



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 : البيولوجيا التطبيقية

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biotechnologies

Spécialité : Biotechnologie et contrôle qualité

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Caractérisation physicochimique et microbiologique des Seles de sebkha Ezzemoul Ain M'lila pour une utilisation comme matière première pharmaceutique.

Présenté par : M^{elle} MAZA Malak

Le : 13/06/2024

M^{elle} KHOUATBA Chourouk Echams

Jury d'évaluation :

Président : KACEM CHAOUICHE Nouredine (Pr - U Constantine 1 Frères Mentouri).
Encadrant : SEHOUT Imene (MCA – U Constantine 1 Frères Mentouri)
Examineur(s) : BELLOUM Zahia (MCA- U Constantine 1 Frères Mentouri)

**Année universitaire
2023 - 2024**

Nom et prénom des étudiantes : Maza Malak Khouatba Chourouk Echams	Date de soutenance : 13/06/2024
Thème : Caractérisation physicochimique et microbiologique des Seles de sebkha Ezzmoul Ain M'lila pour une utilisation comme matière première pharmaceutique.	
<p>Résumé</p> <p>Les chercheurs dans le domaine de l'exploration des matières premières recherchent en permanence de nouvelles sources de ces composés essentiels, s'aventurant dans des environnements variés. L'étude menée a permis de caractériser de manière approfondie le sel brut naturel provenant du Sebkhha Ezzemoul sur les plans physico-chimique et microbiologique. Les résultats obtenus indiquent que ce sel présente une composition minérale riche, avec une forte concentration en chlorure de sodium, calcium et magnésium, et une faible présence de microorganismes pathogènes.</p> <p>Sur la base de ces résultats, il est possible d'envisager l'utilisation de ce sel comme matière première pour la production. Cependant, des études complémentaires seront nécessaires pour approfondir les implications de ces résultats et développer des méthodes de traitement supplémentaires nécessaire.</p> <p>En conclusion, nos analyses du sel brut naturel provenant du Sebkhha Ezzemoul révèlent un intérêt certain comme matière première. Néanmoins, Son utilisation sûre et efficace nécessite des recherches et des mesures de sécurité renforcées.</p>	
mot clés : Sel, NaCl, sebkha, matières premières à usage pharmaceutique, qualité, microbiologique, physicochimique.	
Président : KACEM CHAUCHE Nouredine	PROF.UFM.Constantine1
Examineur : BELLOUM Zahia	Dr.UFM.Constantine1
Superviseur : SEHOUT IMENE	Dr.UFM.Constantine1



Dédicace

Je dédie ce modeste travail, qui est le fruit de ma profonde reconnaissance ;

À mes chers parents

Il est compliqué d'exprimer toute la reconnaissance et l'affection que je ressens pour vous. Tout au long de ce voyage académique, vous avez été mon pilier et ma source d'inspiration inestimable. Ce document est l'aboutissement de votre soutien indéfectible, de vos encouragements et de vos efforts.

Ma merveilleuse maman

Dieu a mis le paradis sous les pieds des mères,

Affable, digne, bienveillant : Tu es pour moi le symbole parfait de la bonté, la source de douceur et l'exemple du dévouement qui n'a cessé de me donner des encouragements et de prier pour moi. Toujours, tu as été mon soutien inestimable, mon guide et ma source d'inspiration. Tu as réussi à me motiver à persévérer afin de me soutenir, merci infiniment maman.

Mon papa d'amour

Je suis si fier d'être ta fille et de pouvoir enfin réaliser ce que tu espérais de moi. Tu m'as toujours incité à atteindre des objectifs élevés et à persister. Je suis toujours guidé par ta confiance en moi et tes conseils avisés à chaque étape.

Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver et vous accorder santé, longue vie et bonheur.

À mon cher frère Amir

Ce mémoire t'est dédié avec toute ma gratitude et mon affection. Merci de m'avoir soutenu sans réserve à chaque étape de ma vie.





A ma chère sœur Hiba

Les mots ne suffisent pas pour exprimer ce que je ressens pour toi.

Tu es bien plus qu'une sœur pour moi ; tu es une partie de moi, mon miroir, mon roc .Merci d'être mon âme sœur, ma confidente, ma meilleure amie. Je t'aime plus que les mots ne peuvent le dire.

A ma chère petite sœur Jass

Depuis que tu es entrée dans ma vie, tu as été une source de joie et de bonheur Ta présence rend ma vie plus belle et plus complète. Merci d'être ma petite sœur.

A toute ma famille Maza & Benhamada

A mémé

Mémé d'Amour, tu es la lumière de ma vie tu es une source constante de chaleur, Merci pour ton amour, pour chaque moment partagé, pour chaque geste de tendresse. Merci d'être mon soutien et mon modèle.

En hommage à ma grande défunte ma grand-mère, que Dieu ait son âme

Mes Chères tantes

Vous êtes indispensables pour moi, Nabila, Assia, Amira et Sara, les meilleures tantes du monde. Chaque jour, votre amour et Votre soutien me donne du réconfort.

Je vous aime sincèrement.

Au plus près de mon âme, Linou, Tadj Eddine, Nadji et Razane.

A mes amies, Aïsha, Boutheïna, Hiba et Nada, aussi je tiens à remercier chaleureusement mon binôme Chams pour sa contribution qui a jouer un rôle à notre succès ensemble dans ce travail acharné.

Malak Maza





Dédicaces

Ce modeste travail est dédié

À ma chère maman Dr.Mahmoudi Dalila,

Mon paradis, ma force et ma raison de vivre, en reconnaissance pour ses sacrifices, son amour inconditionnel et son encouragement pendant tout mon parcours. Je te dis merci de faire de moi celle que je suis aujourd'hui.

À mon prince Lamine,

Mon soutien qui a toujours été à mes côtés, le rayon de soleil qui égaye mes journées. Ses connaissances et sa sagacité m'ont toujours inspirée, et je suis reconnaissante d'avoir un frère aussi intelligent et talentueux. Que Dieu te garde pour moi.

À ma meilleure amie Rania,

Elle sait toujours comment me remonter le moral. Merci d'avoir toujours cru en moi, même lorsque je doutais.

À mes amis Alae, Amira, Dalel, Hiba, Pour tous les moments de bonheur et de rires que nous avons partagés.

À mon binôme Malak, pour Sa compréhension tout au long de ce projet. Je garde un souvenir précieux de ce projet et de notre collaboration.

À tous mes enseignants et mes formateurs et à tous ceux qui ont participé à ma réussite. Ce travail est le fruit de leurs efforts combinés.

À tous mes collègues de promotion M2 BCQ

Chourouk Echams Khouatba



Remercîment

Nous voudrions tout d'abord remercier Dieu, le tout-puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience dont nous avons besoin pour accomplir ce modeste travail.

Nos vifs remerciements vont aussi à notre Encadrante

SEHOUT Imane

Docteur à l'université des frères Mentouri Constantine 1 est reconnaissant pour son encadrement éclairé et son précieuse assistance tout au long de cette expérience, ainsi que pour ses conseils avisés qui nous ont été d'une grande aide et qui nous ont été d'une grande utilité. Sans ses conseils, ce travail n'aurait pas pu être mené à bien. Que ce travail soit un véritable hommage à sa personnalité exceptionnelle.

Nous profitons de cette opportunité pour exprimer notre reconnaissance et notre respect envers monsieur le chef de département de biologie appliquée et président de jury professeur **KACEM CHAOUCH Noureddine** pour son engagement exceptionnel et ses efforts incessants.

Vous avez toujours été bien plus qu'un simple professeur pour nous, vous avez été un mentor, un guide et une figure paternelle à de nombreux égards.

Sans oublier Mme **BELLOUM Zahia** membre de jury, et qui nous ont fait l'honneur d'évaluer ce travail.

Nous remercions également Dr. **DEBBACHE Imane**, directrice technique à IMC, pour tout son soutien inestimable, ses conseils éclairés et son engagement constant tout au long de ce projet.

Nos remerciements vont aussi à monsieur le directeur de l'école national de biotechnologie à l'Université Salah **BOUBNIDER** et l'ingénieur de laboratoire Mme **DJEBERI Sihem** à qui nous exprimons notre immense gratitude.

Résumé

La gestion de la qualité dans l'industrie pharmaceutique des États membres de l'Union Européenne (UE) est très élevée dans le développement, la production et le contrôle des médicaments. Un système d'autorisation de commercialisation assure que tous les médicaments ont été évalués par une autorité compétente, dans le but de vérifier leur conformité aux normes actuelles de sécurité, de qualité et d'efficacité. C'est grâce aux matières premières qui doivent être fabriquées selon les normes car elles jouent un rôle clé dans la réalisation de la thérapie souhaitée, pour traiter une condition spécifique avec le moins d'effets secondaires possible pour les patient.

L'objectif de cette étude consiste à la caractérisation physicochimique et microbiologique du sel brut de sebkha Ezzemoul, c'est un processus crucial qui vise à assurer la qualité, la sécurité et la conformité du produit pour ses diverses applications. En respectant les normes réglementaires, en améliorant les méthodes de production et en soutenant les initiatives de recherche et développement, la caractérisation assure que le sel utilisé dans différents secteurs, alimentaire, chimique, et industriel répond aux exigences particulières et aux normes de qualité les plus élevées.

Le chlorure de sodium est un composant vital dans l'industrie moderne. Son rôle s'étend de l'hydratation et la maintenance de l'équilibre électrolytique à l'utilisation comme matière première dans les formulations médicamenteuses. En raison de sa polyvalence et de son efficacité, il est indispensable dans différents traitements médicaux et procédés pharmaceutiques.

Toutes les analyses physico-chimiques effectuées sur chacun des paramètres indique la forte quantité de NaCl, et la présence de différant minéraux tel que le calcium et magnésium suggère un potentiel pour des applications industrielles courantes, mais il est essentiel de procéder à un traitement afin d'éliminer les impuretés et les métaux lourds.

Mots clés :

NaCl, sebkha Ezzemoul, matières premières, production.

Abstract

Quality management in the pharmaceutical industry of the European Union (EU) is of the highest caliber across all stages of drug development, production, and control. A marketing authorization system ensures that a competent authority to verify their compliance with current safety, quality, and efficacy standards has evaluated all medicines. This is made possible by the use of raw materials that must be manufactured to the highest standards, as they play a key role in achieving the desired therapy, treating a specific condition with the fewest possible side effects for patients.

The objective of this study is the physicochemical and microbiological characterization of Sebkhha Ezzmoul raw salt. This is a crucial process aimed at ensuring the quality, safety, and compliance of the product for its various applications. By adhering to regulatory standards, improving production methods, and supporting research and development initiatives, characterization ensures that the salt used in various sectors, including food, chemicals, and industry, meets specific requirements and the highest quality standards.

Sodium chloride is a vital component in modern industry. Its role extends from hydration and maintenance of electrolyte balance to use as a raw material in drug formulations. Due to its versatility and effectiveness, it is indispensable in various medical treatments and pharmaceutical processes.

All the physicochemical analyses carried out on each of the parameters indicate the high quantity of NaCl, and the presence of different minerals such as calcium and magnesium suggests a potential for common industrial applications. However, it is essential to carry out a treatment to remove impurities and heavy metals.

Keywords:

NaCl, Sebkhha Ezzmoul, raw materials, production

ملخص

تتمتع إدارة الجودة في صناعة الأدوية بدول الاتحاد الأوروبي بأعلى المعايير في تطوير وإنتاج ومراقبة الأدوية. يضمن نظام ترخيص التسويق تقييم جميع الأدوية من قبل سلطة مختصة، وذلك للتحقق من مطابقتها لمعايير السلامة والجودة والفعالية الحالية. ويعود ذلك إلى المواد الخام التي يجب تصنيعها وفقاً للمعايير لأنها تلعب دوراً رئيسياً في تحقيق العلاج المطلوب، لعلاج حالة معينة بأقل قدر ممكن من الآثار الجانبية للمرضى.

تهدف هذه الدراسة إلى التوصيف الفيزيوكيميائي والميكروبيولوجي للملح الخام للسبخة عز مول. تعتبر هذه عملية مهمة للغاية تهدف إلى ضمان جودة المنتج وسلامته وتوافقه مع تطبيقاته المختلفة. ومن خلال الالتزام بالمعايير التنظيمية وتحسين أساليب الإنتاج ودعم مبادرات البحث والتطوير، يضمن التوصيف أن الملح المستخدم في مختلف القطاعات، الغذائية والكيميائية والصناعية، يلبي المتطلبات الخاصة وأعلى معايير الجودة.

يعتبر كلوريد الصوديوم مكوناً حيوياً في الصناعة الحديثة. يمتد دوره من الترطيب والحفاظ على توازن الشوارد إلى الاستخدام كمادة خام في تركيبات الأدوية. وبسبب تنوعه وفعالته، فهو ضروري في العديد من العلاجات الطبية والإجراءات الصيدلانية.

تشير جميع التحليلات الفيزيوكيميائية التي أجريت على كل معلّمة إلى كمية كبيرة من كلوريد الصوديوم (NaCl)، ويشير وجود معادن مختلفة مثل الكالسيوم والمغنيسيوم إلى إمكانية الاستخدامات الصناعية الشائعة، ولكن من الضروري إجراء معالجة للتخلص من الشوائب والمعادن الثقيلة.

الكلمات المفتاحية:

كلوريد الصوديوم (NaCl)، سبخة الزمول، المواد الخام، الإنتاج.

Table des Figures

Figure 1: schéma de l'industrie pharmaceutique.	7
Figure 2 : La forme solide des médicaments.....	18
Figure 3 : une des formes liquides des médicaments.....	20
Figure 4: Schéma de composition d'un médicament.....	24
Figure 5: La 11 ^{ème} édition de la pharmacopée européenne [82].....	35
Figure 6: Diagramme en poisson d'Ishikawa [98].....	41
Figure 7: Cristaux de chlorure de sodium.	45
Figure 8: Carte des complexes et sous complexes des zones humides.....	53
Figure 9: Site Ramsar Sebkhet Ezzmoul Wilaya d'Oum Bouaghi [121].	56
Figure 10: Carte géologique de Sebkhet Ezzmoul [124].	58
Figure 11: Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif.....	60
Figure 12: Le spectrophotomètre d'émission atomique de flamme.	62
Figure 13: Appareillage de spectrophotomètre d'émission atomique de flamme.....	63
Figure 14: Schéma qui détermine le principe spectrophotomètre d'émission atomique de flamme.....	63
Figure 15: Le conductimètre.	64
Figure 16: Humidimètre.....	65
Figure 17: Un pH-mètre.....	66
Figure 18: Structure chimique d'EDTA.....	66
Figure 19: Structure chimique de NaOH.	67
Figure 20: Structure chimique de Phenolphtalein.....	68
Figure 21: Structure chimique de Noir Ériochrome.....	69
Figure 22: Image de Noir Ériochrome en poudre.....	69
Figure 23: Filtration sous vide par le Buchner.....	75
Figure 24: Stérilisation par UV dans une haute biologique.....	77
Figure 25: Préparation de la solution mère.....	78
Figure 26: Préparation des dilutions décimales.....	78
Figure 27: écoulement des milieux dans les boîtes pétri.....	80
Figure 28: Milieu BLBVB avec cloche.....	84
Figure 29: État physique de sel Sabkha Azzmoul.....	87
Figure 30: Apparition de la couleur bleu lors de titrage.	89
Figure 31: Apparition de la couleur bleu lors de titrage.	90
Figure 32: Courbe d'ICP du blanc.	90
Figure 33: Courbe d'ICP de l'échantillon à analyser.....	91
Figure 34: résultat d'analyses du Plomb par l'ICP.	91
Figure 35: La valeur affichée par le pH mètre.	92
Figure 36: Apparition de la couleur rose lors de titrage.....	93
Figure 37: La valeur affichée par l'humidimètre.	94
Figure 38: Les impuretés insolubles contenues dans le sel.....	94

Table des Tableaux

Tableau 1 : Les médicaments qui contient le NaCl	47
Tableau 2 : Composition ionique de quelques saumures naturelles [109].....	49
Tableau 3 : Tableau récapitulatif des lacs salés (Chotts et Sebkhas) algériens (RAMSAR) [119].	54
Tableau 4 : Fiche descriptive Ramsar Sebkhet Ezzemoul [120]	55
Tableau 5: Lecture test IMViC	83
Tableau 6: Lecture test Mackenzie	85
Tableau 7: Caractéristiques physique et organoleptique de sel.	87
Tableau 8: Résultats des paramètres testés du sel.....	88
Tableau 9: Résultats des analyses microbiologiques	96

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de mise sur le marché.

API : ingrédients principe actifs

AQ : Assurance qualité.

BCP : bouillon lactosé au pourpre de bromocrésol

BLBVB : bouillon lactosé bilié au vert brillant

BPC : Les bonnes pratiques cliniques

BPF : Bonnes pratiques de fabrication.

BPL : Bonne pratiques de laboratoire.

°C : degré Celsius

C : Concentration

Ca : calcium

Cl : chlorure

Cd : le cadmium

Cr : Le chrome

Cu : Le cuivre

COA : Le certificat d'analyse

CTD : Common Technical Document

CSP : Code de la Santé Publique

cm³ : centimètre cube.

E. coli : Escherichia coli

EDTA : éthylenediaminetétraacétate

EWG : Environmental Working Group (Groupe de travail sur l'environnement)

FDA: Food and Drug Administration Americana

FTAM: Flore mésophile aérobie totale

g : gramme

GMP : Good Manufacturing Practice en anglais, ce qui se traduit en français par « Bonnes Pratiques de Fabrication ».

GCP : Good clinical practice en anglais, ce qui se traduit par « Les bonnes pratiques cliniques »

Hg : Le mercure

HR-ICP-MS : Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif de haute résolution

ICH : International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use" (en français : "Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour les produits pharmaceutiques à usage humain").

ISO : International Organization for Standardization en anglais, ce qui se traduit en français par "Organisation internationale de normalisation".

ICP : Plasma à Couplage Inductif.

ICPMS : Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif

IMViC : Une série de quatre tests individus, les lettres majuscules de « IMViC » représentent chacune l'un des quatre tests : I pour le test Indole, M pour le test au rouge de méthyle, V pour le test Voges-Proskauer et C pour le test Citrate.

JP : La pharmacopée japonaise

K : potassium

KCl : chlorure de potassium.

L : Litre

ml : Millilitre

Mg : Magnésium

MPUP : Matières premières à usage pharmaceutique

MgCl₂ : chlorure de magnésium.

MgSO₄ : sulfate de magnésium.

MAR : Médicament à Autorisation Restreinte

Na : Sodium

NaCl : Chlorure de sodium

NaOH : hydroxyde de sodium.

NET : Le Noir Ériochrome T

Ni : Le nickel

OMS : Organisation mondiale de la santé

ONU : Organisation des Nations unies

ONG : Organisation Non Gouvernementale.

PA : Principe actif

Pb : le plomb

PCA : Plate Count Agar

PPT : parties par trillion.

PH : Potentiel hydrogène.

Q-ICP-MS : Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif Quadripolaire

R&D : Recherche et le développement

SQP : système de qualité pharmaceutique

SOP : La procédure opératoire standard

UFC : unité formant colonie

USP : La pharmacopée américaine

UNESCO : Organisation des Nations Unies pour l'éducation, la science et la culture

V : Volume

VF : Viande- Foie

VP : Voges Proskauer

Table des matières

Introduction.....	1
Chapitre I : La production pharmaceutique	4
1 La production pharmaceutique.....	5
1.2 Histoire de la production pharmaceutique.....	5
1.3 L'industrie pharmaceutique :.....	6
1.4 Objectif de la production pharmaceutique.....	7
1.4.1 Garantir la sécurité des produits.....	7
1.4.2 L'assurance de l'efficacité thérapeutique	7
1.4.3 Maintenir la qualité	7
1.4.4 Optimiser les processus de fabrication.....	8
1.4.5 Respecter les règles en vigueur	8
1.4.6 Fournir un approvisionnement constant.....	8
1.4.7 Encourager l'accès et la disponibilité	8
1.4.8 Contribuer à l'innovation.....	8
1.5 Différents types de la production pharmaceutique :.....	8
1.5.1 Production en fonction de la forme pharmaceutique ^[12]	8
1.5.2 Production en fonction de la technologie de fabrication.....	9
1.5.3 Production en fonction de l'échelle de fabrication	9
2 Pharmacologie générale	11
2.2 Quelques définitions	11
2.2.1 Pharmacie : Officine.....	11
2.2.2 Pharmacognosie ou Matière médicale.....	11
2.2.3 Pharmacovigilance	11
2.2.4 Pharmacologie clinique	11
2.2.5 Toxicologie.....	12
2.2.6 Classification de la pharmacologie	12
3 Les matières premières à usage pharmaceutique MPUP	12
3.2 Définition.....	12
3.3 Usage pharmaceutique.....	13
3.4 L'importance des matières premières à usage pharmaceutique	13
3.4.1 Assurer l'efficacité du traitement.....	13

3.4.2	Assurer la sécurité des médicaments.....	13
3.4.3	Assurer le respect les réglementations	13
3.4.5	Innovation et création de nouvelles substances médicales.....	14
3.5	Les différents types des MPUP :	14
3.6	Utilisation des matières premières à usage pharmaceutique dans la fabrication des produits de santé	16
3.6.1	Dans les médicaments	16
3.7	Les rôles des matières premières à usage pharmaceutique.....	23
3.7.1	Permettre la préparation du médicament.....	23
3.7.2	Faciliter l'emploi du médicament	23
3.7.3	Permettre la conservation des médicaments.....	24
3.7.4	Améliorer l'efficacité du principe actif.....	24
3.8	Origines des MPUP	24
3.8.1	Pharmacognosie ou Matière médicale.....	24
3.8.2	Origine naturelle.....	24
3.9	Les matières premières d'origine minérale	26
3.9.1	Les minéraux	26
	Chapitre II : Rappel sur la qualité et les normes pharmaceutiques.....	29
1	Les organisations internationales	30
1.1	Organisation mondiale de la santé (OMS)	30
1.2	Le Conseil international d'harmonisation	30
1.2.1	Les bonnes pratiques cliniques ICH E6	31
1.2.2	Qualité ICH Q	31
1.2.3	Le format CTD	32
2	Réglementations nationales.....	32
2.1	Agence nationale des produits pharmaceutiques (Algérie).....	32
2.2	Ministère de la santé	33
2.3	Algerac.....	33
3	Les normes pharmaceutiques	34
3.1	Les normes ISO	34
3.2	Les normes 9001.....	34
3.3	Les pharmacopées.....	35
3.3.1	Définition	35
3.3.2	Pharmacopée européenne (Ph. Eur.)	35
3.3.3	La pharmacopée américaine (USP).....	35

3.3.4	La pharmacopée japonaise (JP).....	36
3.4	Les Bonnes Pratiques de Laboratoire	36
3.4.1	Définition	36
3.4.2	Les procédures opératoires standards.....	36
3.5	Les Bonnes Pratiques de Fabrication.....	38
3.5.1	Définition	38
3.6	Autorisation de mise sur le marché	38
4	La qualité.....	39
4.1	La qualité pharmaceutique.....	40
4.1.1	La règle des 5M.....	40
4.2	La gestion de qualité.....	41
4.3	L'Assurance Qualité	41
4.4	Contrôle qualité	42
4.4.1	Analyses physicochimiques	42
4.4.2	Analyses microbiologique.....	42
4.4.3	Test des matières premières	43
4.4.4	Le certificat d'analyse COA.....	43
	Chapitre III : Le sel.....	44
1	Le chlorure de sodium.....	45
1.1	Le sodium	45
1.2	Le chlore	46
1.3	Le rôle de chlorure de sodium dans les médicaments	46
1.4	Utilisation de chlorure de sodium dans la fabrication des médicaments:.....	46
2	Les sources durables de sel	48
2.2	Eau de mer et les saumures.....	48
2.3	Lacs salés.....	48
2.4	Gisements :	49
2.4.1	Géologie des gisements de sel gemme.....	49
2.4.2	Méthodes d'extraction du sel	51
3	Les lacs salés en Algérie	53
3.1	La convention Ramsar	53
3.2	Le Lac Mzouri (Sebkha Ezzemoul).....	55
3.2.1	Description du site.....	55
3.2.2	Localisation	55
3.2.3	Description écologique.....	56

3.2.4	Climat	57
3.2.5	Le sol	57
3.2.6	Géologie de la formation du sel de Sabkhet Ezzmoul	57
3.2.7	Régime hydrologique	58
3.2.8	Salinité.....	58
	Chapitre IV : Matériels et méthodes	59
1	Matériels.....	60
1.1	Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif	60
1.1.1	Définition.....	60
1.1.2	Appareillage.....	60
1.1.3	Application.....	61
1.1.4	Avantages.....	61
1.2	La spectrophotométrie d'émission atomique de flamme.....	61
1.2.1	Définition	61
1.2.2	Le principe	62
1.2.3	Appareillage.....	63
1.2.4	Système de mesure.....	63
1.3	Le conductimètre	64
1.4	Un humidimètre.....	64
1.5	Un pH-mètre	65
4	Analyses physico-chimique.....	66
4.2	Préparation des réactifs :.....	66
4.2.1	2.1 Solution EDTA 0.01N.....	66
4.2.2	2.2 Solution NaOH2.5N	67
4.2.3	Solution NaOH0.1N	68
4.2.4	Phenolphtalein1%.....	68
4.2.5	Le Noir Ériochrome	69
4.2.6	Préparation de la solution mère	70
4.3	La conductivité	70
4.4	Détermination de la teneur en chlorure (Cl)	70
4.5	Détermination de la teneur en sodium (Na).....	71
4.6	Dosage de calcium et de magnésium.....	71
4.6.1	Dosage de calcium	71
4.6.2	Dosage de magnésium.....	72
4.7	Les métaux lourds.....	72

4.7.1	Définition	72
4.7.2	Analyse du plomb.....	73
4.8	Test d'Acidité	73
4.9	Taux de l'humidité.....	74
4.10	Mesure du pH	74
4.11	Mesure des impuretés insolubles	74
5	Analyses microbiologique.....	75
5.2	L'objectif des analyses microbiologique :.....	75
5.2.1	La Flore mésophile aérobie totale	75
5.2.2	Levures et moisissures	75
5.2.3	<i>Staphylococcus aureus</i>	76
5.2.4	Coliformes.....	76
5.2.5	<i>Clostridium</i> sulfito-réducteurs.....	76
6	Manipulations	77
6.1	Stérilisation.....	77
6.2	Préparation de l'eau physiologique stérile.....	77
6.3	Dilution décimale :	78
6.4	Recherche de la Flore Totale Aérobie Mésophile FTAM	79
6.4.1	Méthode.....	79
6.5	Recherche de <i>Staphylococcus aureus</i>	79
6.5.1	Méthode.....	79
6.6	Recherche des levures et moisissures	80
6.6.1	Méthode.....	80
6.7	Recherche des anaérobies sulfito-réducteurs ASR (<i>Clostridium perfringens</i>).....	80
6.7.1	Méthode.....	80
6.8	Recherche des coliformes totaux et fécaux	81
6.8.1	Sur milieu solide BCP	81
6.8.2	Sur milieu liquide BLBVB.....	81
6.9	Identification des coliformes :	81
6.9.1	Méthode : test IMViC	81
6.9.2	Lecture test IMViC.....	83
6.10	Recherche <i>E.coli</i>	83
6.10.1	Méthode test de <i>Mackensie</i>	83
6.10.2	Milieus utilisés.....	83
6.10.3	Ensemencement.....	84

6.10.4	Lecture.....	84
	Chapitre V : interprétation des résultats et discussion	86
1	Interprétation des résultats et discussions	87
1.1	Caractéristiques physique et organoleptique de sel	87
1.2	Bulletin d'analyses chimiques	88
1.3	Composants chimiques : sodium, chlorure, calcium, magnésium.....	88
1.2.1	Sodium (Na)	88
1.2.2	Chlorure (Cl)	88
1.2.3	Calcium (Ca)	89
1.2.4	Magnésium (Mg).....	90
1.2.5	Teste des métaux Lourds.....	90
1.4	Propriétés Physiques : Conductivité, Acidité, pH, Humidité, impuretés insolubles.	92
1.4.1	La Conductivité.....	92
1.4.2	Mesure du pH.....	92
1.4.3	Concentration de l'acidité	93
1.4.4	Les impuretés insolubles.....	94
2	Interprétation des résultats d'analyses microbiologiques.....	96
2.2	Discussion.....	96
	CONCLUSION.....	98
	Références bibliographique	100

INTRODUCTION

Introduction

La production pharmaceutique mondiale repose en grande partie sur l'approvisionnement en matières premières de qualité, essentielles à la fabrication des médicaments. Ces matières premières, qui incluent des principes actifs, des excipients et d'autres composants critiques. L'absence de ce genre de production en Algérie expose l'industrie pharmaceutique à divers risques, notamment des perturbations d'approvisionnement, des fluctuations de prix, et des enjeux de qualité et de régulation [1].

Cette problématique vise principalement à explorer les différentes solutions envisageables de l'absence de production locale des matières premières pharmaceutiques pour renforcer l'indépendance et la résilience des industries pharmaceutiques nationales.

Pour l'assurance de croissance future, l'Algérie se tourne résolument vers la recherche et l'innovation pharmaceutique, tout en investissant dans le développement des ressources humaines et des infrastructures de recherche. S'appuyant sur ses laboratoires de recherche universitaires et industriels, le pays ambitionne de consolider sa position sur le marché mondial tout en réduisant sa dépendance aux importations [2].

En quelques décennies, l'Algérie s'est hissée parmi les principaux producteurs pharmaceutiques d'Afrique. Plus de 2,5 milliards d'euros de médicaments ont été produits l'an dernier. Quelque 200 unités de production couvrent près de 70 % des besoins du pays en générique. Une aubaine en période de tension accrue sur le marché international [3].

Après ce développement remarquable, Il est essentiel de produire des matières premières à usage pharmaceutique afin d'assurer l'indépendance et la souveraineté dans le domaine de la santé, pour cela l'Algérie travaille activement à renforcer sa capacité à produire des matières premières pharmaceutiques afin de satisfaire les besoins nationaux et assurer la qualité des médicaments [4].

L'objectif de ce mémoire est de mettre l'accent sur la description d'un sel naturel, extrait de sebkha Ezzmoul Ain M'lila, afin d'inclure l'identification et la description de ses caractéristiques physiques, chimiques et minéralogiques. En examinant ces différents aspects, il est possible de mieux appréhender ses applications potentielles, sa qualité et ses variations en fonction de son origine et de son traitement à l'aide de différentes techniques d'analyse afin d'utiliser ce sel pour la fabrication de certaines matières premières à usage pharmaceutique.

Le fait d'être trop dépendant des importations de matières premières pharmaceutiques met les systèmes de santé à des risques importants. Il est crucial de diversifier les sources d'approvisionnement, de renforcer les capacités de production locales et de mettre en place des politiques favorisant cette transition afin d'assurer la sécurité et l'efficacité des soins de santé. Il est essentiel d'adopter une approche collective qui implique les gouvernements, les industries et les institutions de recherche afin de garantir une réponse efficace et durable à cette problématique [5].

Chapitre I : La production pharmaceutique

1 La production pharmaceutique

Les médicaments, les produits pharmaceutiques et les dispositifs médicaux sont fabriqués dans le cadre de la production pharmaceutique. Cela englobe toutes les étapes requises, depuis la recherche et le développement (R&D) jusqu'à la production opérationnelle, le contrôle qualité, le conditionnement, le stockage et la distribution des produits pharmaceutiques finis [6].

1.2 Histoire de la production pharmaceutique

La production pharmaceutique a une histoire qui remonte à des milliers d'années et est interconnectée avec l'évolution de la médecine, de la chimie et de la pharmacologie. Voici quelques moments marquants de l'histoire de la fabrication pharmaceutique :

Les premières productions pharmaceutiques remontent à l'Antiquité, où les anciennes civilisations comme les Sumériens, les Égyptiens, les Grecs et les Romains se servent de plantes médicinales pour soigner différentes maladies. Les premières plantes étaient utilisées pour préparer des décoctions, des infusions ou des pommades [7].

Au Moyen Âge et à la Renaissance, l'alchimie jouait un rôle essentiel dans l'évolution de la pharmacie. Les expérimentations des alchimistes européens étaient à la recherche de la pierre philosophale, mais elles ont également permis de découvrir de nouvelles substances chimiques et des techniques de purification. Les fondements de la chimie moderne et de la fabrication de médicaments ont été posés [8].

La Renaissance a été marquée par l'apparition des premières pharmacopées officielles, comme la Pharmacopée de Londres et la Pharmacopée parisienne. Ces livres établissaient des normes pour la préparation et la dispensation des médicaments et standardisaient les recettes médicinales. Par ailleurs, de grands progrès ont été accomplis dans l'isolation et la purification des composés actifs provenant de plantes médicinales.

Le XIXe siècle a été caractérisé par des progrès significatifs dans le domaine de la production pharmaceutique, en particulier l'industrialisation de la production de médicaments. De nouvelles technologies comme la distillation fractionnée, la synthèse chimique et la production

Synthèse bibliographique

en série ont été introduites, ce qui a entraîné une production plus performante et une disponibilité accrue des médicaments.

Au cours du XXe siècle, on a assisté à l'émergence de la recherche pharmaceutique contemporaine et à l'utilisation croissante de méthodes scientifiques pour la création de nouveaux médicaments. La médecine et la pharmacothérapie ont été profondément transformées par des découvertes majeures comme la pénicilline et d'autres antibiotiques, ainsi que par des médicaments synthétiques pour traiter différentes maladies.

Au XXIe siècle, la fabrication pharmaceutique moderne est marquée par une recherche et un développement constants de nouveaux médicaments, ainsi que par des progrès dans les technologies de production, le contrôle qualité et la réglementation. Les médicaments biotechnologiques, comme les anticorps monoclonaux et les thérapies géniques, jouent un rôle de plus en plus crucial, offrant ainsi de nouvelles opportunités dans le traitement des maladies.

Au fil des siècles, la fabrication de médicaments a connu une évolution majeure, passant de simples préparations à base de plantes à des médicaments sophistiqués et hautement spécialisés fabriqués à grande échelle. Pendant toute son histoire, la fabrication de médicaments a été motivée par la recherche constante d'amélioration de la santé humaine et de résolution des problèmes médicaux.

1.3 L'industrie pharmaceutique :

L'industrie pharmaceutique est dans le monde entier un élément important des systèmes de santé. C'est la discipline qui englobe de multiples services et entreprises, qu'ils soient publics ou privés, qui explorent, développent, produisent et vendent des médicaments pour la santé humaine et animale. La base principale de l'industrie pharmaceutique est la recherche-développement (R-D) de médicaments visant à prévenir ou à traiter différentes affections ou troubles [9]. Voir figure 1.

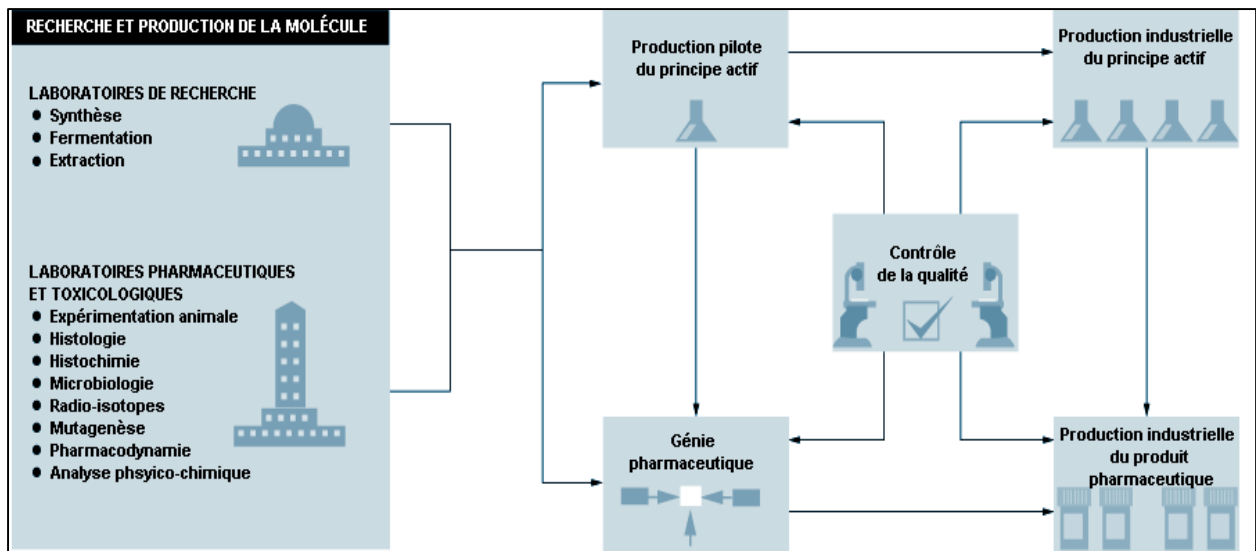


Figure 1: schéma de l'industrie pharmaceutique.

1.4 Objectif de la production pharmaceutique

La production pharmaceutique vise plusieurs objectifs qui sont à la fois scientifiques, industriels, économiques et sociaux [9].

L'assurance d'une fabrication des médicaments sûrs, efficaces, de haute qualité et accessibles est l'objectif principal de la production pharmaceutique, tout en respectant les normes réglementaires et en encourageant l'innovation dans le domaine de la santé [10].

Voici quelques-uns des objectifs principaux :

1.4.1 Garantir la sécurité des produits

La production pharmaceutique vise à fabriquer des médicaments et des dispositifs médicaux qui sont sûrs pour une utilisation humaine, En réduisant au minimum les dangers d'effets secondaires et d'intoxication [11].

1.4.2 L'assurance de l'efficacité thérapeutique

Il est essentiel que les médicaments fabriqués soient efficaces pour traiter les maladies pour lesquelles ils sont prescrits, en offrant des avantages thérapeutiques démontrés [12].

1.4.3 Maintenir la qualité

La production pharmaceutique doit respecter des normes de qualité strictes pour garantir la pureté, les produits doivent être stables et constants tout au long de leur vie [13].

1.4.4 Optimiser les processus de fabrication

L'objectif de l'amélioration continue des procédés de production est d'augmenter l'efficacité, de diminuer les dépenses de production et de réduire au minimum les déchets [14].

1.4.5 Respecter les règles en vigueur

Le respect des normes réglementaires et des bonnes pratiques de fabrication (BPF) est essentiel pour les fabricants pharmaceutiques afin de s'assurer de la conformité aux exigences légales et réglementaires [15].

1.4.6 Fournir un approvisionnement constant

L'objectif est de maintenir une production régulière et fiable afin de répondre à la demande des patients et des professionnels de la santé [16].

1.4.7 Encourager l'accès et la disponibilité

La production pharmaceutique a pour but d'offrir aux patients dans le besoin des médicaments essentiels à un prix abordable, tout en assurant leur disponibilité dans les pharmacies et les établissements de santé [16].

1.4.8 Contribuer à l'innovation

Pour favoriser l'innovation, il est essentiel de participer à la recherche et au développement de nouveaux médicaments, afin d'introduire de nouvelles thérapies et d'améliorer les options de traitement existantes [16].

1.5 Différents types de la production pharmaceutique :

On peut distinguer différents types de production pharmaceutique en fonction de différents critères.

On fréquents :

1.5.1 Production en fonction de la forme pharmaceutique^[17]

- **Formes solides :** Comprimés, gélules, cachets, etc.
- **Formes liquides :** Sirops, solutions, suspensions, etc.
- **Formes semi-solides :** Pommades, crèmes, gels, etc.
- **Formes stériles :** Injectables, collyres, etc.

1.5.2 Production en fonction de la technologie de fabrication

- **Fabrication par voie chimique** : La production chimique dans le secteur pharmaceutique consiste à fabriquer des ingrédients actifs (API) qui sont utilisés dans la fabrication de médicaments [18].
- **Fabrication par voie biotechnologique** : L'utilisation de micro-organismes ou de cellules pour la fabrication de médicaments biologiques tels que les protéines recombinantes, les anticorps monoclonaux, etc. est une méthode de fabrication par voie biotechnologique [18].
- **Fabrication par voie semi-synthétique** : La fabrication par semi-synthèse implique l'utilisation de composés naturels comme base, puis des modifications chimiques sont apportées pour créer de nouveaux médicaments [18].

1.5.3 Production en fonction de l'échelle de fabrication

1.5.3.1 Production à grande échelle

La production en masse, aussi appelée production industrielle, consiste à produire des biens ou des services en quantités importantes dans des usines de production de grande envergure. Les économies d'échelle sont fréquemment liées à cette méthode de production, où les coûts unitaires diminuent à mesure que la production augmente.

En général, la production à grande échelle se distingue par l'emploi de technologies de pointe, des procédés standardisés et une main-d'œuvre spécialisée. Les sociétés qui optent pour cette méthode ont souvent pour objectif de maximiser l'efficacité, la productivité et la rentabilité en fabriquant un grand nombre de produits standardisés pour un marché mondial [19].

1.5.3.2 Production à petite échelle

Régulièrement employée dans le domaine des médicaments spécialisés, des médicaments orphelins ou des produits sur mesure.

La production à petite échelle désigne la production de produits ou de services en quantités relativement restreintes, généralement dans des établissements plus petits et avec moins de ressources que les grandes entreprises. Cela peut être réalisé au sein d'une entreprise personnelle, d'une petite entreprise ou même d'une coopérative.

Synthèse bibliographique

La production à petite échelle présente de nombreux bénéfices, tels qu'une plus grande souplesse, une qualité améliorée et une interaction plus directe avec les clients. Néanmoins, elle peut aussi poser des obstacles tels que des dépenses de production plus élevées par unité et des obstacles à concurrencer les grandes entreprises en ce qui concerne les prix et la distribution [20].

1.5.3.3 Production en fonction de la réglementation et de la finalité

▪ **Production commerciale**

Il s'agit de l'ensemble des médicaments destinés à la commercialisation, et qui ont reçu l'approbation des autorités réglementaires compétentes pour être commercialisés et distribués aux patients. Avant d'être approuvés pour leur commercialisation, ces médicaments ont été soumis à un processus d'évaluation rigoureux de leur sécurité, de leur efficacité et de leur qualité [21].

▪ **Production clinique**

La production médicale désigne la production de médicaments destinés à être utilisés dans des essais cliniques sur des patients humains. Ces essais cliniques sont des études de recherche réalisées afin d'évaluer l'efficacité, la sécurité et d'autres aspects des médicaments expérimentaux, souvent avant qu'ils ne soient validés pour une utilisation plus généralisée par les autorités réglementaires [22].

▪ **Production hospitalière**

La production hospitalière fait référence à la production de médicaments, d'équipements médicaux ou d'autres produits de santé dans les locaux d'un hôpital ou d'une clinique [22].

1.5.3.4 Production en fonction du degré de complexité :

▪ **Production conforme**

Produire des médicaments courants exige un processus de fabrication bien établi et reproductible.

▪ **Production personnalisée**

Une méthode fréquemment employée dans le domaine de la médecine de précision consiste à adapter les médicaments en fonction des besoins spécifiques des patients [22].

2 Pharmacologie générale

La Pharmacologie (pharmacology) : Vient du mot grec “ Pharmakon ” qui veut dire remède mais aussi poison. Elle est définie comme " la Science qui traite la source des propriétés physiques et chimiques, des effets biochimiques et physiologiques, des mécanismes d'action et des usages thérapeutiques des médicaments". Pour ce faire, la pharmacologie intègre des concepts et données issus de la physiologie, physio-pathologie, biochimie, génétique et biologie moléculaire.

En outre, la pharmacologie peut être définie comme une discipline de la médecine qui examine les effets des médicaments sur les êtres vivants, ainsi que leurs mécanismes d'action, leur absorption, leur distribution, leur métabolisme et leur dépôt. Cela englobe aussi la recherche sur les interactions entre les médicaments et d'autres substances biologiques, comme les aliments ou d'autres médicaments, ainsi que l'analyse des effets secondaires des médicaments et des moyens de les prévenir ou de les atténuer. La pharmacologie est essentielle pour la création de nouveaux médicaments, l'amélioration des traitements existants et la compréhension des fondements scientifiques de la thérapeutique médicamenteuse [22].

2.2 Quelques définitions

2.2.1 Pharmacie : Officine

Il s'agit du lieu où les produits pharmaceutiques (médicaments) sont vendus ou commercialisés [23].

2.2.2 Pharmacognosie ou Matière médicale

C'est la science qui s'occupe de l'origine naturelle (végétale, animale, minérale) des principes Actifs [23].

2.2.3 Pharmacovigilance

La pharmacovigilance englobe toutes les méthodes utilisées pour détecter, évaluer et prévenir les effets secondaires du médicament commercialisé [22].

2.2.4 Pharmacologie clinique

Elle traite les conséquences directes observées sur le bien-être global de l'être humain et animal [18].

2.2.5 Toxicologie

C'est la science qui traite l'effet néfaste sur l'organisme humain ou animal d'un produit Biologique, chimique ou d'un médicament [23].

2.2.6 Classification de la pharmacologie

La pharmacologie contient plusieurs disciplines :

- **Pharmacie galénique (la Galénique)**

Il s'agit de la discipline qui traite de la préparation, de la présentation et de la conservation des médicaments, vendus en pharmacie prêts à l'usage et soumis à une réglementation [23].

- **Pharmacocinétique**

Elle analyse les diverses étapes de l'évolution de la molécule (médicament) dans l'organisme : absorption, répartition, transformation biologique et élimination [23].

- **Pharmacodynamique**

Elle aborde les processus d'action des médicaments ainsi que leurs conséquences biochimiques et physiologiques sur le corps humain [24].

3 Les matières premières à usage pharmaceutique MPUP

Les substances chimiques ou biologiques utilisées dans la production de médicaments sont appelées matières premières pharmaceutiques. Elles constituent le fondement de la fabrication de médicaments tels que les comprimés, les capsules, les sirops et les injections. Ces ressources peuvent être provenant de la nature, de la synthèse ou de la semi-synthèse. Il est essentiel que ces médicaments finaux soient de grande qualité et respectent les normes réglementaires afin de garantir leur efficacité, leur sécurité et leur qualité. Les principes actifs, les excipients, les colorants, les conservateurs et les agents de charge sont des exemples fréquents de matières premières pharmaceutiques [25].

3.2 Définition

L'article L.5138-2 du Code de la Santé Publique (CSP) définit les matières premières à usage pharmaceutique (MPUP) de la façon suivante : « tous les composants des médicaments au sens de l'article L.5111-1, c'est-à-dire : la ou les substances actives ; le ou les excipients ; les éléments de mise en forme pharmaceutique destinés à être utilisés chez l'homme ou chez l'animal ou à leur être administrés » [21].

Synthèse bibliographique

Elles servent de base pour la production de produits pharmaceutiques tels que les comprimés, les capsules, les sirops et les injections. Ces matières premières peuvent être d'origine naturelle, synthétique ou semi-synthétique. Elles doivent être de haute qualité et conformes aux normes réglementaires pour assurer l'efficacité, la sécurité et la qualité des médicaments finaux. Les exemples courants de matières premières pharmaceutiques comprennent les principes actifs, les excipients, les colorants, les conservateurs et les agents de charge [26].

3.3 Usage pharmaceutique

L'utilisation des médicaments est supposée dans le CSP lorsque ces substances sont destinées à « un établissement pharmaceutique, une pharmacie à usage intérieur, une officine de pharmacie ou un médecin, un vétérinaire ou une personne autorisée à préparer des autovaccins à usage vétérinaire » [27].

3.4 L'importance des matières premières à usage pharmaceutique

Les matières premières pharmaceutiques occupent une place essentielle dans l'industrie pharmaceutique.

3.4.1 Assurer l'efficacité du traitement

Les substances actives qui donnent aux médicaments leur efficacité thérapeutique sont présentes dans les matières premières pharmaceutiques. Il est crucial d'assurer la qualité et la pureté de ces substances afin d'assurer que les médicaments aient les effets souhaités chez les patients [28].

3.4.2 Assurer la sécurité des médicaments

La sécurité des médicaments est assurée grâce à l'utilisation de matières premières de qualité. Il existe des réglementations sur la qualité et la pureté des matières premières pharmaceutiques afin de réduire au maximum les risques d'effets indésirables ou de réactions néfastes chez les patients [22].

3.4.3 Assurer le respect des réglementations

Les fabricants de médicaments doivent respecter des réglementations rigoureuses en ce qui concerne la qualité et la pureté des matières premières utilisées dans leur production. Cela assure le respect des normes de sécurité et d'efficacité établies par les autorités régulières pour les médicaments [22].

3.3.4 Assurer la stabilité des produits

Les matières premières pharmaceutiques jouent un rôle essentiel dans la stabilité des produits finaux. Pour assurer que les médicaments maintiennent leur efficacité et leur qualité tout au long de leur durée de conservation, des contrôles de qualité rigoureux sont nécessaires sur les matières premières [22].

3.4.5 Innovation et création de nouvelles substances médicales

Les récentes découvertes de matières premières pharmaceutiques peuvent favoriser l'innovation dans la création de nouvelles substances médicales. La quête de matières premières ayant des propriétés thérapeutiques améliorées ou de nouveaux mécanismes d'action peut aboutir à la fabrication de médicaments plus performants et plus sécurisés [29].

3.5 Les différents types des MPUP :

Il est possible de catégoriser les matières premières pharmaceutiques en fonction de leur utilisation, de leur origine et de leur rôle dans la création des médicaments.

Un médicament consiste en une combinaison d'une molécule biologiquement active appelée "principe actif" et d'autres substances appelées "excipients" qui facilitent sa transformation finale, sa diffusion dans l'organisme et sa préservation.

- **Principes actifs (PA)**

C'est le constituant principal du médicament, Il s'agit d'une substance active qui possède des propriétés pharmacologiques, ce qui en fait la base de son effet thérapeutique [34].

Le principe actif peut être d'origine végétale, animale, microbiologique, biotechnologique et synthétique ou minérale. On peut trouver le principe actif sous différentes formes cristallines ou sous la forme de dérivés tels que les sels, les hydrates... Le choix se fait en fonction du mode d'administration et de considération de stabilité, de solubilité et de biodisponibilité [31].

- **Adjuvant**

Adjuvant (Ajouter) ou Auxiliaire (Accompagner) : C'est la molécule qui ajoute son action au principe actif pour contribuer à un meilleur effet pharmacologique, cette molécule doit être précisée en parallèle avec le PA. Exemple : Anesthésique local + Vasoconstricteur [32].

- **Les excipients**

D'après la politique nationale de l'admission des formulaires de 1994, les excipients sont définis comme « tout composé autre que la substance active volontairement ajouté à la formulation » [33].

Synthèse bibliographique

Un excipient fait référence à toute substance différente du principe actif d'un médicament, d'un produit cosmétique ou d'un aliment. Son ajout vise à donner au produit final une consistance spécifique, ou d'autres caractéristiques physiques ou gustatives spécifiques, tout en évitant toute interaction, notamment chimique, avec le principe actif [34].

▪ **Classification des excipients**

- **Agrégats ou liant** : Les emballages qui garantissent la solidité d'un mélange de poudres et facilitent la fabrication de comprimés.
- **Diluants** : Généralement sont des poudres inertes, qui peuvent jouer un rôle de remplissage lorsque la quantité de principe actif est insuffisante pour faire un comprimé de taille suffisante. A titre d'exemple citons : les sucres (lactose, mannitol, saccharose), les sels (chlorure de sodium, sulfate de calcium, carbonate de calcium,) amidons natifs et la cellulose microcristallin [35].
- **Les liants** : Les liants combinent les particules du comprimé, la quantité du liant varie selon sa nature et celle du principe actif [36].
- **Les agents d'écoulement** : Ils sont également appelés glidants, améliorent spécifiquement la coulabilité du mélange. Cela permet de favoriser le bon remplissage de la matrice, dans l'objectif d'obtenir des comprimés de masse uniforme. On utilise fréquemment la silice colloïdale comme glidant [36].
- **Les lubrifiants** : Les lubrifiants sont ajoutés en phase externe, ils donnent un aspect brillant et non poussiéreux aux comprimés. Leur dose d'utilisation est généralement faible : 0,2 à 5% Ils influencent les caractéristiques rhéologiques des granulés et les processus de compression. Les lubrifiants les plus couramment utilisés sont : le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, les dérivés glycéridiques, l'huile de coton hydrogénée, la paraffine solide, le polytétrafluoroéthylène, le talc, l'huile de ricin hydrogénée, le lauryl sulfate de sodium et la silice pure colloïdale [37].
- **Les agents tensio-actifs** : Sont des excipients ajoutés dans le cas où la mouillabilité et la solubilité de la substance active sont limitées. Le laurylsulfate de sodium, le polysorbate 20 ou le bromure d'hexadecyltriméthylammonium sont des composés qui agissent en surface des particules en question afin d'améliorer leur solubilité ou leur cinétique de dissolution [36].
- **Les colorants** : Les excipients colorants sont des composés employés afin de donner une teinte ou une couleur particulière aux médicaments. Ils peuvent être utilisés pour

des raisons d'identification, de facilité d'utilisation ou de marketing. Les excipients colorants sont réglementés par les autorités sanitaires et leur utilisation est soumise à des restrictions pour garantir leur sécurité et leur efficacité [37].

3.6 Utilisation des matières premières à usage pharmaceutique dans la fabrication des produits de santé

Selon l'organisation mondiale de la santé, les produits de santé sont ceux qui contribuent à l'acquisition ou au maintien d'un état de santé physique, mental et social optimal de l'individu. D'après les informations de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM), sont classés dans les catégories suivantes :

- Médicaments.
- Produits cosmétiques.
- Produits diététiques.
- Dispositifs médicaux.
- Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro.
- Articles de puéricultures.
- Autres produits et substances.

3.6.1 Dans les médicaments

3.6.1.1 Définition des médicaments

Les médicaments sont des produits pharmaceutiques employés afin de faire le diagnostic, prévenir, traiter ou atténuer les symptômes d'une maladie ou d'un trouble médical [22].

Selon l'Organisation mondiale de la santé, un médicament désigne toute substance ou produit qui est employée afin de modifier ou d'explorer les systèmes physiologiques ou les états pathologiques dans le but de nuire à la personne qui en est exposée [20].

- **La définition juridique du médicament**

L'étendue de la définition du médicament et l'objectif de préservation de la santé visé par le législateur

La notion de médicament dans le droit ne se restreint pas à l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Elle va encore plus loin et inclura tous les produits qui se réclament d'une action thérapeutique, dans le but de protéger le consommateur et de lutter contre toute forme de tromperie.

- **Une double définition**

Synthèse bibliographique

Selon le paragraphe 1 de l'article L. 5111-1 du Code de la Santé Publique, dispose : « On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales »

Il s'agit de la première description du médicament, connue sous le nom de définition du médicament par description.

« Ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques »

Il s'agit de la deuxième définition du médicament, connue sous le nom de définition par fonction [38].

- **La définition du médicament par présentation**

La présentation de la définition assure la protection du consommateur contre le charlatanisme. Un produit qui est présenté comme ayant des vertus thérapeutiques, mais qui n'en a pas, sera donc considéré par le juge comme un médicament. Si les critères ne sont pas remplis. Les conditions légales du statut de médicament entraîneront des sanctions pénales pour le fabricant ou le revendeur [22].

- **La définition du médicament par fonction**

Au départ, cette définition par fonction visait à inclure dans la définition du médicament des produits qui n'avaient pas de propriétés thérapeutiques, mais qui ont des effets sur le corps humain (par exemple, des produits de contraste), produits susceptibles peut être dangereux. Cependant, ces produits seront considérés comme des médicaments, même si les caractéristiques annoncées ne sont pas réelles [22].

3.6.1.2 Etapes de développement des médicaments

- **Médecine traditionnelle**

Dans de nombreuses cultures à travers le globe, les pratiques de médecine traditionnelle ont transmis de génération en génération les connaissances sur les plantes médicinales et d'autres remèdes. Cela englobe des méthodes telles que l'ayurvêda en Inde, la médecine traditionnelle chinoise et la médecine indigène des Amériques [39].

- **Développement de chimie**

Au XVIIIe siècle, avec l'émergence de la chimie scientifique, les chercheurs ont commencé à extraire et à fabriquer des composés chimiques à partir de plantes et d'autres sources naturelles.

Synthèse bibliographique

Par exemple, on a extrait la quinine, un médicament contre le paludisme, de l'écorce de quinquina [40].

▪ Ère pharmaceutique moderne

La période pharmaceutique moderne a commencé à se développer au XIXe siècle grâce à la production à grande échelle de médicaments.

Des sociétés pharmaceutiques ont été fondées dans le but de produire, évaluer et commercialiser des médicaments.

Des avancées majeures ont été réalisées, comme la fabrication de l'acide acétylsalicylique (aspirine) en 1897, qui est devenu l'un des médicaments les plus utilisés au monde [40].

▪ Recherche médical moderne

La recherche médicale contemporaine a connu une accélération au cours du XXe siècle, avec des avancées significatives dans la compréhension des maladies, de la biologie moléculaire et de la pharmacologie. Cela a donné lieu à l'élaboration de médicaments plus spécifiques et plus performants, tels que des antibiotiques, des vaccins, des traitements contre le cancer et des traitements pour les maladies chroniques comme le diabète et les cardiopathies [41].

3.6.1.3 Différentes formes des médicaments

Les médicaments peuvent se présenter sous différentes formes galéniques, solide, liquide et semi solide.

La forme solide

Les différentes formes solides comprennent les comprimés, les gélules, les poudres et les dragées [22].

Les formes solides sont mieux adaptées à une conservation prolongée en raison de leur absence d'eau. De la même manière, il est plus facile de résoudre le problème des incompatibilités et de concilier les goûts gênants plus facilement dissimulés [22].

Voir figure 2.



Figure 2 : La forme solide des médicaments

3.6.1.3.1 Les comprimés

3.6.1.3.1.1 Définition des comprimés

D'après la Pharmacopée française, les comprimés sont des solutions solides qui contiennent une substance.

La prise d'une ou de plusieurs substances actives est une unité. On peut les obtenir en comprimant un volume constant de particules. Il s'agit de la version galénique la plus courante sur le marché [28].

Les comprimés sont des substances cylindriques que l'on forme en comprimant un mélange comprenant la substance active, un excipient et différents additifs.

L'excipient a pour fonction de donner au comprimé une taille suffisante pour permettre de le manipuler et de l'avaler facilement [22].

3.6.1.3.1.2 Les différents types de comprimés

Il existe plusieurs types de comprimés dont on distingue :

- **Les comprimés non enrobés**

Incluent des comprimés présentant une seule couche et des comprimés présentant plusieurs couches disposées parallèlement ou concentriquement. Il y a très peu de substances directement liées.

Il est donc essentiel de leur ajouter des adjuvants agglutinants ou de procéder à une granulation pour les compresser. Ces deux techniques assurent une cohésion adéquate entre les grains et facilitent le délitement [42].

- **Les comprimés enrobés**

Il s'agit de comprimés dont la surface est recouverte d'une ou plusieurs couches de mélanges de différentes substances telles que les résines, les gommes, la gélatine, les sucres, les glucoses Les cires, les polyols et les pigments [28].

- **Les comprimés effervescents**

Ils sont dissouts ou dispersés dans l'eau avant administration, l'effervescence est obtenue par action de l'eau sur un mélange d'acide citrique ou d'acide tartrique et un carbonate ou bicarbonate qui se traduit par un dégagement de Ca dans un milieu aqueux (humidité < 40%, température < 20°C) [42].

▪ Les comprimés gastro-résistants

Il s'agit de comprimés modifiés à libération, conçus pour résister aux sucs gastriques et libérer les principes actifs dans les sucs intestinaux. On les obtient soit par l'enrobage gastro-résistant des comprimés, soit par la préparation de granulés déjà préparés. Ils sont enveloppés d'une couche de protection. On emploie les comprimés gastro-résistants pour les composés actifs irritants pour l'estomac ou ceux susceptibles de se dégrader en milieu acide [43].

3.6.1.3.2 Les gélules

Les gélules sont généralement constituées d'une enveloppe ovale, généralement composée de gélatine [44], Ces capsules de gélatine permettant d'administrer facilement des poudres ou des granules. Certaines peuvent permettre une libération prolongée, qui renferme la substance active en poudre, sous forme de granulés ou plus rarement sous forme d'une solution [45].

3.6.1.3.3 Les dragées

Il s'agit de comprimés recouverts d'un revêtement. Le noyau comprimé de la dragée est parfois recouvert de cire, ce qui protège les molécules fragiles et dissimule un goût ou une saveur ou une odeur désagréable. Ils sont faciles à prendre et permettent d'appliquer une marque colorée [20].

3.6.1.3.4 Formes supplémentaires :

- **Granulés** : consommés avec une cuillère ou dissous dans de l'eau.
- **Poudres** : disponibles en sachets de dose ou en flacons à plusieurs doses, à diluer dans un liquide (agiter le flacon avant emploi, conservation limitée (après reconstitution)) [45].
- **Pâtes et gommages à mâcher.**

3.6.1.3.5 Les formes liquides

Les formes liquides peuvent se présenter sous forme de solutions, de suspensions (dispersion de petites particules d'une substance insoluble dans l'eau) ou d'émulsions (dispersion de fines gouttelettes d'une solution dans un autre liquide) [22]. Voir figure 3.



Figure 3 : une des formes liquides des médicaments

▪ **Les gouttes buvables**

Il s'agit de solutions assez concentrées, qui renferment un ou plusieurs principes actifs dissous dans un solvant adéquat, par une dissolution simple. On les administre en utilisant un compte-gouttes qui est intégré au bouchon ou en les remplaçant par une seringue graduée ou une pipette [46].

▪ **Les suspensions buvables**

Les suspensions, souvent liquides, sont composées d'un ou plusieurs solides dispersés en fines particules dans un milieu de dispersion, également connu sous le nom de phase dispersante, externe ou continue [47].

▪ **Les sirops**

D'après la pharmacopée européenne, un sirop est une substance liquide galénique qui renferme au moins une substance active donnée par voie orale. Les sirops sont des liquides riches en sucre et en au moins un actif soluble dans l'eau [48].

On les prépare en dissolvant une grande quantité de sucre dans un liquide aqueux [49].

3.6.1.4 Les voies d'administration des médicaments :

La voie d'administration correspond au lieu où un médicament est introduit dans l'organisme. L'absorption correspond à l'entrée de toute substance provenant de l'extérieur dans le sang ou la lymphe. Elle se présente comme :

- **Direct** : Lorsque le médicament entre directement dans le corps (par voie intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée, etc.)[50].
- **Indirecte** : Lorsque le médicament doit traverser une barrière avant de pénétrer dans la circulation, cela est appelé indirect. En général (par voie orale, sur la peau) [51].

Voie orale (buccale, per os)

On utilise principalement la voie orale (environ 70% à 80% des médicaments). Une fois que le médicament est administré par voie orale, il traverse la barrière intestinale, puis le foie, avant d'atteindre la circulation générale et les organes pour exercer son effet thérapeutique [51].

Les différentes formes galéniques sont disponibles pour une administration per os : gélules ou capsules dures, capsules molles, comprimés secs, enrobés, pelliculés, gastro-résistants, solutions, émulsions ou suspensions buvables, gouttes buvables, ampoules à boire, sirops, gels [52].

Synthèse bibliographique

Voie parentérale ou voie injectable

La voie la plus directe est celle qui permet au médicament de se lier directement au sang ou aux liquides interstitiels et d'éviter le tractus digestif. Les médicaments donnés par voie orale Les solutions, les émulsions et les suspensions sont des préparations injectables liquides appelées parentérales, Ou solides : les implants [51].

Voie rectale

Généralement, les médicaments sont absorbés par la voie rectale par l'intermédiaire de suppositoires. Il est possible d'éviter une dégradation potentielle par les enzymes digestives et, en partie, un effet de premier passage hépatique [52].

Voie cutanée et percutanée

C'est l'application directe d'un médicament sur la peau à travers diverses méthodes. Si les composants ne peuvent pas entrer dans la peau, l'action est locale. Elle est commune lorsque les éléments peuvent franchir la barrière de la peau. La seule barrière efficace est une peau saine.

Entre les environnements internes et externes. Si tel n'est pas le cas (lésions, brûlures, eczéma), tout médicament appliqué sur la peau sera considérablement absorbé [22].

Voie nasale

Ce genre de médicaments sont l'utiliser pour traiter localement les affections de la sphère nasal (poudres, pommades, solutions) [22].

Voie oculaire

Les médicaments doivent être parfaitement contrôlés et stériles en raison de la fragilité et de la sensibilité de la muqueuse oculaire (collyres, pommades ophtalmiques, inserts ophtalmiques) [51].

3.6.1.5 Les différents types de médicaments

- **Le principe**

Le produit pharmaceutique original est celui qui a été breveté et qui est maintenant dans le domaine public, il est appelé également spécialité, princeps, ou encore référence [53].

- **Le générique**

Le Code de la Santé Publique (Art. L.521-1) a défini le médicament générique comme une spécialité « qui a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même

Synthèse bibliographique

forme pharmaceutique, et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées... » [54].

▪ Un placebo

Un placebo est une méthode médicale qui n'a pas d'effet particulier mais qui agit sur le patient par des mécanismes psychologiques et physiologiques. Différents types de placebo existent (médicamenteux, physiques, chirurgicaux, etc.).

Dans le domaine du médicament, un placebo pur est un médicament qui ne contient aucune substance active ; un placebo impur est un produit pharmacologiquement actif mais qui n'a pas d'effet sur la maladie traitée, ou dont l'efficacité n'a pas été suffisamment prouvée [58].

3.6.1.6 Composition d'un médicament

Un médicament se compose d'une combinaison de matières premières, dont une molécule biologiquement active appelée "principe actif", ainsi que d'autres substances appelées "excipients", qui facilitent son absorption, sa diffusion dans l'organisme et sa conservation.

Il convient de rappeler qu'une substance active est définie comme « une substance ou tout mélange de substances destiné à être utilisé pour la fabrication d'un médicament et qui, lorsqu'utilisé pour sa production, devient un composant actif de ce médicament exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, en vue de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques, ou d'établir un diagnostic médical » [54].

A l'inverse, un excipient désigne tout autre produit présent dans le médicament qui permet de donner une caractéristique physique ou olfactive souhaitée au médicament.

3.7 Les rôles des matières premières à usage pharmaceutique

3.7.1 Permettre la préparation du médicament

Par exemple, la préparation d'une solution injectable de caféine résulte de la résistance de la caféine à l'eau froide. En combinant le benzoate de Na, on obtient un complexe soluble [Caféine + benzoate de Na] et on présente les médicaments de la manière la plus appropriée. La pharmacie est responsable de l'obtention des médicaments à partir des matières premières, ce qui explique leur mode d'administration [55].

3.7.2 Faciliter l'emploi du médicament

Cela s'applique aux solvants des solutions injectables et buvables, aux excipients pour les pommades, les suppositoires, etc., ainsi qu'aux aromatisants et aux édulcorants qui favorisent une meilleure acceptation du médicament par le patient [56].

3.7.3 Permettre la conservation des médicaments

Un médicament contenant des substances actives fragiles, comme un P.A. sensible à l'oxydation, peut être protégé en ajoutant un excipient conservateur antioxydant [57].

3.7.4 Améliorer l'efficacité du principe actif

Il en est de même pour un excipient pour pommade qui facilite l'incorporation d'un actif [58]. Voir figure 4.

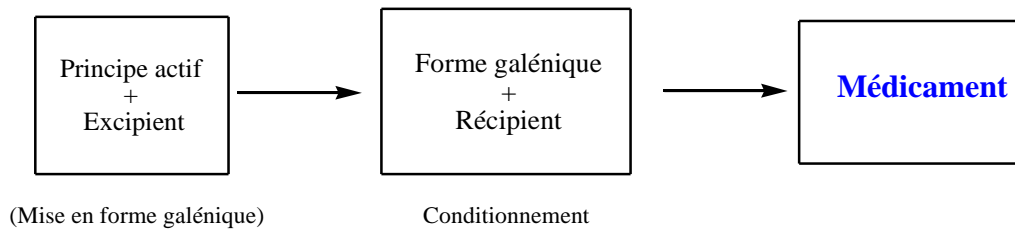


Figure 4: Schéma de composition d'un médicament

3.8 Origines des MPUP

3.8.1 Pharmacognosie ou Matière médicale

C'est la science qui s'occupe de l'origine naturelle (végétale, animale, minérale) des principes Actifs [23].

Les matières premières utilisées dans l'industrie pharmaceutique proviennent de diverses sources, et leur origine peut varier en fonction du type de médicament et de ses composants [59].

Voici une vue d'ensemble des diverses étapes de l'origine des matières premières utilisées dans la fabrication pharmaceutique :

3.8.2 Origine naturelle

Les produits pharmaceutiques appartiennent aux trois règnes : végétale, animale et minérale :

- **Origine végétale**

Les premières plantes médicinales étaient sans doute des extraits de plantes utilisés à des fins thérapeutiques. Les Égyptiens, les Grecs, les Romains et les civilisations de l'Inde et de la Chine avaient recours à une grande diversité de plantes pour soigner différents problèmes.

L'utilisation des plantes en thérapeutique (phytothérapie) remonte à une époque très ancienne et est actuellement très prisée. On peut utiliser les plantes entières (tisanes) ou les produits d'extraction qu'elles produisent. Ils offrent des huiles essentielles. La plupart des substances

Synthèse bibliographique

actives utilisées dans le domaine médical proviennent des plantes : des alcaloïdes, des hétérosides [60].

▪ Origine animale

Elles sont utilisées pour la fabrication médicaments qui représentent une catégorie particulière de médicaments qui sont issus de substances biologiques ou de tissus d'animaux.

Les processus de purification complexes sont souvent requis pour assurer la sécurité et l'efficacité de ces médicaments pour une utilisation humaine. En outre, il est fréquent de rechercher des alternatives synthétiques ou fabriquées par génie génétique afin d'éviter les difficultés liées au sourcing, à la sécurité et à l'éthique liées à l'utilisation de produits animaux[61].

▪ Origine Minéral

Les matières premières minérales sont des matières qui font appel à des minéraux en tant que substance active. Ces minéraux peuvent être utilisés dans des thérapies pour traiter diverses affections.

L'arsenal thérapeutique est toujours composé d'une multitude d'éléments simples ou de leurs sels tels que Chlorure de sodium, le soufre, les iodures, les phosphates, les sels de fer, de calcium, de magnésium, de mercure, le charbon, le talc, etc., qui étaient autrefois des remèdes [62].

Les éléments utilisés comme principe actif ou excipients sont : eau, argiles, bicarbonate de Ca^{2+} , iode, argent, chlorure de Na^+ [63].

On prend comme exemple :

Le bicarbonate de sodium : généralement il est employé en tant que régulateur de pH pour réduire l'acidité gastrique [64].

▪ Origine synthétique ou artificielle

Les médicaments fabriqués en laboratoire à partir des matières premières synthétique ou artificielle, sont également appelés médicaments synthétiques ou artificiels, sont des matières dont les composants actifs sont extraits de sources naturelles l'intérêt c'est avoir des effets pharmacologiques souhaités.

Synthèse bibliographique

Plusieurs médicaments sont synthétisés et ont le même effet que la molécule naturelle lorsqu'ils se fixent sur des récepteurs spécifiques, comme les Sulfamides et le Chloramphénicol par exemple [65].

- **Origine semi artificielle ou semi synthétique**

Il est possible de modifier une substance naturelle inactive en laboratoire afin de la transformer en une matière pour la fabrication de toute forme pharmaceutique dont l'assemblage et la modification seront effectués par des techniques chimiques.

3.9 Les matières premières d'origine minérale

3.9.1 Les minéraux

3.9.1.1 Définition

Tout comme l'air et l'eau, le corps a besoin de minéraux pour rester en vie et pouvoir fonctionner. Avec les glucides, les lipides, les protéines et les vitamines, ils font partie des nutriments de base pour la vie [66].

Les minéraux sont des composés naturels solides, inorganiques, qui sont créés par des phénomènes géologiques sur de longues périodes.

Leur composition chimique particulière et leur structure cristalline les distinguent. On peut les repérer grâce à leurs caractéristiques physiques comme la couleur, la dureté, l'éclat, la rupture et la réaction aux acides. La croûte terrestre est constituée de minéraux qui sont employés dans de nombreuses applications, allant de la construction et de l'industrie aux bijoux et aux produits électroniques [67].

3.9.1.2 Caractéristiques des minéraux

Un minéral se distingue par ses caractéristiques physico-chimiques (test à l'eau, à l'acide chlorhydrique, sa résistance mécanique, ses propriétés optiques...), dont on extrait traditionnellement et symboliquement sa dureté, qui varie de 1 à 10 (en tenant compte du fait que 10 est le plus dur et 1 le moins dur) et sa formule chimique, qui peut varier (voir minéralogie). Dans certains sites cristallographiques, il arrive que plusieurs atomes se substituent en entraînant des substitutions isomorphes. Il en est de même pour le fer et le magnésium présents dans l'olivine ou pour le sodium et le calcium présents dans les plagioclases [68].

Synthèse bibliographique

Le minéral est donc souvent composé d'extrêmes plus ou moins éloignés, tout composé intermédiaire étant intégré à la série. Toute biotite est un mica dont la composition se situe entre celle de la phlogopite et celle de l'annite, par exemple [68].

Certains critères minéralogiques sont utilisés pour décrire les minéraux, mais ils peuvent parfois être peu divergents : Couleur (minéraux clairs ou foncés, la seule couleur brune verte de l'olivine étant caractéristique), forme (minéral automorphe quand il présente ses propres formes cristallines, xénomorphe quand sa forme est limitée par la croissance de minéraux voisins), éclat (lustre gras ou vitreux du quartz, lustre métallique du mica noir, lustre nacré du mica blanc), clivage (plan en feuillet, en gradin, en escalier)[68].

3.9.1.3 Classification des minéraux [44].

Une classification doit réunir des éléments qui partagent des caractéristiques communes. Dans le système en cours d'utilisation, les espèces sont classées selon la nature des radicaux anioniques :

- Éléments natifs
- Sulfures et sulfosels
- Halogénures
- Oxydes et hydroxydes
- Carbonates, nitrates, borates
- Sulfates, chromates, molybdates, tungstates
- Phosphates, arséniate, vanadates
- Silicates
- Sels d'acides organiques, hydrocarbures, résines

On subdivise les classes en sous-classes en fonction de leurs caractéristiques chimiques ou structurales (comme la sous-classe des tectosilicates). Ensuite, on peut trouver des groupes qui regroupent des espèces en étroite relation (comme le groupe des feldspaths, le groupe des pyroxènes...). Il est possible de subdiviser ces groupes en sous-groupes, tels que le groupe des pyroxènes qui comprend un sous-groupe orthorhombique et un sous-groupe monoclinique. Les espèces sont incluses dans les groupes et sous-groupes.

Des sous-espèces (généralement des divisions arbitraires dans les séries isomorphes : oligoclase, labradorite, etc. de la série des plagioclases, par exemple) et des variétés sont également distinguées. Les variétés peuvent présenter des caractéristiques morphologiques ou physiques différentes - couleur (améthyste, rubis), apparence (calcédoine) - ou des

Synthèse bibliographique

compositions chimiques légèrement différentes (marmatite : blende ferrifère ; campylite : mimétite phosphatée).

Aux quelques 2 750 espèces minérales reconnues s'ajoutent chaque année une quarantaine d'espèces nouvelles.

Ils peuvent être classés en dix classes principales en fonction de leur composition chimique, selon l'ancienne classification de Strunz, 9e éd. de 2001[49].

1. Éléments natifs, corps simple engendré par un seul élément chimique plus ou moins pur, comme le carbone (et le diamant), le soufre, l'or natif, l'argent natif, le cuivre natif, le platine ; la première classe de Strunz comprend aussi les carbures, nitrures, phosphures et siliciures ;
2. Sulfures (anion S^{2-}), comprenant les sulfosels ;
3. Halogénures : chlorures (Cl^-), fluorures (F^-), etc. ;
4. Oxydes (O^{2-}) et hydroxydes (OH^-), comme la magnétite, le corindon ou le rutil ;
5. Carbonates (CO_3^{2-}) et nitrates (NO_3^-) ;
6. Borates (BO_3^{3-}) ;
7. Sulfates (SO_4^{2-}), chromates (CrO_4^{2-}), molybdates (MoO_4^{2-}), tungstates (WO_4^{3-}) ;
8. Phosphates (PO_4^{3-}), arsénates (AsO_4^{3-}), vanadates (VO_4^{3-}) ;
9. Silicates (SiO_x^{4-2x}) ;
10. Minéraux organiques, composés organiques cristallisés et présents à l'état naturel, comme l'oxammite $(NH_4)_2C_2O_4 \cdot H_2O$, un oxalate [41].

Il y a également les faux minéraux, qui sont de plus en plus nombreux aujourd'hui, dont beaucoup sont destinés à l'industrie pour plusieurs objectifs tel qu'aux bijouteries et au tourisme.

Chapitre II : Rappel sur la qualité et les normes pharmaceutiques

Rappel sur la qualité et les normes pharmaceutiques

Les industries pharmaceutiques sont contrôlées par des structures et des organisations internationales et des réglementations nationales qui établissent des lois pour assurer la conformité de tous les produits à utilisation pharmaceutique, soit en tant que matière première à usage pharmaceutique, soit en tant que produit final (un médicament).

1 Les organisations internationales

1.1 Organisation mondiale de la santé (OMS)

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS), est l'institution spécialisée de l'Organisation des Nations unies (ONU) pour la santé publique créée en 1948. [20]

Selon sa constitution, l'OMS a pour objectif d'amener tous les peuples des États membres et partenaires au niveau de santé le plus élevé possible, la santé est définie dans ce même document comme de suit :« La santé est l'état de complet bien-être physique, mental et social, et ne consistant pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité » [73].

1.2 Le Conseil international d'harmonisation

Le Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (ICH), est une structure internationale qui rassemble les autorités de réglementation et les représentants de l'industrie pharmaceutique d'Europe, du Japon et des États-Unis pour discuter des aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement des médicaments[74].

La mission de l'ICH est de parvenir à l'harmonisation des données et des règlements et de s'assurer ainsi de la sûreté, de la qualité et de l'efficacité des médicaments développés et enregistrés par les différents pays participants [74].

L'ICH émet des lignes directrices dans 4 domaines

- Q : Qualité
- S : Sécurité
- E : Efficacité
- M : Multidisciplinaires

Synthèse bibliographique

Ces lignes directrices font office de recommandations que les laboratoires pharmaceutiques sont tenus de suivre pour le développement ou la fabrication de leurs médicaments.

On compte notamment les lignes directrices majeures suivantes :

1.2.1 Les bonnes pratiques cliniques ICH E6

Les bonnes pratiques cliniques (BPC, ou GCP en anglais) ont été révisées par le comité directeur le 10 juin 1996[75].

1.2.2 Qualité ICH Q

L'ICH édite plusieurs lignes directrices, constituant une base pour les bonnes pratiques de fabrication (BPF, ou GMP en anglais), avec l'ICH Q1 pour la stabilité, ICH Q6 pour les spécifications, ICH Q10 pour le système de qualité pharmaceutique, etc. [76]

1.2.2.1 Stabilité des produits pharmaceutiques ICH Q1

L'ICH Q1 fournit des lignes directrices sur la conception et la réalisation d'études de stabilité pour les substances médicamenteuses et les produits pharmaceutiques. Ces études sont essentielles pour garantir que la qualité, la sécurité et l'efficacité d'un médicament soient maintenues tout au long de sa durée de conservation. Ses points clés sont l'étude des conditions de stockage, de stabilité et des critères d'acceptation [77].

1.2.2.2 Spécifications des produits pharmaceutiques ICH Q6

L'ICH Q6 concentre sur l'établissement de spécifications pour les nouvelles substances médicamenteuses et les nouveaux produits pharmaceutiques. Les spécifications sont un ensemble de critères qui définissent les caractéristiques de qualité d'un médicament et permettent de garantir qu'il est conforme à son usage prévu. Il se focalise sur les types de spécifications, les procédures d'essais et les critères d'acceptation [78].

1.2.2.3 Système de qualité pharmaceutique ICH Q10

Ce document décrit les exigences relatives à la mise en place et au maintien d'un système de qualité pharmaceutique (SQP) pour les fabricants de médicaments. Un SQP est un ensemble de principes, de procédures et d'activités visant à garantir que les médicaments sont fabriqués conformément aux exigences de qualité [79].

Un SQP doit comporter les éléments suivants : [79]

- Responsabilité de la direction

Synthèse bibliographique

- Système de gestion des risques
- Gestion des ressources humaines
- Gestion des installations et des équipements
- Gestion des processus
- Gestion des produits
- Audit et inspection

1.2.3 Le format CTD

Le CTD (*Common Technical Document*) est un format de dossier servant à la soumission des demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament par exemple. Il est géré par l'ICH.

Le processus de travail de l'ICH se déroule en cinq étapes : [80]

- Étape 1 : travail de consensus d'experts.
- Étape 2 : confirmation du consensus EWG par le comité de pilotage.
- Étape 3 : consultations des réglementations des 3 secteurs et discussion.
- Étape 4 : adoption d'une directive tripartite harmonisée de l'ICH.
- Étape 5 : mise en œuvre.

2 Réglementations nationales

Au niveau national, il existe aussi des structures de surveillance et de contrôles pour assurer la qualité pharmaceutique au sein du territoire national.

2.1 Agence nationale des produits pharmaceutiques (Algérie)

Par la loi n°18-11 du 2 juillet 2018 relative à la santé, en son article 223. « L'agence est un établissement public à gestion spécifique doté de la personnalité morale et de l'autonomie financière, placé sous la tutelle du ministère de la santé » [81]. Cette tutelle a été transférée vers le ministère de l'industrie pharmaceutique par l'ordonnance n°20-02 du 30 août 2020 modifiant et complétant la loi n° 18-11 du 18 du 2 juillet 2018 relative à la santé, article 1^{er} [82].

2.2 Ministère de la santé

Le ministère de la Santé est l'administration algérienne chargée de la mise en œuvre de la politique du gouvernement dans le domaine de la santé publique. Le ministre de la Santé a autorité sur : [83]

- La Direction générale de la Prévention et de la Promotion de la santé
- La Direction générale de la Pharmacie et des équipements de santé.

2.3 Algerac

Dès l'année 2000, l'Algérie a pris conscience de l'urgence de la mise en place d'un organisme d'accréditation national opérationnel afin de pouvoir s'adapter aux exigences de la mondialisation.

Placé sous l'autorité du Ministère de l'Industrie, l'Organisme Algérien d'Accréditation – ALGERAC a été créé par le décret exécutif n° 05 – 466 du 6 décembre 2005. ALGERAC est le seul organisme national reconnu par ses pairs en charge de délivrer après évaluation et sur la base de normes internationales, des accréditations au profit des organismes d'évaluation de la conformité attestant de leurs compétences techniques et organisationnelles à réaliser des prestations de services d'essais, d'analyses, d'étalonnage, d'inspection ou de certification. [84]

A son tour, ALGERAC est soumis à des évaluations périodiques par ses pairs « *European Accreditation – EA* » et fonctionne avec un système management basé sur des exigences internationales conformes au référentiel ISO/IEC 17011 et par lequel ALGERAC est sommé de respecter les trois (03) critères de base : impartialité, objectivité et indépendance [84].

Algerac accrédite :

- Les organismes certificateurs
- Les organismes de contrôle
- Les laboratoires d'analyse et d'essai

3 Les normes pharmaceutiques

"Une norme est un document approuvé par un organisme reconnu, qui fournit, pour un usage commun et répété, des règles, des spécifications ou d'autres caractéristiques, visant à obtenir un ordre optimal dans un domaine spécifique" [85].

Les Normes internationales s'avèrent être des piliers essentiels, qui définissent des repères d'excellence en matière de qualité, de sécurité et d'efficacité pour les produits, services et systèmes. Elles favorisent une harmonisation globale et une confiance accrue entre les acteurs.

3.1 Les normes ISO

L'Organisation internationale de normalisation (ISO) se présente comme une plateforme mondiale indépendante et impartiale, regroupant 161 organismes nationaux de normalisation. Elle rassemble une communauté d'experts partageant leurs connaissances pour élaborer des Normes internationales. Basées sur le consensus et applicables volontairement. Ces normes, pertinentes pour les acteurs du marché, encouragent l'innovation et proposent des solutions concrètes aux défis mondiaux.

"Une Norme internationale est un document approuvé par l'ISO et qui fournit, pour un usage commun et répété, des règles, des spécifications ou d'autres caractéristiques, visant à obtenir un ordre optimal dans un domaine spécifique." [85]

3.2 Les normes 9001

La norme ISO 9001 est un standard international relatif aux systèmes de management de la qualité. Ce référentiel concerne l'entreprise dans sa globalité, y compris sa fonction de conception et de développement de nouveaux produits. Elle fournit des lignes directrices pour les organisations qui souhaitent mettre en place un SMQ efficace et démontrer leur engagement envers la qualité des produits et services qu'elles proposent.

"ISO 9001 spécifie les exigences pour un système de management de la qualité lorsqu'une organisation :

- a) a besoin de démontrer son aptitude à fournir régulièrement des produits et services conformes aux exigences des clients et aux exigences légales et réglementaires applicables ;
- b) souhaite accroître la satisfaction de ses clients en anticipant leurs besoins et en les surpassant." [86]

3.3 Les pharmacopées

3.3.1 Définition

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

- La nomenclature des drogues et des médicaments.
- Une liste des dénominations communes des médicaments.
- Les caractères des médicaments, les moyens d'identification.
- Les méthodes d'essai et d'analyse à utiliser pour assurer leur contrôle. Voir figure 05.



Figure 5: La 11ème édition de la pharmacopée européenne [87]

3.3.2 Pharmacopée européenne (Ph. Eur.)

Constitue la principale source en matière de normes de qualité officielles applicables aux médicaments et à leurs ingrédients en Europe. En soutien de l'industrie pharmaceutique et des systèmes de santé, les normes de la Ph. Eur. Offrent une base scientifique au contrôle qualité d'un produit tout au long de son cycle de vie [88].

3.3.3 La pharmacopée américaine (USP)

C'est une organisation scientifique à but non lucratif et indépendante qui se concentre sur l'instauration de la confiance dans l'approvisionnement de médicaments sûrs et de qualité. Nous œuvrons au renforcement de la chaîne d'approvisionnement mondiale afin que les médicaments dont les gens ont besoin pour leur santé soient disponibles au moment opportun et fonctionnent comme prévu [89].

3.3.4 La pharmacopée japonaise (JP)

Le PMDA (*Pharmaceuticals and Medical Devices Agency*) continue d'améliorer la santé et la sécurité publiques de notre pays (le Japon) en examinant les demandes d'autorisation de mise sur le marché des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux, en menant des mesures de sécurité et en indemnisant les personnes ayant subi des effets indésirables aux médicaments [90].

3.4 Les Bonnes Pratiques de Laboratoire

3.4.1 Définition

Les bonnes pratiques de laboratoire ou BPL sont un ensemble de règles à respecter lors d'essais non-cliniques (précliniques), c'est-à-dire sur l'animal, afin de garantir la qualité, la reproductibilité et l'intégrité des résultats obtenus. Ces études concernent l'efficacité et la sécurité des substances chimiques ou biologiques dans différents domaines comme la santé (humaine ou animale) ou l'environnement [91].

La loi sur les « bonnes pratiques de laboratoire », a été introduite en 1978, après la mise en évidence par la FDA (Food and Drug Administration américaine) de graves lacunes dans les études toxicologiques [92].

Les BPL ont été introduites dans le monde entier pour garantir la fiabilité et la reconnaissance internationale des données. L'accent a été mis sur la clarté, la traçabilité, la répartition des responsabilités et l'archivage [92].

3.4.2 Les procédures opératoires standards

Les procédures opératoires standard (SOP) sont des instructions écrites et détaillées qui décrivent la manière dont les tâches doivent être effectuées dans le cadre des BPL. Elles sont un élément essentiel pour garantir la cohérence et la qualité des études non cliniques [92].

3.4.2.1 Caractéristiques des SOP

- Disponibilité : Une SOP doit être disponible dans sa version la plus récente et sous forme écrite sur chaque poste de travail concerné par les BPL.
- Spécificité : Chaque SOP doit être rédigée spécifiquement pour chaque laboratoire d'essai et traitée de manière confidentielle.

Synthèse bibliographique

- Adaptation : Des modèles de SOP peuvent être utilisés, mais ils doivent être adaptés aux besoins spécifiques du laboratoire et approuvés par la direction.
- Respect obligatoire : Les SOP doivent être obligatoirement respectées par le personnel chargé des études non cliniques [92].

3.4.2.2 Domaines couverts par les SOP

Les SOP doivent couvrir au moins 8 domaines clés liés aux BPL :

- Objets d'essai et de référence
- Appareils, substances et réactifs
- Tenue de registres, rédaction de rapports, archivage et récupération
- Systèmes d'essai (biologiques)
- Procédures d'assurance qualité
- Méthodes de contrôle et d'analyse
- Systèmes informatiques
- Interfaces internes et externes (si nécessaire) [92]

3.4.2.3 Processus de validation des SOP

Le processus de la validation des SOP passe par les étapes suivantes :

1. Création : La SOP est rédigée par un auteur et contrôlée par un responsable.
2. Validation : La SOP est validée par le service d'assurance qualité.
3. Approbation : La SOP est approuvée par le directeur du laboratoire d'essai.
4. Distribution : La SOP est distribuée uniquement après l'obtention des quatre signatures (auteur, contrôleur, assurance qualité, directeur) [92].

3.4.2.4 Importance des SOP pour les BPL

Les SOP jouent un rôle crucial dans le respect des BPL en garantissant :

- La cohérence et la standardisation des procédures au sein du laboratoire
- La qualité et la fiabilité des données des études non cliniques
- La traçabilité des activités et des décisions
- La conformité aux exigences réglementaires [92]

3.5 Les Bonnes Pratiques de Fabrication

3.5.1 Définition

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) sont un ensemble de règles et de directives obligatoires, Intégrées à l'assurance qualité. Elles sont mise en place pour garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments. Et elles visent à encadrer la production pharmaceutique de manière cohérente et systématique.

Le respect des BPF est une obligation pour tous les fabricants de médicaments. Ces directives définissent les critères minimums à respecter en matière d'organisation, de personnel, d'infrastructures, de matières premières, de méthodes de fabrication et de contrôles [93].

« Ce guide, détaillant les règles de bonnes pratiques de fabrication, limite les risques liés à la sécurité, qualité et efficacité du produit en deux grandes catégories : les risques de contamination croisés et les risques de confusion, tout en insistant sur les pratiques d'hygiène et d'organisation qui doivent être mises en place à tous les niveaux. Ainsi, il va constituer un support et référentiel réglementaire opposable lors des procédures d'agrément, d'inspections et d'audit des établissements pharmaceutiques de fabrication. » [94].

Les BPF englobent trois types de contrôle : [93]

- Contrôle de la matière première : Vérification de la qualité et de la conformité des matières premières avant leur utilisation.
- Contrôle en cours de fabrication : Surveillance des différentes étapes du processus de production pour garantir la qualité du produit intermédiaire.
- Contrôle des produits finis : Analyses et tests réalisés sur le produit final pour s'assurer qu'il répond aux exigences de qualité et de sécurité.

3.6 Autorisation de mise sur le marché

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) est l'accord donné à un titulaire des droits d'exploitation d'un médicament fabriqué industriellement pour qu'il puisse le commercialiser [95].

Afin d'obtenir une AMM, un laboratoire pharmaceutique doit présenter à l'autorité compétente un dossier qui doit regrouper les données collectées au cours des essais précliniques, c'est-à-dire les tests sur des animaux, des cellules et des tissus. Puis les essais cliniques, c'est-à-dire

Synthèse bibliographique

les premiers essais chez l'homme. Et même aussi les données sur la qualité chimique ou microbiologique du produit fini ainsi que les procédés de fabrication de la substance active et du produit fini [96].

Dans le cas des médicaments génériques, des études de bioéquivalence avec le médicament d'origine (ou princeps) doivent être présentées dans le dossier de demande d'AMM.

Le médicament « candidat » à l'obtention d'une AMM est examiné à partir d'un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché. Aujourd'hui, ce dossier est rédigé dans un format standardisé : le format CTD (« *Common Technical Document* »).

Dans le format CTD, les informations sont organisées en cinq parties :

- module 1 : informations administratives ;
- module 2 : « résumés » des modules 3, 4 et 5 ;
- module 3 : documents sur les propriétés chimiques (et/ou biologiques) du médicament, sa fabrication et son contrôle : stabilité, etc.
- module 4 : les informations non-cliniques (ou précliniques), c'est-à-dire chez l'animal ;
- module 5 : les informations cliniques, c'est-à-dire chez l'Homme.

Un dossier pour une nouvelle molécule comporte des milliers de pages. Il décrit à la fois la fabrication de la substance active (souvent à partir de documents type Certificat de conformité à la pharmacopée européenne ou « *Drug Master File* » qui aident à l'évaluation de la substance), la fabrication du produit fini, les essais cliniques et non-cliniques [97].

Une fois l'AMM obtenue, la décision de commercialiser ou non le médicament relève du laboratoire uniquement. Si le laboratoire n'a pas commercialisé le médicament dans les 3 années suivant l'obtention de l'AMM, celle-ci devient caduque [96].

4 La qualité

La qualité est définie par l'AFNOR (Association Française de la Normalisation) comme étant « L'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire les besoins explicites ou implicites d'un client ou des utilisateurs » [98].

Synthèse bibliographique

Dans la qualité d'une fourniture on distingue : [99]

- La qualité technique
- La qualité commerciale

L'ensemble des deux qualités constituant : la qualité globale de cette fourniture.

4.1 La qualité pharmaceutique

Dans le domaine pharmaceutique, la notion de la qualité est égale à l'ensemble des facteurs qui contribuent directement ou indirectement à la sécurité, l'efficacité et l'acceptabilité des médicaments [100].

Donc le médicament doit être efficace, sécurisé et de qualité.

La qualité pour un médicament, est définie dans un dossier d'AMM. Elle comprend : [101]

- La qualité de conception
- La qualité de l'exécution
- La qualité de suivi

4.1.1 La règle des 5M

Chaque industrie pharmaceutique doit donc créer et mettre en exécution une politique de qualité visant à garantir que les médicaments fabriqués présentent la qualité requise. Afin d'atteindre cet objectif, la maîtrise de la qualité passe par l'observance de la règle dite des 5M qui a pour objectif de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit : [102]

- Milieu (maîtrise de l'environnement selon sa criticité)
- Main d'œuvre (qualification, motivation, formation des opérateurs...)
- Méthodes (importance de la documentation écrite)
- Matériel (importance de la maintenance et du nettoyage de tous les appareils)
- Matières (approvisionnements)

Voir figure 06.

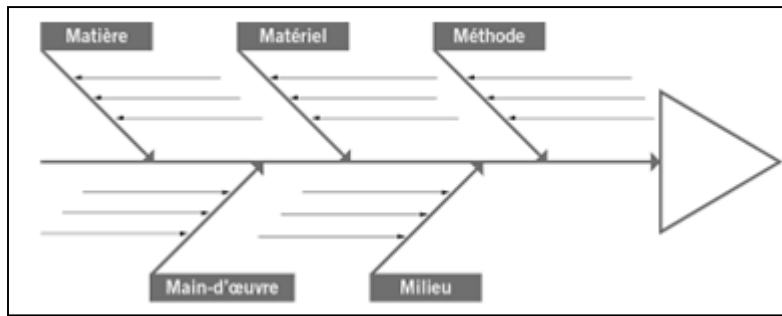


Figure 6: Diagramme en poisson d'Ishikawa [103]

4.2 La gestion de qualité

La gestion de qualité (le management de qualité) est définie comme : « un système de moyens conçus pour produire économiquement les marchandises ou les services ayant la qualité qui convient aux exigences de l'acheteur » [104].

Les 8 principes du management : [105]

- Écoute du client
- Engagement de la direction
- Implication de tout le personnel
- Approche processus
- Approche système
- Amélioration continue
- Prise de décision se fondant sur l'analyse de données et d'informations
- Relations bénéfiques avec les fournisseurs

4.3 L'Assurance Qualité

"L'assurance qualité est l'ensemble d'activités qui permettent de donner à la direction et aux autres parties prenantes l'assurance que les exigences relatives à la qualité seront satisfaites." [106]

Il existe aussi une deuxième définition selon la norme ISO 8402 qui définit l'assurance qualité comme : « un ensemble d'activités préétablies et systématiquement mises en œuvre dans le cadre du système qualité et démontrées en tant que besoins pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences pour la qualité » [107].

4.4 Contrôle qualité

Le contrôle de la qualité consiste à vérifier que des caractéristiques sont conformes à des spécifications préétablies. Il se fait :

- En amont, sur les intrants (les matières premières).
- En cours de fabrication : étapes intermédiaires (durant les étapes de production).
- En fin de fabrication, sur le produit fini [108]

C'est une série d'épreuves qualitatives (contrôle microbiologique et toxicologique), et quantitative (contrôle physico-chimique). Afin de répondre aux normes prévues, cette série d'épreuves doit être soumise avant la commercialisation de tout produit terminé, produit intermédiaire et matière première, suivant les techniques décrites dans le dossier de l'autorisation de mise sur le marché par la pharmacopée [109].

4.4.1 Analyses physicochimiques

Le contrôle physico-chimique sert à vérifier la structure de la molécule et d'établir les propriétés physiques et chimiques (acidité/alcalinité, densité, taille des particules...). Il permet ainsi de vérifier et de s'assurer du bon usage de la substance annoncée (analyses qualitatives, réactions d'identification les plus sélectives possibles) [110].

Les analyses physico chimiques concernent trois phases de vie du produit : de la matière première, passant par un produit semi fini, jusqu'à le produit fini.

4.4.2 Analyses microbiologique

Les contrôles microbiologiques doivent permettre de garantir une bonne qualité hygiénique et marchande du produit fabriqué (stérilité, contamination biologique, recherche des endotoxines...). De plus, ils doivent permettre de minimiser les pertes dues aux mauvaises conditions de fabrication et donc d'avoir le moins possible de produits non conformes et de garantir un bon rendement [111].

La présence de certains micro-organismes dans des préparations non-stériles peut réduire voire annuler l'activité thérapeutique du produit, et constitue un danger potentiel pour la santé du patient. Les fabricants sont donc tenus d'assurer une faible charge microbienne (biocharge) dans les formes pharmaceutiques finies, par la mise en œuvre des textes en vigueur sur les BPF

Synthèse bibliographique

au cours de la fabrication, de la conservation et de la distribution des préparations pharmaceutiques [112].

La maîtrise de la bio-contamination dans l'industrie pharmaceutique reste une préoccupation constante et s'inscrit dans le contexte général de l'efficacité et de la sécurité des médicaments. Cependant les missions assignées au contrôle microbiologique ont évolué, elles sont présentes tout au long de la chaîne de production (matières premières, environnements, personnel, matériels, processus...) et au niveau du produit fini pour répondre aux exigences réglementaires. [109].

4.4.3 Test des matières premières

Il est impératif de vérifier que les propriétés physiques et chimiques des matières premières répondent aux exigences fixées par la pharmacopée indiquée et selon le certificat d'analyse.

4.4.4 Le certificat d'analyse COA

Le certificat d'analyse (COA) est un document officiel émis par un laboratoire indépendant qui atteste de la composition et des propriétés d'une matière première. Il s'agit d'un document essentiel pour garantir la qualité et la sécurité des produits finis fabriqués à partir de cette matière première [113].

Chapitre III : Le sel

1 Le chlorure de sodium

La formule chimique du chlorure de sodium, est le NaCl. C'est un élément chimique constitué d'ions sodium (Na^+) et d'ions chlorure (Cl^-) cristallisés. Le chlorure de sodium est un minéral naturel présent dans de nombreux aliments et utilisé dans l'industrie alimentaire ainsi que dans de nombreux autres secteurs, tels que la médecine et la parfumerie.

Il joue un rôle essentiel dans le bon déroulement de nombreux processus biologiques au sein du corps humain. Le maintien de l'équilibre hydrique, de la pression osmotique et du pH des fluides corporels est primordial. En outre, il sert de source d'ions sodium et de chlorure dans de multiples réactions biochimiques et physiologiques [69].

Le chlorure de sodium est fréquemment employé dans l'industrie pharmaceutique pour la fabrication de solutions salines isotones, couramment employées pour l'irrigation, le rinçage et la réhydratation. Sa nature non pharmacologique lui permet également d'être utilisé comme ingrédient dans certaines formulations médicamenteuses et pharmaceutiques, mais plus souvent comme excipient ou adjuvant que comme principe actif. Voir figure 7.



Figure 7: Cristaux de chlorure de sodium.

1.1 Le sodium

Le sodium est un élément chimique de numéro atomique 11 et de symbole "Na", selon le tableau périodique des éléments. Il appartient à la catégorie des métaux alcalins.

En réagissant avec l'eau, le sodium, un métal mou, argenté, très réactif, forme de l'hydroxyde de sodium (ou soude caustique) qui génère de l'hydrogène gazeux [22].

1.2 Le chlore

Le chlore a le symbole chimique "Cl". Au tableau périodique des éléments chimiques, le chlore est représenté par le numéro atomique 17 et le symbole Cl. Il s'agit d'un halogène, appartenant à la catégorie des fluors, du brome, de l'iode et de l'astate [70].

1.3 Le rôle de chlorure de sodium dans les médicaments

Les propriétés pharmacodynamiques de chlorure de sodium maintiennent l'équilibre hydroélectrolytique. Les ions tels que le sodium circulent à travers la membrane cellulaire, en utilisant des mécanismes de transport variés, parmi lesquels la pompe à sodium (Na^+ , K^+ -ATPase). Le sodium joue un rôle important dans la neurotransmission et l'électrophysiologie cardiaque, ainsi que dans le métabolisme rénal [71], pour l'hémodialyse qui consiste à éliminer les déchets toxiques et la surcharge en eau de l'organisme en filtrant le sang [72].

Le chlorure de sodium, en solution pour perfusion est utilisé pour réhydrater les patients et restaurer l'équilibre électrolytique.

Aussi, il est souvent utilisé comme véhicule pour diluer d'autres médicaments avant leur administration par perfusion. Cela permet d'ajuster la concentration du médicament selon les besoins du patient et de faciliter son administration intraveineuse.

Le chlorure de sodium agit par voie ophtalmique en produisant un effet mécanique (lubrification, hydratation), sans avoir d'activité pharmacologique.

Dans le domaine des soins dentaires, le chlorure de sodium possède des caractéristiques hygroscopiques et osmotiques. Il favorise l'écoulement de la salive et favorise la vascularisation du tissu gingival [71].

1.4 Utilisation de chlorure de sodium dans la fabrication des médicaments :

Le chlorure Sodium est utilisé dans une large gamme des médicaments, on prend quelques exemples dans le tableau suivants : Voir tableau 1.

Synthèse bibliographique

Tableau 1 : Les médicaments qui contiennent le NaCl

NOM COMMERCIAL	FORME COMMERCIALE	DCI	C.THERAPEUTIQUE	LABORATOIRE
LANZOMED 30 mg		LANSOPRAZOLE	GASTRO-ENTEROLOGIE	<u>WORLD MEDICINE</u>
NEOBIOL 100mg ; comprimé pelliculé		NITROXOLINE	UROLOGIE ET NEPHROLOGIE	<u>NEOMEDIC</u>
PROSTADOZ® cp Pell B/30		FINASTERIDE	UROLOGIE ET NEPHROLOGIE	NOVAPHARM
ASPINOVA® 100 mg, comprimé boîte de 30 / boîte de 90		<u>ACIDE ACETYLSALICYLIQUE</u>	CARDIOLOGIE ET ANGIOLOGIE	NOVAPHARM
BETAMETHASONE novagenerics® 2mg, comprimé dispersible sécable boîte de 20		BETAMETHASONE	ALLERGOLOGIE	<u>NOVAPHARM</u>

2 Les sources durables de sel

Le sel est une richesse naturelle qui peut être extraite de plusieurs sources, ses caractéristiques et ses méthodes d'extraction diffèrent selon la source.

2.2 Eau de mer et les saumures

La concentration en sel de l'eau de mer est d'environ 35g/l, ce qui équivaut à une densité de 1,026. Dans les océans, la salinité oscille entre 36g/l et 38g/l. L'effet de la dilution (pluie ou fleuves) ou de la concentration (évaporation) est plus prononcé dans les mers fermées ou semi-fermées. Malgré ces variations importantes de salinité, les principaux composants, NaCl, MgSO₄, MgCl₂, CaSO₄ et KCl, conservent des proportions relativement constantes d'une mer à l'autre. Seule la quantité d'eau diffère [114].

Dans 100 g de sels dissous, il y'a environ :

- 77 g de NaCl
- 10 g de MgCl₂.
- 06 g de MgSO₄
- 02g de KCl.
-

2.3 Lacs salés

Le chlorure de sodium est également produit sur des salines à partir d'autres sources naturelles d'eaux salées que la mer. Il s'agit principalement des plans d'eau salés et des sebkhas, situés dans les régions désertiques ou arides du globe.

Ces étendues d'eau isolées, soumises à une évaporation intense, se sont formées au fil du temps grâce à l'apport de sels provenant du délavage des terrains environnants par les eaux pluviales, et du dépôt des sels les moins solubles. La composition de leurs eaux est donc très diverse, selon l'histoire géologique de chaque site. L'utilisation de ces eaux salées pour la récupération des sels contenus est toujours un cas particulier et se révèle un processus complexe. Le tableau indique, à titre d'exemple, la comparaison chimiques des eaux salées (en kg/t) de la mer Morte, du Grand Lac Salé de l'Utah et, pour permettre la comparaison, celle de l'eau des océans [115]. Voir tableau 2.

Tableau 2 : Composition ionique de quelques saumures naturelles [114].

Composants	Eléments	Kg/t		
		Mer morte	Grand lac salé Utah	Océans
Sodium	Na ⁺	32	67.3	10.8
Magnésium	Mg ⁺⁺	35.7	5.6	1.3
Calcium	Ca ⁺⁺	12.7	0.3	0.4
Potassium	K ⁺	6.4	3.4	0.4
Chlorure	Cl ⁻	178.6	112.9	19.4
Sulfate	SO ₄ ⁻	0.4	13.6	2.7
Bicarbonate	HCO ₃ ⁻	Traces	0.2	0.1
Bromure	Br ⁻	3.2	Traces	0.1

2.4 Gisements :

Certains salins exploitent des saumures de sondage pour leur alimentation. Ces saumures sont obtenues par le lessivage *in situ* de gisements de sel gemme. La composition de ces saumures varie grandement d'un gisement à l'autre.

Lors de l'évaporation de l'eau de mer ou d'une autre saumure, différents sels se déposent successivement à des seuils de saturation distincts, c'est un phénomène connu sous le nom de cristallisation. Dans le cas de l'eau de mer, le sulfate de sodium est le premier sel à se déposer [117].

2.4.1 Géologie des gisements de sel gemme

Le sel gemme, ou halite, est une roche évaporite, issue de l'évaporation intense d'eau de mer ou d'eaux salées provenant du lessivage de dépôts sédimentaires préexistants. Son origine explique sa fréquente association avec d'autres évaporites, telles que le sulfate de calcium sous forme de gypse ou d'anhydrite, ainsi que divers sels de potassium.

Le sel gemme, présent sous forme de sylvinite carnée, appartient à la catégorie des évaporites. Ces roches sédimentaires, tout comme les calcaires, les argiles et les grès, se distinguent des roches ignées (telles que le granite et le basalte) et métamorphiques (comme le gneiss).

La France recèle un trésor géologique : d'importants gisements de sel disséminés à travers son territoire. Ces gisements, témoins d'anciennes mers asséchées, se répartissent en deux époques distinctes : [114]

Synthèse bibliographique

- **Triasique (environ 252 à 201 millions d'années)** : On trouve ces gisements dans plusieurs régions, notamment en Lorraine, Champagne, Franche-Comté, Alpes et Sud-Ouest. La formation salifère la plus remarquable est celle du Kupfer inférieur de Lorraine-Champagne, s'étendant sur plus de 12 000 km² et atteignant une épaisseur maximale de 150 mètres, dont plus de 110 mètres de couches de sel. Les réserves de cette formation sont estimées à plus d'un milliard de milliards de tonnes, un véritable trésor enfoui sous nos pieds.
- **Oligocène (environ 34 à 23 millions d'années)** : Des gisements de cette époque se situent en Alsace, Bresse, Valentinois, Camargue et dans la région de Manosque. Ils sont généralement moins puissants que ceux du Triasique, mais n'en demeurent pas moins importants pour l'exploitation du sel.

Les gisements de sel se présentent sous des formes variées : couches horizontales étendues ou énormes amas, appelés diapirs ou dômes.

Cette diversité explique l'utilisation quasi exclusive de la méthode des chambres et piliers abandonnés pour l'exploitation de ces gisements à travers le monde. Cette technique offre plusieurs avantages : [114]

- **Sécurité accrue** : En laissant des piliers de sel en place pour soutenir le toit de la mine, on minimise les risques d'effondrement et protège ainsi les travailleurs et les infrastructures.
- **Préservation de la ressource** : L'abandon des chambres permet de conserver une partie du sel en place, préservant ainsi la ressource naturelle pour les générations futures.
- **Protection contre les intrusions** : La méthode des chambres et piliers empêche l'infiltration d'eau ou de saumure dans les galeries minières, ce qui pourrait contaminer le sel exploitable et forcer l'abandon du site.

L'exploitation du sel ne se limite pas aux gisements diapiriques ou en dômes. Des couches horizontales d'une épaisseur notable, généralement d'au moins deux mètres et pouvant atteindre jusqu'à 40 mètres, sont également exploitées. Un exemple remarquable est la mine de sel de Borth, exploitée par Solvay, qui s'enfonce à 700 mètres de profondeur pour extraire une couche de sel d'une épaisseur de 20 mètres et d'une pureté exceptionnelle, titrant plus de 99% de NaCl. Les mines de sel les plus profondes peuvent atteindre jusqu'à 1 000 mètres, témoignant de l'étendue et de la richesse de ces gisements souterrains [114].

2.4.2 Méthodes d'extraction du sel

2.4.2.1 Extraction par méthode agricole (marais salants)

L'extraction est une méthode de séparation en chimie qui sert à extraire une espèce chimique depuis un mélange.

Cette méthode mise en œuvre dans les marais salants ou salins utilise l'énergie solaire dont découle le vent pour produire à partir d'eau de mer du sel de mer. Quelques marais salants évaporent toute fois des saumures d'origine terrestre et produisent alors de sel solaire. [115]

Des mers fermées, des lacs salés, des chotts, des sources salées peuvent également être à l'origine d'une production de ce type. La production de sel cristallisé par évaporation naturelle comporte deux phases successives : [116]

- la concentration de la saumure jusqu'à la saturation (qui pour l'eau de mer, se situe à 260 g/l de chlorure de sodium)
- L'évaporation solaire.

2.4.2.2 Extraction par évaporation :

L'évaporation, tout comme les précipitations, présente généralement des variations notables d'une saison à l'autre et d'une année à l'autre. Pour exploiter le sel sur un site donné, il est nécessaire qu'une quantité d'eau s'évapore régulièrement, sur une certaine période, supérieure à celle apportée par les pluies.

La connaissance des valeurs des évaporations durant toute l'année permet de préciser les variations saisonnières et de déterminer les périodes les plus adéquates pour les phases d'exploitation du sel (pré concentration et cristallisation du sel dans les tables salantes) [118].

2.4.2.3 Extraction par méthode minière :

Les gisements de sel gemme, présents en abondance et exploités depuis l'Antiquité, ne sont cependant pas tous exploitables. Pour la majorité des sites en activité, deux méthodes d'extraction principales sont employées :

- **Méthode des chambres et piliers :** Cette technique permet de produire du sel gemme solide. Elle consiste à creuser un réseau de chambres et de piliers souterrains, laissant en place les piliers pour soutenir la roche et extrayant le sel des chambres.

- **Dissolution et pompage** : Cette méthode vise à produire des saumures saturées, également appelées saumures de sondage. Elle consiste à forer des puits dans le gisement et à injecter de l'eau pour dissoudre le sel. La saumure ainsi obtenue est ensuite pompée à la surface [119].

2.4.2.4 Extraction par méthode thermique

Lorsque les conditions climatiques ne permettent pas l'exploitation de l'évaporation solaire, des procédés artificiels s'avèrent nécessaires pour produire du sel à partir de saumure de sondage. C'est dans ce contexte que la méthode thermique entre en jeu, mise en œuvre dans les salines pour générer du sel ignigène par évaporation artificielle de la saumure.

Autrefois, de grands récipients en tôle appelés poêles servaient à l'évaporation de la saumure à l'air libre. Cependant, ces installations ont été largement remplacées par des évaporateurs clos plus sophistiqués. Ces évaporateurs, intégrés dans des systèmes de thermocompression (décompression mécanique de vapeur) ou à multiple effet, permettent de réaliser des économies d'énergie considérables en récupérant et en réutilisant la vapeur issue de l'évaporation.

2.3.2.5 Extraction par électrodialyse

Certaines salines ingénieuses tirent parti de l'eau de mer comme source de saumure. C'est le cas notamment au Japon, où l'électrodialyse joue un rôle crucial. Cette technologie utilise des membranes sélectives et un champ électrique intense pour séparer les ions de l'eau de mer, permettant ainsi de produire des saumures concentrées à partir de l'eau salée [120].

Au-delà de l'eau de mer et des saumures naturelles, d'autres salines adoptent des approches distinctes pour leur alimentation en sel [114].

- **Sel cristallisé** : Certaines salines s'approvisionnent en sel cristallisé, qu'il s'agisse de sel gemme extrait des mines ou de sel de mer récolté par évaporation solaire. Ce sel cristallisé est ensuite dissous à chaud et pompé dans les installations de production.
- **Recompression mécanique de vapeur** : Pour optimiser l'efficacité énergétique, certaines salines intègrent des systèmes de re-compression mécanique de vapeur. Cette technologie permet de récupérer et de réutiliser la vapeur issue de l'évaporation, réduisant ainsi la consommation d'énergie nécessaire au processus.

Synthèse bibliographique

- **Sel de flamme** : Un procédé plus ancien, encore utilisé dans quelques salines, consiste à faire fondre du sel gemme ou du sel ignigène pour obtenir du sel de flamme. Ce procédé traditionnel donne au sel une saveur et une texture uniques.

3 Les lacs salés en Algérie

L'Algérie se classe en 8ème position à l'échelle mondiale grâce à le nombre important de ses zones humides naturelles qui s'étalent sur une superficie évaluée à 3 millions d'hectares. Les zones humides sont tout simplement les lacs, les marais, les chotts, les oasis et les sebkhas [121].

3.1 La convention Ramsar

L'idée de cette convention a émergé lors de la Conférence internationale du programme MAR (pour Maris, marshes, marismas) qui s'est tenue aux Saintes-Maries-de-la-Mer (France) en 1962, à l'initiative de l'UICN et de deux ONG (Wetlands International et Birdlife international), toutes trois devenues partenaires de l'UNESCO [122]. Voir figure 8.

La convention de Ramsar, officiellement convention relative aux zones humides d'importance internationale particulièrement comme habitats des oiseaux d'eau, aussi couramment appelée convention sur les zones humides, est un traité international adopté le 2 février 1971 pour la conservation et le développement durable des zones humides, qui vise à enrayer leur dégradation ou disparition, aujourd'hui et demain, en reconnaissant leurs fonctions écologiques ainsi que leur valeur économique, culturelle, scientifique et récréative sous la désignation de site Ramsar. La convention porte le nom de la ville iranienne de Ramsar où elle a été adoptée [123]. Voir tableau3.

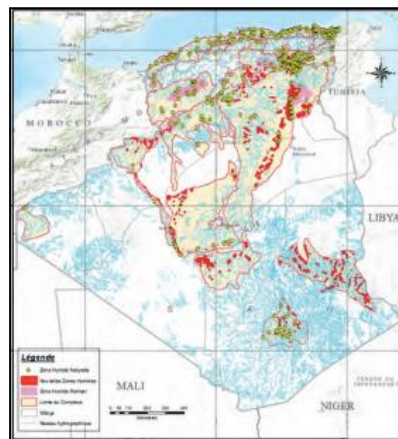


Figure 8: Carte des complexes et sous complexes des zones humides

Synthèse bibliographique

Tableau 3 : Tableau récapitulatif des lacs salés (Chotts et Sebkhass) algériens (RAMSAR) [124].

Sites	Situation (wilaya)	Superficie	Coordonnées
Chott Aïn El Beïda	Ouargla	6,853 ha	31°58'N 005°22'E
Chott Ech Chergui	Saïda	855,500 ha	34°27'N 000°50'E
Chott El Beïdha-Hammam Essoukhna	Sétif et de Batna	12,223 ha	35°55'N 005°45'E
Chott El Hodna	M'Sila et Batna	362,000 ha	35°18'N 004°40'E
Chott Melghir	El Oued, Biskra et Khenchela	551,500 ha	34°15'N 006°19'E
Chott Merrouane et Oued Khrouf	El-Oued	337,700 ha	33°55'N 006°10'E
Chott Oum El Raneb	Ouargla	7,155 ha	32°02'N 005°22'E
Chott Sidi Slimane	Ouargla	616 ha	33°17'N 003°45'E
Chott Tinsilt	Oum El Bouaghi	2,154 ha	35°53'N 006°29'E
Chott de Zehrez Chergui	Djelfa	50,985 ha	35°15'N 003°30'E
Chott de Zehrez Gharbi	Djelfa	52,200 ha	34°58'N 002°44'E
La Réserve Naturelle du Lac des Oiseaux	El Tarf	120 ha	36°48'N 008°01'E
Lac de Fetzara	Annaba	20,680 ha	36°47'N 007°32'E
Lac de Télamine	Oran	2,399 ha	35°43'N 000°23'E
Lac du barrage de Bougezoul	Médéa	9,058 ha	35°42'N 002°47'E
Le Cirque de AïnOuarka	Nâama	2,350 ha	32°44'N 000°10'E
Les Gueltates d'Issakarassene	Ideles	35,100 ha	22°25'N 005°45'E
Les Salines d'Arzew	Oran, Mascara	5,778 ha	35°40'N 000°18'E
Marais de Bourdim	El Tarf	11 ha	36°48'N 008°15'E
Marais de la Macta	Mascara	44,500 ha	35°41'N 000°10'E
Marais de la Mekhada	El Tarf	8,900 ha	36°48'N 008°00'E
Oglat Ed Daïra	Wilaya de Nâama	23,430 ha	33°18'N 001°47'W
Oum Lâagareb	Wiliya d'El Tarf	729 ha	36°49'N 008°12'E
Réserve Intégrale du Lac El Mellah	Wilaya d'El Tarf	2,257 ha	36°53'N 008°20'E
Réserve Intégrale du Lac Oubeïra	Wilaya d'El Tarf	3,160 ha	36°50'N 008°23'E
Réserve Intégrale du Lac Tonga	Wilaya d'El Tarf	2,700 ha	36°53'N 008°31'E
Réserve Naturelle du Lac de Béni-Bélaïd	Wilaya de Jijel	600 ha	36°53'N 006°05'E
Réserve Naturelle du Lac de Réghaïa	Wilaya d'Alger	842 ha	36°46'N 003°20'E
Sebkhha d'Oran	Wilaya d'Oran	56,870 ha	35°22'N 000°48'E
SebkhhetBazer	Wilaya de Sétif	4,379 ha	36°05'N 005°41'E
Sebkhhet El Hamiet	Wilaya de Sétif	2,509 ha	35°55'N 005°33'E
Sebkhhet El Melah	Wilaya de Ghardaïa	18,947 ha	30°25'N 002°55'E
Site Ramsar du Lac Boulhilet	Wilaya d'Oum El Bouaghi	856 ha	35°45'N 006°48'E
Site classé SebkhhetEzzmoul	Wilaya d'Oum El Bouaghi	6,765 ha	35°05'N 006°30'E
Tourbière du Lac Noir	Wilaya d'El Tarf	5 ha	36°54'N 008°12'E

3.2 Le Lac Mzouri (Sebkha Ezzemoul)

Au niveau de la région des Aurès et ses prolongements par exemple, les chotts et les sebkhas d'Oum El Bouaghi, aussi appelées Sebkha Ain M'Lila sont un véritable trésor. Ainsi, les zones humides éparpillées à travers la wilaya d'Oum El Bouaghi, sont au nombre de 9 dont 4 sont mondialement classées avec une superficie totale qui dépasse les 160.000 hectares, ce qui est considérable comparativement à d'autres régions du pays.

Le lac salé Mzouri / Sebkha d'Ezzemoul, est un lac salé exploité en partie pour l'extraction du sel [124].

3.2.1 Description du site

Le Lac Mzouri ou en arabe Sebkha El Zemoul, aussi connu sous le nom d'Ezzemoul, est un lac salé exploité en partie pour l'extraction du sel situé au nord-est de l'Algérie à Oum-El-Bouaghi dans la commune Ouled Zouaï. Ce lac salé d'une superficie de 6 765 hectares s'avère être un sanctuaire d'une importance capitale pour la nidification des flamants roses (*Phoenicopterus roseus*) en Méditerranée. Le site se trouve sur la liste de la convention de Ramsar. Voir tableau 4.

Tableau 4 : Fiche descriptive Ramsar Sebkhet Ezzemoul [125]

Fiche descriptive Ramsar	Sebkhet Ezzemoul
Pays	Algérie
Numéro du site	1896
Superficie	6'765 ha
Date d'inscription	18-12-2009
Coordonnées	35°52'N 06°32'E

3.2.2 Localisation

Il est situé à 17 Km au sud de la ville de Aïn M'lila et à 10 Km à l'Est de la commune de Souk Nâamane à proximité du chott Tinsilt, classé site Ramsar en 2004. La commune d'Ouled Zouaï se trouve à environ 200 m de la rive sud de la sebkha qui, administrativement, dépend de la Wilaya de Oum El Bouaghi, des daïras de Souk Nâamane et Aïn Kercha et des communes d'Ouled Zouaï et Harmelia, située à 1 Km au Nord Est du site [125]. Voir figure 9.

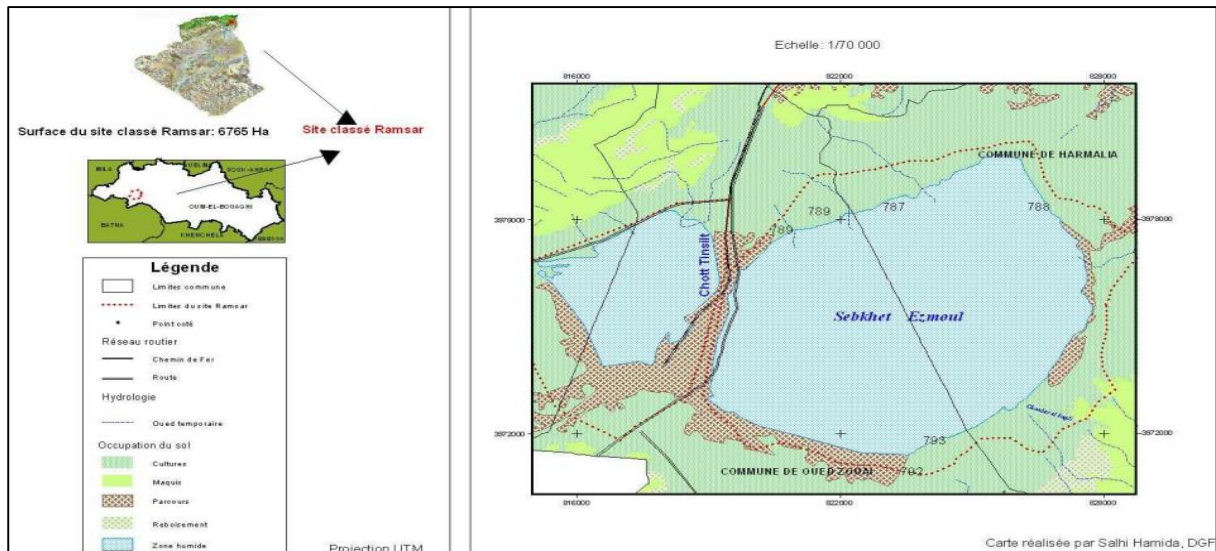


Figure 9: Site Ramsar Sebket Ezzmoul Wilaya d'Oum Bouaghi [126].

3.2.3 Description écologique

C'est un habitat composé d'un important encroûtement de sel qui en période sèche occupe une grande partie du site. Le plan d'eau libre est dépourvu de toute végétation. Seul existe un îlot de forme ovale d'une superficie de 0,9 hectare, situé à 1,1 Km de la rive nord et qui s'est révélé être un lieu de reproduction de Flamant rose.

La zone voisine du chott est occupée par des parcours à base de *Salicornes*, d'*Atriplex* sp de *Juncus* sp et d'autres plantes herbacées annuelles et aussi de terrains agricoles à céréaliculture [125].

Faisant partie d'un complexe de zones humides comprenant 13 plans d'eau douce, saumâtres et salés, constituant un patrimoine assez important que les oiseaux exploitent durant le transit ou le passage vers le sud/et ou vers le nord constituant ainsi, dans la plupart du temps, un lieu propice pour l'hivernage. Ce plan d'eau salé, appelé sebkha, situé en milieu semi- aride est dénudé. Ses alentours sont mangés par le sel, mais tout autour se développe un autre milieu, appelé Chott, recouvert d'une végétation de steppe herbacée. Les cultures céréalières sont pratiquées dans l'environnement du lac souvent en association avec les parcours [125].

Les terrains à céréaliculture du voisinage du plan d'eau s'étendent jusqu'aux piémonts des montagnes qui sont occupés par des reboisements à base de Pin d'Alep (*Pinus halepensis*). Tandis que le site est composé d'un plan d'eau libre salé, appelé sebkha, avec un important encroûtement de sel. Il est également entouré de prairies humides, appelées chott, à faible

Synthèse bibliographique

couverture végétale composée de Chénopodiacées pâturées intensément par le cheptel ovin et caprin [125].

3.2.4 Climat

Le site fait partie de l'étage bioclimatique semi-aride à hiver froid caractérisé par un climat continental froid et pluvieux en hiver et chaud et sec en été, la période de sécheresse s'étendant sur 6 mois et plus. Les vents dominants de Nord-Ouest et ceux de l'Ouest apportent des pluies irrégulières et souvent torrentielles causant des inondations. Le sirroco, sec et chaud, souffle du Sud. La pluviométrie annuelle minimale et maximale est respectivement de 196 mm et 370 mm, les températures annuelles, minimale et maximale, sont respectivement de 2,9°C et 36,9°C [125].

3.2.5 Le sol

Cette dépression, naturellement formée de sols salés sur des terrains sédimentaires du quaternaire où prédominent argiles et limons fins, est entourée des Monts de Hanout Kebir s'élevant à 1.100 mètres, de El Gountas à 997 mètres, de Koudiet El Klab à 1.016 mètres, de Tarbent S'ghir à 1.062 mètres et Tarbent à 1.124 mètres, essentiellement constitués de calcaires du Jurassique et de calcaires marneux du Miocène [125].

3.2.6 Géologie de la formation du sel de Sabkhet Ezzmoul

Le sel de Sabkhet Ezzmoul, produit dans un contexte géologique appelé Trias, désigne des dépôts de sel originaires de la période triasique, où les conditions d'évaporation intenses ont provoqué la formation de précipitations de sel. Les spécificités géographiques peuvent être différentes, mais ces formations sont généralement liées à des bassins évaporitiques. La stratification de ces dépôts de sel peut varier, avec des couches de sel intercalées avec d'autres types de sédiments [127]. Il est possible que les formations salines renferment des inclusions de fluides et des minéraux secondaires qui ont été produits après la première précipitation de sel [128]. Voir figure 10.



Figure 10: Carte géologique de Sebket Ezzmoul [129].

3.2.7 Régime hydrologique

La sebkha est alimentée essentiellement par les eaux pluviales drainées par un bassin versant de 8.900 hectares et occasionnellement par les crues survenant dans le bassin versant de Tinsilt et qui sont évacuées par un drain de trop plein. Le site est aussi un réceptacle, à ciel ouvert, des eaux usées de l'agglomération d'Ouled Zouaï et Mechtat El Merdja.

La sortie d'eau se fait par évaporation. Les entrées d'eau dépendent des facteurs climatiques et plus particulièrement des précipitations. La mise à sec est due au phénomène de l'évaporation devenant important dès le mois d'avril, le niveau d'étiage est atteint régulièrement au cours de la saison estivale. La profondeur maximale est de 0,40 mètre et à part quelques années exceptionnellement pluvieuses, il est rarement plein [125].

3.2.8 Salinité

La sebkha renferme des eaux salées dont le degré de salinité varie en fonction du niveau d'eau. Il peut dépasser 406 g/l (le degré de Baumé (°B) est équivalent à 32) [125].

Chapitre IV : Matériels et méthodes

1 Matériels

1.1 Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif

1.1.1 Définition

L'ICPMS, également connue sous le nom de spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif, est une méthode de spectrométrie de masse qui permet de détecter les métaux et divers non-métaux à des concentrations très basses, pouvant atteindre une partie par milliard ($1/10^5$) lorsque le bruit de fond isotopique est assez faible ou interfère peu. On procède à cette analyse en ionisant l'échantillon avec une torche à plasma, puis on analyse le plasma obtenu à l'aide de spectrométrie de masse afin de séparer et de quantifier ces ions [130].

Comparée à la spectrométrie d'absorption atomique, l'ICP-MS est plus rapide, plus précise et plus sensible. Néanmoins, elle est plus susceptible que d'autres spectrométries de masse d'introduire des sources d'interférences à l'analyse : argon du plasma, gaz de l'air qui peuvent fuir à travers les orifices coniques, et contaminations par la verrerie ou les cônes.

Pour des applications potentielles en technologies nucléaires, le matériel ICP-MS est souvent soumis à des règles particulières pour l'importation et l'exportation [22]. Voir figure 11.

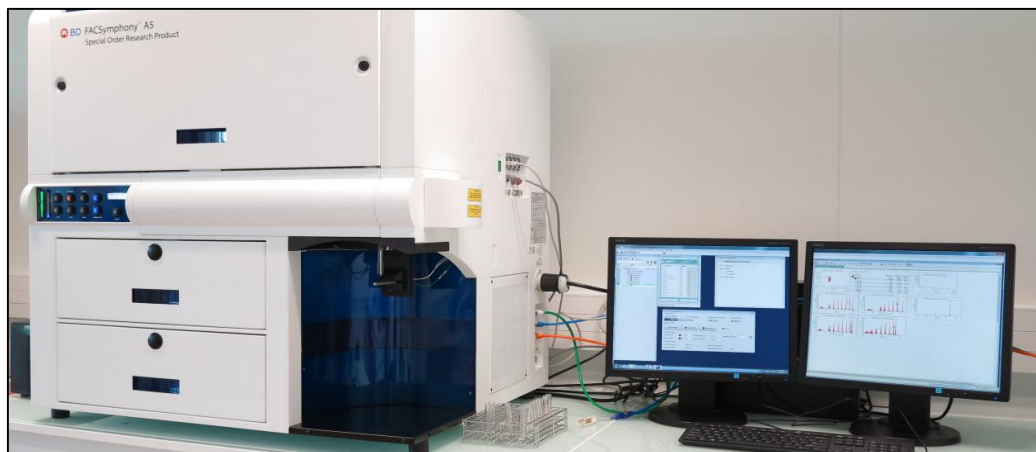


Figure 11: Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif.

1.1.2 Appareillage

- **Types d'ICP-MS**

Quadripolaire (Q-ICP-MS), à secteur magnétique appelé aussi haute résolution (HR-ICP-MS), à temps de vol (TOF-ICP-MS) et multi-collecteur (MC-ICP-MS) [126].

- **Principe de l'analyse**

- Minéralisation de l'échantillon.
- Nébulisation de l'échantillon.
- Passage de l'aérosol dans le plasma entraînant l'ionisation des atomes.
- Les isotopes générés sont analysés par un système de détection masse avec une limite de quantification plus faible.

1.1.3 Application

- **Détection de métaux lourds dans l'eau, le sol et l'air** : Analyse environnementale.
- **Géochimie** : Analyse des structures isotopiques et des éléments fondamentaux présents dans les roches et les minéraux.
- **Sciences de la santé** : étude des métaux présents dans les tissus biologiques, le sang et l'urine afin de les analyser en termes de toxicologie et de nutrition.
La qualité et la sécurité des aliments sont vérifiées dans l'industrie alimentaire en détectant les contaminants métalliques.
- **Recherche et innovation** : Étude de précision élevée dans la production de semi-conducteurs et d'autres matériaux de pointe [22].

1.1.4 Avantages

- **Sensibilité** : Capable de détecter des concentrations d'éléments jusqu'à des niveaux de l'ordre du ppt (parties par trillion).
- **Plage dynamique** : Large gamme de concentrations mesurables.
- **Polyvalence** : Capacité d'analyser presque tous les éléments du tableau périodique.
- **Rapidité** : Analyse rapide avec un taux de prélèvement élevé.

1.2 La spectrophotométrie d'émission atomique de flamme

1.2.1 Définition

La spectrophotométrie de flamme ou photométrie de flamme est une technique analytique qui permet de détecter et de mesurer la présence d'éléments métalliques dans un échantillon. L'excitation des atomes de ces éléments à l'état gazeux dans une flamme est la base de cette technique, puis on peut mesurer leur absorption ou leur émission de lumière à des longueurs d'onde spécifiques [22]. Voir figure 12.



Figure 12: Le spectrophotomètre d'émission atomique de flamme.

1.2.2 Le principe

Un certain nombre d'ions exposés à la chaleur de la flamme se transforment en état excité. Les électrons de la couche externe retournent à leur état fondamental par émission caractéristique de l'ion présent.

Le cation est présent dans la solution sous forme hydratée avec un contre-ion. Le sel est d'abord déshydraté dans la flamme, puis liquéfié et vaporisé. Ensuite, la chaleur de la flamme dissocie le cation et l'anion [22].

Le principe de la photométrie de flamme est que l'intensité de l'émission est liée au nombre d'atomes qui sont retournés à l'état initial. Ainsi, la quantité de lumière émise est liée à la concentration de l'échantillon.

La loi de Maxwell - Boltzmann permet de déterminer les rapports des populations dans un état fondamental et un état excité en fonction de la température [132].

$$N_1/N_0 = g \cdot \exp[-\Delta E/kT]$$

Avec :

g le rapport statistiques des états 1 et 0

k constante des Boltzmann = $1.38 \times 10^{-23} \text{J/K}$

ΔE : écart énergétique en Joule

T : la température en Kelvin

1.2.3 Appareillage

Cas particulier : photomètre de flamme. Voir figure 13 et 14.

Cas général :

- **Système d'atomisation** : flamme
- **Nébuliseur**
- **Brûleur de pré-mélange** : flamme stable
- **Gaz** : mélange propane-air ou butane air

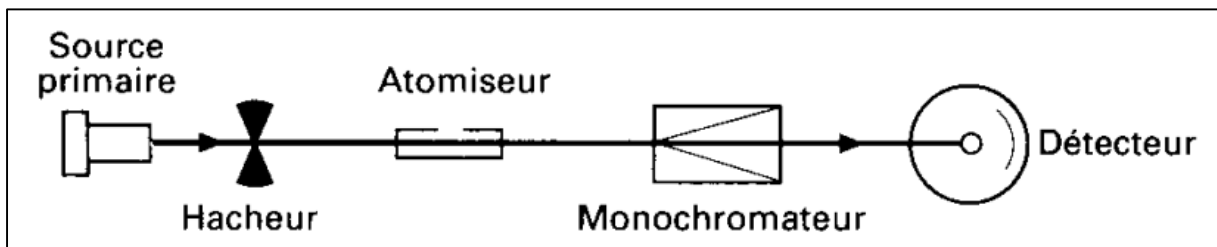


Figure 13: Appareillage de spectrophotomètre d'émission atomique de flamme.

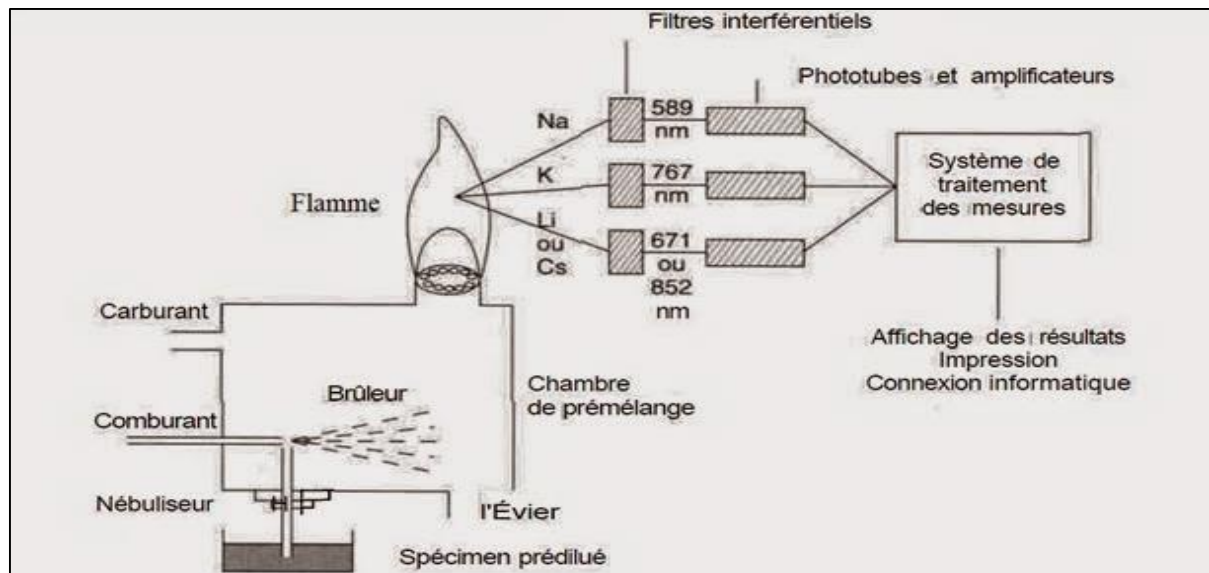


Figure 14: Schéma qui détermine le principe spectrophotomètre d'émission atomique de flamme.

1.2.4 Système de mesure

- **Sélection du rayonnement** : monochromateur ou filtres interférentiels

- **Détection du signal** : photodiodes pour mesurer le rayonnement ou photomultiplicateur [22].

1.3 Le conductimètre

Un conductimètre, également connu sous le nom de conductivimètre, est un instrument qui permet de mesurer la conductivité [22].

Un dispositif de mesure de la conductivité électrique d'une solution est un conductimètre. Il est utilisé dans de nombreuses industries de la recherche et de l'ingénierie, notamment dans l'hydroponie, l'aquaculture, l'aquaponie et les systèmes d'eau douce pour surveiller la teneur en nutriments, sels ou impuretés dans l'eau. On peut également utiliser la mesure de conductivité électrique pour évaluer l'humidité d'un matériau (plâtre, bois, cuir, etc.) ou de végétaux (meule de foin, grains, houblon, etc.). On désigne alors cet appareil sous le nom d'hygromètre. Voir figure 15.



Figure 15: Le conductimètre.

1.4 Un humidimètre

Un humidimètre ou mètre d'humidité, également connu sous le nom d'hygromètre, est un instrument qui permet de mesurer l'humidité de l'air ou d'autres substances. Différents types d'humidimètres existent, chacun appliquant des principes distincts pour mesurer l'humidité. Voir figure 16.



Figure 16: Humidimètre.

1.5 Un pH-mètre

C'est un instrument utilisé pour mesurer le pH d'une solution. Le fonctionnement habituel d'un pH-mètre est comme suit [22] :

- **Électrode de mesure** : Il y a une électrode de mesure sensible au pH dans un pH-mètre. En général, cette électrode est fabriquée en verre et est remplie d'une solution tampon qui produit un potentiel électrique en fonction du pH de la solution [22].
- **Électrode de référence** : Un pH-mètre comprend, en plus de l'électrode de mesure, une électrode de référence. Le potentiel de référence de cette électrode est stable, ce qui permet de mesurer le potentiel de l'électrode de mesure [22].
- **Entretien et Maintenance**
 - **Nettoyage** : Nettoyer régulièrement la sonde pour éviter les dépôts qui peuvent affecter les mesures [22].
 - **Stockage** : Stocker la sonde dans une solution appropriée pour éviter qu'elle ne sèche [133].
 - **Calibration** : Effectuer une calibration régulière avec des solutions tampon pour garantir la précision des mesures [134]. Voir figure 17.

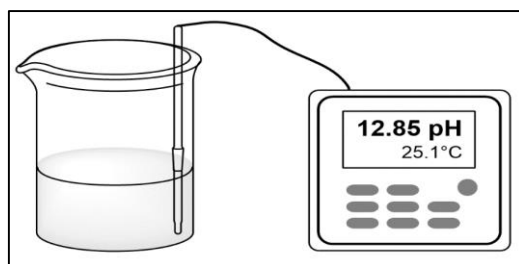


Figure 17: Un pH-mètre

4 Analyses physico-chimique

- Mode opératoire
- Préparation des réactifs

4.2 Préparation des réactifs :

4.2.1 2.1 Solution EDTA 0.01N

- EDTA chimique (éthylène-diaminotétracétate) : L'EDTA est un réactif couramment utilisé en titrages pour la détermination de la concentration de cations métalliques. Voir figure 18.

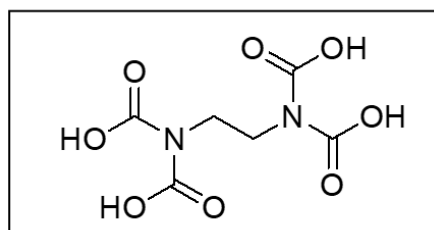


Figure 18: Structure chimique d'EDTA.

- Propriétés chimiques

- Nom IUPAC : acide 2,2',2'',2'''-(éthane-1,2-diyl)dinitrilo)tétracétique

- Formule brute : $C_{10}H_{16}N_2O_8$

Ces caractères :

- Aspect : poudre blanche

- **Solubilité** : 1 g.L⁻¹ à 25 °C

▪ **Préparation**

On effectue la pesée d'une quantité de 2.92g d'EDTA chimique en utilisant une balance de précision. Dans un bécher, on ajoute 500ml d'eau distillée, puis on ajoute l'EDTA. On agite bien avant de verser la solution dans une fiole de 1L et d'ajouter la quantité d'eau distillée qui reste jusqu'au trait de jauge et jusqu'à ce que le volume total de la solution soit atteint.

4.2.2 2.2 Solution NaOH2.5N

NaOH (hydroxyde de sodium)

La formule chimique de l'hydroxyde de sodium est NaOH, un solide blanc Ce produit, un élément essentiel de l'industrie chimique, Il est employé en tant que réactif pour des expériences et les analyses .ce produit est indispensable pour maintenir un environnement alcalin ou réguler l'acidité dans un processus. Voir figure 19.

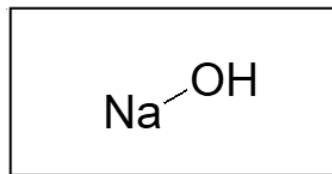


Figure 19: Structure chimique de NaOH.

▪ **Propriétés chimiques**

- **Nom IUPAC** : Sodium hydroxide

- **Formule brute** : NaOH

Ces caractères :

- **Aspect** : Solide cristallin blanc à température ambiante

- **Solubilité** : Très soluble dans l'eau, moins soluble dans l'éthanol et le méthanol

▪ **Préparation**

On pèse la quantité requise 4g de NaOH solide, dans le bécher on ajoute prudemment le NaOH pesé dans 50ml de l'eau distillée on agite bien puis on verse la solution dans une fiole De 100ml et on ajoute la quantité de l'eau qui reste jusqu'à le trait de jauge et jusqu'à ce que le volume total de la solution soit atteint.

➤ **Remarque**

Ne jamais ajouter d'eau à du NaOH solide, car cela peut provoquer une réaction exothermique violente.

4.2.3 Solution NaOH0.1N

▪ **Préparation**

On porte des lunettes de protection et des gants en caoutchouc. À l'aide de la balance de précision, on pèse la quantité requise 0.1g de NaOH solide, dans le bécher on ajoute prudemment le NaOH pesé dans 50ml de l'eau distillée on agite bien puis on verse la solution dans une fiole De 100ml et on ajoute la quantité de l'eau qui reste jusqu'à le trait de jauge et jusqu'à ce que le volume total de la solution soit atteint.

▪ **Préparation des indicateurs colorés**

4.2.4 Phénolphtalein1%

Le composé chimique phénolphtaléine, de formule $C_{20} H_{14} O_4$, est fréquemment employé comme indicateur dans les titrages acido-basiques. Dans ce cas, elle se transforme en une couleur incolore dans les solutions acides et en une couleur rose dans les solutions basiques. Elle fait partie de la catégorie des colorants appelés colorants phtaléines. Voir figure 20.

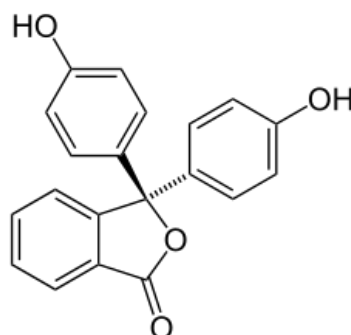


Figure 20: Structure chimique de Phénolphtaléine.

- **Propriétés chimiques**

- **Nom IUPAC : 3, 3-bis (4-hydroxyphényl)-2-benzofuran-1(3H)-one (forme acide)**

- **Formule brute : C₂₀ H₁₄ O₄**

Ces caractères :

- **Aspect : poudre cristalline blanche ou jaune pâle.**

- **Solubilité : soluble dans des solvants polaires tels que l'eau, l'alcool éthylique et le méthanol**

- **Préparation**

On dissout 1g de Phénolphthaléine dans 80 ml de l'éthanol à 96% et on complète avec 100ml de l'eau distillé.

4.2.5 Le Noir Ériochrome

Le Noir Ériochrome T (NET, également connu sous le nom de C.I. 14645) est un colorant utilisé principalement pour mesurer les ions métalliques en solution par complexation, comme pour évaluer la dureté de l'eau. Voir figure 21 et 22.

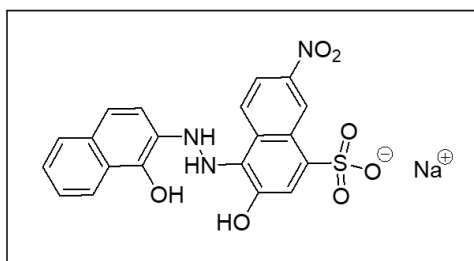


Figure 21: Structure chimique de Noir Ériochrome



Figure 22: Image de Noir Ériochrome en poudre.

- **Propriétés chimiques**

- **Nom IUPAC : 4,7-Dichloro-3-hydroxy-2-[(2-hydroxy-1-naphtyl) azo]-1-naphtalènesulfonate de sodium**

- **Formule brute : C₂₀H₁₀Cl₂N₂Na₂O₆S**

Ces caractères :

- **Aspect : poudre ou de cristaux solides**

- **Solubilité : soluble dans l'eau**

- **Préparation**

On dissolvé 5g de l'indicateur coloré Ériochrome Noir dans 50ml de l'éthanol à 96%.

4.2.6 Préparation de la solution mère

On dissoute une quantité de 133g de notre sel naturelle dans une quantité de 400ml de l'eau distillé à chaud jusqu'à le point de saturation da la solution, puis à l'aide d'un filtre **büchner** on effectue une filtration sous vide de l'échantillon pour éliminer les impuretés insoluble.

4.3 La conductivité

Avec la dilution de la solution mère à 100 fois On effectue la conductivité par le conductimètre.

4.4 Détermination de la teneur en chlorure (Cl)

Pour la détermination de la teneur en chlorure dans notre échantillon, on utilise la méthode de titrage colorimétrique.

- **La méthode de titrage colorimétrique**

Il est nécessaire d'utiliser un dosage colorimétrique qui facilite la détection du point d'équivalence et permet de déterminer avec une précision adéquate le volume équivalent. Un titrage colorimétrique utilise, par définition, une variation de couleur du mélange composé de la solution titrée et de la solution titrante lorsque l'équivalence est atteinte.

Préparation

On prend 5 ml de l'échantillon diluée 250 fois, on ajoute 15ml de réactif Thiocyanalle et 15ml de réactif Alunferique. On attends 30minutes, on va avoir une couleur orange puis on met l'échantillon à analyser dans le colorimètre pour lire le résultat.

4.5 Détermination de la teneur en sodium (Na)

Pour la détermination de la teneur en Sodium dans notre échantillon, on utilise spectroscopie photométrie de flamme.

▪ Préparation

- **La solution à blanc** : c'est l'eau distillé.
- **La solution témoin** : A partir de la solution mère de Sodium, en effectue une gamme de solutions de 5 à 300mg/l étalons a 9 points ce qui permet de tracer la courbe par spectrophotomètre a flamme dans lequel passe au nébuliseur pour donner la valeur.
- **La solution d'essai** : une dilution de 1000 fois de la solution concentrée.

4.6 Dosage de calcium et de magnésium

▪ Manuellement par complexometrie

Le titrage complexométrique est une forme de titrage dans laquelle on transforme un ion libre en complexe coloré. Les mesures complexométriques sont particulièrement bénéfiques pour évaluer un mélange de divers ions métalliques présents en solution.

4.6.1 Dosage de calcium

▪ Préparation

On prend 10ml de l'échantillon dans une fiole jaugée de 100ml et on jauge avec l'eau distillé. On verse la solution dans un Erlenmeyer et on ajoute 2ml de NaOH 2.5N en présence de l'indicateur coloré Le Noir Ériochrome T (NET) qui donne une rose a la solution. On Rempli a burette avec la solution d'EDTA 0.01N et on commence le titrage goutte a goutte sous l'effet de l'agitation jusqu'à le changement de la couleur vers le bleu ce qui indique le point virage et la fin de titrage on note volume V1.

Les calculs :

$$[Ca^{2+}] = \frac{nCa}{V_{solution}} = \frac{CEDTA \times V_{EDTA}}{V_{solution}}$$

Dans lequel :

- **[Ca²⁺]** : Concentration des ions calcium en moles par litre (mol/L).

- nCa^{2+} : Nombre de moles de Ca^{2+} dans la solution.
- **V solution**: Volume de la solution de calcium titrée (en litres).
- **CEDTA** : Concentration de la solution d'EDTA utilisée pour le titrage (en mol/L).
- **VEDTA** : Volume de la solution d'EDTA utilisée pour titrer l'échantillon de calcium (en litres).

4.6.2 Dosage de magnésium

▪ Préparation

On prend 10ml de l'échantillon dans une fiole jaugée de 100ml et on jauge avec l'eau distillé. On verse la solution dans un Erlenmeyer et on ajoute 5ml de solution tampon PH 10 et quelques gouttes de l'indicateur coloré Le Noir Ériochrome T (NET) qui donne une rose a la solution, on Rempli a burette avec la solution d'EDTA 0.01N et on commence le titrage goutte a goutte sous l'effet de l'agitation jusqu'à le changement de la couleur vers le bleu ce qui indique le point virage et la fin de titrage et on note le volume V2.

Les calculs :

$$[Mg^{2+}] = \frac{nMg}{V_{solution}} = \frac{CEDTA \times VEDTA}{V_{solution}}$$

Dans lequel :

- $[Mg^{2+}]$: Concentration des ions magnésium en moles par litre (mol/L).
- nMG^{2+} : Nombre de moles de MG^{2+} dans la solution.
- **V solution** : Volume de la solution de calcium titrée (en litres).
- **CEDTA** : Concentration de la solution d'EDTA utilisée pour le titrage (en mol/L).
- **VEDTA** : Volume de la solution d'EDTA utilisée pour titrer l'échantillon de calcium (en litres).

4.7 Les métaux lourds

4.7.1 Définition

Les métaux lourds sont des Éléments naturellement présents dans les sols dont certains sont indispensables aux plantes. Ils font partie des oligo-éléments et des éléments Traces. On utilise également l'expression métaux lourds, qui correspond à une définition physique

(masse volumique supérieure à 5 g/cm³) ou bien oligo-éléments. Le plomb (Pb), le mercure (Hg), le cadmium (Cd), le chrome (Cr), le cuivre (Cu), le nickel (Ni), le zinc (Zn) sont les métaux lourds les plus dangereux [135].

4.7.2 Analyse du plomb

▪ Préparation

- **La solution à blanc** : c'est l'eau distillé.
- **La solution témoin** : une solution standard de plomb.
- **La solution d'essai** : on prépare une dilution de 10000 fois de la solution concentrée.

On prépare une deuxième dilution de 1000 fois de la solution concentrée. On effectue l'examen des solutions par l'ICP.

4.8 Test d'Acidité

Par un titrage manuel par la méthode colorimétrique

On prend 10ml de la solution mère dans un bécher sec avec 2 gouttes de phénolphthaléine comme indicateur de fin de réaction, puis on titre avec NaOH 0.1N jusqu'à l'apparition de la couleur rose.

Les calcule :

$$N_a \times V_a = N_b \times V_b$$

$$N_a = \frac{N_b \times V_b}{V_a}$$

$$N_a = N_b \times V_b$$

Dans lequel :

- **N_a** : normalité de l'acide dans la solution de sel
- **V_a** : volume de la solution de sel
- **N_b** : normalité de la solution de NaOH (0,1 N)
- **V_b** : volume de NaOH utilisé (en ml)

4.9 Taux de l'humidité

Le test d'humidité consiste à mesurer la quantité de vapeur d'eau présente dans le sel en utilisant un humidimètre.

4.10 Mesure du pH

Mesurer le pH dans du sel peut sembler étrange, car le sel (chlorure de sodium) est généralement un composé neutre et n'affecte pas le pH de l'eau. La mesure du pH se fait à l'aide d'un pH-mètre.

4.11 Mesure des impuretés insolubles

La mesure des impuretés insolubles dans un sel est réalisée par la méthode de filtration suivie par une pesée. Après la préparation de notre solution mère, nous avons préparé un filtre propre et sec en le pesant pour obtenir son poids initial en utilisant la balance analytique. Voir figure 23.

La solution est filtrée à travers un entonnoir grâce au filtre. En assurant que tout le liquide passe par le filtre, les impuretés demeurent insolubles dans celui-ci.

Le filtre contenant les impuretés insolubles est placé dans un four à séchage à environ 105°C jusqu'à ce qu'il atteigne un poids constant.

En revanche, il est possible d'utiliser un dessiccateur pour sécher le filtre.

Une fois le filtre séché, on le pèse avec les impuretés insolubles afin d'obtenir le poids final.

Il est possible de calculer la quantité d'impuretés insolubles en déduisant le poids initial du filtre du poids final :

$$\text{Le poids d'impuretés insolubles} = P_f - P_i$$

Dans lequel :

- **P_i** : Le poids initial
- **P_f** : Le poids final



Figure 23: Filtration sous vide par le Buchner.

5 Analyses microbiologique

5.2 L'objectif des analyses microbiologique :

Bien qu'il constitue la matière première essentielle pour la production de différents sels, le sel brut peut être microbiologiquement affecté par des organismes indésirables qui altèrent sa qualité. Les principaux micro-organismes recherchés lors du contrôle qualité microbiologique du sel brut sont les suivants :

5.2.1 La Flore mésophile aérobie totale

La Flore mésophile aérobie totale (FTAM) est un indicateur sanitaire qui permet d'évaluer le nombre d'unités formant une colonie (UFC) présentes dans un produit ou sur une surface. Ce dénombrement se fait à 30 °C ce qui permet de dénombrer trois grands types de flore : la flore thermophile, température optimale de croissance à 45 °C, la flore mésophile, température optimale de croissance entre 20 °C et 40 °C, la flore psychrophile, température optimale de croissance à 20 °C. Le dénombrement de la FTAM fournit une mesure globale de la contamination bactérienne totale présente dans le sel brut. Un nombre élevé de germes à 30°C constitue un signal d'alerte indiquant potentiellement la présence de micro-organismes nuisibles, dont certains peuvent être pathogènes pour l'homme.

5.2.2 Levures et moisissures

Les moisissures et les levures sont des champignons microscopiques (micromycètes). Ce sont des organismes eucaryotes constitués soit d'éléments unicellulaires, soit de filaments isolés ou agrégés et se reproduisent par l'intermédiaire de spores. La présence de levures et de moisissures

dans le sel brut peut avoir des conséquences néfastes sur la qualité du produit. Ces micro-organismes altèrent non seulement le goût, l'odeur et la texture du sel, mais peuvent également produire des toxines susceptibles d'entraîner des problèmes de santé chez les consommateurs.

5.2.3 *Staphylococcus aureus*

S. aureus se présente comme une coque en amas, Gram positif et catalase positif. Sa teneur en caroténoïdes lui confère une couleur dorée. Elle est responsable d'intoxications alimentaires, d'infections localisées suppurées et, dans certains cas extrêmes, d'infections potentiellement mortelles. Ses toxines, résistantes à la chaleur, peuvent causer des symptômes gastro-intestinaux sévères tels que nausées, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales.

5.2.4 Coliformes

Ce sont des bacilles Gram négatif, non sporulantes, oxydase négative, aéroanaérobies Un coliforme est une entérobactérie fermentant le lactose à 30 ou 37 °C avec production de gaz. Un coliforme thermotolérant est une entérobactérie fermentant le lactose à 44 °C avec production de gaz.

Escherichia coli est une entérobactérie fermentant le lactose à 44 °C avec production de gaz et produisant de l'indole à 44 °C.

L'intérêt de la recherche des coliformes est de déterminer pour le produit testé une contamination fécale et d'en apprécier l'ampleur, car les coliformes sont des bactéries vivant principalement dans les intestins. De plus, les coliformes thermotolérants et *Escherichia coli* survivant difficilement hors de l'intestin traduiront donc une contamination fécale récente.

5.2.5 *Clostridium* sulfito-réducteurs

Les bactéries anaérobies sulfito-réducteurs (ASR) est un groupe de bactéries se développant uniquement en absence d'oxygène et qui possèdent des caractéristiques biochimiques particulières, notamment la production de sulfure d'hydrogène. Dans ce groupe on retrouve principalement *Clostridium perfringens* mais également le groupe des *Clostridium botulinum* et d'autres germes capables de réduire les sulfites.

Clostridium perfringens est un bacille Gram positif du genre *Clostridium*. La bactérie est immobile, sporulée et anaérobie stricte. Cette bactérie va produire des nécrotoxines, provoquant

ainsi l'entérite nécrosante. La toxine majeure la plus fréquente est la toxine alpha, essentiellement produite par *Clostridium perfringens* type A.

6 Manipulations

6.1 Stérilisation

La stérilisation de matériel, des milieux et de l'eau physiologiques se fait dans un autoclave à 120°C pendant 1h30min. Alors que les manipulations se font sous une haute biologique stérilisé par UV. Voir figure 24.



Figure 24: Stérilisation par UV dans une haute biologique

6.2 Préparation de l'eau physiologique stérile

- pour préparer la solution mère :

Diluer 0,81 g de NaCl dans 90 ml d'eau distillée

- pour préparer les tubes à dilutions :

Diluer 1,8 g de NaCl dans 200 ml d'eau distillée

Après agitation, il est obligatoire d'effectuer une stérilisation par autoclave à 120°C pendant 1h30min pour obtenir de l'eau physiologique stérile.

6.3 Dilution décimale :

- **Préparation de la solution mère**

Diluer 10g du sel dans 90ml d'eau physiologique stérile. Voir figure 25.



Figure 25: Préparation de la solution mère

- **Préparation des dilutions décimales**

On prélève stérilement 1ml de la solution mère que l'on introduit dans un tube contenant 9ml d'eau physiologique.

Le tube est agité par des mouvements de rotation. On obtient une dilution 1/10.

Refaire l'étape jusqu'au niveau de dilution recherché. Voir figure 26.

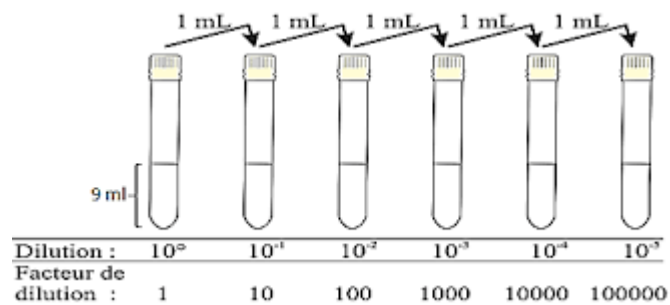


Figure 26: Préparation des dilutions décimales

6.4 Recherche de la Flore Totale Aérobie Mésophile FTAM

6.4.1 Méthode

Après une dilution décimale, 1ml de la solution mère et de ces dilutions est ensemencé en masse sur une gélose PCA, l'incubation se fait pendant 24h à 37°C.

- **Lecture**

Comptage de toutes colonies ayant poussé peu importe leur aspect. Le dénombrement sera suivi d'un calcul du nombre des microorganismes selon la formule :

$$N = \sum c / d \cdot V$$

$\sum c$ =nombre de colonies comptée sur les boites retenus, d = taux de dilution, V = volume ensemencé

6.5 Recherche de *Staphylococcus aureus*

6.5.1 Méthode

L'ensemencement se fait par étalement en surface d'un ml de la solution mère et des dilutions sur un milieu sélectif, c'est le *Baird Parker*. L'incubation se fait à 37°C pendant 24h.

- **Lecture**

Comptage de colonies noires seulement.

6.6 Recherche des levures et moisissures

6.6.1 Méthode

Numération par culture sur milieu gélose Sabouraud. L'ensemencement se fait par étalement en surface d'un ml de la solution mère et des dilutions sur le milieu Sabouraud. L'incubation se fait à 22°C pendant 5-7 jours. Voir figure 27.

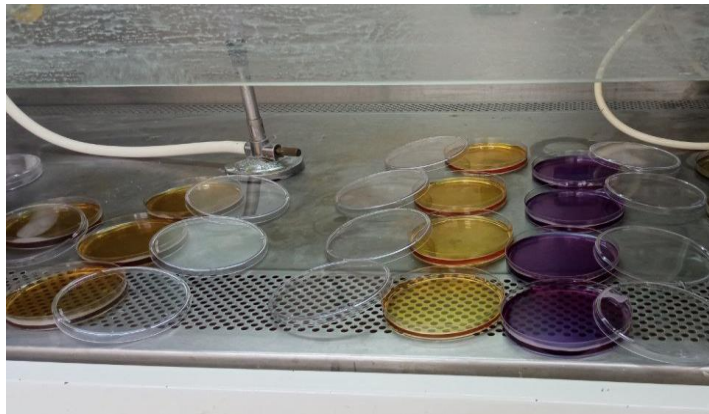


Figure 27: écoulement des milieux dans les boîtes pétri

6.7 Recherche des anaérobies sulfito-réducteurs ASR (*Clostridium perfringens*)

6.7.1 Méthode

Elle s'effectue sur gélose Viande –Foie (VF) en surfusion coulée dans des tubes stériles à raison de 20ml par tube additionné de sulfite de sodium et alun de fer (0,5ml + 0,2ml respectivement pour 20ml du milieu). 1ml de la solution mère est déposé à la surface de la gélose en tube et l'ensemencement se fait par retournement doux du tube plusieurs fois tout en évitant de créer des bulles d'air. Le tube est passé sous flux d'eau froide pour la solidification de la gélose et incubé à 46°C pour 24h.

➤ Lecture

Les colonies des sulfito-réducteurs sont de couleur noire.

6.8 Recherche des coliformes totaux et fécaux

6.8.1 Sur milieu solide BCP

Ensemencer 1ml de chaque dilution en surface sur un milieu BCP, incuber pendant 24h à 37°C.

➤ **Lecture**

Comptage des colonies avec virage du milieu vers la couleur jaune.

6.8.2 Sur milieu liquide BLBVB

1 ml de chaque dilution est introduit dans un tube de BLBVB + cloche. Homogénéiser l'inoculum afin qu'il se répartisse dans tout le tube, cloche comprise. Incuber 24 heures à 30°C.

➤ **Lecture**

La présence d'un trouble (culture) et la production de gaz dans la cloche (au moins 1/10 du volume de la cloche) permet de conclure à la présence d'au moins un coliforme dans le mL d'inoculum de la dilution testée.

6.9 Identification des coliformes :

6.9.1 Méthode : test IMViC

➤ **Ensemencement d'une eau peptonée**

Ensemencer avec quelques gouttes de suspension bactérienne dense, incuber 24h à 37°C.

Ajouter 5 gouttes de réactif *Kovacs* et effectuer la lecture sans agiter le milieu.

➤ **Lecture**

Anneau rouge → bactérie indole +

Anneau brunâtre → bactérie indole-

➤ **Ensemencement d'un *Clark et Lubs***

Avec une anse de platine, frotter un échantillon d'une colonie bactérienne sur le milieu solide précédent et ensemencer le tube *Clark et Lubs*, incuber 24h-48h à 37°C.

➤ **Test de VP**

Transférer 1ml de culture dans un tube stérile.

Ajouter 0,5 ml de VP1

Ajouter 0,2 de VP2

Agiter le tube et attendre 10-15min

➤ **Lecture :**

Coloration rouge → VP+

Pas de coloration → VP-

➤ **Test rouge de méthyle**

Sur le reste de la culture ajouter 3 à 5 gouttes de rouge de méthyle

➤ **Lecture**

Coloration jaune → RM-

Coloration rouge → RM+

➤ **Ensemencement d'un Citrate de Simmons**

A partir du milieu solide positif précédent, ensemercer par une anse de platine un tube de citrate de Simmons à la surface par des stries serrées. Incuber à 37°C de 18 à 48h.

➤ **Lecture**

Virage vers le bleu → citrate+

Pas de virage vers le bleu → citrate –

Pas de virage au bleu mais pousse → citrate+

6.9.2 Lecture test IMViC

L'interprétation des résultats se fait par comparaison des résultats du test au tableau suivant, Voir tableau 5.

Tableau 5: Lecture test IMViC

Indole	RM	VP	Citrate	Genre ou espèce
+	+	-	-	<i>Escherichia coli</i>
-	+	-	+	<i>Citrobacter</i>
-	-	+	+	<i>Enterobacter ou Klebsiella</i>

6.10 Recherche *E.coli*

6.10.1 Méthode test de *Mackensie*

Le test de *Mackensie* permet un dénombrement d'*Escherichia coli* après avoir dénombré les coliformes totaux en milieu liquide (BLBVB à 30 ou 37°C). Il utilise la propriété d'*Escherichia coli* de produire de l'indole à 44°C et de fermenter le lactose à 44°C.

6.10.2 Milieux utilisés

- Un tube de BLBVB
- Un tube d'eau peptonée

6.10.3 Ensemencement

Pour chaque tube positif où l'on soupçonne la présence de coliformes en BLVB, on prélève une anse de culture que l'on reporte dans un BLBVB et dans une eau peptonée. Incubation 24 à 48 h à 44°C. Voir figure 28

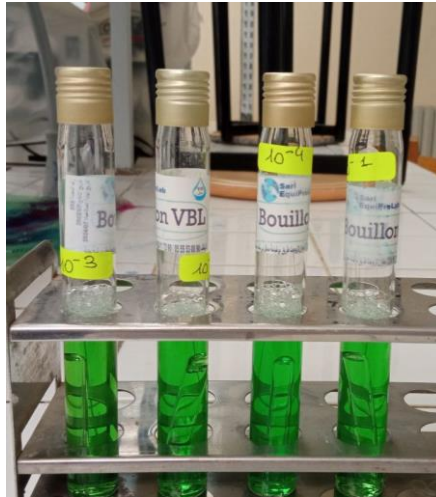


Figure 28: Milieu BLBVB avec cloche

6.10.4 Lecture

Le résultat se rapportera au tube initial.

Le tube BLBVB est positif s'il présente un trouble et que la cloche présente du gaz (au moins un 1/10 du volume de la cloche).

La lecture du caractère « indole » s'effectue après ajout du réactif de *Kovacs* : la présence d'un anneau rouge permet de conclure à « indole + ».

Les résultats sont traduits comme de suite : Voir tableau 6.

Tableau 6: Lecture test Mackenzie

Interprétation	Conclusion
Lactose+ avec gaz à 44°C Indole +	Présence d'au moins un <i>E.coli</i> dans le tube initial
Lactose+ avec gaz à 44°C Indole-	Présence d'au moins un coliforme thermotolérant et de moins de un <i>E.coli</i> dans le tube initial.
Lactose- à 44°C Indole +	Présence de moins de un <i>E.coli</i> dans le tube initial
Lactose- à 44°C Indole-	Présence de moins de un coliforme thermotolérant dans le tube initial.

Chapitre V : interprétation des résultats et discussion

1 Interprétation des résultats et discussions

L'introduction de l'analyse physico-chimique du sel brut vise à présenter le contexte et l'objectif de cette étude. Le sel est un produit essentiel utilisé à la fois dans l'industrie alimentaire et chimique. Cette analyse a pour but de déterminer les caractéristiques physico-chimiques du sel naturel à l'état brut, telles que sa conductivité électrique, teneur en chlorure de sodium calcium et magnésium ainsi que les traces des métaux lourds et son taux d'humidité, acidité, la mesure de pH et ses impuretés. Ces informations sont cruciales pour comprendre les propriétés de notre sel, il sera possible de prendre des mesures appropriées pour son utilisation dans différents domaines.

1.1 Caractéristiques organoleptique de sel

Voire figure 29 et tableau 7.

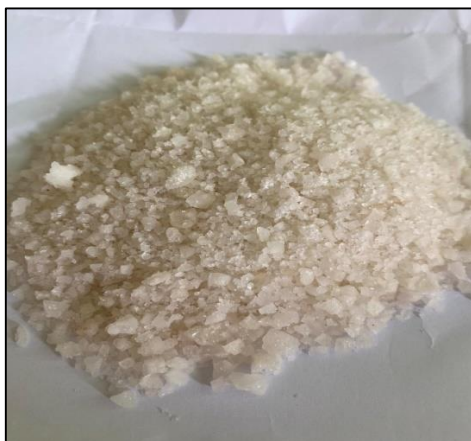


Figure 29: État physique de sel Sabkha Azzmoul.

Tableau 7: Caractéristiques physique et organoleptique de sel.

couleur	blanche
aspect	Solide
consistance	crystalline
Odeur	Pas d'odeur
Saveur (le gout)	salé

1.2 Bulletin d'analyses physico-chimiques

On peut consulter les résultats des tests effectués pour le sel dans le tableau suivant : Voir tableau 8.

Tableau 8: Résultats des paramètres testés du sel.

Paramètres	Résultats
Conductivité en μ/cm	6400
Sodium en mg/L	112000
Chlorure en mg/L	121250
Calcium en mg/L	53707,2
Magnésium en mg/L	31572.1
Plomb en mg/L	15.84
pH	6,48
Acidité	0,02N
Humidité	0,5%
Impuretés insolubles mg /400 ml	16,1

1.3 Composants chimiques : sodium, chlorure, calcium, magnésium

Interprétation des résultats

1.2.1 Sodium (Na)

- **Concentration de Sodium (Na) : 112,000 mg/l**

La présence de 112 000 mg/L de sodium dans un sel indique une concentration élevée dépasse la solubilité du sodium dans l'eau douce.

1.2.2 Chlorure (Cl)

- **La teneur en chlorure (Cl) : 121,250 mg/l**

Le chlorure, à une concentration de 121,250 mg/l, cette quantité témoigne d'une forte concentration de ce composant.

Les concentrations de Na et Cl sont trop élevés dans le sel de sebkha Ezzmoul, ce qui confirme que la majorité du sodium et du chlorure est sous forme de NaCl. Donc la présence d'halite (NaCl) principalement.

La présence prédominante de NaCl suggère un environnement très évaporitique où le chlorure de sodium se précipite en grande quantité. Cela indique d'une forte évaporation rapide et d'une consommation importante d'eau saline.

1.2.3 Calcium (Ca^{2+})

- Concentration de Calcium (Ca^{2+}) : 1,34 mol/L
- Conversion en mg/L :
- La masse molaire du calcium (Ca^{2+}) est de 40,08 g/mol.
- La concentration en mg/L est donc :
- Concentration en mg/L = $1,34 \text{ mol/L} \times 40,08 \text{ g/mol} \times 1000 \text{ mg/g} = 53707,2 \text{ mg/L}$.
- La concentration en Ca est donc d'environ 53707,2 mg/L.

Après le titrage colorimétrique pour la détermination de la teneur en chlorure (Cl), la concentration de 53707,2 mg/L de calcium marque dans le point virage de la solution et le changement de la couleur vers le bleu, indique la présence de certains minéraux tels que le gypse ($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) ou l'anhydrite (CaSO_4). Voir figure 30.

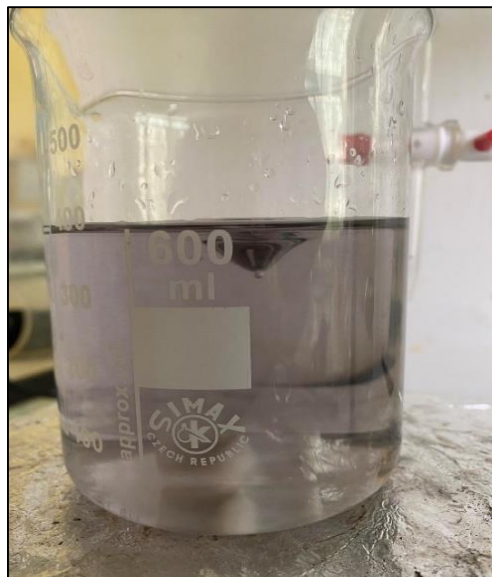


Figure 30: Apparition de la couleur bleu lors de titrage.

Selon la concentration de Ca, les eaux de la sebkha continuent à concentrer les ions calcium et sulfate après la précipitation des sels de NaCl, jusqu'à ce que ces derniers se déversent sous forme de gypse ou d'anhydrite.

1.2.4 Magnésium (Mg)

- Concentration de Magnésium (Mg) : 1,299 mol/L
- Conversion en mg/L :
- La masse molaire du magnésium (Mg) est de 24,305 g/mol.
- La concentration en mg/L est donc :
- Concentration en mg/L = $1,299 \text{ mol/L} \times 24,305 \text{ g/mol} \times 1000 \text{ mg/g} = 31572.195 \text{ mg/L}$

Une concentration de 1,299 mol/L de magnésium indique la présence de minéraux magnésiens tels que la carnallite ($\text{KMgCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) et la bischofite ($\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$). Ces minéraux se forment dans des conditions où les ions magnésium sont disponibles en grande quantité après la précipitation des sels de sodium et de calcium. Voir figure 31.



Figure 31: Apparition de la couleur bleu lors de titrage.

1.2.5 Teste des métaux Lourds

1.2.5.1 Le plomb (Pb) :

Voir les figures 32, 33 et 34.



Figure 32: Courbe d'ICP du blanc.

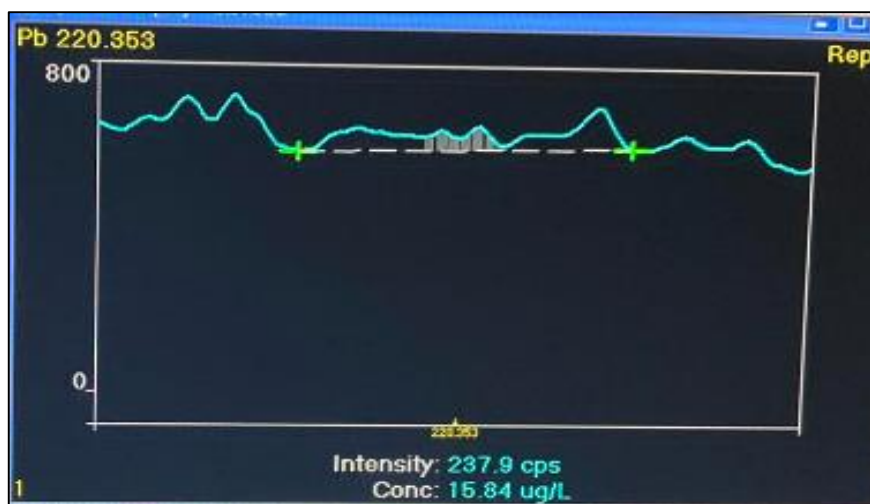


Figure 33: Courbe d'ICP de l'échantillon à analyser.

Results						
Sequence No.: 19		Autosampler Location:				
Sample ID: dis1000		Date Collected: 11/03/2008 00:46:54				
Analyst:		Data Type: Original				
Initial Sample Wt:		Initial Sample Vol:				
Dilution:		Sample Prep Vol:				

Replicate Data: dis1000						
Repl#	Analyte	Net Intensity	Corrected Intensity	Calib. Conc. Units	Sample Conc. Units	Analyt Time
1	Pb 220.353	237.9	19.3	15.84 ug/L	15.84 ug/L	00:47

Mean Data: dis1000						
Analyte	Mean Corrected Intensity	Calib. Conc. Units	Std.Dev.	Sample Conc. Units	Std.Dev.	RS
Pb 220.353	19.3	15.84 ug/L		15.84 ug/L		

Figure 34: résultat d'analyses du Plomb par l'ICP.

▪ Identification par ICP

En comparant la courbe qui montre le résultat du blanc avec la courbe qui montre le résultat de notre échantillon on observe : La détection de concentrations 15.84mg/l du plomb dans notre échantillon, cette valeur élevée est préoccupante en raison de la toxicité de ce métal lourd.

Les fortes quantités de plomb peuvent être causées par des facteurs humains (pollution industrielle, impacts atmosphériques) ou naturels (érosion de roches contenant du plomb). L'augmentation des niveaux indique une pollution considérable, ce qui nécessite une attention particulière pour évaluer les dangers pour la santé et l'environnement.

1.4 Propriétés Physiques : Conductivité, Acidité, pH, Humidité, impuretés insolubles

1.4.1 La Conductivité

La conductivité électrique $6400 \mu\text{/cm}$ c'est une valeur élevée due à la forte concentration en ions dissous, principalement Na^+ et Cl^- .

Une conductivité élevée confirme la présence de sels dissous en grande quantité, indiquant un environnement salin intense. Cela est cohérent avec les résultats de Na et Cl élevés.

1.4.2 Mesure du pH



Figure 35: La valeur affichée par le pH mètre.

Le pH mètre a affiché la valeur de 6.48 dans la solution qui contient le sel brut ce qui suggère une légère acidité de la solution. Le pH est un indicateur de la quantité d'ions hydrogène (H^+) présents dans une solution. Voir figure 35.

Il est possible que la sebkha renferme des substances organiques en décomposition, ce qui génère des acides organiques (tels que les acides humiques) qui contribuent à l'acidité de sel.

Il pourrait également être causé par la pollution de l'eau par des acides industriels ou agricoles.

1.4.3 Concentration de l'acidité

$$N_a = N_b \times V_b = 0,1 \times 0,2 = 0,02N$$

Après le titrage manuel par la méthode colorimétrique on note une concentration importante d'acidité de 0,02 N dans un sel indique la présence d'impuretés acides. Il est possible que ces impuretés proviennent de différentes sources, comme les acides organiques, en prend comme exemple les acides citriques, malique, tartrique ou acétique. Ces acides peuvent être produits par des plantes, des organismes marins ou d'autres sources biologiques présentes dans l'environnement où le sel est extrait. Voir figure 36.

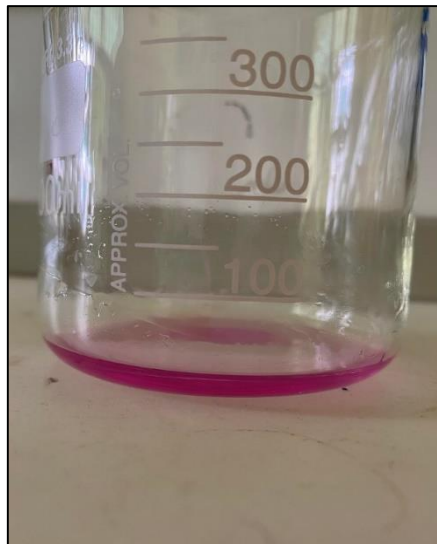


Figure 36: Apparition de la couleur rose lors de titrage.

Les résultats obtenus pour les taux de l'humidité indiquent que le sel avec un taux d'humidité de 0,5%, ce qui indique une quantité limitée d'eau, donc c'est avantageux pour la plupart des applications industrielles et commerciales. Voir figure 37.



Figure 37: La valeur affichée par l'humidimètre.

1.4.4 Les impuretés insolubles

Le sel contient une quantité d'impuretés insolubles de 16,1 mg par 400 ml, ce qui suggère une certaine contamination, même si elle est relativement basse. Diverses sources peuvent être responsables de ces impuretés insolubles, comme des particules de sable, des minéraux non solubles ou des débris organiques. On peut introduire ces impuretés lors de l'évaporation ou de la récupération du sel. Voir figure 38.



Figure 38: Les impuretés insolubles contenues dans le sel.

Discussion

Les résultats obtenus après les analyses effectuées indiquent que la forte évaporation entraîne une précipitation prédominante de NaCl, avec des cycles d'évaporation supplémentaires qui favorisent la formation de différents minéraux tels que le calcium et le magnésium.

Les changements chimiques et physiques, tels que les concentrations de calcium et magnésium, ainsi que les mesures de conductivité, pH l'acidité humidité et, témoignent des variations des conditions environnementales.

La forte présence de plomb confirme la nécessité d'une purification pour éliminer les impuretés et les métaux lourds, car leur teneur élevée représente un grand danger pour la santé et l'environnement. Des mesures de surveillance et de gestion doivent être mises en place pour les réduire.

Une fois purifié, le sel brut de sebkha Ezzmoul peut être utilisé dans divers domaines industriels tels que la production pharmaceutique avec la surveillance quotidienne de ces paramètres pour garantir une qualité constante.

2 Interprétation des résultats d'analyses microbiologiques

Les résultats des analyses microbiologiques sont représentés dans le tableau suivant : Voir tableau 9.

Tableau 9: Résultats des analyses microbiologiques

Germe	Présence/absence	Dénombrement
FTAM	Présence	N= 5×10^6 UFC
<i>Staphylocoques aureus</i>	Absence	/
Levures et moisissures	Présence	N= 6×10^4 UFC
Coliformes totaux	Présence	N= $2,91 \times 10^9$ UFC
<i>E.coli</i>	Absence	/
<i>Clostridium sulfitoréducteurs</i>	Absence	/

2.2 Discussion

La présence d'un nombre élevé de la FTAM indique l'existence d'une large gamme de microorganismes dont certains peuvent être pathogène pour l'homme.

La détection des levures et moisissures suggère que l'aliment peut être altéré en ce qui concerne le goût et la conservation. Ces micro-organismes peuvent conférer au sel un goût, une odeur et une texture désagréables.

La présence de coliformes dans le sel brut soulève des préoccupations quant à une contamination potentielle par des matières fécales ou des eaux usées.

L'absence d'*E.coli*, de *Staphylocoque aureus* et de *Clostridium* dans le sel brut constitue un résultat positif qui indique un faible risque de contamination par ces bactéries pathogènes.

CONCLUSION

Conclusion

Cette étude a permis une caractérisation approfondie du sel brut naturel provenant du Lac Sebkhâ Ezzemoul. Sur le plan physico-chimique, les résultats ont montré une composition minérale abondante, avec une forte concentration de chlorure de sodium, de calcium et de magnésium, ainsi que des traces d'autres éléments. On a également réalisé des analyses microbiologiques, qui ont révélé une faible présence de microorganismes pathogènes.

Toutefois, il est nécessaire de prendre des mesures de sécurité lors de la manipulation et de l'utilisation de ce sel, en particulier en raison de la possibilité de contaminants environnementaux. Il est possible que des études supplémentaires soient nécessaires afin d'approfondir les conséquences de ces résultats et de développer des méthodes de traitement supplémentaires si besoin.

Finalement, cette caractérisation offre des informations précieuses pour une meilleure compréhension de la qualité et des caractéristiques du sel brut naturel du Sebkhâ Ezzemoul, ce qui ouvre la voie à des applications potentielles dans différents secteurs industriels.

Références bibliographique

- [1] Chami, F. Z., & Admane, M. E. (2023). La communication pharmaceutique à la lumière de l'éthique professionnelle des acteurs de santé (Doctoral dissertation).
- [2] Industrie pharmaceutique en Algérie : une source d'inspiration pour l'Afrique. (n.d.). L'Algérie Aujourd'hui. <https://lalgerieaujourd'hui.dz/industrie-pharmaceutique-en-algerie-une-source-dinspiration-pour-lafrique/>
- [3] Harrat, A., & Hamrani, G. (2023). Approvisionnement des médicaments en milieu hospitalier : Entre besoins et manque Cas : CHU de Tizi-Ouzou (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri).
- [4] Arezki, L. (2018). Industrie pharmaceutique, quel avenir?: l'exemple de l'Algérie.
- [5] Homobono, N., & Vignolles, D. (2019). Analyse de la vulnérabilité d'approvisionnement en matières premières des entreprises françaises. Conseil général de l'économie, de l'industrie, de l'énergie et des technologies. Report to the French Minister of Economy and Finance, 41.
- [6] Rajaa, P. M., Taqi, P. A., & Berrad, P. J. Supply chain pharmaceutique marocaine : vers une gestion optimale de la distribution et du stockage des médicaments et dispositifs médicaux dans le secteur public.
- [7] Unilim.fr. (n.d.). [PDF document].
- [8] Doering-Manteuffel, S. (2011). L'Occulte : L'histoire d'une réussite à l'ombre des Lumières. De Gutenberg au World Wide Web. Les Editions de la MSH.
- [9] Shinn, T. (1978). Des corps de l'État au secteur industriel : genèse de la profession d'ingénieur, 1750-1920. *Revue française de sociologie*, 19(1), 39-71.
- [10] Du, T. P. L. O. UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES.
- [11] Univ-lorraine.fr. (n.d.). [PDF document].
- [12] Giroux, D., & Hallé, A. M. (2005). La croissance technologique et la privatisation passive des systèmes publics de santé : le cas du Québec. *Revue Gouvernance*, 2(1).
- [13] Mejdeddine, M. (2022). La qualité des préparations radiopharmaceutiques marquées au technétium métastable (Doctoral dissertation).

- [14] Belghith, S. (2017). Pf-mh.uvt.rnu.tn.
- [15] Mohammed, A. (2013). Toubkal.imist.ma.
- [16] Bourenane, T. (2023). La mise en place d'un plan de gestion de crise dans un établissement de santé Cas : EPH de AIN EL HAMMAM (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri).
- [17] Belarbi, O., & Ouakouak, H. (2021). La pharmacovigilance en Algérie Comme structure d'appui au ministère de la santé (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri).
- [18] Ithar, O. ETUDE DU PROCÉDÉ DE FABRICATION DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES "GESTION ET TRAITEMENT DES DÉCHETS PHARMACEUTIQUE GSK".
- [19] Ritzman, L. P., Renart, J., Krajewski, L. J., & Townley, C. (2010). Management des opérations : principes et applications. Pearson Education France.
- [20] www.who-int. (n.d.).
- [21] Code de la santé publique | Legifrance [Internet]. (n.d.).
https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=F60BA334B998AB3796D6DC8930119CF5.tplgfr25s_1?idSectionTA=LEGISCTA000006171363&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20200129
- [22] WWW.Hal.Science. (n.d.).
- [23] Microsoft Word - Pharmacologie A3 Chapitre 1 .doc. (n.d.). umc.edu.dz.
- [24] Akrich, M. (1995). Petite anthropologie du médicament. Techniques et culture, (25-26), 129-157.
- [25] Bouhaous, L. (2022). Etude ethnobotanique, phytochimique et activités biologiques de quelques plantes Utilisées contre le cancer dans la phytothérapie traditionnelle en Algérie (Doctoral dissertation, Université Ibn Khaldoun-Tiaret-).
- [26] Djallel, M. A. Etude du processus de production et de contrôle qualité physico-chimique et microbiologique du comprimé «Atorvastatine 10 mg».
- [27] USP Suncommitee on excipients. (1992). Pharm. Forum, 187, 4387.
- [28] fac.umc.edu.dz. (n.d.).

- [29] Bedouch, P., Baudrant, M., Detavernier, M., Rey, C., Brudieu, E., Foroni, L., ... & Calop, J. (2009, January). La sécurisation du circuit du médicament dans les établissements de santé: données actuelles et expérience du centre hospitalier universitaire de Grenoble. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 67(1), 3-15.
- [30] Talber, M., & Willoquet, G. (2017). *Guide pharmaco clinique (5ème édition)*. Le moniteur.
- [31] Le Hir, A., Chaumeil, J-C., & Brossard, D. (2009). *Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments (9ème édition)*. Paris. Elsevier-Masson.
- [32] Le Renard, P. E. (2011). *Formulations pour le traitement local de tumeurs solides par hyperthermie à médiation magnétique*. LE RENARD Pol-Edern.
- [33] USP Suncommittee on excipients. (1992). *Pharm. Forum*, 187, 4387.
- [34] [Fr.wikipedia.org](http://fr.wikipedia.org). (n.d.).
- [35] Onahès, R., & Devaller, B. (1988). *Chimie générale (4ème édition)*. Raymond.
- [36] Picart, L. (2022). *Résistance mécanique des comprimés pharmaceutiques Tab-in-Tab : caractérisation et liens avec les paramètres matériaux et procédés*.
- [37] Djamila, A. (2010). *Synthèse, étude physico-chimique et pré formulation d'un dérivé PYRIDO [3,2g] QUINOLEINE TRIMETHYLE (Doctoral dissertation, Université de la Méditerranée)*.
- [38] Elshoud, S. (2017). Fiche 25. *La réglementation des médicaments : un régime de qualification des professionnels et d'autorisation de la mise sur le marché*. Fiches, 149-154.
- [39] Didier, P. (2015). *Médecine traditionnelle et " médecine intégrative " à Madagascar: entre décisions internationales et applications locales (Doctoral dissertation, Université de Bordeaux)*.
- [40] Docplayer.fr. (n.d.).
- [41] Marchand-Pilard, M. (2022). *Propositions d'évolutions de l'encadrement juridique des rejets de médicaments humains dans l'eau (Doctoral dissertation, Paris 8)*.
- [42] www.magazinescience.com/Sciences-humaines-medicales/types-de-

- [43] Mathieu, M., & Jean, F. (2008). Le manuel porphyre du préparateur en pharmacie (2ème édition). France. Marie-José Mathieu.
- [44] Yves, L. (2010). Initiation à la connaissance du médicament (2ème édition). Paris. Edisciences Dunod DI.
- [45] Bengeloun, F. (2015). Voies d'administration et formes pharmaceutiques.
- [46] <https://fr.slideshare.net/fibustier/chapitre-iv-tome-1-formes-pharma>. (n.d.).
- [47] <http://ansm.sante.fr>. (n.d.).
- [48] BERKANI Manel, G. A. (2022). Contrôle qualité physico-chimique de «Salbutamol Sidal® 2mg/5ml» sirop produit par du Groupe SAIDAL-2-Constantine.
- [49] Chevreul, E. (1889). Recherches chimiques sur les corps gras d'origine animale. Imprimerie nationale [Gauthier-Villars et file].
- [50] Haberer, J. P. 1) Pharmacocinétique et pharmacodynamique appliquées à l'anesthésie.
- [51] Goinard, F., & Bardou, M. (2011). Pharmacologie et thérapeutiques. UE2.11. Elsevier Masson.
- [52] Sébastien, M., Mathieu, G., & Nicolas, C. (2014). Bases fondamentales en pharmacologie : Sciences du médicament. Paris : Elsevier-Masson. 2p.
- [53] Miri, F. (2014). Enregistrement d'un médicament générique fabriqué en Algérie. Université de Tlemcen.
- [54] Code de la santé publique. (2005). 19ème édition. Paris. Edition Dalloz.
- [55] Toulisse, C. (1991). Thèse d'exercice (Doctoral dissertation, UNIVERSITÉ DE LIMOGES).
- [56] Brossard, D., Charrueau, C., Chaumeil, J. C., Crauste-Manciet, S., & Le Hir, A. (2016). Pharmacie galénique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments. Elsevier Health Sciences.
- [57] Fortin, S. (2012). Cosmétiques non toxiques. Éditions LaPresse.
- [58] Kaloustian, J., & Hadji-Minaglou, F. (2012). Pharmacie galénique. In La connaissance des huiles essentielles : qualilogie et aromathérapie (pp. 129-153). Springer, Paris.

- [59] Ouedraogo, S., Yoda, J., Traore, T. K., Nitiema, M., Sombie, B. C., Diawara, H. Z., ... & Semde, R. (2021). Production de matières premières et fabrication des médicaments à base de plantes médicinales. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 15(2), 750-772.
- [60] Perotto, C. (1987). L'utilisation des plantes et de leurs principes actifs dans le traitement de la douleur à travers le monde (Doctoral dissertation, Doctoral dissertation, UNIVERSITE DE LIMOGES).
- [61] Prugnaud, J. L., & Trouvin, J. H. (Eds.). (2011). *Les biosimilaires*. Springer Science & Business Media.
- [62] Serardi, A. K., & Timaoui, K. Z. (2020). Etude ethnopharmacologique des produits naturels utilisés dans le traitement des maladies digestives en Algérie : aspect cellulaire et moléculaire (Doctoral dissertation, université ibn khaldoun-tiaret). univ-tiaret.dz.
- [63] Carré, P. (1918). *Précis de chimie industrielle*. Baillière.
- [64] <http://drogues-medicaments.webnode.fr/substance-naturelles-aux-medicaments/>. (n.d.).
- [65] Wante, Z. Wiki des méthodes de biologie moléculaire et cellulaire.
- [66] Lecardonnel, M. (2022). Être en bonne santé avec la micronutrition et la nutrithérapie : Méthode complète de nutrithérapie. BoD-Books on Demand.
- [67] Géographie, L. P., & du Territoire, A. *Géologie Générale*. researchgate.net.
- [68] Baize, D. (2018). *Guide des analyses en pédologie*. Guide des analyses en pédologie, 1-328.
- [69] Akrad, N. (2014). *Micronutrition aspects théoriques et pratiques*.
- [70] Barka-Bouaïfiel, F. *Polycopié de cours : Structure de la matière*.
- [71] <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/lithium-2117.html>. (n.d.).
- [72] *L'hémodialyse : qu'est-ce que c'est ?* | (acteurdemasante.lu). (n.d.).
- [73] <https://www.who.int/about/accountability/governance/constitution>. (n.d.). Consulté le 20/04/2024.
- [74] <https://www.ich.org/>. (n.d.).

- [75] Les bonnes pratiques cliniques : Directives consolidées [archive], Santé Canada, 19 septembre 1997 (consulté le 20 juillet 2013).
- [76] Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (CIH). (1999). ICH Q6 - Spécifications des produits pharmaceutiques.
- [77] Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (CIH). (2009). ICH Q1 - Stabilité des produits pharmaceutiques.
- [78] Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (CIH). (1999). ICH Q6 - Spécifications des produits pharmaceutiques.
- [79] Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (CIH). (2000). ICH Q10 - Système de qualité pharmaceutique.
- [80] Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (CIH). (2003). ICH M4 - Common Technical Document (CTD) for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use - Structure and Content of CTD.
- [81] Art 224 de la loi n°18-11.
- [82] <https://anpp.dz/a-propos/>. (n.d.).
- [83] Décret n° 20-335 du 10 novembre 2020 portant organisation du Ministère de la Santé et de la Population.
- [84] <https://algerac.dz/qui-sommes-nous-2/>. (n.d.). Consulté le 19/05/2024.
- [85] ISO/Guide 2:2018, Définition 1.1.
- [86] ISO 9001:2015, Introduction.
- [87] <https://www.swissmedic.ch/>. (n.d.).
- [88] <https://www.edqm.eu/fr/european-pharmacopoeia-ph.-eur.-11th-edition>. (n.d.).
- [89] <https://www.usp.org>. (n.d.).
- [90] <https://www.pmda.go.jp/english/about-pmda/outline/0007.html>. (n.d.).

- [91] <https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/good-laboratory-practiceglp.htm>. (n.d.).
- [92] Binder GLP White Paper Les « bonnes pratiques de laboratoire » Binder GLP White Paper.
- [93] World Health Organisation. (2007). Quality assurance of pharmaceuticals: a compendium of guidelines and related materials. Good manufacturing practices and inspection. p.16-17.
- [94] BPF 2022. p. 1.
- [95] La décision d'autorisation de mise sur le marché.
- [96] <https://ansm.sante.fr/page/autorisation-de-mise-sur-le-marche-pour-les-medicaments>. (n.d.). Consulté le 24/05/2024.
- [97] Agence européenne des médicaments. (n.d.). Dossier de médicament [Drug dossier]. Récupéré sur <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
- [98] Feinberg, M. (2001). L'assurance qualité dans les laboratoires agroalimentaire et pharmaceutiques (2ème édition). Paris : Lavoisier Tec et Doc. P2-33, 55-64.
- [99] Seddiki, A. (n.d.). Management de la qualité de l'inspection à l'esprit Kaisen. Page 19.
- [100] Grepic., Agence du médicament., & SNIP. (1998). Les ateliers nationaux de la qualité. Paris : John Libbey Eurotext. p. 15.
- [101] Berkebi, N. (2009). Processus d'agrément et de qualification d'un fournisseur de matière première et d'articles de conditionnement dans l'industrie pharmaceutique. Thèse, Université HENRY POINCARÉ-NANCY.
- [102] Le Hir, A., Chaumeil, J-C., & Brossard, D. (2001). Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments (8ème édition). Paris. Elsevier-Masson.
- [103] CSN. (2013). Portail de formation en santé et sécurité au travail.
- [104] Seddiki, A. (n.d.). Management de la qualité de l'inspection à l'esprit Kaisen. Page 20.
- [105] AFNOR. (2016). Norme ISO 9001:2015 - Systèmes de management de la qualité – Exigences.
- [106] ISO 9000:2015, Définition 3.10.
- [107] Giesen, E. (2008). Démarche qualité et norme ISO 9001. IRD éditions.p.20.

- [108] MATHIEU, S., DEL CERRO, C., & NOTIS, M-H. (1996). Gérer et assurer la qualité. AFNOR, 6e édition, p.703.
- [109] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). (n.d.). Bonnes pratiques de fabrication (BPF).
- [110] Albert, L., Cœur, A., Lespagnol, C., & Lesieur, D. (1974). Chimie des médicaments. Tome 1 (1 ère édition). Maloine. Paris. p : 234-324-403.
- [111] Scriban. (1999). Biotechnologie (5ème édition). Tec&Doc. Paris. pp : 920-927.
- [112] Pharmacopée européenne. (2007). 6ème édition.
- [113] Agence européenne des médicaments. (n.d.). Certificat d'analyse (COA).
- [114] Lozach, E. (2001). Le sel et les microorganismes. Thèse de doctorat vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire De Maison Alfort France.
- [115] Chaudhary, M. K., Mali, R. L., & Goyal, K. L. (2018). Production de sel à partir de saumures non marines : processus et problèmes environnementaux. Journal of the Indian Chemical Society.
- [116] Patel, B. S. (2016). Procédés de fabrication du sel [Salt production processes]. Dans Handbook of Industrial Chemistry and Biotechnology.
- [117] Habib, M. A. (2005). Salt Manufacturing Technology [Technologie de fabrication du sel]. Dans Encyclopedia of Agricultural Science. Elsevier.
- [118] Lahcini, A., & Ben seddik, H. (2004). Le système écologique du chott Marouane caractérisation physicochimique des saumures des sels et état de l'environnements dans le chott. Mémoire d'ingénieur, université khasdi marbah Ouargla, Algérie.
- [119] Jackson, R. T. (2017). Salt. In Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry.
- [120] Patel, B. S. (2016). Thermal Evaporation for Salt Production. In Handbook of Industrial Chemistry and Biotechnology.
- [121] Aurès : Zoom sur les zones humides d'importance internationale [archive]. (n.d.). Aures : ForumsRPG. <https://aures.forumsrpg.com/t1141-aurs-zoom-sur-les-zones-humides-dimportance-internationale>

- [122] Hoffmann, L. (2011). Préface – 40 ans de Ramsar. Macqueron, G. (2011). Le Projet MAR, point de départ de Ramsar et de la préservation des zones humides. In Zones Humides Infos no 72, Le Groupe « Zones humides », 20 ans déjà [archive], p. 2 ; 20-21.
- [123] Ramsar Convention Secretariat. (2016). An Introduction to the Convention on Wetlands (previously The Ramsar Convention Manual). Ramsar Convention Secretariat, Gland, Switzerland.
- [124] HADDANE, A. (2020). Les chotts et les lacs du Sud-Est Algérien. étude géologique, géochimique et valorisation des potentialités. Thèse de doctorat en sciences géologiques, Université Kasdi Merbah Ouargla.
- [125] FDR pour le Site n° 1896, Sebkheth Ezzmoul, Algérie. Fiche descriptive Ramsar Publiée le 14 mars 2018 Version mise à jour, date de publication antérieure : 18 décembre 2009.
- [126] <https://rsis.ramsar.org/>. (n.d.).
- [127] Poul, M. (1975, May). PD 1 (2) Tectonique Globale et Evolution Structurale des Bassins Sedimentaires. In World Petroleum Congress (pp. WPC-16102). WPC.
- [128] Benlahcen, A. (1996). Modélisation de saumures carbonatées par le traitement multivariable en hydrogéochimie à la mine Niobec de Saint-Honoré (Québec). Université du Québec à Chicoutimi.
- [129] Ministère de l'industrie et de l'énergie. Direction des mines et de la géologie. Service de la carte géologique de l'Algérie.. SONATRACH. (1977). Première édition.
- [130] Signing, B. N. (2017). Évaluation de la Toxicité de Deux Lanthanides (La et Ce) Chez les Algues Vertes Unicellulaires à L'aide D'une Source Organique de Phosphore (Doctoral dissertation, Institut National de la Recherche Scientifique (Canada)).
- [131] Poupon, J. (2021). Spectrométrie de masse en plasma induit: principe, appareillage et intérêt en biologie clinique. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2021(533), 55-63.
- [132] Benderradji, L., & Bouzerzour, H. (2013). Selection In vitro pour la tolerance aux stress salin et thermique chez le ble tendre (*Triticum aestivum* L.).
- [133] Khaldi, S. Y. (2018). Etude numérique du comportement thermique d'un séchoir solaire utilisant un lit thermique pour le stockage d'énergie (Doctoral dissertation, Université Bourgogne Franche-Comté ; Université Abou Bekr Belkaid (Tlemcen, Algérie)).

[134] St-Pierre, M. (1988). Détermination du niveau d'acidité des eaux faiblement minéralisées. Ministère du Loisir, de la Chasse et de la Pêche.

[135]

www.actuenvironnement.com/ae/dictionnaire_environnement/definition/elements_traces_metalliques_etm.php4. (n.d.)