



HAL
open science

Elimination d'une molécule anticancéreuse dans l'eau par couplage bioréacteur à membrane et nanofiltration

Claire Albasi, Sylvie Schetrite, Annie Pfohl-Leszkowicz, Virginie Faucet-Marquis, Christel Causserand, Li Wang, Michel Audran, Marcel Castegnaro, Luis Fernando Delgado, Christophe Dorandeu, et al.

► **To cite this version:**

Claire Albasi, Sylvie Schetrite, Annie Pfohl-Leszkowicz, Virginie Faucet-Marquis, Christel Causserand, et al.. Elimination d'une molécule anticancéreuse dans l'eau par couplage bioréacteur à membrane et nanofiltration. Les effluents liquides des établissements de santé: Etat des lieux et perspectives de gestion, Nov 2008, Chambéry, France. pp.0. hal-04105102

HAL Id: hal-04105102

<https://hal.science/hal-04105102>

Submitted on 24 May 2023

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.

TOXEAUBAM

**Elimination d'une molécule anticancéreuse
dans l'eau par couplage bioréacteur à
membrane et nanofiltration**

ANR « non thématique »

01/2006-06/2009

Claire ALBASI

Contexte

- Une attention croissante est portée sur la présence de micropolluants (Polluants à très faibles concentrations, $\mu\text{g/L}$ ou ng/L) dans l'environnement aquatique et dans les stations d'épuration.
- «Polluants polaires persistants (P3) » :Pesticides, pharmaceutiques, herbicides, agents tensio-actifs, etc.
- Composés difficiles à enlever et/ou toxiques.
- Certains composés ne sont pas complètement éliminés, pour certains pas du tout, lors de leur passage dans les stations d'épuration.

Partenaires / rôle

Labo de Génie Chimique (Toulouse - 31):

BaM - C. Albasi – S. Schetrite - L. Delgado (IE2-thèse)

Toxicité – A. Leszkowicz – V. Faucet (IR2)

Nanofiltration – C. Causserand – Li Wang (Post doc)

Pharmacie hospitalière et Labo de Biophysique (Montpellier - 34) :

Effluent **sortie Hopital** – Collecte, caractérisation

Analyses chimiques

S. Hansel – M. Audran – B. Marion, C. Dorandeu

Conseil Distribution Service (St Jean Chambres - 07) :

Toxicité / sécurité – M. Castegnaro

Pall Exekia (Bazet - 65):

BaM ; Effluent pharmaceutique.

J. Guibaud – S. Paranthoen – A. Balaire

Plan de l'exposé

- Evaluation sortie hôpital
 - Prélèvements
 - Bilan pharmacie/ toxicité

- Traitement par BaM
 - Evaluation toxicité
 - Potentialité / avantages
 - Performances épuratrices

- Tertiaire sur perméat ?
 - Choix NF / RO
 - Influence de la matrice.

Prélèvements sortie hôpital

- 2 séries de prélèvements en continu durant 24 heures sur égouts hospitaliers ont été effectuées – 70 patients environ :
 - sur le site de le clinique Val d'Aurelle à Montpellier les 30 et 31 juillet 2007.
 - sur le site de l'hôpital Lapeyronnie les 1 et 2 septembre 2007.

Excrétion théorique des anticancéreux administrés lors des prélèvements

DCI	Quantité administrée*	Excrétion produit parental (mg)	Excrétion métabolites % **
Cyclophosphamide	14000 mg	2100 à 5040 mg	50
Etoposide	400 mg	30 à 144 mg	22,5 à 45
Cytarabine	1121 mg	112 mg	90
Melphalan	240 mg	24 mg	90

*Ceci ne prend en compte que l'administration du jour, il reste une quantité résiduelle des produits injectés la veille.

**En % molaire du produit parental

Excrétion théorique des antibiotiques administrés lors des prélèvements

DCI	Quantité administrée*	Excrétion produit parental	Excrétion métabolites**
Phénoxy méthylpénicilline	3 MU	0,75 à 1,5 MU	37 à 43
Ceftazidime	12 g	10,6 g	-
Ceftriaxone	2 g	1 à 1,6 g	-
Aztréonam	6 g	5,22 g	< 20
Piperacilline (P) – tazobactam (T)	64 (P) 8 (T) g	64 g (P) 6,4 g (T)	20 (T)
Imipenem – cilastatine	13 g	9,1 g	30
Ofloxacine	0,8 g	0,64 g	20
Ciprofloxacine	1,8 g	1,37	14
Levofloxacine	40 g	env 39 g	
Vancomycine	20 g	env 18 g	
Teicoplanine	4 g	> 3,2 g en 16 j	
Amikacine	2,3 g	> 2,1 g	
Métronidazole	6 g	2,1 à 3,9 g	< 5
Sulfamethoxazole (S) triméthoprime (T)	3,7 g	0,18 (S) g 1,5 à 2,2 (T) g	80 (S)
Rifampicine	1,2 g	0,05 à 0,2 g	80

*Ceci ne prend en compte que l'administration du jour, il reste une quantité résiduelle des produits injectés la veille.

**En % molaire du produit parental

Excrétion théorique des anti-infectieux administrés lors des prélèvements

DCI	Quantité administrée*	Excrétion produit parental	Excrétion métabolites**
ANTIVIRAUX			
Aciclovir	3 g	2 g	7 à 12
Valaciclovir (prodrogue aciclovir)	6g	0,06 g	3,5 à 6
Ganciclovir	1,35 g	1,20 g	
ANTIFONGIQUES			
Amphotéricine B	150 mg	3 à 7,5 mg	?
Caspofungine	480 mg	67 mg	75
Fluconazole	0,4 g	0,32 g	> 11
Voriconazole	0,6 g	< 0,01 g	> 96
Posaconazole	3,6g	2,4 g	17
ANTIPARASITAIRES			
Atovaquone	1,5 g	1,4 g en 21 j soit environ 0,2 g 1 ^{er} j	

*Ceci ne prend en compte que l'administration du jour, il reste une quantité résiduelle des produits injectés la veille.

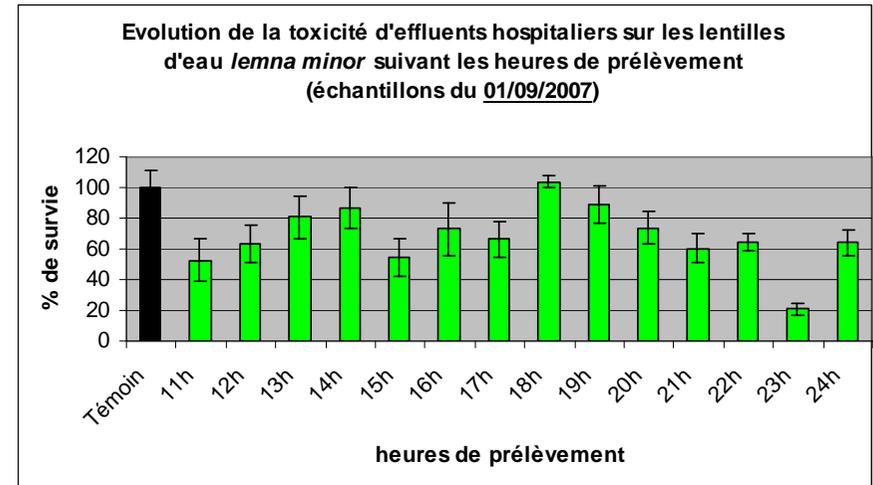
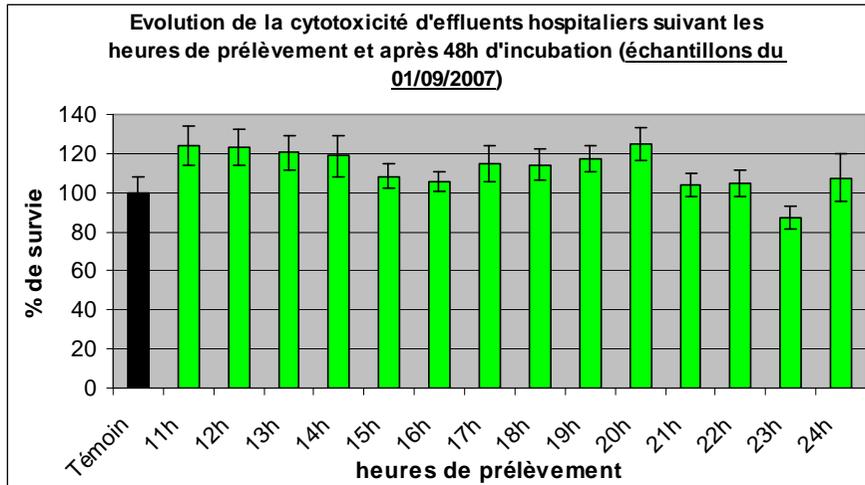
**En % molaire du produit parental

Toxicité des effluents correspondant

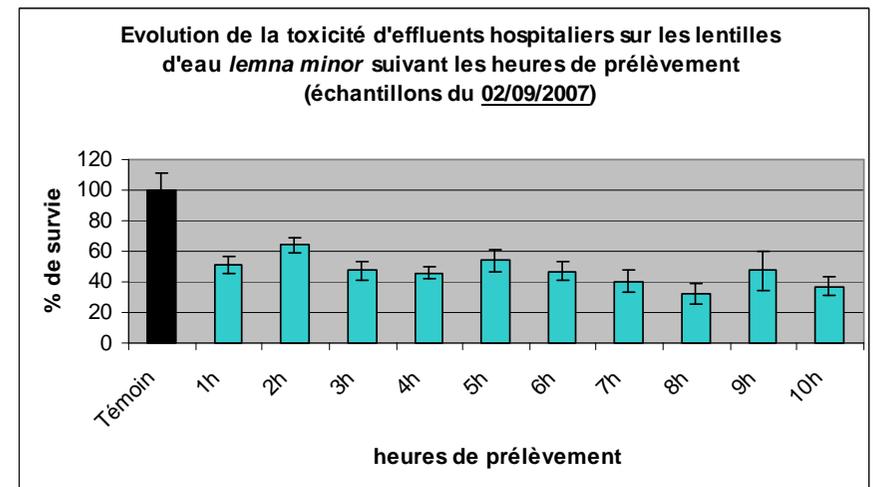
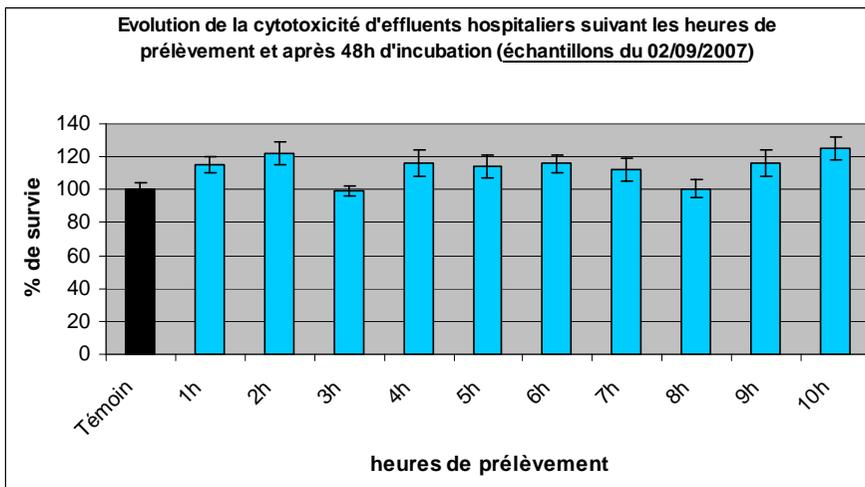
Cytotoxicité (Hep H)

Croissance *Lemna minor*

30 juillet
2007



1 sept
2007



Effluents hospitaliers: bilan

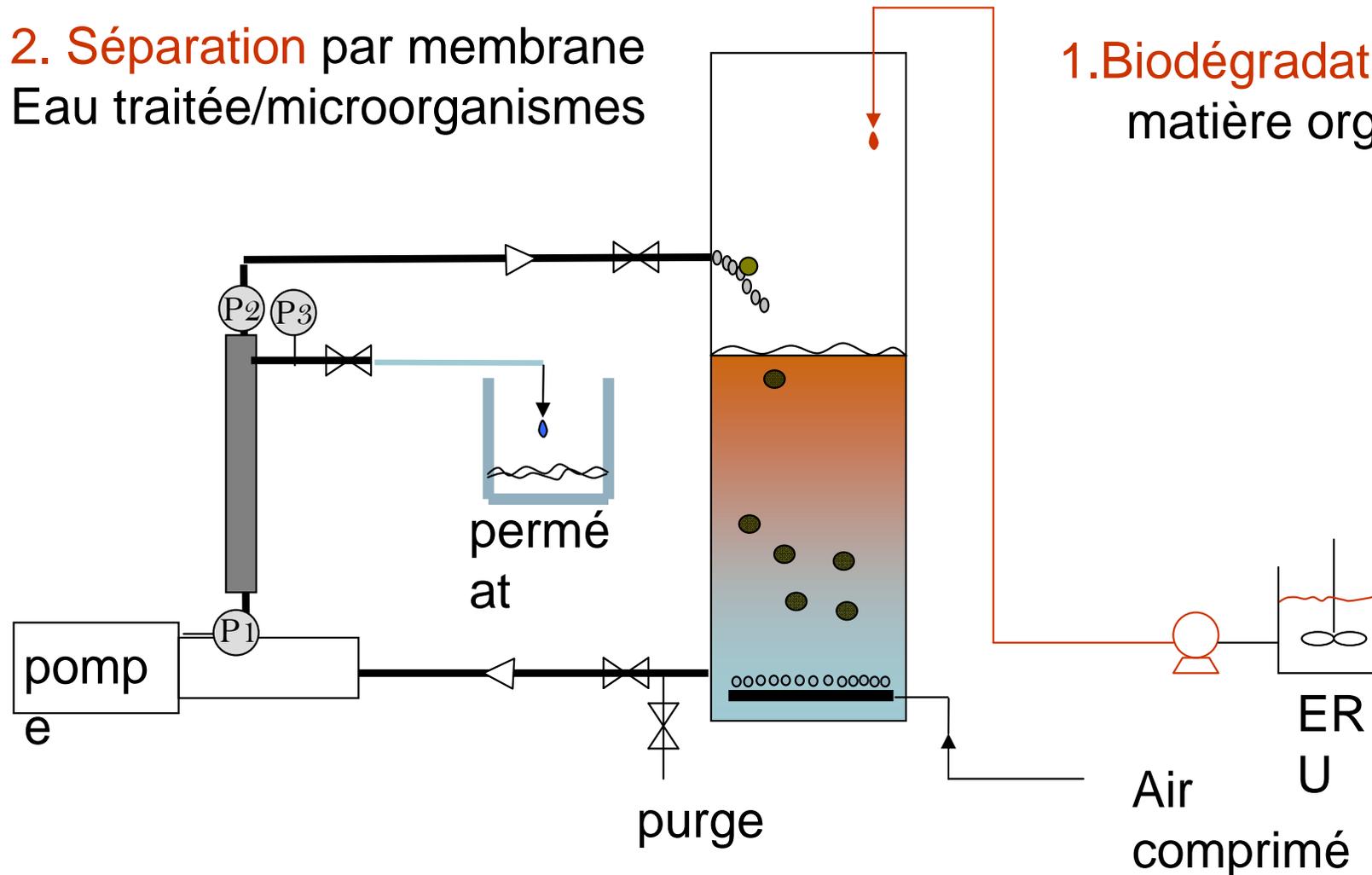
- Des quantités de l'ordre du g pour 70 patients environ
- Effet cyclique environ 10 heures, liés à ???
- Quantification des molécules
 - Bilan en cours sur certaines dans l'effluent de sortie.

Bioréacteur à membrane

Procédé couplant deux fonctions:

2. Séparation par membrane
Eau traitée/microorganismes

1. Biodégradation de la
matière organique



Bioréacteurs à membranes

- Souplesse du procédé (TSH et Age de Boue):

Temps de Séjour Hydraulique: Temps moyen de passage du liquide dans le réacteur. ($V \text{ Réacteur} / \text{Débit entrée}$).

Age de Boues: Temps moyen de rétention de la biomasse dans le réacteur ($V \text{ Réacteur} / Q \text{ purge}$)

- Conséquences:

Concentrations en biomasse importantes.

Etablissement d'un bio-consortium plus complexe avec de plus larges possibilités physiologiques comparées à des procédés à bas âges de boues.

Meilleures performances d'élimination de la DCO, N et de composés difficilement biodégradables.

Diminution de la production de boues.

Double objectif

- Evaluer le potentiel d'un BÀM pour la dégradation de médicaments anticancéreux (Cyclophosphamide + Métabolites).
- Rechercher l'effet du cyclophosphamide et ses principaux métabolites sur le fonctionnement du procédé.

Protocole expérimental

Effluent modèle - 2 réacteurs en parallèle

$V_0 = 24l - J = 20l/j - HRT = 48h - SRT = 50 (I)/70 (II) \text{ days}$

BaM R1 – COCKTAIL + Eau usée
(CP+ + métabolites stœchiométrie « humaine »)

Cyclophosphamide (5000 ng/L).

Acroleine (2250 ng/l),

Moutarde phosphoramide (8883 ng/l),

4-Keto-cyclophosphamide (580 ng/l),

Nor-Nitrogen Mustard (517 ng/l)).

BaM R2 – eau usée seule – Pas de COCKTAIL

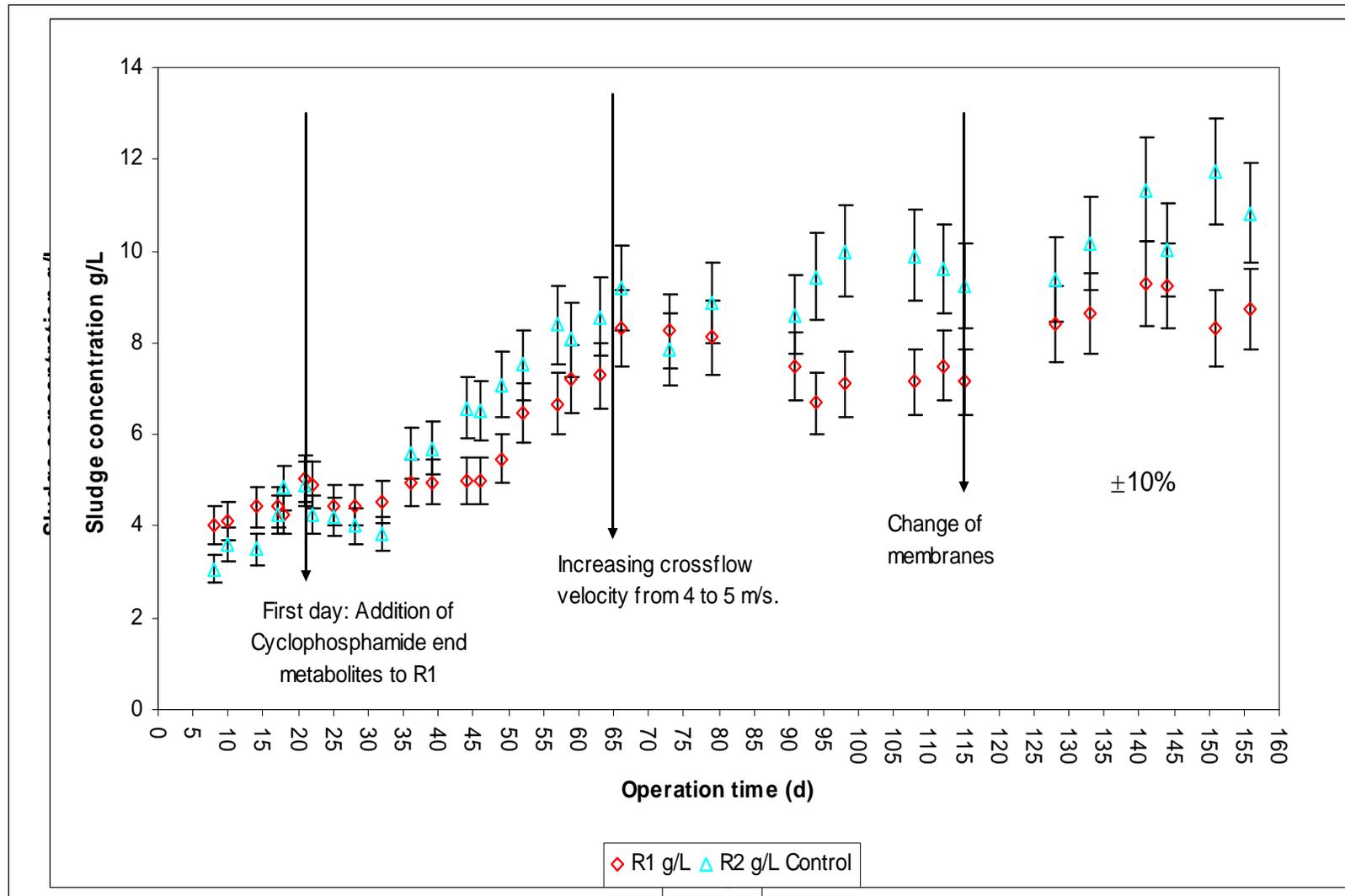
Paramètres suivis

- Matières en suspension
- DCO, N, EPS - surnageant/ permeat
- PTM
- élimination CP + metabolites
- Respirometrie
- Toxicité
- Adsorption

Matière en suspension

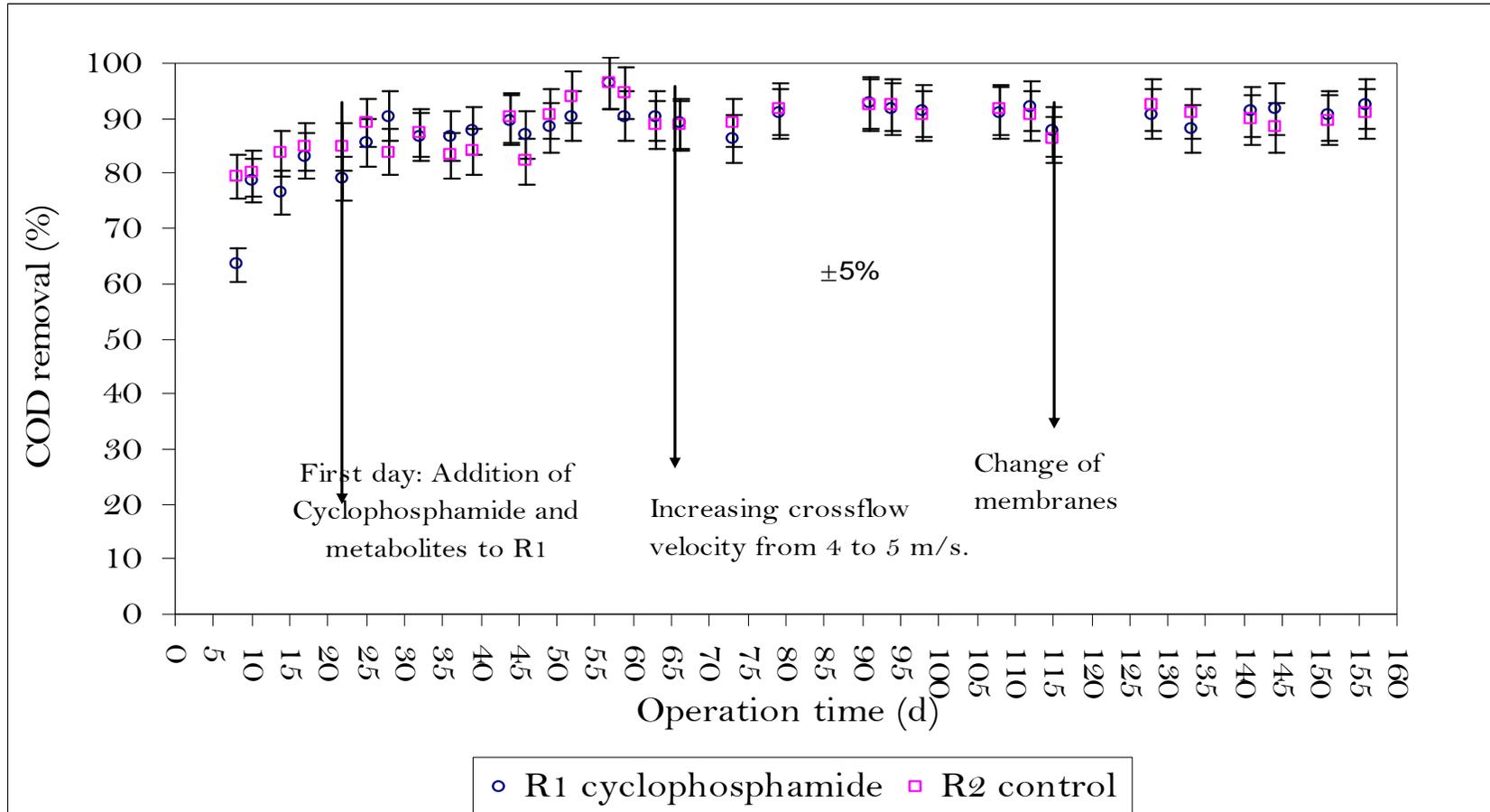
R1 + CP

R2
 Controle



MLSS R2 > MLSS R1 (plus évident après le changement de vitesse)

Epuration conventionnelle (DCO, N)



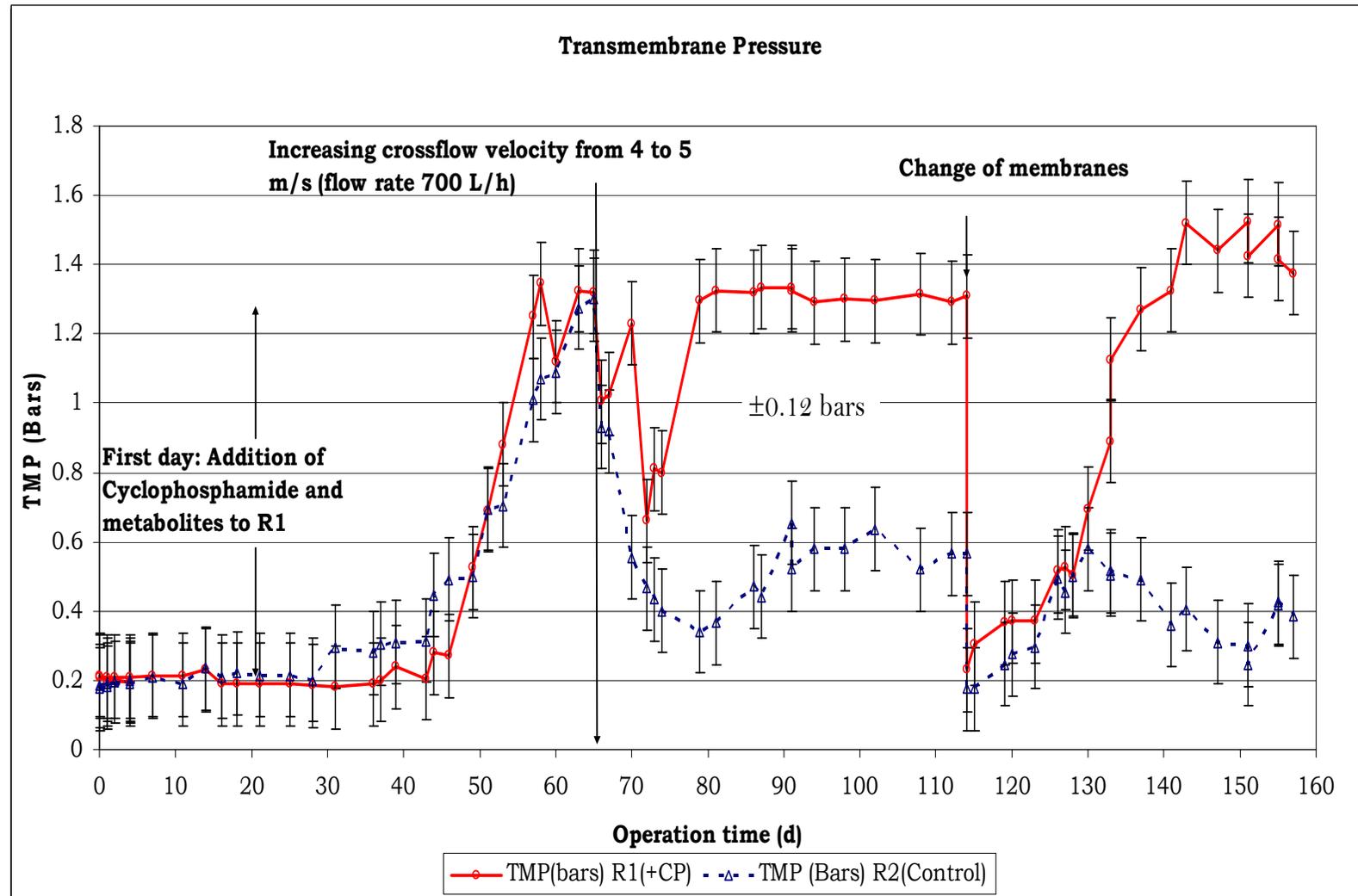
95 to 98 %,
non affectée par la présence CP+Metab.

Pression transmembranaire

R1 + CP

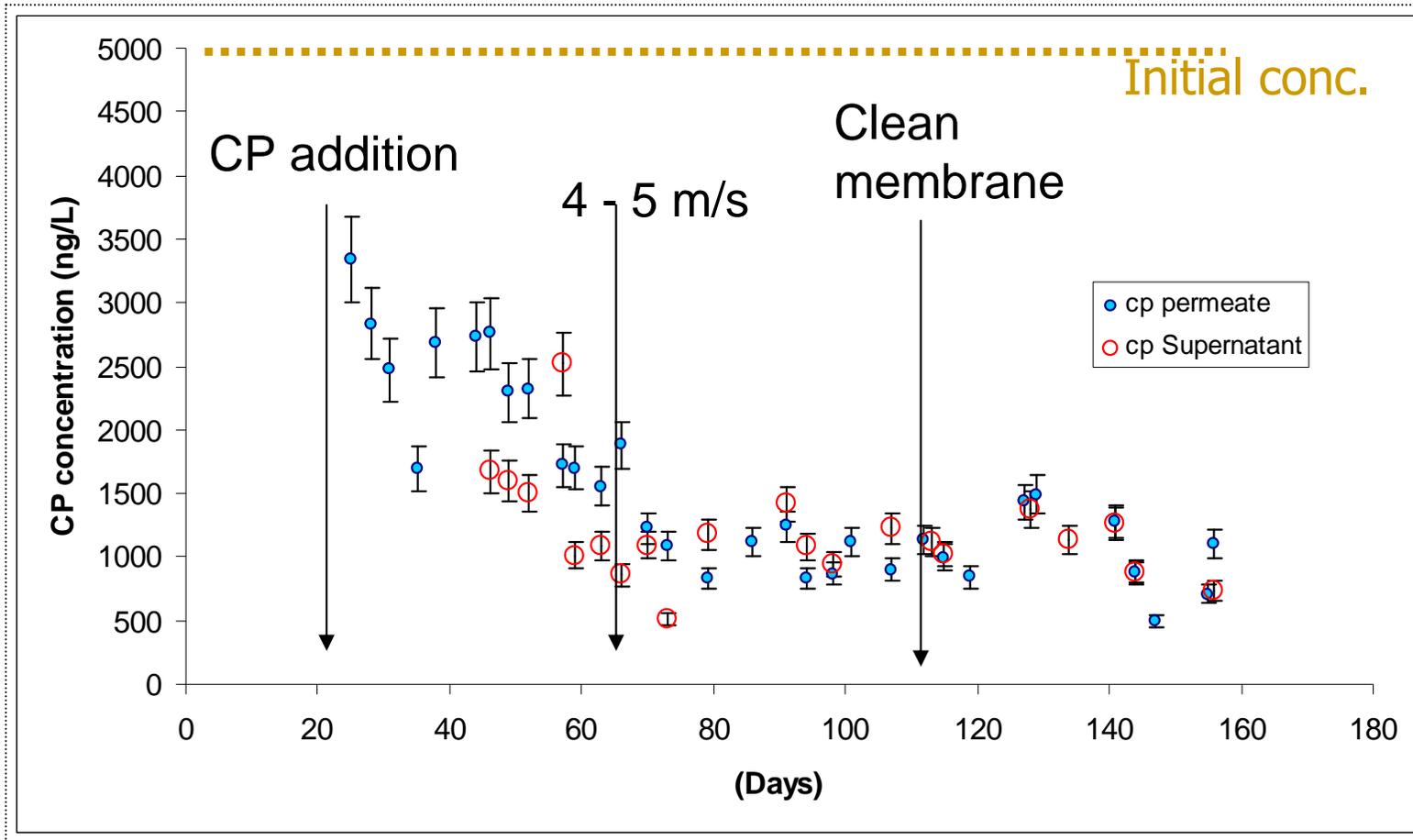
R2

Controle



- Augmentation des polysaccharides et substances humiques dans le surnageant.
- Défloculation de la biomasse conduisant à une augmentation du colmatage.

Elimination CP dans la phase liquide



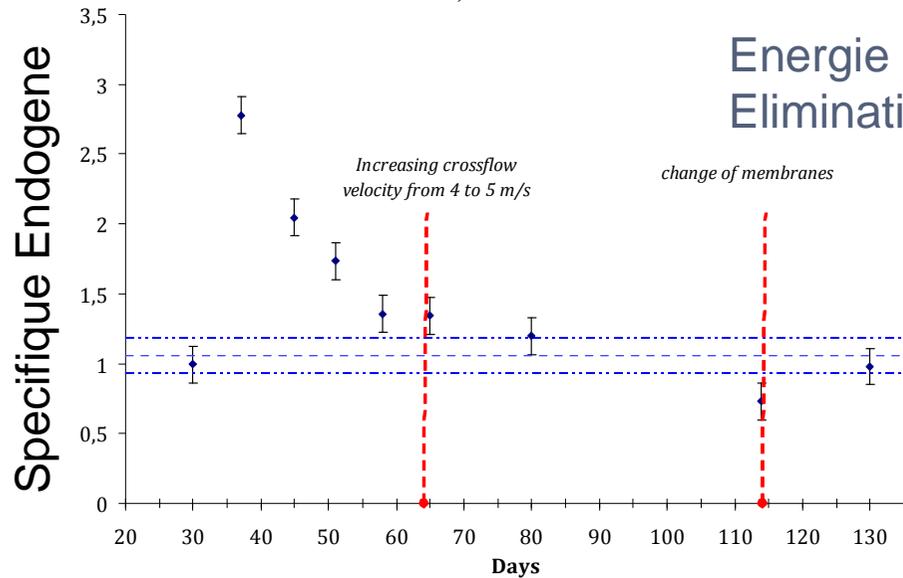
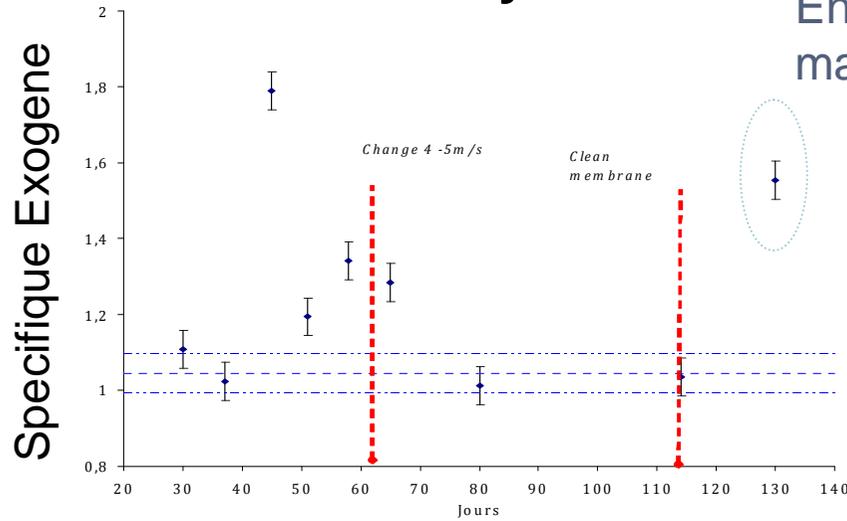
Elimination of CP

Pas de rétention par la membrane, même colmatée

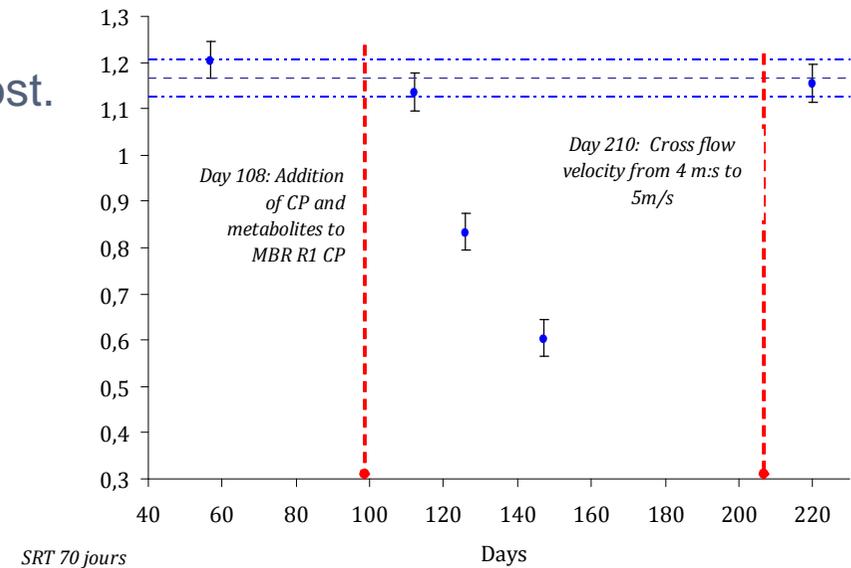
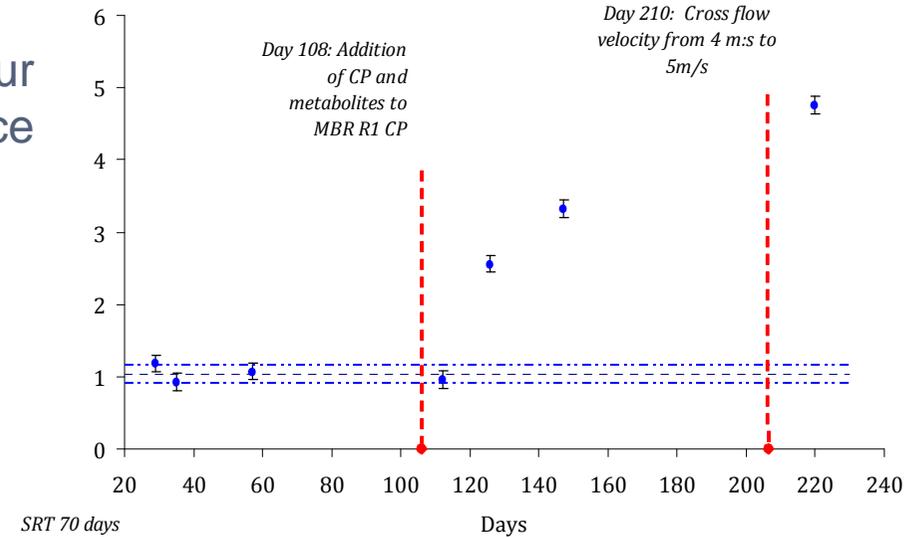
Adsorption et/ou biodégradation?

Respirometrie (Hétérotrophes)

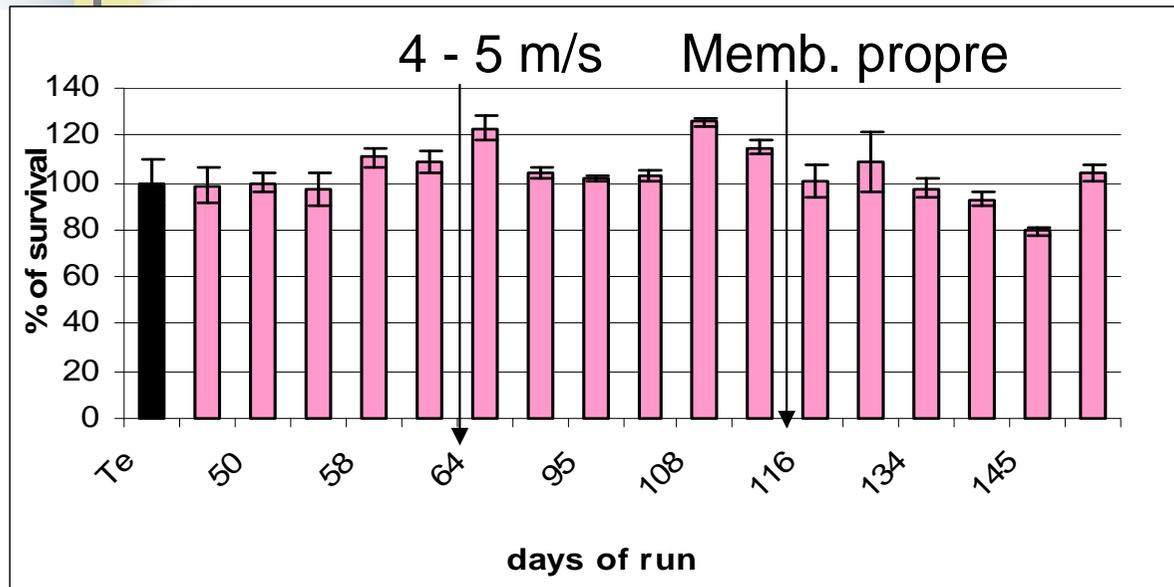
Ratio BaM1/BaM2
50 jours



Ratio BaM1/BaM2
70 jours



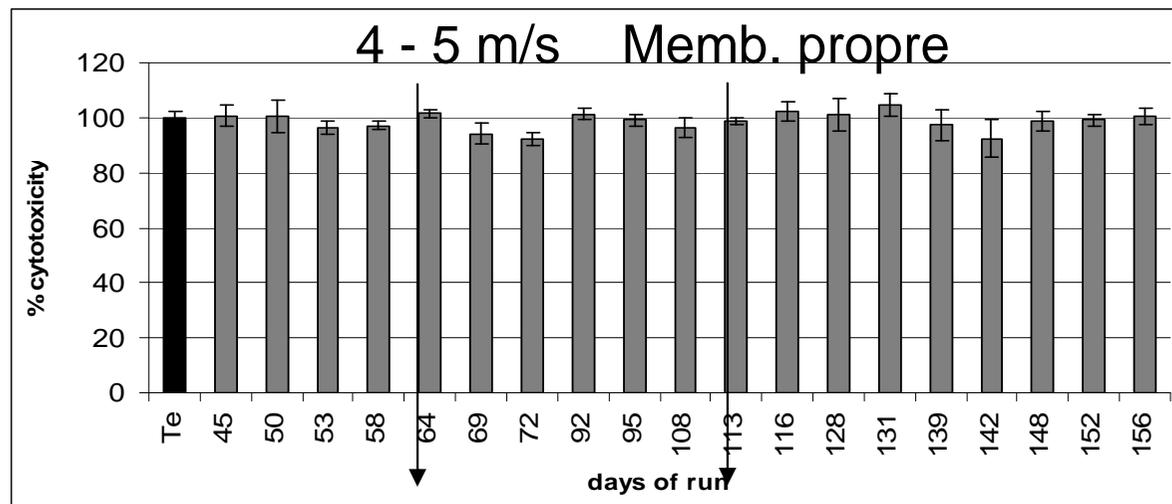
Cytotoxicité surnageant / permeat



Elimination Cytotoxicité
(prolifération/ mort)

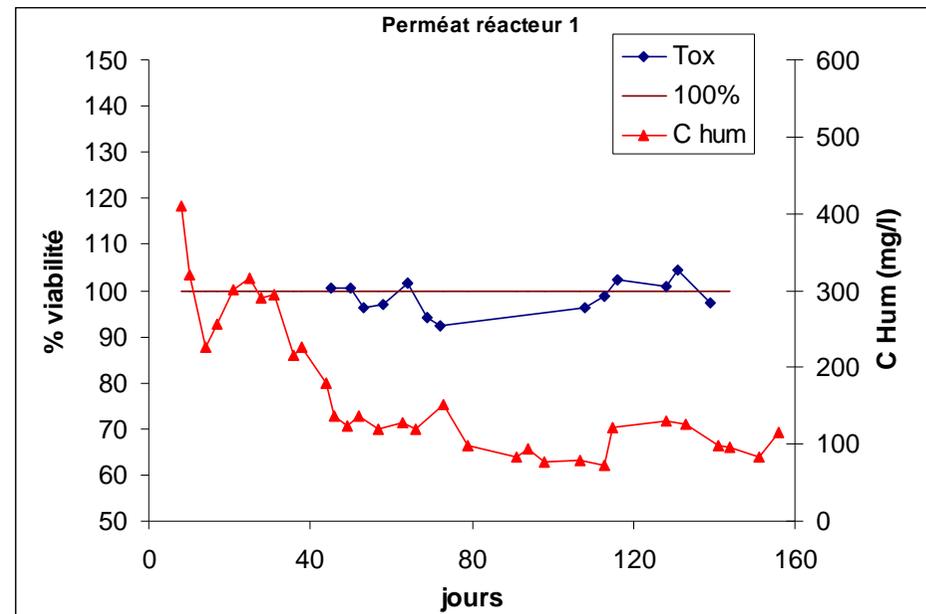
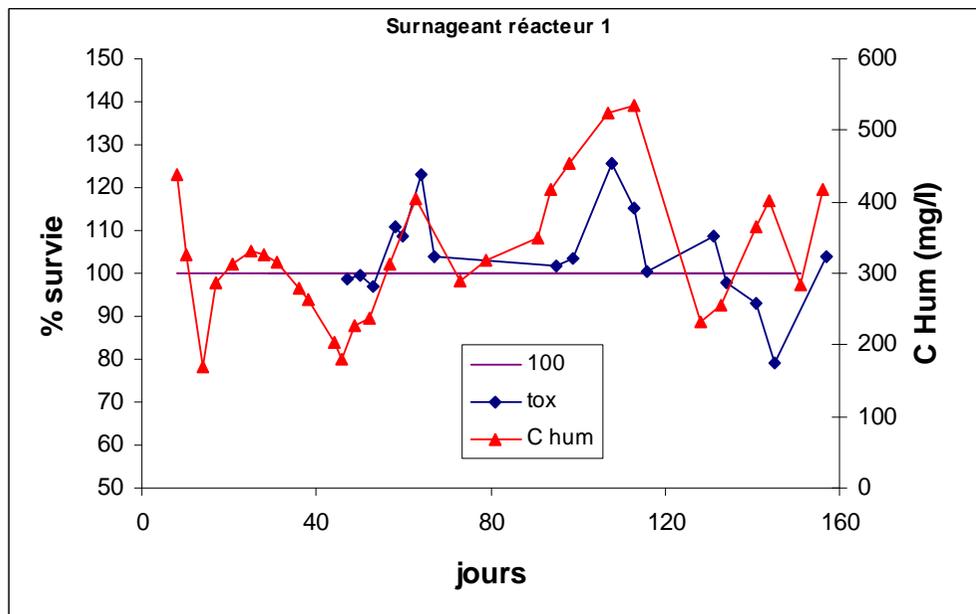
Surnageant

Permeat



Rétention Membrane?

Lien Toxicité / EPS?



Observation de variations couplées Humiques / Toxicité
EPS sites d'adsorption ?

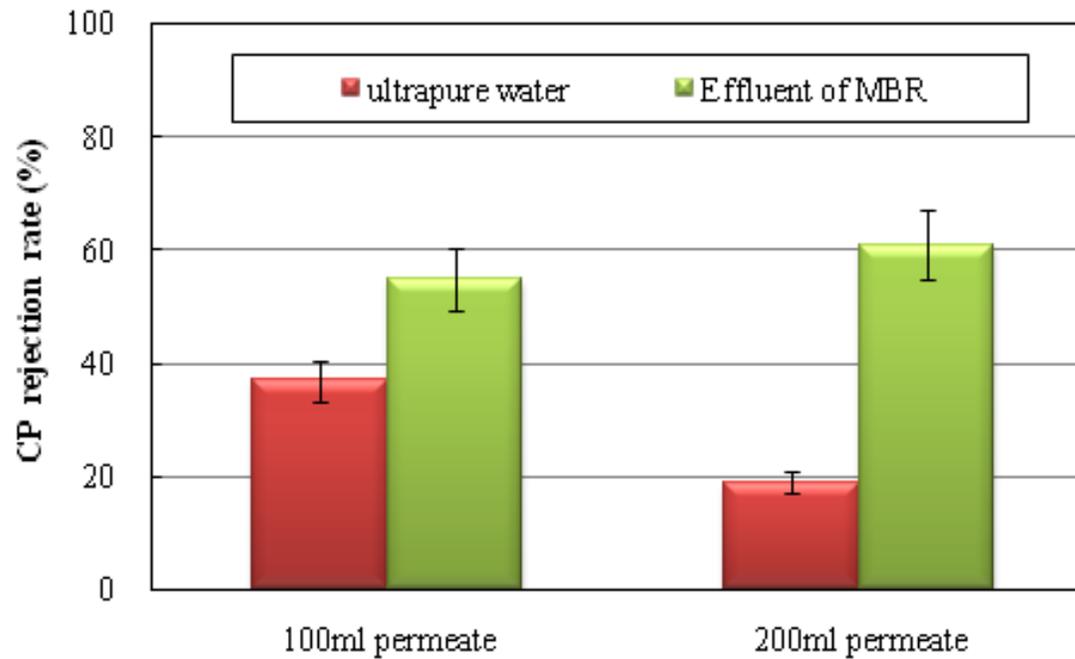
Isothermes d'adsorption = phénomène présent malgré K_{ow} faibles

Traitement tertiaire R0

CP rejection by RO membrane

Trans-membrane pressure ($\times 10^5$ Pa)	Water matrix	CP Feed concentration (ng/L)	Concentration in 100 mL permeate (ng/L)	Concentration in 200 mL permeate (ng/L)	R_{obs1} (%)	R_{obs2} (%)
20.0	Ultrapure water	6338	218	364	96.57	94.26
20.0	Ultrapure water	4370	210	320	94.94	92.79
20.0	MBR effluent	1513	121	47	92.01	96.87
10.0	Ultrapure water	1252	61	42	93.70	96.62
10.0	MBR effluent	1382	103	43	92.53	96.67

Traitement tertiaire NF



Effet positif de la matrice eau de BaM

Traitement tertiaire

- ▶ Rétention CP eau dans Milli-Q faible, due à des encombrements stériques typiques.
- ▶ Adsorption entre CP et surface membrane faible mais non-négligeable, peut conduire à une sous estimation de la rétention.
- ▶ RO membrane excellente rétention (>90%) qq soient les conditions opératoires
- ▶ BaM-NF et BaM-RO peuvent être considérés comme prometteurs.

Conclusions

- La présence de CP et ses principaux métabolites, dans les conditions opératoires étudiées, ne diminue pas la capacité épuratrice (en termes de DCO et d'azote totale) du bioréacteur à membrane.
- Ils induisent une modification de la liqueur mixte entraînant une augmentation du colmatage de la membrane (Accumulation DCO, EPS, fragilisation des floes). **Rôle prépondérant de la membrane** du Bàm R1(+CP) sur l'élimination de la DCO.
- Effet sur l'activité des populations bactériennes, rôle important de l'acclimatation (effet âge de boue)
- Le bioréacteur à membrane externe permet une élimination du CP et de son métabolite 4-KetoCP autour de 75%.
- Adsorption ou Biodégradation ?
 - Des tests d'adsorption révélateurs d'adsorption sur la phase solide, malgré K_{ow} faibles
 - Des soupçons sur les colloïdes comme « pièges » des molécules toxiques.

Importance de la membrane

- Potentialité de couplage NF ou RO, mais quid des « concentrats » ? Oxydation couplée?



Merci pour votre attention

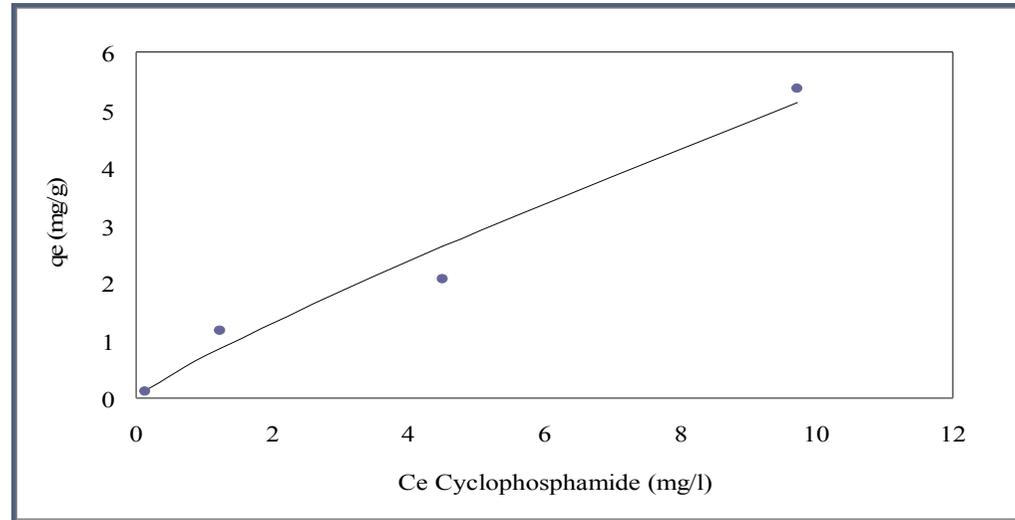
claire.albasi@ensiacet.fr

Adsorption of drugs on sludge?

MBR sludge « inactivated »
by heating at 60°C during 48H

Several concentrations of sludge

Cp = favor of ads
2-Dechloro = No ads
4- Keto = ??



Adsorption isotherme curve of Cyclophosphamide (CP) adsorbed by sludge from MBR.

C_e = equilibrium concentration of CP in liquor.

q_e = adsorbed CP in sludge in equilibrium.

The fitting equation was

$$q_e = 0.7185 * C_e^{0.8637} (R^2 = 0.9794)$$

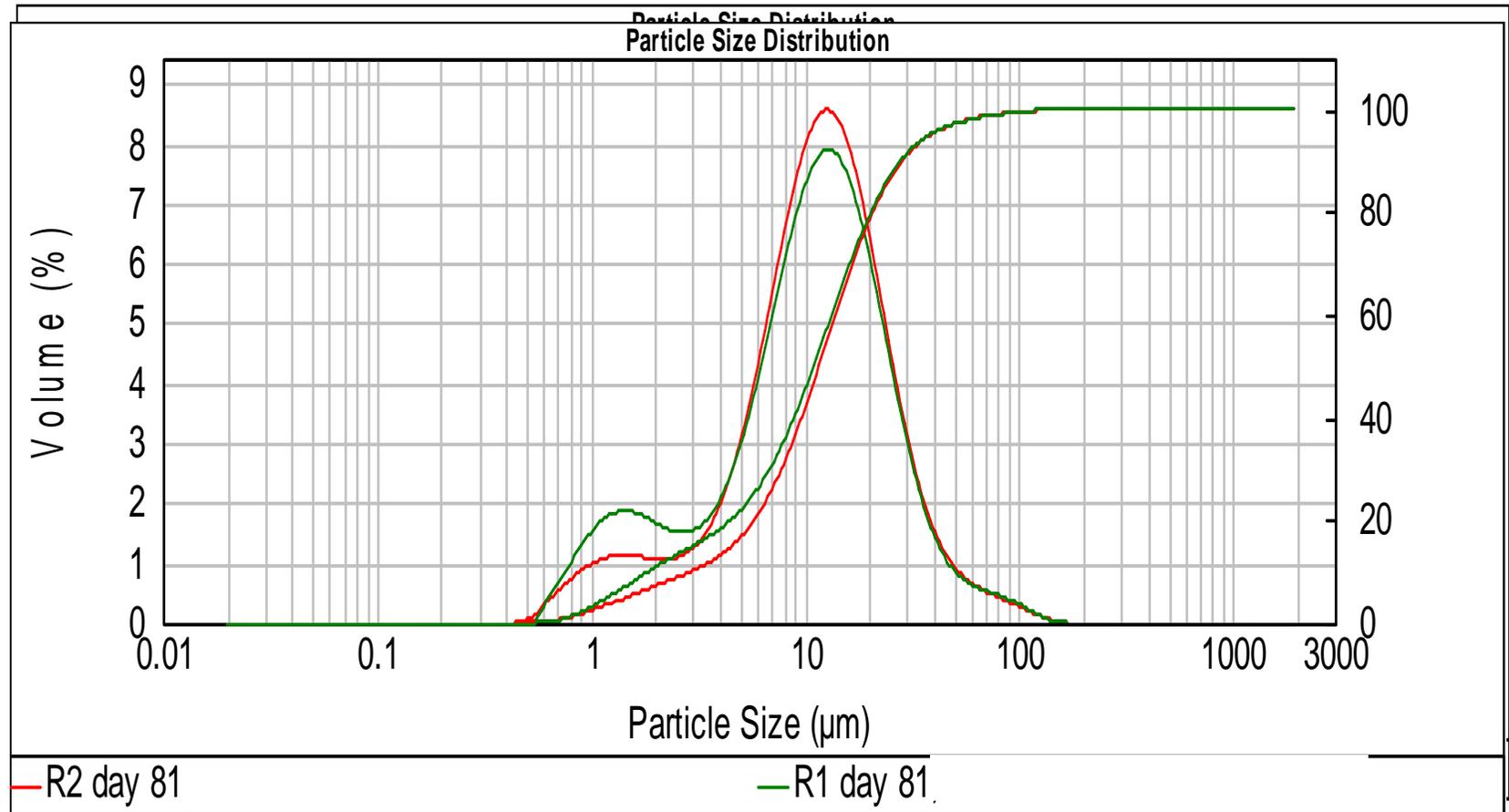
Freundlich constants:

$$K_f = 718.5 \text{ L/kg} - 1/n = 0.8637 (<1 = \text{favour of ads})$$

Distribution Taille de Particules

R1 + CP

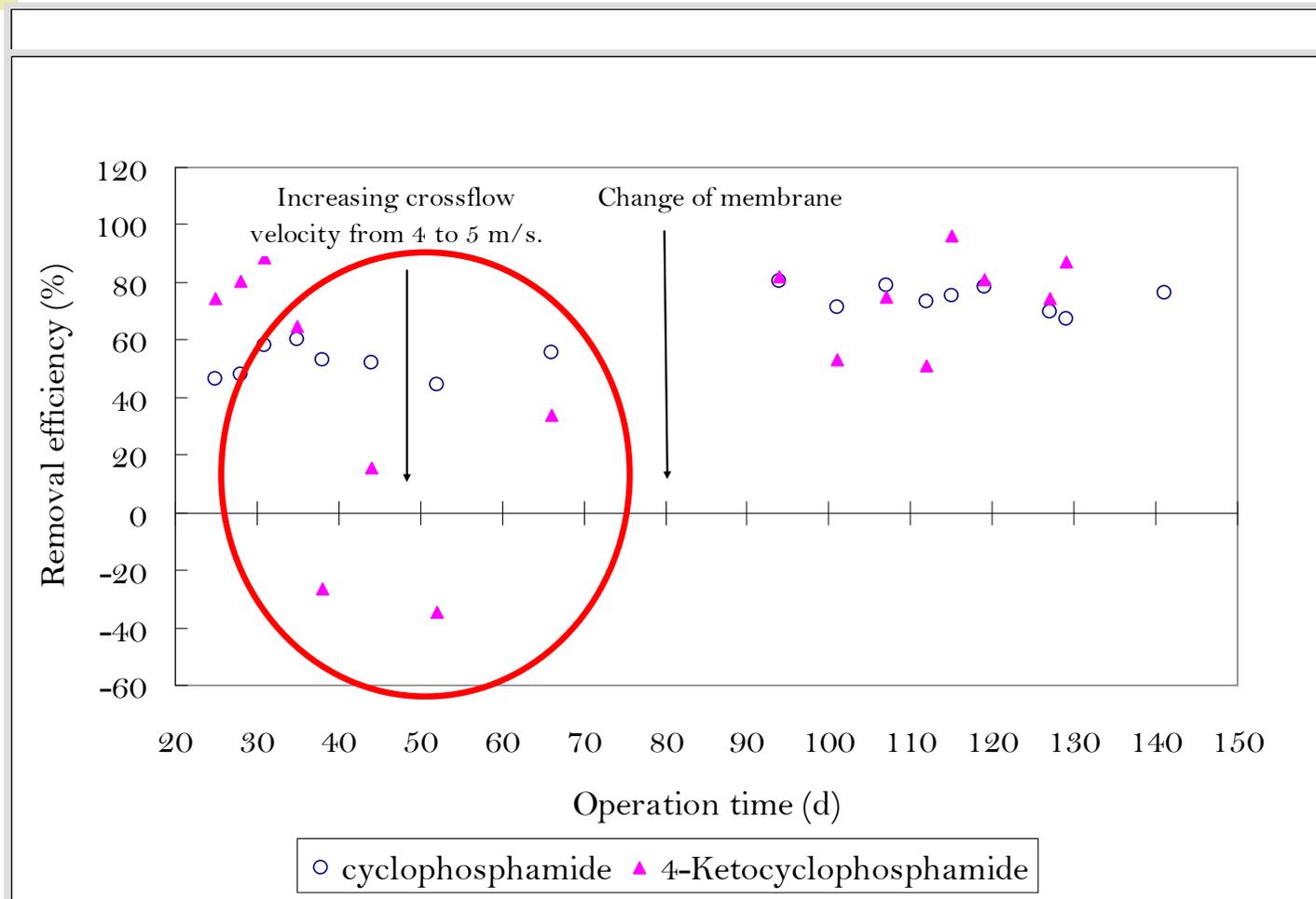
R2 Contrôle



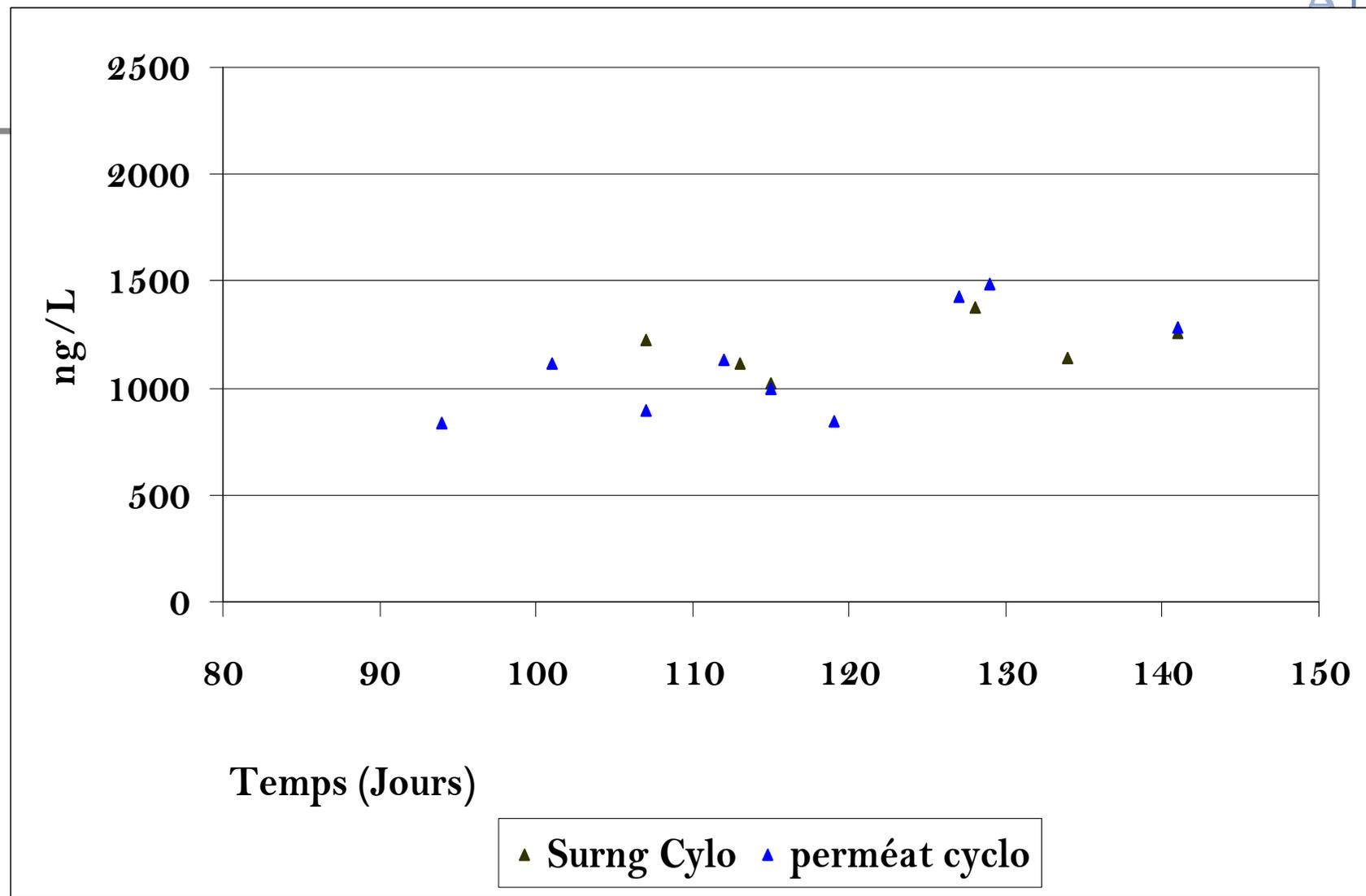
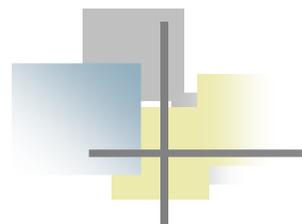
Formation d'un deuxième pic autour de 1-2 µm de diamètre moyen de particules, plus proéminent pour le MBR1 que pour le MBR2.

Cp + métab = Fragilisation des floccs

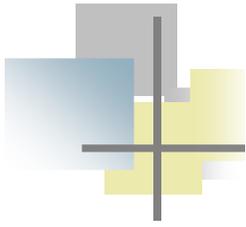
Degradation CP et 4-KetoCP



Removal of about 75 % of CP and 80% 4-Keto CP
 Analyses of other metabolites are in progress.



- Cyclophosphamide chimiquement stable pour des longues périodes (28 jours environ) à 4°C.
- Après 19 semaines (-20°C) 4% est hydrolysé.
- 20°C pH 3.4 Après 7 jours 1% est Hydrolysé.
- 20°C pH 5.4 Après 7 jours 5% est Hydrolysé.
- 20°C pH 6.9 Après 7 jours 5% est Hydrolysé.
- 20°C pH 7.4 Après 6 jours 5% est Hydrolysé.
- 37°C pH 7.4 Après 6 jours 45% est Hydrolysé.
- (24-27°C) pH 3 et 10 Après 4 j 10% Après 14 j 30%. (Brooke et al, 1973).
- Le CP est un composé instable en solution alcaline (pH > 9.11).

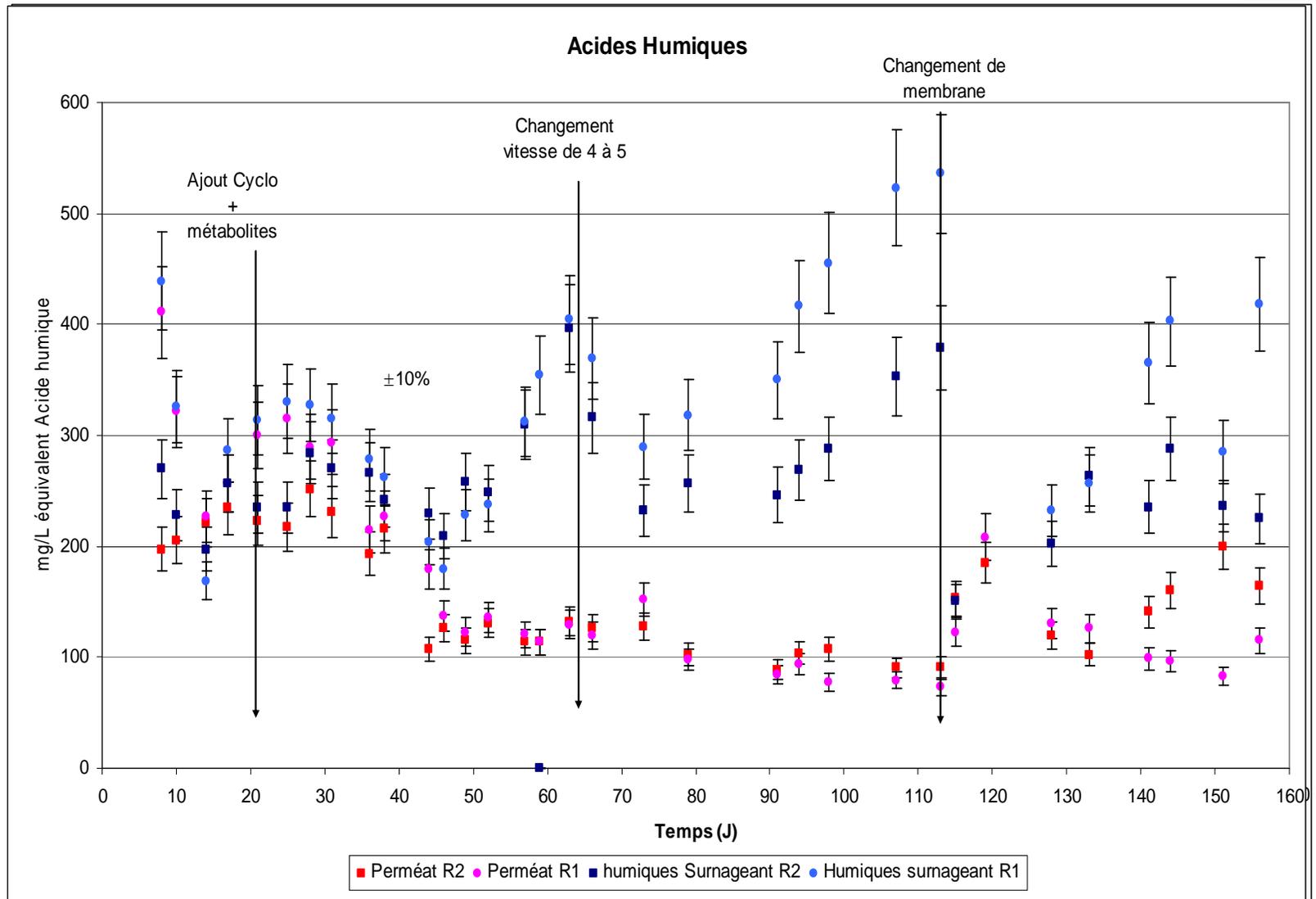


Solubilité – (ad/ab)sorption

- Cyclophosphamide est soluble 1 dans 25 parts dans l'eau et 1 dans 1 d'alcool.
- Ad ou ab sorption du Cyclophosphamide dans la boue peut être négligée. (Ternes et al, 2004).

Exopolymers

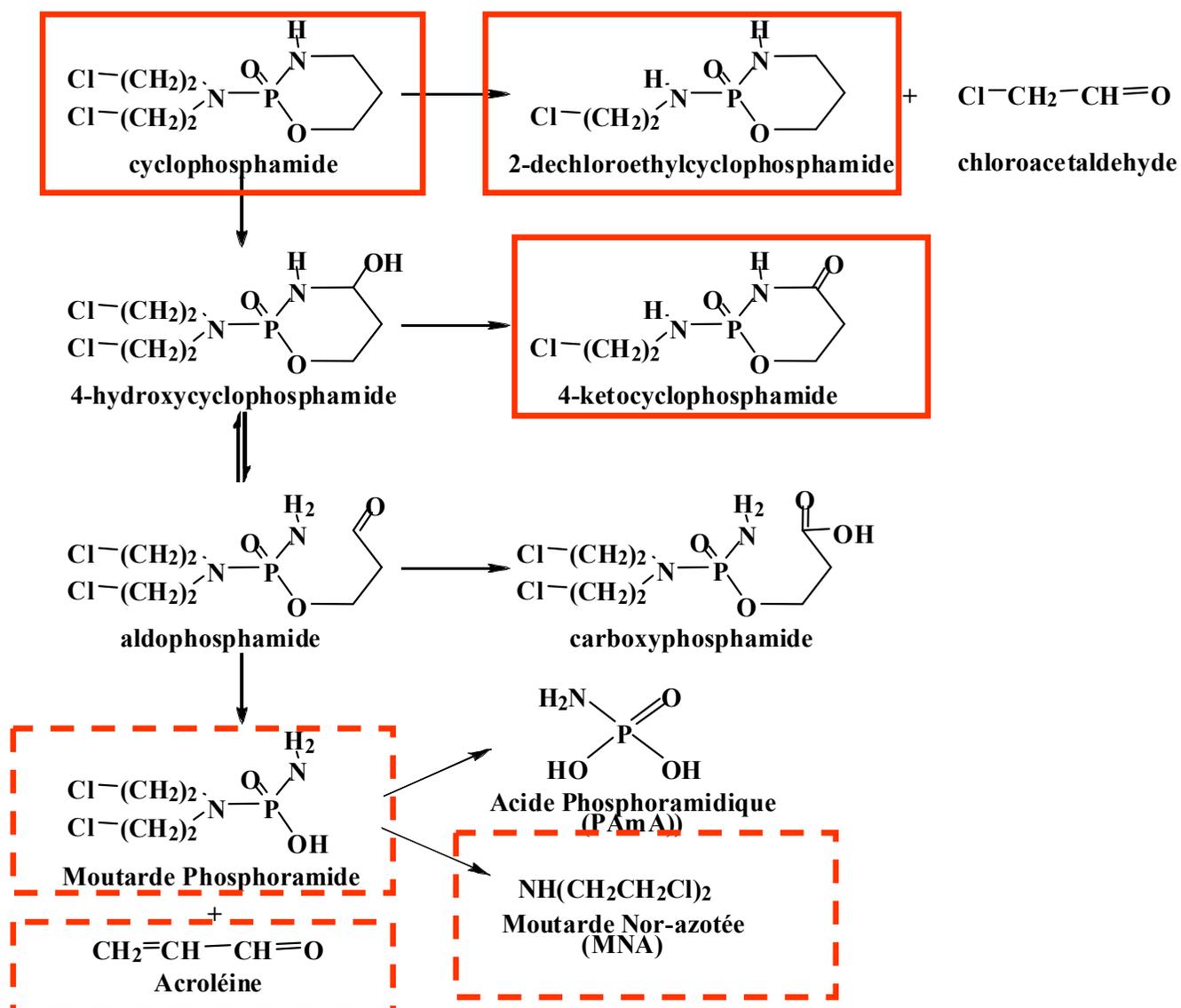
Exopolymers: Polysaccharides, Proteins and Humics



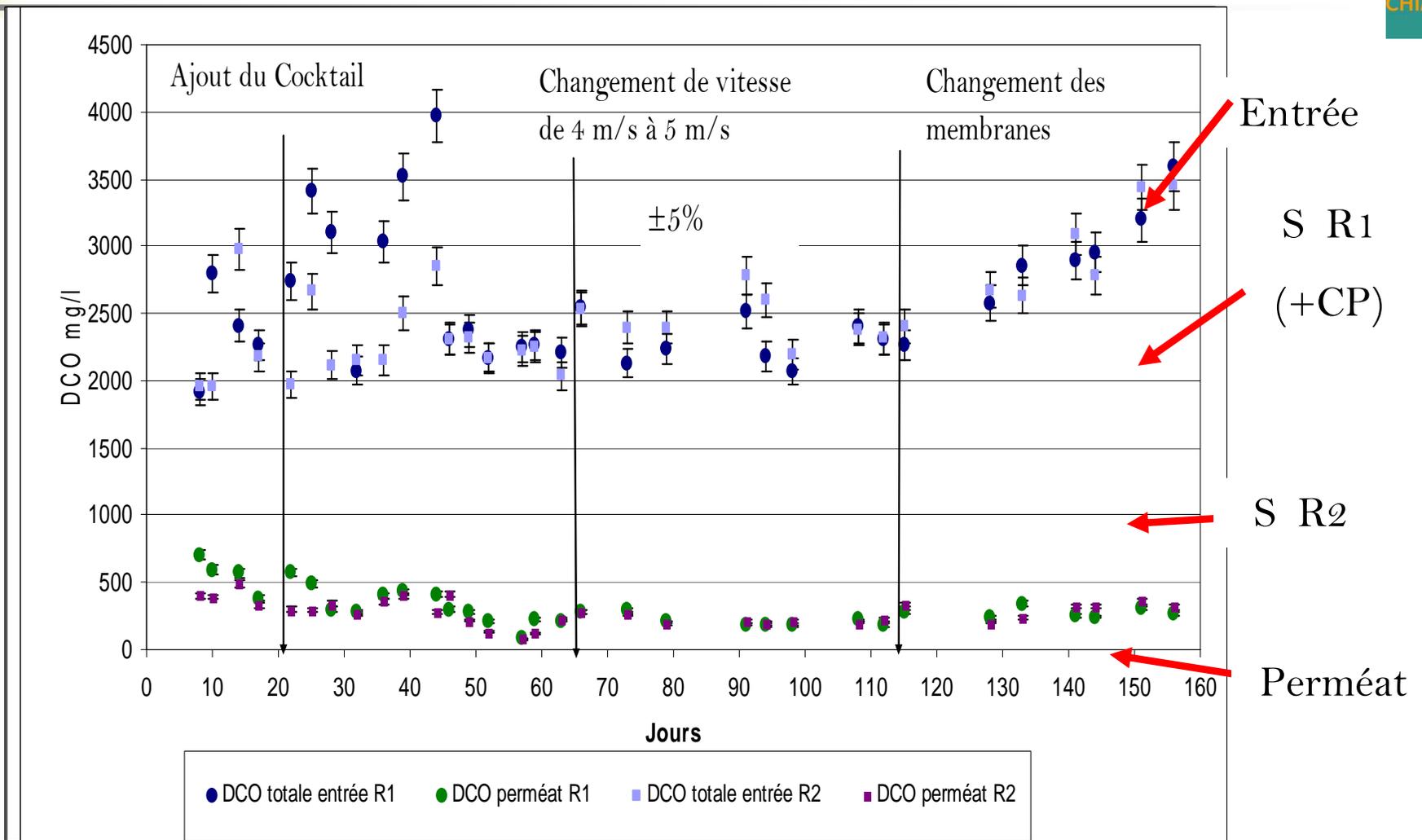
Cyclophosphamide (CP)

- ✱ The cyclophosphamide is detected at average level of 146 ng/l in hospital effluent, with peaks at 4500 ng/l. (Steger-Hartmann et al, 1997)
- ✱ Non-degradated in WWTP (Steger-Hartmann et al, 1997).
- ✱ Mutagene et Teratogene (fertility)
- ✱ May induce cancers .

CP in human metabolism



Evolution de la DCO (mg/L)



DCO Surnageant R1(+CP) > DCO Surnageant R2 contrôle
 L'évolution de la concentration en DCO du perméat est attribuée à deux facteurs :
 Rôle important de la membrane du BiM
 L'activité des micro-organismes et la rétention de la membrane.
 R1(+CP) sur l'élimination de la DCO.