



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique Et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche
Scientifique



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

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie Appliquée

قسم : بيولوجيا تطبيقية

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biotechnologies

Spécialité : Contrôle Qualité

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Validation et contrôle de la qualité de l'eau purifiée

Présenté par : BENZOUAI Doria
MAHCENE Sara

Le : 13/06/2024

Jury d'évaluation :

Président : AZZOUZ Sarah (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Encadrant : MOSBAH Asma (Professeur - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Examineur: LATRECHE Asma (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Année universitaire
2023 - 2024

REMERCIEMENTS

Dieu a vous nos remerciements infinis.

Tous nos remerciements et gratitude vont envers Mme MOSBAH Asma , Professeur à l'université des Frères Mentouri Constantine 1 pour ses précieuses orientations qui nous ont permis de surpasser les obstacles qu'on a pu trouver au cours de notre rédaction, ainsi qu'à sa perspicacité dans le but d'obtenir un mémoire parfait.

Un remerciement particulier au professeur AZZOUZ Sarah qui a accepté de présider le jury , mais qui a également été une professeure inspirante et influente au cours de notre cursus.

A Mme LATRECH Asma , on vous remercie pour avoir accepté d'examiner dans le but d'améliorer ce modeste travail.

On remercie également Mme BENCHAIIB Feriel, manager chef du laboratoire contrôle qualité, pour sa collaboration en nous fournissant des données précises sur le contrôle qualité, et en nous guidant dans la rédaction de notre mémoire.

Ainsi que toute l'équipe du laboratoire contrôle et qualité et le service de maintenance de la station de purification de l'eau de l'industrie LDM, sans vous ce travail ne verrait pas le jour.

DÉDICACES

Je commence tout d'abord par rendre grâce à Dieu pour la patience, la compétence et le courage qu'il m'a donnés pour arriver à ce stade.

À mon père, Abd El Hak,

Je vous adresse mes plus sincères remerciements pour votre patience, votre amour et votre soutien tout au long de ce parcours. Que Dieu vous accorde santé, bonheur et une longue vie.

À ma chère Maman Nadia,

Je vous remercie du fond du cœur pour tout l'amour, les sacrifices et le soutien que vous m'avez offerts tout au long de ma vie. Vous avez été mon guide dans mon parcours d'étude. Vos conseils avisés, votre tendresse infinie et votre patience ont façonné la personne que je suis aujourd'hui.

À ma chère sœur, Batoul,

Merci d'avoir été une sœur extraordinaire, toujours présente pour moi, même dans les moments les plus difficiles. Votre force, votre gentillesse et votre amour m'ont toujours inspiré. Je vous aime profondément et je suis tellement reconnaissant de vous avoir dans ma vie. Je vous souhaite tout le succès et le bonheur que vous méritez.

À mon binôme, Doria,

Je tiens à exprimer ma gratitude pour notre collaboration fructueuse. Travailler avec vous a été une expérience enrichissante et plaisante. Votre compétence et votre esprit d'équipe ont été exemplaires. Merci pour votre soutien. Ensemble, nous avons surmonté de nombreux défis, et je garderai toujours de bons souvenirs de notre partenariat. Je vous souhaite tout le succès et le bonheur que vous méritez, et j'espère que nos chemins se croiseront à nouveau à l'avenir.

À toute ma famille, à tous mes amis, et à tous mes collègues,

Je vous adresse mes remerciements les plus sincères pour votre soutien continu et votre encouragement. Votre présence a été précieuse tout au long de ce parcours.

DÉDICACE

La patience est la plus héroïque des vertus.

Dieu, à vous on est reconnaissants.

Pour la science que vous nous avez donné, pour le savoir que vous nous avez fait don.

Pour les innombrables moments de bonheur et pour les plaisirs que vous nous avez octroyés.

À ma petite famille, source d'infini encouragements.

À mes parents, à ma sœur, trois personnes sans lesquelles je ne serai parmi vous, eux qui m'ont témoigné leur infini confiance tout au long de mon parcours, eux qui m'ont inculqué l'importance du savoir et le sens du devoir et qu'une pincée de connaissance peut faire la différence. Eux qui m'ont transmis une sagesse que je tâcherai de mettre en œuvre pour améliorer d'un degré ce bas monde.

Mes remerciements sont d'une sincérité infinie, et d'une gratitude immense, sans vous je ne serai la personne que je suis.

À ma partenaire de crime, Sara

À cette personne incroyable, tolérante, sage que tu es.

À cette jeune femme merveilleuse et fabuleuse que le bon Dieu m'a mis sur son chemin.

Tu as cru en moi dès notre première rencontre.

Ne pas te décevoir a été ma priorité tout au long de cette année.

Je serai à jamais reconnaissante envers toi pour m'avoir donné cette opportunité enrichissante et extraordinaire.

Merci de m'avoir accueilli à bras grands ouverts sans te soucier de rien.

À mes amis, qui ont joué l'un des rôles les plus importants de ma vie "être simplement mais plainement mes amis".

Je vous remercierai jamais assez

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES ABREVIATIONS

INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE 1 Aperçu Bibliographique.....	2
1. Généralités sur l'eau propre à la consommation humaine.....	2
1.1 Structure de base de l'eau.....	2
1.2 Propriétés physico-chimiques de l'eau.....	3
1.2.1 Une molécule à trois états.....	3
1.2.2 Pouvoir de fusion et d'ébullition.....	4
1.2.3 Pouvoir solvant de l'eau.....	5
1.2.4 Autres critères physique.....	5
1.3 Eau potable.....	7
1.3.1 Caractéristiques d'une eau potable.....	7
1.3.1.1 Caractéristiques organoleptiques.....	7
1.3.1.1.1 Couleur.....	8
1.3.1.1.2 Goût et Odeur.....	8
1.3.1.1.3 Turbidité.....	8
1.3.1.2 Caractéristiques physico-chimiques.....	9
1.3.1.2.1 Potentiel d'hydrogène pH.....	9
1.3.1.2.2 Conductivité.....	9
1.3.1.2.3 Alcalinité.....	9
1.3.1.2.4 Dureté.....	10
1.3.1.3 Caractéristiques microbiologiques.....	11
2. Eaux inscrites dans les différentes monographies mondiales.....	12
2.1 Eau purifiée (EP).....	12
2.1.1 Eau purifiée en vrac (EPv).....	12
2.1.2 Eau purifiée conditionnée en récipients (EPc).....	13
2.2 Eau distillée	13
2.3 Eau hautement purifiée (EHP)	13
2.4 Eau pour préparations injectables (EPPI)	13
2.4.1 Eau pour préparations injectables en vrac	13
2.4.2 Eau stérilisée pour préparations injectables	14
CHAPITRE 2 Validation et Traitement de l'eau.....	16
1. Validation du système de production de l'eau purifiée.....	16
1.1 Définition et approches de la validation.....	17
1.2 Types de validation.....	17
1.2.1 Validation prospective.....	17
1.2.2 Revalidation.....	18
1.2.3 Validation rétrospective:.....	18

1.2.4 Validation simultanée.....	19
1.3 Etapes de la validation du système de production d'eau purifiée.....	19
1.3.1 Qualification de la conception (QC).....	19
1.3.2 Qualification de l'installation (QI).....	20
1.3.3 Qualification opérationnelle (QO).....	20
1.3.4 Qualification des performances (QP).....	20
1.3.4.1 Phase 1: phase expérimentale.....	21
1.3.4.2 Phase 2.....	21
1.3.4.3 Phase 3 (vérification du contrôle à long terme).....	21
1.4 Évaluation des risques.....	22
2. Traitement de l'eau en industrie pharmaceutique.....	23
2.1 Prétraitement de l'eau.....	23
2.1.1 Filtration.....	24
2.1.2 Adoucissement.....	25
2.1.3 Déminéralisation.....	27
2.1.4 Électrodéionisation (EDI).....	27
2.1.5 Différence entre l'EDI et la déminéralisation.....	28
2.2 Traitement de l'eau.....	28
2.2.1 Distillation.....	28
2.2.1.1 Distillation par simple effet:.....	29
2.2.1.2 Distillation par double effet:.....	30
2.2.1.3 Distillation par thermo compression:.....	30
2.2.2 Osmose inverse.....	31
2.2.3 Traitement par rayonnement ultraviolet (UV).....	32
CHAPITRE 3 Matériel et Méthodes.....	34
1. Présentation LDM.....	34
1.1 Informations générales.....	34
1.1.1 Coordonnées de l'entreprise.....	34
1.1.2 Aperçu sur l'historique de l'entreprise.....	35
1.1.3 Activités de fabrication de produits pharmaceutiques autorisées et réalisées sur le site.....	35
2. Eau purifiée chez LDM.....	37
2.1 Validation de la station de purification d'eau.....	37
2.2 Principe de fonctionnement de la station d'eau chez LDM.....	39
2.2.1 Prétraitement.....	39
2.2.1.1 Filtration initiale.....	39
2.2.1.2 Adoucissement.....	40
2.2.1.3 Stockage.....	41
2.2.1.4 Echangeur de température.....	41
2.2.1.5 Filtration au charbon actif.....	42
2.2.2 Traitement.....	42

2.2.2.1 Filtration fine.....	42
2.2.2.2 Électrodéionisation.....	43
2.2.2.3 Désinfection par UV.....	43
2.2.2.4 Sanitisation thermique.....	43
2.2.2.5 Sanitisation chimique.....	44
2.2.2.6 Filtration bactérienne.....	45
2.4 Programme de prélèvement.....	45
2.3 Méthode de prélèvement de l'eau purifiée.....	48
3. Analyses physico-chimiques et microbiologiques de l'eau purifiée.....	50
3.1 Analyses physico-chimiques.....	50
3.1.1 Caractères organoleptique.....	50
3.1.2 Substances oxydables.....	50
3.1.3 Conductivité.....	51
3.1.4 Nitrates.....	53
3.1.5 Métaux lourds.....	53
3.2 Analyses microbiologiques.....	55
3.2.1 Dénombrement des germes aérobie totaux (DGAT).....	56
3.2.2 Recherche spécifique (bactéries gramme négative et entérobactérie)...	57
CHAPITRE 4 Résultats et Discussion.....	62
1.1 Caractères organoleptiques.....	63
1.2 Substances oxydables.....	63
1.3 Conductivité.....	65
1.4 Nitrates.....	67
1.5 Métaux lourds:.....	68
2. Analyses microbiologiques:.....	69
CONCLUSION.....	78
RÉSUMÉS.....	79
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	82
ANNEXES.....	83

LISTE DES FIGURES

Fig.1	Structure chimique de la molécule d'eau : représentation de Lewis et structure en 3D	02
Fig.2	Structure spatiale de la molécule d'eau	03
Fig.3	Diagramme des états de l'eau selon la pression et la température.	04
Fig.4	Station de production d'eau purifiée	16
Fig.5	Cycle de vie de la validation du système d'eau	22
Fig.6	Principe de la filtration de l'eau brute pour la transformer en eau trait	25
Fig.7	Fonctionnement d'un adoucisseur d'eau	26
Fig.8	Déminéralisateur	27
Fig.9	Distillateur à simple effet	29
Fig.10	Distillateur à double effet	30
Fig.11	Distillateur à thermocompression	30
Fig.12	Principe de l'osmose inverse	32
Fig.13	Transfert de l'eau de la solution la moins concentrée vers la solution plus concentrée	32
Fig.14	Osmoseur industriel	32
Fig.15	Principe de la désinfection par une lampe UV	33
Fig.16	Logo représentatif de l'industrie pharmaceutique LDM	34
Fig.17	Carte représentative du site géographique de l'industrie pharmaceutique LDM	34
Fig.18	Différents protagonistes de la mise en œuvre de la validation chez LDM.	38
Fig.19	La qualification de performance chez LDM et ses trois phases.	39
Fig.20	Filtre initial de 5 microns	40
Fig.21	Adoucisseurs dans la station d'eau chez LDM	40
Fig.22	Réservoir d'eau	41
Fig.23	Échangeur de chaleur	41
Fig.24	Installation du pré-traitement dans la station d'eau purifiée chez LDI	43

Fig.25	Désinfection par lampe UV	43
Fig.26	Réservoir sanitisation chimique	45
Fig.27	Désinfection la vanne par l'alcool	49
Fig.28	Purger la vanne pour éliminer l'eau stagnants	50
Fig.29	Prélèvement dans des flacons stériles	50
Fig.30	Conductimètre	52
Fig.31	Rampe de filtration sur membrane de 6 postes (100ml)	59
Fig.32	Stérilisation de pince et préparation des filtres.	59
Fig.33	Déplacement des filtres dans les milieux de culture	60
Fig.34	Pompe sous vide	60
Fig.35	Incubation des boîtes contenant le milieu et le filtre à 33°C pendant 5 jours.	60
Fig.36	Les différentes solutions nécessaires pour l'analyse des substances oxydables (Échantillon d'eau purifiée R13, H ₂ SO ₄ , KMnO ₄)	64
Fig. 37	Mélange des solutions et ajout du KMnO ₄ à la solution	64
Fig. 38	Obtention d'une couleur rose clair moins intense que celle de la solution témoin.	64
Fig. 39	Courbe d'évolution de la conductivité du système de production et de distribution d'eau purifiée de la nouvelle station en cours de validation	66
Fig. 40	Courbe d'évolution de la conductivité du système de production et de distribution d'eau purifiée de l'ancienne station.	67
Fig.41	Préparation des solutions à utilisés dans la détection des nitrates	68
Fig.42	Résultats du test des nitrates dans un des échantillons prélevés	68
Fig.43	Résultats du test des métaux lourds dans un des échantillons prélevés	69
Fig.44	Membrane filtrante de l'EP après incubation.	69
Fig.45	Évaluation quotidienne par histogramme DGAT sur EP (station routine).	71
Fig.46	Membrane filtrante de l'EP après incubation sur le point critique dans la station routine.	71
Fig.47	Évaluation quotidienne par histogramme DGAT sur EP (station de validation).	74

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 01	Points de fusion et d'ébullition de différentes molécules	05
Tableau 02	Propriétés chimiques de l'eau et leur importance	06
Tableau 03	Propriétés physiques de l'eau et leur importance	06
Tableau 04	Paramètres organoleptiques et leurs normes nationales	09
Tableau 05	Paramètres physico-chimiques et leurs normes nationales	10
Tableau 06	Comparatif des normes des paramètres chimiques de l'eau consommation humaine selon le journal officiel Algérie et l'OMS	11
Tableau 07	Normes microbiologiques de l'eau potable selon le journal officiel (Algérie)	12
Tableau 08	Normes internationales des différents types d'eau à usage pharmaceutique	14
Tableau 09	Différents usages des eaux pharmaceutiques	15
Tableau 10	Coordonnées du groupe LDM	35
Tableau 11	Différentes spécialités fabriquées par LDM et leur classe pharmacologique	36
Tableau 12	Point de prélèvement de la phase 3 de la nouvelle station d'eau purifiée	46
Tableau 13	Point de prélèvement de la station d'eau purifiée en cours d'utilisation (station déjà validée auparavant)	47
Tableau 14	Programme abdominal des prélèvements des points de la phase 3 de l'eau purifiée de la semaine du 21 avril au 25 avril 2024	48
Tableau 15	Programme abdominal des prélèvements des points de la station de l'eau purifiée en cours d'utilisation de la semaine du 21 avril au 25 avril 2024	48
Tableau 16	Recommandation de la Ph.Eur et l'USP conductivité -température -PH	52
Tableau 17	Résultats des prélèvements des points de la nouvelle station de l'eau purifiée en cours de validation de la semaine du 21 avril au 25 avril 2024.	65
Tableau 18	Résultats des prélèvements des points de la station l'eau purifiée en cours d'utilisation 21 avril au 25 avril 2024.	66
Tableau 19	Résultats des analyses microbiologiques d'EP pendant 5 jours sur les DG	70
Tableau 20	Résultats de l'analyse microbiologique du point critique (point de retour)	72
Tableau 21	Résultats de la recherche des DGAT dans les prélèvements effectués à partir de la station d'eau purifiée en cours de validation	73

LISTE DES ABREVIATIONS

OMS	Organisation mondiale de la santé
GMP	BPF Good manufacturing practices : Bonnes pratiques de fabrication
USP	United states pharmacopeia
Ph.EU	Pharmacopée européenne
Ph.JP	Pharmacopée japonaise
BP	Pharmacopée Britannique
LNCPP	Laboratoire Nationale de Contrôle des produits pharmaceutiques
WTT	Station de purification d'eau WTT (Water treatment Technologies)
EP	Eau purifiée
EHP	Eau hautement purifiée
EPPI	Eau pour préparation injectable
BP	Pharmacopée Britannique
GTA	Germes aérobie totaux
DGAT	Dénombrement des germes aérobie totaux
°C	Degré Celsius.
ND	Non définis.
UFC	Unité formant colonie
µS/cm	Micro siemens par centimètre (unité de la conductivité électrique)
EPc	Eau purifiée conditionnée
EPv	Eau purifiée en vrac
EDI	électrodéionisation
MCA	La gélose MacConkey
UV	Ultraviolet lumière
LCQ	Laboratoire contrôle qualité
QC	Qualification de la conception
QI	Qualification des installations
QO	Qualification opérationnelle
QP	Qualification des performances

INTRODUCTION

INTRODUCTION

“L'eau est l'organe du monde” a écrit Gaston Bachelard, une molécule peu ordinaire qui a intrigué de nombreux chercheurs. Il s'agit certainement de la seule molécule de cette taille, aussi simple en apparence que sa formule (H_2O) le laisse supposer, à combiner autant de propriétés aussi particulières.

Du fait de sa singularité, l'eau est devenue un élément incontournable dans de nombreuses industries, notamment l'industrie du médicament. Elle peut être présentée comme excipient ou utilisée comme matière première pour la reconstitution des produits, pendant la synthèse, pendant la production du produit fini ou comme agent de nettoyage pour le rinçage des cuves, des équipements, des matériaux d'emballage primaire, etc.

De l'eau potable jusqu'à l'eau purifiée, un traitement est exigé, car l'eau est toujours sujette à la contamination microbienne et à la création d'un mélange avec les endotoxines, les nitrates et les métaux lourds[1] et différents autres contaminants. Ainsi, toute opération peut avoir un effet sur la qualité de l'eau purifiée, ce qui peut entraîner une modification des valeurs physico-chimiques et microbiologiques, une augmentation de la conductivité ou encore une augmentation de la masse microbienne[1]. Cependant, sa qualité peut avoir un impact direct et significatif sur la qualité, l'efficacité des produits dont elle est l'un des leurs composants, mais aussi sur la sécurité des patients de ce qu'en suit. Par conséquent, il est essentiel de s'assurer que l'eau utilisée dans la fabrication pharmaceutique répond aux normes requises.

De ce fait, l'importance de l'eau purifiée a poussé les experts à mettre en œuvre des protocoles de validation et de qualification qui constituent des textes explicatifs, des lignes directrices et normes documentées, un référentiel opposable régulièrement mis à jour.

Notre travail documentée ci dessous, réalisé au sein de l'industrie pharmaceutique de LDM Constantine, a comme objectif l'étude des différentes étapes pour générer une eau purifiée de qualité prête à l'emploi, et ses analyses physico-chimiques et microbiologiques qui valident sa conformité. Le travail est composé de quatre chapitres, un aperçu général sur l'eau à consommation humaine, la validation et le traitement d'eau, matériels et méthodes et enfin les résultats obtenus au laboratoire et leur discussion.

CHAPITRE 1

Aperçu Bibliographique

1. Généralités sur l'eau propre à la consommation humaine

L'eau est un solvant quasi universel, capable de dissoudre un très grand nombre de composés. L'eau est la substance la plus répandue et la matière de départ dans la fabrication et la formulation de nombreux produits pharmaceutiques[2]. Elle est donc employée par de multiples industries pour laver, rincer, tremper, dissoudre. C'est dans des solutions aqueuses que sont réalisées beaucoup de réactions chimiques permettant de blanchir, colorer, extraire, séparer, synthétiser ou coller[3].

Elle a des propriétés chimiques uniques du fait de sa polarité et de ses liaisons hydrogène. Cela signifie qu'elle est capable de dissoudre, absorber, ou suspendre de nombreux composés. Cela inclut des contaminants pouvant représenter un danger en eux-mêmes ou par réaction avec les substances utilisées, et donc pouvant entraîner des risques pour la santé[2].

1.1 Structure de base de l'eau

L'eau est constituée de molécules formées de deux atomes d'hydrogène et d'un atome d'oxygène (H_2O) (figure 1).

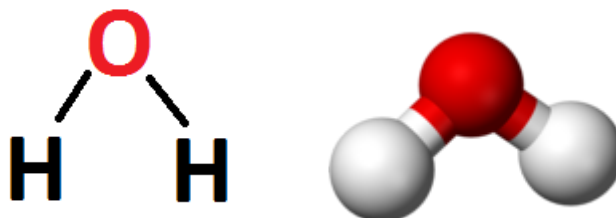


Figure 01: Structure chimique de la molécule d'eau : représentation de Lewis et la structure en 3D.

La liaison hydrogène est une conséquence de la structure moléculaire de base de l'eau. L'angle entre les deux liaisons O-H (105°) dans l'eau est supérieur aux 90° attendus pour des orbitales p perpendiculaires (figure 1). Cela est dû à la répulsion entre les atomes d'hydrogène et indique qu'il y a une certaine hybridation des orbitales "s" et "p" dans l'enveloppe électronique de l'atome d'oxygène. Les quatre électrons de valence restants de l'oxygène occupent deux orbitales opposées aux atomes d'hydrogène dans un arrangement cubique déformé[4].

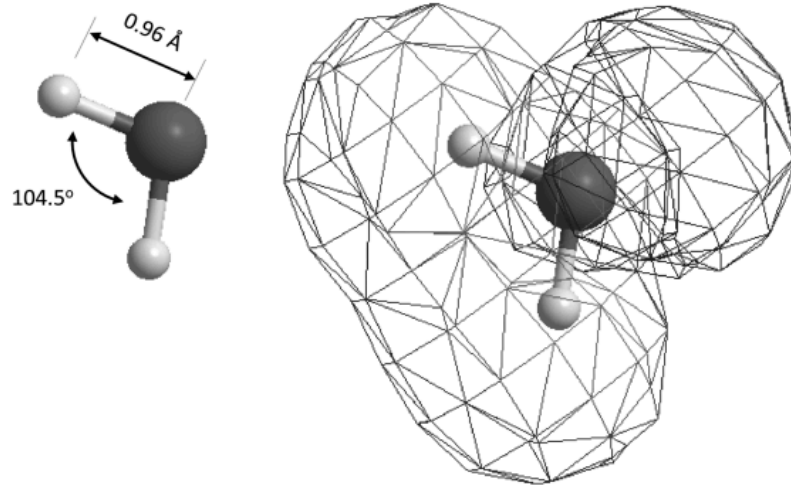


Figure 2: Structure spatiale de la molécule d'eau [4].

L'angle et la longueur des liaisons H-O dans la molécule H₂O (figure 2) entraînent une polarité élevée de la molécule, les atomes d'hydrogène se trouvant du côté gauche et la paire d'électrons d'hydrogène non partagés se trouvant du côté droit. Cela explique le grand moment dipolaire de la molécule. Les paires d'électrons attirent les atomes d'hydrogène des molécules d'eau adjacentes et forment des liaisons hydrogène d'une longueur de 1,74 angström (Å ; mesurée dans la glace par diffraction des rayons X), ce qui conduit à la structure tridimensionnelle que l'on trouve dans la glace et l'eau liquide[4].

1.2 Propriétés physico-chimiques de l'eau

Nous nous concentrerons ici sur les propriétés de l'eau elle-même, et montrerons comment cette structure conduit aux structures macroscopiques de l'eau liquide[4].

1.2.1 Une molécule à trois états

L'eau est le seul composé naturel qui existe sous forme solide, liquide et gazeuse démontré dans la figure 3 .

L'état gazeux correspond exactement à la formule H₂O et en particulier au modèle angulaire[5].

L'eau à l'état liquide à des températures oscillant entre 0° et 100° C 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.

L'état solide (glace), où la température est inférieure ou égale à 0°C. 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

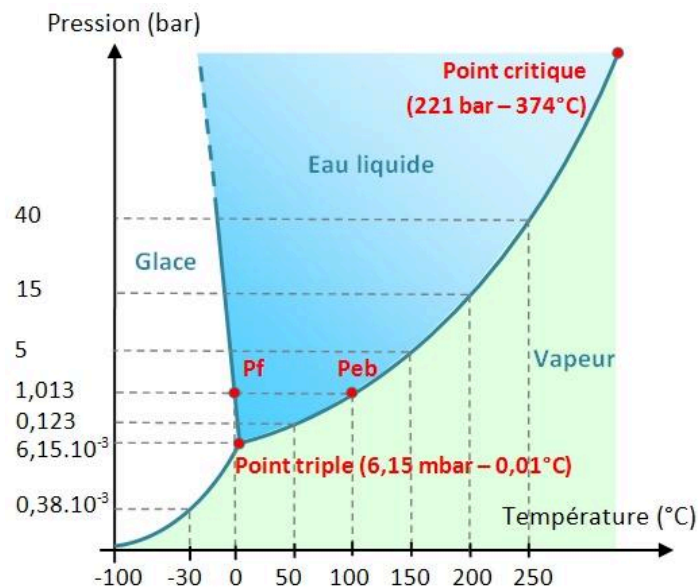


Figure 3 : Diagramme des états de l'eau selon la pression et la température.

1.2.2 Pouvoir de fusion et d'ébullition

A l'opposée aux autres petites molécules, l'eau a des points de fusion et d'ébullition très élevés (Tableau 1). L'eau ne suit pas la tendance à la diminution des points de fusion et d'ébullition avec la diminution du poids atomique observée pour les autres hydrures du groupe 16 (anciennement appelé groupe VI ; voir le tableau périodique, Annexe 1) , et elle diffère également des liquides typiques par la dépendance de la température de plusieurs autres propriétés physiques .

Toutefois, soigneusement refroidie, l'eau peut rester sous forme liquide à - 40°C. On dit qu'elle est en surfusion. Elle ne cristallise sous forme de glace qu'en présence d'un «germe» qui a une ressemblance structurelle avec sa maille cristalline élémentaire[5]. Le tableau ci après regroupe des exemples de points de fusion et d'ébullition de quelque molécule dont la molécule d'eau:

Tableau 1: Points de fusion et d'ébullition de différentes molécules[4].

Composés	Formule	Poid moléculaire	Point de fusion (°C)	Point d'ébullition (°C)
Méthane	CH ₃	16	-182.5	-161.5
Ammoniaque	NH ₃	17	-77.7	-33.3
Eau	H ₂ O	18	0	100
Monoxyde de Carbone	CO	28	-205	-191.5
Oxyde d'Azote	NO	30	-164	-152

1.2.3 Pouvoir solvant de l'eau

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 favorisant 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 [6].

1.2.4 Autres critères physique

L'eau a la capacité thermique, la conduction thermique, les chaleurs de vaporisation et de fusion et la constante diélectrique (ou "permittivité statique relative") les plus élevées[4]. Une autre caractéristique de l'eau se résume dans son pouvoir de stocker de l'énergie. Le fait que la molécule d'eau possède une masse d'un kilogramme par litre d'eau (Tableau 2 , 3), lui permet de stocker de l'énergie sous forme cinétique (énergie récupérée dans des chutes d'eau des barrages par exemple) ou sous forme thermique, lorsqu'elle est chaude[5].

Tableau 2: Propriétés chimiques de l'eau et leur importance.

Propriétés	Valeurs
Masse molaire	18,015 3 ± 0,000 4 g/mol
Moment Dipôle	1.85 debyes
pka	pK _e = 14,0

Tableau 3: Propriétés physiques de l'eau et leur importance[4].

Propriétés	Valeurs	Importance
Etat (à température ambiante)	Liquide	Constitue un milieu propice à la vie
Capacité thermique Chaleur spécifique	4.18 J g ⁻¹ °C ⁻¹	Modérateur du climat
Chaleur latente de fusion	330 J/g	Effet modérateur ; stabiliser les températures de l'air
Chaleur latente d'évaporation	2257 J/g	Effet modérateur ; important en hydrologie pour les bilans précipitation-évaporation.
Densité à 4°C	1.0 g/cm ³	Entraîne la congélation à la surface de l'air et de l'eau ; contrôle la distorsion de la température.
Surface de tension à 20°C	72.8mN/m	Agit sur l'absorption, mouillage et le transport membranaire
Constante Diélectrique à 20°C	80.1	Permet à l'Eau d'être un bon solvant et un bon conducteur d'ions
Viscosité à 20°C	1.0 x 10 ⁻³ Pa.s	Ralentit les mouvements des solutions
Transparence	Elevé	Permis la photosynthèse et la photochimie
Conductivité Thermique	0.6 W m ⁻¹ K ⁻¹	Critique pour le transfert de chaleur en nature et dans les systèmes d'ingénierie

1.3 Eau potable

L'eau potable est celle que l'on peut boire ou utiliser à des fins domestiques et industrielles sans risque pour la santé. Elle peut être distribuée sous forme d'eau en bouteille (eau minérale ou eau de source, eau plate ou eau gazeuse), d'eau courante (eau du robinet) ou encore dans des citernes pour un usage industriel[7]. Elle constitue la qualité minimale exigée pour les fabrications ou les besoins annexes à l'industrie pharmaceutique selon les BPF (bonnes pratiques de fabrications)[2]. En effet l'eau de forage, qu'elle soit ou non potable, ne peut être utilisée que pour le refroidissement des machines[8].

L'eau potable répond à de très grandes exigences de qualité[9]. Elle fait l'objet d'une réglementation nationale et internationale[8]. Les exigences fondamentales et essentielles destinées à garantir la sécurité sanitaire de l'eau de boisson constituent un « cadre », qui comprend des objectifs sanitaires établis par une autorité compétente dans le domaine de la santé, des systèmes adaptés et convenablement gérés (infrastructures appropriées, surveillance consciencieuse, planification et gestion efficaces) ainsi qu'un système de surveillance indépendant[10].

1.3.1 Caractéristiques d'une eau potable

L'eau potable doit répondre à certaines caractéristiques; des caractéristiques organoleptiques, physico-chimiques, microbiologiques, caractéristiques concernant les substances indésirables et des caractéristiques concernant les substances toxiques.

1.3.1.1 Caractéristiques organoleptiques

La qualité organoleptique de l'eau potable est importante car les goûts, les odeurs, la couleur et la turbidité sont directement et constamment évalués par le consommateur et déterminent l'acceptation ou le refus du produit[11]. Elle doit être agréable à boire et exempte de tout organisme nuisible, de substances chimiques et de radionucléides en quantités qui pourraient constituer un danger pour la santé du consommateur [12]. Le tableau 4 regroupe les normes nationales.

1.3.1.1.1 Couleur

L'eau potable doit être claire[12]. La coloration non claire de l'eau potable peut être due à certaines impuretés minérales (fer) mais également à certaines matières organiques (acides humiques, fulviques). Elle doit être éliminée pour rendre l'eau agréable à boire. L'élimination de la couleur s'accompagne également de celles de certaines matières organiques indésirables (précurseurs de composés haloformes). Cette élimination doit alors être effectuée à l'usine de traitement avant l'entrée de l'eau dans le réseau[13].

1.3.1.1.2 Goût et Odeur

L'eau doit posséder un goût et une odeur agréable. La plupart des eaux, qu'elles soient ou non traitées, dégagent une odeur plus ou moins perceptible et ont une certaine saveur. Ces deux propriétés, purement organoleptiques, sont extrêmement subjectives et il n'existe aucun appareil pour les mesurer. Selon les physiologistes, il n'existe que quatre saveurs fondamentales : salée, sucrée, aigre et amer[14]

Le goût et l'odeur peuvent être dus également à des contaminants chimiques inorganiques ou organiques ou être dus à des sources et processus biologiques (par exemple, des micro-organismes aquatiques), à la contamination par des produits chimiques de synthèse, à la corrosion ou à des problèmes liés au traitement de l'eau (par exemple, la chloration)[10]. Le goût et l'odeur peuvent également être altérés pendant le stockage et la distribution suite à l'activité microbienne. Le goût et l'odeur de l'eau de boisson peuvent être indicatifs d'une certaine forme de pollution ou d'un dysfonctionnement pendant le traitement ou la distribution de l'eau. Ces paramètres peuvent donc être une indication de la présence de substances potentiellement nocives. La cause doit être étudiée et les autorités sanitaires compétentes doivent être consultées, en particulier si un changement soudain ou important est observé[10].

1.3.1.1.3 Turbidité

La turbidité traduit la présence de matières étrangères en suspension dans l'eau et éveille la méfiance et la répugnance du consommateur[13], elle est due à la présence des particules en suspension, notamment colloïdales: argiles, limons, grains de silice, matières organiques. La pluviométrie joue un rôle important *vis-à-vis* de ce paramètre dans les superficielles et souterraines selon leur origine[15, 16]

Tableau 4 :Paramètres organoleptiques et leurs normes nationales (Algérie)[17].

Groupes de paramètres	Paramètres	Unités	Valeurs indicatives
Paramètres Organoleptiques	Couleur	mg/l platine	15
	Turbidité	NTU	5
	Odeur à 25 °C	Taux dilution	4
	Saveur à 25 °C	Taux dilution	4

1.1.3.2 Caractéristiques physico-chimiques

Ils correspondent aux caractéristiques de l'eau tels que le pH, la température, la conductivité ou la dureté de l'eau et délimitent les quantités maximales à ne pas dépasser pour certains composants. Citons quelques paramètres physico-chimiques, leur définitions et leur méthode de mesure (Tableau 5).

1.1.3.2.1 Potentiel d'hydrogène pH

Le pH d'une eau permet de mettre en évidence les espèces chimiques présentes dans un échantillon. On parle alors de pH acide, de pH neutre ou de pH basique. La mesure du pH est réalisée par une méthode potentiométrique en mesurant la différence de potentiel entre une électrode de verre et une électrode de référence, unité pH à la température de mesure[18].

1.1.3.2.2 Conductivité

La conductivité permet d'évaluer rapidement et approximativement la minéralisation globale de l'eau. La mesure de conductivité est réalisée en mesurant la conductance d'une eau entre 2 électrodes métalliques, elle est l'inverse de la résistivité électrique, unité $\mu\text{S}/\text{cm}$ à une température de 25°C [18].

1.1.3.2.3 Alcalinité

L'alcalinité d'une eau correspond à la présence des hydrogénocarbonates, carbonates et hydroxydes. Le titre alcalimétrique (TA) mesure la teneur de l'eau en hydroxydes libres et en carbonates. Le titre alcalimétrique complet ou TAC correspond à la teneur en hydroxydes libres carbonates et hydrogénocarbonates. Ces

déterminations sont basées sur la neutralisation d'un volume d'eau par un acide minéral dilué, unité: °F (degré français)[18].

1.1.3.2.4 Dureté

La dureté de l'eau est liée au lessivage des terrains traversés et elle correspond à la teneur en calcium (Ca) et en magnésium (Mg). On parle de dureté totale d'une eau ou de titre hydrotimétrique (TH). Ces déterminations sont basées sur la neutralisation d'un volume d'eau par un acide minéral dilué, unité: °F (degré français) [18].

Tableau 5: Paramètres physico-chimiques et leurs normes nationales[17].

Groupe de paramètres	Paramètres	Unités	Valeurs indicatives
Paramètres physico-chimiques en relation avec la structure naturelle des eaux	Concentration en ions hydrogène (pH)	Unité pH	$\geq 6,5$ et ≤ 9
	Conductivité à 20°C	$\mu\text{S}/\text{cm}$	2800
	Alcalinité	mg/l CaCO_3	65 pour les eaux dessalées ou déminéralisée (valeur minimale)
	Dureté (TH)	mg/l en CaCO_3	500
	Température	°C	25
	Calcium	mg/l	200
	Chlorure	mg/l	500
	Fer total	mg/l	0,3
	Manganèse	$\mu\text{g}/\text{l}$	50
	Phosphore	mg/l	5
	Potassium	mg/l	12
	Sodium	mg/l	200
	Sulfates	mg/l	400

Et en ce qui concerne les substances chimiques autres que les sels minéraux, elles 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[19].

Citons quelques paramètres chimiques de l'eau potable selon les normes nationales algérienne et les normes établies par l'OMS dans le tableau 6, et la suite des paramètres sera disponible dans l'annexe 2:

Tableau 6: Comparatif des normes des paramètres chimiques de l'eau à consommation humaine selon le Journal Officiel (Algérie) et l'OMS [17, 19].

Element	Symbole	JO(Algérie)	OMS
Aluminium	Al	0.2 mg/l	0.2 mg/l
Ammonium	NH ₄ ⁺	0.5 mg/l	Pas de contraintes
Fluorures	F ⁻	1.5 mg/l	1.5 mg/l
Nitrates	NO ₃	50 mg/l	50 et 3 mg/l (exposition à court terme) 0.2 mg/l (exposition à long terme)
Nitrites	NO ₂	0.2 mg/l	
Oxydabilité	O ₂	5 mg/l O ₂	Pas de valeur guide
Plomb	Pb	10 µg/l	0.01 mg/l
Mercure	Hg	6 µg/l	Inorganique: 0.006 mg/l
Cyanures	CN ⁻	70 µg/l	0.07 mg/l
Nickel	Ni	70 µg/l	0.07 mg/l
Arsenic	As	10 µg/l	0.01 mg/l

1.1.3.3 Caractéristiques microbiologiques

Il existe une grande diversité d'organismes qui, souvent, n'ont pas d'incidence sur la santé publique mais dont la présence n'est pas souhaitable car ils confèrent à l'eau un goût et une odeur indésirables. Leur présence affecte l'acceptabilité de l'eau et est indicative de défaillances du traitement de l'eau et/ou de l'insuffisance de la maintenance et des réparations du système de distribution. D'où les normes nationales (Tableau 7) et internationales ont été établies. La vérification de la qualité

microbienne de l'eau sera vraisemblablement fondée sur une analyse des micro-organismes indicateurs de contamination fécale, l'organisme type étant *Escherichia coli* ou des bactéries coliformes thermotolérantes, ce micro-organisme doit être totalement absent de l'eau de boisson. Dans certaines situations, des indicateurs supplémentaires, tels que des bactériophages ou des spores bactériennes, peuvent être utilisés[10].

Tableau 7 : Normes microbiologiques de l'eau potable selon le Journal Officiel (Algérie)[17].

	Paramètre	Unité	Normes limites
Paramètres microbiologiques	Escherichia Coli	n/100ml	0
	Entérocoques	n/100ml	0
	Bactéries sulfite réductrices y compris les spore	n/20ml	0

2. Eaux inscrites dans les différentes monographies mondiales

2.1 Eau purifiée (EP)

Eau destinée à la préparation de médicaments autres que ceux qui doivent être stériles et exempts de pyrogènes, sauf excipient justifié et autorisé[8]. L'Eau purifiée selon USP (United States Pharmacopeia) est utilisée comme excipient dans la production de préparations non parentérales et dans d'autres applications pharmaceutiques telles que le nettoyage des composants et de l'équipement en contact avec les produits non parentéraux. Sauf indication contraire, l'eau purifiée doit également être utilisée comme qualité minimale de l'eau pour tous les tests et essais dans lesquels le terme "eau" est indiqué[20].

2.1.1 Eau purifiée en vrac (EPv)

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[21].

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 [21].

2.2 Eau distillée

Selon la pharmacopée française, l'eau distillée est préparée par la vaporisation de l'eau potable suivie d'une condensation de la phase vapeur. Cette opération est réalisée dans un appareil dont les surfaces en contact avec le liquide sont en verre neutre, en quartz ou en métal approprié. Cet appareil est muni d'un dispositif convenable pour éviter le primage. Les essais et caractéristiques de l'eau distillée sont les mêmes que ceux de l'eau purifiée[8].

2.3 Eau hautement purifiée (EHP)

En plus des caractéristiques précédemment décrites, cette eau doit présenter une qualité biologique élevée. Elle peut être préparée par osmose inverse à double passage, combinée à d'autres techniques, telles que l'ultrafiltration et la désionisation. Elle est utilisable chaque fois qu'une pureté microbiologique est exigée, à l'exception des cas où l'eau pour préparation injectable est requise. Le seuil d'alerte en dessous duquel l'eau doit être maintenue se situe à 10 micro-organismes pour 100 ml[22].

2.4 Eau pour préparations injectables (EPPI)

Eau pour la préparation de médicaments pour l'administration parentérale lorsque l'eau est utilisée comme véhicule (eau pour les injections en vrac) et pour dissoudre ou diluer des substances ou des préparations pour l'administration parentérale (eau stérilisée pour les injections)[23].

2.4.1 Eau pour préparations injectables en vrac

L'eau destinée aux injections en vrac est obtenue à partir d'une eau conforme à la réglementation relative à l'eau destinée à la consommation humaine, fournie par l'autorité compétente ou d'une eau purifiée.

Il en est de même pour les appareils de distillation qui sont en contact avec l'eau et qui sont en verre neutre, en quartz ou en métal approprié et qui sont munis d'un dispositif efficace pour empêcher l'entraînement des gouttelettes ou par un procédé de

purification équivalent à la distillation. L'osmose inverse, qui peut être simple-passage ou double-passage, couplée avec d'autres techniques appropriées telles que l'électrodéionisation, l'ultrafiltration ou la nanofiltration, convient. Un avis est donné à l'autorité de contrôle du fabricant avant la mise en œuvre. L'eau pour les injections en vrac est stockée et distribuée dans des conditions conçues pour empêcher la croissance de micro-organismes et pour éviter la contamination[24].

2.4.2 Eau stérilisée pour préparations injectables

Eau pour injections en vrac qui a été distribuée dans des récipients appropriés, fermés et stérilisés par la chaleur dans des conditions qui garantissent que le produit est toujours conforme au test d'endotoxines bactériennes.

L'eau stérilisée pour injections est exempte de toute substance ajoutée. Examinée dans des conditions appropriées de visibilité, elle est claire et incolore. Chaque récipient contient une quantité suffisante d'eau pour que les injections permettent de retirer le volume nominal[23]. Le tableau ci-dessous englobe les normes internationales des différents types d'eau à usage pharmaceutique:

Tableaux 08 : Normes internationales des différents types d'eau à usage pharmaceutique[21].

Paramètres	Origine	EHP	EPPI	EP
Source	PE	Eau potable	Eau potable	Eau potable
Couleur	PE	Limpide ; incolore	Limpide ; incolore	Limpide ; incolore
Odeur	PE	Indore	Indore	Indore
Coût	PE	Insipide	Insipide	Insipide
Conductivité (à 20°C)	PE	4,3 µS/cm	1,1 µS/cm	1,1 µS/cm
Conductivité (à 25°C)	USP	1,3 µS/cm	ND µS/cm	1,3 µS/cm
Nitrate	PE	0,2ppm	0,2ppm	0,2ppm
Métaux lourds	PE	0,1	0,1	0,1
Germe aérobie totaux (GTA)	PE /USP	100UFC/ml	10UFC/ml	10UFC/ml
Endotoxines bactériennes	PE/USP	/	0.25 UI/ml	0.25 UI/ml

Le tableau ci-dessous montre différents usages des eaux pharmaceutiques.

Tableau 09 : Différents usages des eaux pharmaceutique.

Eaux pharmaceutique	Usages
Eau purifiée (EP)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fabrication des préparations non stérile (sirop, pommade, solutions, suspensions). ▪ Un agent de fabrication d'un dans des procédés tels que la granulation humide bien que cette eau soit éliminée lors de séchage elle doit être suffisamment pure pour ne pas abandonner de substances étrangères lors de son évaporation. ▪ Pour le lavage des installations et des récipients qui sont en contact direct avec le médicament.
Eau distillée	<ul style="list-style-type: none"> ▪ L'eau distillée possède un domaine d'utilisation limité. ▪ En effet, son prix on revient élevé l'empêche de remplacer l'eau purifiée et pour les utilisations nécessite de l'eau de très haute pureté on lui préfère EPPI.
Eau hautement purifiée (EHP)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fabrication des médicaments par voie parentérale. ▪ Préparation de la solution injectable. ▪ Préparation de la solution intraveineuse. ▪ Préparation de la solution ophtalmique.

Chaque type d'eau peut avoir des spécifications précises qui peuvent différer légèrement en fonction de la pharmacopée consultée, mais elles ont toutes un objectif commun : assurer la sécurité et la qualité des produits médicaux.

La Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.), la Pharmacopée Américaine (USP), la Pharmacopée Britannique (BP), la pharmacopée japonaise sont les principales références internationales.

CHAPITRE 2

Validation et Traitement de l'eau

1. Validation du système de production de l'eau purifiée

Un système de production d'eau à usage pharmaceutique de qualité OMS, GMP, USP ou Ph.EU est défini par une séquence de plusieurs procédés destinés à obtenir une eau possédant les caractéristiques physico-chimiques et microbiologiques spécifiées dans les pharmacopées[25]. Les systèmes de production, de stockage et de distribution de l'eau pharmaceutique doivent être conçus, installés, mis en service, validés et entretenus de manière à garantir une production fiable d'eau de qualité appropriée. Ils ne doivent pas être exploités au-delà de leur capacité mais ils doivent rejoindre leur spécifications [1].



Figure 4 : Station de production d'eau purifiée[26].

L'utilisation des systèmes après l'installation, la mise en service et la validation, ainsi que tout travail d'entretien ou de modification non planifié, doit être approuvée par le service d'assurance qualité (AQ)[25].

1.1 Définition et approches de la validation

La validation des procédés est définie comme la collecte et l'évaluation de données, depuis la conception du procédé jusqu'à la production commerciale, qui établissent la preuve scientifique qu'un procédé est capable de fournir un produit de qualité de manière constante. La validation des procédés implique une série d'activités qui se déroulent tout au long du cycle de vie [27]

Selon l'USP, la validation est le programme qui consiste à documenter, à un niveau d'assurance élevé, qu'un processus spécifique est capable de fournir en permanence un produit conforme à un ensemble établi d'attributs de qualité. Un programme de validation qualifie et documente la conception, l'installation, le fonctionnement et les performances du système[20]. La validation de son processus de fabrication est gérée par la mise en œuvre d'une série d'étapes de qualification qui mènent logiquement à sa réalisation[28]. Une validation efficace des processus contribue de manière significative à garantir la qualité des médicaments[27]. La validation d'un procédé (VP) est la preuve documentée que le procédé mis en œuvre à l'intérieur des paramètres établis peut fonctionner de manière efficace et reproductible pour produire un intermédiaire ou une substance active conforme à ses spécifications et à ses caractéristiques de qualité préétablies[29]. Le principe de base de l'assurance qualité est qu'un médicament doit être produit pour l'usage auquel il est destiné[27].

1.2 Types de validation

1.2.1 Validation prospective

Elle consiste à établir des preuves documentées avant la mise en œuvre du processus, qu'un système suit la base de protocoles planifiés à l'avance. Cette approche de la validation est normalement adoptée lorsque le processus d'une nouvelle formule (ou d'une nouvelle installation) doit être validé avant le début de la production pharmaceutique de routine. La validation d'un processus par cette approche conduit souvent au transfert du processus de fabrication de la fonction de développement à la production[1, 28].

1.2.2 Revalidation

La revalidation fournit la preuve que les changements introduits dans un procédé et/ou dans l'environnement du procédé n'ont pas d'effet négatif sur les caractéristiques du procédé et la qualité du produit. Les exigences en matière de documentation sont les mêmes que pour la validation initiale du procédé. Les installations, les systèmes, les équipements et les procédés, y compris le nettoyage, doivent être évalués périodiquement pour confirmer qu'ils restent valables. Lorsqu'aucun changement significatif n'a été apporté au statut validé, un examen démontrant que les installations, les systèmes, les équipements et les procédés satisfont aux exigences prescrites répond à la nécessité d'une revalidation[1, 29].

1.2.3 Validation rétrospective

La validation rétrospective est utilisée pour les installations, les processus et les contrôles de processus en service qui n'ont pas fait l'objet d'un processus de validation formellement documenté. Elle est définie comme la preuve documentée établie qu'un système fait ce qu'il est censé faire sur la base de l'examen et de l'analyse d'informations historiques. La validation de ces installations, processus et contrôles de processus est possible en utilisant des données historiques pour fournir la preuve documentaire nécessaire que le processus est bien portant. Par conséquent, ce type de validation n'est acceptable que pour les procédés bien établis et ne convient pas lorsque la composition du produit, les procédés d'exploitation ou l'équipement ont été modifiés récemment[1, 27, 29].

La validation rétrospective selon les bonnes pratiques de fabrication, peut être utilisée lorsque :

- Les caractéristiques de qualité critiques de la substance active et les paramètres critiques du procédé ont été identifiés ;
- Les contrôles en cours de procédé et les critères d'acceptation appropriés ont été établis ;
- Il n'y a pas eu de défaut critique du procédé, ou du produit, imputable à des causes autres que l'erreur humaine ou les pannes des équipements sans rapport avec leur aptitude à être utilisés pour ce procédé.

Ce type de validation est rarement utilisé aujourd'hui, car il est très peu probable qu'un produit existant n'ait pas été soumis au processus de validation prospective. Elle n'est utilisée que pour l'audit d'un processus validé[1, 27].

1.2.4 Validation simultanée

La validation simultanée est similaire à la validation prospective sauf que les matières résultantes peuvent être libérées à l'emploi. Elle est employée afin de prouver de manière documentée que l'installation et les processus accomplissent leurs fonctions supposées, en se basant sur les informations obtenues lors de l'imputation réelle du processus. Cette approche implique la surveillance des étapes critiques de la transformation et l'essai du produit final de la production actuelle, afin de montrer que le processus de fabrication est maîtrisé[1, 27].

1.3 Etapes de la validation du système de production d'eau purifiée

La validation est réalisée au moyen d'un processus structuré et documenté. Les phases de ce processus comprennent la qualification de la conception (DQ), la qualification de l'installation (IQ), la qualification opérationnelle (OQ), la qualification des performances (PQ) et la maintenance de la validation. Le processus est documenté dans un protocole de validation[20].

1.3.1 Qualification de la conception (QC)

Le premier élément de la validation d'une nouvelle installation, d'un nouveau système ou d'un nouvel équipement pourrait être la qualification de la conception[1].

Les exigences de l'utilisateur pour le système d'approvisionnement en eau doivent identifier les éléments de conception, d'exploitation, d'entretien et de qualité nécessaires pour produire le type d'eau souhaité à partir de la source d'eau disponible, y compris la variabilité prévue de ses attributs. Les éléments essentiels de la qualité doivent être intégrés à ce stade et les risques liés aux BPF doivent être réduits à un niveau acceptable. L'examen des spécifications, de la conception du système, de ses composants, de ses fonctions et de son fonctionnement doit être effectué pour démontrer que le système est conforme aux BPF et vérifier que la conception répond aux exigences de l'utilisateur. Cette revue documentée peut être réalisée dans le cadre du processus de conception global[20].

C'est la preuve documentée que la conception projetée des locaux, des équipements ou des systèmes, est bien adaptée à l'utilisation prévue[29]

1.3.2 Qualification de l'installation (QI)

La QI est une méthode permettant d'établir avec certitude que tous les principaux équipements de traitement et d'emballage et les systèmes auxiliaires sont conformes aux spécifications d'installation, aux manuels d'équipement, aux schémas et aux dessins techniques. Cette étape de la validation comprend l'examen de la conception de l'équipement, la détermination des exigences en matière d'étalonnage, d'entretien et de réglage. La qualification de l'installation (QI) doit être effectuée sur les installations, systèmes et équipements nouveaux ou modifiés[1]. C'est une preuve documentée que les équipements ou les systèmes, tels qu'ils sont installés ou modifiés, sont conformes à la conception initialement approuvée et / ou aux exigences des utilisateurs[29]

Pour une QI d'un système de production d'eau, les éléments clés suivants sont typiques. Les utilités à vérifier sont l'air comprimé, la vapeur, l'eau d'alimentation et l'électricité. Chaque élément doit être vérifié au moment de l'installation de l'équipement pour les systèmes de production d'eau[27].

1.3.3 Qualification opérationnelle (QO)

La qualification opérationnelle vérifie la capacité des unités de traitement à fonctionner de manière satisfaisante dans les limites opérationnelles[30]. C'est une preuve documentée que les équipements ou les systèmes, tels qu'ils sont installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu à l'intérieur des limites opératoires préétablies[29]

Les paramètres de fonctionnement critiques de l'équipement et des systèmes doivent être identifiés au stade de la QO. Les plans de la QO doivent identifier les études à entreprendre sur les variables critiques, la séquence de ces études, l'équipement de mesure à utiliser et les critères d'acceptation à respecter.[1]

1.3.4 Qualification des performances (QP)

L'objectif de la QP est de fournir des essais rigoureux pour démontrer l'efficacité et la reproductibilité de l'ensemble du processus intégré[30]. Selon les BPF c'est la preuve documentée que les équipements et les systèmes auxiliaires, une fois raccordés ensemble peuvent fonctionner de manière efficace et reproductible, sur la base de la méthode opératoire et des spécifications approuvées[29].

Des approches en trois phases sont utilisées pour atteindre l'objectif de fiabilité et de robustesse du système en service sur une période prolongée. La validation en trois

phases est une attente réglementaire[30]. La durée totale des trois phases de la QP peut dépasser 12 mois . L'une des raisons de cette durée est que le biofilm, source d'organismes planctoniques dans les échantillons d'eau, prend du temps à se développer et à déterminer si les opérations et les processus de l'unité de désinfection sont adéquats pour contrôler la prolifération microbienne[20]. L'adéquation du programme de contrôle chimique est généralement apparente en moins de temps qu'il n'en faut pour constater l'adéquation du contrôle microbien. Toutefois, la purification chimique peut être compromise par un contrôle microbien insuffisant et, dans une moindre mesure, inversement[20].

1.3.4.1 Phase 1: phase expérimentale

La période peut durer de 2 à 4 semaines. Le système doit fonctionner de manière ininterrompue, sans défaillance ni performance. Les tests chimiques et microbiologiques doivent être effectués en accord avec un plan bien défini[30].

Des échantillons sont prélevés quotidiennement sur:

- l'eau d'alimentation entrante.
- après chaque étape du processus de décontamination.
- chaque point d'utilisation et les points d'échantillonnage spécifiés.

Au cours de cette phase les niveaux d'alerte et d'action provisoires vont être mesurés, et un processus d'essai et de défaillance va être élaboré et défini[30] .

Le système est en marche et toutes les fonctions fonctionnent dans des conditions similaires à celles de la production, mais l'eau n'est pas utilisée pour la production[1].

1.3.4.2 Phase 2

Une nouvelle période d'essai de 2 à 4 semaines (30 jours) doit être consacrée à la poursuite d'une surveillance intensive, tout en développant et en affinant toutes les SOP (procédures opérationnelles normalisées) après l'achèvement satisfaisant de la phase 1[31]. La seule différence est que, pendant cette phase, l'eau peut être utilisée, mais qu'aucun lot de production ne doit quitter l'usine tant que la phase n'est pas terminée[1].

1.3.4.3 Phase 3 (vérification du contrôle à long terme)

Elle dure plus d'un an après l'achèvement satisfaisant de la phase 2. Au cours de cette phase les variations saisonnières sont évaluées, et les lieux d'échantillonnage, les fréquences d'échantillonnage et les tests vont être ramenés au schéma de routine

normal, ils seront réduits, sur la base de procédures bien connues ayant fait leurs preuves au cours des phases 1 et 2. L'eau va pouvoir être utilisée à des fins de fabrication au cours de cette phase[1, 31].

La figure 5 présente une représentation graphique du cycle de vie typique de la validation d'un système d'approvisionnement en eau selon l'USP.



Figure 5: Cycle de vie de la validation du système d'eau [20].

1.4 Évaluation des risques

L'évaluation des risques est l'outil le plus important pour déterminer le niveau de validation requis. Au cours du processus de validation, l'évaluation des risques peut être appliquée[1]. Les étapes sont les suivantes:

- L'évaluation des risques permet de prendre conscience des dangers et des risques.
- Elle permet de prévenir les blessures ou les maladies lorsqu'elle est effectuée au stade de la conception ou de la planification.
- Hiérarchiser les dangers et les mesures de contrôle.

2. Traitement de l'eau en industrie pharmaceutique

Selon la pharmacopée européenne, la pureté de l'eau est cruciale pour les industries pharmaceutiques et biochimiques en raison des exigences strictes qui garantissent la qualité et la sécurité des produits.

L'eau purifiée est obtenue à partir de l'eau potable, mais cette dernière n'est pas suffisamment pure pour les utilisations courantes telles que les processus de production ou le nettoyage dans l'industrie pharmaceutique. Les critères de potabilité ne répondent pas aux exigences définies par la pharmacopée européenne, en raison des particules suspendues ou dissoutes, des composants organiques, des impuretés et autres contaminants qu'elle contient.

Le choix des technologies de purification de l'eau est principalement guidé par le niveau de qualité requis par l'utilisateur. En outre, les coûts de maintenance (préventive et curative), les contrôles réguliers et le dimensionnement des installations sont également pris en compte dans la conception du système de purification de l'eau[19]

L'eau est l'excipient ou le véhicule le plus couramment utilisé en pharmacie. La pharmacopée définit quatre types d'eau, chacun déterminé par son mode de production et les tests auxquels il est soumis. Avant d'examiner ces types d'eau, il est essentiel de passer en revue les procédés de purification de l'eau et leur utilité respective. Toute méthode ou séquence de méthodes de purification appropriée peut être utilisée pour préparer de l'eau purifiée. En général, l'eau purifiée est obtenue par des techniques telles que l'échange d'ions, l'osmose inverse, l'ultrafiltration, l'électro-déionisation et la distillation[2].

2.1 Prétraitement de l'eau

Peu importe le système de purification de l'eau utilisé, l'efficacité du traitement dépend de la qualité de l'eau de départ. L'eau brute non traitée change souvent de qualité, ce qui peut perturber le système de purification. C'est pourquoi il est crucial d'installer un prétraitement pour stabiliser la qualité de l'eau avant la purification. Il est essentiel dans les systèmes de purification de l'eau, car il améliore leur efficacité, durabilité et rentabilité. Il élimine les grosses particules, réduit la charge organique, prévient la croissance microbienne et protège les équipements contre les dommages.

Cela prolonge la durée de vie des composants, réduit les besoins de maintenance, stabilise la qualité de l'eau et optimise les performances de purification. De plus, il diminue les coûts opérationnels et d'investissement en réduisant la charge de contaminants et la complexité des installations. Un prétraitement bien conçu est donc crucial pour le bon fonctionnement des systèmes de purification d'eau.

2.1.1 Filtration

Le principe de filtration dans l'étape de prétraitement de l'eau repose sur la séparation des particules solides et des impuretés en faisant passer l'eau à travers un matériau poreux comme montre la figure 06.

Selon USP la préfiltration en prétraitement, également connue sous le nom de filtration brute, est une technologie utilisée pour éliminer les contaminants solides des sources d'eau et protéger les composants de l'équipement des particules nocives. Cela dépend du mécanisme de filtration et d'une profondeur de filtre appropriée.

Les unités de filtration se présentent sous diverses configurations adaptées à différentes applications, avec des capacités de rétention et une efficacité variable. Elles incluent des filtres granulaires, comme le multimédia ou le sable pour les grands systèmes, et des cartouches de profondeur pour les plus petits. Une évaluation microbiologique régulière est nécessaire. Les problèmes potentiels incluent la canalisation du filtre, le blocage par les limons, la croissance microbienne et la perte de média filtrant lors de l'écoulement à contre-courant. Pour les contrôler, il est important de surveiller la pression et le débit pendant l'utilisation et le contre-courant, ainsi que de procéder à la désinfection et au remplacement des médias filtrants[20].

Les étapes de prétraitement de l'eau utilisent une gamme de techniques de filtration, chacune ayant ses propres principes et matériaux pour éliminer différents contaminants.

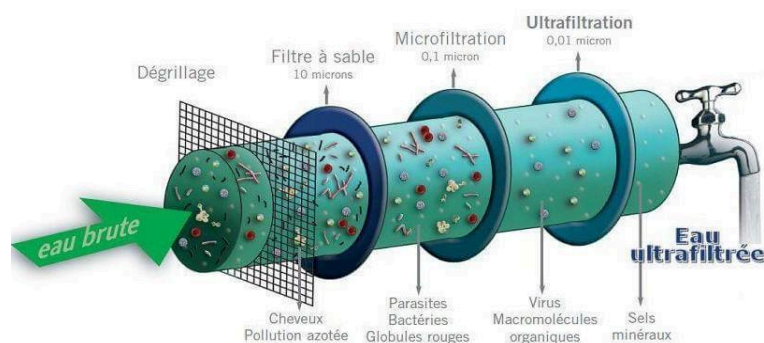
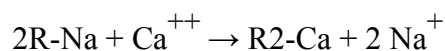


Figure 06: Principe de la filtration de l'eau brute pour la transformer en eau traitée[32].

2.1.2 Adoucissement

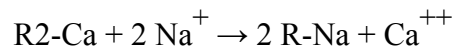
L'adoucissement de l'eau purifiée est un procédé physico-chimique essentiel pour prévenir l'entartrage des canalisations et des équipements de distribution d'eau, en réduisant le dépôt de carbonates de calcium et de magnésium (dépôt de CaCO_3 , MgCO_3). C'est une étape préliminaire indispensable dans le traitement de l'eau pour divers usages, tels que la production d'eau déminéralisée ou destinée à la dilution de solutions concentrées pour la dialyse rénale[33].

L'adoucissement de l'eau est un procédé qui consiste à échanger des ions calcium Ca^{2+} et magnésiums Mg^{2+} responsables de la dureté de l'eau contre des ions sodium Na^+ . Cet échange est réalisé grâce à une résine (composée de petites billes) initialement chargée en ions sodium. Lorsque cette résine est mise en contact avec de l'eau dure, les ions calcium et magnésium se fixent sur la résine en prenant la place des ions sodium qui y étaient à l'origine. Ces ions sodium sont alors libérés dans l'eau. On obtient ainsi une eau adoucie(figure 07).



Pour que les résines continuent à adoucir l'eau, elles doivent être régénérées. Ce processus consiste à les "laver" avec de l'eau salée (saumure). Les ions sodium, présents en grande quantité dans la saumure, remplacent progressivement les ions calcium et magnésium. Ainsi, la résine retrouve une saturation en ions sodium et redevient efficace pour adoucir l'eau[34].

Le processus de la régénération de l'eau déclenche automatiquement selon un processus d'échange ionique à rebours :



Il s'effectue avec des pastilles de NaCl. Les ions Na⁺ se fixent à nouveau sur la résine tandis que les ions Ca²⁺ et Mg²⁺ sont évacués à l'égout sous forme de CaCl₂ et de MgCl₂.

Les adoucisseurs nécessitent un entretien soigneux et régulier par régénération chimique, désinfection ou par détassage (desserrage) et changement de résines[19].



Figure 07 : Fonctionnement d'un adoucisseur d'eau[34].

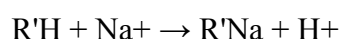
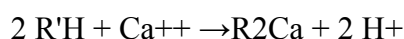
Une remarque s'impose, si l'adoucisseur n'est pas rechargé en sel, les résines ne sont pas régénérées. Cela signifie qu'elles ne sont pas débarrassées des ions calcium et magnésium qu'elles captent dans l'eau. Ainsi saturées, elles ne peuvent plus capter de nouveaux ions calcium et magnésium et l'adoucisseur n'a alors plus aucun effet : l'eau a la même composition en sortie de l'adoucisseur qu'à son entrée. Cette saturation des résines peut dégrader leur qualité et peut engendrer la création de biofilms et donc d'un développement microbien[24].

2.1.3 Déminéralisation

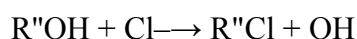
Il est important de souligner que les procédés d'échange ionique ne doivent être mis en œuvre qu'après un prétraitement adapté à chaque qualité d'eau brute et comportant, en particulier, l'élimination des matières en suspension, des matières organiques, du chlore résiduel, des chloramines[19].

La déminéralisation souvent appelée échange d'ions (Figure 8) ou permutation ionique son principe est un échange d'ion sur résine. Les cations sont échangés sur une résine cationique par des ions H^+ et les anions sur une résine anionique libérant des ions OH^- . Le bilan de l'échange étant la formation de molécule d'eau à partir des ions échangés[35].

- Le principe de base de déminéralisation :
- Résine échangeuse cationiques : échange de cations contre les ions de H^+



- Résine échangeuse anionique : échangeuse d'anions contre les ions de OH^-



L'eau traitée ainsi ne contient que des cations H^+ et anions OH^- qui se combinent dans l'eau, l'eau est déminéralisée[36].



Figure 08 : Déminéralisateur[37].

2.1.4 Électrodéionisation (EDI)

La production d'eau pure a généralement utilisé une combinaison de procédés de séparation par membrane et d'échange d'ions, Les procédés de séparation par membrane, comme l'osmose inverse, éliminent la majorité des impuretés et des

particules. Ensuite, l'échange d'ions élimine les ions restants pour atteindre un niveau de pureté très élevé[38].

L'EDI est un procédé qui combine une technologie à membrane semi-perméable avec un média d'échangeur d'ion pour fournir un procédé de déminéralisation à grande efficacité.

Son mécanisme est une cheminée EDI à la structure basique d'une chambre de déionisation. La chambre contient une résine échangeuse d'ions, placée entre une membrane d'échange cationique et une membrane d'échange anionique.

EDI consiste à éliminer les ions présents dans l'eau par passage successif au travers d'une résine échangeuse d'ions cationiques fortement acide qui permutera tous les cations par des ions hydronium H^+ puis au travers d'une résine échangeuse d'ions anioniques qui permutera tous les anions par des ions hydroxyle OH^- . L'eau traitée ainsi ne contient donc que des cations H^+ et anions OH^- qui se combinent dans l'eau, l'eau est déminéralisée ultra pure[38].

2.1.5 Différence entre l'EDI et la déminéralisation

La déminéralisation totale et l'électrodéionisation (EDI) sont deux méthodes de purification de l'eau pour éliminer les ions dissous. La déminéralisation utilise des résines échangeuses d'ions pour échanger des cations contre des ions H^+ et des anions contre des ions OH^- , entraînant la formation de molécules d'eau. L'EDI combine cette technologie avec des membranes sélectives et un courant électrique pour un processus de purification continue et sans régénération chimique.

2.2 Traitement de l'eau

2.2.1 Distillation

La distillation est un processus de purification qui repose sur la vaporisation thermique et la condensation de l'eau pour éliminer les contaminants chimiques et microbiens.

Le processus comporte plusieurs étapes clés : chauffer l'eau jusqu'à son point d'ébullition, éliminer la vapeur et condenser l'eau purifiée en eau pure. Il existe différentes configurations de distillation, notamment les unités simples, multiples et à compression.

Ces unités sont utilisées dans les grands systèmes en raison de leur efficacité et de leur capacité de production. Cependant, ils ne garantissent pas l'élimination complète de tous les contaminants, matières organiques et endotoxines. Pour maximiser l'efficacité et minimiser les risques, les méthodes de contrôle comprennent des étapes préliminaires, la brumisation du brouillard, la surveillance des niveaux d'eau, des équipements sanitaires et un drainage approprié pendant les périodes d'inactivité. Bien qu'elle soit une méthode efficace de purification de l'eau, la distillation nécessite une gestion minutieuse et des contrôles rigoureux pour garantir des performances optimales et minimiser les risques de contamination[20].

La distillation constitue souvent le traitement physico-chimique ultime d'une filière de production d'eau purifiée ou d'eau pour préparation injectable. La qualité de l'eau obtenue se distingue par son haut degré de pureté tant sur le plan physico-chimique que microbiologique, avec une conductivité extrêmement basse, pouvant atteindre jusqu'à $1.1\mu\text{S}/\text{cm}$ à 20°C [33].

2.2.1.1 Distillation par simple effet

La distillation à simple effet figure 09 est essentielle pour sa simplicité et son efficacité dans la séparation des composants liquides son principe en chauffant un mélange liquide pour vaporiser un composant, puis en condensant cette vapeur pour la récupérer sous forme liquide[22].

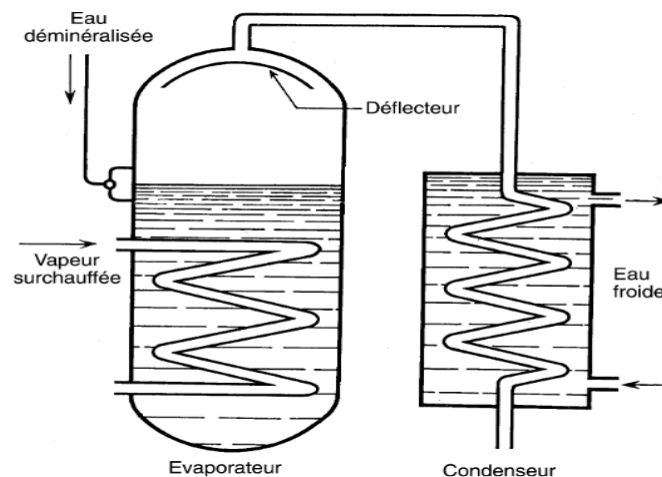


Figure 09: Distillateur à simple effet [22].

2.2.1.2 Distillation par double effet

La distillation à double effet figure 10 utilise la chaleur de la vapeur condensée du premier effet pour chauffer un second évaporateur, augmentant ainsi l'efficacité énergétique. Elle utilise la chaleur de la vapeur condensée du premier effet pour chauffer un second évaporateur, augmentant ainsi l'efficacité énergétique[22].

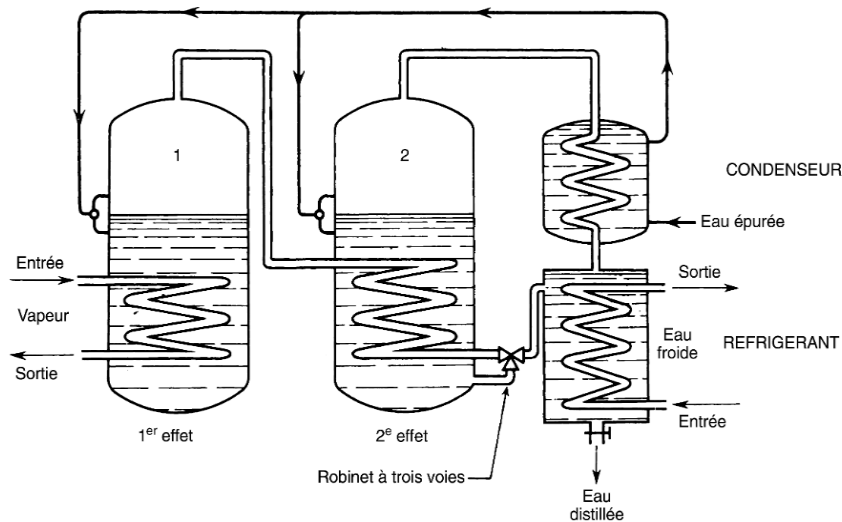


Figure 10 : Distillateur à double effet [22].

2.2.1.3 Distillation par thermo compression

La distillation par thermocompression figure 11 permet de réduire la consommation d'énergie et d'éviter le recours à un le condenseur, qui est consommateur d'eau puisque la condensation de la vapeur s'effectue naturellement lors de la récupération d'énergie dans l'installation[22].

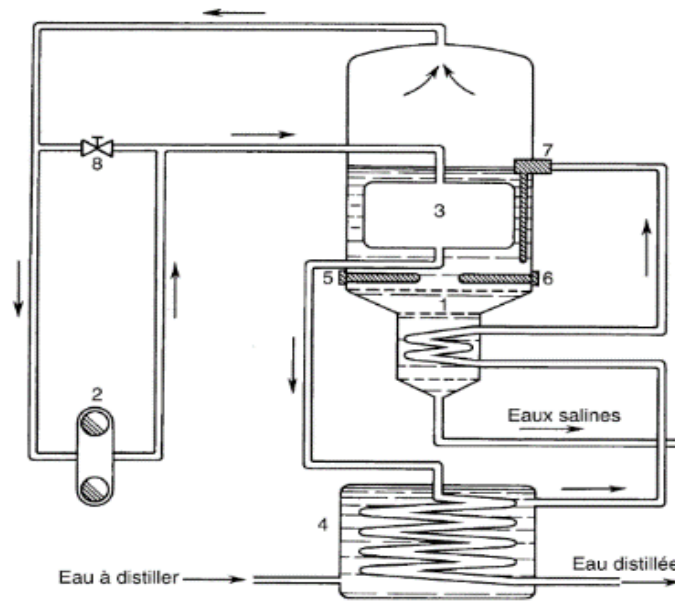


Figure 11 : Distillateur à thermocompression [22].

2.2.2 Osmose inverse

L'osmose inverse est un traitement physico-chimique et antimicrobien. Il est le plus souvent mis en œuvre après un adoucissement et une ou plusieurs filtration(s) et peut constituer le dernier traitement d'une filière de traitement d'eau purifiée, d'eau pour dilution des solutions concentrées de dialyse rénale, d'eau pour le fonctionnement de certains appareils à usage hospitalier (autoclaves, laveurs désinfecteurs...). Elle est réalisée par passage de l'eau à traiter sur une membrane semi-perméable comme le montre la figure 12 et la figure 13 qui assure la rétention de la majorité des composés présents dans l'eau (particules, colloïdes, ions contaminants organiques y compris endotoxines bactériennes et micro-organismes).

L'osmose vise à extraire les substances inorganiques et organiques de l'eau. La conductivité de l'eau osmosée est plus faible que celle de l'eau initiale et sa corrosivité importante. Les traitements par membranes d'osmose ne doivent pas être considérés comme des traitements stérilisants car malgré leur grande efficacité de filtration, il peut se produire des fuites minimes de micro-organismes, en particulier de virus, et des biofilms peuvent coloniser les canalisations et les réservoirs en aval du traitement[39].

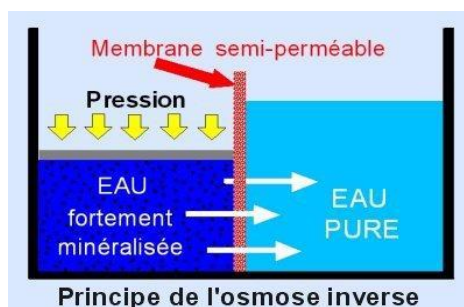


Figure 12 : principe de l'osmose inverse[40].

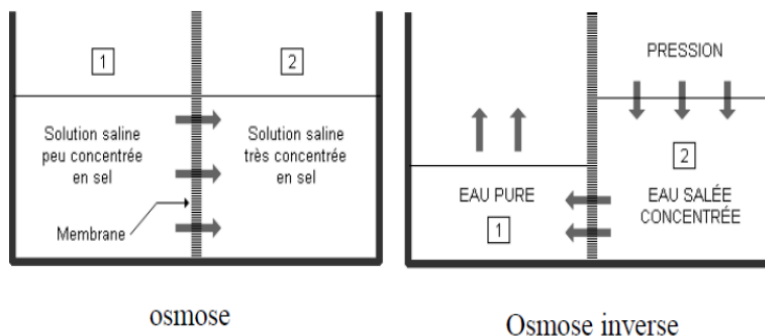


Figure 13 : Transfert de l'eau de la solution la moins concentrée vers la solution la plus concentrée[33].



Figure 14: Osmoseur industriel [41].

Les osmoseurs industriels (figure 14) doivent être entretenus soigneusement et régulièrement, le nettoyage chimique et bactériologique se fait automatiquement, la fréquence est déterminée selon le colmatage des membranes avant la réduction du débit de l'osmoseur[33].

2.2.3 Traitement par rayonnement ultraviolet (UV)

Le rayonnement ultraviolet (UV) est un rayonnement électromagnétique d'une longueur d'onde intermédiaire entre celle de la lumière visible et celle des rayons

X[42]. Il 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)[19].

Les ultraviolets sont largement utilisés en tant que bactéricide et pour casser et photo-oxyder les contaminants organiques en espèces polarisées ou ionisées qui peuvent être ensuite supprimées par échange d'ions. Les sources d'UV dans des systèmes de purification d'eau de laboratoire sont des lampes à mercure basse pression[43].

Salon USP l'utilisation des lampes UV à basse pression, émettant une longueur d'onde de 254 nm, est couramment discutée dans le cadre de la désinfection microbienne. Toutefois, l'application de la lumière UV pour la purification chimique de l'eau devient également une technologie émergente figure 15. Cette longueur d'onde de 254 nm est utile pour détruire l'ozone. De plus, les lampes UV à moyenne pression, émettant à des longueurs d'onde autour de 185 nm et 254 nm, se révèlent efficaces pour décomposer les désinfectants chlorés présents dans l'eau de source et sont utilisées lors des étapes intermédiaires du prétraitement de l'eau[24].

Des intensités élevées de lumière UV à 185 nm seules, ou combinées à 254 nm avec d'autres agents désinfectants oxydants comme le peroxyde d'hydrogène, sont employées pour réduire les niveaux de carbone organique total dans les systèmes de distribution à recirculation. Les matières organiques sont ainsi généralement transformées en dioxyde de carbone, qui s'équilibre en bicarbonate, et en acides carboxyliques partiellement oxydés, facilement éliminables par le polissage des résines échangeuses d'ions[20].

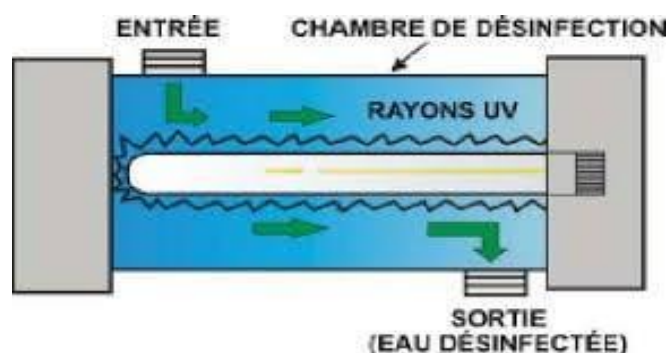


Figure 15 : Principe de la désinfection par une lampe UV [44].

CHAPITRE 3

Matériel et Méthodes

1. Présentation LDM

1.1 Informations générales

LDM est une entreprise de droit Algérien en pleine expansion avec plus de 700 collaborateurs de différents profils, l'un des acteurs majeurs de l'industrie pharmaceutique et parapharmaceutique en Algérie[45].



Figure 16: Logo représentatif de l'industrie pharmaceutique LDM

Spécialisé dans la fabrication et la distribution des produits de santé à usage humain, toutes les formes usuelles sont fabriquées à savoir les formes sèches (comprimés, capsules et sachets), les formes pâteuses (gels, crèmes et pommades) et les formes liquides[45].

1.1.1 Coordonnées de l'entreprise

L'usine est située au niveau de la zone industrielle de Oued Hamimime à El khroub, wilaya de Constantine. Un gros investissement qui date de 1997. L'unité de production répond aux normes internationales avec un strict respect des standards mondiaux[45].

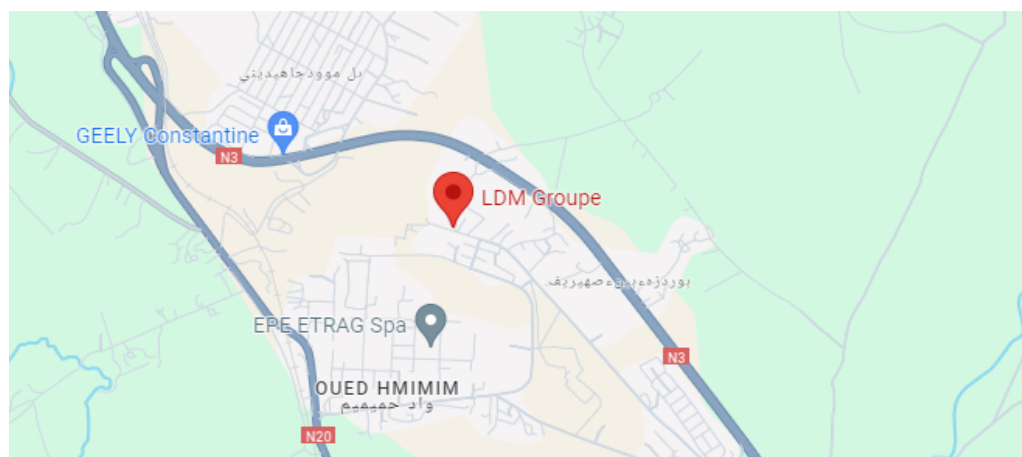


Figure 17: Carte représentative du site géographique de l'industrie pharmaceutique LDM

Tableau 10:Coordonnées du Group LDM

Coordonnées	
Site Industriel	EI Oued Hamimime 25015. El Khroub – Constantine
Bureau d’Alger	275 lotissements Alioua Fodil, groupe de propriété N° 1562, Chéraga-Alger
Numéro de téléphone	+213 (0) 31 95 51 53 +213 (0) 31 95 51 79 +213 (0) 31 95 51 99
Fax	+213 (0) 31 95 51 82
Email	contact@ldmgroupe.com

1.1.2 Aperçu sur l’historique de l’entreprise







LDM est une entreprise familiale fondée en 1997 par les frères Mohamed, Ahmed et Mohamed EL-HAMMOUCHI, à la zone industrielle Oued Hamimime - 25100 El Khroub Constantine[45].

1.1.3 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 après un permis d’exploitation valide délivré par le ministère de la santé. L’une de ses activités de production est par contrat de sous licence délivrés par le partenaire GSK Irlande, qui est la fabrication, le conditionnement et la commercialisation du Panadol 1G, Panadol Extra et Panadol RHUME & GRIPPE.

Le laboratoire contrôle qualité du site 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 microbiologique de ses produits[19]. Le tableau suivant comporte la plupart des spécialités fabriquées par le groupe LDM.

Tableau 11 : Différentes spécialités fabriquées par LDM et leurs classes pharmacologiques.

Classe Pharmacologique	Spécialité
 Cardiologie	ATOSTINE® (Atorvastatine calcium trihydraté exprimé en atorvastatine) 10mg- Boite de 30
	COVAREG® (Valsartan + Hydrochlorothiazide) 160mg+12,5mg – Boite de 28 comprimés
	Autres
 Métabolisme et Nutrition	DIAMICRON®(Gliclazide) 30mg – Boîte de 60 comprimés
 Gastro-Entéro-Hépatologie	DICETEL® (Pinavérium Bromure) 50mg – Boite de 20 comprimés
	DICETEL® (Pinavérium Bromure) 100mg – Boite de 20 comprimés
 Analgésiques	PANADOL® (Paracétamol, Caféine, Phényléphrine chlorhydrate) RHUME+GRIPPE 500mg/25mg/5mg – Boite de 16 comprimés
	PANADOL® (Paracétamol) 1G – Boite de 08 Comprimés
	PANADOL® EXTRA (Paracétamol+ Caféine) 500mg/65mg– Boite de 16 Comprimé
 Pneumologie	MONTEKAST® (Montelukast sodique) 5mg – Boite de 30 comprimés à croquer
	MONTEKAST®(Montelukast sodique) 10mg – Boîte de 30 comprimés pelliculés
 Allergologie	LEVOXINE® (Levocetirizine dihydrochloride) 5mg- Boite de 30

2. Eau purifiée chez LDM

L'industrie du médicament et parmi celles qui utilisent l'eau purifiée de façon courante, c'est le cas de LDM où l'eau purifiée est utilisée dans de nombreuses activités qui font partie du processus de production ou de formulation ou de contrôle. L'industrie LDM a établi ses protocoles en suivant deux références la Ph.Eur édition 11 et l'USP édition 2024.

Selon l'USP édition 2024, pour atteindre les attributs de qualité des eaux pharmaceutiques, des opérations unitaires multiples sont nécessaires. La conception du système de purification de l'eau doit tenir compte de différents aspects, y compris la qualité de l'eau de la source, la désinfection, les attributs de la qualité de l'eau pharmaceutique, l'utilisation de l'eau et les programmes d'entretien. Chaque unité apporte des attributs de purification spécifiques associés aux paramètres chimiques et microbiologiques[20].

Le principe de la station de purification consiste à traiter l'eau potable fournie par SEACO Constantine pour la transformer en eau purifiée, adaptée aux diverses utilisations pharmaceutiques telles que la production, le nettoyage et le rinçage. Les différentes étapes du processus de purification visent à éliminer toutes les anomalies indésirables, telles que les ions, les métaux et les micro-organismes, qui pourraient affecter la qualité de l'eau. Ces étapes sont effectuées par des appareils installés dans un ordre bien défini, permettant une élimination progressive des particules, des plus grosses aux plus petites.

Le système de purification de LDM est soigneusement conçu pour assurer que l'eau répond aux normes strictes de qualité requises pour les applications pharmaceutiques, garantissant ainsi la sécurité et l'efficacité des produits.

Cependant, avant toute utilisation des installations des matériaux ou encore de l'eau purifiée, le processus de production d'eau purifiée chez LDM est sujette à différents protocoles et procédures de mise à utilisation.

2.1 Validation de la station de purification d'eau

La validation de la boucle d'eau étant l'étape dont les protocoles sont les incontournables de la mise en service de l'eau purifiée générée. Ces protocoles ont

pour objet de décrire les différentes phases par lesquelles une eau potable est rigoureusement traitée pour avoir une eau purifiée de qualité acceptée par les différents critères d'acceptation de l'industrie LDM.

Cette validation de la boucle d'eau est un enchaînement d'étapes rigoureux qui a été formulée par les assureurs qualité responsables de la station de traitement d'eau purifiée, suivant les lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication, de la pharmacopée européenne ou encore de la pharmacopée américaine.

Comme il a été mentionné dans l'aperçu bibliographique, la validation est un processus complexe qui est divisé en quatre qualifications, la qualification de la conception (QC), la qualification de l'installation (QI), la qualification des opérations (QO) et la qualification de performances (QP). Toutefois les trois premières étapes ont été déjà réalisées antérieurement par les différents protagonistes de l'industrie LDM (Figure 00), et la qualification des performances est jusqu'à présent en cours dans sa dernière phase (phase 3).



Figure 18: Différents protagonistes de la mise en œuvre de la validation chez LDM.

La QP est exécutée afin de qualifier l'eau pour le système de production et de distribution d'eau purifiée sur le site de production du site LDM, son but est de prouver que le système est capable de produire de l'eau purifiée avec une qualité conforme à la Ph.Eur 11.

La QP regroupe trois phases de durée limitée qui sont une succession de tests à effectuer, la méthodologie de qualification de la station d'eau purifiée chez LDM est propre à elle et à personne d'autre, les trois phases sont démontrée dans le schéma suivant:

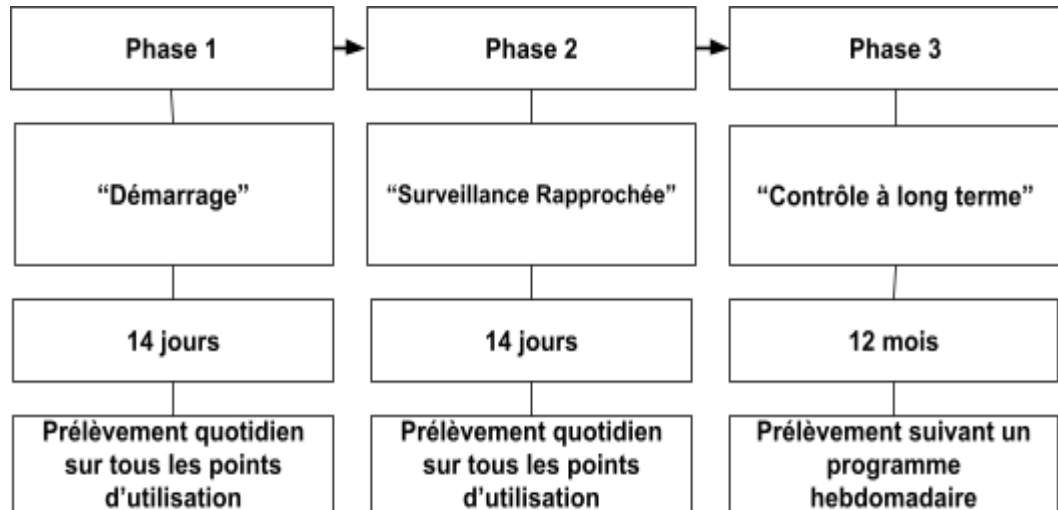


Figure 19 :La qualification de performance chez LDM et ses trois phases.

2.2 Principe de fonctionnement de la station d'eau chez LDM

La production de l'eau purifiée est basée sur la source d'eau potable qui est distribuée par SEACO Constantine. Elle est considérée comme une eau d'alimentation. La production de l'eau purifiée se fait en plusieurs étapes.

2.2.1 Prétraitement

Le prétraitement en purification pharmaceutique vise à préparer l'eau brute pour des processus de purification avancés, en garantissant qu'elle répond aux normes de qualité strictes pour les applications pharmaceutiques, la figure 24 montre la station du prétraitement dans l'industrie LDM.

2.2.1.1 Filtration initiale

La filtration initiale est un processus crucial pour assurer le processus de purification et protéger les équipements sensibles en aval de toutes contaminations par des particules indésirables. Ce processus utilise un filtre de 5 microns comme le montre dans la figure 20 pour éliminer les grosses particules présentes dans l'eau.

Cette étape est généralement réalisée en faisant passer le fluide à travers un matériau poreux spécialement conçu pour retenir les grosses particules.

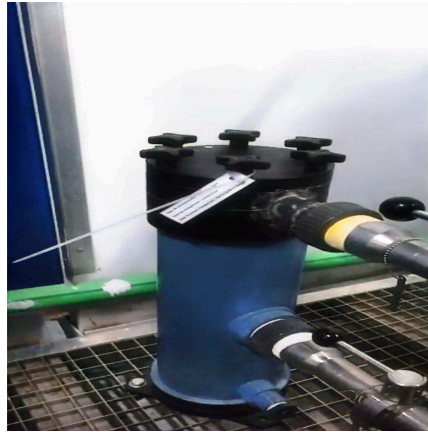


Figure 20 : Filtre initial de 5 microns.

2.2.1.2 Adoucissement

L'adoucisseur utilisé dans LDM est composé de 25 kg de sable et 125 kg de résine (figure 21) . Le principe de fonctionnement repose sur l'échange ionique : l'eau dure passe à travers un lit de résine cationique chargée en ions sodium (Na^+). Au cours de ce processus, les ions calcium (Ca^{++}) et magnésium (Mg^{++}) présents dans l'eau sont échangés contre des ions sodium (Na^+), selon la réaction suivante : $2\text{R-Na} + \text{Ca}^{++} \rightarrow \text{R}_2\text{-Ca} + 2 \text{Na}^+$.

Lorsque la résine est saturée en ions calcium et magnésium, une régénération automatique est déclenchée. Cette régénération utilise des pastilles de NaCl pour remplacer les ions Ca^{++} et Mg^{++} adsorbés par des ions Na^+ , libérant les ions Ca^{++} et Mg^{++} sous forme de chlorures de calcium (CaCl_2) et de magnésium (MgCl_2) évacués du système.



Figure 21 : Adoucisseurs dans la station d'eau chez LDM.

2.2.1.3 Stockage

L'eau Adoucie est stockée dans un réservoir (figure 22) pour conserver sa pureté, éviter toute contamination.



Figure 22 : Réservoir d'eau.

2.2.1.4 Echangeur de température

L'objectif de l'échangeur de température (figure 23) est de réguler la température de l'eau entre 15°C et 25°C.



Figure 23 : Échangeur de chaleur.

2.2.1.5 Filtration au charbon actif

Selon USP les lits de charbon actif sont utilisés pour éliminer les matières organiques légères, les endotoxines bactériennes et les additifs oxydants (comme le chlore et les composés de chloramine) de l'eau. Ils aident à obtenir une eau de meilleure qualité et protègent les équipements en aval comme les surfaces en acier inoxydable, les résines et les membranes[24].

Chez LDM le filtre à charbon, composé de 5 filtres de 5 microns, son objectif principal élimine efficacement le mauvais goût, les odeurs, le chlore libre, les agents organiques et diverses particules nocives de l'eau potable.



Figure 24 : Installation du pré-traitement dans la station d'eau purifiée chez LDM.

2.2.2 Traitement

2.2.2.1 Filtration fine

L'objectif principal est de filtrer les petites particules en utilisant un filtre de 1 micron. La première étape de filtration par membranes implique l'utilisation de deux membranes. Cette étape vise à effectuer une filtration très spécifique, permettant à l'eau de passer tout en retenant les solides en suspension. L'eau ainsi filtrée est ensuite envoyée à l'étape suivante, tandis que les rejets sont éliminés. La deuxième étape de filtration par membranes utilise une seule membrane, suivant le même principe que la première étape. Les rejets de cette étape sont retournés au réservoir de prétraitement pour être retraités.

2.2.2.2 Électrodéionisation

Le procédé utilise l'électricité et l'échange ionique pour éliminer les espèces ionisées de l'eau. Un champ électrique attire les cations et les anions vers les électrodes opposées, permettant ainsi l'élimination des sels minéraux.

2.2.2.3 Désinfection par UV

Le procédé utilise des rayons ultraviolet (figure 25) pour détruire 99,99% des micro-organismes nuisibles dans l'eau. Cela se fait sans ajouter de produits chimiques ni altérer le goût ou l'odeur de l'eau.



Figure 25 : désinfection par lampe UV.

2.2.2.4 Sanitisation thermique

Selon l'USP, les approches thermiques de désinfection des systèmes incluent l'eau chaude en circulation périodique ou continue et l'utilisation de vapeur. Les températures couramment utilisées vont de 65 à 80°C. L'eau en recirculation continue à au moins 65°C au point le plus froid du réseau est efficace pour les réseaux en acier inoxydable, à condition d'assurer une distribution uniforme de la température. Ces techniques sont limitées aux systèmes supportant ces températures élevées. Une désinfection thermique fréquente à des températures appropriées peut éliminer le besoin d'autres méthodes de désinfection. Cependant, des températures supérieures à 80°C ne sont pas recommandées car elles n'apportent pas de bénéfice supplémentaire

pour le contrôle microbien ou la réduction du biofilm, et peuvent même endommager les systèmes en raison des condensats et des contraintes sur les matériaux.

Bien que les méthodes thermiques inhibent la croissance du biofilm et tuent les micro-organismes dans les biofilms en développement, elles ne sont pas efficaces pour éliminer les biofilms établis. Ces biofilms morts peuvent servir de nutriments pour une repousse rapide. Par conséquent, une combinaison de désinfection thermique de routine et de désinfection chimique périodique peut être plus efficace, surtout si les traitements thermiques sont peu fréquents. Plus la désinfection thermique est régulière, plus il est probable d'éliminer le redéveloppement du biofilm[20].

2.2.2.5 Sanitisation chimique

Selon USP les méthodes chimiques de désinfection (figure 26) utilisent des agents oxydants tels que l'ozone, le peroxyde d'hydrogène, et l'acide peracétique, ainsi que des composés halogénés, bien que ces derniers soient moins agressifs et plus difficiles à éliminer. Ces agents chimiques peuvent être utilisés sur une plus grande variété de matériaux de construction mais peuvent ne pas pénétrer complètement dans le biofilm ou atteindre tous ses emplacements[24].

Les agents oxydants comme l'ozone, le peroxyde d'hydrogène et l'acide peracétique fonctionnent en oxydant les bactéries et biofilms avec des peroxydes réactifs et des radicaux libres. L'ozone a une courte demi-vie et doit être ajouté en continu pendant la désinfection, mais il se dégrade rapidement en oxygène grâce à la lumière UV, ce qui permet son utilisation efficace en désinfection continue ou intermittente. Le peroxyde d'hydrogène et l'acide peracétique se dégradent rapidement en eau, oxygène et acide acétique[24].

Les systèmes utilisant des agents très réactifs comme l'ozone nécessitent des matériaux très résistants à l'oxydation. Les biofilms bien développés sont difficiles à éliminer même avec des produits chimiques agressifs, tandis que les biofilms fins sont plus facilement inactivés. Le contrôle microbien optimal est obtenu en utilisant des produits chimiques oxydants fréquemment pour empêcher le développement significatif de biofilms entre les traitements. La validation de la désinfection chimique nécessite de démontrer des concentrations adéquates de produits chimiques dans tout le système et l'exposition complète des surfaces au traitement[20].



Figure 26 : Réservoir sanitisation chimique.

2.2.2.6 Filtration bactérienne

Son but est l'élimination des bactéries avec un filtre 0,2 microns. Ce processus de purification de l'eau chez l'entreprise pharmaceutique LDM comprend plusieurs étapes de filtration et de traitement spécifiques, chacune ayant pour but d'éliminer différents types de contaminants pour garantir une eau de haute qualité et pureté.

2.4 Programme de prélèvement

Le programme de prélèvement (tableau 14,15) est le même pour les deux sous-laboratoires, qu'il soit physico-chimique ou microbiologique. Le prélèvement actuel chez LDM s'effectue au niveau de deux stations d'eau purifiée, une ancienne station, et une nouvelle station qui est en cours de validation.

Les points de prélèvement d'eau purifiée sont localisés au niveau de deux zones (tableaux 12,13), la première étant la zone technique appelée communément à LDM "la station d'eau purifiée" et la deuxième zone se situe au niveau de l'unité de production.

Le prélèvement se fait de manière régulière sur six points quotidiens, quatre points pour la validation de la nouvelle station d'eau purifiée et deux points de routine de l'ancienne station. Le prélèvement est effectué selon la méthode prévue dans la pharmacopée européenne, détaillée dans la partie précédente.

Les points de prélèvement de l'eau purifiée des deux stations à partir des deux zones sont cités dans les deux tableaux suivant comme suit:

Tableau 12: Point de prélèvement de la phase 3 de la nouvelle station d'eau purifiée
(station à valider) .

Zone de prélèvement	Vanne de prélèvement	Emplacement
Zone technique	VPS 001	Station de l'eau purifiée
	VDS 002	
	VDS 003	
	VDS 004	
	VDS 005	
	VDS 006	Point de retour
Zone de production	VDP 007	Salle de réserve 01
	VDP 008	Salle de réserve 02
	VDP 009	Salle de laverie
	VDP 010	Salle de granulation séchage
	VDP 011	Salle de pelliculage
	VDP 012	Salle de préparation solution
	VDP 013	Salle de zone technique
	VDP 014	

Tableau 13 : Point de prélèvement de la station d'eau purifiée en cours d'utilisation
(station déjà validée auparavant).

Zone de prélèvement	Vanne de prélèvement	Emplacement
Zone technique	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	Sortie de la pompe de distribution d'EP
	VPM 013	Point de retour
	VPM 101	Sortie réservoir d'emmagasinage d'EP
	VPM 102	Sortie pompe de distribution
	VPM 103	Sortie pompe de distribution
Zone de production	VDM 001	Ligne de fabrication forme sèche
	VDM 002	
	VDM 003	
	VDM 004	
	VDM 105	Ligne de fabrication forme pâteuse
	VDM 106	
	VDM 107	
	VDM 108	
	VDM 109	

Le programme hebdomadaire des prélèvements des points de la phase 3 de la nouvelle station d'eau purifiée est comme suit:

Tableau 14: Programme hebdomadaire des prélèvements des points de la phase 3 de l'eau purifiée de la semaine du 21 avril au 25 avril 2024.

La journée	La date	Les vannes de prélèvement			
Première journée	21/04/2024	VPS 001	VDS 006	VDP 007	VDP 008
Deuxième journée	22/04/2024	VDS 002	VDS 006	VDP 009	VDS 010
Troisième journée	23/04/2024	VDS 003	VDS 006	VDP 011	VDS 012
Quatrième journée	24/04/2024	VDS 004	VDS 006	VDP 013	VDS 014
Cinquième journée	25/04/2024	VDS 005	VDS 006	/	/

Le programme hebdomadaire des prélèvements des points de la station d'eau purifiée qui est en cours d'utilisation est comme suit:

Tableau 15: Programme hebdomadaire des prélèvements des points de la station l'eau purifiée en cours d'utilisation 21 avril au 25 avril 2024.

La journée	La date	Les vannes de prélèvement	
Première journée	21/04/2024	VPM 010	VDM 108
Deuxième journée	22/04/2024	VPM 011	VDM 109
Troisième journée	23/04/2024	VPM 012	VPM 101
Quatrième journée	24/04/2024	VPM 013	VPM 102
Cinquième journée	25/04/2024	VDM 001	VPM 103

2.3 Méthode de prélèvement de l'eau purifiée

Selon la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) édition 11, le prélèvement à partir des vannes des zones de purification d'eau purifiée pour le but de l'analyse, doit être effectué selon des procédures rigoureuses pour garantir la qualité de l'échantillon.

Avant le prélèvement, il est essentiel de préparer des flacons stériles et de porter des gants. Pour le test physico-chimique, le prélèvement est facile contrairement au prélèvement microbiologique qui est plus critique.

Lors de prélèvement microbiologique la vanne doit être nettoyée et désinfectée avec un alcool isopropylique 70° (figure 27) pour éviter toute contamination. Il est crucial de purger la vanne pour éliminer l'eau stagnante (figure 28).

Pendant le prélèvement, l'eau doit couler pendant 30 secondes à 1 minute avant de collecter l'échantillon directement dans un flacon stérile(figure 29), en évitant tout contact entre le flacon et la vanne.

Pour le test physico-chimique, il suffit directement de purger la vanne avant le prélèvement, il faut récolter 250 ml d'eau dans un flacon. Pour le test microbiologique, il suffit de prélever 200 ml. Il est important d'homogénéiser le contenu des flacons avant l'analyse pour assurer la représentativité de l'échantillon et permettre la croissance éventuelle des bactéries aérobies.

Après le prélèvement, le flacon doit être immédiatement étiqueté avec les informations pertinentes (date, point de prélèvement, le type de vannes routine/validation). Et enfin transporté les flacons dans des conditions adéquates pour éviter toute dégradation avant l'analyse.



Figure 27 : Désinfection la vanne par l'alcool.



Figure 28 : Purger la vanne pour éliminer l'eau stagnants.



Figure 29 : Prélèvement dans des flacons stériles.

3. Analyses physico-chimiques et microbiologiques de l'eau purifiée

3.1 Analyses physico-chimiques

3.1.1 Caractères organoleptique

L'aspect de l'échantillon de l'eau purifiée doit impérativement être liquide, limpide, incolore, inodore et insipide[21].

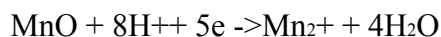
3.1.2 Substances oxydables

La détermination des substances oxydables vise à déterminer la présence de molécules qui se combinent facilement avec l'oxygène. Le permanganate de potassium est utilisé comme agent oxydant puissant et de couleur vive pour détecter la présence de substances oxydables dans l'eau. Les contaminants détectés par ces tests

comprennent, entre autres, les organismes microbiologiques, les composés biologiques et les composés contenant des métaux.

❖ Principe

Le test est basé sur le principe selon lequel l'ion permanganate en solution fortement acide oxyde la plupart des composés organiques, tout en étant lui-même réduit à l'ion manganeux:



Certaines cations inorganiques présentes dans l'eau seront également oxydées par le permanganate. L'appauvrissement de l'ion permanganate fortement coloré par les substances oxydables présentes dans l'eau entraînera une coloration plus pâle de la solution et, s'il y a suffisamment de substances oxydables présentes, elle deviendra complètement incolore. Si la couleur disparaît dans le délai imparti pour le test, l'eau est rejetée, non conforme; dans le cas contraire, la couleur rose est présente, le test est réussi l'eau purifiée est conforme[46].

❖ Protocole opératoire

On porte à ébullition un mélange de 100 ml d'eau purifiée et 10 ml d'acide sulfurique (H_2SO_4) et 0.1 ml de permanganate de potassium 0.02 M (KMnO_4) cela pendant 5 min. La couleur doit être légèrement rosé pour être conforme aux normes.

3.1.3 Conductivité

La conductivité de l'eau est utilisée comme mesure de la pureté de l'eau purifiée selon l'USP. Les mesures de conductivité sont un indicateur utile de la quantité d'ions dissous présents dans un échantillon d'eau et peuvent servir de mesure de la qualité de l'eau[47]. Les éléments chimiques présents dans l'eau qui peuvent affecter la conductivité sont: le chlorure, le nitrate, le sulfate, le phosphate, le sodium, le magnésium, le calcium, le fer et l'aluminium[48].

❖ Principe

La conductivité électrique est mesurée à l'aide d'un conductimètre (figure 30) calibré par une solution de calibration à 84 ($\mu\text{S}/\text{cm}$) à 25°C, le principe est basé sur la mesure de la conductivité d'une colonne d'eau située entre deux électrodes métalliques ayant une surface de 1 cm^2 et séparées l'une de l'autre de 1 cm [21].



Figure 30 : Conductimètre.

Toutefois, la conductivité est influencée par la température de l'eau. Elle sera plus élevée dans une eau à température élevée, car les ions dans l'eau sont en permanence en mouvement due à la chaleur thermique. À haute température, ces ions sont plus actifs et facilitent la circulation de l'électricité, ce qui augmente la conductivité.

La conductivité de l'eau est influencée également par le pH. Lorsque le pH est élevé (basicité), la conductivité augmente, car il y a plus d'ions OH⁻ (ions hydroxyles) présents dans l'eau. Ces ions OH⁻ sont des ions chargés négativement, qui facilitent la circulation de l'électricité. À l'inverse, lorsque le pH est faible (acidité), la conductivité diminue, car il y a plus d'ions H⁺ (ions hydrogènes) présents dans l'eau. Ces ions H⁺ sont des ions chargés positivement, qui réduisent la circulation de l'électricité.

Les exigences chez LDM de la conductivité répondent aux normes établies par la Ph.Eur 11, elle est inférieure à 5.1 (µS/cm) à 25°C (tableau 16), cependant le pH n'est pas mentionné dans les protocoles d'essais ni appliqué dans le laboratoire.

Tableau 16: Recommandation de la Ph.Eur et l'USP Conductivité - Température -pH [20, 21]

Température (C°)	Conductivité (µS/cm)	pH	Conductivité (µS/cm)
0	2.4	5.0	4.7
10	3.6	5.5	2.8
20	4.3	6.0	2.4
25	5.1	6.5	2.2
30	5.4	7.0	4.6

3.1.4 Nitrates

Le nitrate (NO_3) est composé d'azote (ou nitrogène) et d'oxygène, trouvé dans l'eau à de faibles niveaux, Les nitrates proviennent de sources variées comme les engrais et produits chimiques, les aliments pour animaux, les eaux usées, leurs présence dans l'eau purifiée est une preuve de contamination.

Dans les cas normaux les nitrates ne sont pas toxiques pour la santé mais dans les cas extrêmes comme chez les enfants, il y a un risque de méthémoglobinémie. Les nitrates deviennent toxiques lorsqu'ils se transforment en nitrites, une transformation qui se produit dans la salive et dans l'estomac. Mais aussi, la surconsommation de nitrates chez l'adulte peut provoquer des dommages génétiques et par conséquent des cancers peuvent apparaître.

❖ Protocole opératoire

Solution d'essai dans un bain d'eau glacé on met un tube à essai contenant 5 ml d'eau à analyser a été placé avec 0.4 ml d'une solution de chlorure de potassium à 100 g/l et 0.1 ml de solution de diphénylamine, puis goutte à goutte on ajoute 5 ml d'acide sulfurique exempt d'azote.

Solution témoin dans un bain d'eau glacé on met un tube à essai on introduit 4.5 ml d'eau exempt de nitrate, on ajoute 0.5 ml d'une solution de nitrate à 2 ppm (NO_3) puis 0.4 ml d'une solution de chlorure de potassium (KCl), on ajoute à cela 0.1 de solution de diphénylamine puis goutte à goutte sous une haute absorbante 5 ml d'acide sulfurique exempte d'azote. Et mettre le tube dans un bain marie à 50°C.

Après 15 min, il y a une apparition d'une coloration bleue, cette coloration ne doit pas être plus intense que celle du témoin. Les exigences appliquées chez LDM du taux des nitrates dans l'eau purifiée répondent aux normes établies par la Ph.Eur, elle doit être inférieure ou égale à 2 ppm[21].

3.1.5 Métaux lourds

A la différence de la plupart des contaminants organiques, les métaux lourds sont des constituants naturels dans les roches et dans les gisements minéraux. Ainsi, normalement ces éléments sont présents à de faibles teneurs (à l'état de traces, moins de 0.1%) dans les sols, les sédiments, les eaux de surface et les organismes vivants. Une fois que les métaux lourds ont été libérés dans le milieu, soit par des processus

naturels ou anthropiques (ex. exploitation minière) depuis leur source, ils peuvent être transportés par voie éolienne via des aérosols ou par voie aqueuse via l'eau[49].

Les métaux lourds possèdent un numéro atomique élevé (Annexe 1). Les plus courants et les plus dangereux sont le mercure, le plomb, le cadmium, le chrome, le cuivre, le zinc. Ces substances se regroupent dans les organismes vivants. Les métaux lourds ont des effets néfastes sur le système nerveux, le sang ou la moelle osseuse. En général, ils sont cancérigènes.

❖ Principe

La pharmacopée explique que la détection des métaux lourds se fait à pH 3,5 car c'est le pH adéquat pour leur précipitation. Le thioacétamide détecte le plomb, le cuivre, l'argent, le mercure, le cadmium, le bismuth, le ruthénium, l'or, le platine, le palladium, le vanadium, l'arsenic, l'antimoine, l'étain et le molybdène. Ces métaux lourds vont réagir avec de la thioacétamide. ils forment alors des sulfures. On compare ensuite la coloration obtenue de la solution à analyser avec celle de la solution de référence de plomb.

❖ Protocole opératoire

Solution Essai

A 200 ml d'eau à analyser il est ajouté 0,15 ml d'acide nitrique à 0.1M puis on procède à un chauffage au bain-marie dans une capsule de verre jusqu'à réduction du volume à 20 ml. Solution "S" : représente 12 ml de la solution obtenue.

Solution Témoin

Introduction de 10 ml d'une solution à 1 ppm de plomb (Pb), sur laquelle il est ajouté 2 ml de la solution "S" puis 0.075 ml d'acide nitrique 0.1M.

Essai à Blanc

A 10 ml d'eau purifiée, 2 ml de solution "S" et 0.075 ml d'acide nitrique à 0.1M on été ajoutés.

A chaque solution, 2 ml de solution tampon pH 3,5 est ajoutée et mélangée puis 1,2 ml du réactif Thioacétamide sont ajoutés au mélange puis homogénéisation immédiate. L'examen des solutions s'effectue après 2 minutes.

Conformité du système: Comparée à la solution à blanc, la solution témoin présente une légère coloration brune. La solution à examiner obtenue doit être de couleur moins brune que celle de la solution témoin.

3.2 Analyses microbiologiques

L'analyse microbiologique est une étape cruciale pour garantir une eau purifiée d'une qualité qui est approuvée par les différentes exigences. Les contaminants microbiologiques dans l'eau purifiée proviennent de diverses sources, telles que l'eau brute utilisée dans le processus de purification, le matériel de purification et de distribution, ainsi que l'environnement de stockage. Pour empêcher la croissance des micro-organismes et éviter toute contamination supplémentaire, l'eau purifiée en vrac est stockée et distribuée dans des conditions contrôlées. Des systèmes de distribution stériles et des protocoles stricts de maintenance sont mis en place pour maintenir la pureté de l'eau tout au long de son utilisation.

On peut citer trois contaminants les plus fréquents :

- **Virus**

Les rejets provenant de l'intestin des animaux et de l'Homme sont évacués dans le sol ou déversés dans les cours d'eau. Ils y subissent une épuration naturelle. Mais s'ils parviennent trop rapidement à une source d'eau, ils peuvent provoquer une pollution microbiologique. La désinfection des eaux a pratiquement éliminé les incidences de la pollution.

- **Entérobactéries**

Les Entérobactéries sont des bacilles Gram négatifs facultatifs, retrouvés partout dans le sol, dans l'eau, et surtout dans l'intestin de l'homme et les animaux. Elles comprennent un nombre très élevé de genres et d'espèces. Leur abondance dans l'intestin, leur mobilité, la rapidité de leur multiplication, l'acquisition fréquente de mécanismes de résistance aux antibiotiques expliquent qu'elles soient les bactéries les plus souvent impliquées en pathologie infectieuse humaine surtout en milieu hospitalier.

- **Biofilms**

Un des problèmes majeurs de contamination microbienne est la formation d'un biofilm sur les surfaces solides ou la membrane filtrante. Un biofilm est un agrégat de micro-organismes qui adhèrent fortement aux surfaces, et sont protégés par une

matrice de composés organiques (polymères) résultant de la croissance et de la mort des bactéries[39].

Les analyses microbiologiques quotidiennes de l'eau purifiée sont cruciales pour la sécurité des produits, elles assurent la conformité réglementaire, la qualité du produit fini et l'optimisation des processus de purification.

Les analyses microbiologiques sont quotidiennes car elles sont essentielles pour diverses raisons. Elles garantissent la sécurité des produits, assurent la conformité aux normes réglementaires, préservent la qualité des produits finaux, préviennent la croissance microbienne indésirable, garantissent la précision des résultats des tests, et permettent d'optimiser les processus de purification. Ces mesures sont indispensables dans l'industrie pharmaceutique pour protéger la santé des consommateurs et maintenir des normes de qualité élevées[39].

3.2.1 Dénombrement des germes aérobie totaux (DGAT)

Le dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT) est une étape clé dans l'évaluation microbiologique de notre eau traitée. Un dénombrement élevé peut indiquer une contamination microbienne dans notre eau et compromettre la sécurité de notre produit fini. Pour cela cette analyse est essentielle pour prévenir la contamination de l'eau traitée et de nos produits finis. Selon la pharmacopée européenne (ph.Eur), USP et d'autre pharmacopée internationale et selon les BPF , des limites spécifiques pour les germes aérobies totaux sont fixées et le respect de ces limites est obligatoire dans analyse de eau purifiée.

❖ Milieu pour Dénombrement des germes aérobie totaux (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[19].

La gélose R2A est utilisée pour les numérations hétérotopiques des bactéries dans les eaux potables traitées par la technique de filtration sur membrane ou par ensemencement sur gélose. Ce milieu, développé par Reasoner et Gelreich, est supérieur aux milieux classiques pour le dénombrement des bactéries stressées ou résistantes au chlore.

L'utilisation d'un milieu pauvre en nutriments favorise la pousse de ces bactéries au détriment des espèces à croissance rapide, permettant ainsi leur numération[50].

La gélose R2A est un choix privilégié dans les industries pharmaceutiques pour le dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT) dans l'eau purifiée. Conforme aux normes de la pharmacopée européenne, ce milieu favorise la croissance des bactéries stressées ou résistantes au chlore, souvent présentes après le traitement de l'eau. Sa composition pauvre en nutriments inhibe la croissance des bactéries à croissance rapide, permettant ainsi une détection précise des bactéries à croissance plus lente. En détectant même les faibles niveaux de contamination microbiologique, la gélose R2A assure la sécurité et la qualité des produits pharmaceutiques. Son efficacité éprouvée en fait un outil essentiel pour garantir la conformité aux normes réglementaires et maintenir des normes élevées de qualité microbiologique dans les environnements de fabrication pharmaceutique[50].

3.2.2 Recherche spécifique (bactéries gramme négative et entérobactérie)

La *Pseudomonas aeruginosa* est un bacille Gram négatifs non fermentant, aérobie strict, non sporulé, fin et mobile grâce à un flagelle polaire. Elle peut être cultivée facilement dans une température de 10°C à 42°C, sur des milieux de culture sélectifs comme les géloses Hektoen, Mac Conkey, ou des milieux contenant de la céramide[51].c'est un germe ubiquitaire, vivant dans les sols et en milieu humide (nuages, robinets, bouchons), Germe 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. Elle fait partie des germes couramment recherchés lorsque l'on procède à une analyse microbiologique d'un échantillon d'eau[19]

L'*Escherichia.coli* est une bactérie naturellement présente dans les intestins des humains et des animaux à sang chaud. On la trouve en grande quantité dans les matières fécales, ce qui permet de la mesurer facilement dans l'eau. Elle est ainsi utilisée comme indicateur de contamination fécale dans les échantillons de l'eau à analyser . E. coli est l'indicateur le plus couramment utilisé pour détecter la contamination fécale dans les systèmes d'approvisionnement en eau à l'échelle mondiale. Dans les programmes de surveillance de l'eau, la détection d'E. coli fournit

des informations sur la qualité de la source d'eau, l'efficacité du traitement et la salubrité de l'eau distribuée aux consommateurs[52].

❖ Milieu pour les recherches spécifique :

- Gélose au cétrimide :

La gélose au cétrimide est utilisée pour l'isolement et l'identification présomptive de *Pseudomonas aeruginosa*. Le cétrimide est un ammonium quaternaire qui inhibe la croissance de la plupart des autres espèces bactériennes. *Pseudomonas aeruginosa* colore ce milieu en bleu-vert par production de pyocyanine[53].

- La gélose MacConkey (MCA) :

La gélose MacConkey (MCA) a été le premier milieu différentiel solide à être formulé, développé au 20e siècle par Alfred Théodore MacConkey.

La gélose MacConkey est un milieu sélectif et différentiel utilisé pour l'isolement et la différenciation de bâtonnets Gram négatifs non exigeants, en particulier les membres de la famille des Enterobacteriaceae et du genre *E.Coli*[54].

❖ **Le protocole opératoire d'analyse**

Le dénombrement est effectué par "filtration sur membrane" en utilisant une rampe de filtration stérilisable(figure 31) avec une membrane filtrante stérile. Toutes les manipulations sont réalisées sur une paillasse équipée d'un bec Bunsen.

La première étape consiste à installer et stériliser la rampe par flambage. Ensuite, une pince est stérilisée à la flamme dans des conditions aseptiques. L'emballage externe du filtre est ouvert délicatement, le filtre est retiré à l'aide de la pince et placé dans la rampe(figure 32).

Pour obtenir des résultats clairs et lisibles, selon les recommandations de la Ph.Eur édition 11, une quantité de 10 ml d'eau purifiée est proposée par le laboratoire. Cette quantité est versée à l'aide d'une pipette graduée avant d'ouvrir le robinet de la pompe(figure 34), puis l'eau est filtrée à l'aide d'une pompe sous vide.

Le filtre, une fois déposé sur le milieu R2A (figure 33), est récupéré à l'aide d'une pince flambée. Les boîtes inversées contenant le milieu et le filtre sont ensuite incubées à une température comprise entre 30 et 35°C pendant 5 jours(figure 35) , avec une lecture intermédiaire au 3ème jour. Enfin, la lecture des résultats est réalisée

à l'aide d'un compteur de colonies, et les résultats sont exprimés en unités formant des colonies par 10 ml (UFC/10 ml).



Figure 31 : Rampe de filtration sur membrane de 6 postes (100ml).



Figure 32 : Stérilisation de pince et préparation des filtres.



Figure 33 : Déplacement des filtres dans les milieux de culture



Figure 34: Pompe sous vide.



Figure 35: Incubation des boîtes contenant le milieu et le filtre à 33°C pendant 5 jours.

Dans le contexte du test microbiologique de purification d'eau au point critique (la vanne 13), qui est le point de retour de la nouvelle station en cours de validation dans la troisième phase, deux tests de recherche spécifiques sont réalisés sur les milieux suivants : cétrimide, qui est sélectif pour la détection de *Pseudomonas aeruginosa* et le deuxième sur un milieu MacConkey agar, qui est sélectif pour les bactéries Gram-négatives et différentiel pour la fermentation du lactose.

Les principales étapes de ce processus sont similaires à celles des autres points, la seule différence étant que le prélèvement est effectué au point 013 dans la nouvelle station et au point 006 dans la station de routine. Le point de retour, appelé point critique, est utilisé pour effectuer un dénombrement des germes aérobies totaux et des recherches spécifiques sur *E. coli* et *Pseudomonas aeruginosa*, conformément aux exigences de la pharmacopée européenne.

CHAPITRE 4

Résultats et Discussion

1. Analyses physico-chimiques

Ce chapitre va englober les résultats des analyses effectuées sur des échantillons de l'eau purifiée provenant des deux stations de purification de l'eau du site LDM Constantine, de la nouvelle station qui est en cours de validation, 3ème phase de qualification des performances, et l'ancienne station à partir de laquelle deux échantillons sont prélevés quotidiennement de différents endroits mais selon un programme fixe, on va ensuite procéder à une analyse de ces résultats où on va comparer ces derniers aux normes établies par la Pharmacopée Européenne 11.0 et l'USP 2024 qui sont les référentiels des industries pharmaceutiques en Algérie y compris LDM

1.1 Caractères organoleptiques

Une analyse directe par l'œil nu a été effectuée sur tous les échantillons collectés, les résultats sont comme suit:

- ❖ **Nouvelle station de purification d'eau:** durant la période du 21 avril 2024 au 25 avril 2024, quotidiennement un prélèvement de quatre points a été réalisé, les quatre prélèvements n'ont révélé aucune coloration, aucune turbidité et aucune odeur.
- ❖ **Ancienne station de purification d'eau:** durant la période du 21 avril 2024 au 25 avril 2024, quotidiennement un prélèvement de deux points a été réalisé, les deux prélèvements n'ont révélé aucune coloration, aucune turbidité et aucune odeur.
- ❖ Les résultats des deux stations d'eau purifiée sont conformes à la Pharmacopée Européenne édition 11, l'eau prélevée était parfaitement liquide, limpide, incolore, inodore, et insipide.

1.2 Substances oxydables

L'inspection visuelle de l'échantillon pour détecter la présence de permanganate résiduel, qui a une coloration rose claire (figure 38), permet de déterminer si l'échantillon est conforme (la couleur rose demeure) ou n'est pas conforme (la couleur rose disparaît).

Les échantillons collectés des deux stations d'eau purifiée sur l'ensemble de la semaine du 21/04 au 25/04 sont conformes aux exigences de la Ph.Eur édition 11.0.

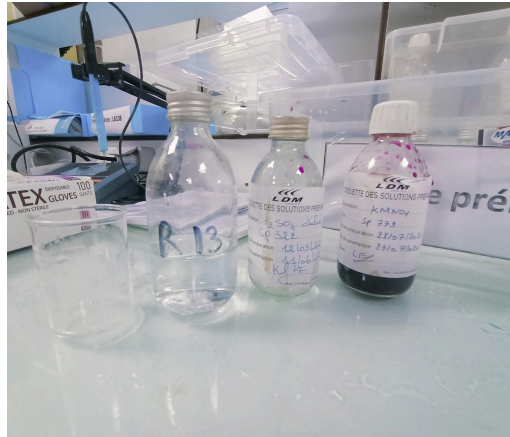


Figure 36: Les différentes solutions nécessaire pour l'analyse des substances oxydables (Échantillon d'eau purifiée R13 , H₂SO₄, KMnO₄).



Figure 37 : Mélange des solutions et ajout du KMnO₄ à la solution.

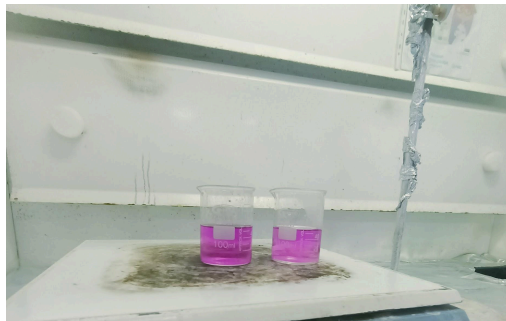


Figure 38: Obtention d'une couleur rose claire moins intense que celle de la solution témoin.

1.3 Conductivité

La conductivité est un indicateur de la quantité d'ions dissous présents dans un échantillon d'eau et peut servir de mesure de la qualité de l'eau. La conductivité des échantillons d'eau prélevés des deux stations de l'eau purifiée est comme suit:

Tableau 17 : Résultats des prélèvements des points de la nouvelle station de l'eau purifiée en cours de validation (la phase 3 de la QP) de la semaine du 21 avril au 25 avril 2024.

Journée	Date	Vannes de prélèvement	Conductivité (µS/cm) à 25°C	Décision
Première journée	21/04/2024	VPS 001	1.0	Conforme
		VDS 006	1.0	Conforme
		VDP 007	1.0	Conforme
		VDP 008	0.8	Conforme
Deuxième journée	22/04/2024	VDS 002	0.9	Conforme
		VDS 006	1.0	Conforme
		VDP 009	1.0	Conforme
		VDS 010	1.0	Conforme
Troisième journée	23/04/2024	VDS 003	1.0	Conforme
		VDS 006	1.1	Conforme
		VDP 011	1.0	Conforme
		VDS 012	1.0	Conforme
Quatrième journée	24/04/2024	VDS 004	1.1	Conforme
		VDS 006	1.0	Conforme
		VDP 013	0.8	Conforme
		VDS 014	0.9	Conforme
Cinquième journée	25/04/2024	VDS 005	0.9	Conforme
		VDS 006	0.9	Conforme

Conductivité ($\mu\text{S}/\text{cm}$) des vannes de la station d'eau purifiée en cours de validation

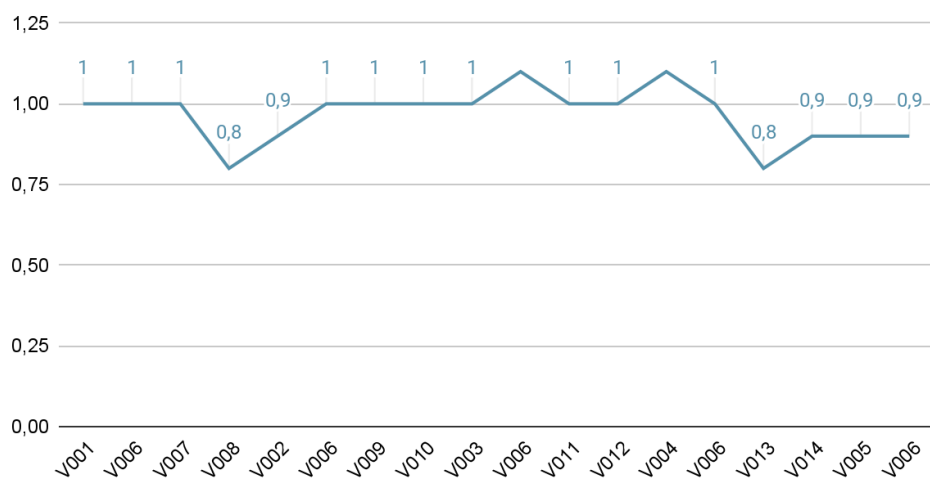


Figure 39: Courbe d'évolution de la conductivité du système de production et de distribution d'eau purifiée de la nouvelle station en cours de validation.

Tableau 18: Résultats des prélèvements des points de la station l'eau purifiée en cours d'utilisation 21 avril au 25 avril 2024.

Journée	Date	Vannes de prélèvement	Conductivité ($\mu\text{S}/\text{cm}$) à 25°C	Décision
Première journée	21/04/2024	VPM 010	1.0	Conforme
		VDM 108	1.0	Conforme
Deuxième journée	22/04/2024	VPM 011	1.1	Conforme
		VDM 109	1.0	Conforme
Troisième journée	23/04/2024	VPM 012	0.9	Conforme
		VPM 101	1.0	Conforme
Quatrième journée	24/04/2024	VPM 013	1.0	Conforme
		VPM 102	1.0	Conforme
Cinquième journée	25/04/2024	VDM 001	0.8	Conforme
		VPM 103	0.9	Conforme

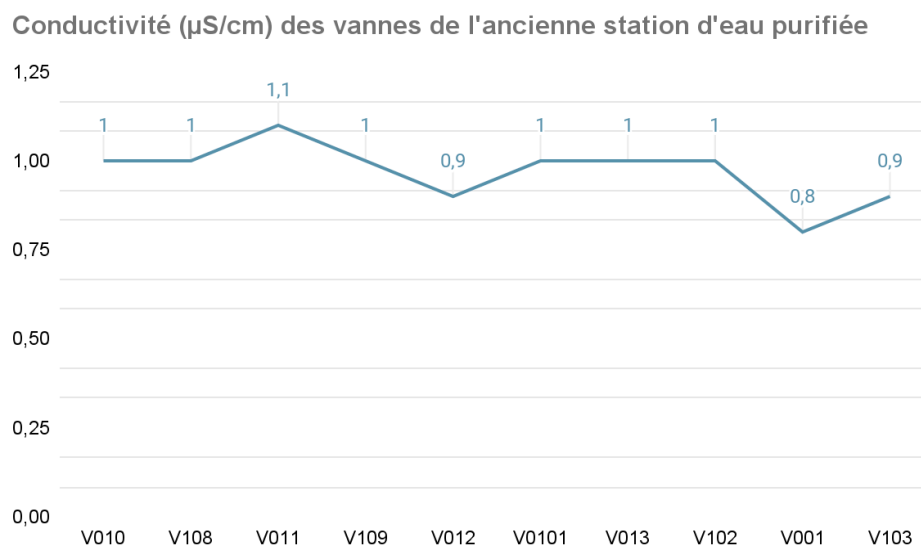


Figure 40: Courbe d'évolution de la conductivité du système de production et de distribution d'eau purifiée de l'ancienne station.

On remarque que les courbes qui représentent l'évolution de la conductivité sur la période d'étude (figure 39) et figure (40), était relativement stable voir très stable cela pour les deux stations, la station d'eau purifiée en cours de validation et l'ancienne station. La conductivité enregistrée n'a pas dépassé les $1.1 \mu\text{S}/\text{cm}$ à température de 25°C ce qui est inférieur à $5.1 \mu\text{S}/\text{cm}$ comme exigé par la Ph.Eur 11. De ce fait on peut conclure que la conductivité de l'eau purifiée chez LDM des deux stations d'eau purifiée répondent aux directives de la Pharmacopée Européenne édition 11 mais aussi de l'USP Jan 24.

1.4 Nitrates

Les nitrates sont des composés inorganiques qui peuvent par leur consommation fréquente engendrer de graves conséquences au corps humain, à partir de cette constatation l'analyse des nitrates dans l'eau à consommation humaine dont celle qui est utilisée par les industries de médicament, l'eau purifiée, est devenue obligatoire, les analyses effectués selon les normes de la Ph.Eur édition 11, sur les différents échantillons prélevés ont donné les résultats suivant:



Figure 41: Préparation des solutions à utilisés dans la détection des nitrates.

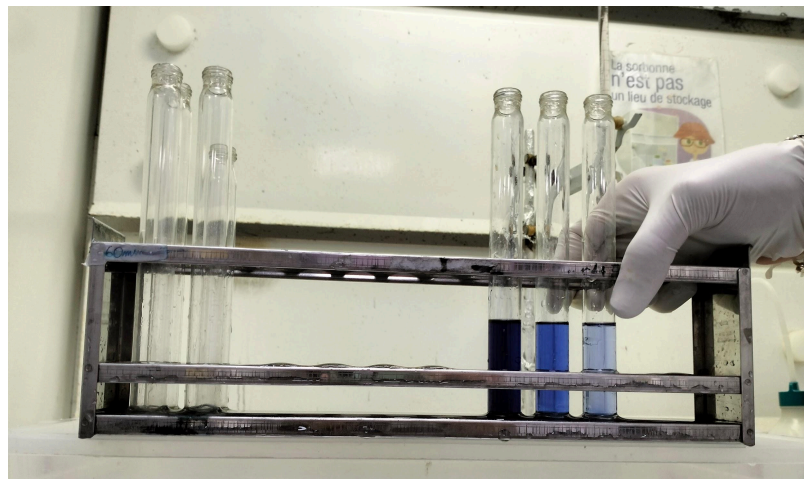


Figure 42: Résultats du test des nitrates dans un des échantillons prélevés.

Tous les résultats du test des nitrates des échantillons prélevés des deux stations d'eau purifiée du site LDM, sur la période de l'étude sont conformes aux exigences de la Ph.Eur édition 11, tous les échantillons en une couleur bleuâtre moins intense que l'échantillon témoin(figure 42).

1.5 Métaux lourds

L'inspection visuelle de l'échantillon pour détecter la présence des métaux lourds, qui à leurs présence la solution devienne brune foncé ainsi l'échantillon est non conforme et à l'opposé, à leurs absence la solution de l'échantillons est claire ou d'une couleur brune très légère ce qui signifie que l'échantillon est conforme.

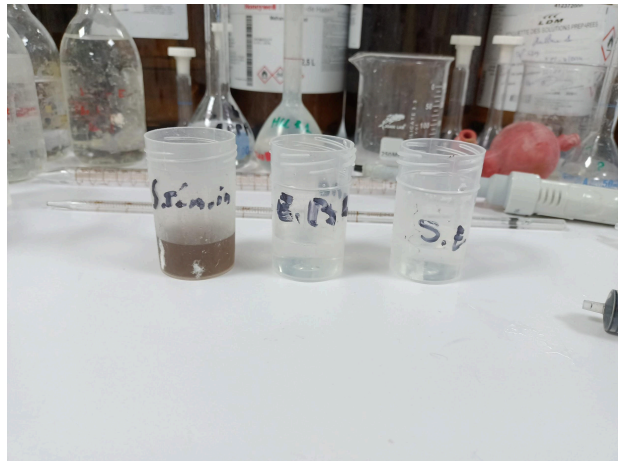


Figure 43:Résultats du test des métaux lourds dans un des échantillons prélevés.

Les résultats du test des métaux lourds des tous les échantillons collectés des deux stations d'eau purifiée du site LDM, sur la période de l'étude, respectent toutes les exigences de la Ph.Eur. édition 11, tous les échantillons en une couleur brune beaucoup moins intense que l'échantillon témoin(figure 43).

2. Analyses microbiologiques

La figure 44 présente l'aspect des boîtes de Pétri après cinq jours d'incubation à une température de 30 à 35°C pour la recherche des DGAT (Détermination de Germes Aérobie Totaux) dans l'EP. Ces résultats ont été obtenus par filtration par membrane.

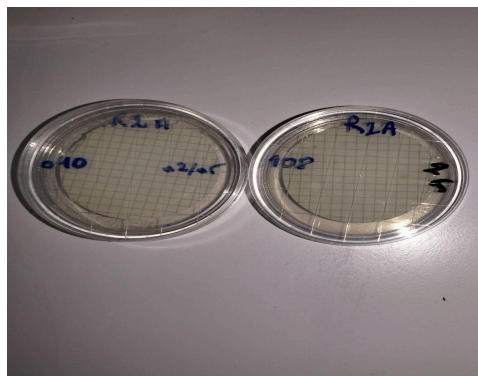


Figure 44 : Membrane filtrante de l'EP après incubation.

❖ **Cas de la station routine**

Le tableau suivant (numéro de tableau) présente des résultats des analyses de la DGAT (Détermination de Germes Aérobie Totaux) pour les échantillons prélevés sur une période de cinq jours pour démontrer des niveaux variés de colonies.

Les valeurs du DGAT sont représentées dans la figure (45) et le tableau (19).

Tableau 19 : Résultats des analyses microbiologiques d'EP pendant 5 jours sur les DGAT.

Journée	Date	Vannes de prélèvement	DGAT (100 UFC/10ml)	Décision
Première journée	21/04/2024	VPM 010	23	Conforme
		VDM 108	03	Conforme
Deuxième journée	22/04/2024	VPM 011	15	Conforme
		VDM 109	12	Conforme
Troisième journée	23/04/2024	VPM 012	31	Conforme
		VPM 101	41	Conforme
Quatrième journée	24/04/2024	VPM 013	31	Conforme
		VPM 102	09	Conforme
Cinquième journée	25/04/2024	VDM 001	51	Conforme
		VPM 103	33	Conforme

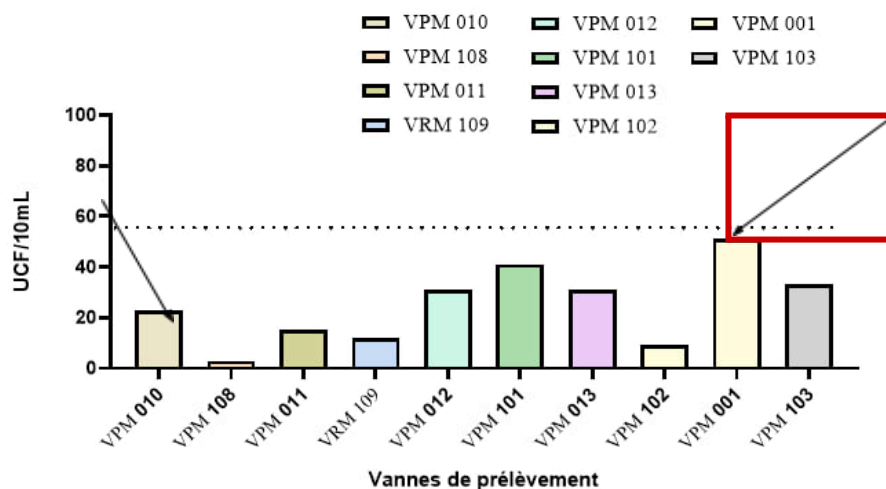


Figure 45 : Évaluation quotidienne par histogramme DGAT sur EP(station routine).

Le dénombrement le plus élevé des germes a été enregistré le cinquième jour (25/04/2024) pour la vanne VDM001 avec une valeur de 51 UFC/10 ml.

Le dénombrement le plus faible a été enregistré le premier jour (21/04/2024) pour la vanne VDM 108 avec une valeur de 3 UFC/10ml. Une moyenne corrigée a été calculée pour ces valeurs, qui s'élève à 24,9 UFC/10ml.

Tous les résultats obtenus durant cette étude sont conformes aux normes microbiologiques établies de 100 UFC/10ml. Même si certains jours montrent des valeurs plus élevées que d'autres, toutes restent largement en dessous du seuil critique, c'est-à-dire moins de 100 UFC/10ml.

La figure 46 montre l'apparence des boîtes de Pétri contenant les filtres des points critiques après cinq jours d'incubation à une température de 30 à 35°C pour des recherches spécifiques (entérobactéries).

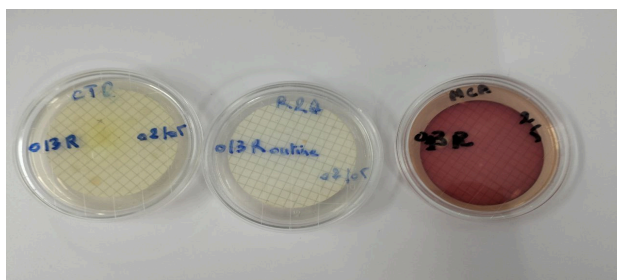


Figure 46: Membrane filtrante de l'EP après incubation sur le point critique dans la station routine.

Tableau 20: Résultats de l'analyse microbiologique du point critique (point de retour).

Journée	Date	Vannes de prélèvement	<i>P.aeruginosa</i> (UFC/10ml)	<i>E. coli</i> (UFC/10ml)	DGAT (UFC/10 ml)	Décision
1ère	21/04/2024	VPM 013	Absence	Absence	08	Conforme
2ème	22/04/2024	VPM 013	Absence	Absence	22	Conforme
3ème	23/04/2024	VPM 013	Absence	Absence	13	Conforme
4ème	24/04/2024	VPM 013	Absence	Absence	31	Conforme
5ème	25/04/2024	VDM 013	Absence	Absence	51	Conforme

Tous les résultats obtenus durant cette étude au niveau des points de retour (tableau 20) sont conformes aux normes microbiologiques établies ; 100 UFC/10ml. Même si certains jours montrent des valeurs plus élevées que d'autres, toutes restent largement en dessous du seuil critique c'est-à-dire moins de 100 UFC/10ml.

En ce qui concerne les recherches spécifiques, aucune colonie n'a été trouvée sur les boîtes de MacConkey agar et de cétrimide (figure 46), ce qui indique une absence totale de *Pseudomonas aeruginosa* et d'*Escherichia colis*. Confirmant le respect des normes de la pharmacopée européenne et USP.

❖ **Cas de la station en cours de la phase 3 de la validation****Tableau 21** : Résultats de la recherche des DGAT dans les prélèvements effectués à partir de la station d'eau purifiée en cours de validation.

La journée	La date	Les vannes de prélèvement	DGAT (100UFC/10ml)	Décision
Première journée	21/04/2024	VPS 001	57	Conforme
		VDS 006(point de retour)	58	Conforme
		VDP 007	37	Conforme
		VDP 008	21	Conforme
Deuxième journée	22/04/2024	VDS 002	85	Conforme
		VDS 006	32	Conforme
		VDP 009	25	Conforme
		VDP 010	33	Conforme
Troisième journée	23/04/2024	VDS 003	35	Conforme
		VDS 006	37	Conforme
		VDP 011	18	Conforme
		VDP 012	17	Conforme
Quatrième journée	24/04/2024	VDS 004	35	Conforme
		VDS 006	09	Conforme
		VDP 014	81	Conforme
		VDP 013	92	Conforme
Cinquième journée	25/04/2024	VDS 005	40	Conforme
		VDS 006	19	Conforme

Les valeurs du DGAT des prélèvements effectués à partir de la station en cours de validation sont représentées par le tableau (21) et la figure (47).

- Le dénombrement le plus élevé des germes a été enregistré le quatrième jour (24/04/2024) pour la vanne VDP 013 avec une valeur de 92 UFC/10 ml.
- Le dénombrement le plus faible a été enregistré aussi pour le quatrième jour (24/04/2024) pour la vanne VDS 006 le point de retour avec une valeur de 9 UFC/10ml.

Une moyenne corrigée a été calculée pour ces valeurs, qui s'élève à 40 UFC/10ml. Tous les résultats obtenus durant cette étude sont conformes aux normes microbiologiques établies de 100 UFC/10ml pour les deux station (validation et routine), même si certains jours montrent des valeurs plus élevées que d'autres, toutes restent largement en dessous du seuil critique c'est-à-dire moins de 100UFC/10ml.

Nous avons détecté une absence totale de germes pathogènes lors des recherches spécifiques au niveau de point critique, *Pseudomonas aeruginosa* et d' *Escherichia coli*, ce qui signifie que nous respectons les normes requises au niveau de la station de validation.

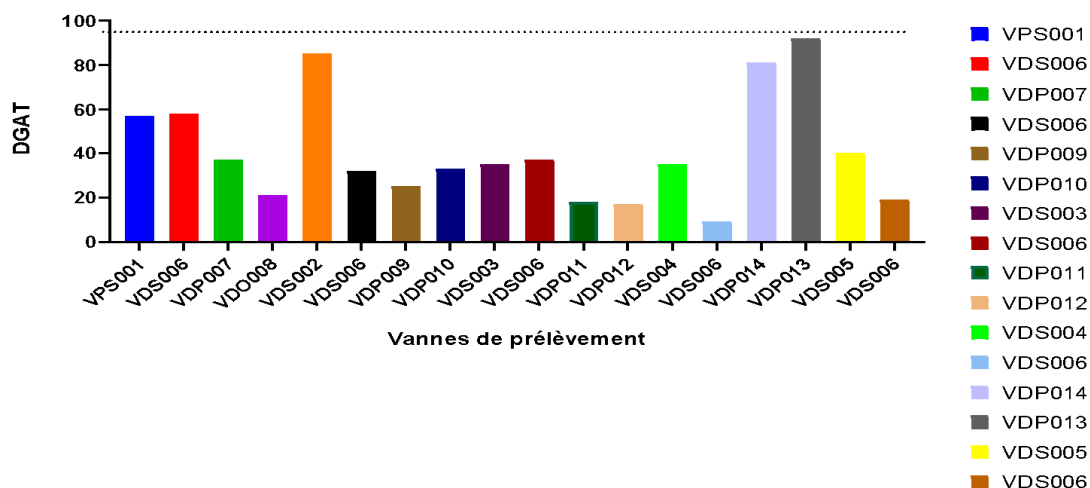


Figure 47: Évaluation quotidienne par histogramme DGAT sur EP (station de validation).

Les résultats de notre récente étude menée chez LDM en avril/mai 2024 montrent des similitudes avec ceux obtenus par Beldi en septembre 2016, également chez LDM, avec une moyenne de 27,3 UFC/10 ml pour les germes totaux et une absence totale de germes spécifiques dans l'analyse des points de retour notamment EP.

Ainsi, les normes de LDM restent toujours conformes aux exigences des monographies internationales (pharmacopée édition 11 et USP édition 2024) grâce au suivi rigoureux des protocoles établis.

Selon les normes des pharmacopées suivies (pharmacopée européenne édition 11 et USP édition 2024), le dénombrement global de la flore aérobie totale (DGAT) doit être inférieur à 100 UFC/10 ml dans les points critiques. En ce qui concerne les pathogènes tels que *Pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia coli*, les pharmacopées internationales suivies par LDM (pharmacopée européenne édition 11 et USP édition 2024) exigent une absence totale de ces germes dans l'eau purifiée. Ces micro-organismes sont pathogènes et représentent un danger significatif pour la santé des consommateurs.

Voici quelques raisons spécifiques pour lesquelles ces germes sont interdits selon les exigences de la pharmacopée européenne et par USP :

***Pseudomonas aeruginosa* :**

- **Pathogénicité** : *Pseudomonas aeruginosa* est un germe pathogène opportuniste capable de causer diverses infections, en particulier chez les individus immunodéprimés. Il peut provoquer des infections des voies urinaires, respiratoires, et d'autres.
- **Résistance aux antibiotiques** : Ce germe possède une résistance naturelle à de nombreux antibiotiques et désinfectants, ce qui complique son éradication.
- **Formation de biofilm** : *Pseudomonas aeruginosa* peut former des biofilms sur les surfaces des équipements de notre boucle d'eau de purification, rendant la désinfection plus difficile et augmentant le risque de contamination continue.

***Escherichia coli* :**

- **Indicateur de contamination fécale** : La présence d'*Escherichia coli* dans l'eau est un indicateur de contamination fécale. Cela signifie que d'autres pathogènes d'origine fécale, potentiellement plus dangereux, pourraient être présents.
- **Pathogénicité** : Certaines souches *Escherichia coli*, comme les souches *E. coli* O157 des souches pathogènes peuvent provoquer des infections graves.
- **Risque pour la santé des consommateurs** : La contamination par *E. coli* est particulièrement dangereuse pour les produits destinés à usages médicaux, où même une faible quantité de bactéries peut entraîner des infections graves.

L'industrie LDM respecte les exigences de la pharmacopée (pharmacopée européenne édition 11 et USP édition 2024) en matière d'absence totale de *P.aeruginosa* et *E.coli* dans l'eau purifiée, garantissant ainsi la qualité microbiologique de ses produits pharmaceutiques.

Lorsque le dénombrement global de la flore aérobique totale (DGAT) dépasse 100 UFC/10 ml ou 10 UFC/ml, un seuil d'alerte est atteint, nécessitant une déclaration immédiate et des cycles de sanitisation au niveau de la boucle d'eau purifiée.

La détection de *P.aeruginosa* et *E.coli* indique une contamination. Cela implique que notre point de retour est contaminé, et potentiellement toute la boucle d'eau, est contaminée. Une alerte doit être émise pour arrêter la production de médicaments et prévenir toute contamination des produits finis.

Pour gérer cette situation, il est essentiel de surveiller le débit d'eau afin d'identifier les zones de stagnation et de détecter s'il y a une formation de biofilm. Après l'arrêt de la production des produits finis, il est nécessaire d'effectuer des cycles de sanitisation chimique et thermique à l'intérieur de la boucle d'eau purifiée adaptées à la charge microbienne détectée pour éliminer les contaminants. La conformité aux normes de la pharmacopée européenne édition 11 et USP édition 2024, en particulier en matière d'absence totale de *P. aeruginosa* et d'*E.coli*, est indispensable pour garantir la qualité microbiologique des produits finis.

Toute déviation doit être immédiatement rectifiée pour éviter des risques liés à la santé des consommateurs.

Le laboratoire LDM suit les protocoles exigés par pharmacopée européenne édition 11 et USP édition 2024 pour une surveillance stricte des équipements de maintenance. Nous appliquons tous les protocoles rigoureux dans le processus de purification de l'eau pour prévenir les contaminants microbiologiques et chimiques, ainsi que pour éviter tout risque de contamination.

CONCLUSION

CONCLUSION

Dans l'industrie pharmaceutique (LDM), notre travail a mis en évidence l'importance de l'eau purifiée. De la validation à la mise en marche de la station de purification et du prétraitement à la purification totale de l'eau, nous avons suivi ces différentes étapes avec précision car ces dernières permettent d'avoir une eau purifiée exempte de particules grossières, de minéraux et de chlore, qui nuisent aux systèmes de purification délicats.

Un circuit de traitement qui comprend plusieurs étapes de filtration selon les contaminants à éliminer, électrodéionisation (EDI), détection par UV, osmose inverse et sanitisation chimique et thermique, garantit une eau de qualité essentielle pour la fabrication de médicaments sûrs et efficaces.

Les tests physico-chimiques et microbiologiques effectués dans le laboratoire de contrôle qualité assurent le respect des normes strictes et confirment l'absence presque totale de contaminants, mettant en évidence la pureté microbiologique de l'eau traitée. La qualité de l'eau purifiée réduit les risques de contamination des produits pharmaceutiques, améliore leur sécurité et assure la conformité avec les réglementations strictes de l'industrie. Les avancées technologiques et les nouvelles approches méthodologiques continueront à jouer un rôle clé dans l'amélioration de la qualité et de la sécurité des produits pharmaceutiques.

Pour conclure, l'importance de l'eau purifiée dans l'industrie pharmaceutique ne peut être surestimée. Elle est essentielle pour garantir la protection de la santé publique en assurant la production de médicaments de la plus haute qualité. Les efforts continus pour surveiller et améliorer les systèmes de purification de l'eau promettent des avancées significatives, renforçant ainsi la confiance des consommateurs et des régulateurs. Notre stage a mis en évidence l'importance de cette surveillance, contribuant à maintenir les standards élevés de l'industrie pharmaceutique.

RÉSUMÉS

RÉSUMÉ

L'eau purifiée (EP) joue un rôle essentiel dans la production pharmaceutique, répondant à des normes de qualité strictes. Une étude menée au sein de l'entreprise LDM Oued Hamimim khroub - Constantine Algérie a suivi le processus de traitement de ces eaux, mettant en évidence leur qualité physico-chimique et microbiologique. Les différentes étapes de la validation en se concentrant sur la qualification des performances et les méthodes de traitement utilisées incluent l'adoucissement, la déminéralisation par permutation, l'osmose inverse, la distillation et l'utilisation.

Les analyses physico-chimiques ont révélé des résultats satisfaisants, avec une conductivité électrique respectivement entre 0.3 et 0.9 $\mu\text{S}/\text{cm}$ pour l'EP. L'absence totale de substances oxydables dans l'EP et l'absence de nitrate ont également été confirmées. Les analyses microbiologiques ont montré une absence totale de germes aérobies totaux, tels que *Pseudomonas aeruginosa* et *Bacillus*, conformément aux normes de la pharmacopée européenne édition 11 et ceux de l'USP édition 2024.

En conclusion, ces résultats de contrôle qualité confirment l'efficacité du système de production d'eau purifiée chez LDM - Constantine, mettant en évidence l'importance cruciale de l'eau purifiée dans la chaîne de production pharmaceutique.

Mots clés : Eau purifiée EP, Qualité ,LDM,physico-chimique ,microbiologique,USP,pharmacopée européenne , validation et qualification.

Summary

Purified water (PE) plays an essential role in pharmaceutical production, meeting strict quality standards. A study conducted within the company LDM Oued Hamimim khroub - Constantine Algeria followed the process of treatment of these waters, highlighting their physicochemical and microbiological quality. The different stages of validation focusing on performance qualification and processing methods used include softening, swapping demineralization, reverse osmosis, distillation and use.

The physico-chemical analyses revealed satisfactory results, with an electrical conductivity respectively between 0.3 and 0.9 $\mu\text{S}/\text{cm}$ for PE. The total absence of oxidizable substances in PE and the absence of nitrate were also confirmed. Microbiological analyses showed a total absence of total aerobic germs, such as *Pseudomonas aeruginosa* and *Bacillus*, in accordance with the standards of the European Pharmacopoeia edition 11 and those of the USP edition 2024.

In conclusion, these quality control results confirm the efficiency of the purified water production system at LDM - Constantine, highlighting the crucial importance of purified water in the pharmaceutical production chain.

Key words: Purified water PE ,LDM , physicochemical microbiological, qualification, European Pharmacopoeia, quality, USP .

ملخص

تلعب المياه النقية (PE) دورًا أساسيًا في إنتاج المستحضرات الصيدلانية، حيث تلبى معايير الجودة الصارمة. تابعت دراسة أجريت داخل شركة LDM الخروب -واد حميم- قسنطينة الجزائر عملية علاج هذه المياه، وسلطت الضوء على جودتها الفيزيائية الكيميائية والميكروبيولوجية. وتشمل المراحل المختلفة للتحقق التي تركز على تأهيل الأداء وطرق المعالجة المستخدمة التخفيف، وإزالة المعادن من المبادلة، والتناضح العكسي، والتقطير والاستخدام.

كشفت التحليلات الفيزيائية الكيميائية عن نتائج الناقلية، مع توصيل كهربائي على التوالي بين 0.3 و 0.9%. كما تم تأكيد الغياب التام للمواد القابلة للأكسدة في الماء النقي وعدم وجود النترات. أظهرت التحليلات الميكروبيولوجية غيابًا تامًا لإجمالي الجراثيم، مثل *Pseudomonas aeruginosa* و *Bacillus*، وفقًا لمعايير الإصدار 11 من دستور الأدوية الأوروبي و دستور الأدوية الأمريكي طبعة 2024.

في الختام، تؤكد نتائج مراقبة الجودة هذه كفاءة نظام إنتاج المياه المنقى في LDM - قسنطينة، مما يسלט الضوء على الأهمية الحاسمة للمياه المنقية في سلسلة إنتاج المستحضرات الصيدلانية. في الختام، تؤكد نتائج مراقبة الجودة هذه كفاءة نظام إنتاج المياه المنقى في LDM - قسنطينة، مما يسלט الضوء على الأهمية الحاسمة للمياه المنقية في سلسلة إنتاج المستحضرات الصيدلانية.

الكلمات المفتاحية: المياه النقية، النوعية، الميكروبيولوجية، الفيزيائية، دستور الأدوية الأوروبي دستور الادوية الامريكي LDM .

RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

BIBLIOGRAPHIE

1. Reddy, R. S. S. K., Kumar, S. K. S., Raju, V. S. S., & Rao, S. V. S. S. (2015). Validation of Purified Water System with Risk-Based Approach - A Review. *International Journal for Pharmaceutical*.
2. World Health Organization. (2012). Bonnes pratiques de fabrication de l'OMS Eau à usage pharmaceutique. Serie 970. *Research Scholars*, 4(1), 1-10.
3. Hamrouni, N. (2011). La chimie répond aux défis de l'eau potable. *Société Chimique de Tunisie*, 47(1), 17-25. doi: 10.1016/j.sct.2010.11.003
4. Brezonik, P. L., & Arnold, W. A. (2022). *Water Chemistry: The Chemical Processes and Composition of Natural and Engineered Aquatic Systems*. Oxford University Press. ISBN: 9780197651896. (p. 3-14)
5. Hamadi, S. et Timi, K. (2019). TRAITEMENT DE L'EAU DE DIALYSE. Université de Tlemcen, DSpace. <http://dspace.univ-tlemcen.dz/bitstream/112/13079/1/Ms.Hyd.Hamadi%2BTimi.pdf>.
6. Metafri, M. S. (s. d.). 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. https://www.researchgate.net/publication/283902115_Elimination_de_l'azote_et_du_phosphore_des_eaux_usees_traitees_par_valorisation_agricole_Cas_de_l'effluent_de_la_station_d'epuration_Est_de_Tizi-Ouzou_Algerie_Perspectives_et_recommandations.
7. CIEAU. (n.d.). La définition de l'eau potable. Retrieved from <https://www.cieau.com/espace-enseignants-et-jeunes/les-enfants-et-si-on-en-apprend-plus-sur-leau-du-robinet/la-definition-de-leau-potable/>
8. Michel, J.-P. (1990). Validation d'une installation de production d'eau purifiée par ultrafiltration [Thèse de doctorat]. Université de Limoges, Faculté de Pharmacie, Limoges, France.
9. Scribd. (s.d.). Traitement de L'Eau Potable | PDF | Bactérie | Boire de l'eau. Retrieved from <https://fr.scribd.com/document/56920817/Traitement-de-l-Eau-Potable>, accessed 13 mai 2024.
10. World Health Organization. (2008). Directives de qualité pour l'eau de boisson: 4e éd. intégrant le premier additif [Guidelines for drinking-water quality: 4th ed. incorporating first addendum]. ISBN 978-92-4-254995-9.
11. Couillard, D., Lafrance, P., & Lessard, S. (1992). Evaluation de la qualité organoleptique de l'eau potable dans le réseau de distribution de East-Broughton (Beauce) et suggestion d'un procédé de traitement [Report No. 367]. Québec.
12. Malawi. Ministry of Agriculture and Food Security. (1999). National Agriculture Policy. Retrieved from <https://faolex.fao.org/docs/pdf/mal189903.pdf>

13. Sékou, M. (2020). Qualité organoleptique de l'eau de consommation produite et distribuée par EDM.SA dans la ville de Bamako : Évaluation saisonnière. Thèse de Doctorat, Université de Bamako, Mali.
14. H., M. (1991). Les eaux naturelles et les eaux de consommation saint-laurent.
15. Aiba Salima, A. H., & (2015). Etude comparative de la qualité de quelques eaux potables. Université Echahid Hamma Lakhdar, El Oued.
16. Savary, P. (2010). Guide des analyses de la qualité de l'eau. Voiron: Territorial éditions. ISBN : 2818613477
17. Journal Officiel d'Algérie, volume(15), page(14-17).
18. Lozère Département (LDA). (2020). Analyses physico-chimiques des eaux [PDF]. Lozère: LDA.
19. Beldi, M. L. (2016). Contrôle de l'eau à usage pharmaceutique [Thesis, Université Frères Mentouri Constantine 1]. Constantine, Algeria.
20. United States Pharmacopeia. (2024). Water for Pharmaceutical Purposes (Chap. 1231). In United States Pharmacopeia (Ed.). (pp. 1231-1231). Rockville, MD: USP.
21. European Pharmacopoeia. (2020). Water, purified. General Monographs 0902. European Pharmacopoeia, 11th edition.
22. Le Hir, A. (2009). Pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments. Paris: Elsevier Masson. ISBN: 9782294612046.
23. European Pharmacopoeia (2021). Water for injections (Ph. Eur., 11th ed., Chap. 3). Strasbourg, France: European Pharmacopoeia Commission.
24. United States Pharmacopeial Convention (2024). USP–NF 2024: Water for pharmaceutical purposes. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention.
25. Bhattacharya, J. M. (2020). Generation of Pharmaceutical Water. M.Pharm, MBA, AIC INSB 1492393495.
26. BWT Industrie. (n.d.). Équipements et systèmes pour le traitement des eaux industrielles. <https://bwt-industries.com/solutions/equipements> Accessed May 19, 2024.
27. U.S. Food and Drug Administration. (2003). Process Validation: General Principles and Practices. Accessed May 19, 2024 Retrieved from <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Process-Validation--General-Principles-and-Practices.pdf>
28. Sumanth, T.N., & Afrasim, M. (2015). Pharmaceutical water system-validation aspects. Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 7(4), 42-48.
29. Martin, D. (2019, mai). Guide des bonnes pratiques de fabrication. ANSM: Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé, France.

30. Jadhav, V. M., Gholve, S. B., & Kadam, V. J. (2019). Validation Of Pharmaceutical Water Systems. *Journal of Pharmaceutical Research*.
31. Nataraj, H.M., Gupta, N. V., & Ravi, G. (2017). Validation of water purification system. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 10(7), 409.
32. AquaPortail. Microfiltration : définition et explications. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.aquaportail.com/dictionnaire/definition/4896/microfiltration> Consulté le 22 mai 2024.
33. Université Constantine 3. (2021). Eaux à usage pharmaceutique. Disponible sur : <https://facmed.univ-constantine3.dz/wp-content/uploads/2021/11/Eaux-%C3%A0-usage-pharmaceutique-2021-converti.pdf>.
34. Experts Eau. Fonctionnement d'un adoucisseur d'eau. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.experts-eau.com/fonctionnement-dun-adoucisseur-deau>. Consulté le 22 mai 2024.
35. La Chimie. Purification d'eau: polluants et techniques de purification.. Disponible sur : <https://www.lachimie.fr/materiel/purification-eau.php>. Consulté le 23 mai 2024.
36. UAE. Définition déminéralisation. [En ligne]. Disponible sur : <https://uae.fr/glossaire/demineralisation/>. Consulté le 23 mai 2024.
37. Déminéralisateur automatique pour eau ultra pure 135 à 875 litres. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.josmose.fr/osmoseur/accessoires-osmoseur/demineralisateur-eau-pure/demineralisateur-automatique-pour-eau-ultra-pure-135-a-875-litres>. Consulté le 25 mai 2024.
38. Lenntech. Electrodesionisation (EDI). [En ligne]. Disponible sur : <https://www.lenntech.fr/bibliotheque/edi/chaudiere/edi.htm>. Consulté le 23 mai 2024.
39. Scribd. Pfe Qualification de La Boucle D'eau Purifiée | PDF | Ph | Métaux. [En ligne]. Disponiblesur : <https://fr.scribd.com/document/511294858/pfe-qualification-de-la-boucle-d-eau-purifiee>. Consulté le 23 mai 2024.
40. Osmose inverse. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.gmeau.ch/osmose-inverse/>. Consulté le 23 mai 2024.
41. Osmose. Osmoseur industriel jusqu'à 6000 PPM prix pas cher. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.josmose.fr/osmoseur/osmoseur-industriel/osmoseur-industriel-1-140-a-14-400-lh-pour-eau-a-6000-ppm>. Consulté le 23 mai 2024.
42. Techno-Science.net. Ultraviolet - Définition et Explications. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Ultraviolet.html>. Consulté le 24 mai 2024.

43. ELGA LabWater. (Année non spécifiée). Guide lab water : Présentation synthétique des applications de purification d'eau de laboratoire, du contrôle et des normes (page. 10-19).
44. Sup HQW, H. Le traitement UV [publiée par Dynavie en France]. *Industrie des aliments et des boissons*, page 2.
45. LDM Groupe. Profil LDM. [En ligne]. Disponible sur: <https://ldmgroupe.com/ldm-groupe/> consulté 24 mai 2024
46. Crane, G.A., Mittleman, M.W., & Stephan, M. (1991). Total organic carbon measurement as a substitute for the USP oxidizable substances test. *Journal of Parenteral Science and Technology*, page 20-28-40.
47. Reno Pure Water. (n.d.). F-Pure Labwater Guide
48. New Mexico Department of Health. Water Quality: pH and Conductivity. Disponible sur: <https://nmtracking.doh.nm.gov/environment/water/PHConductivity.html>. Consulté le 25 mai 2024.
49. Salvarredy Aranguren, M. M. (2008, 29 avril). Contamination en métaux lourds des eaux de surface et des sédiments du Val de Milluni (Andes Boliviennes) par des déchets miniers: Approches géochimique, minéralogique et hydrochimique. Thèse de doctorat, Université de Toulouse.
50. Humeau Beauregard. (2015). R2A-gelose_Fr.pdf. Disponible sur : https://www.humeau.com/media/blfa_files/TC_338-R2A-gelose_FR_030315.pdf.
51. Jeannot, K., & Guillard, T. (2019, 1 juillet). La bactérie pathogène *Pseudomonas aeruginosa*. Société Française de Microbiologie.
52. Health Canada. (2019). *Escherichia coli* dans l'eau potable.
53. Humeau Beauregard. (2015). Cetrimide_Fr Disponible sur : https://www.humeau.com/media/blfa_files/TC_045-Cetrimide_FR_230215.pdf.
54. Humeau, Beauregard. (2014). Gélrose-MacConkey. Disponible sur: https://www.humeau.com/media/blfa_files/TC_Gelose-MacConkey_25003379754_FR_140920.pdf.

ANNEXES

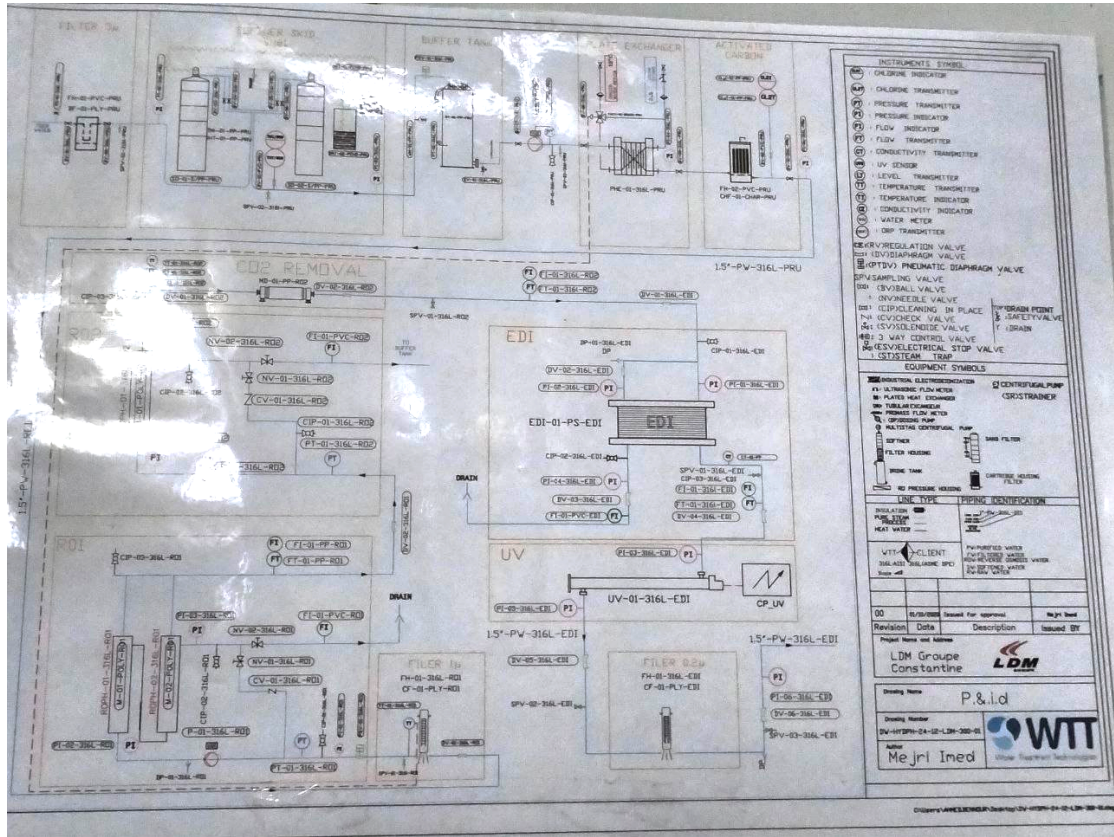
Annexe 2 : Tableau des paramètres de potabilité de l'eau à consommation humaine selon le Journal Officiel (Algérie)

7 Joumada El Oula 1435 9 mars 2014		JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE N° 13		15
ANNEXE				
Paramètres de qualité de l'eau de consommation humaine				
Tableau 1 : paramètres avec valeurs limites				
GROUPE DE PARAMETRES	PARAMETRES	UNITES	VALEURS LIMITES	
Paramètres chimiques	Aluminium	mg/l	0,2	
	Ammonium	mg/l	0,5	
	Baryum	mg/l	0,7	
	Bore	mg/l	- Eaux conventionnelles : 1 - Eaux désalées ou déminéralisées : 1,3	
	Fluorures	mg/l	1,5	
	Nitrates	mg/l	50	
	Nitrites	mg/l	0,2	
	Oxydabilité	mg/l O ₂	5	
	Acrylamide	µg/l	0,5	
	Antimoine	µg/l	20	
	Argent	µg/l	100	
	Arsenic	µg/l	10	
	Cadmium	µg/l	3	
	Chrome total	µg/l	50	
	Cuivre	mg/l	2	
	Cyanures	µg/l	70	
	Mercure	µg/l	6	
	Nickel	µg/l	70	
	Plomb	µg/l	10	
	Sélénium	µg/l	10	
	Zinc	mg/l	5	
	Hydrocarbures polycycliques aromatiques (H.P.A.) totaux	µg/l	0,2	
	Fluoranthène, benzo (3,4) fluoranthène, benzo (1,1,2) fluoranthène, benzo (3,4) pyrène, benzo (1,1,2) pérylène, indéno (1,2,3-cd) pyrène, benzo (3,4) pyrène	µg/l	0,01	
Benzène	µg/l	10		
Toluène	µg/l	700		
Ethylbenzène	µg/l	300		

Annexe 2 : Tableau des paramètres de potabilité de l'eau à consommation humaine selon le Journal Officiel (Algérie)

16		JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE N° 13		7 Joumada El Oula 1435 9 mars 2014	
ANNEXE (suite)					
GROUPE DE PARAMETRES	PARAMETRES	UNITES	VALEURS LIMITES		
Paramètres chimiques (suite)	Xylènes	µg/l	500		
	Styrène	µg/l	100		
	Agents de surface régissant au bleu de méthylène	mg/l	0,2		
	Epychlorhydrine	µg/l	0,4		
	Microcystine LR	µg/l	1		
	Pesticides par substance individualisée				
	- Insecticides organochlorés persistants	µg/l	0,1		
	- Insecticides organophosphorés et carbamates	µg/l	0,1		
	- Herbicides	µg/l	0,1		
	- Fongicides	µg/l	0,1		
	- P.C.B	µg/l	0,1		
	- P.C.T	µg/l	0,1		
	- Aldrine	µg/l	0,03		
	- Dieldrine	µg/l	0,03		
	- Heptachlore	µg/l	0,03		
	- Heptachlorépoxyde	µg/l	0,03		
	Pesticides (Totalx)	µg/l	0,5		
	Bromates	µg/l	10		
	Chlorite	µg/l	0,07		
	Trihalométhanes par substance individualisée :				
	-Chloroforme	µg/l	200		
	- Bromoforme	µg/l	100		
	- Dibromochlorométhane	µg/l	100		
- Bromodichlorométhane	µg/l	60			
Chlorure de vinyle	µg/l	0,3			
1,2-Dichloroéthane	µg/l	30			
1,2-Dichlorobenzène	µg/l	1000			
1,4-Dichlorobenzène	µg/l	300			
Trichloroéthylène	µg/l	20			
Tetrachloroéthylène	µg/l	40			
Radionucléides	Particules alpha	Ficocuries/L	15		
	Particules bêta	Millirem/an	4		
	Tritium	Bequerel/l	100		
	Uranium	µg/l	30		
	Dose totale indicative (DTI)	mSv/an	0,15		
paramètres microbiologiques	Escherichia Coli	n/100ml	0		
	Entérocoques	n/100ml	0		
	Bactéries sulfite-réductrices y compris les spores	n/20ml	0		

Annexe 3 : Schéma de la station



Annexe 5 : Milieux de culture

Composition de la gélose MacConkey :

- o Peptone (Digestion pancréatique de gélatine) 17 g
- o Peptone protéose (viande et caséine) 3 g
- o Lactose monohydraté..... 10 g
- o Les sels biliaires..... 1,5 g
- o Chlorure de sodium..... 5 g
- o Rouge neutre..... 0,03 g
- o Violet cristallisé 0,001g
- o Gélose..... 13,5 g
- o Eau distillée.....Ajouter pour faire 1 Litre
- o pH final 7,1 +/- 0,2 à 25 degrés C.

La préparation de ce milieu suit les ingrédients suivants : (en grammes par litre d'eau distillée ou déminéralisée).

- o Peptone 20,00 g/L
- o Chlorure de magnésium 1,40g/L
- o Sulfate dipotassique..... 10,00 g/L
- o Cetrimide (cetyltrimethylammonium bromide) 0,30 g/L
- o Glycerol..... 10 ml
- o Agar..... 13,60 g/L
- o pH final à 25°C: 7,2 ± 0,2

Selon la pharmacopée européennes la préparation de milieu gélosé R2a est comme suit(25):

- o Extrait de levure..... 0,5g
- o Peptone de protéase 0,5g
- o Hydrolysate de caséine 0,5g
- o Glucose..... 0,5g

o Amidon	0,5g
o Phosphate dipotassique	0,3g
o Sulfate de magnésium anhydre	0,024g
o Pyruvate de sodium	0,3g
o Gélose.....	15,0g
o Eau Purifiée.....	100ml

Après la production des milieux de culture, les tests de fertilité et de stérilité sont cruciaux pour valider l'efficacité et la sécurité des milieux de culture, garantissant des résultats fiables dans les analyses microbiologiques et assurant la conformité aux normes de qualité et de sécurité.

Après la production des milieux de culture, les tests de fertilité et de stérilité sont cruciaux pour valider l'efficacité et la sécurité des milieux de culture, garantissant des résultats fiables dans les analyses microbiologiques et assurant la conformité aux normes de qualité et de sécurité.

Année universitaire : 2023-2024	Présenté par : Benzouai Doria. Mahcene sara.
Thème: validation et contrôle de l'eau purifiée.	
Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Biotechnologie et contrôle de la qualité.	
<p>Résumé:L'eau purifiée (EP) joue un rôle essentiel dans la production pharmaceutique, répondant à des normes de qualité strictes. Une étude menée au sein de l'entreprise LDM Oued Hamimim khroub - Constantine Algérie a suivi le processus de traitement de ces eaux, mettant en évidence leur qualité physico-chimique et microbiologique. Les différentes étapes de la validation en se concentrant sur la qualification des performances et les méthodes de traitement utilisées incluent l'adoucissement, la déminéralisation par permutation, l'osmose inverse, la distillation et l'utilisation.</p> <p>Les analyses physico-chimiques ont révélé des résultats satisfaisants, avec une conductivité électrique respectivement entre 0.3 et 0.9 $\mu\text{S}/\text{cm}$ pour l'EP. L'absence totale de substances oxydables dans l'EP et l'absence de nitrate ont également été confirmées. Les analyses microbiologiques ont montré une absence totale de germes aérobies totaux, tels que <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et <i>Bacillus</i>, conformément aux normes de la pharmacopée européenne édition 11 et ceux de l'USP édition 2024.</p> <p>En conclusion, ces résultats de contrôle qualité confirment l'efficacité du système de production d'eau purifiée chez LDM - Constantine, mettant en évidence l'importance cruciale de l'eau purifiée dans la chaîne de production pharmaceutique.</p>	
<p>Mots-clefs : Eau purifiée ÉP, Qualité ,LDM,physico-chimique ,microbiologique,USP,pharmacopée européenne , validation et qualification.</p>	
<p>Laboratoires de recherche : laboratoire de contrôle de qualité chez "LDM"(U Constantine 1 Frères Mentouri).</p>	
<p>Président du jury : Dr AZZOUZ Sarah MC(A) - UFM Constantine 1 Frères Mentouri Encadrant : Pr.MOSBAH Asma - UFM Constantine 1 Examinateur : Dr LATRECH Asma MC(A) - UFM Constantine 1</p>	