

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université Frère Mentouri Constantine 1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Appliquée



Mémoire

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master Professionnalisant
Filière : Sciences biologiques, Spécialité : Bioindustrie, Analyse et Contrôle

Par : Mr. BELDI Mohamed Lamine

Thème

Contrôle de l'eau à usage pharmaceutique

Jury d'évaluation :

Président de jury : Mr. KACEM CHAUCHE

Rapporteur : Mme. AZZOUZ Sarah

Examineur : Mme. NEMOUCHI Sara

Maitre de stage : Mme. BENCHAIB Feriel

Prof. Univ. Constantine 1.

Dr. Univ. Constantine 1.

Dr. Univ. Constantine 1.

Chef laboratoire Contrôle qualité

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2016-2017

DÉDICACE :

Je dédie ce modeste travail

A toute ma famille

Mes parents

Mon frère

Ma sœur

A tous mes amis

Seif, Kouka, Sabi

A toute ma promotion de B.A.C

A tous les analystes du laboratoire

Houcine, Aissa, Noredine, Nasreddine, Mostapha

Inas, Oumaima, Hadjer

Abd el Wadoud, Zakaria, Adel, Housseem

Kenza, Amira, Karamelle, Nessrine, Samira

Yassine, Walid

et Hind

REMERCIEMENTS :

Avant tout je remercie Dieu le Tout Puissant qui a eu la bonté de me garder jusqu'à ce jour si spécial et me permettre de faire part à la communauté scientifique cette modeste contribution.

Ensuite, je remercie mes parents qui se soucient tellement et sans cesse sur mon avenir, et bien particulièrement sur mon avenir universitaire.

Tout le remerciement et la gratitude envers Mme **AZZOUZ Sarah**, Docteur à l'université de Mentouri pour ses précieuses orientations pour surpasser les obstacles méthodologiques, ainsi qu'aux lectures répétées dans le but d'obtenir une parfaite finalisation de mon travail.

Je remercie également Madame **BENCHAIB Ferial** "Chef laboratoire contrôle qualité", pour sa collaboration en me fournissant des données précises sur le contrôle qualité.

Un remerciement particulier au professeur **KACEM Chaouche** qui a accepté de présider le jury.

Aussi, Dr. **NAMOUCHE Sara**, je vous remercie pour avoir accepté d'examiner et de critiquer ce modeste travail.

Liste des figures :

Chapitre I

Figure. 1- Présentation Lewis.....	3
Figure. 2- Cycle de l'eau dans la nature.....	7
Figure. 3- Seuil de coupure des techniques de filtration et taille des particules.....	20
Figure. 4- image descriptif d'une bipermutation sur résine (lit mélangé).....	22
Figure. 5- Principe de l'osmose.....	24
Figure. 6- Principe de l'osmose inverse.....	25
Figure. 7- Hiérarchie des documents qualité d'une procédure de gestion documentaire.....	33

Chapitre II

Figure. 1 carte représentative du site géographique de l'industrie pharmaceutique LDM....	35
--	-----------

Chapitre III

Figure. 1- Conductimètre –JENWAY-.....	43
Figure. 2- Principe de dosage des chlorure (méthode de MOHR).....	45
Figure. 3- Compteur Colonies -FUNKE GERBER-.....	49
Figure. 4- Rampe de filtration à trois têtes -Combisart inox- avec entonnoir 100ml-Sartorius.	50
Figure. 5- membrane de filtration.....	50

Chapitre IV

Figure. 1- Evolution quotidienne de la conductivité de l'eau potable.	53
Figure. 2- Bichromate de potassium ajouter à l'eau à analyser (couleur jaune).	54
Figure. 3- Précipité blanc (AgCl).	54
Figure. 4- Précipité rouge brique (Ag_2CrO_4).	54
Figure. 5- Evolution quotidienne de la concentration en chlorures de l'eau potable.	56
Figure. 6 - Evolution quotidienne de la Conductivité de l'eau purifiée.....	58
Figure. 7- Résultat du test des Nitrates.	60
Figure. 8- couleur rose légère.	61
Figure. 9- Evolution quotidienne du DGTA de l'eau purifiée.	63

Liste des tableaux :

Chapitre I

Tableau. 1- Masse volumique de l'eau en fonction de la température.....	4
Tableau. 2- Principales différences entre eaux de surface et eaux souterraines.	9
Tableau. 3- Normes de l'OMS sur l'eau potable.....	12
Tableau. 4- Composés organiques.....	13
Tableau. 5- Pesticides.....	14
Tableau. 6- Différentes normes de chaque eau pharmaceutique.	18
Tableau. 7- Comparaison des résultats entre les différentes méthodes de purification.	27

Chapitre II

Tableau. 1- Noms de spécialité des différents produits LDM.....	37
--	----

Chapitre II

Tableau. 1- Numérotation des vannes et ses endroits.	40
Tableau. 2- Relation entre la minéralisation et la conductivité électrique.	42
Tableau. 3- Qualité de l'eau en fonction de la conductivité électrique.	43
Tableau. 4- Caractéristiques chimiques du plomb.	45
Tableau. 5- Un tableau récapitulatif des deux types de contrôles.....	51

Chapitre IV

Tableau. 1- Mesure de la conductivité d'eau potable pendant 5 jours.	53
Tableau. 2- Résultats de dosage des chlorures par burette.	55
Tableau. 3- Résultats des métaux lourds (pb)	56
Tableau. 4- Résultats des nitrates.....	57
Tableau. 5- Résultats des substances oxydables.....	57
Tableau. 6- Résultats de la conductivité par $\mu\text{S}/\text{cm}$ d'eau purifiée pendant 5 jours.	58
Tableau. 7- Résultats du dosage des chlorures d'eau purifiée par burette.....	59
Tableau. 8- Résultats des métaux lourds (le plomb (Pb)), d'eau purifiée pendant 5 jours.....	59
Tableau. 9- Résultats des Nitrates (NO_3), d'eau purifiée pendant 5 jours.	60
Tableau. 10- Résultats des Substances oxydables d'eau purifiée pendant 5 jours.	61
Tableau. 11- Résultats du DGTA par UFC/10 ml d'eau purifiée pendant 5 jours.	62

Liste des abréviations :

°C = degré Celsius.

µg/L = micro gramme par litre.

µs/cm = micro siemens par centimètre (unité de la conductivité électrique).

µW/cm² micro watt seconde par centimètre carré.

BP = basse pression.

COT = TOC = carbone organique total.

EHP = Eau hautement purifiée.

EP = Eau purifiée.

EPc = Eau purifiée conditionnée.

EPPI = Eau pour préparations injectables.

EPv = Eau purifiée en vrac.

GTA = Germes totales aérobies.

HP = haute pression.

LDM = industrie pharmaceutique -Oued Hmimim-.

LM = Lit mélangé.

m³/hab./an = Mètre cube par habitant par an.

ND = non définie.

NFU = Formazine Nephelometric Unit (1 NFU = 1 NTU).

nm = nanomètre.

NTU (Nephelometric Turbidity Unit).

OMS = (Organisation mondiale de la santé).

PH = potentiel Hydrogène.

Ph. Eur = Pharmacopée Européenne.

Ppb = partie par billion.

Ppm = partie par million.

RO = Revers osmose (osmose inversé).

T = température.

UFC = Unité formant colonie.

UI = unité internationale. (Unité de mesure de la quantité d'une substance).

USP = united states pharmacopy

UV = ultraviolet.

Résumé

L'eau est un élément naturel indispensable à la vie. C'est une richesse nécessaire à toute activité humaine, et constitue le patrimoine d'une nation. L'objectif principal de cette présente étude est d'évaluer la qualité physicochimique de l'eau potable alimentant le groupe pharmaceutique LDM provenant du SEACO, ainsi que la qualité physicochimique et microbiologique de l'eau purifiée produite par l'industrie elle-même à partir de la même eau potable mentionnée ci-dessus.

Dans la présente étude, un échantillonnage de l'eau purifiée en mois de Mars et de l'eau potable en mois d'Avril a été prélevé quotidiennement pendant 5 jours successifs.

Les résultats obtenus, montrent que les eaux de consommations sont caractérisées par une importante minéralisation et des teneurs très faibles en nitrates et en plomb. L'eau potable ne contient pas de substance oxydable.

L'eau purifiée se caractérise par une conductivité électrique très faible, l'absence quasi-totale des nitrates, du plomb et des substances oxydables.

Concernant l'analyse microbiologique, le dénombrement des germes totaux aérobies n'a jamais dépassé le seuil d'alerte lequel est 100 UFC/10ml.

Enfin, l'étude a révélé que l'eau purifiée chez LDM était de bonne qualité physico-chimique et microbiologique. Toutefois, cette qualité reste liée au bon déroulement de la station de purification.

Mots clés : Eau potable, eau purifiée, qualité, microbiologique, physicochimique, LDM.

summary

Water is a natural element essential to life. It is a resource necessary for all human activity, and the heritage of a nation. The main objective of this study is to evaluate the physical and chemical quality of drinking water feeding the pharmaceutical group LDM from the SEACO, as well as quality physicochemical and microbiological of purified water produced by the industry itself from the same water mentioned above.

In this study, a sample of purified water in March and clean water in April was taken daily for 5 consecutive days.

The results of analyses for drinking water led the compliance of water according to the normative presence of chlorides and conductivity which reflect a strong mineralization.

However, the results for purified water, reflect the stability and the compliance of this water during the sampling period, according to the normative values of electrical conductivity, the absence of near-total of nitrate, lead, oxidable substances and the enumeration of total aerobic germs which has never exceeded the alert threshold which is 100 CFU /10 ml.

Finally, our study revealed that water purified at LDM was physicochemical quality and microbiological good and acceptable. However, this quality remains linked to the smooth running of the purification station.

Key words: Drinking water, purified water, quality, microbiological, physicochemical, LDM.

ملخص

الماء أساس الحياة وثروة لازمة لجميع الأنشطة البشرية. الهدف الرئيسي من هذه الدراسة هو تقييم النوعية الفيزيائية والكيميائية لمياه الشرب المغذية للمجموعة الصيدلانية LDM والقادمة من SEACO، فضلا عن النوعية الفيزيائية والميكروبيولوجية للمياه المنقاة التي ينتجها المصنع نفسه انطلاقا من مياه الشرب السالفة الذكر.

في هذه الدراسة، تم أخذ عينة من مياه الشرب في آذار/مارس والمياه النظيفة في نيسان/أبريل يوميا لمدة 5 أيام متتالية. هذا وقد أفضت نتائج التحاليل في مجملها عن مطابقة مياه الشرب للمعايير، وذلك من خلال نتائج تجريب الكلوريدات والموصلية الكهربائية التي تعكس التمدن القوي.

أما بخصوص المياه المنقاة، فالنتائج كانت مستقرة وثابتة طوال فترة أخذ العينات تناسبا مع الموصلية المنخفضة والغياب شبه التام للنترات NO_3 ، المعادن الثقيلة (pb)، المواد المؤكسدة والتعداد الإجمالي للجراثيم الهوائية والتي لم تتجاوز عتبة التنبيه 10/UFC100 مل.

أخيراً وليس آخراً، كشفت الدراسة عن النوعية الفيزيائية والميكروبيولوجية الممتازة للمياه المنقاة في LDM. بيد أن هذه الأخيرة لا تزال مرتبطة بشكل أو باخر بمحطة التنقية الخاصة بالشركة

الكلمات المفتاحية: المياه الصالحة للشرب، المياه المنقاة، النوعية، الميكروبيولوجية، الفيزيائية، LDM.

Table des Matières :

Remercîments et Dédicaces.....	
Résumé.....	
Table des matières	
Liste des abréviations.....	
Liste des figures.....	
Liste des tableaux.....	
Introduction.....	

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

1. Généralités sur l'eau.....	3
1.1- Définition.....	3
1.2- Propriétés physicochimiques.....	3
1.2.1- Propriétés physiques.....	3
1.2.1.1- Les trois états de l'eau.....	3
1.2.1.2- Masse volumique	4
1.2.1.3- Viscosité	4
1.2.1.4- Propriété électrique.....	5
1.2.2- Propriétés chimiques.....	5
1.2.2.1- Pouvoir solvant	5
1.2.2.2- Propriété acido-basique	5
1.2.2.3- Propriété d'oxydoréduction	6
2. Cycle de L'eau.....	6
2.1- La précipitation.....	6
2.2- Le ruissellement.....	6
2.3- L'infiltration.....	7
2.4- L'évapotranspiration.....	7

3. Les eaux naturelles	7
3.1- Les eaux de surface (superficielles)	8
3.2- Les eaux souterraines.....	8
3.3- L'état des ressources en eau douce naturelle en Algérie.....	10
4. Les eaux potables	11
4.1- Critères de potabilité.....	11
5. Les eaux inscrites à la Pharmacopée Européenne	15
5.1- La pharmacopée Européenne.....	15
5.2- Eaux à usages pharmaceutiques.....	16
5.2.1- Eau purifiée.....	16
5.2.1.1- Eau purifiée en vrac.....	16
5.2.1.2- Eau purifiée conditionnée en récipients.....	17
5.2.2- Eau hautement purifiée.....	17
5.2.3- Eau pour préparations injectables.....	17
6. Les méthodes de production de l'eau purifiée	19
6.1- Prétraitement.....	20
6.1.1- La filtration.....	20
6.1.2- Adoucissement.....	20
6.1.3- Déminéralisation par permutaton (Electrodésionisation).....	21
6.2- Traitement de l'eau.....	23
6.2.1- La distillation	23
6.2.2- L'osmose inverse.....	24
6.2.3- Traitement par rayonnement ultraviolet (UV).....	25
6.2.3.1- Domaine Spectral.....	25
6.2.3.2- Action stérilisante	26
6.3- Comparaison entre les différentes méthodes de purification...	27
7. Les méthodes de traitement de l'eau purifiée chez LDM	27
8. Assurance Qualité	29
8.1- Bonnes pratiques de fabrication (BPF).....	29
8.2- Organisation mondiale de la santé (OMS).....	30
8.2.1- Actions de l'OMS.....	30

8.3-	International organisation for standardisation (ISO).....	30
8.3.1-	Définition de la norme.....	31
8.3.2-	Les avantages des normes internationales ISO.....	31
8.4-	La qualité au sein de l'industrie pharmaceutique.....	31
8.4.1-	L'assurance qualité et le contrôle qualité.....	31
8.4.2-	Les missions principales de l'assurance qualité.....	32

Chapitre II : Site d'étude

1.	Présentation LDM.....	35
1.1-	Informations générales.....	35
1.1.1-	Cordonnées.....	35
1.1.2-	Les activités de fabrication de produits pharmaceutiques autorisées et réalisées sur le site.....	35
1.1.3-	Les différents laboratoires de contrôle qualité	37

Chapitre III : Matériel et Méthodes

1.	L'eau purifiée chez LDM.....	39
1.1-	Validation de la station d'eau purifiée.....	39
1.2-	Utilisations de l'eau purifiée.....	39
2.	Prélèvement de l'eau.....	40
2.1-	Programme de prélèvement.....	40
2.1.1-	Prélèvement de l'eau purifiée	40
2.1.2-	Prélèvement de l'eau potable.....	41
2.2-	Méthode de prélèvement.....	41
3.	Contrôle de qualité de l'eau.....	42
3.1-	Analyse physicochimique.....	42
3.1.1-	Caractères organoleptiques.....	42
3.1.2-	Essais.....	42
3.1.2.1-	Conductivité.....	42
3.1.2.2-	Dosage des chlorures (MOHR)	43
3.1.2.3-	Métaux lourds	45
3.1.2.4-	Nitrates.....	46
3.1.2.5-	Substances oxydables.....	47

3.2-	Analyse microbiologique	48
3.2.1-	Nombre de germe microbien (DGTA).....	48

Chapitre IV : Résultats et discussion

1-	Analyse physicochimique (eau potable)	53
1.1-	Conductivité.....	53
1.2-	Dosage des chlorures (MOHR)	54
1.3-	Métaux lourds (Plomb)	56
1.4-	Nitrates.....	56
1.5-	Substances oxydables.....	57
2-	Analyse physicochimique (eau purifiée).....	57
2.1-	Conductivité.....	57
2.2-	Dosage des chlorures (MOHR)	59
2.3-	Métaux lourds (Plomb)	59
2.4-	Nitrates	60
2.5-	Substances oxydables.....	61
3-	Analyse microbiologique (eau purifiée).....	62
3.1-	Dénombrement des germes totales aérobies (flore aérobie revivifiables).	62

Conclusion.....65

Références bibliographiques.....67

*" L'eau n'est pas un bien marchand comme les autres, mais un patrimoine qu'il faut protéger,
défendre et traiter comme tel "*

Introduction

Introduction

L'eau est une ressource limitée et vulnérable, vitale pour l'homme, sa survie, sa santé et son alimentation ; elle l'est également pour ses activités agricoles, économiques et la qualité de son environnement en dépend étroitement. Cependant, elle est le réceptacle universel de tout type de pollution (**Référence 1**).

Elément majeur du monde minéral et biologique. A l'heure actuelle, l'utilisation globale de l'eau, en additionnant les usages domestiques, industriels et agricoles, représente le chiffre impressionnant de 250 m³ par an et par habitant [1]. Les besoins en eau de l'humanité ne cesseront de croître, il est alors évident que les qualités physiques, chimiques et microbiologiques de l'eau de consommation peuvent affecter la santé et/ou nuire à sa qualité organoleptique.

Du point de vue industriel, l'eau est l'utilité la plus utilisée dans l'industrie pharmaceutique lors de la préparation des médicaments. Elle est utilisée en tant qu'excipient, pour reconstituer un médicament, lors des étapes de synthèse du principe actif, formulation du produit fini, ou bien comme élément principal de nettoyage des cuves, des équipements et des emballages primaires. Elle entre donc en contact direct et indirect dans le produit qui sera administré au patient.

La pharmacopée européenne, est une référence juridique et scientifique en matière de normes de pharmacopée en Europe, renferme trois types d'eau à usage pharmaceutique dont l'eau purifiée, eau hautement purifiée et l'eau pour préparations injectables. Ainsi, la pharmacopée explique étape par étape toutes les opérations destinées à déterminer la qualité d'eau, avec des moyens appropriés, si l'eau contrôlé est conforme ou non à ses spécifications et exigences préétablies et incluant une décision d'acceptation, de rejet ou de retouche (**Référence 1**). Ces opérations sont connues sous le nom de contrôle de la qualité.

Le présent travail est une étude qui consiste à contrôler la qualité de l'eau purifiée produite à l'industrie pharmaceutique LDM. L'étude est bien détaillée dans ce manuscrit composé de trois chapitres, dont le premier chapitre présente une synthèse bibliographique qui discute l'eau en générale, le deuxième chapitre comporte la partie du matériel et méthodes et le troisième renferme les résultats du travail au laboratoire et ses discussions.

Chapitre I

Synthèse Bibliographique

1. Généralités sur l'eau :

1.1- Définition :

L'eau est un liquide très stable qui est parfois considéré comme ubiquitaire sur Terre, composé de molécules faites d'un atome d'oxygène et de deux atomes d'hydrogène (H_2O) (**Référence 1**). L'eau liquide est souvent perçue comme une substance assez ordinaire car elle est transparente, inodore, insipide et se présente sur terre en grande quantité [2].

Une propriété très importante de l'eau qui est sa nature polaire. La molécule d'eau forme un angle de $104,45^\circ$ au niveau de l'atome d'oxygène entre les deux liaisons avec les atomes d'hydrogène. Puisque l'oxygène a une électronégativité plus forte que l'hydrogène, l'atome d'oxygène a une charge partielle négative (δ^-), alors que les atomes d'hydrogène ont une charge partielle positive (δ^+).

Une molécule avec une telle différence de charge est appelée un dipôle (molécule polaire). Ainsi, l'eau a un moment dipolaire de 1,83 debye. Cette polarité fait que les molécules d'eau s'attirent les unes les autres, le côté positif de l'une attirant le côté négatif d'une autre. Un tel lien électrique entre deux molécules s'appelle une liaison hydrogène (**Référence 1**). La molécule d'eau est donc angulaire sous une forme coudée.

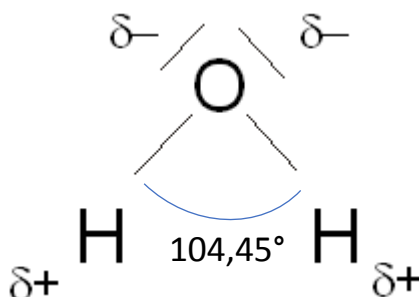


Figure. 1- Présentation Lewis

1.2- Propriétés physicochimiques

1.2.1- Propriétés physiques :

1.2.1.1- Les trois états de l'eau :

L'eau est le seul composé naturel qui existe sous forme solide, liquide et gazeuse. Avec l'action conjuguée de la chaleur (solaire) et de la pression (atmosphérique), elle change d'état. Ces changements d'états interviennent par rupture des liaisons hydrogènes qui unissent les molécules d'eau entre elles.

La structure de l'eau dépend de son état physique. **L'état gazeux** correspond exactement à la formule H_2O et en particulier au modèle angulaire.

A l'état solide (glace), si la température est inférieure ou égale à 0°C. A l'état solide, la disposition la plus courante des molécules est une structure cristalline. L'arrangement élémentaire consiste en une molécule d'eau centrale et quatre périphériques, l'ensemble affectant la forme d'un tétraèdre, cette structure est due à l'association des molécules sous l'influence des liaisons intermoléculaires dites *liaison hydrogène*

L'eau est à l'état liquide pour des températures oscillant entre 0° et 100° Celsius à une pression normale (1 bar). Dans l'eau liquide, les molécules sont en désordre, elles sont plus serrées qu'à l'état solide, ce qui explique qu'un litre d'eau occupe plus d'un litre quand elle gèle [3].

1.2.1.2- Masse volumique :

Tableau. 1- Masse volumique de l'eau en fonction de la température

T (°C)	Masse volumique kg/dm ³	T (°C)	Masse volumique kg/dm ³
0	0.999839	20	0.998204
4	0.999972	25	0.997045
10	0.999699	30	0.995647
15	0.999099	100	0.958365

Remarque : l'eau pure étant le corps de référence dans les mesures de la densité des liquides et des solides, sa densité est par définition égale à 1,000.

1.2.1.3- Viscosité :

Cette propriété de l'eau change en fonction de la température et de la salinité de l'eau. La viscosité de l'eau diminue lorsque la température croît. En revanche elle augmente avec la teneur en sels dissous ; l'eau de mer est donc plus visqueuse que l'eau de rivière. La pression agit d'une façon tout à fait particulière sur la viscosité de l'eau, contrairement aux autres liquides, une pression modérée rend l'eau moins visqueuse aux basses températures, c'est à dire que la viscosité augmente avec la pression [3].

1.2.1.4- Propriété électrique :

L'eau est légèrement conductrice. La conductivité de l'eau pure ne doit pas dépasser 4,2 $\mu\text{S}/\text{cm}$ à 20°C, elle augmente lorsque des sels sont dissous dans l'eau et elle varie en fonction de la température [3].

1.2.2- Propriétés chimiques :

La molécule d'eau, présente des propriétés chimiques remarquables.

1.2.2.1- Pouvoir solvant :

L'eau n'est pas seulement un ensemble de molécules de H_2O (deux atomes d'hydrogène et un atome d'oxygène). Elle contient naturellement une très grande variété de matières dissoutes, inertes ou vivantes : des gaz, des substances minérales ou organiques, des microorganismes (bactéries, virus, plancton), ainsi que des particules en suspension (fines particules d'argiles, limons et déchets végétaux). En effet, l'eau est un excellent solvant qui se charge en composés solides ou gazeux tout au long de son parcours, à travers les rivières, zones humides, roches, atmosphère, etc. [1].

L'eau est un très bon solvant, elle dissout un grand nombre de corps ioniques, comme les sels en donnant des ions, ainsi que certaines substances chimiques toxiques ou non formées de molécules polaires. Cette dissolution résulte du caractère polaire des molécules d'eau qui, grâce aux charges positives et négatives qu'elles portent, sont attirées par les charges de signes contraires des ions ou molécules polaires qui leur sont proches. Elles forment un écran autour de ces ions ou molécules polaires, les séparant de leurs congénères et favorisent ainsi leur dispersion dans le liquide. Cette propriété fait de l'eau, le véhicule privilégié de substances vitales ou toxiques pour le corps humain et les végétaux [4].

1.2.2.2- Propriété acido-basique :

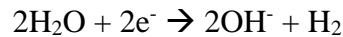
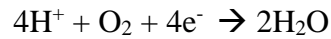
Par autoprotolyse, une molécule d'eau peut se dissocier partiellement suivant la réaction :



L'eau présente une faible conductivité liée à la formation d'ions hydroxyle et oxonium. Deux propriétés sont possibles : l'eau est à la fois un donneur et un accepteur de protons. C'est une espèce **amphotère** qui possède à la fois des propriétés acides et basiques

1.2.2.3- Propriété d'oxydoréduction :

Les phénomènes d'oxydoréductions présentent une grande importance dans tous les domaines du traitement de l'eau. L'eau elle-même peut participer, suivant les conditions expérimentales, à des réactions d'oxydoréduction avec comme réactions possibles :



Dans le premier cas, l'eau est un **donneur** d'électrons, elle est réductrice, l'accepteur d'électrons est un oxydant et de l'oxygène est formé. Dans le deuxième cas, l'eau est un **accepteur** d'électrons, elle est oxydante, le donneur d'électrons est un réducteur et de l'hydrogène est libéré [3].

2- Cycle de l'eau :

Entre les quatre grands réservoirs d'eau dont les mers et océans, les eaux continentales (superficielles et souterraines), l'atmosphère, et la biosphère, l'échange d'eau est permanent et forme ce que l'on appelle le **cycle externe de l'eau**. Le moteur de ce cycle en est le soleil : grâce à l'énergie thermique qu'il rayonne, il active et maintient constamment les masses d'eau en mouvement.

Ce cycle se divise en deux parties intimement liées

- **Une partie atmosphérique**, qui concerne la circulation de l'eau dans l'atmosphère, sous forme essentiellement de vapeur d'eau.
- **Une partie terrestre**, qui concerne l'écoulement de l'eau sur les continents, qu'il soit superficiel ou souterrain (**Référence 2**).

En effet, ces deux parties peuvent se diviser en quatre grandes étapes lesquelles :

2.1- La précipitation :

Poussés par le vent, les nuages se refroidissent au-dessus des continents. La condensation augmente la taille des gouttelettes, qui s'alourdissent et tombent alors sous forme de pluie, neige ou grêle.

2.2. Le ruissellement :

Si le sol est imperméable, l'eau de pluie ruisselle et forme des ruisseaux, rivières ou fleuves, qui retournent se jeter dans la mer.

2.3. L'infiltration :

C'est l'étape où une part de l'eau des précipitations s'infiltrent au niveau du sol pour que les nappes d'eau souterraines s'alimentent (**Référence 3**).

2.4. L'évaporation :

Les enveloppes terrestres contiennent de l'eau, en quantités variables : beaucoup au sein de l'hydrosphère, moins dans la lithosphère et en faible quantité dans l'atmosphère.

L'eau de l'hydrosphère, chauffée par le rayonnement solaire, s'évapore. Cette eau rejoint alors l'atmosphère sous forme de vapeur d'eau. Cette évaporation dépend du vent, de l'ensoleillement et de la température... Lorsque l'atmosphère n'est pas saturée en eau (d'avril à octobre), une partie de la lame d'eau qui tombe est immédiatement évaporée. (**Référence 4**).

Ainsi, l'évapotranspiration intègre également l'eau émise par les plantes par le phénomène de transpiration qui permet le transfert de la vapeur d'eau vers l'atmosphère [5].

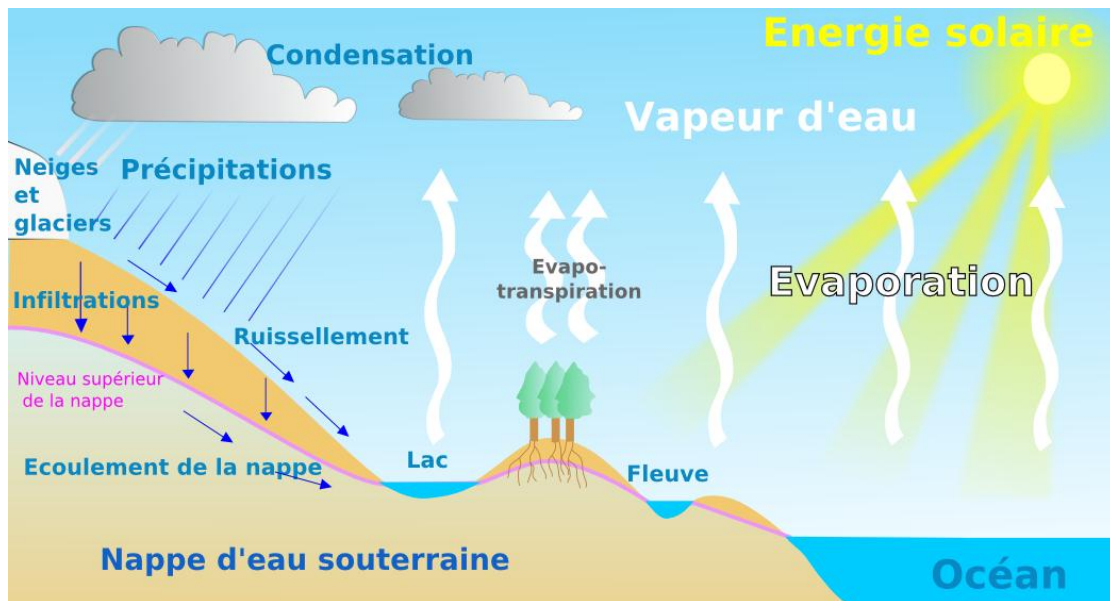


Figure. 2- Cycle de l'eau dans la nature. (**Référence 4**).

3. Les eaux naturelles :

La totalité de l'eau présente sur la Terre forme l'hydrosphère. Son volume total est estimé à 1 400 millions de km³ ou à 400 fois le volume de la Méditerranée. Plus de 97 % de l'eau de la planète bleue est salée, et l'eau douce représente à peine 3 % du volume total de l'eau présente sur la Terre. Concernant les eaux de surface leur volume total est très faible, il représente 0,18 millions de km³, soit 0,013 % de l'hydrosphère. Elles sont

présentes dans les cours d'eau (ruisseaux, rivières, fleuves) et les lacs. Elles sont très vulnérables à la pollution car elles reçoivent directement les eaux de ruissellement.

En très hautes montagnes, les cours d'eau naissent de la fonte des glaciers. La glace qui fond donne naissance à des ruisseaux ou à des torrents qui glissent sous les glaciers et émergent à leur pied : c'est le régime glaciaire. Les autres cours d'eau proviennent du ruissellement des pluies excédentaires et/ou de l'émergence, sous la forme de sources et de nappes d'eaux souterraines. Ce type de régime est dit pluvial (**Référence 5**).

Les réserves disponibles d'eaux douces naturelles sont constituées des eaux souterraines (infiltration, nappes), des eaux de surfaces stagnante (lacs, retenues de barrage) ou en écoulement (rivières, fleuves) [3].

3.1- Les eaux de surface (superficielles) :

Ce terme englobe toutes les eaux circulant ou stockées à la surface des continents. Elles ont pour origine, soit des nappes souterraines dont l'émergence constitue une source, soit les eaux de ruissellement. Ces eaux se rassemblent en cours d'eau, caractérisés par une surface de contact eau-atmosphère toujours en mouvement et une vitesse de circulation appréciable. Sa composition chimique dépend de la nature des terrains rencontrés durant leurs parcours.

Cette eau de surface est naturellement alimentée par les précipitations et perdue par l'évaporation et l'infiltration souterraine dans le sol. Les précipitations sont le principal apport pour les eaux superficielles (**Référence 6**).

Les eaux de surfaces sont rarement potables sans aucun traitement. Ces eaux sont toujours plus ou moins polluées par divers rejets d'origine urbaine, industrielle, agricole, humaine et animale (bactériologique). Des traitements sont souvent nécessaires pour obtenir une eau de qualité acceptable [5].

3.2- Les eaux souterraines :

Les eaux souterraines sont les eaux trouvées dans les roches perméables appelées aquifères [6]. Elles proviennent de la gravitation des eaux de pluies à travers le sol, jusqu'aux couches imperméables où elles s'accumulent en nappes plus ou moins importantes et profondes, permettant ainsi aux nappes profondes d'être le plus souvent extrêmement pauvre en microorganismes et en matières organiques. Ces nappes

emprisonnées entre deux couches imperméables s'appellent « **nappes captives** ». L'eau souterraine est considérée comme une source confiée d'eau potable [7].

Sous nos latitudes, les aquifères sont alimentés principalement en hiver car durant cette période le phénomène d'évaporation est faible, l'humidité des sols favorise l'infiltration, et les plantes, qui vivent au ralenti, consomment peu d'eau. Les eaux souterraines reconstituent donc leurs réserves à cette époque de l'année. En été en revanche, elles n'accumulent plus d'eaux nouvelles et leur niveau baisse. Mais elles continuent à alimenter les cours d'eau sauf lorsque l'hiver a été trop sec, auquel cas elles peuvent se tarir. Les eaux souterraines cheminent à des vitesses très différentes qui dépendent de la nature des sols, plus la taille des porosités du sol est grande, plus la vitesse est rapide (**Référence 2**).

Tableau. 2- Principales différences entre eaux de surface et eaux souterraines
(**Référence 5**).

Caractéristique	Eaux de surface	Eaux souterraines
Température	Variable suivant saison	Relativement constante
Turbidité, MES (vraies ou colloïdales)	Variable, parfois élevée	Faible ou nulle (sauf en terrain karstique)
Couleur	Liée surtout aux MES (argiles, algues ...) sauf dans les eaux très douces et acides (acides humiques)	Liée surtout aux matières en solution (acides humiques) ou due à une précipitation (Fe-Mn)
Goût et odeurs	Fréquents	Rares (sauf H ₂ S)
Minéralisation globale (ou : salinité, TDS ...)	Variable en fonction des terrains, des précipitations, des rejets ...)	Sensiblement constante, en général, nettement plus élevée que dans les eaux de surface de la même région
Fe et Mn divalents (à l'état dissous)	Généralement absents, sauf en profondeur des pièces d'eau en état d'eutrophisation	Généralement présents
CO ₂ agressif	Généralement absent	Souvent présent en grande quantité
O ₂ dissous	Le plus souvent au voisinage de la saturation :	Absent la plupart du temps

	absent dans le cas d'eaux très polluées	
H ₂ S	Généralement absent	Souvent présent
NH ₄	Présent seulement dans les eaux polluées	Présent fréquemment sans être un indice systématique de pollution bactérienne
Nitrates	Peu abondants en général	Teneur parfois élevée
Silice	Teneur en général modérée	Teneur souvent élevée
Micropolluants minéraux et organiques	Présents dans les eaux de pays industrialisés, mais susceptibles de disparaître rapidement après suppression de la source	Généralement absent, mais une pollution accidentelle subsiste beaucoup plus longtemps
Solvants chlorés	Rarement présents	Peuvent être présents
Eléments vivants	Bactéries (dont certaines pathogènes), virus, plancton (animal et végétal)	Ferrobactéries et sulfatoréductrices fréquentes
Caractère eutrophe	Possible : accentué par température élevées	Non

3.3- L'état des ressources en eau douce naturelle en Algérie :

Les ressources en eau de l'Algérie sont actuellement, relativement bien connues, mais la sécheresse qui sévit depuis plus de 20 ans a amené les services du secteur de l'eau à actualiser leurs évaluations de la pluviométrie dans chaque région. Les potentialités sont actuellement évaluées à 16,3 milliards de m³ qui se décomposent comme suit :

- 9,8 milliards de m³ d'eau superficielle ;
- 1,5 milliards de m³ d'eau souterraine dans la région Nord ;
- 5 milliards de m³ d'eau souterraine dans la région du Sahara septentrional.

Avec moins de 600 m³ par habitant et par an, l'Algérie (36 millions d'habitants en 2010) se situe dans la catégorie des pays pauvres en ressources hydriques, au regard du seuil de rareté fixé par la Banque Mondiale à 1000 m³ par habitant et par an (**Référence 7**).

4. Les eaux potables :

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), une eau potable est une eau que l'on peut boire sans risque pour la santé. L'OMS la définit comme une eau ayant les caractéristiques microbiennes, chimiques et physiques qui répondent à ses directives ou aux normes nationales relatives à la qualité de l'eau de boisson. En clair, une eau potable est une eau qui ne contient pas d'agents pathogènes ou d'agents chimiques à des concentrations pouvant nuire à la santé (**Référence 8**).

L'eau potable doit être exempte de matières en suspension, micro-organismes et produits toxiques. Les recommandations quant aux concentrations en minéraux varient de pays à pays avec toutefois pour la plupart des minéraux une concentration maximale afin de garantir une eau équilibrée et agréable à boire (**Référence 9**).

Elle est définie par des limites dans la teneur de ses principaux éléments chimiques. Elle est d'une richesse minérale très variable selon son origine. Sur le plan biologique, elle n'est pas bactériologiquement pure, mais elle ne doit pas renfermer de micro-organismes pathogènes [9].

Deux possibilités s'offrent à l'industriel pour l'approvisionnement en eau potable :

- A partir d'un point de forage ou d'un captage propre à l'établissement pharmaceutique, puis traité pour être rendu potable.
- Grâce à un réseau de distribution public, un fournisseur indépendant est alors chargé du traitement, de la distribution et de la conformité de l'eau [5].

4.1- Critères de potabilité :

Pour être consommée, l'eau doit répondre à des critères de qualité très stricts. Fixés par le ministère de la santé Algérien, les critères d'une eau "propre à la consommation" sont les suivants :

- ❖ **La qualité microbiologique** : L'eau ne doit contenir ni parasite, ni virus, ni bactéries pathogènes.
- ❖ **La qualité chimique** : Les substances chimiques autres que les sels minéraux font l'objet de normes très sévères. Les substances indésirables sont le fluor et les nitrates, tandis que les substances toxiques tolérables à un certain seuil sont le plomb et le chrome d'où les teneurs tolérées de ces dernières sont extrêmement faibles.

- ❖ **La qualité physique et gustative** : L'eau doit être limpide, claire, aérée et ne doit présenter ni saveur ni odeur désagréable.

Les lignes directrices de l'OMS en ce qui concerne la qualité de l'eau potable, mises à jour en 2006 sont la référence concernant la sécurité en matière d'eau potable (**Référence 10**).

Tableau. 3- Normes de l'OMS sur l'eau potable

Élément/ substance	Symbole/ formule	Concentration normalement trouvée dans l'eau de surface	Lignes directrices fixées par l'OMS
Aluminium	Al		0,2 mg/l
Ammonium	NH ₄ ⁺	< 0,2 mg/l (peut aller jusqu'à 0,3mg/l dans une eau anaérobique)	Pas de contraintes
Antimoine	Sb	< 4 µg/l	0.02 mg/l
Béryllium	Be	< 1 µg/l	Pas de valeur guide
Bore	B	< 1 mg/l	0.5mg/l
Cadmium	Cd	< 1 µg/l	0,003 mg/l
Chlore	Cl		Pas de valeur mais on peut noter un goût à partir de 250 mg/l
Chrome	Cr ⁺³ , Cr ⁺⁶	< 2 µg/l	Chrome total : 0,05 mg/l
Couleur			Pas de valeur guide
Cuivre	Cu ²⁺		2 mg/l
Cyanure	CN ⁻		0,07 mg/l
Oxygène dissous	O ₂		Pas de valeur guide
Fluorure	F ⁻	< 1,5 mg/l (up to 10)	1,5 mg/l
Dureté	mg/l CaCO ₃		200 ppm
Sulfure d'hydrogène	H ₂ S		0.05 à 1 mg/l
Fer	Fe	0,5 - 50 mg/l	Pas de valeur guide
Plomb	Pb		0,01 mg/l
Manganèse	Mn		0,4 mg/l
Mercure	Hg	< 0,5 µg/l	Inorganique : 0,006 mg/l
Molybdène	Mb	< 0,01 mg/l	0,07 mg/l
Nickel	Ni	< 0,02 mg/l	0,07 mg/l

Nitrate et nitrite	NO ₃ , NO ₂		50 et 3 mg/l (exposition à court terme)
Sélénium	Se	< < 0,01 mg/l	0,01 mg/l
Argent	Ag	5 – 50 µg/l	Pas de valeur guide
Sodium	Na	< 20 mg/l	Pas de valeur guide
Sulfate	SO ₄		500 mg/l
Etain inorganique	Sn		Pas de valeur guide : peu toxique
Uranium	U		0.015 mg/l
Zinc	Zn		3 mg/l

Tableau. 4- Composés organiques

Groupe	Substance	Formule	Lignes directrices fixées par l'OMS
Alcanes chlorés	Tétrachlorométhane	C Cl ₄	4 µg/l
	Dichlorométhane	C H ₂ Cl ₂	20 µg/l
	1,1-Dichloroéthane	C ₂ H ₄ Cl ₂	Pas de valeur guide
	1,2-Dichloroéthane	Cl CH ₂ CH ₂ Cl	30 µg/l
	1,1,1-Trichloroéthane	CH ₃ C Cl ₃	Pas de valeur guide
Alcènes chlorés	1,1-Dichloroéthène	C ₂ H ₂ Cl ₂	Pas de valeur guide
	1,2-Dichloroéthène	C ₂ H ₂ Cl ₂	50 µg/l
	Trichloroéthène	C ₂ H Cl ₃	20 µg/l
	Tétrachloroéthène	C ₂ Cl ₄	40 µg/l
Hydrocarbures aromatiques	Benzène	C ₆ H ₆	10 µg/l
	Toluène	C ₇ H ₈	700 µg/l
	Xylènes	C ₈ H ₁₀	500 µg/l
	Ethylbenzène	C ₈ H ₁₀	300 µg/l
	Styrène	C ₈ H ₈	20 µg/l
	Hydrocarbures aromatiques polynucléaires	C ₂ H ₃ N ₁ O ₅ P _{1 3}	Non mentionné

Benzènes chlorés	Monochlorobenzène (MCB)	$C_6 H_5 Cl$	Pas de valeur guide	
	Dichlorobenzènes (DCBs)	1,2-Dichlorobenzène (1,2-DCB)	$C_6 H_4 Cl_2$	1000 $\mu g/l$
		1,3-Dichlorobenzène (1,3-DCB)	$C_6 H_4 Cl_2$	Pas de valeur guide
		1,4-Dichlorobenzène (1,4-DCB)	$C_6 H_4 Cl_2$	300 $\mu g/l$
	Trichlorobenzènes	$C_6 H_3 Cl_3$	Pas de valeur guide	
Constituants organiques micellaires	Adipate de dioctyle	$C_{22} H_{42} O_4$	Pas de valeur guide	
	phthalate de Di(2-ethylhexyle)	$C_{24} H_{38} O_4$	8 $\mu g/l$	
	Acrylamide	$C_3 H_5 N O$	0.5 $\mu g/l$	
	Epichlorhydrine	$C_3 H_5 Cl O$	0.4 $\mu g/l$	

Tableau. 5- Pesticides

Substance	Formule	Lignes directrices fixées par l'OMS
Alachlore	$C_{14} H_{20} Cl N O_2$	20 $\mu g/l$
Aldicarbe	$C_7 H_{14} N_2 O_4 S$	10 $\mu g/l$
Aldrine and dièldrine	$C_{12} H_8 Cl_6 /$ $C_{12} H_8 Cl_6 O$	0.03 $\mu g/l$
Atrazine	$C_8 H_{14} Cl N_5$	2 $\mu g/l$
Bentazone	$C_{10} H_{12} N_2 O_3 S$	Pas de valeur guide
Carbofuran	$C_{12} H_{15} N O_3$	7 $\mu g/l$
Chlordane	$C_{10} H_6 Cl_8$	0.2 $\mu g/l$
Chlorotoluron	$C_{10} H_{13} Cl N_2 O$	30 $\mu g/l$
DDT	$C_{14} H_9 Cl_5$	1 $\mu g/l$
1,2-Dibromo-3-chloropropane	$C_3 H_5 Br_2 Cl$	1 $\mu g/l$
acide 2,4-Dichlorophenoxyacétique (2,4-D)	$C_8 H_6 Cl_2 O_3$	30 $\mu g/l$

1,2-Dichloropropane	$C_3 H_6 Cl_2$	40 $\mu g/l$
1,3-Dichloropropane	$C_3 H_6 Cl_2$	Pas de valeur guide
1,3-Dichloropropène	$CH_3 CHClCH_2 Cl$	20 $\mu g/l$
dibromure d'éthylène (EDB)	$Br CH_2 CH_2 Br$	Non mentionné
Heptachlore and epoxide d'heptachlore	$C_{10} H_5 Cl_7$	
Hexachlorobenzène (HCB)	$C_{10} H_5 Cl_7 O$	
Isoproturon	$C_{12} H_{18} N_2 O$	9 $\mu g/l$
Lindane	$C_6 H_6 Cl_6$	2 $\mu g/l$
MCPA	$C_9 H_9 Cl O_3$	2 $\mu g/l$
Methoxychlore	$(C_6 H_4 OCH_3)_2 CHCl_3$	20 $\mu g/l$
Metolachlor	$C_{15} H_{22} Cl N O_2$	10 $\mu g/l$
Molinate	$C_9 H_{17} N O S$	6 $\mu g/l$
Pendimethalin	$C_{13} H_{19} O_4 N_3$	20 $\mu g/l$
Pentachlorophenol (PCP)	$C_6 H Cl_5 O$	9 $\mu g/l$
Perméthrine	$C_{21} H_{20} Cl_2 O_3$	300 $\mu g/l$

5. Les eaux inscrites à la Pharmacopée Européenne

5.1- Pharmacopée européenne :

La pharmacopée est une norme pharmaceutique qui uniformise la composition qualitative et quantitative des médicaments grâce à un recueil de monographies. La conformité d'un produit à une monographie définit un niveau de qualité. Ce recueil comprend, selon l'article R5001 du Code de la Santé Publique :

- La nomenclature des drogues et des médicaments.
- Une liste des dénominations communes des médicaments.
- Les caractères des médicaments, les moyens d'identification.
- Les méthodes d'essai et d'analyse à utiliser pour assurer leur contrôle.

La pharmacopée européenne est élaborée par la Commission Européenne de Pharmacopée composée de délégations nationales sous l'égide de la Direction Européenne de la Qualité du Médicament (DEQM). La première version de la pharmacopée européenne a vu le jour en 1964 et a permis de standardiser la qualité des produits pharmaceutiques au niveau communautaire [5].

5.2- Eaux à usages pharmaceutique :

Les normes qualitatives et opposables des eaux à usage pharmaceutique sont bien définies selon la pharmacopée Européenne. Ainsi que, les procédés d'obtention et les méthodes de contrôle qualité sont également décrits aux détails.

La Pharmacopée Européenne définit les types d'eau comme suivant :

- 1 - L'eau purifiée [10].
- 2 - L'eau hautement purifiée.
- 3- L'eau pour préparations injectables.

5.2.1- Eau purifiée (EP) :

L'eau purifiée est l'unité la plus utilisée dans le domaine pharmaceutique, elle est destinée à la préparation de médicaments autres que ceux qui doivent être stériles et exempts de pyrogènes, sauf exception justifiée et autorisée. La qualité d'une eau purifiée est fonction de sa conductivité électrique. Ainsi, en fonction de la pharmacopée en vigueur dans le pays où l'on se trouve, on pourrait qualifier une eau de « purifiée ». Par exemple, selon la pharmacopée américaine, la conductivité d'une eau purifiée vaut au plus 1,3 $\mu\text{S}/\text{cm}$ à 25 °C. Mais selon la pharmacopée Européenne (en Algérie) elle peut arriver jusqu'à 4,3 $\mu\text{S}/\text{cm}$ à 25°C [11].

L'eau purifiée peut être également en vrac ou conditionnée en récipients.

5.2.1.1- Eau purifiée en vrac (EPv) :

Est le seul type d'eau traitée par LDM, elle est préparée par distillation, par échange d'ions, par osmose inverse ou par tout autre procédé approprié à partir d'une eau destinée à la consommation humaine comme établi par l'autorité compétente. L'eau purifiée en vrac est conservée et distribuée dans des conditions visant à empêcher la croissance de microorganismes et à éviter toute autre contamination [11].

- Prendre des mesures appropriées pour garantir que le nombre de GTA (germes aérobies viables totaux) est convenablement contrôlé et maîtrisé. (< 100 UFC / ml, pas de germes fécaux).
- Des seuils d'alerte et d'intervention (action), sont établis en vue de la détection de toute évolution indésirable.

Si l'EPv est destinée aux préparations pour dialyse, d'autres analyses sont nécessaires tel que la présence de NH_4^+ , SO_4^{2-} , Cl^- , Ca^{+2} , Mg^{+2} , résidus secs (Le résidu sec

de l'eau est ce qui reste quand vous laissez toute l'eau s'évaporer. En principe, le résidu sec de l'eau est égal à la teneur en minéraux dans l'eau.), pH, endotoxines [11].

5.2.1.2- Eau purifiée conditionnée en récipients (EPc) :

Est une eau purifiée en vrac répartie en récipients et conservée dans des conditions visant à assurer la qualité microbiologique requise. L'eau purifiée conditionnée en récipients est exempte de tout additif [13].

Elle satisfait aux essais prescrits dans la section Eau purifiée en vrac ainsi qu'aux d'autres essais complémentaires tels que l'acidité ou l'alcalinité, substances oxydables, NH_4^+ , SO_4^{2-} , Cl^- , Ca^{+2} , Mg^{+2} , résidus à l'évaporation : $\leq 0,001$ % (sur 100 ml), contamination microbienne (DGAT ≤ 100 UFC/ml) [11].

5.2.2- Eau hautement purifiée (EHP) :

L'eau hautement purifiée (*aqua valde purificata*) est destinée à être utilisée dans la préparation de médicaments lorsqu'une eau de qualité biologique élevée est nécessaire, sauf dans le cas où l'emploi d'eau pour préparations injectables est requis.

Obtenue par des procédés appropriés à partir d'une eau destinée à la consommation humaine. Les procédés de production de cette eau comportent, un système d'osmose inverse à double passage, combinée à d'autres techniques appropriées telle l'ultrafiltration et la désionisation [12].

5.2.3- Eau pour préparations injectables (EPPI) :

Est une eau qui répond à deux qualificatifs, l'eau pour préparations injectables en vrac et l'eau stérilisée pour préparations injectables destinée à être répartie dans des récipients appropriés.

La pharmacopée européenne impose que l'eau pour préparations injectables doit être produite par un procédé de distillation. Cependant, la monographie de « l'eau hautement purifiée » et les exigences de qualité de l'eau hautement purifiée sont identiques à l'EPPI.

L'EPPI est destinée à la préparation de médicaments pour administration parentérale à véhicules aqueux (EPPI en vrac), soit à la dissolution ou la dilution de substances (eau stérilisée pour préparations injectables) [14].

Elle est produite à partir d'eau potable ou d'eau purifiée. La méthode prescrite par la pharmacopée européenne est la distillation ; dont, elle doit être conforme aux valeurs

limites pour les taux de particules visibles et non visibles. L'eau PPI ne doit pas contenir d'additif [15].

L'eau qui alimente le système est retraitée par adoucissement, par désionisation ou par filtration. Sa charge ionique et les teneurs de matières en suspension, organiques ou de colloïdes doivent être les plus faibles possibles. La production d'EPPI par distillation à partir d'eau potable est possible, mais les risques d'entartrage des installations sont importants. L'eau prétraitée est qualitativement proche de l'eau purifiée [16].

Tableau. 6 - différentes normes de chaque eau pharmaceutique [17].

Paramètres	Origine	EP	EHP	EPPI
Origine	PE/USP	Eau potable	Eau potable	Eau potable
Couleur	PE	Limpide, incolore	Limpide, incolore	Limpide, incolore
Odeur	PE	Inodore	Inodore	Inodore
Goût	PE	Insipide	Insipide	Insipide
Conductivité (à 20°C)	PE	4.3	1.1	1.1
Conductivité (à 25°C)	USP	1.3	ND	1.3
Carbone organique total	PE/USP	500 ppb	500 ppb	500 ppb
Nitrate (NO ₃ ⁻)	PE	0.2 ppm	0.2 ppm	0.2 ppm
Métaux lourds (Pb)	PE	0.1	0.1	0.1
Germe aérobies totaux	PE/USP	100 UFC/ml	10 UFC /100ml	10 UFC /100ml
Endotoxines	PE/USP	ND	0.2 UI/ml	0.2 UI/ml

6. Les méthodes de production de l'eau purifiée

La pureté de l'eau est d'une importance cruciale pour les industries pharmaceutiques et biochimiques. Les particules suspendues ou dissoutes, les composants organiques, les impuretés et autres contaminants interdisent l'utilisation de l'eau du robinet dans les applications de laboratoire et de recherche scientifique. Les paramètres tels que résistivité, la conductivité, le sujet de la taille des particules et la concentration des micro-organismes sont utilisés pour classer la qualité de l'eau et par la même, spécifier les utilisations prévues pour cette eau (**Référence 11**).

L'eau purifiée provient du réseau d'eau potable. La qualité de l'eau potable n'est pas suffisante pour les utilisations courantes telles que les activités de process ou de nettoyage. Les critères de potabilité n'atteignent pas les exigences définies par la pharmacopée européenne.

Le niveau de qualité exigée par l'utilisateur, oriente principalement les choix technologiques. Les coûts de maintenances (préventive et curative), de contrôles et le dimensionnement des installations sont également considérés [18]. La production des eaux à usage pharmaceutique à partir d'eau potable suit le schéma suivant :

- Un prétraitement, par ultrafiltration et adoucissement pour protéger les équipements en aval (filtres, membranes, résines, etc.) afin de réduire les fréquences de maintenance (remplacement des filtres, régénération des résines, etc.).
- Une déchloration de l'eau potable est envisagée pour ne pas endommager les membranes d'osmose inverse et les systèmes de désionisation.
- Une étape de traitement de l'eau par des techniques de filtration par osmose inverse, par désionisation ionique ou par distillation.

Le stockage et la distribution de l'eau purifiée obéissent à des exigences de qualité rigoureuses. Les moyens mis en œuvre doivent maintenir la qualité de l'eau produite au cours du temps et jusqu'aux points de distributions. Ces systèmes sont conçus autour de réseaux « bouclés » associés à des pompes pour faire circuler l'eau rapidement entre la cuve de stockage et le réseau de distribution. La qualité et la rugosité des matériaux doivent être homogènes sur l'ensemble du réseau ou de la boucle. Ces systèmes sont conçus pour produire, stocker et distribuer des eaux pharmaceutiques en accord avec les exigences physico-chimiques et bactériologiques définies par la pharmacopée [5].

6.1- Prétraitement

6.1.1- La filtration :

L'eau potable qui alimente le système peut subir un premier traitement par filtration sur sable afin de réduire le nombre de matières en suspension ou sur charbon actif lors d'une étape de déchloration. En application industrielle, les filtres sont lavés à contre-courant à des valeurs de faible pression.

La filtration est un procédé de séparation dans lequel on fait percoler un mélange solide-liquide à travers un milieu poreux (filtre) qui idéalement retient les particules solides et laisse passer le liquide (filtrat). On distingue principalement la filtration en profondeur (filtration sur lit granulaire) et la filtration avec formation de gâteau ou rétentat (filtration sur support).

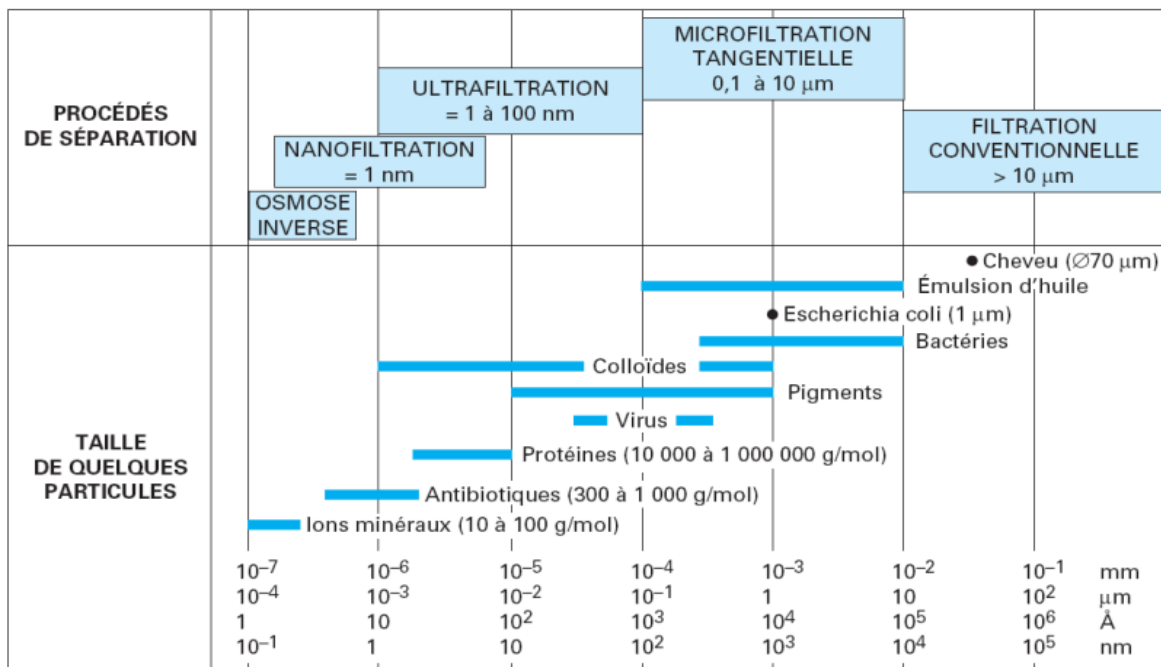


Figure. 3- Seuil de coupure des techniques de filtration et taille des particules [19].

6.1.2- Adoucissement :

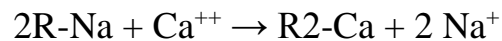
Traitement physico-chimique dont l'objectif est de limiter l'entartrage des canalisations et des équipements de distribution de l'eau. L'eau est traitée par un adoucisseur qui comporte une résine échangeuse de cations divalents (CaCO₃, MgCO₃).

Constitue le plus souvent un prétraitement dans la filière des traitements nécessaires à l'obtention d'eau purifiée, d'eau déminéralisée, d'eau pour dilution des solutions concentrées de dialyse rénale (EPPI), ou d'eau pour le fonctionnement de certains appareils

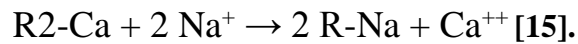
à usage hospitalier (la blanchisserie, la production de vapeur, la production d'eau chaude, les installations de chauffage central, la production de glace technique...) [20].

La conductivité d'une eau adoucie n'est donc pas ou peu modifiée par rapport à la conductivité de l'eau arrivant à l'entrée de l'établissement.

Le principe d'un adoucisseur est de faire passer l'eau dure sur un lit de résine cationique, chargée de sodium (Na), qui échange les ions calcium (Ca^{++}) et magnésium (Mg^{++}), responsables de la dureté de l'eau, contre des ions sodium (Na^+) :



La saturation de la résine impose la régénération de celle-ci qui se déclenche et se déroule automatiquement selon un processus d'échange ionique à rebours :



Elle s'effectue avec des pastilles de NaCl. Les ions Na^+ se fixent à nouveau sur la résine tandis que les ions Ca^{++} et Mg^{++} sont évacués à l'égout sous forme de CaCl_2 et de MgCl_2 .

Les adoucisseurs nécessitent un entretien soigneux et régulier par régénération chimique, désinfection ou par détassage (desserrage) et changement de résines [20].

6.1.3- Déminéralisation par permutation (Electrodésionisation) :

Il est important de souligner que les procédés d'échange ionique ne doivent être mis en œuvre qu'après un prétraitement adapté à chaque qualité d'eau brute et comportant, en particulier, l'élimination des matières en suspension, des matières organiques, du chlore résiduel, des chloramines...

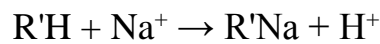
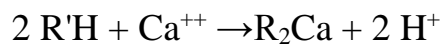
La déminéralisation par permutation est une étape du traitement physicochimique d'une filière de production d'eau purifiée, d'eau pour dilution des solutions concentrées de dialyse rénale et d'eau pour le fonctionnement de certains appareils hospitaliers (autoclaves) [20].

Des résines échangeuses d'ions sont utilisées pour éliminer les composés inorganiques dissous c'est-à-dire déminéraliser l'eau. Plusieurs types de résines existent [21].

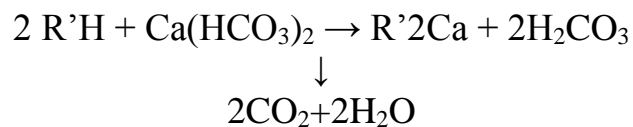
La meilleure installation est celle du lit mélangé (LM), elle se diffère des solutions à lits séparés du fait que deux résines forte cationique et anionique, sont réunies dans un seul appareil. Les grains de résine ainsi disposés côte à côte se comporte donc comme une infinité d'échangeur de cations et d'anions en série.

Les ions de l'eau traitée sont échangés avec des ions H^+ et OH^- . Ceux-ci vont se recombinaison pour former de nouvelles molécules d'eau. Le passage sur ces deux résines constitue la **bipermutation**. Elle donne une eau parfaitement déminéralisée ($\approx 0,01$ mg/ml de sels ionisés) [20].

- **Échangeurs de cations** : la réaction d'échange de cations se déroule comme suit :



Exemple :



Avec le : $CaSO_4 \rightarrow H_2SO_4$ (solution acide) nécessite le passage sur résines échangeuses d'anions. La régénération chimique de la résine se fait avec de l'eau acidulée (H_2SO_4 ou HCl à 1%).

- **Echangeurs d'anions** : la réaction d'échange d'anions se déroule comme suit :

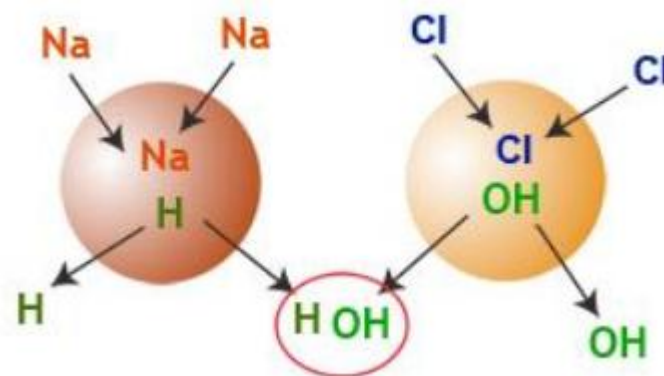
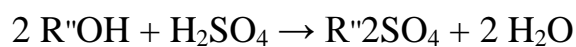
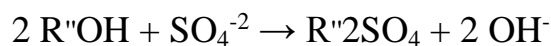
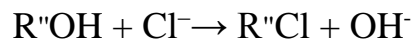


Figure. 4- image descriptive d'une bipermutation sur résine (lit mélangé) [17].

6.2- Traitement de l'eau

6.2.1- La distillation :

Est la méthode de purification la plus ancienne et économique. Le procédé utilise la différence de volatilité (capacité à s'évaporer selon la température) entre les constituants afin de les séparer : le composé le plus volatil s'évaporerait plus facilement et composerait la majeure partie des vapeurs.

Il est ainsi possible de créer une phase gazeuse ayant une composition différente du mélange initial. Par condensation de ces vapeurs, un liquide appelé distillat peut être récupéré avec une concentration élevée du composé le plus volatil.

Cependant, la distillation industrielle est un peu différente que les autres types de distillation, son fonctionnement est continu avec un débit suffisant et le distillateur gagne de l'énergie à partir du recyclage de l'eau de refroidissement.

Différents sont les types de distillateurs que l'on peut trouver au niveau industriel :

- **Distillateur à simple effet** (évaporateur) : L'eau est portée à ébullition jusqu'à évaporation à une basse pression (la température d'ébullition de l'eau diminue avec la pression). Puis on récupère la vapeur d'eau qui se condense en se refroidissant. Les gouttelettes d'eau douce sont alors recueillies. Hormis, la technique est peu utilisée aujourd'hui en raison de son faible rendement énergétique, contrairement à la distillation à multiples effets [18].
- **Distillateur à multiples effets** : Il est constitué de plusieurs évaporateurs en série que l'on appelle effets. La vapeur sortante du premier effet se condense au niveau du deuxième et l'énergie libérée par la condensation sert à évaporer l'eau qui s'y trouve. Le troisième évaporateur est un condenseur pour les vapeurs résultantes du second effet et ainsi de suite. La vapeur du dernier effet sert à réchauffer l'eau d'alimentation du premier effet. En l'absence de pertes calorifiques, on peut donc réutiliser la chaleur latente à l'infini. En effet, il y a toujours des pertes et le nombre d'effets est limité par des contraintes techniques et économiques. Ce type de distillation est le plus couramment utilisé pour produire de l'EPPI [16] [20].
- **La thermocompression** : La technique de distillation par thermocompression est un procédé alternatif pour produire de l'EPPI. Elle est utilisée en routine dans le dessalement de l'eau de mer. Dans ce procédé, la colonne à distillation est couplée à

un compresseur pour condenser la vapeur pure produite. Cette technologie est aujourd'hui plébiscitée pour son rendement énergétique meilleur que la distillation à multiples effets. L'eau d'alimentation est préchauffée par l'EPPI déjà produite, puis injectée dans la colonne de distillation [22].

Un apport d'énergie au niveau de la colonne vaporise l'eau d'alimentation en tête de colonne. Un compresseur condense la vapeur produite en sortie de colonne. La compression de la vapeur libère de l'énergie sous forme de chaleur et génère de l'eau à l'état liquide, l'EPPI surchauffée est alors réintroduite dans la colonne du distillateur via un échangeur afin de vaporiser l'eau d'alimentation [23].

6.2.2- L'osmose inverse (RO) :

L'osmose directe est un phénomène naturel de diffusion entre deux solutions de concentrations différentes à travers une membrane semi-perméable faisant office de cloison de séparation.

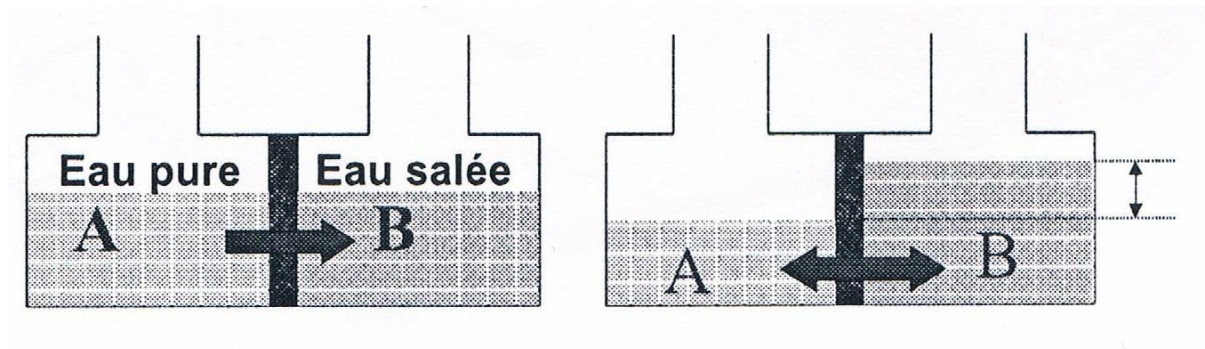


Figure. 5- Principe de l'osmose [17].

Le phénomène de l'osmose inverse consiste à appliquer une pression supérieure à la pression osmotique sur la solution à filtrer (riche en molécules dissoutes) pour obtenir de l'eau pure. Cette technique permet de filtrer les molécules dissoutes de petite taille, les sels dissous ou les ions métalliques [19].

En appliquant une pression "P" sur la partie "B" contenant les matières dissoutes, les molécules d'eau diffusent vers l'eau purifiée de la partie "A", donc la concentration de matières dissoutes dans l'eau de l'autre côté de la membrane (partie "B") s'accroît [17].

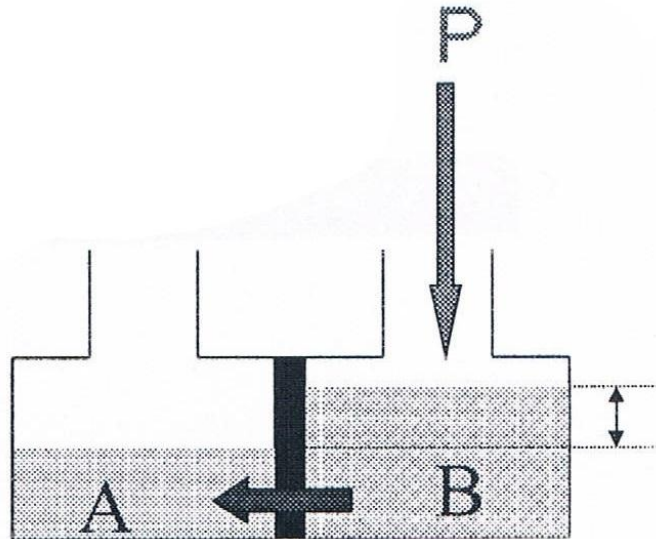


Figure. 6- Principe de l'osmose inverse [17].

Plusieurs applications sont possibles dans l'utilisation des osmoseurs :

- Les osmoseurs utilisés en tête sont destinés à la déminéralisation de l'eau potable qui est traitée en parallèle par un passage sur des lits mélangés de résines échangeuses d'ions.
- Les osmoseurs utilisés en tant que filtres terminaux (chez LDM) du fait de leur seuil de coupure extrêmement bas. Les membranes formées d'acétate de cellulose ou de polyacrylamide retiennent les éléments non-éliminés par les traitements précédents : matières en suspension, colloïde, bactéries, molécules organiques avec des masses moléculaires supérieures à 300. Le perméat présente des niveaux de COT très bas de l'ordre de 5 à 15 ppb [19].

6.2.3- Traitement par rayonnement ultraviolet (UV) :

6.2.3.1- Domaine Spectral

Les rayons ultra-violet sont une onde électromagnétique et regroupent des fréquences oscillantes entre 10 et 400 nm (10 nm étant la limite des rayons X et 400 nm la limite des radiations visibles).

Ces radiations UV ont une action photochimique sur les corps, action qui se manifeste par des réactions très diverses telles que :

- Pigmentation de la peau (pour des longueurs d'onde UV-A comprises entre 315 et 400 nm).

- Vitamination des produits alimentaires (pour des longueurs d'onde UV-B comprises entre 285 et 315 nm).
- Destruction des micro-organismes (pour des longueurs d'onde UV-C comprises entre 200 et 280 nm).
- Formation d'ozone (pour des longueurs d'onde de l'ordre de 185 nm) (**Référence 12**).

6.2.3.2- L'action stérilisante

Si l'eau traitée doit être distribuée en réseau ou stockée, il convient de vérifier qu'il n'existe pas de phénomène de reviviscence des micro-organismes mal inactivés par les rayonnements UV ou ayant réparé leurs lésions [20].

L'action stérilisante, est due à la perturbation apportée par les radiations ultraviolettes dans la structure chimique des constituants de la cellule vivante, et par suite, de leur fonctionnement. La courbe d'adsorption de l'ADN (acide désoxyribonucléique), véritable support de l'information génétique dans le noyau des cellules, pour des longueurs d'onde comprises entre 200 et 285 nm met en évidence un pic à la longueur d'onde de 257 nm, c'est à dire un profond effet germicide à cette longueur d'onde.

Suivant la quantité d'énergie UV reçue, la cellule vivante sera soit stérilisée (effet bactériostatique) soit détruite (effet bactéricide) :

- **L'effet bactériostatique** : dans le cas d'une absorption modérée d'énergie UV, permet à la cellule de continuer à vivre, mais sans avoir la possibilité de se reproduire. Cette cellule est donc condamnée à disparaître.

- **L'effet bactéricide** : dans le cas d'une absorption d'énergie supérieure à une certaine dose, permet la destruction de la cellule. La dose minimale légale selon la circulaire du 19/01/87 de la Direction Générale de la Santé est de 25 000 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ (**Référence 12**).

L'action abiotique des radiations UV sera d'autant plus efficace que la structure de l'être vivant se rapprochera de la structure mono-cellulaire. Les microbes, virus, bactéries, seront donc particulièrement sensibles aux rayons UV puis pour des doses plus fortes les végétaux inférieurs tels que les algues, les moisissures et leurs spores [20].

Les durées de vie de ces lampes sont d'environ 3000 heures pour les lampes de type Haute Pression et de 8000 heures pour les lampes de type Basse Pression. La capacité de traitement des appareils est très vaste, depuis quelques litres par heures pour un dispositif

mono-lampe, jusqu'à 1 000 mètres cubes pour les plus grosses installations industrielles (Référence 12).

6.3- Comparaison entre les différentes méthodes de purification

Tableau. 7- Comparaison des résultats entre les différentes méthodes de purification.

	Échangeurs d'ion	RO	UF	Distillation
Sels minéraux	+++	++	0	+++
Molécules organiques	+	++	++	+++
Colloïdes*	0	+++	+++	+++
Particules non dissoutes	0	+++	+++	+++
Microorganismes et virus	0	+++	+++	+++
Pyrogènes*	0	+++	+++	+++

(0) : pas d'élimination, (+) : élimination faible, (++) : élimination importante, (+++) : élimination totale ou presque totale.

* *Pyrogènes* : signifie qui « élève la température », « donne de la fièvre » qui accompagnant un processus inflammatoire (produites par les microorganismes).

* *Colloïdes* : est la suspension d'une ou plusieurs substances, dispersées régulièrement dans une autre substance, formant un système à deux phases séparées.

7. Les méthodes de traitement de l'eau purifiée chez "LDM"

Au début, c'était l'eau de forage qui alimentait LDM, cette eau contient un taux très élevé de nitrates. Cela a incité les responsables d'obtenir un dénitrificateur pour réduire le taux des nitrates. Cependant, et contrairement aux attentes, un autre problème est apparu, lequel représenté à la régénération très coûteuse du dénitrificateur à cause de sa surcharge rapide en nitrates présents aux eaux de forages.

La seule solution était l'approvisionnement de l'industrie par les tuyaux d'eau potable de la société de l'eau et de l'assainissement de Constantine (SEACO), qui en principe contient peu ou pas de nitrate par rapport à l'eau de forage, c'est pour cela que l'industrie a

conservé le dénitracteur en prévision d'une hausse au taux des nitrates. Par conséquence toute eau qui entre à LDM passe par ce dénitracteur en premier lieu.

Le principe de la station de purification est, de traiter l'eau potable arrivée du SEACO en eau purifiée valable aux différentes usages pharmaceutiques (production, nettoyage, rinçage...).

Au cœur de la station, l'eau doit passer par plusieurs étapes (sauf la distillation qui est utilisée pour la production d'EPPI) afin de se débarrasser de toutes anomalies indésirables, qui affectent sa qualité souhaitable (ions, métaux, microorganismes...). Ces étapes sont représentées en appareils installés dans un ordre bien défini dont l'objectif est l'élimination en descendant des grosses particules vers les petites. L'ordre en vigueur est le suivant :

- 1- Adoucisseur primaire.
- 2- Dénitracteur.
- 3- Filtre à charbon actif.
- 4- Adoucisseur secondaire.
- 5- Echangeuse d'ions.
- 6- Osmose inverse.
- 7- Lampe ultraviolet (stérilisation, effet bactéricide).

8. Assurance qualité

Notion qualité :

Le chapitre premier des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) ou des « current Good Manufacturing Practices » (cGMP) définit la gestion de la qualité comme étant la production de médicaments « n'exposant les patients à aucun risque lié à des carences en matière de sécurité, de qualité ou d'efficacité ». L'assurance de la qualité doit couvrir tout ce qui peut impacter directement ou indirectement la qualité finale du produit fini.

De plus, une politique de qualité performante garantit que les médicaments sont produits conformément à l'autorisation de mise sur le marché et aux bonnes pratiques de fabrication pour satisfaire aux exigences.

On désigne par **assurance qualité** un moyen d'obtenir confiance dans l'assurance de la qualité c'est-à-dire dans l'aptitude de la société ou de l'organisation à satisfaire le niveau de qualité désirée.

L'assurance qualité s'applique à la fourniture de produits et services tels que biens de consommation, produits manufacturés, projets industriels, prestations ou logiciels. Ils sont fournis par l'économie marchande, les administrations, les services publics et les nouvelles formes de distribution telles que les sources ouvertes pour les logiciels. Les concepts de l'assurance qualité s'appliquent aussi aux « travaux pour soi-même », sous réserve d'une instanciation appropriée (**Référence 13**).

L'Assurance Qualité assure que toutes les activités de l'entreprise, ayant un impact sur la qualité des produits et conformes avec les exigences réglementaires des BPF de l'OMS, normes ISO, AMM, etc.

8.1- Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) :

L'OMS définit les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) comme « un des éléments de l'assurance de la qualité, garantissant que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché ».

Les BPF portent sur tous les aspects des processus de production et de contrôle :

- Un processus de fabrication déterminée et des étapes critiques validées.
- Des locaux, un stockage et un transport adaptés.
- Un personnel de production et de contrôle de la qualité formé et qualifié.

- Des installations suffisantes et qualifiées.
- Des instructions et des modes opératoires écrits approuvés.
- La traçabilité complète d'un produit grâce aux dossiers de lot.
- Des systèmes d'enregistrement et d'examen des réclamations.
- Un système d'audit interne permettant la vérification de la mise en application et le monitoring des BPF (**Référence 14**).

8.2- Organisation mondiale de la santé (OMS) :

Est une institution spécialisée de l'Organisation des Nations unies (ONU) pour la santé publique créée en 1948. L'OMS a pour objectif d'amener tous les peuples du monde au niveau de santé le plus élevé possible.

8.2.1- Actions de l'OMS :

Voici quelques domaines d'activité de l'OMS :

- Classification de toutes les maladies.
- Mesures sanitaires, en prenant des mesures pour arrêter une épidémie et mesures sanitaires en cas de voyages internationaux (comme la vaccination).
- Assistance aux PMA (pays les moins avancés) grâce à la vaccination contre les grandes maladies infectieuses, approvisionnement en eau potable, élimination des déchets, protection maternelle et éradication de certaines maladies.
- Fournir un appui technique aux états membres et responsables de la santé à renforcer les systèmes de santé pour offrir à tous des services adéquats et équitables.
- Recueillir et diffuser des données sanitaires des 193 États membres de l'OMS (**Référence 15**).

8.3- International Organisation For Standardisation (ISO) :

L'ISO (Organisation internationale de normalisation) est une organisation internationale non gouvernementale, indépendante, dont les 163 membres sont les organismes nationaux de normalisation. Par ses membres, l'Organisation réunit des experts qui mettent en commun leurs connaissances pour élaborer des Normes internationales d'application volontaire, fondées sur le consensus, pertinentes pour le marché, soutenant l'innovation et apportant des solutions aux enjeux mondiaux.

8.3.1- Définition de la norme :

Les Normes internationales sont des rouages indispensables. Elles établissent des spécifications de premier ordre pour les produits, les services et les systèmes dans une optique de qualité, de sécurité et d'efficacité. Elles jouent un rôle prépondérant pour faciliter le commerce international.

L'ISO a publié plus de 21684 normes internationales et publications associées qui couvrent la quasi-totalité des secteurs de l'industrie, des technologies à la sécurité des denrées alimentaires, et de l'agriculture à la santé. Les normes internationales de l'ISO ont un impact partout et pour tous.

8.3.2- Les avantages des normes internationales ISO :

Les normes internationales garantissent des produits et services sûrs, fiables et de bonne qualité. Pour les entreprises, elles sont des outils stratégiques permettant d'abaisser les coûts en réduisant les déchets et les erreurs tout en améliorant la productivité. Elles aident les entreprises à accéder à de nouveaux marchés, établissent des règles du jeu équitables pour les pays en développement et facilitent le libre-échange et le commerce équitable dans le monde. **(Référence 16).**

8.4- La qualité au sein de l'industrie pharmaceutique :

8.4.1- L'assurance qualité et le contrôle qualité :

Le management de la qualité est un concept global et intégré à tous les niveaux de la production du médicament. L'assurance qualité permet de produire des médicaments conformément aux normes et aux référentiels réglementaires en vigueur, en particulier les BPF, « elle représente l'ensemble des mesures pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont conformes et sont de qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés » [24].

Son action est complémentaire au contrôle qualité qui procède à l'échantillonnage et aux contrôles analytiques. Le contrôle qualité juge à réception de la conformité des matières premières, des articles de conditionnement ainsi que des produits finis. L'assurance qualité a donc un rôle majeur, en mettant en œuvre la politique qualité à tous les niveaux de la production pharmaceutique jusqu'à la libération des produits finis.

8.4.2- Les missions principales de l'assurance qualité :

- La vérification de la conformité des dossiers de lot qui permet de s'assurer que les actions menées de la fabrication au contrôle sont correctement tracées et conformes.
- La gestion et la rédaction de procédures décrivant les activités ayant un impact sur la qualité des produits.
- La qualification des équipements et la validation des procédés de fabrication, de répartition, de conditionnement et de contrôle des produits.
- Le suivi métrologique.
- Le traitement des non conformités et des réclamations : pour évaluer les défaillances matérielles ou humaines impactant la qualité du produit et pour apporter des actions correctives et préventives.
- La Revue Annuelle Qualité Produit : il s'agit d'une revue qualité périodique concernant tous les médicaments soumis à une autorisation de mise sur le marché, l'objectif est de vérifier la répétabilité des procédés existants, la pertinence des spécifications en cours pour les matières premières et les produits finis, de mettre en évidence toute évolution et d'identifier toutes les améliorations pour les produits et les procédés. a revue des dossiers de lots.
- La formation aux BPF des nouveaux arrivants.
- La réalisation d'audits internes.
- La rédaction de l'état des lieux envoyé annuellement à L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) [25], [26].

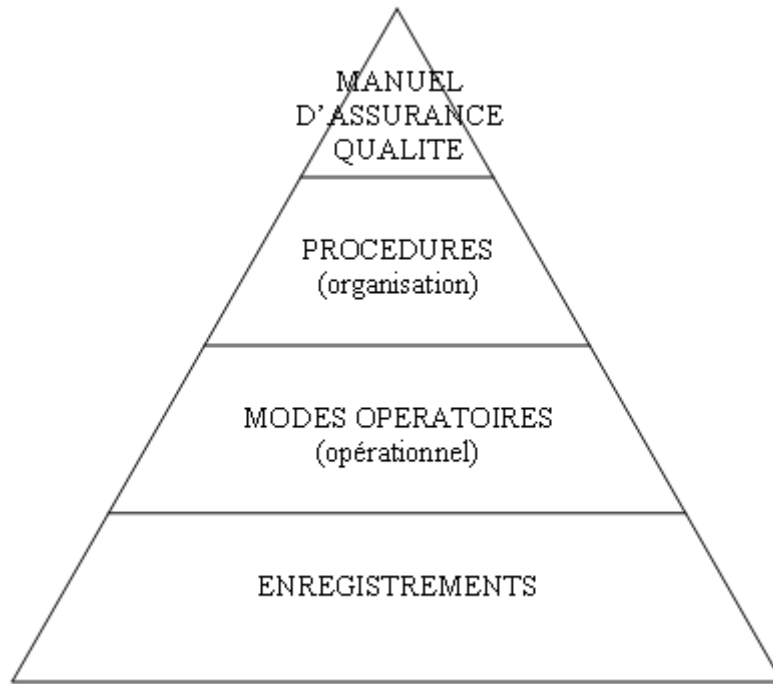


Figure .7- Hiérarchie des documents qualité d'une procédure de gestion documentaire (**Référence 17**).

Chapitre II

Site d'étude

1. Présentation LDM :



1.1- Informations générales :

1.1.1- Coordonnées :

LDM est une entreprise familiale fondée en 1997 par les frères Mohamed, Ahmed et Mouloud ELAMMOUCHI, à la zone industrielle Oued Hamimime – 25100 El Khroub – Constantine. Son activité consiste en l'importation et la production de produits pharmaceutiques à usage humains.



Figure. 1- carte représentative du site géographique de l'industrie pharmaceutique LDM

1.1.2- Les activités de fabrication de produits pharmaceutiques autorisées et réalisées sur le site :

- Le groupe LDM assure :
 - La fabrication, le conditionnement et la commercialisation des produits LDM dont la décision d'enregistrement est obtenue ;
 - La fabrication, le conditionnement et la commercialisation par contrat de sous-licence des produits GSK : Panadol 1G ; Extra et R&G auprès de GSK « Irlande ».

- La fabrication et le conditionnement par contrat de sous-traitance avec plusieurs laboratoires fabricants « *PHARMETHIC ; ABBOTT ; SANOFI ; SERVIER ; TABOUK* » de plusieurs spécialités pharmaceutiques ;
 - L'importation et distribution de produits pharmaceutiques et parapharmaceutiques.
 - Promotion médicale.
 - Formulation et développement.
- LDM a un permis d'exploitation valide délivré par le ministère de la santé pour :
- La fabrication des produits pharmaceutiques présentés sous les formes :
 - Sèches non antibiotiques
 - Pâteuses (pommade, crème et gels).
 - Conditionnement primaire des formes sèches antibiotiques non bêtalactamiques
- Le laboratoire contrôle qualité a une décision de **validation** par le laboratoire Nationale de Contrôle des produits pharmaceutiques LNCPP renouvelable chaque 2 ans (suite à un **audit** réalisé par le LNCPP) afin d'effectuer le contrôle physico-chimique et microbiologiques de ses produits.
- LDM produit des médicaments sous forme de gélules, comprimés, poudre pour suspension buvable « **forme sèche** » et des gels, crème et pommades « **forme semi solide** ».
- Différentes classes thérapeutiques fabriquées par LDM :
- Antalgiques.
 - Anti-inflammatoires.
 - Hypolipémiants.
 - Antihypertenseurs.
 - Anti agrégant plaquettaires.
 - Antifongiques.
 - Hypoglycémiant.
 - Anticonvulsivants.
 - Analgésiques.

Tableau 1- Noms de spécialité des différents produits LDM

LOSARTAN LDM [®] 50mg	FLUVASTATINE LDM [®] 40 mg
LOSARTAN LDM [®] 100mg	FLUVASTATINE LDM [®] 80 mg
VALSARTAN LDM [®] 160 mg	AMLODIPINE + VALSARTAN LDM 5mg + 80 mg
CARVEDILOL LDM [®] 25mg	AMLODIPINE + VALSARTAN LDM 5mg+160 mg
GLIMEPIRIDE LDM [®] 2 mg	AMLODIPINE+ VALSARTAN LDM 10mg +160 mg
SIMVASTATINE LDM [®] 20 mg	TERBINAFINE LDM 250 mg
VALSARTAN LDM [®] 80 mg	LOSARTAN LDM 100 mg
SIMVASTATINE LDM 40 mg	ARIPIRAZOLE LDM 10 mg
PRÉGABALINE LDM [®] 50 mg	ARIPIRAZOLE LDM 15 mg
CARVEDILOL LDM [®] 6.25mg	AMLODIPINE LDM 5 mg
PRÉGABALINE LDM [®] 150mg	AMLODIPINE LDM 10 mg
PRÉGABALINE LDM [®] 300mg	AMISULPRIDE LDM 200 mg
CLOPIDOGREL LDM [®] 75 mg	PANADOL [®] EXTRA comprimé pelliculé BT de 16 cp
FLUCONAZOLE LDM [®] 50 mg	PANADOL [®] RHUME & GRIPPE comprimé pelliculé BT de 16 cp
FLUCONAZOLE LDM [®] 150 mg	PANADOL [®] 1G comprimé pelliculé sécable BT de 8 cp
CELECOXIB LDM [®] 100 mg	CYCLADOL [®] 20 mg
CELECOXIB LDM [®] 200 mg	DICETEL [®] 100mg
VALSARTAN +HCTZ LDM [®] 80 + 12,5	LIPANTHYL [®]
VALSARTAN +HCTZ LDM [®] 160 mg + 12,5 mg	DICETEL [®] 50mg
LEVETIRACETAM LDM [®] 250 mg	FLUDEX cp LP 1.5 mg
LEVETIRACETAM LDM [®] 500 mg	VASTAREL 35 mg

1.1.3- Les différents compartiments de l'industrie LDM :

- Unité de production.
- Stock de la matière première et produit fini.
- Le Département de Contrôle Qualité est subdivisé en plusieurs unités fonctionnelles :
 - Laboratoire de contrôle physico-chimique central.
 - Laboratoire de contrôle microbiologique central.
 - Laboratoire de contrôle IPC (au cours de fabrication).
 - Logistique de contrôle de la qualité.

Chapitre *III*

Matériel et Méthodes

1. L'eau purifiée chez LDM :

1.1- Validation de la station d'eau purifiée :

Avant l'alimentation de l'industrie pharmaceutique LDM en eau potable par SEACO, l'eau de forage était la seule source d'eau pour l'industrie. Les responsables sur la station d'eau purifiée ont affronté en permanence un taux élevé de nitrate (NO_3^-) dans cette eau (200 ppm), c'était le seul obstacle quant à la validation de la station.

Un programme rigoureux de validation est mis en œuvre par les responsables d'assurance qualité, après l'approvisionnement de l'industrie en eau potable. Ce programme est divisé sur trois périodes principales :

- Le premier mois : application du contrôle qualité physico-chimique et microbiologique sur tous les points de consommation de l'eau purifiée chaque jour.
- Le deuxième mois : identification des points conformes et non conformes et continuation de contrôle des points non conforme chaque jour. Cependant, les points conformes seront minimisés.
- Les dix mois suivants : même procédure pour le deuxième mois, avec une minimisation des points conformes.

A la fin du programme, une vérification des résultats est effectuée à l'aide d'un bilan annuel sur le processus de la station. La validation de la station est terminée, et un nouveau programme de contrôle est proposé qui consiste à appliquer périodiquement toutes les analyses sur deux points chaque jour.

1.2- Utilisations de l'eau purifiée :

Au niveau de l'industrie pharmaceutique LDM, l'eau purifiée a une très grande valeur, dans la production et au niveau du laboratoire du contrôle qualité sur un pied d'égalité. Elle est utilisée comme matière première entrante à la production de certains médicaments (LOSARTAN, VALSARTAN, CARVEDILOL, PRÉGABALINE, FLUCONAZOLE), ainsi comme excipient (liant, pelliculage, etc.).

L'utilisation de l'eau purifiée est impérative au laboratoire, elle joue un rôle décisif aux différentes manipulations tel que la laverie, dosage, titrage, dissolution, HPLC (rinçage et solvant), préparation des milieux de cultures, etc. La station d'eau purifiée chez LDM alimente à travers 17 vannes différents compartiments dans l'industrie. Ces vannes son numérotés comme l'indique le tableau suivant :

Tableau. 1- Numérotation des vannes et ses endroits [27].

N° de la vanne	Emplacement
VDM-001	Laverie pesée 113
VDM-002	Laverie production 126
VDM-003	Solution pelliculage 143 a
VDM-004	Solution liante 139
VPM-009	Alimentation d'EP
VPM-010	Sortie de réservoir de stockage d'EP
VPM-011	Sortie de la pompe de distribution d'EP
VPM-012	Départ de la boucle d'EP
VPM-013	Retour boucle
VPM-101	Sortie réservoir d'emmagasiner d'EP
VPM-102	Sortie pompe de distribution
VPM-103	Départ de la boucle d'EP
VDM-105	Salle de mélange homogénéisateur 200
VDM-106	Salle remplissage des tubes 206
VDM-107	Laverie crème et pommade 202
VDM-108	Laverie crème et pommade 202
VDM-109	Salle de mélange homogénéisateur 200

2. Prélèvement de l'eau

2.1- Programme de prélèvement :

2.1.1- Prélèvement de l'eau purifiée :

Les prélèvements d'eau après traitement ont été réalisés au niveau de dix sites pendant 5 jours successifs.

Première Journée : (05/03/2017) Les vannes VPM 013 et VPM 102.

Deuxième Journée : (06/03/2017) Les vannes VDM 001 et VPM 103.

Troisième Journée : (07/03/2017) Les vannes VDM 002 et VDM 105.

Quatrième Journée : (08/03/2017) Les vannes VDM 003 et VDM 106.

Cinquième Journée : (09/03/2017) Les vannes VDM 004 et VDM 107.

2.1.2- Prélèvement de l'eau potable :

Les prélèvements d'eau potable ont été réalisés au niveau d'un seul site (vanne d'entrée) pendant 5 jours successifs.

Première Journée : (16/04/2017).

Deuxième Journée : (17/04/2017).

Troisième Journée : (18/04/2017).

Quatrième Journée : (19/04/2017).

Cinquième Journée : (20/04/2017).

2.2- Méthode de prélèvement :

L'étape d'échantillonnage influence directement la qualité des résultats analytiques obtenus. Des précautions élémentaires doivent être prises pour obtenir un échantillon représentatif afin de minimiser les risques associés à la contamination de l'échantillon par le préleveur. Les échantillons peuvent être contaminés par un manque de soins dans l'application des techniques d'échantillonnage. Ainsi, il incombe au préleveur de s'assurer de la qualité du prélèvement.

Le prélèvement est effectué d'une façon périodique sur deux points chaque jour. La méthode suivie pour le prélèvement est celle prévue dans la pharmacopée européenne. En effet, le prélèvement compte sur le type de test à réaliser, physico-chimique ou microbiologique.

Pour le test physico-chimique le prélèvement est facile, Il consiste à récolter au minimum 200 ml d'eau dans un récipient (flacon) propre avant laquelle, on laisse l'eau s'écouler pendant au moins 60 seconde. Cependant, il est nécessaire d'utiliser une flamme (flamage) lors du prélèvement microbiologique, pour assurer la stérilité du récipient ainsi que celle de la vanne. Le flamage du récipient et de la vanne, aide à préciser la source de la contamination détectée après par l'agent de contrôle qualité. Pour ce test, il suffit de prélever 20 ml.

3. Contrôle qualité de l'eau :

3.1- Analyse physicochimique :

3.1.1- Caractères organoleptiques :

Aspect : l'eau à analyser doit être liquide, limpide et incolore.

3.1.2- Essais :

3.1.2.1- Conductivité :

La conductivité électrique de l'eau est la conductance d'une colonne d'eau comprise entre deux électrodes métalliques de 1 cm² de surface et séparées l'une de l'autre de 1 cm. La mesure de la conductivité électrique permet d'évaluer rapidement mais très approximativement la minéralisation globale de l'eau [28]. Des températures élevées agissent sur la conductivité électrique par action sur la mobilité des sels [29]. Elle est généralement mesurée en microsiemens par cm ($\mu\text{S}/\text{cm}$).

Généralement, on considère que la situation est particulière ou anormale au-delà de 2000 $\mu\text{S}/\text{cm}$ et une conductivité de l'eau supérieure à 1500 $\mu\text{S}/\text{cm}$ classe l'eau comme difficilement utilisable dans les zones irriguées. Pour les usages industriels, l'interprétation des résultats doit se faire en fonction d'une analyse complète de l'eau pour le contrôle des rejets industriels, que la conductivité ne reflète qu'une minéralisation globale et que l'identification des éléments chimiques en cause est assez difficile [30].

Tableau. 2- Relation entre la minéralisation et la conductivité électrique [30].

Conductivité électrique	Taux de minéralisation
$\text{CE} < 200 \mu\text{s} / \text{cm}$	Minéralisation très faible
$100 < \text{CE} < 200 \mu\text{s} / \text{cm}$	Minéralisation faible
$200 < \text{CE} < 333 \mu\text{s} / \text{cm}$	Minéralisation moyenne
$333 < \text{CE} < 666 \mu\text{s} / \text{cm}$	Minéralisation moyenne accentuée
$666 < \text{CE} < 1000 \mu\text{s} / \text{cm}$	Minéralisation importante
$\text{CE} > 1000 \mu\text{s} / \text{cm}$	Minéralisation élevée

Du point de vue qualitatif de l'eau, on obtient le classement suivant :

Tableau. 3- Qualité de l'eau en fonction de la conductivité électrique [31].

Conductivité électrique ($\mu\text{S}/\text{cm}$)	Qualité de l'eau
50 à 400	Excellente
400 à 750	Bonne qualité
750 à 1500	Médiocre mais eau utilisable
> à 1500	Minéralisation excessive

La conductivité électrique a été mesurée à l'aide d'un conductimètre de laboratoire de type (JENWAY). L'appareil est préalablement étalonné (chaque semaine) avec une solution de référence de $84 \mu\text{S}/\text{cm}$. Les résultats sont donnés en ($\mu\text{S}/\text{cm}$).

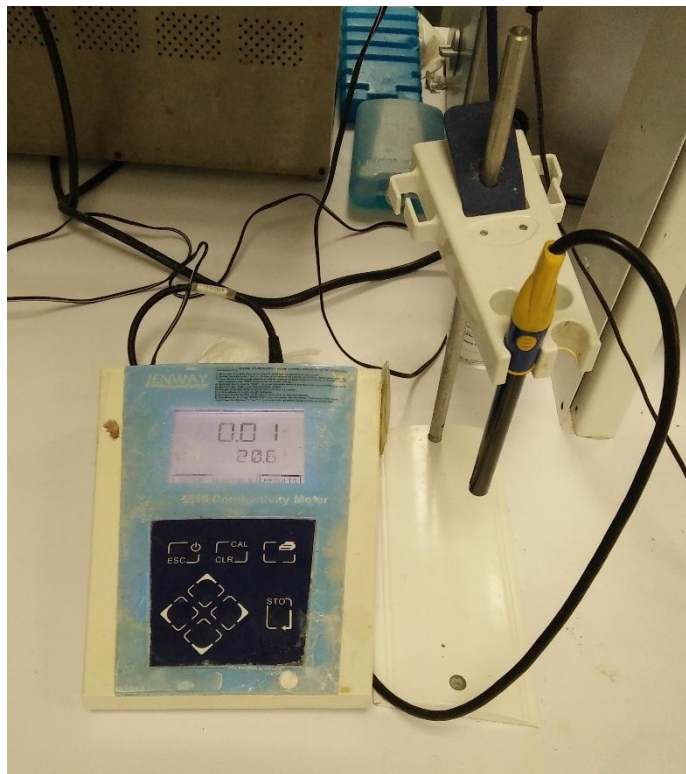


Figure. 1- Conductimètre –JENWAY-

3.1.2.2- Dosage des chlorures (Méthode de MOHR) :

Les titrages par précipitation, basé sur la formation de composés de solubilité limité, constituent une des plus anciennes techniques analytiques (milieu XIXe siècle). Les halogénures Cl^- , Br^- , I^- , excepté les fluorures, les cyanures CN^- , les thiocyanates SCN^- et quelques acides organiques forment des composés insolubles avec les ions Ag^+ . Ces composés pourront donc être dosé dans une solution par formation d'un

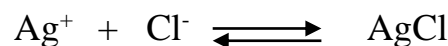
précipité avec l'ion argent. Les méthodes de titrages basées sur le nitrate d'argent sont parfois appelées méthodes argentimétriques (**Référence 18**).

La méthode suivie pour la réalisation du dosage des ions chlorures est celle de Mohr.

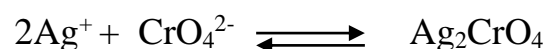
Principe de la méthode de Mohr :

Les chlorures sont dosés en milieu neutre par une solution titrée de nitrate d'argent en présence de chromate de potassium comme un indicateur coloré. La fin de la réaction est indiquée par l'apparition de la teinte rouge caractéristique du chromate d'argent.

La méthode de Mohr est un dosage direct, on précipite les ions chlorures par une solution de nitrate d'argent. Les ions chlorure précipitent sous forme d'un précipité blanc de chlorure d'argent.

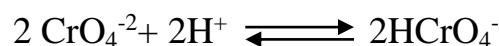


A l'équivalence, les ions chromate se combinent avec les ions d'argent pour former le chromate d'argent, de couleur rouge et de faible solubilité.

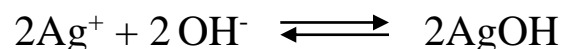


Ce dosage nécessite un milieu neutre, en effet :

- A pH acide le chromate d'argent se dissout :



- A pH basique les Ag^+ qui constituent le réactif précipitent sous forme d'hydroxyde d'argent selon :



Dans ce cas, une quantité du réactif est consommée dans la réaction précédente, ce qui conduit à des erreurs par excès [32].

Tout d'abord, pour préparer la solution de nitrate d'argent (AgNO_3) 0,025 M, une pesée de 4,2467g d' AgNO_3 est versée dans 1000 ml d'eau purifiée. 50 ml d'eau à analyser est introduite dans un erlenmeyer de 250 ml avec deux ou trois gouttes de K_2CrO_4 . La solution de nitrate d'argent est versée au moyen d'une burette jusqu'à apparition d'une teinte rougeâtre, qui doit persister 1 à 3 minutes. Soit " V_E " le volume en millilitres de nitrate d'argent titré [33].

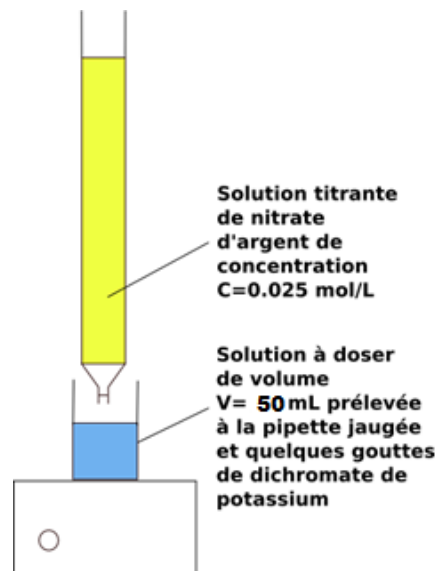


Figure. 2- Principe de dosage des chlorure (méthode de MOHR) [34].

3.1.2.3- Métaux lourds (plomb) :

On appelle métaux lourds les éléments métalliques naturels dont la masse volumique dépasse 5g/cm^3 . Ceux-ci sont présents le plus souvent dans l'environnement sous forme de traces : **mercure, plomb, cadmium, cuivre, arsenic, nickel, zinc, cobalt, manganèse**. Les plus toxiques d'entre eux sont le plomb, le cadmium et le mercure.

A titre d'exemple, la toxicité du plomb est connue depuis l'antiquité. Un métal toxique par inhalation et ingestion pour les organismes vivants (plantes, etc.), perturbe la photosynthèse et d'autres mécanismes du métabolisme. Les humains absorbent le plomb par leur alimentation notamment l'eau potable. La plupart du temps, les effets toxiques des métaux lourds concernent le système nerveux, le sang ou la moëlle osseuse. Ils sont généralement cancérigènes [35].

Tableau. 4- Caractéristiques chimiques du plomb [35].

M = 207,5 g/mol	Se dissout dans l'acide nitrique Solubilité dans l'eau (20 °C) : Insoluble
Forme : mou	
Couleur : gris terne	
Odeur : inodore	
Point de fusion : 327,5 °C	
Point d'ébullition : 1739.85 °C	
Densité (20 °C) : 11.35	

- **Méthode colorimétrique :**

Trois solutions sont préparées : solution essais, solution témoin et solution à blanc à partir d'une solution concentrée. La préparation de cette dernière consiste à rajouter à 200 ml d'eau à analyser, 0.15 ml acide nitrique 0,1M, puis le mélange est chauffé au bain-marie jusqu'à réduction du volume à 20 ml.

La solution d'essai, contient que 12 ml de la solution concentrée.

La solution témoin, est constituée de 2 ml de la solution concentrée, 10 ml de la solution 1 ppm de Pb et 0.075 ml d'acide nitrique à 0.1M

La solution à blanc, renferme 2 ml de la solution concentrée, 10 ml d'eau distillée et 0.075 ml d'acide nitrique à 0.1M.

A chaque solution, 2 ml du tampon pH 3.5 et 1.2 ml de réactif au thioacétamide sont ajoutés, puis mélangés immédiatement. L'examen des solutions est après 2min.

3.1.2.4- Nitrates :

L'ion nitrate est la forme stable de l'azote, formé par l'association d'un atome d'azote avec trois atomes d'oxygène. Sa formule chimique est NO_3^- et sa masse moléculaire est de 62 g.mol/1.

Une fois ingéré, il peut être réduit en nitrite par les bactéries présentes dans le corps, en particulier dans la bouche, mais aussi l'intestin grêle et le côlon. A partir de 25 mg/l, les nouveau-nés peuvent manquer d'oxygène parce que les nitrites issus des nitrates oxydent le fer ferreux (Fe^{2+}) de l'hémoglobine des globules rouges en fer ferrique (Fe^{3+}). La méthémoglobine qui en résulte est incapable de fixer l'oxygène [36].

De par leur forte solubilité dans l'eau, les nitrates se retrouvent souvent dans l'eau du robinet à des concentrations proches des limites autorisées. En effet, l'utilisation d'engrais azotés qui s'est fortement développée depuis 1950 conduit à une augmentation des teneurs en NO_3^- dans les eaux de surfaces et souterraines. Par conséquent, les teneurs élevées en azote des nappes se répercutent sur les eaux brutes utilisées pour la production d'eau potable [37].

Plus on consomme de nitrates dans l'eau, plus on fabrique de nitrosamines (endommagent les gènes et provoquent des cancers dans toutes les espèces animales). Les populations qui affichent des taux élevés de cancers de l'oesophage et de l'estomac sont aussi celles chez lesquelles on retrouve des taux élevés d'une nitrosamine et la N-

nitrosoproline. Plusieurs études ont trouvé que les nitrates de l'eau augmentent le risque de certains cancers - d'autres études ont conclu qu'ils n'ont pas d'influence.

L'effet principal des nitrates sur l'environnement consiste à favoriser la croissance végétale. Cet impact, qui peut apparaître bénéfique dans un premier temps, s'avère désastreux pour les écosystèmes aquatiques lorsque la prolifération végétale est poussée à l'excès. Le processus d'eutrophisation, qui correspond à un enrichissement naturel des milieux aquatiques en éléments nutritifs et à une augmentation de la productivité végétale, est alors considérablement accéléré [37].

- **Méthode colorimétrique :**

Deux solutions sont préparées. Une solution essai et une solution témoin afin d'avoir une comparaison colorimétrique.

- **Solution essai :** un tube à essai contenant 5 ml d'eau analysée a été placé dans de l'eau glacé avec 0.4 ml d'une solution de chlorure de potassium à 100g/l et 0.1 ml de solution de diphénylamine, puis goutte à goutte on a rajouté 5ml d'acide sulfurique exempt d'azote.
- **Solution témoin :** contient 4.5ml d'eau distillée, 0.5 ml de solution à 2ppm de nitrate, 0.4 ml d'une solution de chlorure de potassium à 100g/l et 0.1 ml de solution de diphénylamine.

3.1.2.5- Substance oxydable :

Les substances oxydables constituent l'essentiel de la partie biodégradable de la pollution organique rejetée. Pour les éliminer, les bactéries présentes dans le milieu utilisent l'oxygène dissous dans l'eau. Des déversements importants de matière organique peuvent entraîner des déficits notables en oxygène dissous, perturbant ainsi l'équilibre biologique d'un cours d'eau (**Référence 19**).

- **Méthode colorimétrique :**

Un mélange contenant 100 ml d'eau purifiée, 10 ml d'acide sulfurique dilué 0,01 M (H_2SO_4) et 0.1 ml de permanganate de potassium ($KMnO_4$) 0,02 M, est chauffé à ébullition pendant 5 min. Si la solution reste légèrement rose après ébullition, donc elle est conforme et le test est validé.

3.2- Analyse microbiologique :

3.2.1- Nombre de germe microbien (DGAT) :

Le dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT) est effectué selon le chapitre 2.6.12 de la pharmacopée européenne. Le dénombrement se fait sur la gélose R2A, qui permet le dénombrement des GAT contenus dans une eau traitée. Elle correspond au milieu gélosé S de la pharmacopée [38]. Le milieu R2A est composé de

La formule théorique de ce milieu pour 1000 ml d'eau purifiée est :

Extrait de levure	0,5 g
Peptone de viande (bovin ou porcin)0,5 g
Hydrolysat de caséine (bovine)0,5 g
Glucose	0,5 g
Amidon	0,5 g
Phosphate dipotassique	0,5 g
Sulfate de magnésium anhydre	0,024 g
Pyruvate de sodium	0,3 g
Agar	15 g
Ph	7,2 ± 0,2

Pseudomonas aeruginosa, est une bactérie gram négative du genre *Pseudomonas*. Germe ubiquitaire, vivant dans les sols et en milieu humide (nuages, robinets, bouchons), très résistant à de nombreux antiseptiques (résistance aux antibiotiques), fréquent au milieu hospitalier. Elle peut survivre dans de l'eau distillée ou salée, voire se développer dans certaines solutions antiseptiques ou antibiotiques [39]. Elle fait partie des germes couramment recherchés lorsque l'on procède à une analyse microbiologique d'un échantillon d'eau.

Les formes de pathologie qu'elle engendre sont diverses : infection de l'œil, des plaies (surtout brûlures et plaies opératoires), des urines (surtout après sondages), gastro-intestinales et des poumons (par exemple après bronchoscopie), des méningites d'inoculation, des septicémies comme stade terminal d'infections graves ou complication chez des malades soumis à un traitement immunodépresseur, des leucémiques, etc. Elle induit facilement des infections systémiques chez les immunodéprimés (par une chimiothérapie ou par le sida) et chez les victimes de brûlures et de fibrose kystique (mucoviscidose) [40].

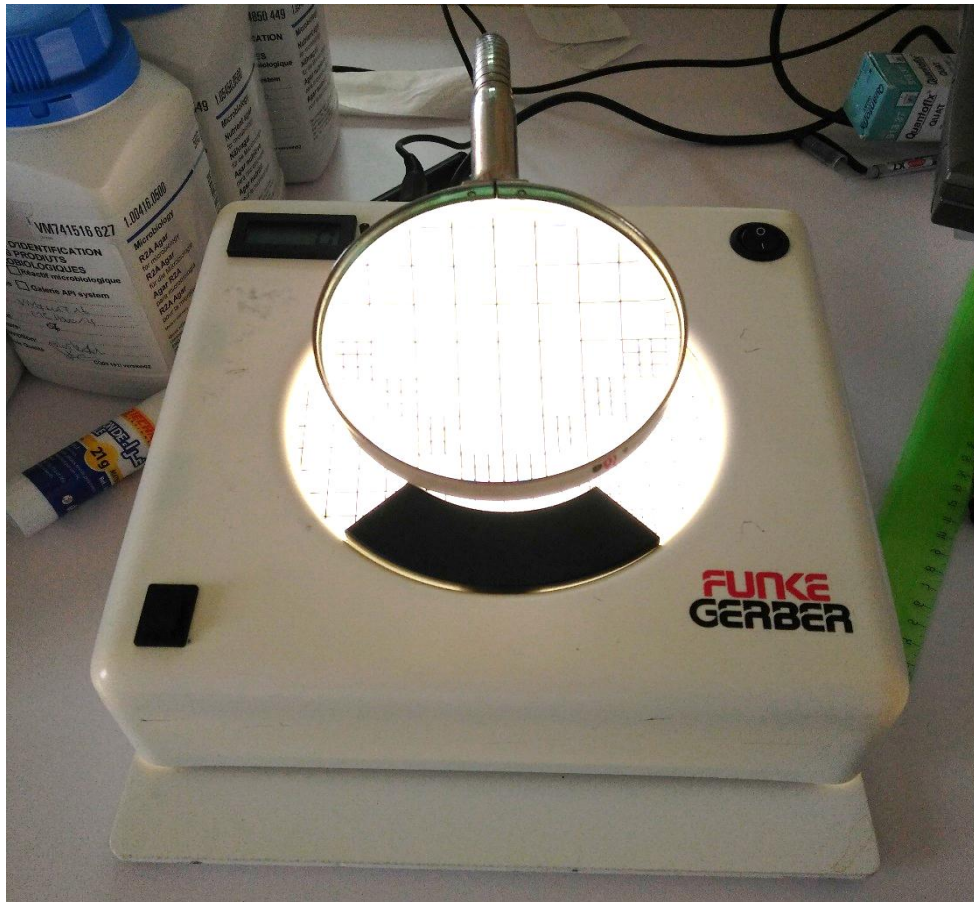


Figure. 3- Compteur Colonies -FUNKE GERBER-

Le dénombrement se fait par " filtration sur membrane ", à l'aide d'une rampe de filtration stérilisable à travers une membrane filtrante stérile en nitrate de cellulose de $0.45\mu\text{m}$ de porosité. Toute la manipulation se fait sous hotte à flux laminaire équipée d'un bec bunsen ou sur la paillasse pré d'un bec bunsen.

Il faut procéder en premier lieu à l'installation et à la stérilisation de la rampe par flambage, puis une pince est flambée à la flamme dans des conditions aseptiques. L'emballage externe du filtre a été ouvert délicatement, et retiré à l'aide d'une pince puis placé dans la rampe.

La quantité proposée par le laboratoire selon la pharmacopée européenne pour avoir des résultats lisibles et plus claires de l'analyse est de 10 ml d'eau purifiée lesquels sont versés à l'aide d'une pipette graduée avant l'ouverture du robinet de la rampe, puis l'eau a été laissée se filtrer à l'aide d'une pompe sous vide.

La récupération du filtre qui a été déposé sur le milieu R2A, est effectuée avec la pince flambée. La température d'incubation des boîtes inversées contenant le milieu et le filtre a été faite entre $30-35^{\circ}\text{C}$ pendant 5 jours, avec une lecture intermédiaire au 3^{ème} jour. Enfin, La lecture est faite à l'aide du compteur de colonies, et

l'interprétation des résultats est exprimée en unité formant colonie par 10ml (UFC/10ml) [41].

Remarques :

- L'échantillon est conforme si le résultat est : ≤ 100 UFC/ml soit ≤ 1000 UFC/10ml.
- Le seuil d'alerte est fixé au-delà de, 10 UFC/ml soit 100 UFC/10ml, si c'est le cas les responsables qualités doivent être informés et l'alerte doit être mentionnée dans le logbook.
- Le seuil d'action est fixé au-delà de 70 UFC/ml soit 700 UFC/10ml. Si c'est le cas les responsables qualités doivent être informés et le résultat doit être mentionnée dans le logbook.
- Le logbook ou le journal passerelle, qui comporte tout ce qu'il fait l'analyste comme analyse préparation des solutions, calibrage des balances, du pH mètre, etc.



Figure. 4- Rampe de filtration à trois têtes
Combisart inox avec entonnoir 100ml – Sartorius



Figure. 5- membrane de filtration

Tableau. 5- Un tableau récapitulatif des deux types de contrôles [41].

Contrôle physico-chimique :	
Caractère	
Aspect	Liquide, limpide et incolore.
Essais	
Substances oxydables	La solution reste légèrement rose
Conductivité	$\leq 4.3 \mu\text{S/cm}$ à 20°C
Métaux lourds	$\leq 0.1 \text{ ppm}$
Nitrate	$\leq 0.2 \text{ ppm}$
Contrôle microbiologique :	
Microbiologie	Nombre de germe microbien $\leq 100\text{UFC/ml}$

Chapitre *IV*

Résultats et discussion

Dans ce chapitre, nous présentons les résultats et la discussion des analyses effectuées sur l'eau purifiée ainsi que l'eau potable qui alimentent LDM pour suivre et évaluer leur qualité. Les résultats seront présentés sous forme de tableaux illustrés graphiquement.

1- Analyse physicochimique (eau potable) :

1.1- Conductivité :

Les valeurs de la conductivité électrique de tous nos échantillons d'eaux sont comprises entre 845 $\mu\text{S}/\text{Cm}$ et 1150 $\mu\text{S}/\text{Cm}$. Ces valeurs attribuent à l'eau une importante minéralisation. On peut donc conclure que les eaux prélevées ont des propriétés électriques qui sont conformes aux normes.

Tableau. 1- Mesure de la conductivité d'eau potable pendant 5 jours.

Jour de Prélèvement	Conductivité $\mu\text{S}/\text{cm}$
Jour 1	930
Jour 2	1002
Jour 3	845
Jour 4	973
Jour 5	1150

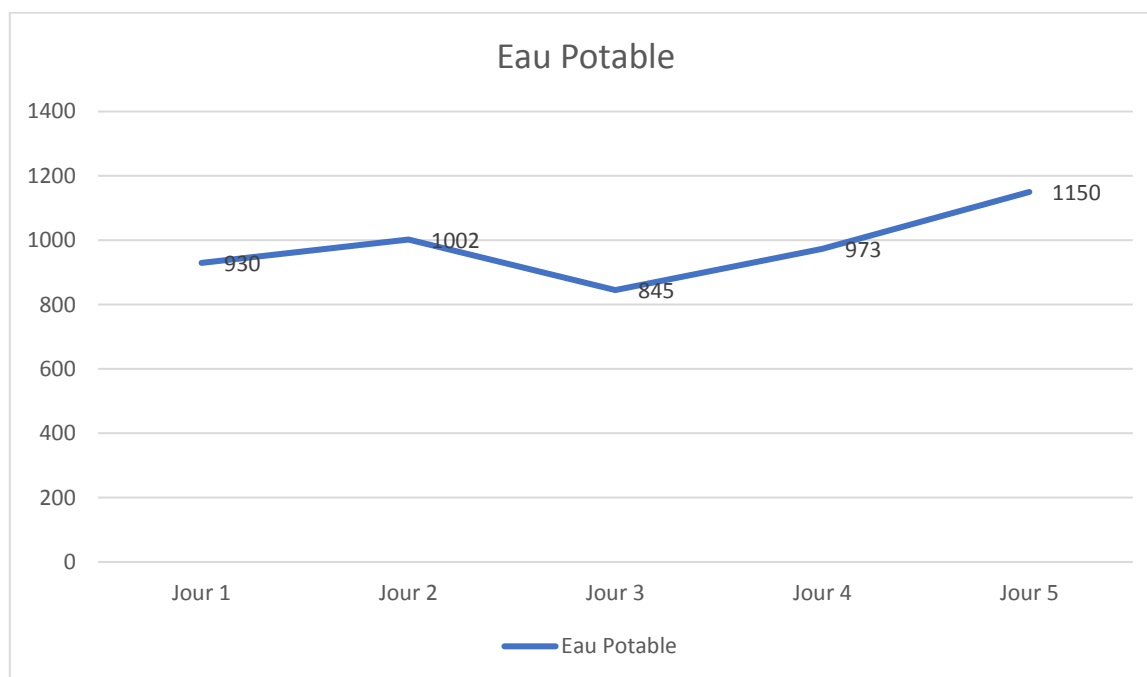


Figure. 1- Evolution quotidienne de la conductivité de l'eau potable.

1.2- Dosage des chlorures :

Les ions Ag^+ se combinent avec les ions Cl^- afin de former le précipité AgCl

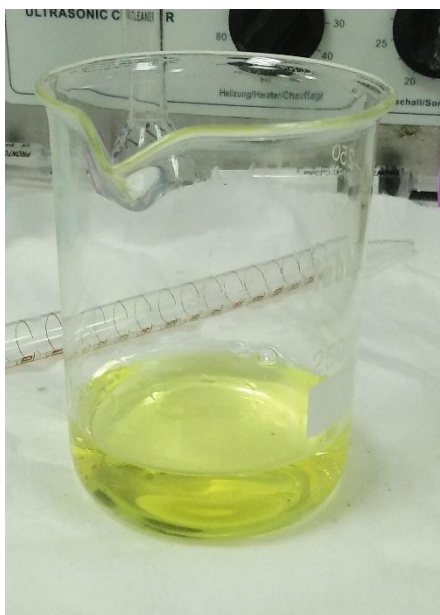
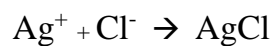


Figure. 2- Bichromate de potassium ajouté à l'eau à analyser (couleur jaune).

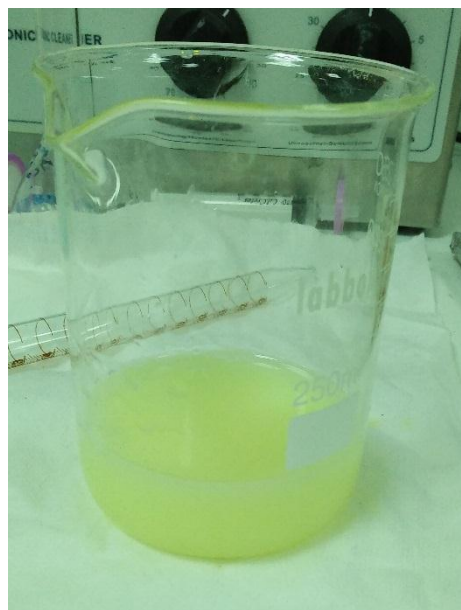


Figure. 3- Précipité blanc (AgCl).



Le précipité de couleur rouge-brique apparaît indiquant la fin du titrage.

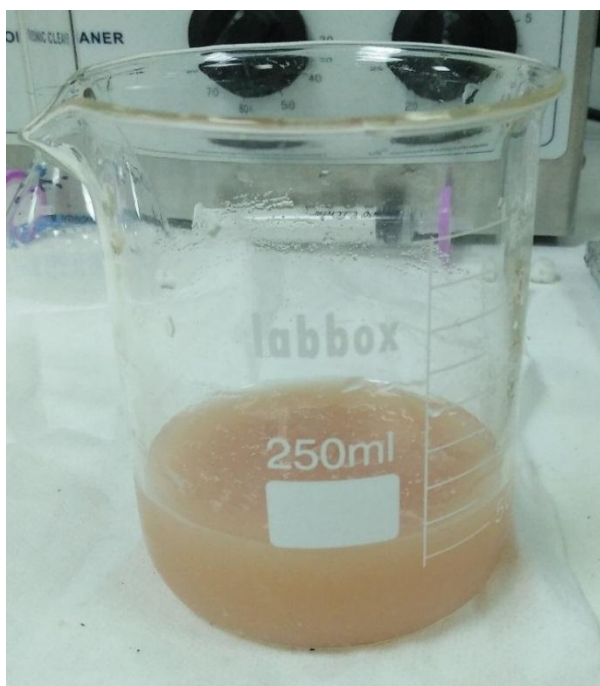
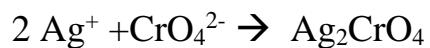


Figure. 4- Précipité rouge brique (Ag_2CrO_4).



La solubilité de l'AgCl est de $1,2 \cdot 10^{-5}$ mol/l, et celle de l'Ag₂CrO₄ est de $5,4 \cdot 10^{-4}$ mol/l, cela veut dire que l'AgCl est moins soluble que l'Ag₂CrO₄, ou bien que l'AgCl précipite avant l'Ag₂CrO₄ (phénomène de précipitation préférentielle).

- Le calcul de la concentration des chlorures en milligramme par litre ([Cl⁻] mg/l), dans l'eau potable est fait pour une prise de 50ml (V₁) par l'équation suivante :

$$[\text{Cl}^-] \text{ mg/l} = V_E \times 5 \times 3,55$$

Cependant, pour l'obtention de la concentration des Chlorures en mole par litre ([Cl⁻] mol/l), on applique :

$$C_1 V_1 = C_2 V_E \quad \rightarrow \quad C_1 = \frac{C_2 \times V_E}{V_1}$$

Où, C₁ est la [Cl⁻] mol/l, V₁ est le volume d'eau (50 ml) et V_E est le volume d'AgNO₃.

Les teneurs en chlorures de l'eau potable présentent des fluctuations. Les concentrations oscillent entre 168.62mg/l et 249.71mg/l dont le maximum est enregistré au premier jour et le minimum au deuxième jour, avec une moyenne de 214.06 mg/l. C'est valeurs sont inférieure aux normes selon l'OMS.

Tableau. 2- Résultats du dosage des chlorures par burette.

Jour de Prélèvement	[Cl ⁻] mg/l
Jour 1	249,71
Jour 2	168,62
Jour 3	189,92
Jour 4	246,72
Jour 5	210,33

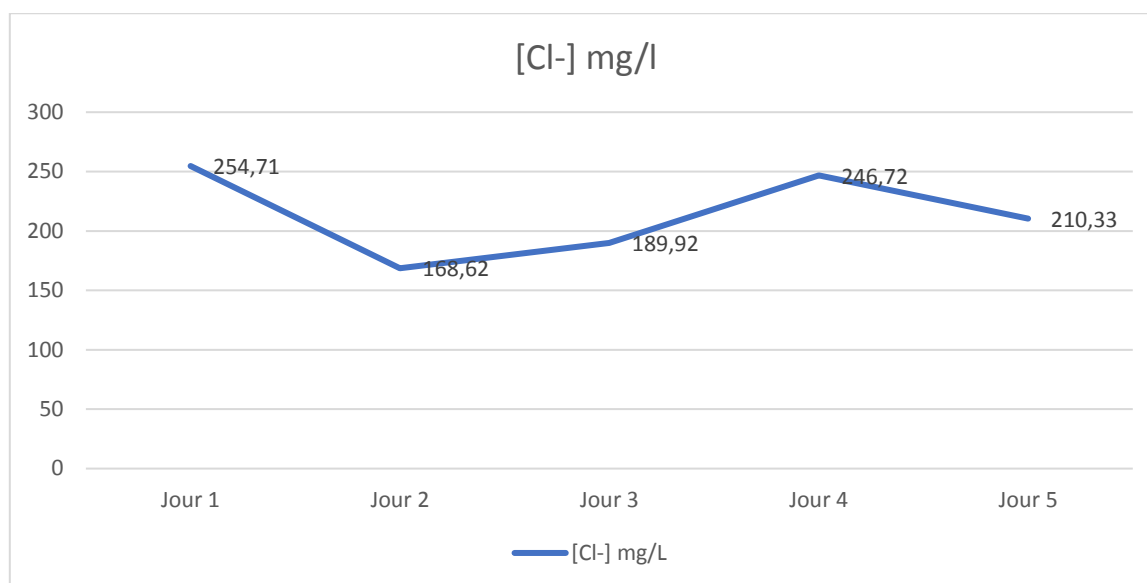


Figure. 5- Evolution quotidienne de la concentration en chlorures de l'eau potable.

1.3- Métaux lourds (plomb) :

Les résultats du tableau (3) sont non conformes par rapport au protocole proposé par la pharmacopée, ce qui explique la présence du plomb causée peut être par la tuyauterie. Mais comme notre eau est potable, la concentration du plomb est inférieure à 0,01 mg/l et donc non nocif pour l'homme.

Tableau. 3- Résultats des métaux lourds (pb)

Jour de Prélèvement	Plomb (pb)
Jour 1	Non conforme
Jour 2	Non conforme
Jour 3	Non conforme
Jour 4	Non conforme
Jour 5	Non conforme

1.4- Nitrates :

La présence des nitrates est affirmée avec la non-conformité des résultats présentés dans le tableau (4) par rapport au protocole expérimental. Mais elle reste consommable par l'être humain si elle ne dépasse pas 50 mg/l.

Tableau. 4- Résultats des nitrates

Jour de Prélèvement	Nitrates
Jour 1	Non conforme
Jour 2	Non conforme
Jour 3	Non conforme
Jour 4	Non conforme
Jour 5	Non conforme

1.5- Substances oxydables :

L'eau est conforme pour les résultats des substances oxydables.

Tableau. 5- Résultats des substances oxydables

Jour de Prélèvement	Substances oxydables
Jour 1	Conforme
Jour 2	Conforme
Jour 3	Conforme
Jour 4	Conforme
Jour 5	Conforme

2- Analyse physicochimique (eau purifiée) :

En commençant toujours par la vérification des paramètres organoleptiques à l'œil nu, dont l'eau est liquide, limpide (claire) et incolore.

2.1- Conductivité :

Les valeurs de la conductivité électrique sont présentées dans le tableau (6) et la figure (6). La conductivité électrique constitue un indicateur du degré de la minéralisation globale des eaux. Elle dépend de la concentration des ions et de la température.

Les résultats obtenus au cours de notre étude montrent que la quasi-totalité des valeurs de la conductivité présentées par les différents points de prélèvements sont inférieures à la valeur maximale recommandée ($\leq 4.3 \mu\text{S}/\text{cm}$ à 20°C) par la pharmacopée européenne, ce qui indique la pureté de notre eau.

La valeur la plus élevée est enregistrée au cinquième jours (09/03/2017) au niveau de la vanne VDM107 avec $1,42 \mu\text{S}/\text{cm}$, et la valeur la plus basse est de $0,57$

$\mu\text{S}/\text{cm}$ enregistrée au deuxième jour (06/03/2017) au niveau de la vanne VDM001, avec une moyenne de $0,716 \mu\text{S}/\text{cm}$.

Tableau 6- Résultats de la conductivité par $\mu\text{S}/\text{cm}$ d'eau purifiée pendant 5 jours.

	N° de vanne	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5
VPM	013	0.67				
	102	0.76				
	103		0.74			
VDM	001		0.57			
	002			0.77		
	003				0.77	
	004					0.87
	105			0.64		
	106				0.82	
	107					1.42

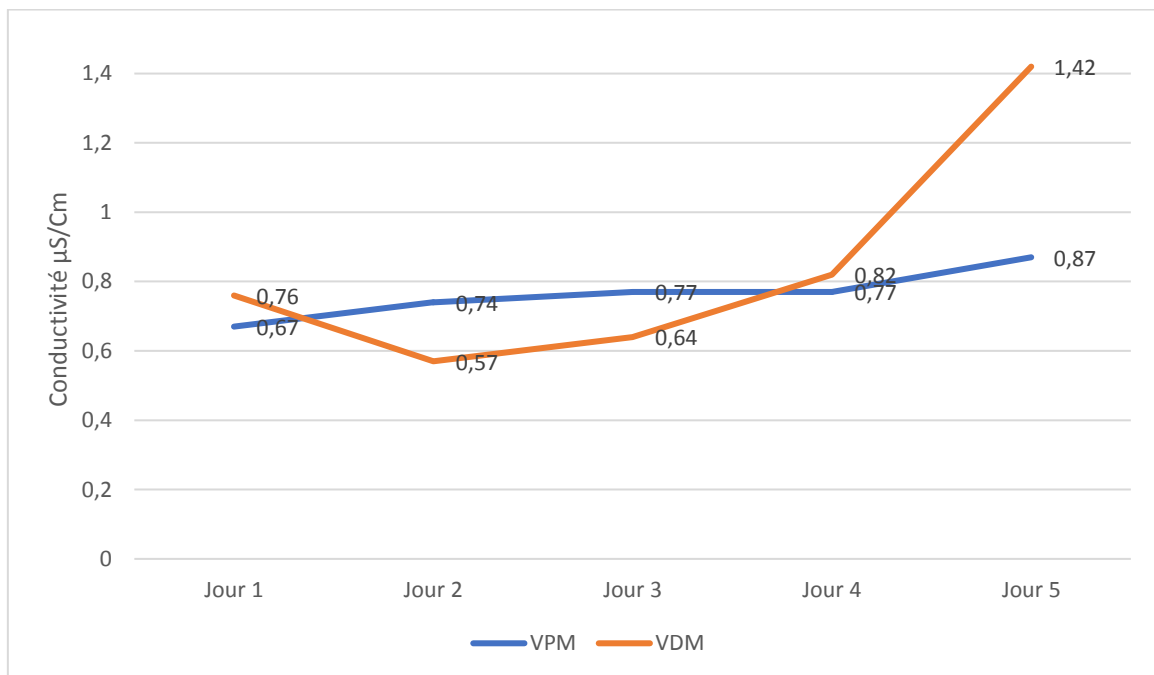


Figure. 6 -Evolution quotidienne de la Conductivité de l'eau purifiée.

2.2- Dosage des chlorures :

En toute **sincérité scientifique**, le dosage des chlorures n'est pas mentionné à la pharmacopée européenne pour l'eau purifiée, mais le test s'est fait ajouter à titre de comparaison entre l'eau purifiée et l'eau potable. Les résultats obtenus confirment nos attentes au sujet de l'absence quasi-totale des chlorures dans l'eau purifiée avec une concentration allant entre 5,325 et 3,55 mg/l.

Tableau 7- Résultats du dosage des chlorures d'eau purifiée par burette.

Jour de Prélèvement	[Cl ⁻] mg/l
Jour 1	3,55
	3,55
Jour 2	5,325
	3,55
Jour 3	5,325
	5,325
Jour 4	3,55
	5,325
Jour 5	3,55
	5,325

2.3- Métaux lourds (Plomb) :

Une coloration brune est constatée pour la solution à blanc qui est plus intense par rapport aux deux autres solutions, ceci indique la conformité de l'eau.

Tableau 8 - Résultats des métaux lourds (le plomb (Pb)), d'eau purifiée pendant 5 jours :

	N° de vanne	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5
VPM	013	Conforme				
	102	Conforme				
	103		Conforme			
VDM	001		Conforme			
	002			Conforme		
	003				Conforme	
	004					Conforme
	105			Conforme		
	106				Conforme	
	107					Conforme

2.4- Nitrates :

La coloration bleue constatée dans la solution témoin est plus intense par rapport aux deux autres solutions (prélèvement des deux vannes), alors le test est conforme.

Tableau 9 - Résultats des Nitrates (NO_3^-), d'eau purifiée pendant 5 jours.

	N° de vanne	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5
VPM	013	Conforme				
	102	Conforme				
	103		Conforme			
VDM	001		Conforme			
	002			Conforme		
	003				Conforme	
	004					Conforme
	105			Conforme		
	106					Conforme
	107					Conforme

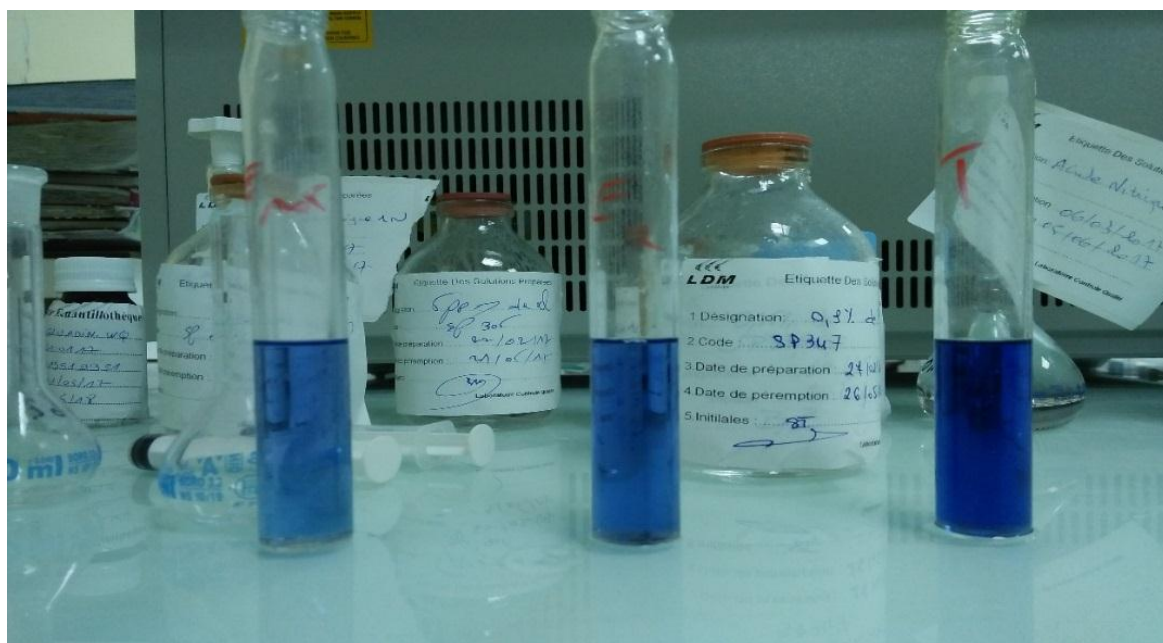


Figure. 7- Résultat du test des Nitrates.

2.5- Substances oxydables

La couleur rose légère observable dans la figure suivante, signifie que le test des substances oxydables est conforme selon la pharmacopée Européenne. La couleur est obtenue pendant toute la période des prélèvements, cela signifie le bon travail de la station de purification qui assure l'absence quasi-totale des substances oxydables.

En principe, le MnO_4^- , oxyde les substances oxydables et donne le Mn^{2+} incolore à la fin de la réaction, mais la présence de la couleur rose explique la non transformation de MnO_4^- en Mn^{2+} par conséquent, l'absence des substances oxydables.

Tableau 10 - Résultats des Substances oxydables d'eau purifiée pendant 5 jours.

	N° de vanne	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5
VPM	013	Conforme				
	102	Conforme				
	103		Conforme			
VDM	001		Conforme			
	002			Conforme		
	003				Conforme	
	004					Conforme
	105			Conforme		
	106				Conforme	
	107					Conforme



Figure. 8- couleur rose légère.

3- Analyse microbiologique (eau purifiée) :

3.1- Dénombrement des germes aérobies totaux (flore aérobie revivifiables) :

Les valeurs du DGAT sont représentés par la figure (9) et le tableau (11). Le dénombrement le plus élevé des germes est enregistré au cinquième jours (09/03/2017) avec 97 UFC\10ml, et le dénombrement le plus faible est de 02 UFC\10ml enregistré au deuxième jour (06/03/2017), avec une moyenne de 27,3 UFC\10ml.

Dans l'eau purifiée, les germes peuvent provenir des tuyaux de distributions ou d'une surveillance non rigoureuse (maintenance et régénération) des différentes machines de production d'eau purifiée qui conduit à la formation des biofilms (adhésion des microorganismes).

Au cours de cette étude, on n'a jamais affronté plus de 100 UFC\10ml (c'est le seuil d'alerte), ou plus de 700 UFC\10ml (le seuil d'action), qui nécessite un traitement instantané de la station (chimique, thermique, à l'ozone...).

Tableau 11- Résultats du DGAT par UFC/10 ml d'eau purifiée pendant 5 jours.

	N° de vanne	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5
VPM	013	09				
	102	17				
	103		39			
VDM	001		02			
	002			11		
	003				05	
	004					12
	105			11		
	106				70	
	107					97

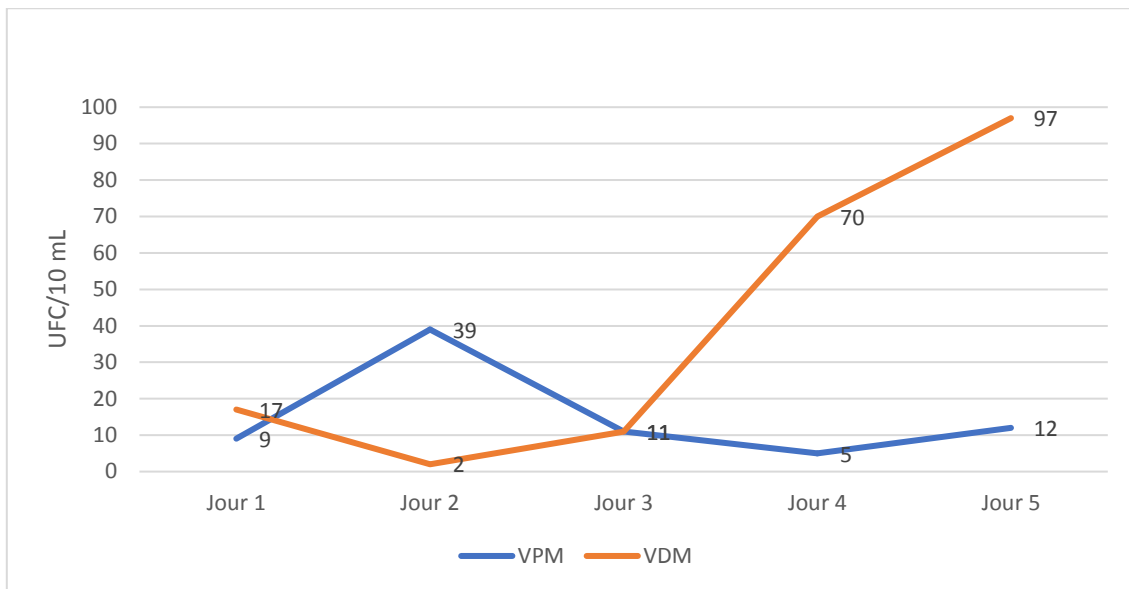


Figure. 9- Evolution quotidienne du DGAT de l'eau purifiée.

Conclusion

Conclusion

L'objectif principal de notre étude était donc de suivre l'évolution de la qualité physicochimique et microbiologique de l'eau potable qui alimente LDM et de l'eau purifiée qui entre à la production, sur une période de 46 jours à partir de 05 Mars 2017 jusqu'au 20 Avril 2017.

Les résultats des analyses sur cinq échantillons prélevés hebdomadairement ont montré la conformité des eaux potables et purifiées de l'industrie :

- Une moyenne de 980 $\mu\text{S}/\text{cm}$ pour la conductivité électrique de l'eau potable et inférieur à 1,4 $\mu\text{S}/\text{cm}$ pour l'eau purifiée qui ne dépassant pas les normes.
- Absence quasi-totale des substances oxydables, nitrates et plomb dans l'eau purifiée.

Au total, les résultats des analyses étaient conformes aux normes de la pharmacopée européenne pour l'eau purifiée. Notre étude a révélé donc que l'eau purifiée de l'industrie pharmaceutique LDM était de bonne qualité physico-chimique et microbiologique.

*Références
bibliographiques*

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

[1] SARDI Keltoum. Mémoire de projet de fin d'études pour l'obtention du diplôme de MASTER en Chimie, Option ; Contrôle de qualité. Soutenu le 25 Juin 2014, Contrôle de la qualité de l'eau de la station d'hémodialyse De l'EHU 1^{er} Novembre.

[2] RODRIGUEZ, A. 2004 dans (Lazhar Graini).

[3] Jean-Louis Chaussade, Gérard Mestrallet, Denis Marchand, Laurent Andriamirado ... Mémento technique de l'eau Dixième édition Tome 1 Dégremont suez 2005. ISBN 2-7430-0717-6.

[4] Metahri Mohammed Said. Thèse de doctorat Agronomie, Génie des procédés, élimination simultanée de la pollution azotée et phosphatée des eaux usées traitées, par des procédés mixtes. Cas de la STEP Est de la ville de Tizi-Ouzou. 2012.

[5] Yann boudier. universite toulouse iii paul sabatier faculte des sciences pharmaceutiques. these pour le diplome d'etat de docteur en pharmacie. Qualification d'un système de production et de distribution d'eau pour préparations injectables 28 mars 2014.

[6] Szewzky U, Mans W, Amann R, Schleifer K.H, Stenstrom T.A, Growth and in situ detection of a pathogenic Escherichia coli in biofilm of a heterotrophic water-bacterium by use 16S- and 23S-rRNA-directed fluorescent oligonucleotide probes. FEMS Microbiologie Ecole. 1994 ; 13 : 167-17.

[7] Bousseboua H. (2005). Elements de microbiologie. 2^{ém} edition. Campus club. Page 228.

[8] Norton C.D. et M.W. Le Chevallier (2000). A pilot study of bacteriological population changes through potable water treatment and distribution. *Appl. Environ. Microbiology.*, 66, 268-276.

[9] GUICHARD, Claude. Elément de technologie pharmaceutique. Médicale éd. Paris VI ep ; Flammarion, 1967. 239-240-253-254-260 p.

- [10] Pharmacopée Européenne.
- [11] Pharmacopée Européenne, Monographie "Eau purifiée" (01/2009 :0008).
- [12] Pharmacopée européenne, Monographie "Eau hautement purifiée" (01/2009 :1927).
- [13] LEHIR, Alain ; CHAMEIL, Jean-claude ; BROSSARD, Devis. Pharmacie galénique ; Bonne pratique de fabrication de médicament. 9eme éd. Paris ; Masson, 2009. 51-52 p. ISBN : 978_2_294_61204_6.
- [14] Pharmacopée européenne, Monographie "Eau pour préparations injectables" (01/2009 :0169).
- [15] BEUTLER, Marianne ; KROPF, Aldo ; STEINER, Samuel. Production et stockage d'eau purifiée a l'oficine (1/2). AKA éd. Suisse ; Journal suisse de pharmacie, 14/2003. 507 p.
- [16] F. Caire-Maurisier, P. Clair, production et distribution d'eau à usage pharmaceutique, application à la pharmacie centrale des armées. Médecine et armée. 2002, Vol. 30, 4.
- [17] Best water technologie for you and planet blue, la maintenance et l'exploitation des installations de production des eaux pharmaceutiques 5 et 6 juin 2013.
- [18] Dubreuil, Aurélie. Dossier "Eau pharmaceutique une matière première clé". Industrie Pharma. 07/08 2013, 73.
- [19] Aimar, Pierre, Bacchin, Patrice et Maurel, Alain. Filtration membranaire (OI, NF, UF, MFT) - Aspects théoriques : mécanismes de transfert. Techniques de l'ingénieur, Dossier J2789. 10 02 2010.
- [20] Dr. Farshid Sadeghipour, cours 2ème année master en pharmacie, introduction à la formulation pharmaceutique. Eau pour l'usage pharmaceutique. Ecole de pharmacie Genève – Lausanne (EGPL).
- [21] Godart, Hugues. Eaux de distribution - Traitements unitaires. Techniques de l'ingénieur, Dossier C5200. 10 05 2000.
- [22] Danis, Patrick. Dessalement de l'eau de mer. Techniques de l'ingénieur - Dossier J2700. 10 06 2003.

[23] Mouchet, Pierre. Traitement des eaux avant utilisation - Substances dissoutes. Techniques de l'ingénieur - Dossier G1171. 2000, pp. 1-19.

[24] Bonnes Pratiques de Fabrication 2011/8bis Ch1.1. 2011.

[25] ANSM. Bonnes Pratiques de Fabrication 2011/8bis LD15.

[26] Bonnes Pratiques de Fabrication 2011/8bis Ch1. Principe. 2011.

[27] Demande d'analyse d'eau purifiée. CQ03 015/version 05. 20/07/2015.

[28] Nisbet M et Verneaux J., 1970. Composantes chimiques des eaux courantes : discussion et proposition de classes en tant que base d'interprétation des analyses. Ann. De limnologie. Tome 6, n°2, 161-190.

[29] El Morhit M., 2009. Hydrochimie, éléments traces métalliques et incidences écotoxicologiques sur les différentes composantes d'un écosystème estuarien (Bas Lukkos). Thèse de Doctorat en Toxicologie. Université Mohammed V. Agdal, Rabat, Maroc. 260 p.

[30] Rodier J., 2009. Analyse de l'eau. Eaux naturelles. Eaux résiduaires. Eau de mer. 9ème édition. Ed. Dunod bordas, Paris. 1526 p.

[31] NALCO. 1983 Manuel de l'eau, TEC- DOC – Lavoisier, Paris

[32] Rodier J. 1978. L'analyse de l'eau. Eaux naturelles. Eaux résiduaires. Eau de mer. 6ème édition. Ed. Dunod bordas, Paris. ISBN : 2-04-010037-7 1125 p.

[33] F. MOHR. Neue massanalytische Bestimmung des chlors in Verbindungen, Année 1856, 97, 355-358.

[34] Julien Milli et Lionel Leduc, site personnel de 2 lycéens de première S au lycée Louis Armand de Mulhouse (Haut-Rhin). 2002-2003.

[35] Rapport d'information n° 261 (2000-2001) de M. Gérard MIQUEL et plusieurs de ses collègues, fait au nom de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scient. Tech., déposé le 5 avril 2001- Les effets des métaux lourds sur l'environnement et la santé.

[36] Ward MH: Workgroup Report: Drinking-Water Nitrate and Health—Recent Findings and Research Needs. *Environ Health Perspect.* 2005, 113(11): 1607–1614.

[37] Mason C. F., 1996, *Biology of freshwater pollution*. Longman, Harlow, 3ème édition, 356 pp. dans (Les nitrates : Damien BANAS et Jean-Christophe LATA Université Paris-Sud ; Laboratoire d'Ecologie, Systématique et Evolution ; UMR 8079 -CNRS/ENGREF/Univ. Paris-Sud ; Bât 362 ; F-91405 Orsay Cedex France).

[38] Delarras. C (2007). *Microbiologie pratique pour le laboratoire d'analyse ou de contrôle sanitaire, Aliments, Produits cosmétiques, Eaux, Produits pharmaceutiques*. Editions Tec & Doc-EM inter, Paris.

[39] Mans. S. Dr S. Canouet, « *Pseudomonas aeruginosa : Une histoire d'eau* », Centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales du Sud-Ouest, 27 mars 2008 (consulté le 5 novembre 2013).

[40] Cryz. S, L. Pitt, E. Furer, et R. Germanier, 1984, Role of lipopolysaccharide in virulence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect. Immun.* 44 :508-513.

[41] Protocole de contrôle matière première. Pharmacopée Européenne. 8,3 ; Fiche de spécification SC MPEX 0229/02. 2017.

- Référence 1 :** <https://fr.wikipedia.org/wiki/Eau#G.C3.A9n.C3.A9ralit.C3.A9s>
- Référence 2 :** Centre national de la recherche scientifique (CNRS).
- Référence 3 :** <http://www.economiedenergie.fr/L-eau--presentation-generale.html>
- Référence 4 :** https://fr.wikipedia.org/wiki/Cycle_de_1%27eau
- Référence 5 :** Agence de l'eau seine Normandie. L'eau sur la terre. 2004 AESN. P : 21-22.
- Référence 6 :** https://fr.wikipedia.org/wiki/Eau_de_surface.
- Référence 7 :** L'eau en Algérie/ Maghreb-monde Arabe (ouvrages édités)
- Référence 8 :** <http://www.la-cde.com/fr/espace-client/espace-sensibilisation/105-eau-oms.html>.
- Référence 9 :** <http://www.lenntech.fr/applications/potable/eau-potable.htm>
- Référence 10 :** <http://www.lenntech.fr/applications/potable/normes/normes-oms-eau-potable.htm>.
- Référence 11 :** Eurotherm, fourniture des produits éprouvés et de solutions clé en main dans le domaine du contrôle et de l'automatisation des procédés de fabrication.
- Référence 12 :** École des mines Saint-Etienne
- Référence 13 :** https://fr.wikipedia.org/wiki/Assurance_qualit%C3%A9
- Référence 14 :** <https://www.optimum.ch/nos-services/conseil-en-systemes-de-management/bpf-gmp/>
- Référence 15 :** https://fr.wikipedia.org/wiki/Autorisation_de_mise_sur_le_march%C3%A9
- Référence 16 :** https://fr.wikipedia.org/wiki/Assurance_qualit%C3%A9
- Référence 17 :** <https://www.iso.org/fr/home.html>
- Référence 18 :** Université de Genève. Pharmacie 1ere année 2003-2004 Travaux pratiques de chimie analytique, Argentimétrie Dosage des chlorures dans le sérum physiologique.
- Référence 19 :** Etablissement technique du ministère de l'environnement durable, France. Agence de l'eau Adour-Garonne.

Nom et Prénom : Mr. BELDI MOHAMED
LAMINE

Date de soutenance : 11/09/2017

Thème : Contrôle de l'eau à usage pharmaceutique

Résumé : L'eau est un élément naturel indispensable à la vie. C'est une richesse nécessaire à toute activité humaine, et constitue le patrimoine d'une nation. L'objectif principal de cette présente étude est d'évaluer la qualité physicochimique de l'eau potable alimentant le groupe pharmaceutique LDM provenant du SEACO, ainsi que la qualité physicochimique et microbiologique de l'eau purifiée produite par l'industrie elle-même à partir de la même eau potable mentionnée ci-dessus.

Dans la présente étude, un échantillonnage de l'eau purifiée en mois de Mars et de l'eau potable en mois d'Avril a été prélevé quotidiennement pendant 5 jours successifs.

Les résultats obtenus, montrent que les eaux de consommations sont caractérisées par une importante minéralisation et des teneurs très faibles en nitrates et en plomb. L'eau potable ne contient pas de substance oxydable.

L'eau purifiée se caractérise par une conductivité électrique très faible, l'absence quasi-totale des nitrates, du plomb et des substances oxydables.

Concernant l'analyse microbiologique, le dénombrement des germes totaux aérobies n'a jamais dépassé le seuil d'alerte lequel est 100 UFC/10ml.

Enfin, l'étude a révélé que l'eau purifiée chez LDM était de bonne qualité physico-chimique et microbiologique. Toutefois, cette qualité reste liée au bon déroulement de la station de purification.

Mot clés : Eau potable, eau purifiée, qualité, LDM, microbiologique, physicochimique.

Laboratoire : Contrôle qualité pharmaceutique " LDM "

Président de jury : Mr. KACEM CHAOUCHE N

Rapporteur : Mme AZZOUZ Sarah

Examinatrice : Mme NEMOUCHI Sara

Responsable de stage : Mme BENCHAIB Ferial

Prof. Univ. Constantine 1.

Dr. Univ. Constantine 1.

Dr. Univ. Constantine 1

Chef laboratoire Contrôle qualité