escherichia coli* in poultry, poultry farmers and poultry slaughterers. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **47**, 763–771.
- Boyd G.R., Reemtsma H., Grimm D.A., Mitra S. (2003). Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in surface and treated waters of Louisiana, USA and Ontario, Canada. *The Science of the Total Environment* **311**, 135–149.
- Beyond Factory Farming Coalition, (2007). Bvg.gc.ca/internet/Francais/pet_190f_28926.html, consulté le 26 août 2015.
- Braun A., Maurette M., Oliveros E. (1986). Technologie photochimique, éditions : Presses Polytechniques Romandes.
- Briot, M. (2006). Rapport Sur Le Bon Usage Des Médicaments Psychotropes. Assemblée Nationale n 3187; Sénat n 422, Paris.
- Brooks B.W., Foran C.M., Richards S.M., Weston J., Turner P.K., Stanley J.K., Solomon K.R., Slattery M., La Point T.W., (2003). Aquatic ecotoxicology of fluoxetine. *Toxicology Letters* **142**, 169–183.
- Brooks B.W., Chambliss C.K., Stanley J.K., Ramirez A.J., Banks K.E., Johnson R.D., Lewis R.J. (2005). Determination of select antidepressants in fish from an effluent-dominated stream. *Environmental Toxicology & Chemistry* **24**, 464–469.
- Bull R.J. (2000). Drinking water disinfection, Lippman, M. (dir. de publ), Environmental toxicants: human exposures and their health effects. Wiley-Interscience, New York, NY.
- Burttschell R.M., Rosen A.A., Middleton F.M., Ettinger M. B. *Journal of American water works association*. (1959). **51**, 205- 214.
- Buser H.R., Poiger T., Müller M.D. (1998). Occurrence and fate of the pharmaceutical drug diclofenac in surface waters: Rapid photodegradation in a lake. *Environmental Science and Technology* **32**, 3449–3456.
- Buxton G.V., Greenstock C.L., Helman W.P., Ross A.B., (1988). Critical review of rate constants for reactions of hydrated electrons, hydrogen atom and hydroxyl radicals ($\cdot\text{OH}/\text{O}^{\cdot}$) in aqueous solutions. *Journal of Physical and Chemical Reference Data* **17**, 513–886.

Calisto V., Esteves V.I., (2009). Psychiatric pharmaceuticals in the environment. *Chemosphere* **77**, 1257–1274.

Carballa M., Omil F., Lema JM., Lompart M., Garcia-Jares C., Rodriguez I., Gomez M., Ternes T. (2004). Behaviour of pharmaceuticals, cosmetics and hormones in a sewage treatment plant. *Water Research* **38**, 2918-2926.

CCHST (2004a). Chemical Profile: Calcium hypochlorite dans CHEMINFO. Centre canadien d'hygiène et de sécurité au travail, Hamilton, Ontario - www.intox.org/databank/documents/chemical/calhypoc/cie100.htm; consulté le 10 février 2006).

Challis J.K, Carlso J.C, Friesen K.J, Hanson M.L, Wong C.S., (2013). Aquatic photochemistry of the sulfonamide antibiotic sulfapyridine. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: chemistry* **262**, 14-21.

Chamberlain E., Adams C., (2006). Oxidation of sulfonamides, macrolides, and carbadox with free chlorine and monochloramine. *Water research* **40**, 2517-2526.

Chemicalize (www.chemicalize.org).

Chuang L., Chin-Hsiang L., Chun-Ju L., (2011). Degradation Characteristics of Sulfamethoxy pyridazine in Water by Ozonation and Photocatalysis. *Procedia Engineering* **15**, 5133 – 5137.

CIRC (1991). Chlorinated drinking water, chlorinated by-products, some other halogenated compounds, cobalt and cobalt compounds, dans *Monographies du CIRC sur l'évaluation des risques de cancérogénicité pour l'homme*, vol. 52, Centre International de Recherche sur le Cancer, Lyon, France.

Connell, G.F. (1996). *Water disinfection series: The chlorination/chloramination handbook*. American Water Works Association, Denver, CO.

Cuklev F., Kristiansson E., Fick J., Asker N., Förlin L., Larsson D.G. (2011). Diclofenac in fish: blood plasma levels similar to human therapeutic levels affect global hepatic gene expression. *Environmental Toxicology and Chemistry*. **30**, 2126–2134.

Daughton C.G., Ternes T.A. (1999). Pharmaceuticals and personal care products in the environment: Agents of subtle change? *Environmental Health Perspectives* 107 Supplement **6**, 907–938.

Deborde M., Von Gunten U. (2008). Reactions of chlorine with inorganic and organic compounds during water treatment-kinetics and mechanisms: A critical review, *Water Research* **42**, 13–51.

De La Mare P.B.D. (1974). Pathways in electrophilic aromatic substitutions. Cyclohexadienes and related compounds as intermediates in halogenation. *Account of Chemical Research* **7**, 361-368.

Diaz-Cruz M.S., García-Galán M.J., Barcelo D. (2008). Highly sensitive simultaneous determination of sulfonamide antibiotics and one metabolite in environmental waters by liquid chromatography-quadrupole linear ion trap-mass spectrometry. *Journal of Chromatography A* **1193** (1-2), 50–59.

Dodd M.C., Ching-Huahuang, (2004). Transformation of the antibacterial agent Sulfamethoxazole in reactions with Chlorine: Kinetics, mechanisms, and Pathways. *Environmental Science Technology* **38**, 5607–5615.

Dodd M.C, Shah A. , Gunten U. V. , Huahuan G. C. (2005). Interactions of Fluoroquinolone antibacterial Agents with Aqueous Chlorine: Reaction Kinetics, Mechanisms, and Transformation Pathways. *Environmental Science Technology* **39**, 7065–7076.

Edder P., Orтели D., Ramseier S., Chèvre N. (2007). Métaux et micropolluants organiques dans les eaux du Léman. Nyon, Commission internationale pour la protection des eaux du Léman contre la pollution, 22 p.

Eisenberg G.M. (1943). Colorimetric determination of hydrogen peroxide. *Industrial and Engineering Chemistry*. **15** (5), 327–328.

El Najjar N.H, 2006. Cinétiques et mécanismes d'oxydation de composés pharmaceutiques par le chlore, l'ozone et les radicaux hydroxyles. Thèse de doctorat à l'université de poitiers.

Environmentally Classified Pharmaceuticals (2009).

EPA U.S. (1999). Reregistration eligibility decision (RED): Chlorine gas, Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances, United States Environmental Protection Agency, Washington, DC (www.epa.gov/pesticides/reregistration.REDs/4022red.pdf; consulté le 24 septembre 2007).

Feito R.,Valcárcel Y.,Catalá M. (2013). Preliminary data suggest that venlafaxine environmental concentrations could be toxic to plants. *Chemosphere* **90**, 2065–2069.

Ferrari B., Mons R., Vollat B., Fraysse B., Paxeus N., Lo Giudice R., Pollio A., Garric J., (2004). Environmental risk assessment of six human pharmaceuticals: are the current environmental risk assessment procedures sufficient for the protection of the aquatic environment? *Environmental Toxicology and Chemistry* **23**, 1344–1354.

Fong P.P., Molnar N. (2008). Norfluoxetine induces spawning and parturition in estuarine and freshwater bivalves. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* **81**, 535–538.

Frimmel F.H., Bauer H., Putzien J.(1987). Laser flash photolysis of dissolved aquatic humic material and the sensitized production of singlet oxygen. *Environmental Science and Technology*, **1**(6), 541–545.

García-Galán M.J., Silvia Díaz –Cruz M., Barceló D. (2012a). Kinetic studies and characterization of photolytic products of sulfaméthazine, sulfapyridine and their acetylated metabolites in water under simulated solar irradiation. *Water research* **46**, 711 -722.

García-Galán M.J., Silvia Díaz-Cruz M., Barceló D. (2008). Identification and determination of metabolites and degradation products of sulfonamide antibiotics, *Trends Analytical Chemistry* **27**, 1008–1022.

García-Galán M.J., Diaz-Cruz S., Barcelo D. (2009). Combining chemical analysis and ecotoxicity to determine environmental exposure and to assess risk from sulfonamides, *Trends Analytical Chemistry* **28**, 804–819.

García Galán M.J., Silvia Díaz-Cruz M., Damià Barceló (2012b). Removal of sulfonamide antibiotics upon conventional activated sludge and advanced membrane bioreactor treatment. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* **404**,1505–1515.

García Galán M.J., Villagrasa M., Diaz-Cruz M.S., Barcelo D. (2010). LC-QqLIT MS analysis of nine sulfonamides and one of their acetylated metabolites in the Llobregat River basin. Quantitative determination and qualitative evaluation by IDA experiments. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* **397(3)**, 1325-1334.

García-Galán M.J., Garrido, T., Fraile, J., Ginebreda, A., Diaz-Cruz, M.S., Barcelo, D. (2011a). Application of fully automated online solid phase extraction-liquid chromatography electrospray-tandem mass spectrometry for the determination of sulfonamides and their acetylated metabolites in groundwater. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* **399 (2)**, 795-806.

García-Galán M.J., Díaz -Cruz, M.S., Barcelo, D., 2011b. Occurrence of sulfonamide residues along the Ebro River basin. Removal in wastewater treatment plants and environmental impact assessment. *Environment International* **37(2)**, 462-473.

Garcia-Rodríguez A., Matamoros V., Fontàs C., Salvadó V. (2013). The influence of light exposure, water quality and vegetation on the removal of sulfonamides and tetracyclines: A laboratory-scale study. *Chemosphere* **90**, 2297–2302.

Giebułtowicz J., GrzegorzNałęcz-Jawecki, (2014). Occurrence of antidepressant residues in the sewage-impacted Vistula and Utrata rivers and in tap water in Warsaw (Poland). *Ecotoxicology and Environmental Safety* **104**,103–109.

Glassmeyer S.T., Furlong E.T., Kolpin D.W., Cahill J.D., Zaugg S.D., Werner S.L., Meyer M.T., Kryak D.D. (2005). Transport of chemical and microbial compounds from known wastewater discharges: potential for use as indicators of human fecal contamination. *Environmental Science and Technology* **39**, 5157-169.

Gobel A., Thomsen A., McArdell C.S., Alder A.C., Giger W., Theiss N., Löffler D., Ternes T.A. (2005). Extraction and determination of sulfonamides, macrolides, and trimethoprim in sewage sludge. *Journal of Chromatography A* **1085** (2), 179–189.

Gobel A., McArdell C.S., Suter M.J.F., Giger W. (2004). Trace determination of macrolide and sulfonamide antimicrobials, a human sulfonamide metabolite, and trimethoprim in wastewater using liquid chromatography coupled to electrospray tandem mass spectrometry. *Analytical Chemistry* **76** (16), 4756–4764.

Gogate P.R., Pandit A.B. (2004). "A review of imperative technologies for wastewater treatment I: oxidation technologies at ambient conditions. *Advances in Environmental Research* **8** (3-4): 501-551.

Golet E.M., Xifra I., Siegriest H, Alder A., Giger W. (2003). Environmental exposure assessment of fluoroquinolone antibacterial agents from sewage to soil. *Environmental Science and Technology*. **37**, 3243-3249.

Greenway G.M., Dolman S.J.L. (1999). *Analyst* **124**,759.

Gurr C.J., Reinhard M., (2006). Harnessing natural attenuation of pharmaceuticals and hormones in rivers. *Environmental Science and Technology* **40**, 2872–2876.

Halling-Sørensen B., Nors Nielsen S., Lanzky P.F., Ingerslev F., Holten Lützhøft H.C., Jørgensen S.E.(1998). Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment. A review. *Chemosphere* **36**(2), 357-393.

Hamscher G., Pawelzick HT., Hoper H., Nau H. (2005). Different behavior of tetracyclines and sulfonamides in sandy soils after repeated fertilisation with liquid manure. *Environmental Toxicology and Chemistry* **24**, 861-868.

Hartmann A., Alder AC., Koller T., Widmer RM. (1998). Identification of fluoroquinone antibiotics as the main source of umuC genotoxicity in native hospital wastewater. *Environmental Toxicology and Chemistry* **17**, 377-382.

Heberer T. (2002). Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data. *Toxicology Letters* **131**, 5-17.

Henry T.B., Kwon J.W., Armbrust K.L., Black M.C. (2004). Acute and chronic toxicity of five selective serotonin reuptake inhibitors in *Ceriodaphnia dubia*. *Environmental Toxicology and Chemistry* **23**, 2229–2233.

Hey G., Grabic R., Ledin A., Jansen J., Andersen H.R. (2012). Oxidation of pharmaceuticals by chlorine dioxide in biologically treated wastewater. *Chemical Engineering Journal* (**185– 186**), 236– 242.

- Hu L., Flanders P.M., Miller P.L., Strathmann T.J., (2007). Oxidation of sulfamethoxazole and related antimicrobial agents by TiO₂ photocatalysis. *Water Research* **41**, 2612–2626.
- Iglesias A., Nebot C., Vázquez B.I., Miranda J.M., Abuín C.M.F., Cepeda A. (2014). Detection of veterinary drug residues in surface waters collected nearby farming area in Galicia, North of Spain. *Environmental Science and Pollution Research*. **21(3)**, 2367 – 2377.
- Isidori M., Lavorgna M., Nardelli A., Pascarella L., Parrella A. (2005). Toxic and genotoxic evaluation of six antibiotics on non-target organisms, *Science of the Total Environment* **346**, 87–98.
- ISO 6058:1984. Qualité de l'eau - Dosage du calcium - Méthode titrimétrique à l'EDTA.
- ISO 6059:1984. Qualité de l'eau - Dosage de la somme du calcium et du magnésium - Méthode titrimétrique à l'EDTA.
- ISO 11732:1997. Qualité de l'eau - Détermination de l'azote ammoniacal par analyse en flux (CFA et FIA) et détection spectrométrique.
- Ivandini T.A., Sarada B.V. , Terashima C., Rao T.N., Tryk D.A., Ishiguro H., Kubota Y., Fujishima A., (2002). Electrochemical detection of tricyclic antidepressant drugs by HPLC using highly boron-doped diamond electrodes. *Journal of Electro-analytical Chemistry* **521**, 117–126.
- Jjemba, P.K. (2002). The potential impact of veterinary and human therapeutic agents in manure and biosolids on plants grown on arable land: a review. *Agric. Ecosyst. Environ.* **93**, 267–278.
- Jones O.A.H, Voulvoulis N., Lester J.N. (2001). Human pharmaceuticals in the aquatic environment: a review. *Environmental Science and Technology* **22**, 1383-1394.
- Jones OAH., Lester JN., Voulvoulis N. (2005). Pharmaceuticals: a threat to drinking water?, *Trends Biotechnology* **23**, 163-167.
- Joss A., Keller E., Alder AC. (2005). Removal of pharmaceuticals and fragrances in biological wastewater treatment, *Water Research* **39**, 3139-3152.
- Joss A., Zabczynski S., Gobel A., Hoffman B., Löffler D., McArdell C.S., Ternes T.A., Thomsen A., Siegrist H. (2006). Biological degradation of pharmaceuticals in municipal wastewater treatment: proposing a classification scheme. *Water Research* **40**, 1686–1696.
- Kampa E., VIDAURRE R. (2008). Knappe: Identification of options for design of future instruments to limit pollution from PPs into water. Bruxelles, Commission Européenne, 34 p.
- Kaniou S., Pitarakis K., Barlagianni I., Poullos I. (2005). Photocatalytic oxidation of sulfamethazine. *Chemosphere* **60**, 372–380.

Kasprzyk-Hordern B., Dinsdale R.M., Guwy A.J. (2008). The occurrence of pharmaceuticals, personal care products, endocrine disruptors and illicit drugs in surface water in South Wales, UK. *Water Research* **42**, 3498–3518.

Keil F. (2008). Les moyens d'intervention pour réduire la pollution de l'eau : Principes actifs de médicaments pour l'eau. Francfort-sur-le-Main, Institut de recherche Sociale-Ecologique, 49 p.

Khaleel N.D.H., Mahmoud W. M.M, Hadad G.M., Abdel-Salam R.A., Kümmerer K. (2013). Photolysis of sulfamethoxypyridazine in various aqueous media: Aerobic biodegradation and identification of photoproducts by LC-UV-MS/MS. *Journal of Hazardous Materials* (**244– 245**), 654– 661.

Kidd KA., Mills KH., Palace VP., Evans RE., Lazorchak JM., Flick RW. (2007). Collapse of a fish population after exposure to synthetic estrogen. *Proceedings of Natural Academy of Sciences of USA* **104**, 8897-8901.

Kim Y., Choi K., Jung J., Park S., P. Kim, Park J. (2007). Aquatic toxicity of acetaminophen, carbamazepine, cimetidine, diltiazem and six major sulfonamides, and their potential ecological risks in Korea, *Environment International* **33**, 370–375.

Kolpin D.W., Furlong E.T., Meyer M.T., Thurman E.M., Zaugg S.D., Barber L.B., Buxton H.T. (2002). Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. Streams, 199-2000: A national reconnaissance. *Environmental Science and Technology* **36**, 1202-1211.

Kotzerke A., Sharma S., Schauss K., Heuer H., Thiele-Bruhn S., Smalla K., Wilke B.M., Schloter M., (2008). Alterations in soil microbial activity and N-transformation processes due to sulfadiazine loads in pig-manure, *Environmental Pollution* **153**, 315–322.

Kümmerer K.(2004). Resistance in the environment. *Antimicrobial Chemotherapy*. **54 (2)**, 311-320.

Kümmerer K. (2008). *Pharmaceuticals in the environment, sources, fate, effect and risk.* (Third ed.) Springer, Berlin Heidelberg.

Kümmerer K. (2009). The presence of pharmaceuticals in the environment due to human use - present knowledge and future challenges. *Environmental Management* **90**, 2354-2366.

Kümmerer K., Al-Ahmad A., Mersch-Sundermann V. (2000). Biodegradability of some antibiotics, elimination of the genotoxicity and affection of wastewater bacteria in a simple test. *Chemosphere*. **40**, 701-710.

Kwon J.W., Armbrust K.L. (2008). Aqueous solubility, n-octanol–water partition coefficient, and sorption of five selective serotonin reuptake inhibitors to sediments and soils. *Environmental Contamination and Toxicology* **81**, 128–135.

- Lassalle y., Kinani1 A., Rifai A., Souissi Y., Clavaguera C., Bourcier. S, Jaber F., Bouchonnet S. (2014). UV-visible degradation of boscalid – structural characterization of photoproducts and potential toxicity using in silico tests. *Rapid Communication in Mass Spectrometry* **28**, 1153–1163.
- LeChevallier M.W. (1998). Benefits of employing a disinfectant residual in distribution systems, *Water Supply*. **16**, 61–73.
- Leifer A. (1988). The kinetics of environmental aquatic photochemistry: theory and practise. ACS professional reference book, pp 304.
- Liebig M., Fernandez AA., Blübaum-Gronau E., Boxall A., Brinke M., Carbonell G., Egeler P., Fenner K., Fernandez C., Fink G., Garric J., Halling-Sørensen B., Knacker T., Krogh KA., Küster A., Löffler D., Ángel M., Cots P., Pope L., Prasse C., Römbke J., Rönnefahrt I., Schneider MK., Schweitzer N., Tarazona JV., Ternes TA., Traunspurger W., Wehrhan A., Duisy K. (2010). Environmental risk assessment of ivermectin: A case study. *Integrated Environmental Assessment and Management* **6**, 567-587.
- Lima José L.F.C., João A.V. P., Boaventura F. R. , João L.M.S. , Elias A.G.Z.. (2002). Automated spectrophotometric determination of clomipramine on a multicommutated flow system. *Analytica Chimica Acta* **467**, 75–81.
- Liu B.Y., Nie X.P., Liu W.Q., Snoeijjs P., Guan C., Tsui M.T. (2011). Toxic effects of erythromycin, ciprofloxacin and sulfamethoxazole on photosynthetic apparatus in *Selenastrum capricornutum*. *Ecotoxicology and Environmental Safety* **74**, 1027-1035.
- Lunar L., silicia D., Rbio S., Perez-Bendito D., Nickel U. (2000). Identification of metal degradation products under Fenton's reagent treatment using liquid chromatography-mass spectrometry. *Water Research* **34**, 3400–3412.
- Lyssimachou, A., Arukwe, A. (2007). Alteration of brain and interrenal StAR protein, P450_{scc}, and Cyp11 β mRNA levels in atlantic salmon after nominal waterborne exposure to the synthetic pharmaceutical estrogen ethynylestradiol. *Toxicology and Environmental Health Part 7*, 606-613.
- Mazellier P., Rache A., Mambo V. (2004). Kinetics of benzenesulfonates elimination by UV and UV/H₂O₂. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* **163**, 389–393.
- Mehinto, A.C., Hill, E.M., Tyler, C.R., 2010. Uptake and biological effects of environmentally relevant concentrations of the nonsteroidal anti-inflammatory pharmaceutical diclofenac in rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Environmental Science and Technology* **44**, 2176-2182.
- Meite L. (2006). Phototransformations des pollutant organiques émergents (hormones, anti inflammatoires) en solution aqueuse diluée. Thèse de doctorat à l'université de Poitiers.

Melton T.C., Brown S. D. (2012). The fate of Sulfamethazine in sodium-hypochlorite-treated drinking water: monitoring by LC-MS n -IT-TOF. Hindawi Publishing Corporation International Journal of Medicinal Chemistry. Volume 2012, article ID 693903, 6 pages.

Méndez-Arriaga F., Otsu T., Oyama T., Gimenez J., Esplugas S., Hidaka H., Serpone N. (2011). Photooxidation of the antidepressant drug Fluoxetine (Prozac) in aqueous media by hybrid catalytic/ozonation processes. *Water research* **45**, 2782–2794.

Metcalf C.D., Chu S., Judt C., Li H., Oakes K.D., Servos M.R., Andrews D.M. (2010). Antidepressants and their metabolites in municipal wastewater, and downstream exposure in an urban. *Environmental Toxicology and Chemistry* **29(1)**, 79–89.

Metcalf C.D., Metcalfe T.L., Kiparissis Y., Koenig B.G., Khan C., Hughues R.J. (2001). Estrogenic potency of chemicals detected in sewage treatment plants as determined by in vivo assays with Japanese medaka (*Oryzias latipes*). *Environmental Toxicology and Chemistry* **20**, 297–308.

Metcalf C.D., Miao, X.S., Koenig B.G., Struger J. (2003). Distribution of acidic and neutral drugs in surface waters near sewage treatment plants in the lower Great Lakes, Canada. *Environmental Toxicology and Chemistry* **22**, 2881–2889.

Miège C., Favier M., Brosse C., Canler J-P, Coquery M. (2006). Occurrence of betablockers in effluents of wastewater treatment plants from the Lyon area (France) and risk assessment for the downstream rivers. *Talanta* **70(4)**, 739-744.

Migliore L., Brambilla G., Casoria P., Civitareale C., Cozzolino S., Gaudio L., (1996). Effect of sulphadimethoxine contamination on barley (*Hordeum distichum* L., Poaceae, Liliopsida), *Agriculture and Ecosystems and Environment* **60**, 121–128.

Migliore L., Civitareale C., Brambilla G., Cozzolino S., Casoria P., Gaudio L., (1997). Effects of sulphadimethoxine on cosmopolitan weeds (*Amaranthus retroflexus* L., *Plantago major* L. and *Rumex acetosella* L.), *Agriculture and Ecosystems and Environment* **65**, 163–168.

Mills D.S. (2003). Medical paradigms for the study of problem behaviour: a critical review. *Applied Animal Behaviour Science* **81**, 265–277.

Minguez L., Farcy E., Ballandonne C., Lepailleur A., Serpentine A., Lebel J., Bureau R., Halm-Lemeille M.P., (2014). Acute toxicity of 8 antidepressants: What are their modes of action?. *Chemosphere* **108**, 314–9.

Mompelat S., Le Bot B., Thomas O. (2009). Occurrence and fate of pharmaceutical products and by-products, from resource to drinking water. *Environment International* **35**, 803–814.

Montiel A. (2006). Les résidus de médicaments et le traitement des effluents d'hôpitaux. *Environnement, Risques et Santé* **5 (4)**, 296–299.

Morris J.C. (1978). The chemistry of aqueous chlorine in relation to water chlorination In: Jolleys R.L. (Ed) Water chlorination, Environmental impact and health effects, **1**, Ann Arbor Science Publishers, Michigan, 21–35.

Nicole J., De Laat J., Doré M., Duguet J.P., Bonnel C (1990). Use of UV radiation in water treatment measurement of photonic flux hydrogen peroxide actinometry. *Water Reserch* **24**, 157–168.

Oaks JL., Gilbert M., Virani MZ., Watson RT., Meteyer CU., Rideout BA., Shivaprasad HL., Ahmed S., Chaudhry MJ., Arshad M., Mahmoud S., All A., Khan AA. (2004). Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature* **427**, 630-633

OMS (1995). Disinfectants and disinfection by-products, dans : WHO seminar pack for drinking water quality, Organisation mondiale de la santé, Genève, Suisse www.who.int/water_sanitation_health/dwq/en/S04.pdf; consulté le 10 février 2006).

OMS (1997). Disinfection, dans : WHO seminar pack for drinking water quality, Organisation mondiale de la santé, Genève, Suisse (www.who.int/water_sanitation_health/dwq/S13.pdf); consulté le 10 février 2006).

Parsons, S.A., Williams M. (2004). "Introduction". *Advanced Oxidation Processes for Water and Wastewater Treatment*. Edited by Simon Parsons, IWA Publishing

Paterson, G., Metcalfe, C.D. (2008). Uptake and depuration of the anti-depressant fluoxetine by the Japanese medaka (*Oryzias latipes*). *Chemosphere* **74**, 125–130.

Pawlowski S., van Aerle R., Tyler C.R., Braunbeck T. (2004). Effects of 17 α -ethinylestradiol in a fathead minnow (*Pimephales promelas*) gonadal recrudescence assay. *Ecotoxicology and Environment Safety* **57**, 330–345.

Paxeus N. (2004). Removal of selected non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), gemfibrozil, carbamazepine, β -blockers, trimethoprim and triclosan in conventional wastewater treatment plants in five EU countries and their discharge to the aquatic environment. *Water Science and Technology* **50(5)**, 253–260.

Pelissolo A., Boyer P., Lepine J.P., Bisserbe, J.C. (1996). Epidémiologie de la consommation des anxiolytiques et des hypnotiques en France et dans le monde. *Encephale* **22**, 187–196.

Pérez-Moya M., Graells M., Castells G., Amigo J., Ortega E., Buhigas G., Pérez L. M., Mansilla H.D. (2010). Characterization of the degradation performance of the sulfaméthazine antibiotic by photo-Fenton process. *Water Research* **44**, 2533- 2540.

Pillon A., Boussioux AM., Escande A., Aït-Aïssa A., Gomez E., Fenet H., Ruff M., Moras D., Vignon F., Duchesne MJ., Casellas C., Balaguer P., (2005). Binding of estrogenic compounds to

recombinant estrogen receptor -[Alpha]: application to environmental analysis, *Environmental Health Perspectives* **113**, 278-284.

PISC (2000). Disinfectants and disinfectant by-products, Programme international sur la sécurité des substances chimiques, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse (Critères d'hygiène de l'environnement 216).

Qiang Z., Adams C. (2004). Potentiometric determination of acid dissociation constants (pKa) for human and veterinary antibiotics, *Water Research* **38**, 2874–2890.

Ramirez A.J., Brain R.A., Usenko S., Mottaleb M.A., O'Donnell J.G., Stahl L.L., Wathen J.B., Snyder, B.D., Pitt J.L., Perez-Hurtado P., Dobbins L.L., Brooks B.W., Chambliss C.K. (2009). Occurrence of pharmaceuticals and personal care products in fish: results of a national pilot study in the United States. *Environmental Toxicology & Chemistry* **28(12)**, 2587–2597.

Real F.J., Javier Benitez F., Acero J.L., Roldan G., Casas F. (2012). Elimination of the emerging contaminants Amitriptyline hydrochloride, Methyl Salicylate, and 2-Phenoxyethanol in ultrapure water and secondary effluents by photolytic and radicalary Pathways. *Industrial and engineering chemistry research*. **51(50)**, 16209–16215.

Richards S.M., Cole S.E. (2006). A toxicity and hazard assessment of fourteen pharmaceuticals to *Xenopus laevis* larvae. *Ecotoxicology* **15**, 647–656.

Richter D., Dunbier U., Massman G., Pekdeger A. (2007). Quantitative determination of three sulfonamides in environmental water samples using liquid liquid chromatography couples to electrospray tandem mass spectrometry. *Chromatography A* **21**, 115-121.

Rivas F. J., Navarette V., Beltran F.J., Garcia-Araya J.F. (2004). Simazine Fenton's oxidation in continuous reactor. *Applied Catalysis* **48**, 249–258.

Rosenfeldt E.J., Linden K.G. (2004). Degradation of endocrine disrupting chemicals bisphenol A, ethinyl estradiol, and estradiol during UV photolysis and advanced oxidation processes. *Environmental Science & Technology* **38 (20)**, 5476–5483.

Rosenfeldt E.J., Melcher B., Linden, K.G. (2005). UV and UV/H₂O₂ treatment of methylisoborneol (MIB) and geosmin in water. *Water Supply Research and Technology- Aqua*. **54 (7)**, 423–434.

Rúa-Gómez P.C., Püttmann W. (2013). Degradation of lidocaine, tramadol, venlafaxine and the metabolites O-desmethyltramadol and O-desmethylvenlafaxine in surface waters. *Chemosphere* **90**, 1952–1959.

Sacher F., Lange FT., Brauch HJ., Blankenhorn I. (2001). Pharmaceuticals in ground waters: analytical methods and results of a monitoring program in Baden-Württemberg, Germany. *Chromatography A* **938**, 199-210.

Sadezky A., Löffler D., Ternes T. (2008). KNAPPE : Proposal of an environmental indicator and

classification system of pharmaceutical product residues for environmental management. Bruxelles, Commission Européenne, 92 p.

Saidi I., Soutrel I., Fourcade F., Amrane A., Floner D., Bellakhal N., Geneste F., (2013). Flow electrolysis on high surface electrode for biodegradability enhancement of sulfaméthazine solutions. *Electroanalytical Chemistry* **707**, 122–128.

Salami F.H., Maria Eugênia C. Queiroz (2011). Microextraction in packed sorbent for determination of sulfonamides in egg samples by liquid chromatography and spectrophotometric detection. *J. Braz. Chemical Society* **22**, 1656-1661.

Santé Canada (2000). Chlorinated disinfection by-products. Préparé pour le Groupe d'étude sur les sous-produits de la désinfection par le chlore.

Santoke H., Song W., Cooper W.J., Peake B.M. (2012). Advanced oxidation treatment and photochemical fate of selected antidepressant pharmaceuticals in solutions of Suwannee River humic acid. *Hazardous Materials* (**217– 218**), 382– 390.

Santos L., Araujo A.N., Fachini A., Pena A., Delerue-Matos C., Montenegro M. (2010). Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. *Hazardous Materials* **175**, 45–95.

Sarmah A.K., Meyer M.T., Boxall A.B.A. (2006). A global perspective on the use sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (VAs) in the environment, *Chemosphere* **65**, 725–759.

.

Schultz M.M., Furlong E.T. (2008). Trace analysis of antidepressant pharmaceuticals and their select degradates in aquatic matrixes by LC/ESI/MS/MS. *Analytical Chemistry* **80**, 1756–1762.

Schuster A., Hädrich C., Kümmerer K. (2008). Flows of active pharmaceutical ingredients originating from health care practices on a local, regional, and nationwide level in Germany— Is hospital effluent treatment an effective approach for risk reduction? *Water, Air, & Soil Pollution: Focus. Earth and Environmental Science* **8**, 457–471.

Shalaeva M., Jeremy K., Franco L., Andrea B. (2007). Measurement of dissociation constants (pKa Values) of Organic Compounds by Multiplexed Capillary Electrophoresis Using Aqueous and Cosolvent Buffers. Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI 10.1002/jps.21287.

Sharpless C.M., Linden K.G. (2003). Experimental and model comparisons of low- and medium-pressure Hg lamps for the direct and H₂O₂ assisted UV photodegradation of N-nitrosodimethylamine in simulated drinking water. *Environmental Science and Technology* **37** (9), 1933–1940.

Shelver W.L., Hakk H., Larsen G.L., DeSutter T.M., Casey F.X.M. (2010). Development of an ultra-high-pressure liquid chromatography-tandem mass spectrometry multi-residue sulfonamide method and its application to water, manure slurry, and soils from swine rearing facilities. *Chromatography A* **1217** (8), 1273-1282.

Snyder S.A., Wert E.C., Lei H., Westerhoff P., Yoon Y. (2007). Evaluation of Conventional and Advanced Treatment Processes for the Removal of Endocrine Disruptors and Pharmaceutically Active Compounds. AWWARF, Denver, CO.

Snyder S.A. (2008). Occurrence, treatment, and toxicological relevance of EDCs and pharmaceuticals in water. *Ozone-Science and Engineering* **30**, 65–69.

Stumpf M., Ternes T.A., Wilken R.D., Vianna Rodrigues S., Baumann W. (1999). Polar drug residues in sewage and natural waters in the state of Rio de Janeiro, Brazil *Science of the Total Environment* **225(1-2)**, 135-141.

Sukul P., Spitteller M. (2006). Sulfonamides in the environment as veterinary drugs, *Rev. Environmental Contamination and Toxicology* **187**, 67–101.

Sumpter J.P. (1998). Xenoendocrine disrupters, environmental impacts. *Toxicology Letters* 102–103, 337–342.

Technical guidance document in support of Commission Directive 93/67/EEC on risk assessment for new, Notified substances and commission. Regulation (ec) no. 1488/94 on risk, Assessment for existing substances. Part II, Brussels Luxembourg, 1996.

Ternes T., Bonerz M., Schmidt T. (2001). Determination of neutral pharmaceuticals in wastewater and rivers by liquid chromatography–electrospray tandem mass spectrometry. *Chromatography A* **938(1/2)**, 175–185.

Ternes, T.A. (1998). Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. *Water Research* **32**, 3245–3260.

Ternes T.A, Hirsch R. (2000). Occurrence and behavior of X-ray contrast media in sewage facilities and the aquatic environment. *Environmental Science and Technology*. **34**, 2741–2748.

Thomas K.V., Hilton M.J. (2004). The occurrence of selected human pharmaceutical compounds in UK estuaries. *Marine Pollution Bulletin* **49**, 436–444.

Thomas M.A., Parag P.J., Klaper R.D. (2012). Gene-class analysis of expression patterns induced by psychoactive pharmaceutical exposure in fathead minnow (*Pimephales promelas*) indicates induction of neuronal systems. *Comparative Biochemistry and Physiology, Part C*. **155**, 109–120.

Togola A., Budzinski H. (2008). Multi-residue analysis of pharmaceutical compounds in aqueous samples. *Chromatography A* **1177(1)**, 150–158.

Tolika E., Samanidou V., Papadoyannis I., (2011). Development and validation of an HPLC method for the determination of ten sulfonamide residues in milk according to 2002/657/EC. *Separation Science* **34**, 1627–1635.

Tratnyek.G., Hoigne J. (1991). Oxidation of substitute phenols in the environment/A QSAR analysis of rate constants for reaction with singlet oxygen. *Environmental Science and Technology* **25**, 1596–1604.

Ulrich S., Marterns J. (1997). Solid-phase microextraction with capillary gas-liquid chromatography and nitrogen-phosphorus selective detection for the assay of antidepressant drugs in human plasma. *Chromatography B* **696(2)**, 217–234.

Unceta N., Gomez-Caballero A., Sanchez A., Millan S., Sampedro M.C., Goicolea M.A., Salles J., Barrio R.J. (2008). Simultaneous determination of citalopram, fluoxetine and their main metabolites in human urine samples by solid-phase micro-extraction coupled with high-performance liquid chromatography. *Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **46**, 763–770.

Vannini C., Domingo G., Marsoni M., De Mattia F., Labra M., Castiglioni S., Bracale M. (2011). Effects of a complex mixture of therapeutic drugs on unicellular algae *Pseudokirchneriella subcapitata*. *Aquatic Toxicology* **101**, 459-465.

Wang J., Bonakdar M., Morgan C. (1986). *Analytical Chemistry* **58**, 1024.

Wang T.X., Margerum D.W (1994). Kinetics of reversible chlorine hydrolysis: Temperature dependence and general-acid / base assisted mechanisms. *Inorganic Chemistry* **33**, 1050–1055.

White G.C. (1999). *Handbook of chlorination and alternative disinfectants*, 4e éd., John Wiley & Sons, New York, NY.

Wojtowicz J.A. (2004). Dichlorine monoxide, hypochlorous acid, and hypochlorites, dans : Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology, vol. 8, 5e éd., John Wiley & Sons, New York, NY.

WWW.mn.net.com/HPLC Star, Macherey-NAGEL.

Yuan S., Jiang X., Xia X., Zhang H., Zheng S. (2013). Detection, occurrence and fate of 22 psychiatric pharmaceuticals in psychiatric hospital and municipal wastewater treatment plants in Beijing, China. *Chemosphere* **90**, 2520–2525.

Yu-qiong G., Nai-yun G., Yang D., Yi-qiong Y., Yan M. (2012). Ultraviolet (UV) light-activated persulfate oxidation of sulfaméthazine in water. *Chemical Engineering Journal* (**195–196**), 248–253.

Yu J.T., Bouwer E.J., Coelhan M. (2006). Occurrence and biodegradability studies of selected pharmaceuticals and personal care products in sewage effluents. *Agriculture Water Management* **86**, 72-80.

Zabczynski S. (2008). *Knappe* : Report of new strategies for minimise PPs discharge. Bruxelles, Commission Européenne, 52 p.

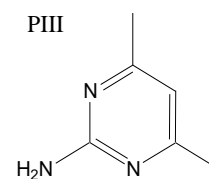
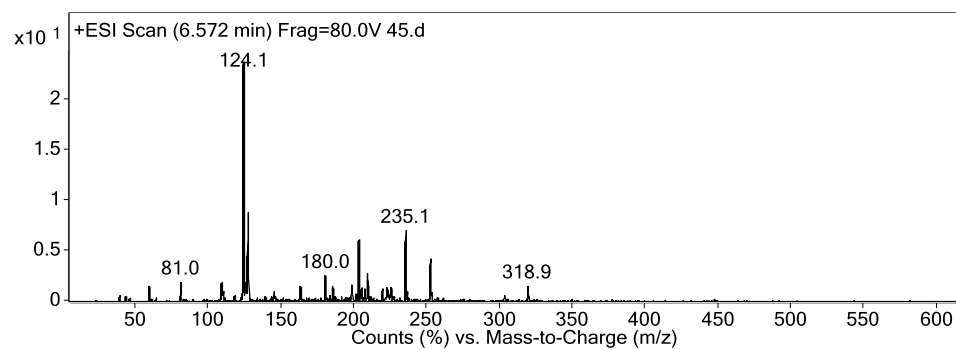
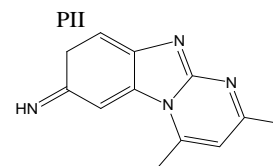
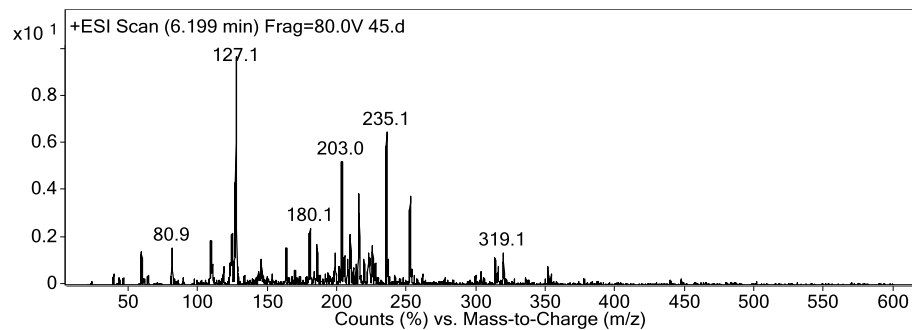
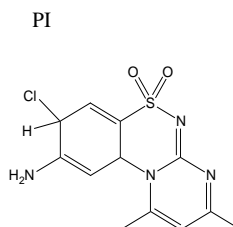
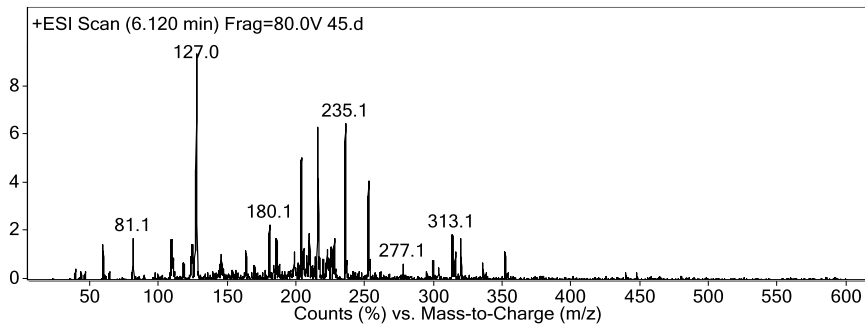
Zepp R.G., Cline D.M. (1977). Rates of direct photolysis in aquatic environment. *Environmental Science and Technology* **11(4)**, 359–366.

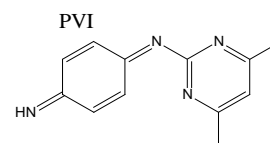
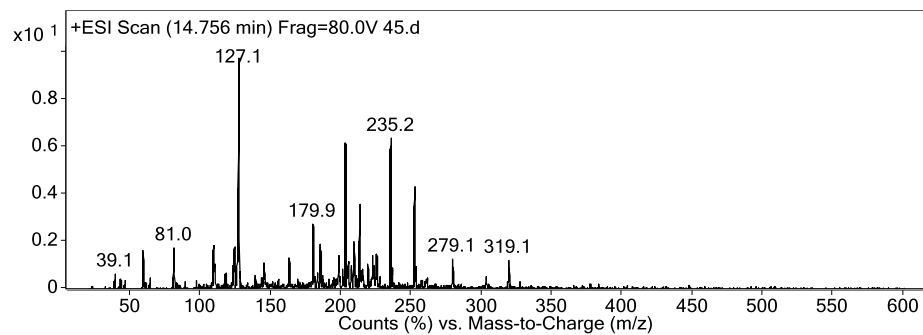
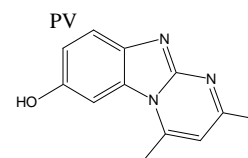
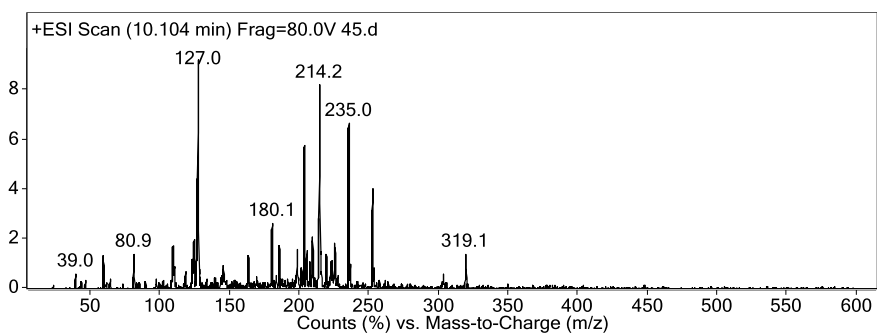
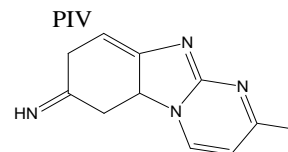
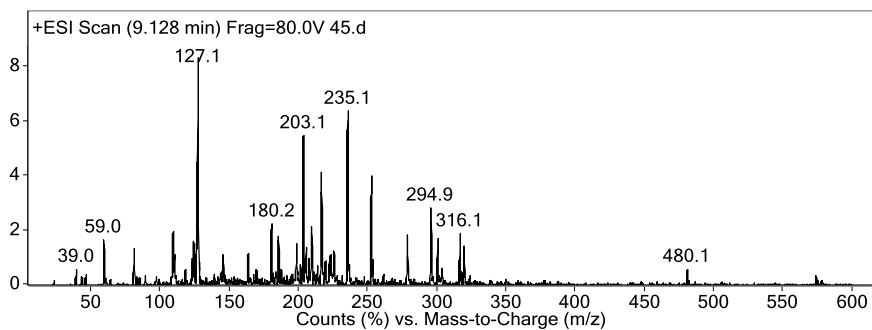
Zuccato E., Calamari D., Natangelo M., Fanelli R. (2000). Presence of therapeutic drugs in the environment. *Lancet* **355**, 1789–1790.

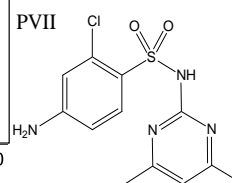
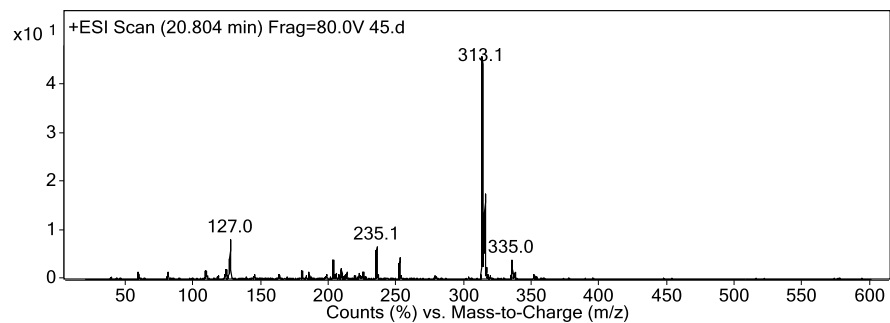
ANNEXES

ANNEXE 1

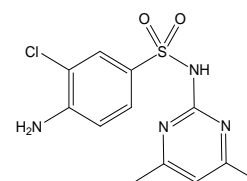
1. Spectres de masse et structures proposées de sous produits de chloration de sulfaméthazine.





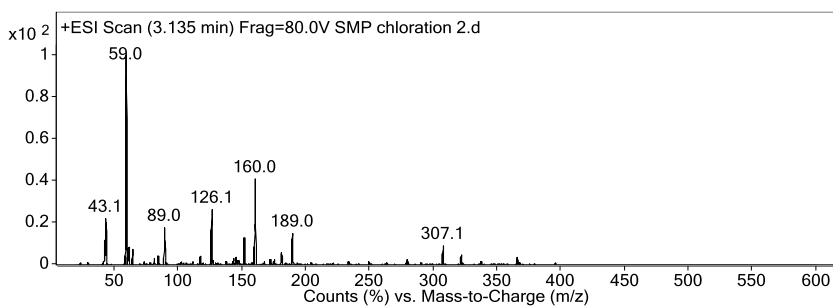


ou

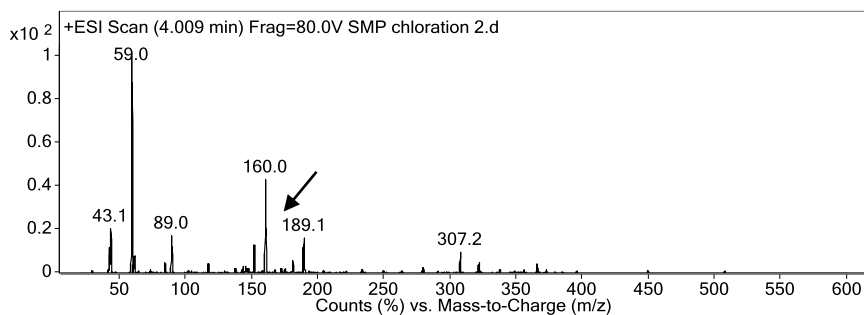
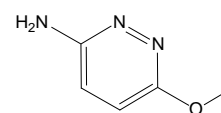


ANNEXE 2

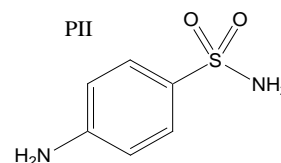
2. Spectres de masse et structures proposées de sous produits de chloration de sulfaméthoxypyridazine

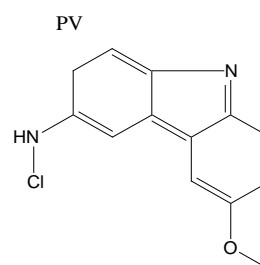
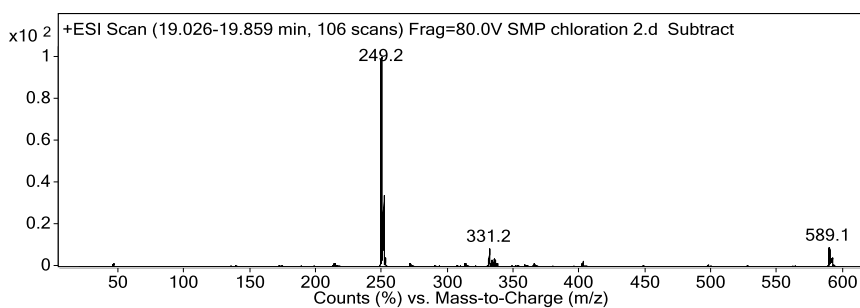
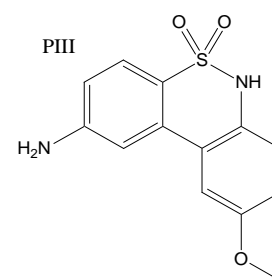
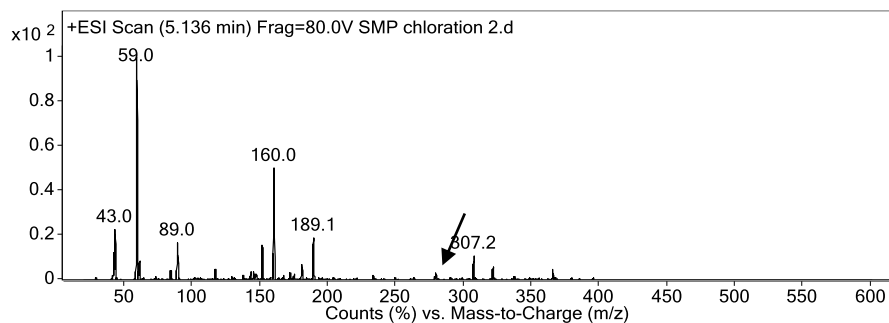


PI



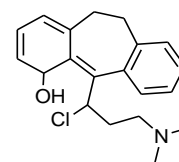
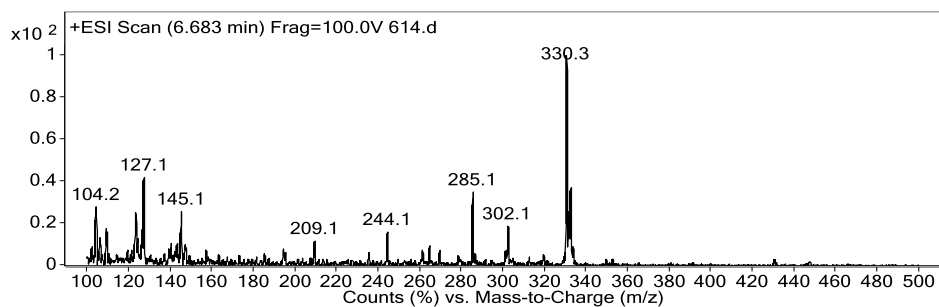
PII



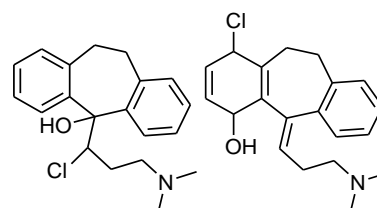
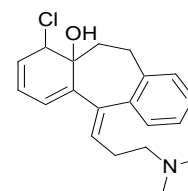


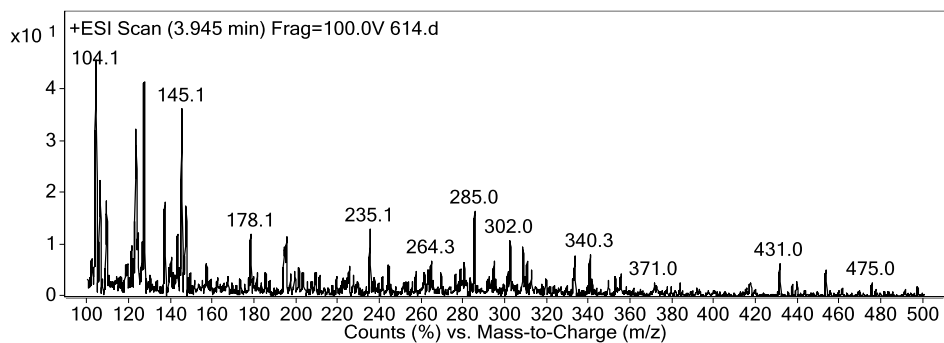
ANNEXE 3

3. Spectres de masse et structures proposées de sous produits de chloration d'amitriptyline

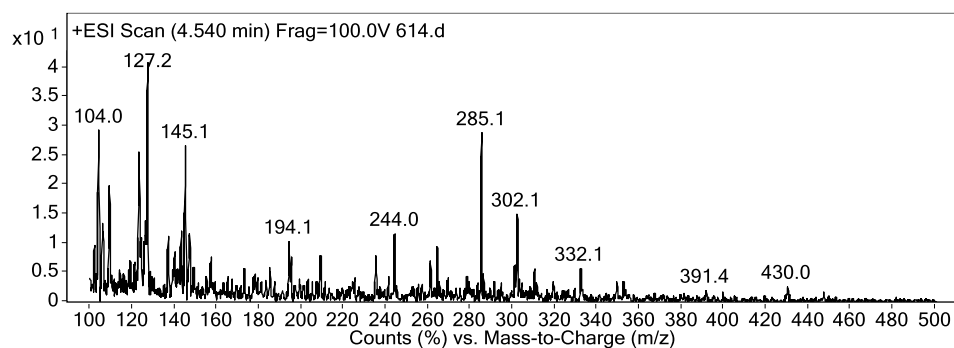
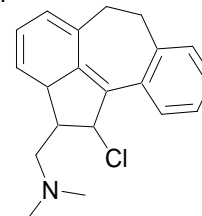


PI

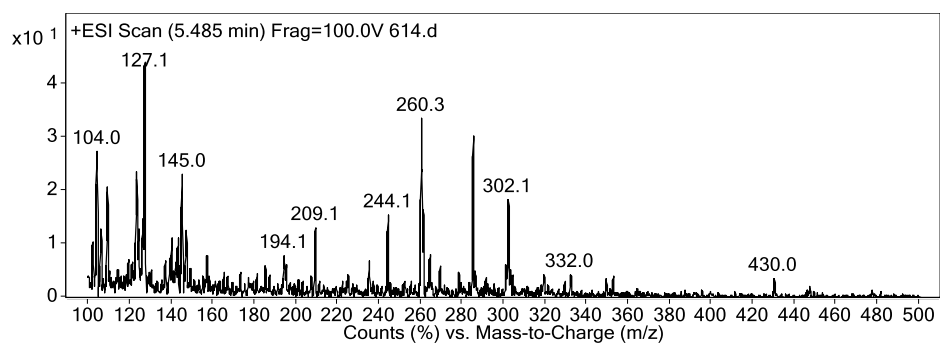
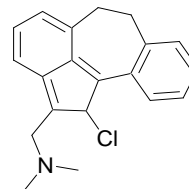




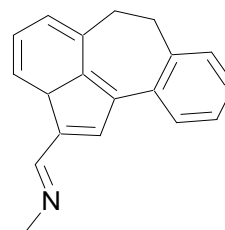
PII

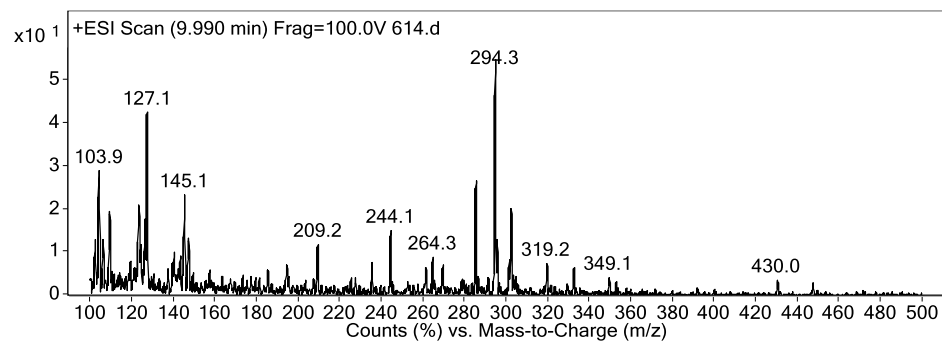


PIII

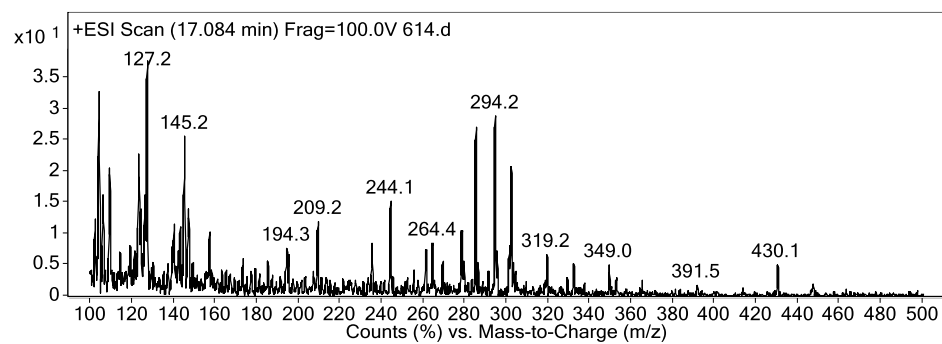
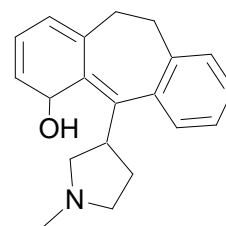


PIV

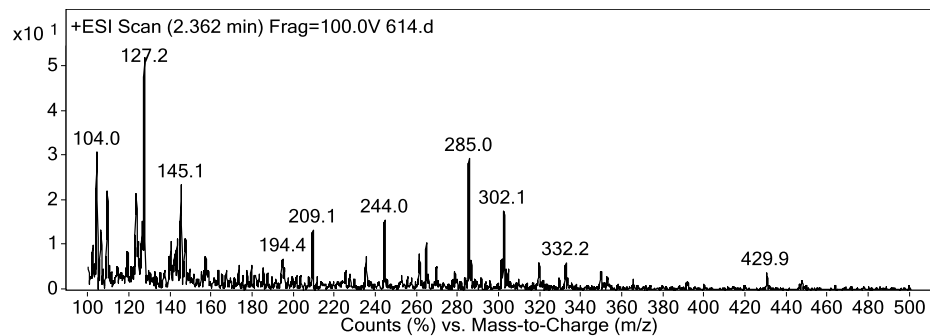
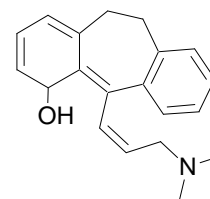




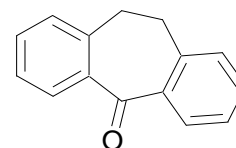
PV



PVI



PVII



ANNEXE 4

4. Spectres de masse et structures proposées de sous-produit de chloration de clomipramine

