

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة امحمد بوقرة بومرداس
Université M'hamed Bougara de Boumerdès



Faculté des Sciences
Département de Biologie

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du diplôme de Master en Biologie
Option : Biochimie Appliquée

THÈME

**L'étude des tendances des résultats de contrôle de l'eau potable,
l'eau purifiée, et l'air dans l'industrie pharmaceutique et
l'établissement des limites d'alerte et d'action.**

Réalisé par :

Soutenu le 03/07/2016

❖ M^{lle} BOUKHLIF Ouardia

❖ M^{lle} RAHLI Nesrine

Devant le jury :

M ^{me} FOUZIA S.	Maitre Assistante A (UMBB)	Présidente
Mr YEDDOU A. R.	Maitre Conférence A (UMBB)	Examineur
Mr HALET F.	Maitre Conférence B (UMBB)	Promoteur
Mr YELAOUI O.	Analyste (Magister) (GSK Boudouaou)	Co-Promoteur

Année Universitaire : 2015/2016

Remerciement

Nous remercions ALLAH le tout puissant d'avoir nous donner le courage, la volonté et la patience de mener à terme le présent travail.

Ce travail a été réalisé au sein du laboratoire GSK

Nous souhaitons exprimer nos sincères et respectueuses reconnaissances et remerciements à notre enseignant et encadreur, Mr HALET. F pour ses fructueux conseils ainsi que les discussions scientifiques que nous avons eu la chance d'avoir avec lui.

Nous tenons à remercier notre co-promoteur Mr YALAOUI. O ses soutiens, ses conseils judicieux et sa grande bien vaillance durant l'élaboration de ce travail.

Nos remerciements également aux :

Présidente jury : M^{me} FODIA.S.

Examineur : Mr YEDDOU A.R

D'avoir accepté d'examiner et d'évaluer notre travail.

Nous n'oublions pas de présenter nos remerciements à tous ce qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Enfin, nous remercions tous les enseignants qui ont contribué à notre formation depuis les études primaire jusqu'au seconde supérieures.

Liste des tableaux

Partie matériel et méthode

Tableau I : Description des points de prélèvement de l'eau potable et l'eau purifiée.

Tableau II.1 : Les fréquences de prélèvement établies pour le contrôle microbiologique et physico-chimique de l'eau potable et l'eau purifiée.

Tableau II.2 : Les germes recherchés et les milieux de culture utilisée dans le contrôle microbiologique de l'eau potable et purifiée.

Tableau II.3 : Les méthodes de contrôle de paramètre physico-chimique de l'eau potable et purifiée utilisée.

Tableau II.4 : Présentation de la méthode et la norme de chaque paramètre physico-chimique.

Partie résultats et discussion

Tableau III.1 : Les valeurs moyennes par mois des contrôles bactériologiques des germes test (germes aérobies totaux) effectuée dans la période mars avril et mai et dans différentes points des prélèvements.

Tableau III.2 : Les valeurs moyennes par mois de contrôle bactériologique des germes test (coliformes fécaux, coliformes totaux et streptocoques fécaux) de l'eau potable effectuée dans la période mars, avril et mai et dans différentes points des prélèvements.

Tableau III.3 : Les valeurs moyennes par mois des contrôles bactériologiques des germes test (germes aérobies totaux) de l'eau purifiée effectuée dans la période mars, avril et mai.

Tableau III.4 : Les valeurs moyennes par mois de contrôle bactériologique des germes test (*Pseudomonas Aeruginosa* et les Entérobactéries) de l'eau purifiée effectuée dans la période mars, avril et mai.

Tableau III.5. Les moyennes par mois des résultats de contrôle physico-chimique de pH de l'eau potable durant les trois mois d'étude mars, avril et mai dans différentes points de prélèvement.

Tableau III.6. Les moyennes par mois des résultats de contrôle physico-chimique de la conductivité de l'eau potable durant les trois mois d'étude mars, avril et mai dans différentes points de prélèvement.

Tableau III.7: Les moyennes des résultats de contrôle du résidu à l'évaporation de l'eau potable (moyenne par mois) durant les mois de mars, avril et mai de l'année 2016.

Tableau III.8: Les moyennes des résultats de contrôle du chlorure de l'eau potable durant les mois : mars, avril et mai de l'année 2016.

Tableau III.9: Les moyennes des résultats de contrôle du fer, nitrates, nitrites et ammonium de l'eau potable durant les mois de mars, avril et mai de l'année 2016.

Tableau III.10. Les moyennes par mois des résultats de contrôle physico-chimique de la conductivité de l'eau purifiée durant les trois mois d'étude mars, avril et mai dans différents points de prélèvement.

Tableau III.11: Les moyennes des résultats de contrôle du nitrate, substances oxydables et métaux lourds de l'eau purifiée durant les mois : mars avril et mai de l'année 2016.

Tableau III.12 : Les valeurs moyennes par mois des contrôles bactériologiques des germes test (germes aérobies totaux) de l'eau potable durant l'année 2015.

Tableau III.13 : Les valeurs moyennes par mois des contrôles bactériologiques des germes test (coliformes fécaux, coliformes totaux et streptocoques fécaux) de l'eau potable durant l'année 2015.

Tableau III.14 : Les valeurs moyennes par mois de contrôle bactériologique des germes test (germes aérobies totaux) de l'eau purifiée effectuée pendant l'année 2015.

Tableau III.15 : Les valeurs moyennes par mois de contrôle bactériologique des germes test (*Pseudomonas Aeruginosa* et les Entérobactéries) de l'eau purifiée effectuée pendant l'année 2015.

Tableau III.16 : Les valeurs des résultats du contrôle bactériologique de l'air effectué pendant l'année 2015.

Tableau III.17 : Les moyennes par mois des résultats de contrôle physico-chimique de pH de l'eau potable durant l'année 2015 dans différents points de prélèvement.

Tableau III.18: Les moyennes par mois des résultats de contrôle physico-chimique de la conductivité de l'eau potable durant l'année 2015 dans différents points de prélèvement.

Tableau III.19: Les moyennes des résultats de contrôle des résidus à l'évaporation de l'eau potable (moyenne par mois) durant l'année 2015.

Tableau III.20 : Les moyennes des résultats de contrôle du chlorure de l'eau potable durant l'année 2015.

Tableau III.21: Les moyennes des résultats de contrôle du sulfate de l'eau potable durant l'année 2015.

Tableau III.22: Les moyennes des résultats de contrôle du fer, nitrate, nitrite et ammonium de l'eau potable durant l'année 2015.

Tableau III.23. Les moyennes par mois des résultats de contrôle physico-chimique de la conductivité de l'eau purifiée durant l'année 2015 dans différents points de prélèvement.

Tableau III.24: Les moyennes des résultats de contrôle du Nitrates, substances oxydables et métaux lourds de l'eau purifiée durant l'année 2015.

Introduction :

L'industrie pharmaceutique regroupe l'ensemble des opérations de transformation des matières premières en produits finis. Elle répond à des normes de qualité nationales et internationales très strictes dans le but de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments produits (Hammoumi, N)

Actuellement, la pharmacopée européenne insiste sur le contrôle microbiologique et physico-chimique, de chaque élément rentrant dans la fabrication du médicament, que ce soit de la matière première, des eaux de préparation et de rinçage ou du matériel, pour éviter toute contamination (Pharmacopée européenne, 2002).

L'eau est utilisée en tant qu'excipient, pour reconstituer un médicament, lors de la formulation du produit fini ou comme élément principal de nettoyage des cuves, des équipements ou des emballages primaires (Sadghipour, F)

L'eau devrait être contrôlée périodiquement à cause des variations saisonnières pouvant affecter la concentration des contaminants. De plus, elle doit être contrôlée si certaines composantes du système de production ou de distribution sont changées, si des problèmes pouvant être liés à l'eau surviennent dans les analyses de laboratoire ou si les contrôles ne rencontrent pas les critères acceptables (Lapierre et al, 2002)

Le contrôle microbiologique de l'air est aussi un élément indispensable à la validation des bonnes pratiques d'hygiène dans l'entreprise, notamment au contrôle d'efficacité de son plan de nettoyage-désinfection.

La qualité de ces deux éléments de l'environnement de production à savoir l'eau et l'air est critique pour le bon déroulement de la fabrication.

C'est dans cette optique, que s'inscrit notre travail qui a été réalisé au sein de l'unité de GSK (laboratoire Glaxo Smithkline) de Boudouaou qui consiste à contrôler la qualité de l'eau potable, l'eau purifiée et de l'air dans l'industrie pharmaceutique et d'étudier les tendances des résultats de ces contrôles.

Notre travail est divisé en trois parties :

La première partie est une étude bibliographique dans le domaine d'industrie pharmaceutique qui contient une généralité sur l'eau, l'air et la gestion de la qualité dans l'industrie pharmaceutique.

La deuxième partie est dédiée le matériel et les méthodes expérimentaux utilisées pour le contrôle microbiologique et physicochimique de l'eau potable, l'eau purifiée et l'air.

La troisième partie est consacrée aux résultats trouvés avec leur discussion.

En fin, nous terminons notre travail par une conclusion générale et des perspectives.

Chapitre I : Généralité

I.1.L'eau dans l'industrie pharmaceutique

I.1.1. Eau à usage pharmaceutique:

L'eau est l'utilité la plus utilisée dans l'industrie pharmaceutique ou plus simplement lors de la préparation de la grande majorité des médicaments.

L'eau est utilisée en tant qu'excipient, pour reconstituer un médicament, lors de la formulation du produit fini ou comme élément principal de nettoyage des cuves, des équipements ou des emballages primaires (Sadghipour, F)

Plusieurs types d'eau existent dans le milieu pharmaceutique et sont choisis en fonction de l'utilisation. Ces eaux sont définies par des normes et des textes réglementaires (Boudier, 2014).

I.1.2. La production d'eau à usage pharmaceutique:

L'eau potable est le premier élément dans la production des eaux à usage pharmaceutique.

Cette eau peut provenir d'un point de captage traité par l'industriel pour produire de l'eau adaptée à la consommation humaine. Plus couramment, l'eau potable est issue du réseau de distribution public. Cette dernière ne nécessite pas de traitement supplémentaire de l'industriel mais seulement un suivi de la qualité.

L'Agence Régionale de Santé (ARS) est en charge des analyses. L'industriel fournit des eaux à usage pharmaceutique de qualité pharmacopée uniquement à partir d'eau potable (Baudier, 2014)

I.1.2.1. Définition de l'eau potable:

Une eau est dite potable lorsqu'elle présente certaines caractéristiques organoleptiques, physico-chimiques et microbiologiques la rendant propre à la consommation humaine (OMS, 2004).

.La qualité de l'eau potable mise à disposition n'est pas suffisante pour les utilisations courantes telles que les activités de process ou de nettoyage. Le critère de potabilité n'atteint pas les exigences définies par la pharmacopée européenne. Les eaux destinées à la consommation humaine peuvent contenir des éléments indésirables, insolubles (en suspension, colloïdes) ou solubles (ions, molécules organiques) (Baudier, 2014).

I.1.2.2. La technologie de production de l'eau à usage pharmaceutique

En général, la production des eaux à usage pharmaceutique à partir d'eau potable suit les étapes suivant :

- ✓ Un prétraitement de l'eau, avec des systèmes d'ultrafiltration et des adoucisseurs visant à protéger les équipements en aval (filtres, membranes, résines, colonnes à distillation, etc.) afin de réduire les fréquences de maintenance (remplacement des filtres, régénération des résines, etc.).
- ✓ Une déchloration de l'eau potable est envisagée pour ne pas endommager les membranes d'osmose inverse et les systèmes de déionisation.
- ✓ Une étape de traitement de l'eau par des techniques de filtration par osmose inverse, par déionisation ionique ou par distillation (Baudier, 2014).

I.1.2.3. Définition de l'eau purifiée:

L'eau purifiée est une eau destinée à la préparation des médicaments autres que ceux qui doivent être stériles et exempts de pyrogène, sauf exception justifiée et autorisée. (Pharmacopée européenne).

Cette eau est produite à partir d'une eau potable destinée à la consommation humaine et stockée dans des conditions limitant la croissance des micro-organismes et les contaminations (Baudier, 2014).

I.1.2.4. Les différents types d'eau purifiée :

L'organisme NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) catégorise l'eau utilisée dans les procédures de laboratoire en trois classes:

- ✓ Eau de type I
- ✓ Eau de type II
- ✓ Eau de type III

1. Eau de type I :

L'eau purifiée de type I doit être traitée au charbon actif et filtrée à l'aide d'un filtre de 0,2 µm dans le but d'enlever les matières organiques dissoutes et les particules (bactéries et autres) de taille supérieure à 0,2 µm. Cette eau n'est pas stérile et doit être utilisée immédiatement après sa production. Elle est utilisée pour effectuer des analyses hautement sensibles nécessitant un minimum d'interférence (ex. cultures cellulaires, préparation d'étalons, etc.).

2. Eau de type II :

Cette eau est de qualité inférieure à la précédente. Cette eau peut servir aux analyses de routine ne nécessitant pas une eau de type I ou une eau ultra-pure.

3. Eau de type III :

Ce type d'eau peut être rencontré dans des centres hospitaliers ayant des réservoirs d'eau purifiée alimentés par un alambic ou d'autres systèmes (ex. résine, osmose inverse). Cette eau peut servir à alimenter des unités de purification d'eau aux points d'usage pour obtenir une qualité d'eau purifiée supérieure. Elle peut aussi servir au rinçage et au lavage de la verrerie de laboratoire. Cependant, le dernier rinçage devrait être fait préférentiellement avec une eau de la même qualité que celle utilisée pour faire l'analyse (Lapierre et Massicatte, 2002).

I.1.3. Normes de pureté de l'eau :

L'eau purifiée, l'eau hautement purifiée, l'eau PPI et la vapeur pure sont utilisées dans les procédés de fabrication pharmaceutique dans le monde entier. Les autorités nationales et internationales ont mis au point des normes de qualité pour l'eau purifiée et les autres catégories d'eau. On peut citer en particulier :

- L'USP (pharmacopée des États-Unis) ;
- L'EP (pharmacopée européenne) ;
- La JP (pharmacopée japonaise) ;
- La ChP (pharmacopée chinoise) ;
- L'IP (pharmacopée indienne) (Thornton, 2001)

I.2. L'air dans l'industrie pharmaceutique :

L'air est un mélange de gaz constitué de 78% de N₂, 21% O₂ et 1% d'autres gaz ; c'est un fluide en mouvement qui peut transporter des particules en suspension et composés volatils.

Certains éléments présents dans l'air sont plus ou moins indésirables, ils peuvent entraîner une pollution comme par exemple :

- Gaz : SO₂, CO, NO, NO₂, NH₃
- Composés volatils : Les Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques, Composés Organiques Volatils
- Les particules en suspensions : Poussières, Pollens, Germes (bactéries, champignons microscopiques)

Les locaux de fabrication des médicaments doivent être alimentés d'un air d'une qualité microbiologique et particulaire normalisée et contrôlée.

L'air contient un nombre important de micro-organismes. Cette pollution microbiologique est présente sous la forme d'aérosols. Ceux-ci sont constitués d'agrégats de particules inertes, solides ou liquides, en suspension dans l'air (Florentin, 2011).

L'une des principales techniques pour protéger une activité est la mise en place d'une zone à atmosphère contrôlée, décrite dans les BPF comme une « Zone dont le contrôle de la contamination particulaire et microbienne dans l'environnement est définie et qui est construite et utilisée de façon à réduire l'introduction, la multiplication ou la persistance de substances contaminants ». Ce type d'installation est obligatoire notamment dans le cas de la fabrication des médicaments.

Le manuel V2010 recommande de ce fait la mise en place de procédures de surveillance de la qualité de l'air intérieur permettant le maintien de conditions acceptables de qualité d'air et de confort. Les procédures devront prendre en compte les risques infectieux (Florentin, 2011).

I.3. Gestion de la qualité dans l'industrie pharmaceutique :

I.3.1.Histoire de la gestion:

Les concepts de gestion de la qualité utilisés aujourd'hui sont apparus au 20^{ème} siècle et proviennent principalement de la croissance des processus de production et de vente.

La gestion de la qualité n'est pas un nouveau concept ; il a évolué grâce au travail d'innovateurs qui ont défini la qualité pendant plus de 80 ans. La gestion de la qualité s'applique aussi bien aux laboratoires qu'à la fabrication et aux industries (OMS, 2009).

I.3.2. Définition de la gestion de la qualité au laboratoire:

ISO 9000 définit la gestion de la qualité comme « les actions coordonnées dirigeant et contrôlant les activités d'une organisation vis-à-vis de la qualité » Ceci est intimement lié à la définition du système qualité « ensemble de structures organisationnelles, ressources, processus et procédures nécessaires à la mise en place de la gestion de la qualité » (OMS, 2009).

I.3.2.1. Assurances qualité :

Dans une entreprise pharmaceutique, l'assurance qualité : est un outil de gestion qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité du produit (Helali .,2002). C'est l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments expérimentaux fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés (Le Hir, 2001).

I.3.2.2. Les bonnes pratiques de fabrication :

Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des éléments de la gestion de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente, selon les normes de qualité adaptées à leur usage et requises par l'autorisation de mise sur le marché, l'autorisation d'essai clinique ou les spécifications du produit (Baude, 2014)

I.3.2.3. Le contrôle qualité :

Le contrôle de la qualité fait partie des bonnes pratiques de fabrication ; il concerne : l'échantillonnage, les spécifications et le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées sont réellement effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, pour la vente ou l'approvisionnement, sans que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante (**Baude, 2014**).

I.3.3. Les Standards internationaux (normes internationales) au Laboratoire :

L'Organisation Internationale de Normalisation a édicté des normes pour la fabrication industrielle en utilisant une série de normes établies par l'armée américaine pour la fabrication et la production de leur matériel. Nous connaissons ces normes sous le nom « ISO ».

Les documents ISO 9000 constituent un ensemble de normes relatives à la gestion de la qualité pour les industries de fabrication et de service et peuvent être appliqués dans beaucoup d'autres domaines (OMS, 2009)

I.3.4. Les tendances des résultats :

➤ Définition d'une tendance :

En statistique et mathématique c'est une notion correspondant à l'orientation constatée pour une série de données sur une certaine période.

➤ L'intérêt des tendances :

- Les graphes des tendances est un document inspecté par les autorités réglementaire locale (LNCPP) ainsi que lors des inspections interne des auditeurs du groupe GSK.
- Les tendances permettent de donner une image globale des résultats d'un paramètre donné à travers une longue période, cela permet d'établir des limites d'alerte et d'action sans que ces derniers ne chevauche les tendances c'est-à-dire que si on fixe une limite d'alerte sans connaître les tendances d'un paramètre donné on risque de se noyer dans des alertes régulières alors qu'en réalité c'est des fausses alerte.

➤ Définition d'une limite d'alerte :

C'est une valeur conforme mais inhabituel et loin des tendances d'un paramètre donné, c'est l'équivalent d'un symptôme précoce d'une maladie en santé humaine, l'atteinte de cette limite une seul fois parmi une vingtaine de testes successif ne nécessite aucune action mais elle doit être documenté, si deux limites d'alerte successif sont détecté cela est considéré comme une limite d'action.

Limites au-delà desquelles un système analytique doit être placé sous surveillance.

Les résultats peuvent être validés (sous conditions) (Daunizeau, 2014)

✓ Comment calculer une limite d'alerte :

Un tiers (1/3) de la valeur maximale si les tendances sont loin de cette valeur. Si les tendances s'approchent du un tiers (1/3) on passe à la valeur un demi (1/2) de la valeur maximale.

Remarque :

Il existe d'autres approches statistiques pour calculer les limites d'alertes se basant sur les lois normales et poissons.

➤ **Définition d'une limite d'action :**

C'est la valeur d'un paramètre donné dont l'atteinte nécessite des actions curatives pour corriger la situation sachant que c'est une valeur conforme mais inhabituel et s'approchant de la limite d'arrêt, exemple d'actions :

- Exécution d'un nettoyage supplémentaire de la zone touchée.
- Confirmer que la procédure de nettoyage à états respecter
- Confirmer que le personnel exécute la bonne procédure
- Identifier le micro-organisme impliqué

Si le résultat persiste pour un deuxième contrôle, des actions supplémentaires doivent être prise :

- Identifier l'origine du micro-organisme
- Détecter un éventuel non-respect des BPF
- Revoir la procédure de désinfection et de nettoyage
- Revoir les pratiques d'hygiène
- Vérifier le suivi des conditions de l'environnement (température, humidité, pression différentiel).

➤ **L'intérêt de mettre une limite d'action :**

Protéger le process d'atteindre une limite d'arrêt en exécutant des actions curatifs au bon moment.

✓ **Comment calculer une limite d'action :**

Deux tiers (2/3) de la valeur maximale du paramètre à contrôler.

➤ **Définition d'une limite d'arrêt :**

C'est la limite réglementaire locale ou internationale d'un paramètre donné, et dont l'atteinte nécessite un arrêt immédiat de la production et ouverture d'une enquête interne (Whipple, 2013)

Chapitre II : Matériel et méthodes

Notre stage pratique a été réalisé au niveau de laboratoire Glaxo Smithkline GSK Boudouaou, Boumerdes, durant la période de **20/03/2016** au **14/06/2016**, dont l'objectif principal est de contrôler et surveiller la conformité microbiologique et physico-chimique de l'eau purifiée et de l'eau potable selon les normes en vigueur.

- **Présentation de GSK :**

La présente étude a été réalisée dans le laboratoire de contrôle de la qualité de l'unité de production GSK à Boudouaou. Le groupe GSK est l'un des premiers producteurs au monde de produits pharmaceutiques, de vaccins et de produits de santé. Son activité de recherche, de production et de vente est répartie dans 120 pays dont l'Algérie.

Le laboratoire GSK situé à Boudouaou a été inauguré en mai **2005**. Son objectif est la fabrication des principaux antibiotiques tels que le Clamoxyl et l'Augmentin sous forme sèche (poudre pour suspension buvable et comprimés). L'unité GSK de boudouaou a démarré ses activités de production en **2006**. La gamme pharmaceutique produite et/ ou conditionnée comporte: Clamoxyl (gélule, comprimé et suspension buvable de 250 et 500 mg) et Augmentin (poudre pour nourrisson, enfants et adulte).

Le laboratoire de contrôle qualité de l'unité GSK –Boudouaou est présenté dans la figure (II.1) ci-dessous:

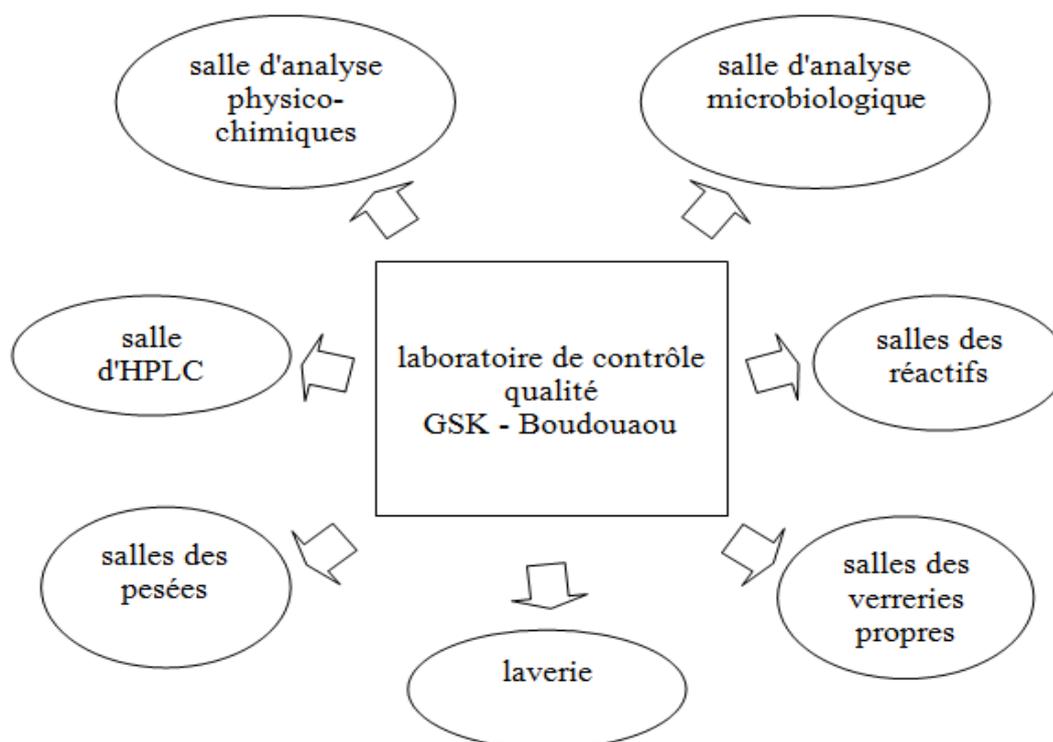


Figure II.1 : Schéma de présentation de GSK.

II.1. Matériel :

II.1.1. Matériel étudié :

- Eau potable
- Eau purifiée
- L'air

II.1.2. Les réactifs utilisés :

Les produits chimiques :

Tous les produits chimiques utilisés, sont de types analytiques.

Les produits les plus utilisés sont :

- Permanganate de potassium cristaux.
- Acide sulfurique
- Acide nitrique
- Réactifs au Thio acétamide
- Chlorures de potassium à 100 g/l

II.1.3. Points de prélèvements sélectionnés pour le contrôle de routine de l'eau potable et l'eau purifiée:

Les points de prélèvements sélectionnés pour le contrôle de l'eau potable et l'eau purifiée sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau II.1 : Description des points de prélèvement de l'eau potable et l'eau purifiée.

	Points de prélèvement	Description
L'eau potable	P1	Prélèvement de l'eau de la bêche : Point située après chloration.
	P2	Point situé à l'entrée de la station
	P10	Laverie production
	P14	Mélangeur production
	P11	Entrée usine eau de ville
	P12	Laverie laboratoire
L'eau purifiée	P6	Point située au niveau de la cuve de stockage
	P7	Laverie production (2 points de prélèvement)
	P8	Salle du mélangeur

Le schéma suivant présente les différents points de prélèvements de l'eau potable et l'eau purifiée répartis dans l'unité pharmaceutique GSK Boudouaou.

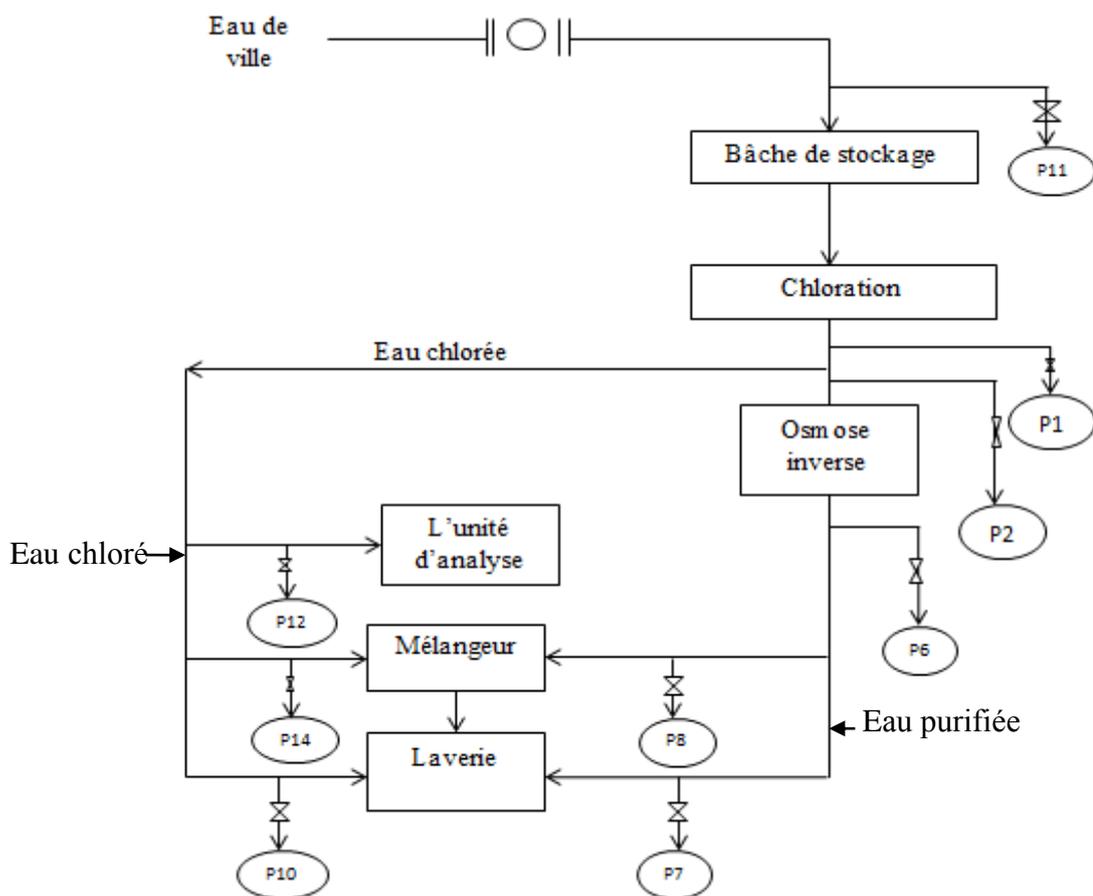


Figure II.2 : Schéma synaptique des points de prélèvement de l'eau potable et purifiée au niveau de laboratoire GSK Boudouaou.

II.1.4. purification de l'eau potable (l'eau de ville) :

L'eau est un excipient essentiel dans la formulation des médicaments, elle est largement utilisée comme solvant, ainsi que pour le nettoyage de l'outil de production.

La purification de l'eau de ville dans l'unité GSK est effectuée seulement pour le laboratoire antibiotique de l'unité.

II.1.4.1. Stationnement de l'eau et leur distribution dans le laboratoire GSK :

Le schéma suivant représente le stationnement de l'eau au niveau de l'unité GSK Boudouaou.

Notre étude durant les trois mois (mars, avril et mai) de l'année en cours est concerné seulement pour l'unité d'analyse de laboratoire antibiotique.

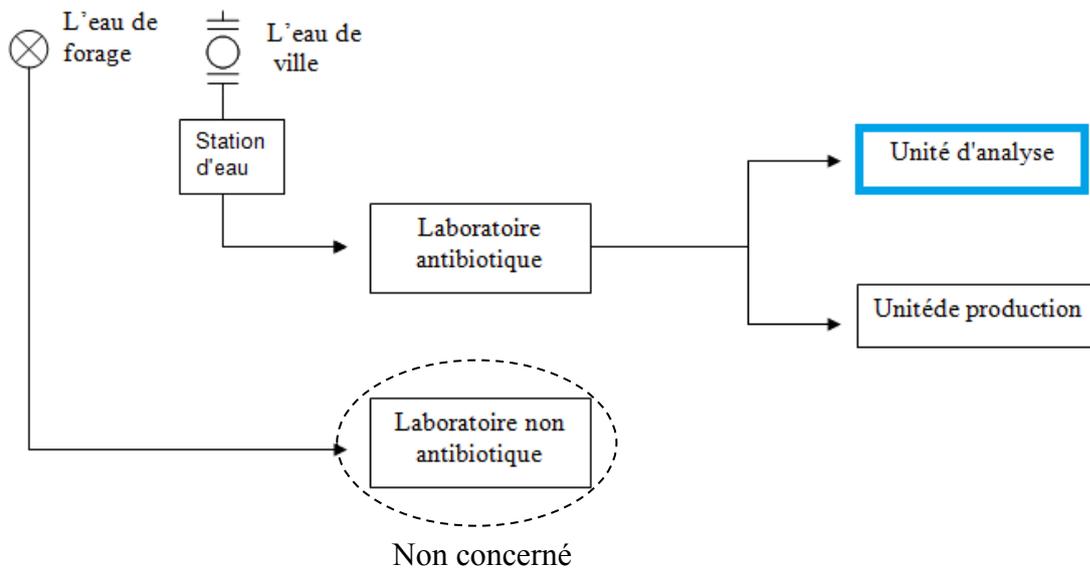


Figure II.3. Schéma synoptique de suivi d'eau au niveau de l'unité GSK Boudouaou.

II.1.4.2. traitement de l'eau :

L'eau de ville contient des matières en suspension, des produits organiques ou minéraux, et d'autres substances qu'il faut éliminer pour garantir une bonne qualité d'eau pour l'utilisation pharmaceutique.

Le schéma ci-dessous présente les différentes étapes du traitement de l'eau de ville au niveau de l'unité GSK Boudouaou.

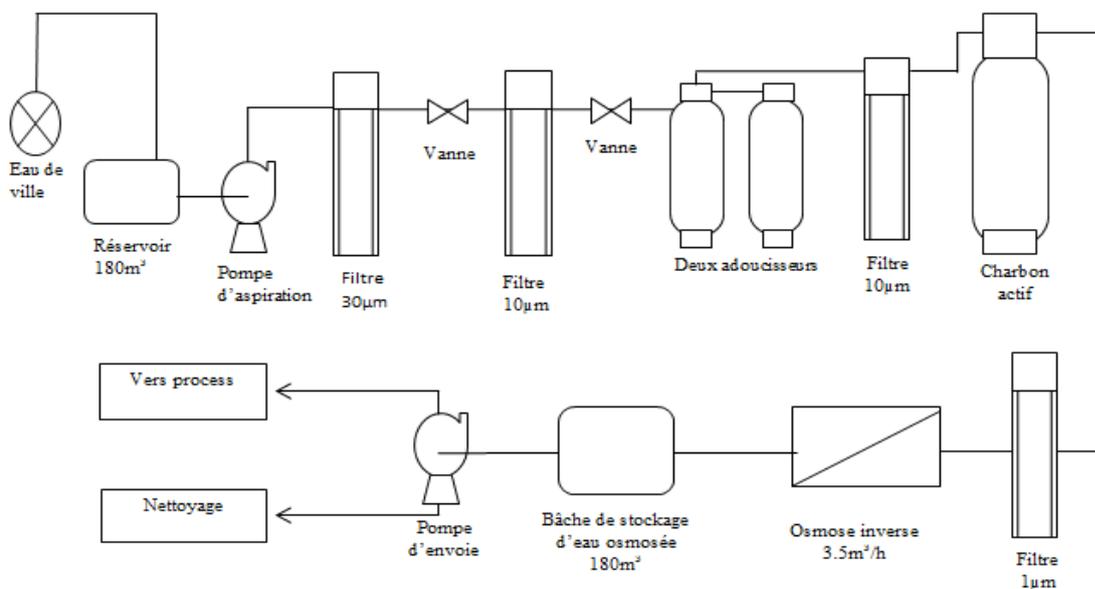


Figure II.4. Schéma synoptique de différentes étapes du traitement de l'eau potable (l'eau de ville) au niveau de l'unité GSK Boudouaou.

II.2. Méthodes :

II.2.1. Méthode de prélèvement :

1- Heure de prélèvement :

Les prélèvements doivent effectuer la matinée avant 10 heures de préférence pour permettre le lancement du contrôle dans la journée.

2- Matériel de prélèvement :

Flacon SCHOTT en verre blanc, capacité 1000 ml préalablement stérilisé, contenant si nécessaire (prélèvement de l'eau potable seulement) 0.25 ml d'une solution de thiosulfate de sodium à 0.01N (quantité suffisante pour neutralisé le chlore présent dans l'échantillon à analyser).

3- Mode de prélèvement :

- Mettre des gants (stériles en cas prélèvement microbiologique)
- Désinfecter au préalable l'embout de la canalisation.
- Nettoyer à l'aide d'alcool à 90°C de manière à décoller les souillures.
- Flamber si l'environnement et le matériel de la canalisation le permettre.
- Après la désinfection de l'embout de la canalisation
- Prendre le maximum de précaution pour éviter la contamination du point de prélèvement
- Ouvrir et fermer le robinet à fondit à plusieurs reprises pour éliminer les contaminations particulaire
- Laisser coller librement pendant une minute environ avant le prélèvement
- Effectuer le prélèvement en évitant de coller l'ouverture du flacon avec le robinet
- Le volume à prélever est de 1 litre
- Boucher ensuite le flacon de prélèvement
- Stocker le prélèvement à 2-8°C, si l'analyse n'est pas réaliser immédiatement

4- étiquetage des flacons de prélèvement :

Etiqueter convenablement les différents flacons de prélèvement en mentionnant :

- La date de prélèvement
- Le point de prélèvement
- La destinée : contrôle microbiologique ou physico-chimique
- Le visa du prélèvement.

5- Fréquences du prélèvement établie pour le contrôle de l'eau potable et purifiée :

Les fréquences de prélèvement établies pour le contrôle microbiologique et physico-chimique de l'eau potable et l'eau purifiée sont représentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau II.2 : Les fréquences de prélèvement établies pour le contrôle microbiologique et physico-chimique de l'eau potable et l'eau purifiée.

		Fréquence de prélèvement	
		Physico-chimique	Microbiologique
Eau potable en amont de la station d'eau purifiée	P1	Mensuelle	2fois / mois
	P2	Hebdomadaire	Hebdomadaire
Laverie	P10	Mensuelle	2fois / mois
Eau de ville	P11/ P12	Mensuelle	Mensuelle
Eau purifiée a la cuve de stockage	P6	Hebdomadaire	Hebdomadaire
Eau purifiée aux points d'utilisation	P7D	Mensuelle	2fois / mois
	P7G	Mensuelle	2fois / mois
	P8	Mensuelle	2fois / mois
Eau potable mélangeur	P14	(*)Hebdomadaire	2fois / mois

Nb : d'autres points peuvent être prélevé à la demande

(*) Nouveau point introduit à contrôler en fréquence hebdomadaire pour suivi tendance.

II.2.2. Méthode de contrôle :

II.2.2.1. Méthode de contrôle microbiologique:

L'analyse microbiologique des eaux permet d'apprécier le risque dû à des micro-organismes pathogènes (bactéries, champignons, protozoaires, virus), susceptibles d'être trouvés dans les eaux utilisées par l'homme, et de ce fait, de provoquer des maladies.

L'analyse microbiologique de l'eau potable et l'eau purifier est effectué par la technique de filtration sur membrane.

- **Technique de filtration sur membrane :**

1. Principe de la technique :

Un volume déterminé d'eau (potable ou purifiée) à analyser est filtrée sur une membrane poreuse 0.22 µm et les bactéries présentes sont retenues à la surface de la membrane.

Le filtre est transféré dans un milieu de culture dont les éléments nutritifs pénètrent à travers les pores pour nourrir les bactéries retenus qui se multiplient en colonies après incubation.

Le contrôle se fera aussitôt le prélèvement effectué.

En attente des résultats les échantillons peuvent être conservés dans le réfrigérateur entre 2-8°C.

2. Méthode de la technique :

Prendre aseptiquement à l'aide d'une pince stérile.

- La déposer à l'intérieur de l'entonnoir
- Verser la quantité d'eau à contrôler
- Après filtration déposer la membrane sur le milieu approprié
- Retourner la boîte
- Incuber

Remarque :

Le bout de la pince stérile ne doit pas être en contact avec une matière autre que la membrane stérile.

La figure ci-dessous présente les différentes parties du dispositif de filtration sur membrane :

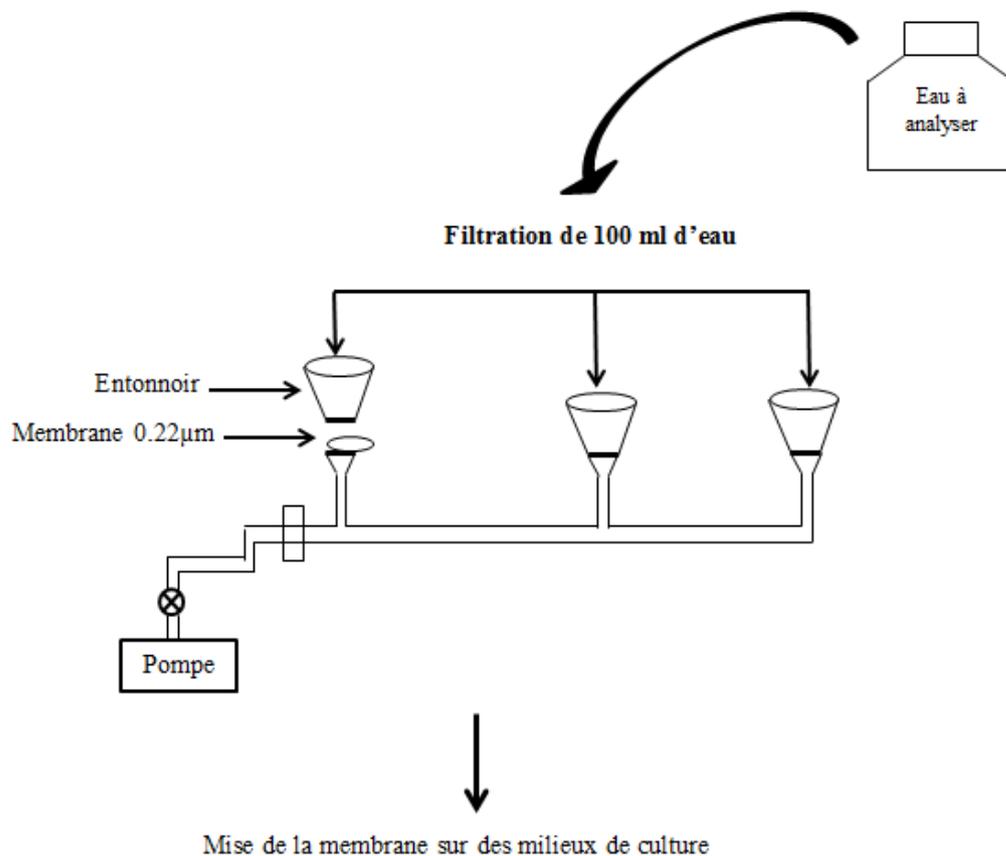


Figure II.5 : Les différentes parties du dispositif de filtration sur membrane

- Les germes recherchés et les milieux de culture utilisée dans la technique précédente (technique de filtration sur membrane) sont montrés dans le tableau suivant :

Tableau II.3 : Les germes recherchés et les milieux de culture utilisée dans le contrôle microbiologique de l'eau potable et purifiée.

	Les germes recherchés	T°C	Milieu de culture
Eau potable	Germes aérobies totaux	35°C	TSA
	streptocoques fécaux	35°C	Slanetz
	Coliformes totaux et coliformes fécaux	35°C 44°C	Mac conkey
Eau purifiée	aérobies viables totaux	35°C	R2A
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	35°C	CET
	Entérobactéries	35°C	Mac conkey
		44°C	

II.2.2.1.1. Méthode de contrôle microbiologique de l'eau potable:

L'eau potable est considérée comme la matière la plus communément utilisée en industrie pharmaceutique, sa composition est variables par sa qualité et ses impuretés, c'est la seul matière première pour laquelle le choix du fournisseur n'est pas possible, il est imposé par la collectivité d'où la nécessité d'un contrôle de la qualité de cette eau qui ne correspond pas forcément aux exigences de l'industrie pharmaceutique.

- **Méthodologie de contrôle :**
 - Le contrôle se fera aussitôt le prélèvement effectué
 - En attente des résultats les échantillons peuvent être conservés dans le réfrigérateur entre 2-8°C
 - Filtrer stérilement sur une membrane millipores (0.22µm, diamètre 55 mm) 100 ml d'eau à analyser
 - Placer la membrane sur une boîte de pétrie de diamètre 55 mm contenant le milieu approprié.
- Le contrôle du niveau de contamination bactérienne de l'eau potable subit :
 - ✓ Recherche et dénombrement des germes aérobies viables totaux.
 - ✓ Recherche de coliformes totaux et coliformes fécaux.

- ✓ Recherche des streptocoques fécaux.

1. Recherche et dénombrement des germes aérobies viables totaux :

- Milieu de culture trypticase soja agar TSA ou gélose PCA
- Filtrer 100 ml d'échantillon
- Incuber à 35°C à l'étuve pendant 3 à 5 jours
- Vérifier les boîtes après 24 heures
- Compter le nombre de colonies à la surface de la membrane
- Le résultat est exprimé en nombre de colonies/ml
- Si le nombre de colonies est supérieur à 300, effectuer une dilution.

❖ **Normes : ≤ 500 UFC /ml.**

2. Recherche de coliformes totaux et coliformes fécaux

- Utiliser 2 membranes
- Filtrer 100ml d'échantillon sur chaque membrane
- Déposer chaque membrane sur une gélose Mac conkey
- Incuber une boîte à 35-37°C pendant 48 heures pour les coliformes totaux et une boîte à 44°C pendant 48 heures pour les coliformes fécaux.

Si présence des colonies rouges, effectuer :

Un isolement sur gélose Mac conkey 24 heures à 35-37°C

-Une identification sur galerie Api

Remarque :

-Les colonies colibacilles donnent des colonies rouges

-Les salmonelles des colonies incolores.

❖ **Normes : absence dans 100 ml.**

3. Recherche des streptocoques fécaux :

- Filtrer 100ml d'échantillon sur une membrane
- Déposer la membrane sur une boîte de gélose milieu de slanetz
- Incuber à 35-37°C pendant 48 heures

- Noter le nombre de colonies rouges violacées avec ou sans auréole blanche.
- ❖ **Normes : absence dans 100 ml.**

II.2.2.1.2. Méthode de contrôle microbiologique de l'eau purifiée:

L'eau purifiée en vrac est conservée et distribuée dans des conditions visant à empêcher la croissance de micro-organisme et à éviter toute autre contamination.

- **Méthodologie de contrôle :**
 - Le contrôle se fera aussitôt le prélèvement effectué.
 - Filtrer stérilement sur une membrane millipore (0.22 μ , diamètre 55 mm) 100ml d'eau à analyser.
 - Placer la membrane sur une boîte de pétri de diamètre 55mm contenant le milieu approprié.
 - Port de gants stériles et de manchette lors du contrôle microbiologique est obligatoire.
- Le contrôle du niveau de contamination bactérienne de l'eau purifiée subit :
 - ✓ Recherche et dénombrement des germes aérobies viables totaux.
 - ✓ Rechercher des entérobactéries et les coliformes fécaux.
 - ✓ Recherche des *Pseudomonas*.

1. Numération de la flore totale : micro-organismes aérobies viables totaux :

- Milieu de culture : R2A
- Filtrer 100 ml d'échantillon
- Incuber à 30 à 35°C à l'étuve pendant 3 à 5 jours .vérifier les boites après 24 et 48 heures.
- Compter le nombre de colonies à la surface de la membrane.
- Le résultat est exprimé en nombre de colonies (UFC/ml).
- Si le nombre de colonies est supérieur à 300, effectuer des dilutions de 10 en 10 dans la solution tamponnée peptone stérile
- ❖ **Normes : \leq 100 UFC /ml.**

2. Recherche des Entérobactéries et les coliformes fécaux :

- Utiliser 2 membranes
- Filtrer 100 ml d'échantillon sur chaque membrane

- Déposer chaque membrane sur une gélose Mac conkey
- Incuber : une boîte à 35-37°C pendant 48 heures pour les entérobactéries ; et une boîte à 44°C pendant 48 heures pour les coliformes fécaux.
- Si présence de colonies rouge, effectuer :
 - Un isolement sur gélose Mac conkey et incubé 24 heures à 35-37°C
 - Une identification sur galerie Api.

Remarque :

Les colibacilles donnent des colonies rouges sur gélose Mac conkey

Les salmonelles des colonies translucides sur Mac conkey

- ❖ **Normes : absence dans 100ml.**

3. Recherche de *Pseudomonas aeruginosa* :

- Filtrer 100 ml d'échantillon sur une membrane
- Déposer sur une boîte de gélose milieu cétrimide
- Incuber à 35-37°C.
- Aucune croissance : absence de *Pseudomonas*

Si présence de germes bacilles gram négatif, effectuer le test à l'oxydase

Si oxydase + : on a deux procédés qu'on peut utiliser :

1. Repiquer sur milieu gélosé King A et B

- Les milieux sont répartis en tubes inclinés
- Incuber à 37°C pendant 4 jours
- Si présence d'un pigment bleu ou fluorescent (après lecture dans la chambre à UV à 254 nm) :
- Présence d'un *Pseudomonas*, il faut donc procéder à la confirmation.

- **Confirmation de la présence de *Pseudomonas***

A. Sur King A :

- Extraire le pigment pyocyanine par 0.5 ml de chloroforme

- Laisser agir quelques minutes :
- Si coloration bleue et virage au rouge après ajout de quelque gouttes d'un acide fort type acide chlorhydrique : présence de *Pseudomonas aeruginosa*

B. Sur King B :

- La pigmentation de la pyoverdine est examinée directement en mettant le tube à essai à essai sous une lampe UV.
- Si milieu fluorescent : présence de *Pseudomonas fluorescens*.

2. Effectuer une identification sur galerie API20 :

- API 20E est un système standardisé pour l'identification des Enterobacteriaceae
- API 20NE (C'est un système standardisé pour l'identification des bacilles à Gram négatif non enterobactéries)

❖ **Norme : absence dans 100ml.**

II.2.2.1.3.Méthode de contrôle microbiologique de l'air:

Le contrôle de la qualité microbiologique de l'air est effectué conformément aux exigences BPF et QMS pour prévenir tout risque de contamination bactérienne des locaux de production pouvant altérer la qualité du produit.

• Méthodologie de contrôle :

1. Milieu de culture utilisé : TSA : Trypticase Soy Agar (avec neutralisant si nécessaire).
2. Boîtes de pétries utilisées :

Pour le prélèvement de l'air : boîtes de pétrie de diamètre 90 mm à moitié remplies de gélose TSA.

1. Prélèvement de l'air :

Selon le planning de contrôle établie et transmis par la validation, le technicien microbiologie et après confirmation avec le service validation :

- Préparer les boîtes de pétrie nécessaire au prélèvement.

- Effectuer les prélèvements selon le planning établi à l'aide de l'aérobicollecteur. La quantité d'air à prélever pour chaque point est de 1 litre (1 M³) .Se référer à la procédure utilisation de l'aérobicollecteur pour l'utilisation du Mas-100.
- Les prélèvements doivent s'effectuer à proximité des bouches de soufflage et de reprise à 1m du sol.
- Une fois le prélèvement effectué, les boites de pétri sont scellés et transfères au laboratoire pour incubation.

Sur chaque boite de pétri il doit être indiqué:

- Date de prélèvement
- Atelier concerné
- Point de prélèvement
- Les boites sont incubées pendant 72 heures à 35 °C.

Remarque : les prélèvements sont effectués pour les ateliers en activité.

2. Méthode de dénombrement :

Le dénombrement se fait par un stylo compteur de colonies ou à l'aide d'un lecteur numérique

3. Contamination de l'air :

Comptage des unités formant colonie (UFC) par boite se fait par utilisation de tableau de correction statistique selon « Feller » pour la conversion des résultats en cas de prélèvement par MAS-100.

❖ **Normes : <500 UFC / m³.**

Remarque :

En cas de non-conformité une fiche évènement est initié selon procédure traitement des déviations et transmise au responsable assurance qualité pour investigation et CAPA.

4. Fréquences de contrôle :

- Au niveau de la production : le contrôle est trimestriel selon planning établit par la validation.

5. ESH (Environnement Santé Hygiène)

- Utilisation de masque, manchette et gants stérile lors du prélèvement pour éviter la contamination des échantillons.
- Eliminer les boîtes contaminées par décontamination à l'autoclave et procéder à leur évacuation selon SOP gestion des déchets.

II.2.2.2. Méthode de contrôle physico-chimique:

L'analyse physico-chimique dans les eaux permet d'estimer le risque dû à des substances physico-chimique (sels minéraux, métaux lourds, sulfate, phosphate...), qui peuvent conduire à des graves problèmes de santé.

Les méthodes de contrôle des paramètres physico-chimiques de l'eau potable et purifiée sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau II.4 : les méthodes de contrôle de paramètre physico-chimique de l'eau potable et purifiée utilisée.

Paramètre	Méthode
pH	Potentiométrique (pH mètre)
Conductimètre	Potentiométrique (conductimètre)
Nitrates	Test nitrate
Nitrite	Test nitrite
Ammonium	Test ammonium
Sulfate	Test sulfate
Chlorure	Test chlorure
Fer	Test fer

II.2.2.2.1. Méthode de contrôle physico-chimique de l'eau potable:

1. Détermination du potentiel d'Hydrogène (pH) :

Le contrôle du potentiel d'Hydrogène (pH) assure une bonne clarification et désinfection au cours des traitements des eaux.

Pour que la désinfection par le chlore soit efficace le pH doit de préférence être inférieur à 8.0.

- **Principe de contrôle :**

Remplir un bécher de 100 ml avec l'échantillon d'eau à analyser en plongeant l'électrode et en éliminant les bulles d'air.

✓ La valeur de ph est lue directement sur le pH-mètre.

❖ Normes : 6,5 à 8,5.

2. Conductivité :

Elle dépend de la concentration en sels dissous conducteurs, sa mesure donne donc une idée de la salinité de l'eau.

- **Principe de contrôle :**

Remplir un bécher de 100 ml avec l'échantillon d'eau à analyser en plongeant l'électrode et en éliminant les bulles d'air.

✓ La valeur de conductivité en $\mu\text{S}/\text{cm}$ est lue directement sur le conductimètre.

❖ Normes : $\leq 2800 \mu\text{S}/\text{cm}$.

3. Fer, phosphate, nitrate, nitrite, chlorure, ammonium et sulfate :

Les méthodes de chaque paramètre physico-chimique de l'eau potable et l'eau purifiée sont présentés dans le tableau (II.4) suivant:

Tableau II.5 : Présentation de la méthode et la norme de chaque paramètre physico-chimique.

Méthode	Paramètre	Norme
Test Fer	Fer	< 0.3 mg/l
Test Phosphate	Phosphate	< 0.5 mg/l
Test Nitrites	Nitrites	< 0.1 mg/l
Test Ammonium	Ammonium	< 0.5 mg/l
Test Nitrates	Nitrates	< 50 mg/l
Test Sulfate	Sulfate	< 200 mg/l
Test Chlorure	Chlorure	< 500 mg/l

NB : Pour l'ensemble des tests réalisés à l'aide de Kits, se reporter à la méthodologie décrite par le Fournisseur.

4. Résidu à l'évaporation :

Le résidu à l'évaporation est un paramètre signifié la masse totale des sels minéraux contenant dans l'eau.

- **Principe de contrôle :**

Evaporer sur une plaque chauffante à siccité 100 ml d'eau à analyser et dessécher à l'étuve à 100-105°C pendant 1 heure (placer le bécher dans un dessiccateur pendant 10 min pour prendre la température ambiante) la masse du résidu doit être compris entre 100 à 2000 mg/l.

Verrerie utilisée : bécher et éprouvette graduée bien nettoyés, rincés avec l'eau purifiée et séchés à l'étuve.

Le bécher est manipulé avec des pinces à chaud.

Attention : ne pas manipuler directement avec les doigts.

❖ **Norme : ≤ 2000 mg/l.**

II.2.2.2.Méthode de contrôle physico-chimique de l'eau purifiée:

1. Nitrate :

Dans un tube à essai placé dans l'eau glacée, introduisez 5 ml d'eau purifiée, 0.4 ml d'une solution de chlorure de potassium à 100 g/l et 0.1 ml de solution de diphénylamine, puis goutte à goutte en agitant, 5 ml d'acide sulfurique exempt d'azote. Placez le tube au bain-marie à 50°C. Si après 15 min, il apparaît d'une coloration bleue, elle n'est pas plus intense que celle d'un témoin préparé simultanément et dans les mêmes conditions avec un mélange de 4.5 ml d'eau exempt de nitrate et de 0.5 ml de solution à 2 ppm de nitrate (NO₃).

❖ **Norme ≤ 0.2 ppm.**

2. Substances oxydables :

Chauffez à ébullition pendant 5 min un mélange de 100 ml d'eau purifiée, de 10 ml d'acide sulfurique dilué et de 0,1 ml de permanganate de potassium 0.02 M. observez la coloration.

❖ **Norme : la solution reste légèrement colorée en rose.**

3. Métaux lourds :

Les métaux lourds sont des polluants engendrés par l'activité humaine qui ont un fort impact toxicologique.

• Principe de contrôle :

A 200 ml d'eau purifiée, ajoutez 0.15 ml d'acide nitrique 0.1 M et chauffez au bain-marie dans une capsule de verre jusqu'à réduction du volume à 20 ml. 12 ml de la solution concentrée satisfait à l'essai limite A des métaux lourds (0.1 ppm). préparez le témoin avec la solution à 1 ppm de plomb (Pb).

❖ **Norme ≤ 0.1 ppm.**

4. Conductivité :

Rincez la cellule de mesure de conductivité à plusieurs reprises avec l'eau purifiée. Plongez la cellule de mesure dans l'échantillon d'eau purifiée

Une fois que le conductimètre se stabilise, lire la valeur de la température et de la conductivité de l'échantillon d'eau purifiée (sans compensation de température).

L'eau purifiée en vrac satisfait aux exigences si la conductivité à la température enregistrée n'est pas supérieure à la valeur indiquée dans le tableau ci-dessous :

Tableau II.6: les valeurs de la température (C°) correspond aux valeurs de la conductivité ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$) préconisé par la pharmacopée européenne.

Température °C	Conductivité $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$
0	2.4
10	3.6
20	4.3
25	5.1
30	5.4
40	6.5

Pour les températures ne figurant pas le tableau, calculer la conductivité maximale admise par interpolation entre les valeurs immédiatement inférieures et supérieures du tableau selon la formule ci-dessous :

$$c = \frac{C_i + (C_s - C_i) \cdot (T_e - T_i)}{(T_s - T_i)}$$

C_i : conductivité dont la température immédiatement inférieur du tableau par rapport à la température mesurée de l'échantillon.

C_s : conductivité dont la température immédiatement supérieur du tableau par rapport à la température mesurée de l'échantillon.

T_e : température de l'échantillon au moment de la mesure de conductivité.

T_i : température immédiate inférieure du tableau par rapport à la température de l'échantillon.

T_s : température immédiate supérieure du tableau par rapport à la température de l'échantillon.

Exemple :

La conductivité mesurée de l'eau purifiée est : $1.52 \mu\text{S}/\text{cm}$ à 23.6°C

La conductivité maximale admise est calculée selon la formule ci-dessous :

$$C = \frac{4.3 + (5.1 - 4.3) \cdot (23.6 - 20)}{25 - 20}$$

$$= 4.876 \mu\text{S/cm}$$

❖ Normes : A 20°C la valeur de conductivité maximale est 4.3 µs/cm.

A la température de l'échantillon d'eau purifiée, la valeur de la conductivité maximale admise est celle calculée par la formule ci-dessus.

III. Résultats et discussion

III.1. Contrôle microbiologique

III.1.1. Contrôle microbiologique de l'eau potable:

III.1.1.1. Dénombrement des germes aérobies totaux :

Les résultats expérimentaux de l'analyse bactériologique (germes aérobies totaux) de l'eau potable effectuée aux différents points de prélèvement (voir matériel et méthode page 3) dans la période mars avril et mai de l'année 2016 sont présentés dans le tableau III.1 suivant:

Tableau III.1 : les valeurs moyennes par mois du contrôle bactériologique des germes test (germes aérobies totaux) effectuée dans la période mars, avril et mai et dans différentes points des prélèvements.

Germe	germes aérobies totaux UFC/ml					
Norme	≤ 500 UFC/ml					
Mois	P1	P2	P10	P11	P12	P14
Mars	1	1	1			1
Avril	1	1	1	1	1	1
Mai	1	1	1	1	1	1

Il apparaît par les résultats obtenues que :

- ✓ La moyenne de dénombrement des germes aérobies totaux de l'eau potable est 1 UFC/ml dans tous les points des prélèvements dont elle est conforme à la norme (≤ 500 UFC/ml).

III.1.1.2. Dénombrement des coliformes fécaux, coliformes totaux et streptocoques fécaux

Les résultats expérimentaux de l'analyse bactériologique (coliformes fécaux, coliformes totaux et streptocoques fécaux) de l'eau potable effectuée aux différents points de prélèvement dans la période mars, avril et mai de l'année 2016 sont présentés dans le tableau III.2 suivant:

Tableau III.2 : les valeurs moyennes par mois de contrôle bactériologique des germes test (coliformes fécaux, coliformes totaux et streptocoques fécaux) de l'eau potable effectuée dans la période mars, avril et mai et dans différentes points des prélèvements.

Germe	coliformes fécaux, coliformes totaux, et streptocoques fécaux					
Norme	absence dans 100 ml					
mois	P1	P2	P10	P11	P12	P14
Mars	0	0	0	0	0	0
Avril	0	0	0	0	0	0
Mai	0	0	0	0	0	0

Il apparait à partir des résultats obtenues que:

- ✓ Les germes test de potabilité de l'eau qui sont : les coliformes fécaux, coliformes totaux, et streptocoques fécaux sont absentes au niveau de tous les points de prélèvement effectué pendant les trois mois de contrôle mars, avril et mai. Donc ce paramètre bactériologique est conforme à la norme guide.

III.1.2. Contrôle microbiologique de l'eau purifiée:

III.1.2.1. Dénombrement des germes aérobies totaux :

Les résultats expérimentaux de l'analyse bactériologique (germes aérobies totaux) de l'eau purifiée effectuée aux différents points de prélèvement dans la période mars, avril et mai de l'année 2016 sont présentés dans le tableau III.3 suivant:

Tableau III.3 : les valeurs moyennes par mois des contrôles bactériologiques des germes test (germes aérobies totaux) de l'eau purifiée effectuée dans la période mars, avril et mai.

Germe	germes aérobies totaux			
Norme	absence dans 100 ml			
mois	P6	P7D	P7G	P8
Mars	0	0	0	2
Avril	0	0	0	2
Mai	0	0	0	1

Il apparait par les résultats obtenues que :

- ✓ La moyenne de dénombrement des germes aérobies totaux de l'eau purifiée est 1 UFC/ml dans tous les points des prélèvements sauf au niveau du point de prélèvement **P8** la moyenne varié pendant les deux mois mars, avril et mai restant toujours dans la norme (≤ 100 UFC/ml).

III.1.2.2. Dénombrement des *Pseudomonas Aeruginosa* et les Entérobactéries :

Les résultats expérimentaux de l'analyse bactériologique (*Pseudomonas Aeruginosa* et les Entérobactéries) de l'eau purifiée effectuée aux différents points de prélèvement dans la période mars, avril et mai de l'année 2016 sont présentés dans le tableau III.3 suivant:

Tableau III.4 : les valeurs moyenne par mois de contrôle bactériologique des germes test (*Pseudomonas Aeruginosa* et les Entérobactéries) de l'eau purifiée effectuée dans la période mars, avril et mai.

Germe	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , et les Entérobactéries			
Norme	absence			
mois	P6	P7D	P7G	P8
Mars	0	0	0	0
Avril	0	0	0	0
Mai	0	0	0	0

A partir des résultats obtenus on constaté que :

- ✓ Les germes contrôlés de l'eau purifiées qui sont : les *Pseudomonas Aeruginosa* et les Entérobactéries sont absentes au niveau de tous les points de prélèvement effectué pendant les trois mois de contrôle mars, avril et mai.

III.2. Contrôle physico-chimique:

III.2.1. Contrôle physico-chimique de l'eau potable:

III.2.1.1. Potentiel d'Hydrogène (pH) :

Les moyennes des résultats de contrôle physico-chimique de Potentiel d'Hydrogène (pH) de l'eau potable durant les trois mois d'étude mars, avril et mai de l'année 2016 sont présentées dans le tableau III.5 suivant:

Tableau III.6. Les moyennes par mois des résultats de contrôle physico-chimique de pH de l'eau potable durant les trois mois d'étude mars, avril et mai dans différents points de prélèvement.

Norme	pH					
	6,5 à 8,5					
Mois	P1	P2	P10	P11	P12	P14
Mars	6,7	6,95	6,8	7,1	6,8	7
Avril	6,7	6,83	6,9	7	6,9	6,95
Mai	7,1	6,76	7	6,9	6,8	6,8

Le tableau montre que :

- ✓ Pendant les trois mois d'étude mars, avril et mai Les valeurs de pH varient entre 6,7 et 7,1 cela indique que ces valeurs sont conformes à la norme (6,5 à 8,5).

III.2.1.2. Conductivité :

Les moyennes des résultats de contrôle physico-chimique de la conductivité de l'eau potable durant les trois mois d'étude mars, avril et mai de l'année 2016 sont présentées dans le tableau III.5 suivant:

Tableau III.5. Les moyennes par mois des résultats de contrôle physico-chimique de la conductivité de l'eau potable durant les trois mois d'étude mars, avril et mai dans différentes points de prélèvement.

normes	conductivité $\mu\text{S/cm}$					
	$\leq 2800 \mu\text{S/cm}$					
mois	P1	P2	P10	P11	P12	P14
Mars	489	479	492	1599	1623	479
Avril	486	483,33	489	1498	1438	483
Mai	478	484,66	491	1523	1508	480

Il apparait à partir des résultats obtenues que:

- ✓ Les valeurs moyennes de la conductivité de l'eau potable pendant les trois mois sont variés entre 478 $\mu\text{S/cm}$ et 1623 $\mu\text{S/cm}$, donc ces valeurs sont conformes à la norme ($\leq 2800 \mu\text{S/cm}$).
- ✓ Les valeurs moyennes de la conductivité au niveau des points P11 et P12 sont élevés par rapport aux autres points de prélèvement car ils sont les points des sources (ils n'ont pas encore subit le traitement).

III.2.1.3. Résidu à l'évaporation :

Les résultats expérimentaux de l'analyse physico-chimique du Résidu à l'évaporation de l'eau potable effectuée aux différents points de prélèvement durant les trois mois d'étude mars, avril et mai de l'année 2016 sont présentés dans le tableau III.6 suivant:

Tableau III.6: les moyennes des résultats de contrôle du résidus à l'évaporation de l'eau potable (moyenne par mois) durant les mois mars, avril et mai de l'année 2016.

Norme	Résidu à l'évaporation					
	≤ 2000 mg/l					
Mois	P1	P2	P10	P11	P12	P14
Mars	130.8	91.05	109.9	110.6	46.5	47.3
Avril	58	121.1	42.9	446	43.6	106.65
Mai	34.6	29.1	41.2	37.3	37.6	32.8

On remarque à partir de ce tableau que:

- ✓ La masse des résidus à l'évaporation est compris entre la valeur minimale 32,8 mg/l et la valeur maximale 446 mg/l, donc toutes en restant dans la norme qui est ≤ 2000 mg/l.

III.2.1.4. Chlorure :

Les valeurs moyennes des résultats de contrôle physico-chimique du chlorure de l'eau potable durant les trois mois d'étude mars, avril et mai de l'année 2016 sont présentées dans le tableau III.7 suivant:

Tableau III.7: les moyennes des résultats de contrôle du chlorure de l'eau potable durant les mois mars, avril et mai de l'année 2016.

Norme	Chlorure					
	< 500 mg/l					
Mois	P1	P2	P10	P11	P12	P14
Mars	50	50	50	150	150	50
Avril	50	50	50	150	150	50
Mai	50	50	50	150	150	50

D'après ces résultats on remarque que :

- ✓ Les valeurs moyennes du chlorure de l'eau potable contrôlé sont comprises entre 0 mg/l et 150 mg/l dans tous les points de prélèvement donc on peut dire que ces valeurs sont conformes à la norme qui est < 500 mg/l.

- ✓ la concentration du chlorure au niveau de point de prélèvement **P11** et **P12** est de 150 mg/l est élevé par rapport aux autres points de prélèvement car ces deux points de prélèvement (P11 et P12) sont des points de source mais elle reste toujours dans la norme.

III.2.1.5. Sulfate:

Ils n'ont pas fait le contrôle concernant ce paramètre pendant les trois mois d'étude.

III.2.1.6. Fer, nitrates, nitrites et ammonium :

Les valeurs moyennes des résultats expérimentaux de l'analyse physico-chimique du fer, des nitrates, nitrites et ammonium de l'eau potable effectuée aux différents points de prélèvement durant les trois mois d'étude (mars, avril et mai) de l'année en cours sont résumés dans le tableau III.8 suivant:

Tableau III.8: les moyennes des résultats de contrôle du Fer, nitrates, nitrites et ammonium de l'eau potable durant les mois de mars, avril et mai de l'année 2016.

Mois	Fer, nitrates, nitrites et ammonium					
	P1	P2	P10	P11	P12	P14
Mars	0	0	0	0	0	0
Avril	0	0	0	0	0	0
Mai	0	0	0	0	0	0

Il apparait a partir de ce tableau que :

- ✓ Les résultats de tous les paramètres de contrôle physico-chimique de l'eau potable concernant le fer, les nitrates, les nitrites et l'ammonium sont nul pendant les trois mois de contrôle mars, avril et mai ceci qui répond aux normes prescrites.

III.2.2. Contrôle physico-chimique de l'eau purifiée:

III.2.2.1. Conductivité:

Les moyennes des résultats de contrôle physico-chimique de la conductivité de l'eau purifiée durant les trois mois d'étude mars, avril et mai de l'année 2016 sont présentées dans le tableau III.9 suivant:

Tableau III.9. Les moyennes par mois des résultats de contrôle physico-chimique de la conductivité de l'eau purifiée durant les trois mois d'étude mars, avril et mai dans différents points de prélèvement.

	conductivité $\mu\text{S/cm}$			
normes	$\leq 4,3 \mu\text{S/cm}$ à 20°C			
mois	P6	P7D	P7G	P8
Mars	3,06			
Avril	3	3,2	3,1	3
Mai	3,13	3,1	3	3

Il apparait a partir des résultats obtenues que:

- ✓ Les valeurs moyennes de la conductivité de l'eau purifiée pendant les trois mois mars, avril et mai sont variés entre 3 $\mu\text{S/cm}$ et 3,2 $\mu\text{S/cm}$, donc ces valeurs sont conformes a la norme ($\leq 4,3 \mu\text{S/cm}$) préconisée par la pharmacopée européenne 8^{ème} Edition.

III.2.2.2. Nitrates, substances oxydables et métaux lourds:

les valeurs moyennes des résultats expérimentaux de l'analyse physico-chimique de Nitrates, substances oxydables et métaux lourds de l'eau purifiée effectuée aux différentes points de prélèvement durant les trois mois d'étude mars, avril et mai de l'année 2016 sont résumés dans le tableau III.10 suivant:

Tableau III.10: les moyennes des résultats de contrôle du Nitrates, substances oxydables et métaux lourds de l'eau purifiée durant les mois de mars, avril et mai de l'année 2016.

paramètre	Nitrate, substances oxydables et métaux lourds			
norme	Absence dans 100 ml			
mois	P6	P7D	P7G	P8
Mars	0	0	0	0
Avril	0	0	0	0
Mai	0	0	0	0

Il apparait a partir de ce tableau que :

- ✓ les résultats des paramètres de contrôle physico-chimique de l'eau purifiée concernant le Nitrates, les substances oxydables et les métaux lourds sont nul pendant les trois mois de contrôle mars, avril et mai donc ces résultats sont conformes aux normes établis pour chaque paramètre.

III.3. Etude des tendances:

III.3.1. Contrôle microbiologique :

III.3.1. Contrôle microbiologique de l'eau potable 2015 :

III.3.1.1. Dénombrement des germes aérobies totaux :

Les résultats expérimentaux de l'analyse bactériologique (germes aérobies totaux) de l'eau potable effectuée aux différents points de prélèvement (voir matériel et méthode) pendant l'année 2015 sont présentés dans le tableau III.11 suivant:

Tableau III.11 : les valeurs moyennes par mois des contrôles bactériologiques des germes test (germes aérobies totaux) de l'eau potable durant l'année 2015.

Paramètre	germes aérobies totaux UFC/ml					
Norme	≤ 500 UFC/ml					
Mois	P1	P2	P10	P11	P12	P14
Janvier	1	1	1	1	1	2
Février	1	1	1	1	1	1
Mars	1	1	1	1	1	1
Avril	1	1	1	1	1	1
Mai	1	1	1	1	1	1
Juin	1	1	1	1	1	1
Juillet	1	1	1	1	1	1
Aout	1	1	1	1	1	1
Septembre	1	1	1	1	1	1
Octobre	1	1	1	1	1	1
Novembre	1	1	1	1	1	2
Décembre	1	1	1	1	1	1
Moyenne des valeurs des trois mois sélectionnés	1	1	1	1	1	1
Moyenne annuelle	1	1	1	1	1	1

D'après le tableau on remarque que :

- ✓ La moyenne de dénombrement des germes aérobies totaux de l'eau potable de l'année 2015 est comprise entre 1 UFC/ml et 2 UFC/ml toutes en restant dans la norme (≤ 500 UFC/ml).
- ✓ La moyenne des résultats du point de prélèvement P14 est élevée par rapport aux autres points mais elle est toujours dans la norme.
- ✓ Les résultats de ce contrôle durant les mois mars, avril et mai de l'année 2015 sont identiques à celle de l'année 2016.
- ✓ Ce résultat indique l'absence de la contamination microbienne dans nos échantillons d'eau potable analysée.

III.3.1.2. Dénombrement des coliformes fécaux, coliformes totaux et streptocoques fécaux:

Les résultats expérimentaux de l'analyse bactériologique (coliformes fécaux, coliformes totaux et streptocoques fécaux) de l'eau potable effectuée aux différents points de prélèvement pendant l'année 2015 sont présentés dans le tableau III.12 suivant:

Tableau III.12 : les valeurs moyenne par mois des contrôles bactériologiques des germes test (coliformes fécaux, coliformes totaux et streptocoques fécaux) de l'eau potable durant l'année 2015.

Paramètre	coliformes fécaux, coliformes totaux et streptocoques fécaux					
	absence					
Mois	P1	P2	P10	P11	P12	P14
Janvier	0	0	0	0	0	0
Février	0	0	0	0	0	0
Mars	0	0	0	0	0	0
Avril	0	0	0	0	0	0
Mai	0	0	0	0	0	0
Juin		0	0	0	0	0
Juillet	0	0	0	0	0	0
Aout	0	0	0	0	0	0
Septembre	0	0	0	0	0	0
Octobre	0	0	0	0	0	0
Novembre	0	0	0	0	0	0
Décembre	0	0	0	0	0	0
Moyenne des valeurs des trois mois sélectionnés	0	0	0	0	0	0
Moyenne annuelle	0	0	0	0	0	0

Il apparait à partir des résultats obtenues que:

- ✓ Les germes test de potabilité de l'eau qui sont : les coliformes fécaux, coliformes totaux, et streptocoques fécaux au niveau de tous les points de prélèvement effectué pendant l'année 2015 sont nul.
- ✓ Ces résultats de l'année 2015 sont identiques à celles de l'année 2016 concernant les trois mois mars, avril et mai sachant qu'elles restent toujours dans les normes.
- ✓ Donc l'absence de ces germes pathogènes indique l'absence d'une contamination microbienne dans tous les échantillons d'eau potable analysée.

III.3.2. Contrôle microbiologique de l'eau purifiée 2015

III.3.2.1. Dénombrement des germes aérobies totaux :

Les résultats expérimentaux de l'analyse bactériologique (germes aérobies totaux) de l'eau purifiée effectuée aux différents points de prélèvement durant l'année 2015 sont présentés dans le tableau III.13 suivant:

Tableau III.13 : les valeurs moyennes par mois de contrôle bactériologique des germes test (germes aérobies totaux) de l'eau purifiée effectuée pendant l'année 2015.

paramètre	germes aérobies totaux UFC/ml			
	≤ 100 UFC/ml			
Mois	P6	P7D	P7G	P8
Janvier	1	1	1	1
Février	1	1	1	1
Mars	1	1	1	3
Avril	1	1	1	1
Mai	1	1	1	3
Juin	1	1	1	2
Juillet	1	1	1	2
Aout	1	1	1	2
Septembre	1	1	1	2
Octobre	1	1	1	1
Novembre	1	1	1	1
Décembre	1	1	1	1
Moyenne des valeurs des trois mois sélectionnées	1	1	1	2
Moyenne annuelle	1	1	1	2

D'après le tableau on remarque que :

- ✓ La moyenne de dénombrement des germes aérobies totaux de l'eau purifiée de l'année 2015 est comprise entre 1 UFC/ml et 3 UFC/ml toutes en restant dans la norme préconisée par la pharmacopée européenne qui est : ≤ 100 UFC/ml.
- ✓ La moyenne des résultats du point de prélèvement P8 est élevée par rapport aux autres points mais elle est toujours dans les normes.
- ✓ Les résultats de ce contrôle durant les mois mars, avril et mai de l'année 2015 sont identiques à celle de l'année 2016.

III.3.2.2. Dénombrement des *Pseudomonas Aeruginosa* et les Entérobactéries:

Les résultats des tests microbiologiques de l'eau purifiée concernant les *Pseudomonas Aeruginosa* et les Entérobactéries réalisée durant l'année 2015 sont exprimées dans le tableau III.14 suivant:

Tableau III.14 : les valeurs moyenne par mois de contrôle bactériologique des germes test (*Pseudomonas Aeruginosa* et les Entérobactéries) de l'eau purifiée effectuée pendant l'année 2015.

Paramètre	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , et les Entérobactéries			
	absence dans 100 ml			
Mois	P6	P7D	P7G	P8
Janvier	0	0	0	0
Février	0	0	0	0
Mars	0	0	0	0
Avril	0	0	0	0
Mai	0	0	0	0
Juin	0	0	0	0
Juillet	0	0	0	0
Aout	0	0	0	0
Septembre	0	0	0	0
Octobre	0	0	0	0
Novembre	0	0	0	0
Décembre	0	0	0	0
Moyenne des valeurs des trois mois sélectionnées	0	0	0	0
Moyenne annuelle	0	0	0	0

A partir des résultats obtenus on constate que :

- ✓ Les germes contrôlés de l'eau purifiées qui sont : les *Pseudomonas Aeruginosa* et les Entérobactéries sont nul au niveau de tous les points de prélèvement effectuée durant l'année 2015 donc ils ont dans les normes.
- ✓ Les résultats de ce contrôle durant les mois mars, avril et mai de l'année 2015 sont identiques à celle de l'année 2016 dont ces germes sont absents durant les deux années 2015 et 2016.
- ✓ L'absence de ces germes pathogènes indique l'absence d'une contamination microbienne dans tous les échantillons d'eau purifiée analysée.

III.3.3. Contrôle microbiologique de l'air :

Les résultats expérimentaux de l'analyse bactériologique de l'air effectuée aux différents ateliers de production de l'unité GSK durant l'année 2015 sont présentés dans le tableau III.15 suivant:

Tableau III.15 : Les valeurs des résultats du contrôle bactériologique de l'air effectué pendant l'année 2015.

Date	Mélangé	Lavage	Séchage	Compression	Metal detect	Répartition sirop	sachet	Blister	Pesée
22/03/2015	10	20	10	0	10	40	10	10	20
22/03/2015	10	0	10	0	10	10	0	0	10
14/05/2015	10	60	60	1	30	10	10	10	20
14/05/2015	20	140	80	10	10	70	50	0	10
22/06/2015	10	50	40	30	20	20	30	20	10
22/06/2015	20	20	20	2	10	30	20	20	1
27/07/2015	1	43	14	42	12	20	6	13	3
27/07/2015	1	32	6	36	9	28	2	7	2
05/09/2015	50	40	30	10	30	20	70	90	30
05/09/2015	10	20	50	20	90	100	40	80	10
17/12/2015	5	18	9	8	9	17	18	14	12
17/12/2015	3	13	5	2	4	8	15	6	9

Il apparait à partir de ces résultats obtenues que:

- ✓ Le nombre des germes trouvées dans les échantillons de l'air contrôlés au niveau de tous les ateliers de production est compris entre 0 UFC/m³ et 140 UFC/m³ donc il est conforme à la norme guide établie qui est : <500 UFC / m³.

III.3.2. Contrôle physico-chimique :

III.3.1. Contrôle physico-chimique de l'eau potable 2015:

III.3.1.1. Potentiel d'Hydrogène (pH) :

Les moyennes des résultats de contrôle physico-chimique de potentiel d'Hydrogène (pH) de l'eau potable durant l'année 2015 sont présentées dans le tableau III.16 suivant:

Tableau III.16. Les moyennes par mois des résultats de contrôle physico-chimique de pH de l'eau potable durant l'année 2015 dans différents points de prélèvement.

Potentiel d'hydrogène (pH)						
Norme	pH 6,5 à 8,5					
Mois	P1	P2	P10	P11	P12	P14
Janvier	7,5	7,45	7,6	7	7	7,4
Février	6,8	6,95	6,9	6,7	7,2	6,95
Mars	7,1	7,08	7,1	7	6,9	7,17
Avril	7	7,1	7,1	6,8	7,3	7,1
Mai	7,1	7,02	6,9	6,9	6,9	7,1
Juin	7	7,1	7	6,8	6,8	7,2
Juillet	7	7,04	7,1	7	6,9	7,13
Aout	6,9	6,95	6,9	6,9	7,2	6,93
Septembre	7	6,88	6,9	6,8	7	6,93
Octobre	6,7	6,92	6,8	6,8	7,1	6,85
Novembre	7	6,92	6,9	6,8	7	6,9
Décembre	6,7	6,8	6,8	6,8	6,9	6,9
Moyenne des valeurs des trois mois sélectionnées	7,06	7,06	7,03	6,9	7,03	7,12
Moyenne annuelle	6,96	7	6,99	6,85	7,013	7,031

A partir des résultats obtenus on constate que :

- ✓ Les valeurs moyenne de ces résultats de contrôle sont comprises entre 6,7 et 7,5 cela indique que ces valeurs sont conformes à la norme (6,5 à 8,5).
- ✓ Ces valeurs de pH dans la période mars, avril et mai de l'année 2015 sont presque identique a celles dans l'année 2016 dont elles restent toujours dans la norme.

III.3.1.2. Conductivité :

Les moyennes des résultats de contrôle physico-chimique de la conductivité de l'eau potable durant l'année 2015 sont présentées dans le tableau III.17 suivant:

Tableau III.17. Les moyennes par mois des résultats de contrôle physico-chimique de la conductivité de l'eau potable durant l'année 2015 dans différents points de prélèvement.

Conductivité $\mu\text{S}/\text{cm}$						
Norme	Eau potable					
	$\leq 2800 \mu\text{S}/\text{cm}$					
Date	P1	P2	P10	P11	P12	P14
Janvier	550	520	570	1700	1730	565
Février	440	464	475	1540	500	540
Mars	430	434	430	1620	1680	323,3
Avril	460	404	455	1720	480	457,5
Mai	490	479	490	1650	1700	467,5
Juin	512	507	512	1500	1700	520
Juillet	550	485	540	1700	1800	530
Aout	474	499	475	1689	1701	519,7
Septembre	487	495	488,5	1717	1704	484
Octobre	477	484	481	1701	1723	472,5
Novembre	481	482	474	1685	1703	432,5
Décembre	478	483	472	1673	1691	484,5
Moyenne des valeurs des trois mois sélectionnées	460	439	458	1663	1287	416
Moyenne annuelle	486	478	489	1658	1503	485

D'après ces résultats on remarque que:

- ✓ Les valeurs moyennes de la conductivité de l'eau potable pendant les trois mois sont variés entre $430 \mu\text{S}/\text{cm}$ et $1700 \mu\text{S}/\text{cm}$, donc ces valeurs sont conformes à la norme ($\leq 2800 \mu\text{S}/\text{cm}$).
- ✓ Les valeurs moyennes de la conductivité au niveau des points **P11** et **P12** sont élevés par rapport aux autres points de prélèvement car ils sont les points des sources (ils n'ont pas encore subit le traitement).
- ✓ Ces résultats de ces paramètres durant cette année 2015 sont presque identiques à celles durant l'année 2016 (concernant les mois mars, avril et mai).

III.3.1.3. Résidu à l'évaporation :

Les résultats expérimentaux de l'analyse physico-chimique du Résidu à l'évaporation de l'eau potable effectuée aux différents points de prélèvement durant l'année 2015 sont présentés dans le tableau III.18 suivant:

Tableau III.18: les moyennes des résultats de contrôle des résidus à l'évaporation de l'eau potable (moyenne par mois) durant l'année 2015

Résidu à l'évaporation 2015						
Normes	≤ 2000 mg/l					
Mois	P1	P2	P10	P11	P12	P14
Janvier	32, 3	27,62	32,6	102,7	124,7	34
Février	28, 3	25,4	29	126,6	23,5	27,05
Mars	27, 3	17,62	20,5	53,7	116,2	21,15
Avril	27, 8	103	25,5	138	17,2	129,9
Mai	26, 5	25,12	26,7	118,8	114,7	27,35
Juin	22, 6	28,77	29,4	120,4	142,9	27,5
Juillet	199, 6	22,62	26,8	109,4	277,5	15,8
Aout	22, 0	24,75	27	109	27	25,33
Septembre	23, 5	30,2	24	86	56	30,66
Octobre	22, 5	27,57	114,1	113,9	21,8	26,75
Novembre	23, 1	30,87	110,5	113,3	22,2	26,3
Décembre	16, 7	87,3	19,5	15,2	20	52,75
Moyenne des valeurs des trois mois sélectionnées	27.2	48.58	24.23	103.5	80.30	36.82
Moyenne annuelle	39.35	37.57	40.46	83.33	82.7	59.46

Il apparait à partir de ce tableau que:

- ✓ La masse des résidus à l'évaporation est compris entre la valeur minimale de 22,5 mg/l et la valeur maximale de 277,5 mg/l, donc toutes en restant dans la norme qui est ≤ 2000 mg/l.

III.3.1.4. Chlorure :

Les valeurs moyennes des résultats de contrôle physico-chimique du chlorure de l'eau potable durant l'année 2015 sont présentées dans le tableau III.19 suivant:

Tableau III.19: Les moyennes des résultats de contrôle du chlorure de l'eau potable durant l'année 2015.

chlorure 2015						
Norme	< 500 mg/l					
Date	P1	P2	P10	P11	P12	P14
Janvier	40, 0	40	40	75	75	40
Février	40, 0	40	40	75	40	40
Mars	40, 0	40	40	40	40	40
Avril	40, 0		40	40	40	40
Mai	75, 0	85	75	75	75	75
Juin	150, 0	112,5	150	150	150	150
Juillet	150, 0	98	75	150	150	100
Aout	75, 0	75	75	150	150	75
Septembre	75, 0	75	75	150	150	75
Octobre	0, 0	56,25	0	0	0	37,5
Novembre	0, 0	50	0	0	0	37,5
Décembre	75, 0	75	75	150	150	75
Moyenne des valeurs des trois mois sélectionnées	51.66	62.22	51.66	51.66	51.66	51.66
Moyenne annuelle	63.33	59.75	50.83	87.91	85	65.41

D'après ces résultats on remarque que :

- ✓ Les valeurs de chlore contrôlé sont comprises entre 0 mg/l et 150 mg/l donc on peut dire que ces valeurs sont conformes à la norme la qui sont < 500 mg/l.

III.3.1.5. Sulfate :

Les valeurs moyennes des résultats de contrôle physico-chimique du sulfate de l'eau potable durant l'année 2016 sont présentées dans le tableau III.20 suivant:

Tableau III.20: Les moyennes des résultats de contrôle du sulfate de l'eau potable durant l'année 2015.

Sulfate 2015						
Norme	< 200 mg/l					
Date	P1	P2	P10	P11	P12	P14
Janvier	50, 0	25	25	25	25	37,5
Février	140, 0	132,5				140
Mars	140, 0	102,5	110	140	140	110
Avril	110, 0	130	95	110	125	100
Mai	110, 0	38,75	80	140	110	95
Juin	110, 0	125	110	110	110	110
Juillet	110, 0	132,5	110	140	140	125
Aout	140, 0	110	110	140	140	110
Septembre	110, 0	87,5	80	140	80	95
Octobre	80, 0	92	80	110	140	80
Novembre	140, 0	110	140	140	140	125
Décembre	140, 0	104	80	110	140	100

A partir de ce tableau on remarque que :

- ✓ Les valeurs de sulfate contrôlé sont répartis dans l'intervalle [25 mg/l ; 140 mg/l] cela indique que ces valeurs sont conforme à la norme < 200 mg/l.

III.3.1.6. Fer, nitrates, nitrites et ammonium :

Les valeurs moyennes des résultats expérimentaux de l'analyse physico-chimique de Fer, nitrates, nitrites et ammonium de l'eau potable effectuée aux différents points de prélèvement durant l'année 2015 sont résumés dans le tableau III.21 suivant:

Tableau III.21: Les moyennes des résultats de contrôle du Fer, nitrates, nitrites et de l'ammonium de l'eau potable durant l'année 2015.

Mois	Fer, nitrates, nitrites et ammonium					
	P1	P2	P10	P11	P12	P14
Janvier	0	0	0	0	0	0
Février	0	0	0	0	0	0
Mars	0	0	0	0	0	0
Avril	0	0	0	0	0	0
Mai	0	0	0	0	0	0
Juin	0	0	0	0	0	0
Juillet	0	0	0	0	0	0
Aout	0	0	0	0	0	0
Septembre	0	0	0	0	0	0
Octobre	0	0	0	0	0	0
Novembre	0	0	0	0	0	0
Décembre	0	0	0	0	0	0
Moyenne des valeurs des trois mois sélectionnées	0	0	0	0	0	0
Moyenne annuelle	0	0	0	0	0	0

Le tableau montre que:

- ✓ Tous ces paramètres : fer, nitrates, nitrites, et l'ammonium dans les différents points de prélèvements, donc ils sont conformes aux normes.
- ✓ Les résultats de ces paramètres durant l'année 2015 sont identiques à celles de l'année 2016 (concernant les mois mars, avril et mai).

III.3.2. Contrôle physico-chimique de l'eau purifiée 2015 :

III.3.2.1. Conductivité:

Les moyennes des résultats de contrôle physico-chimique de la conductivité de l'eau purifiée durant l'année 2015 sont présentées dans le tableau III.22 suivant :

Tableau III.22. Les moyennes par mois des résultats de contrôle physico-chimique de la conductivité de l'eau purifiée durant l'année 2015 dans différents points de prélèvement

Conductivité $\mu\text{S}/\text{cm}$				
	Eau purifiée			
Norme	$\leq 4,3$ à 20°C			
Date	P6	P7D	P7G	P8
Janvier	3,3	3,2	3,2	3,2
Février	3,3	3,2	3,2	3,2
Mars	2,94	3,2	3,2	3,2
Avril	2,92	3,05	3,05	3,05
Mai	2,72	3,07	2,92	3,15
Juin	3,15	3,45	3,2	3,5
Juillet	3,2	3,56	3,56	3,56
Aout	2,77	2,87	2,87	3,25
Septembre	3,06	3	3,02	2,94
Octobre	3,0	2,97	3,1	3,07
Novembre	2,95	2,87	3,07	3,02
Décembre	2,96	2,88	2,96	3,1
Moyenne des valeurs des trois mois sélectionnées	2.86	3.10	3.05	3.13
Moyenne annuelle	3.02	2.87	3.11	3.18

D'après ces résultats de contrôle physico-chimique de la conductivité on remarque que :

- ✓ La conductivité de l'eau purifiée varie entre 2.72 $\mu\text{S}/\text{cm}$ et 3.56 $\mu\text{S}/\text{cm}$ pendant l'année 2015 pour tous les points de prélèvement donc elle respecte la norme de la pharmacopée européenne qui est $\leq 4,3$ $\mu\text{S}/\text{cm}$.
- ✓ Ces valeurs sont très proches à celles de l'année 2016 pendant les trois mois sélectionnées (mars, avril et mai).

III.3.2.2. Nitrates, substances oxydables et métaux lourds:

Les valeurs moyennes des résultats expérimentaux de l'analyse physico-chimique de nitrates, substances oxydables et métaux lourds de l'eau purifiée effectuée aux différents points de prélèvement durant l'année 2015 sont résumés dans le tableau III.23 suivant :

Tableau III.23: les moyennes des résultats de contrôle du Nitrates, substances oxydables et métaux lourds de l'eau purifiée durant l'année 2015.

	Nitrates, substances oxydables et métaux lourds			
Norme	absence			
Mois	P6	P7D	P7G	P8
Janvier	0	0	0	0
Février	0	0	0	0
Mars	0	0	0	0
Avril	0	0	0	0
Mai	0	0	0	0
Juin	0	0	0	0
Juillet	0	0	0	0
Aout	0	0	0	0
Septembre	0	0	0	0
Octobre	0	0	0	0
Novembre	0	0	0	0
Décembre	0	0	0	0

Il apparait a partir de ce tableau que :

- ✓ Les résultats des paramètres de contrôle physico-chimique de l'eau purifiée concernant les nitrates, les substances oxydables et les métaux lourds sont nul pendant cette année 2015 donc ces résultats sont conformes aux normes établis pour chaque paramètre.
- ✓ Concernant les trois mois sélectionnées (mars, avril et mai) les valeurs de ces paramètres pendant cette année sont les mêmes et conformes aux normes.

III.4. Etablissement d'une limite d'alerte et d'action (contrôle microbiologique) :

- **La règle la limite d'alerte :**

La règle est définie comme étant le tiers (1/3) de la valeur maximale si les tendances sont loin de la valeur enregistrée. Si les tendances s'approchent du un tiers (1/3) on passe à la valeur un demi (1/2) de la valeur maximale.

- **La règle de la limite d'action :**

Deux tiers (2/3) de la valeur maximale du paramètre à contrôlé.

- on peut dire que deux valeurs de la limite d'alerte = une limite d'action

III.4.1. la limite d'alerte et d'action des germes aérobies totaux de l'eau potable 2016

Sachant que la valeur enregistrée est 2 UFC/ml, elle est loin de la valeur maximale 500 UFC/ml :

- La limite d'alerte sera fixée à : $1/3 \times 500 = 167$ UFC/ml.
- La limite d'action = $2/3 \times 500 = 333$ UFC/ml.

III.4.2. la limite d'alerte et d'action des germes aérobies totaux de l'eau purifiée 2016

Sachant que la valeur enregistrée est 3 UFC/ml qui est loin de la valeur maximale 100 UFC/ml :

- La limite d'alerte sera fixée à : $1/3 \times 100 = 33$ UFC/ml.
- La limite d'action = $2/3 \times 100 = 67$ UFC/ml.

Discussion générale :

Tous les résultats des paramètres microbiologiques et physico-chimiques de l'eau potable testés pendant la période d'étude récente (mars, avril et mai de l'année 2016) et l'année 2015 ont été conformes aux normes, cela indique que l'eau potable distribué par l'organisme concerné (Algérienne des eaux ADE) satisfait aux norme d'eau potable destinée à la consommation humaine, cette qualité aussi confirme que les canalisations d'acheminement de cette eau vers l'usine est en bonne état ainsi que la bache d'eau servant aux stockage de l'eau potable est sous contrôle avec des nettoyages et désinfections régulières .

Les résultats de contrôle microbiologiques et physico-chimiques de l'eau purifiée sont conformes aux normes prescrites par la pharmacopée européenne 8^{ème} édition, cela est le résultat d'une bonne qualité d'eau potable de départ, ainsi qu'une boucle de purification robuste est efficace, et surveillé par des contrôles réguliers et soumis à un programme de maintenance préventif plus un plan d'intervention en cas panne ou de défaillance .

La qualité microbiologique de l'air était conforme aux normes internes du groupe GSK durant toute l'année 2015, cela est dû à un système de filtration est efficace, avec un changement régulier des filtres plus une qualification annuel de ce système réalisé par un organisme externe habilité. A cela s'ajoute un autre élément qui contribue à garder une bonne qualité d'air, c'est le respect des flux à l'intérieur des ateliers de fabrication, plus le maintien des différences de pression entre les salles selon un plan prédéfini.

Conclusion :

Sur l'étude bibliographique on constate que le domaine pharmaceutique est bien structuré, documenté, et règlementé.

Durant notre stage au niveau de laboratoire Glaxo Smith Kline (GSK) Boudouaou, Boumerdes, nous avons effectué le contrôle microbiologique et physico-chimique de l'eau purifiée, l'eau potable et l'air selon les normes préconisées dans la pharmacopée européenne ainsi que les exigences interne de la société GSK.

Nous avons remarqués à travers notre stage que le respect des pratique d'hygiène et une bonne application des règles de bonnes pratique de fabrication par un personnel qualifié, formé et informé et respectant les consignes de sécurité sont des éléments fondamentaux de l'industrie pharmaceutique.

Selon l'étude de tendances effectuées, nous avons remarqué que le contrôle microbiologique de l'eau potable et l'eau purifiée est conforme par rapport aux germes aérobies totaux, des Pseudomonas, et des coliformes fécaux et totaux. Le comptage des particules viable dans l'air était aussi conforme aux normes durant la période étudiée

Le contrôle des paramètres physico-chimique de l'eau potable et purifiée (la conductivité, pH, nitrates, nitrites, métaux lourds et le fer) indique la conformité de ses derniers.

Nous avons constaté après tout contrôle effectué ainsi que l'étude de tendances que l'eau potable, purifiée et l'air utilisé dans l'industrie pharmaceutique sont de bonne qualité microbiologique et physico-chimique, conformément aux normes de la Pharmacopée Européenne 8^{ème} édition. Et nous avons établis des limites d'alerte et d'actions pour la microbiologie afin de garantir un système d'alarme efficace.

Le travail de suivi en ligne de certains paramètres physico-chimiques permet d'améliorer le temps nécessaire à l'obtention des résultats.

Liste bibliographique :

Baude, C. 2014. Bonne pratique de fabrication. Edition DFAS, Paris. P : 17, 18

Boudier, Y. 2014. Qualification d'un système de production et distribution d'eau pour préparation injectables. Toulouse, page 23, 32, 42, 53 , 54, 55

Daunizeau, A. 2014. Accréditation-contrôle de qualité de la norme à la pratique. IBS, Paris, page 20.

Florentin, A. 2011. Thèse pour obtenir le grade de doctorat, construction d'outils nécessaire au suivi et à la maîtrise de la qualité de l'air dans un établissement de santé. France.

Hammoumi, N. 2014. Thèse le système qualité pharmaceutique. Alger, page 7.

Journal officiel de la république. la dernière révision est publiée dans le journal N°75 daté du 20 décembre 2009.

Laboratoire. Pages 15, 16.

Lapierre S, Massicatte L. 2002. Qualité de l'eau de laboratoire. Québec, Canada, pages 2, 3, 7.

Le Hir, A. 2001. Abrégé de pharmacie galénique. 8ème édition, Masson, Paris. 381p.

OMS. Organisation Mondiale de la Santé. 2004. Directives qualité pour l'eau de boisson – 3ème édition, vol 1, GENEVE.

OMS. Organisation Mondiale de la santé. 2009. Système de Gestion de la qualité au

Pharmacopée européenne 8ème édition, page 2289.

Sadhipour, F. Eau pour l'usage pharmaceutique. Edition EPGL, Genève, pages 1, 2.

Thornton, R. 2001. Conformité des eaux pharmaceutique aux exigences pharmacopées internationales. Edition METTLER TOLEDO, Etats Unit, page 3.

Whipple, A. 2013. Environmental Monitoring of Non-Sterile Manufacturing Facilities.

Liste des annexes :

Annexe I : Préparation des solutions pour les analyses physico-chimiques :

I.1/ Substances oxydables :

A/- Acide sulfurique dilué :

- ✓ Teneur : 98 g/L de H₂SO₄.

A 60ml d'eau R, ajoutez 5.5 ml d'acide sulfurique R. laissez refroidir et complétez à 100 ml avec le même solvant.

- ✓ Dosage : Dans une fiole à bouchon rodé contenant 30 ml d'eau R, introduisez 10,0 ml d'acide sulfurique dilué. Titrer par l'eau R .l'hydroxyde de sodium 1M en présence de 0,1 ml de solution de rouge de méthyle R.

1 ml d'hydroxyde de sodium 1 M correspond à 49,04 mg de H₂SO₄.

B/- Permanganate de potassium (0.02)

Dissolvez 3.2 g de permanganate de potassium R dans de l'eau R et complétez à 1000,0 ml avec le même solvant. Chauffez la solution au bain-marie pendant 1h.laissez refroidir et filtrez sur un filtre de verre fritté.

C/-Chlorure :

- Acide nitrique dilué :

- ✓ Teneur : environ 125 g/l.
- ✓ Dosage : Prélever 20 g d'acide nitrique R.et complétez a 100 ml avec de l'eau R.

- Solution de diphénylamine :

Solution à 1g/l dans d'acide sulfurique R.

Conservation : à l'abri de la lumière.

- Solution à 100 ppm de nitrate (NO₃).

Dissolvez dans de l'eau R une quantité de nitrate de potassium R correspond à 0.815 g de KNO₃ et complétez à 500,0 ml avec le même solvant ; diluez au 1/10 avec de l'eau R immédiatement avant l'emploi.

- Solution à 10 ppm de nitrate (NO₃).

Diluez la solution à 100 ppm de nitrate (NO₃) R au 1/10 avec de l'eau R immédiatement avant l'emploi.

- **Solution à 2 ppm de nitrate (NO₃).**

Diluez la solution à 10 ppm de nitrate (NO₃) R au 1/5 avec de l'eau R immédiatement avant l'emploi.

- **Solution de nitrate d'argent R2**

Solution à 17 g/l

D/ Métaux lourds au maximum 0.1 ppm :

- **Nitrique (acide) 1M :**

Dissolvez 96.6 g d'acide nitrique R dans de l'eau R compléter à 1000.0 ml avec le même solvant.

- **Solution à 0.1 pour cent de plomb (Pb) :**

Dissolvez dans de l'eau R une quantité de nitrate de plomb R correspondant à 0.400 g de Pb(NO₃)₂ et complétez à 250.0 ml avec le même solvant.

- **Solution à 100 ppm de plomb (Pb) :**

Diluez la solution à 0.1 pour cent de plomb (Pb) R au 1/10 avec de l'eau R immédiatement avant l'emploi.

- **Solution à 10 ppm de plomb :**

Diluez la solution à 100 ppm de plomb (Pb) R au 1/10 avec de l'eau R immédiatement avant l'emploi.

- **Solution à 1 ppm de plomb (Pb) :**

Diluez la solution à 10 ppm de plomb (Pb) R au 1/10 avec de l'eau R immédiatement avant l'emploi.

- **Solution tampon pH 3,5 :**

Dissolvez 25.0 g d'acétate d'ammonium R dans 25 ml d'eau R et ajoutez 38,0 ml d'acide chlorhydrique R1. ajustez le PH, si nécessaire, avec de l'acide chlorhydrique dilué R ou de l'ammoniaque diluée R1 et complétez à 100,0 ml avec de l'eau R.

- **Réactifs au Thio acétamide :**

A 0.2 ml de solution de Thio acétamide R, ajoutez 1 ml d'un mélange de 5 ml d'eau R, de 15 ml d'hydroxyde de sodium 1M et de 20 ml de glycérol à 85 pour cent R. chauffez dans un bain-marie pendant 20 préparez extemporanément.

E/ Nitrate

- Chlorures de potassium à 100 g/l :

Une pastille de 2 mm d'épaisseur préparée à partir de la substance préalablement desséchée à 250°C pendant 1h.

Annexe II : les tests colorimétriques de contrôle physico-chimique :

Méthode	Paramètre
Test Fer	Fer
Test Phosphate	Phosphate
Test Nitrites	Nitrites
Test Ammonium	Ammonium
Test Nitrates	Nitrates
Test Sulfate	Sulfate
Test Chlorure	Chlorure

Pour l'ensemble des tests réalisés à l'aide de Kits, se reporter à la méthodologie décrite par le Fournisseur.

L'unité GSK (Glaxo Smith Kline) utilise les Kits de fournisseur Merck.

Principe de kits :

Dans les tests de titrage, l'échantillon est titré jusqu'au changement de couleur. Le nombre de gouttes consommées jusqu'au point de virage ou la valeur sur l'échelle graduée d'une pipette correspond à la concentration du paramètre testé. En cas de dosages colorimétriques, les réactifs sont ajoutés à l'échantillon, ce qui provoque une réaction colorée. En attribuant, la couleur à une valeur sur une échelle de référence, la concentration correspondante peut être lue.

Annexe III : Les milieux de cultures utilisés dans le contrôle microbiologique :

A/Milieu gélosé de Mac Conkey :

Hydrolysate pancréatique de gélatine.....	17,0 g
Peptones de viande et de caséine.....	3,0 g
Lactose monohydraté.....	10,0 g
Chlorure de sodium	5,0 g
Sels biliaires.....	1,5 g
Gélose.....	13,5 g
Rouge neutre.....	30,0 mg
Violet cristallisé.....	1 mg
Eau purifiée	1000 mL

pH 7,1 ± 0,2 à 25 °C

B/ Milieu gélosé-cétrimide :

Hydrolysate pancréatique de gélatine.....	20,0 g
Chlorure de magnésium.....	1,4 g
Sulfate dipotassique.....	10,0 g
Cétrimide.....	0,3 g
Gélose.....	13,6 g
Eau purifiée.....	1000 mL
Glycérol.....	10,0 mL

pH 7,2 ± 0,2 à 25 °C

C/Milieu de R2A Agar :

-Extrait de levure	0.5 g
-Peptone protéose.....	0.5 g
-Hydrolysate de caséine.....	0.5 g
-Glucose.....	0.5 g
-Amidon.....	0.5 g
-Pyruvate de sodium.....	0.3 g
-Phosphate dipotassique.....	0.3 g
-Sulfate de magnésium anhydre.....	0.024 g
-Gélose.....	15.0 g
-Eau purifiée.....	1000ml

pH 7.2± 0,2 à 25 °C

D/ TSA :

- Tryptone	15,0g
-Peptone papainique de soja.....	5,0g
-Chlorure de sodium.....	5,0 g
agar bactériologique	15,0 g

pH 7,3 ± 0,2 à 25 °C

E/Slanetz :

- Tryptose	20,0 g
- Extrait autolytique de levure.....	5,0 g
- Glucose.....	2,0 g
- Phosphate dipotassique.....	4,0 g
- Azide de sodium	0,4 g
- Chlorure de 2, 3, 5 triphényltétrazolium	0,1 g
- Agar agar bactériologique.....	10,0 g

pH 7,2 ± 0,2 à 25°C

Annexe VI :Tableau de Filler :

R	Pr	r	Pr	r	Pr	r	Pr	r	Pr	r	Pr	r	Pr	r	Pr
1	1	51	54	101	116	151	189	201	279	251	394	301	557	351	836
2	2	52	56	102	118	152	191	202	281	252	397	302	561	352	844
3	3	53	57	103	119	153	193	203	283	253	400	303	565	353	853
4	4	54	58	104	120	154	194	204	285	254	402	304	569	354	861
5	5	55	59	105	122	155	196	205	287	255	405	305	573	355	870
6	6	56	60	106	123	156	197	206	289	256	408	306	578	356	879
7	7	57	61	107	124	157	199	207	291	257	411	307	582	357	888
8	8	58	63	108	126	158	201	208	293	258	413	308	586	358	897
9	9	59	64	109	127	159	202	209	295	259	416	309	591	359	907
10	10	60	65	110	128	160	204	210	297	260	419	310	595	360	917
11	11	61	66	111	130	161	206	211	299	261	422	311	599	361	927
12	12	62	67	112	131	162	207	212	301	262	425	312	604	362	937
13	13	63	68	113	133	163	209	213	304	263	428	313	608	363	947
14	14	64	70	114	134	164	211	214	306	264	431	314	613	364	958
15	15	65	71	115	135	165	212	215	308	265	433	315	618	365	969
16	16	66	72	116	137	166	214	216	310	266	436	316	622	366	981
17	17	67	73	117	138	167	216	217	312	267	439	317	627	367	992
18	18	68	74	118	140	168	218	218	314	268	442	318	632	368	1005
19	19	69	76	119	141	169	219	219	317	269	445	319	637	369	1017
20	20	70	77	120	142	170	221	220	319	270	449	320	642	370	1030
21	21	71	78	121	144	171	223	221	321	271	452	321	647	371	1043
22	22	72	79	122	145	172	224	222	323	272	455	322	652	372	1057
23	23	73	80	123	147	173	226	223	325	273	458	323	657	373	1071
24	24	74	82	124	148	174	228	224	328	274	461	324	662	374	1086
25	25	75	83	125	150	175	230	225	330	275	464	325	667	375	1102
26	26	76	84	126	151	176	232	226	332	276	467	326	673	376	1118
27	27	77	85	127	153	177	233	227	335	277	471	327	678	377	1134
28	28	78	87	128	154	178	235	228	337	278	474	328	684	378	1152
29	29	79	88	129	156	179	237	229	339	279	477	329	689	379	1170
30	31	80	89	130	157	180	239	230	342	280	480	330	695	380	1189
31	32	81	90	131	158	181	241	231	344	281	484	331	701	381	1209
32	33	82	92	132	160	182	242	232	346	282	487	332	706	382	1230
33	34	83	93	133	161	183	244	233	349	283	491	333	712	383	1252
34	35	84	94	134	163	184	246	234	351	284	494	334	718	384	1276
35	37	85	95	135	164	185	248	235	353	285	497	335	724	385	1301
36	38	86	97	136	166	186	250	236	356	286	501	336	730	386	1327
37	39	87	98	137	167	187	252	237	358	287	504	337	737	387	1356
38	40	88	99	138	169	188	254	238	361	288	508	338	743	388	1387
39	41	89	101	139	171	189	255	239	363	289	511	339	749	389	1420
40	42	90	102	140	172	190	257	240	366	290	515	340	756	390	1456
41	43	91	103	141	174	191	259	241	368	291	519	341	763	391	1496
42	44	92	104	142	175	192	261	242	371	292	522	342	769	392	1541
43	45	93	106	143	177	193	263	243	373	293	526	343	776	393	1591
44	47	94	107	144	178	194	265	244	376	294	530	344	783	394	1648
45	48	95	108	145	180	195	267	245	378	295	534	345	791	395	1715
46	49	96	110	146	181	196	269	246	381	296	537	346	798	396	1795
47	50	97	111	147	183	197	271	247	384	297	541	347	805	397	1885
48	51	98	112	148	185	198	273	248	386	298	545	348	813	398	2028
49	52	99	114	149	186	199	275	249	389	299	549	349	820	399	2228
50	53	100	115	150	188	200	277	250	391	300	553	350	828	400	2628

Résumé en français :

La qualification d'un système de production et de distribution d'eau à usage pharmaceutique permet de s'assurer que cette eau mise à disposition est conformes aux exigences réglementaire défini par des bonnes pratique de fabrication (BPF) et la pharmacopée européenne.

Dans le cadre de contrôle de qualité de l'eau potable, l'eau purifiée et l'air dans l'industrie pharmaceutique, nous avons effectué des analyses physico-chimiques et bactériologiques dans différentes points de prélèvements au niveau de laboratoire d'analyse de Glaxo Smith Kline (GSK).

Les tendances des résultats de contrôle physicochimique et bactériologique de l'eau potable, l'eau purifiée et l'air ont révélé que tous les échantillons analysés sont conformes par rapport aux normes guide établie.

Mot clé : l'eau potable, l'eau purifiée, l'air, contrôle physico-chimique, contrôle bactériologique, tendance.

Absrat :

The qualification of a system of production and distribution of water for pharmaceutical use ensures that water provision is consistent with the regulatory requirements set by good manufacturing practice (GMP) and the European Pharmacopoeia.

In the quality control framework for safe drinking water, purified water and air in the pharmaceutical industry, we carried out physico-chemical and bacteriological analyzes in various sampling points in the analytical laboratory level Glaxo Smith Kline (GSK).

Trends in physicochemical and bacteriological monitoring results of drinking water, purified water and air revealed that all the samples analyzed are consistent relative to established standards guide.

Key words: drinking water, purified water, air, physical and chemical control, biological control, trend.

المخلص

إن تأهيل نظام الإنتاج وتوزيع المياه للاستخدام الصيدلاني يضمن توفير مياه تتفق مع المتطلبات التنظيمية التي وضعتها ممارسة التصنيع الجديد ودستور الأدوية الأوروبي.

في إطار مراقبة الجودة للمياه الصالحة للشرب والمياه النقية والهواء في صناعة الأدوية، نفذنا تحاليل

فيزيائية وكيميائية وبكتريولوجية في مختلف نقاط أخذ العينات على مستوى المختبر التحليلي جلاكسو سميث كلاين

كشفت الاتجاهات في رصد النتائج الفيزيائية والبكتريولوجية لمياه الشرب، المياه النقية والهواء أن جميع العينات التي تم تحليلها تتفق مع دليل

المعايير المعمول بها.

كلمة المفتاح : مياه الشرب، المياه النقية، الهواء، التحاليل الفيزيائية والكيميائية، التحليل البيولوجي، الاتجاه