

*République Algérienne Démocratique et Populaire*  
*Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique*  
*Université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou*  
*Faculté des Sciences Biologique et des Sciences Agronomiques*  
*Département de Biochimie-Microbiologie*

**GSK**



***Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de Master***

*Domaine: Science de la Nature et de la Vie*

*Filière: Biotechnologie*

*Spécialité: Biotechnologie Microbienne*

***Thème***

***Contrôle environnemental au niveau d'une unité de production  
pharmaceutique GlaxoSmithKline***

***Présenté par : BOUHRAOUA Kahina***

**Soutenu le 12.07.2022, devant le jury composé de:**

<b>M<sup>me</sup> AFIF CHAUCHE T.</b>	MCA-UMMTO	Présidente
<b>M<sup>r</sup> BOUACEM K.</b>	MCA-UMMTO	Promoteur
<b>M<sup>r</sup> HMANA A.</b>	GlaxoSmithKline	Co-promoteur
<b>M<sup>me</sup> ASMANI K.L.</b>	MCA-UMMTO	Examinatrice
<b>M<sup>me</sup> BAIRI R.</b>	GlaxoSmithKline	Invitée

**Année universitaire 2021/ 2022**

## **Remerciements**

*Au terme de ce travail, il n'est négligeable d'exprimer ma profonde reconnaissance et ma gratitude aux personnes qui ont contribué à faciliter la tâche et la mener à bien.*

*Je tiens à remercier en premier lieu mon promoteur M<sup>r</sup> BOUACEM K. pour avoir suivi et dirigé ce travail, pour ses conseils judicieux, sa disponibilité, sa patience, sa rigueur scientifique, et surtout pour son soutien et l'aide qu'il a bien voulu m'apporter. Je vous adresse Monsieur ma sincère gratitude et mon profond respect.*

*Mes plus vifs remerciements s'adressent à tous le personnel du laboratoire contrôle qualité GSK, sans exception notamment M<sup>r</sup> IKHLEF Karim, M<sup>r</sup> HAMANA Aissam et M<sup>me</sup> BAIRI Ryma. A toute l'équipe d'engineering particulièrement M<sup>r</sup> MENAI Sidali et M<sup>r</sup> DJEMMA Youcef, sans oublier le coordinateur EHS M<sup>r</sup> BOUKERKER Kossai.*

*Mes profonds remerciements s'adressent aussi à M<sup>me</sup> AFIF CHAOUCHE T. pour avoir accepté de présider le jury, ainsi qu'à M<sup>me</sup> ASMANI K.L. pour avoir accepté d'examiner ce travail.*

*Enfin, j'adresse ma reconnaissance et mes sincères remerciements à tous ceux qui m'ont aidé, de près ou de loin, à la réalisation et au bon déroulement de ce travail.*

## *Dédicace*

*Je dédie ce travail, premièrement pour mes chers parents.*

*Je vous remercie d'avoir été toujours là pour moi.*

*Un grand merci pour le soutien inconditionnel dont vous avez fait preuve tout au long de ma scolarité, merci pour vos encouragements, vos conseils et surtout pour la confiance que vous m'avez donné. Merci pour votre soutien financier et surtout psychologique et moral, si je suis arrivé là aujourd'hui, c'est grâce à vous.*

*Je vous remercie du fond du cœur.*

*Je dédie également mon travail pour mon grand frère Sofiane, sa femme Lamia et ses petits anges Anès, Nawfel et Iyad.*

*A ma sœur Kamélia et mon petit frère Mayes.*

*Une pensée affectueuse va vers ceux qui ont été toujours là pour moi: Massylia, Lyticia, Rayan, Djedjiga, merci pour votre complicité, vos encouragements, vos conseils et votre soutien.*

*À toutes les personnes qui m'ont soutenu et qui m'ont aidé pour la réalisation de ce travail.*

***Kahina***

## Liste des figures

<b>Figure 01</b>	Schéma des flux des déchets du site Boudouaou .....	07
<b>Figure 02</b>	Station du traitement biologique .....	08
<b>Figure 03</b>	Lit de séchage .....	09
<b>Figure 04</b>	Station de traitement des eaux usées.....	09
<b>Figure 05</b>	Méthode par aspiration pour réaliser un prélèvement d'air actif.....	14
<b>Figure 06</b>	Schématisation de la technique de filtration sur membrane .....	15
<b>Figure 07</b>	Organigramme générale de GSK Algérie.....	18
<b>Figure 08</b>	Schéma de présentation du laboratoire de contrôle qualité GSK- Boudouaou.....	19

## Liste des tableaux

<b>Tableau II</b>	Produits de GlaxoSmithKline .....	03
<b>Tableau II</b>	Types des déchets d'activité de soins à risques infectieux .....	05
<b>Tableau III</b>	Description des points de prélèvement de l'eau potable .....	20
<b>Tableau IV</b>	Paramètres chimiques de l'eau potable .....	21
<b>Tableau V</b>	Techniques de prélèvement de l'eau .....	26
<b>Tableau VI</b>	Températures et temps d'incubations des boîtes de prélèvement de l'air .....	27
<b>Tableau VII</b>	Températures et temps d'incubation des boîtes de prélèvement de la surface .....	27
<b>Tableau VIII</b>	Microorganismes à dénombrer et leurs milieux de culture .....	28
<b>Tableau IX</b>	Résultats de contrôle physico-chimique de la conductivité de l'eau potable .....	29
<b>Tableau X</b>	Résultats de contrôle physico-chimique de la détermination du pH de l'eau .....	30
<b>Tableau XI</b>	Résultats de contrôle physico-chimique de résidus à l'évaporation de l'eau potable .....	30
<b>Tableau XII</b>	Résultats du contrôle physico-chimique du fer, phosphate, nitrite, ammonium et le nitrate de l'eau potable .....	31
<b>Tableau XIII</b>	Résultats de contrôle physico-chimique de chlorure de l'eau potable.....	33
<b>Tableau XIV</b>	Résultats de contrôle physicochimique des substances oxydables de l'eau purifiée .....	33
<b>Tableau XV</b>	Résultats de contrôle physico-chimique de nitrate de l'eau purifiée .....	34
<b>Tableau XVI</b>	Résultats de contrôle physico-chimique de la conductivité de l'eau purifiée .....	34
<b>Tableau XVII</b>	Suivi de lecture des résultats des prélèvements de l'air hottes à flux laminaire.....	35
<b>Tableau XVIII</b>	Suivi de lecture des résultats des prélèvements de la surface à hottes flux laminaire.....	36
<b>Tableau XIX</b>	Suivi de contrôle hebdomadaire des germes aérobies totaux de l'eau potable et purifiée .....	36
<b>Tableau XX</b>	Suivi de contrôle hebdomadaire des Entérobactéries et <i>Escherichia coli</i> de l'eau potable et purifiée .....	37
<b>Tableau XXI</b>	Suivi de contrôle hebdomadaire des <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et Streptocoques fécaux de l'eau potable et purifiée.....	37
<b>Tableau XXII</b>	Suivi de contrôle bimensuel des germes aérobies totaux de l'eau potable et purifiée.....	38
<b>Tableau XXIII</b>	Suivi de contrôle bimensuel des Entérobactéries et <i>Escherichia coli</i> de l'eau potable et purifiée .....	39
<b>Tableau XXVI</b>	Suivi de contrôle bimensuel des <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et Streptocoques fécaux de l'eau potable et purifiée.....	40

## Liste des abréviations

**ATB** : Antibiotique

**CAPA** : Corrective Action and Preventive Action

**DASRI** : Déchets d'Activité de Soins à Risques Infectieux

**DBO<sub>5</sub>** : Demande Biochimique en

Oxygène **DCO** : Demande Chimique en

Oxygène **EHS** : Environnement, Hygiène et

Sécurité **GPS** : GlaxoSmithKline

Production System **GSK** : GlaxoSmithKline

**IPC** : Teste in Procès Contrôle

**MES** : Matière En Suspension

**ONA** : Office National de l'Assainissement

**R2A** : Reasoner's 2A Agar

**SGG** : Sabouraud Glucose Gélosé

**TSA+P** : Trypcase Soja Agar + Pénicillinase

**TTC** : Triphenyl Tetrazolium Chloride

**UFC** : Unités Formant Colonies

**ZAC** : Zone Atmosphère Contrôlée

## Table des matières

<b>Introduction .....</b>	<b>01</b>
---------------------------	-----------

### Synthèse bibliographique

1.	Industrie pharmaceutique.....	03
1.1-	Définition.....	03
1.2-	Produits de GSK.....	03
2.	Généralités sur les médicaments .....	04
2.1-	Définition d'un médicament.....	04
2.2-	Type des médicaments .....	04
2.2-1.	Médicaments princeps.....	04
2.2-2.	Médicaments génériques.....	04
2.3-	Mise en forme d'un médicament .....	04
2.3-1.	Principe actif .....	04
2.3-2.	Excipient .....	04
2.3-3.	Récipient .....	05
3.	Impact environnemental en industrie pharmaceutique .....	05
4.	Contrôle environnemental en industrie pharmaceutique .....	10
4.1-	Définition.....	10
4.2-	But d'un contrôle environnemental.....	10
4.3-	Contrôle physico-chimique .....	10
4.3-1.	Contrôle physique de l'eau .....	11
4.3-2.	Contrôle chimique de l'eau .....	12
4.4-	Contrôle microbiologique .....	13
4.4-1.	Contrôle microbiologique de l'air.....	13
4.4-2.	Contrôle microbiologique de la surface .....	14
4.4-3.	Contrôle microbiologique de l'eau .....	15
5.	Bactéries recherchés dans l'environnement de l'industrie pharmaceutique GlaxoSmithKline.....	16
5.1-	Bactéries	16
5.1-1.	Entérobactéries	16
5.1-2.	<i>Escherichia coli</i>	16
5.1-3.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16
5.1-4.	Streptocoques fécaux	17
5.1-5.	Bactéries aérobies totales	17
5.2-	Levures et moisissures	17

## Matériel et Méthodes

1.	Présentation et situation de l'entreprise GlaxoSmithKline.....	18
1.1-	Présentation du laboratoire contrôle qualité .....	19
2.	Echantillonnage .....	19
3.	Contrôle physico-chimique .....	19
3.1-	Contrôle de l'eau potable .....	19
3.1-1.	Paramètres physiques .....	20
3.1-2.	Paramètres chimiques .....	22
3.2-	Contrôle de l'eau purifiée .....	24
4.	Contrôle microbiologique .....	25
4.1-	Préparation des milieux de culture.....	25
4.2-	Contrôle des milieux de culture .....	25
4.2-1.	Test de stérilité .....	
4.2-2.	Test de fertilité .....	
4.3-	Contrôle de l'air.....	26
4.4-	Contrôle de la surface.....	26
4.5-	Contrôle de l'eau potable et purifiée .....	27
5.	Isolement des microorganismes présents dans l'environnement .....	28
5.1-	Air .....	28
5.2-	Surface .....	29
5.3-	Eau .....	29

## Résultats et discussion

1.	Contrôle physico-chimique de l'eau .....	31
1.1-	Contrôle de l'eau potable .....	31
1.1-1.	Paramètres physiques .....	31
1.1-2.	Paramètres chimiques .....	33
1.2-	Contrôle de l'eau purifiée .....	35
2.	Contrôle microbiologique .....	37
2.1-	Contrôle de l'air.....	37
2.2-	Contrôle de la surface .....	38
2.3-	Contrôle de l'eau potable et l'eau purifiée .....	38
2.3-1.	Contrôle hebdomadaire de l'eau potable et l'eau purifiée.....	39
2.3-2.	Contrôle bimensuel de l'eau potable et l'eau purifiée .....	40
<b>Conclusion et perspectives .....</b>		<b>42</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>		<b>43</b>

### Annexes

#### Résumé/ Abstract

# *Introduction*

L'industrie pharmaceutique est, dans le monde entier, un élément important des systèmes de santé. Elle comprend de nombreux services et entreprises, publics ou privés, qui découvrent, mettent au point, fabriquent et commercialisent des médicaments au service de la santé humaine et animale (**Gennaro, 1990**). Elle repose principalement sur la recherche et développement de médicaments destinés à prévenir ou à traiter des affections ou des troubles divers. Les progrès scientifiques et technologiques accélèrent la découverte et la mise au point de produits pharmaceutiques plus efficaces afin de réduire les effets secondaires.

L'industrie pharmaceutique algérienne, est confortée à la nécessité de se mettre au diapason de l'évolution des exigences internationales en matière de recherche et de développement de leurs objectifs. La fabrication de médicament de dernière génération capable de prendre en charge les pathologies les plus fréquentes et ce à moindre cout, tout en respectant les critères d'efficacité et de qualité, de sécurité et de tolérance avant de la mise sur le marché (**Le Hir, 2001**). Face aux exigences éthiques et réglementaires, il s'agit d'une réelle responsabilité industrielle qui nécessite de prendre en considération les attentes du consommateur et de respecter la réglementation (**BPF, 2011**).

Aujourd'hui, la question des déchets pharmaceutiques se pose avec de plus en plus d'acuité dans la plupart des pays en voie de développement. En revanche, ces déchets occasionnent des risques aussi bien pour la santé de l'homme que pour son environnement sur lequel leur impact prend de plus en plus d'ampleur et génèrent différentes formes de pollution (sol, air, eau). Diverses enquêtes et publications ont montré que les conditions actuelles de gestion des déchets pharmaceutiques ne sont pas toujours satisfaisantes et que cette problématique prend naissance dans une gestion inadéquate à la source. Cette organisation précaire est due à des défaillances juridiques, institutionnelles, techniques et éducationnelles.

Du simple test visant à garantir la conformité du produit avant sa mise sur le marché, le contrôle de la qualité, et plus exactement le contrôle microbiologique et physicochimique de l'environnement dans l'industrie pharmaceutique est devenu un outil d'évaluation au service des objectifs de sécurité et de conformité pour les différents procès de la fabrication.

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, de rinçage ou du matériel, pour éviter toute contamination (**Pharmacopée Européenne, 2002**).

Dans ce contexte, l'objectif de notre travail consiste à réaliser un contrôle physico-chimique ainsi qu'un contrôle microbiologique de l'environnement de l'unité de production pharmaceutique GlaxoSmithKline, située dans la wilaya de Boumerdes. Le présent travail est organisé en trois parties:

- ✓ La première partie est une synthèse bibliographique consacrée à la définition de l'industrie pharmaceutique et les différents produits de GSK, généralités sur les médicaments, l'impact environnemental ainsi qu'un suivi environnemental en identifiant les microorganismes recherchés.

- ✓ La seconde partie est une partie expérimentale dans laquelle nous abordons les différentes étapes de prélèvement qui ont été réalisées pour le contrôle physico-chimique et microbiologique.
- ✓ La troisième partie est réservée aux résultats et discussion.
- ✓ Enfin, une conclusion générale et quelques perspectives.

*Synthèse  
bibliographique*

## 1. Industrie pharmaceutique




### 1.1- Définition

L'industrie pharmaceutique c'est un secteur d'activité qui a pour vocation de rechercher, développer, fabriquer et vendre les médicaments, que ceux soient à visées préventive ou curative. D'une manière générale, cette activité concerne les médicaments à usage humain, bien que quelques industries fassent aussi référence aux secteurs vétérinaires (**Didier and Bougaret, 2000**).

### 1.2- Produits de GlaxoSmithKline (GSK)

Le nombre de spécialité produite au niveau du site de GSK Boudouaou sont présentés dans le **tableau I** ci- dessous.

**Tableau I : Produits de GlaxoSmithKline**

Ligne de répartition	Figure
<p><b>Poudre pour sirop</b></p> <p>Clamoxyl 250mg/5mL poudre pour suspension buvable flacon 60 mL.</p> <p>Clamoxyl 500mg/5mL poudre pour suspension buvable flacon 60 mL.</p> <p>Augmentin 100mg/12,5mg/mL poudre pour suspension buvable flacon 60 mL.</p> <p>Augmentin 100mg/12,5mg/mL poudre pour suspension buvable flacon 30mL.</p>	
<p><b>Comprimé</b></p> <p>Clamoxyl 1g comprimé dispersible boîte de 14.</p> <p>Clamoxyl 1g comprimé dispersible boîte de 6.</p>	
<p><b>Sachet</b></p> <p>Augmentin 1000mg/125mg poudre pour suspension buvable sachet boîte de 12.</p> <p>Augmentin 500mg/62,5mg poudre pour suspension buvable sachet boîte de 12.</p>	

## 2. Généralités sur les médicaments

### 2.1- Définition

Le médicament est toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventifs à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal, ou pouvant leur être administrée en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ( **Gouraud, 2012**).

### 2.2- Types de médicaments

#### 2.2.1- Médicaments princeps

Un médicament princeps peut être défini comme un médicament original dont la production et la commercialisation ne sont permises qu'au détenteur du brevet de la substance active contenue dans le médicament, et ce pendant une durée de 20ans en général. Ce médicament doit nécessairement faire l'objet d'essais cliniques avant l'obtention de l'autorisation de la mise sur le marché (**Ragued and Guerch, 2019**).

#### 2.2.2- Médicaments génériques

Le médicament générique c'est tout médicament qui a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique, et qui est interchangeable avec la spécialité de référence du fait de sa bioéquivalence démontrée par des études appropriées de biodisponibilité. Une spécialité ne peut être qualifiée de spécialité de référence, que si son enregistrement a été effectué au vu de l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour son évaluation (**Ragued and Guerch, 2019**).

### 2.3- Mise en forme du médicament

#### 2.3.1- Principe actif

Le principe actif d'un médicament est une substance d'origine chimique ou naturelle caractérisée par un mécanisme d'action curatif ou préventif précis dans l'organisme. C'est une substance active douée de propriétés pharmacologiques, est donc à la base de l'effet thérapeutique (**Talbert et al., 2001**).

#### 2.3.2- Excipient

L'excipient est une substance d'origine chimique ou naturelle qui facilite l'utilisation du médicament mais ne présente pas d'effet curatif ou préventif. La fonction d'un excipient est de servir de vecteur (véhicule ou base) au principe actif ou d'entrer dans la composition du vecteur contribuant ainsi à certaines propriétés du produit tel que la stabilité, le profil biopharmaceutique, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient et la facilité de fabrication (**Le Hir, 2001**).

### 2.3.3- Récipients

Le récipient est destiné au conditionnement le protégeant ainsi de l'environnement extérieur. L'ensemble est regroupé dans un emballage accompagné d'une notice explicative (Talbert et al., 2001).

## 3. Impact environnemental en industrie pharmaceutique

### 3.1- Gestion des déchets solide au niveau de l'unité de production GSK 3.1-

#### 1. Définition des déchets

Dans le langage courant, le terme déchets désigne une ordure, une immondice, une chute, un copeau et tout autre résidu rejeté parce qu'il n'est plus consommable ou utilisable et donc n'a pas de valeur. Il peut être définis de différentes manières: selon le domaine et l'intérêt d'étude et parfois l'origine et l'état des déchets (Addou, 2009).

#### 3.1-2. Classification des déchets

On trouve 3 types de déchets :

➤ **Déchets d'activité de soins à risques infectieux (DASRI)**

Les DASRI sont des déchets qui posent des problèmes de santé publique en termes d'hygiène et de sécurité: ils sont tranchants, piquants et coupants (**tableau II**).

**Tableau II** : Types des déchets d'activité de soins à risques infectieux.

Déchets mous	Déchets piquants, coupants, perforants	Déchets semi-liquides
Seringues (sans aiguille), compresses, pansements, serviettes en papier, gants.	Aiguilles, lames, cathéters, rasoirs, petites ampoules coupantes, bistouris	Poches de liquides, tubes de prélèvement de sang, flacons d'aspiration, crachoirs, tous produits sanguins et liquides biologiques et leurs contenants (poches de sang, transfuseurs... etc.)

- Les DASRI sont jetés dans des boîtes à DASRI de couleur jaune, ces dernières sont récoltées par le Facilities Technicien pour incinération.

### ➤ Déchets dangereux

Les déchets dangereux ce sont des déchets qui contiennent en quantités variables des éléments toxiques pour la santé humaine et/ ou l'environnement (**Jean-Michel, 2016**).

- Les déchets contenant l'amoxiciline issus de la production antibiotique (ATB),
- Produits chimiques tels que le test in procès contrôle (IPC),
- Produit fini rejeté, (tel que les bouteilles de Clamoxyl incomplète, des comprimés détériorés,...etc),
- L'encre utilisée au niveau des imprimantes,
- Déchet issu du nettoyage et vide de ligne,
- Les graisses et les huiles,
- Déchets industriels Spéciaux Dangereux,
- Huiles et lubrifiants utilisés,
- Déchets issus du magasin contenant des produits chimiques.

Tous les déchets dangereux doivent être entreposés dans des sacs rouges.

### ➤ Déchets non dangereux

Les déchets non dangereux sont ceux qui ne présentent aucune des propriétés qui rendent un déchet dangereux (**Jean-Michel, 2016**).

Les déchets de nature papier ; cartons non utilisés ; déchets issus des bureaux ; déchets de nature organique issus de la cantine et déchets issus du magasin contenant des produits non-chimiques.

### 3.1-3. Flux des déchets

#### • Mise en sac des déchets

Tout les déchets doivent être impérativement mise dans des sacs de couleur adéquate.

#### • Scellage

Tous les sachets doivent être scellés en utilisant des attaches.

#### • Déplacement vers la zone de transit

Un sac rempli et scellé doit être transporté vers la zone transite par le personnel de nettoyage, cet emplacement est identifié par un pictogramme.

#### • Étiquetage et pesé

Chaque sachet doit être identifié par une étiquette de couleur rouge pour déchet dangereux et verte pour les déchets non dangereux qui est collé par l'opérateur de production /magasinier/Personne. Cette étiquette contient les informations suivantes: quantité du déchet; N° de LOT; date et émetteur.

- **Enregistrement sur log book**

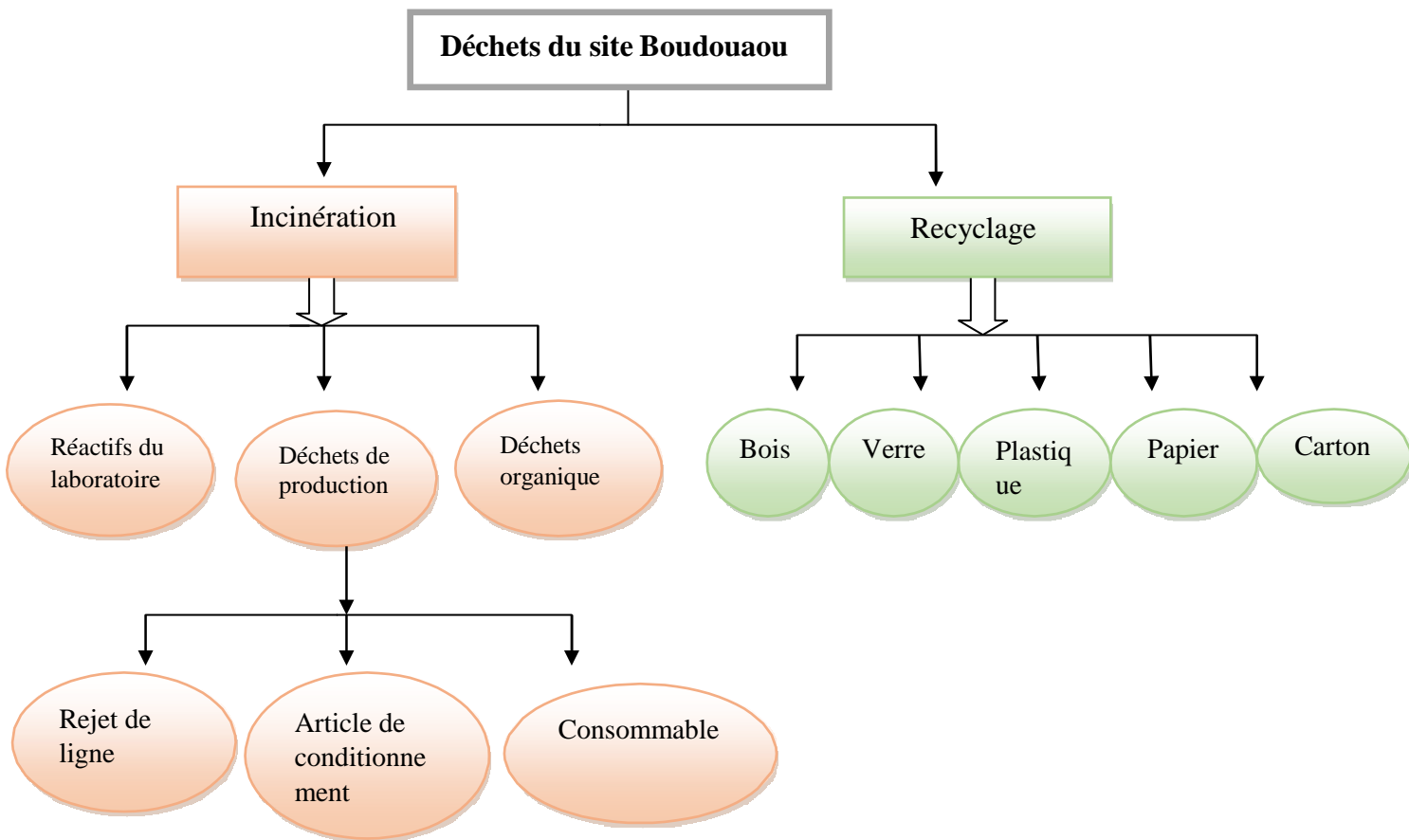
Une fois le sac au niveau de la zone de stockage, une pesée se fait du dernier, le poids est enregistré sur le log book qui se trouve à côté de la balance ensuite le poids est mentionné sur l'étiquette qui se trouve sur le sac.

- **Sortie des déchets du site**

Tous les déchets qui sortent du site par un prestataire doivent signer la fiche de sorti de déchets.

- **Incinération et recyclage**

Touts les déchets du site Boudouaou sont soit recyclés ou bien incinérés (**figure 01**).



**Figure 01:** Schéma des flux des déchets du site Boudouaou

### 3.2- Gestion des effluents au niveau de l'unité de production GSK

Les eaux usées, d'origine domestique ou industrielle, sont collectées par un réseau d'assainissement complexe pour être traitées dans une station d'épuration avant d'être rejetées dans l'environnement.

La station de traitement des effluents a pour rôle de neutraliser la toxicité des eaux chimiques issues de la zone de production AB et du laboratoire. L'ensemble des rejets sont

drainés séparément vers deux fosses d'eaux usées et d'eaux chimiques avant d'être relevées vers une fosse de mélange et de traitement biologique.

La dépollution des eaux usées nécessite une succession d'étapes faisant appel à des traitements physiques, physico-chimiques et /ou biologiques.

### 3.2-1. Traitement biologique

Le processus biologique utilisé est celui des boues activées par aération continue et avec recirculation des boues.

Le traitement biologique consiste à une seule ligne de traitement, reposant sur un seul bac d'aération de forme carré et équipé avec un système de diffuseurs de disque d'une efficacité très élevée, distribués sur le fond. Le bac d'aération constitue la partie extérieure, tandis que la trémie préfabriquée de décantation secondaire se trouve placée sur la partie centrale (**figure 02**).



**Figure 02:** Station du traitement biologique

#### ➤ Lit de séchage

Le lit de séchage est construit en béton armé avec différentes couches de gravier et sable de différentes granulométries pour filtrer l'eau usée, décanter l'eau vers le traitement et laisser les boues en surface pour séchage à l'air libre. Il a pour objectif d'une récupération optimale des boues afin d'éviter tout risque de pompage ou de débordement vers l'oued de Boudouaou (**figure 03**).



Figure 03 : Lit de séchage

### 3.2-2. Traitement physico-chimique

Le prélèvement des échantillons de l'eau des rejets au niveau de la surface d'évacuation se fait mensuellement chez un laboratoire externe office national de l'assainissement (ONA) pour les paramètres suivants : matière en suspension (MES), demande chimique en oxygène (DCO), demande biochimique en oxygène (DBO<sub>5</sub>) et le potentiel d'hydrogène (pH) (figure 04).



Figure 04 : Station de traitement des eaux usées

### 4. Contrôle environnemental en industrie pharmaceutique

#### 4.1- Définition

Le contrôle environnemental consiste à surveiller et vérifier les paramètres physiques et biologiques, afin de s'assurer que l'environnement de fabrication des produits est maîtrisé et conforme aux spécifications attendues.

#### 4.2- But d'un contrôle environnemental

La fabrication de médicaments stériles doit obligatoirement se faire dans des zones à atmosphère contrôlée (ZAC). La ZAC est une pièce dont « le contrôle de la contamination particulaire et microbienne dans l'environnement est défini, construit et utilisé de façon à réduire l'introduction, la multiplication ou la persistance de contaminants » (BPF, 2011). On distingue quatre classes de ZAC (BPF, 2015)

- **Classe A:** C'est la classe la plus contraignante, où l'environnement de production doit être le plus stérile possible. Les postes de travail sous flux d'air laminaire satisfont normalement aux conditions requises pour ce type d'opérations. Afin de garantir le maintien de cette classe, des points de prélèvements sont réalisés afin de suivre la conformité réglementaire. Les points où sont réalisées des opérations à haut risque.
- **Classe B:** Elle est utilisée dans le cas d'opérations aseptiques de préparation et de remplissage. La classe B est l'environnement immédiat d'une zone de travail de classe A.
- **Classes C et D:** Ce sont des zones à atmosphère contrôlée destinées aux étapes moins critiques de la fabrication des médicaments stériles.

Un programme de contrôle environnemental couvrant tous les postes de production incluant l'air, les sols, les murs, et les surfaces des équipements doit être mis en place. Ce suivi doit obligatoirement inclure les points critiques qui entrent en contact direct avec les produits, le contenant ou le système de fermeture de ce contenant (BPF, 2014).

Le suivi environnemental doit être « procédure », c'est-à-dire que des procédures doivent être rédigées et respectées. Ce suivi est ainsi défini en termes de durée, fréquence et localisation (points de prélèvement). Il concerne les particules et les matières organiques potentiellement présents dans les ZAC (FDA, 2004).

#### 4.3- Contrôle physico-chimique

La qualité de l'eau (purifiée et potable) est un paramètre important qui touche à tous les aspects et surtout la santé d'une communauté par exemple le nettoyage des équipements...etc. Ces paramètres sont caractérisés par un certain nombre de caractères physiques et chimiques.

- **Eau potable**

L'eau potable est une eau qui ne contient pas d'agent pathogène ou d'agent chimique à des concentrations pouvant nuire à la santé humaine. Plus couramment, l'eau potable est issue du réseau de distribution public. Cette dernière ne nécessite pas de traitement supplémentaire de l'industrie mais seulement un suivi de la qualité (**WHO, 2012**).

- **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 8<sup>ème</sup> édition**). 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**).

### 4.3-1. Caractères de l'eau

Ce sont des paramètres qui permettent d'apprécier la qualité d'une eau, ils sont liés au plaisir du consommateur, mais également relié à la qualité hygiénique de l'eau. Ces critères n'ont pas de valeurs sanitaires directes, une eau peut être trouble, colorée, et être parfaitement consommable d'un point de vue sanitaire (**Degremont, 1984**).

### 4.3-2. Contrôle physique de l'eau

#### ➤ **Conductivité**

La conductivité permet d'évaluer rapidement et approximativement la minéralisation de l'eau. La mesure de conductivité est réalisée en mesurant la conductance d'une eau entre 2 électrodes métalliques. L'unité de la conductivité est : siemens par le mètre (s/m) à une température de 25°C.

#### ➤ **Potentiel d'hydrogène**

C'est une mesure de l'activité des ions H<sup>+</sup> contenus dans une eau. En chimie, par convention, on considère le pH de l'eau pure comme celui qui correspond à la neutralité d'une solution. Autrement dit, toute solution de pH inférieur à 7 (à 25°C) est considérée comme acide et inversement.

#### ➤ **Résidus à l'évaporation**

La quantité de résidus à sec correspond à la quantité de minéraux qui reste après évaporation. Elle s'exprime très souvent en milligramme par litre.

### 4.3-3. Contrôle chimique de l'eau

#### a. Fer

Le fer est un métal, oligoélément indispensable à tous les êtres vivants. Il intervient dans la constitution des molécules de plusieurs enzymes, il est insoluble à l'état d'ion ferrique ( $\text{Fe}^{3+}$ ) et soluble sous sa forme réduite à l'état d'ion ferreux ( $\text{Fe}^{2+}$ ). Le fer est oxydé par l'oxygène de l'air et précipite sous sa forme ferrique lorsque l'eau est pompée ( $\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+} + 1\text{e}^-$ ), ce qui donne la coloration brune/rouille.

#### b. Ammonium

L'ion ammonium correspond à la forme réduite de l'azote. Dans des conditions d'oxygénation normale, cet élément est oxydé en nitrites puis en nitrates (Elguess, 2017).

#### c. Chlorure

La présence des chlorures en concentration élevée dans l'eau contenant du sodium donne un goût salé. Par ailleurs, les chlorures sont indispensables aux régimes alimentaires. Les effluents des industries de conserve des viandes et certains légumes sont connus par une forte teneur en sels et particulièrement en chlorures.

#### d. Sulfate

Les sulfates ne sont pratiquement pas assimilables, une eau contenant une teneur élevée produira des effets laxatifs chez l'homme. Ils pénètrent lentement dans les membranes cellulaires et sont rapidement éliminés par les reins. Le taux maximum est de 250 mg/L d'eau, les concentrations élevées de sulfates peuvent contribuer à la corrosion des systèmes de distribution et surtout avec les eaux faiblement alcalines.

#### e. Nitrite

Les nitrites proviennent d'une oxydation incomplète des matières organiques. Comme les nitrates, les nitrites sont très répandus dans l'environnement, les uns et les autres se retrouvent dans la plupart des produits alimentaires, dans l'atmosphère et dans une grande partie des eaux. Les nitrites peuvent provoquer dans certains cas des phénomènes de méthémoglobinisation et pouvant aller parfois jusqu'à l'asphyxie chez les bébés nourris au biberon (Elguess, 2017).

#### f. Nitrate

Le nitrate est l'un des polluants les plus fréquents des eaux souterraines en milieu rural. Il nécessite d'être régulé dans l'eau potable parce que des niveaux excessifs peuvent causer la méthémoglobinémie, ou la maladie du "bébé bleu". Bien que les niveaux de nitrate qui affectent les bébés ne soient pas dangereux pour les enfants plus âgés et les adultes, ils indiquent la présence possible d'autres polluants plus sérieux, tels que des bactéries ou des pesticides.

### **g. Phosphate**

Le phosphate est un composé dérivé de l'acide phosphorique  $H_3PO_4$  par perte ou substitution d'un ou plusieurs de ses hydrogènes, par d'autres atomes ou groupes fonctionnels.

#### **4.4- Contrôle microbiologique**

Le contrôle microbiologique c'est de garantir une bonne qualité hygiénique, une bonne qualité marchande ainsi que de minimiser les pertes. Ils doivent permettre d'éviter la présence de microorganismes pathogènes dans l'environnement industrielle pour ne pas risquer une altération de la qualité hygiénique des produits finis avant leur commercialisation. Une altération de la qualité hygiénique met en cause la santé du consommateur. Une altération de la qualité marchande modifie les caractéristiques plastiques et organoleptiques du produit. Elle n'est pas dangereuse mais rend le produit non commercialisable. Elle intervient généralement lentement au cours du stockage (**Scriban, 1999**).

Le suivi microbiologique doit permettre de localiser le problème, d'agir à temps et d'apporter les corrections. C'est un caractère préventif et curatif. L'hygiène est à la base de tout contrôle microbiologique. Il faut s'assurer de l'hygiène du personnel (corporelle et vestimentaire), des locaux (murs, sol, atmosphère) et du matériel (lavage à la vapeur d'eau et avec des détergents spécifique).

##### **4.3.1- Contrôle microbiologique de l'air**

L'air est un important vecteur de contamination à pour origine de la formation d'un bioaérosol complexe qui peut contenir plusieurs contaminations microbiologiques telles que les virus, bactérie et moisissures ou des substances ou produits provenant des ces organismes (toxines, microorganismes morts,...etc).

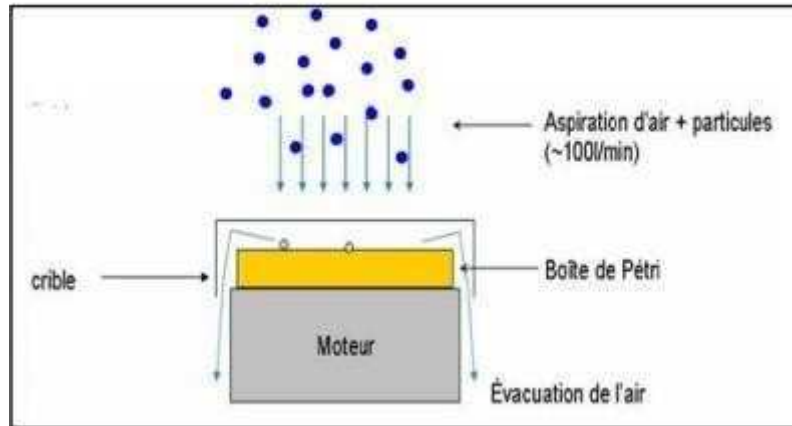
- **Méthode par sédimentation : prélèvement passif de l'air**

C'est une technique pour mettre en évidence les microorganismes (MO) vivant dans l'air sur une boîte de Petri contenant un milieu gélosé, et laissée ouverte pendant 4 heures pour recueillir les particules par sédimentation. Elle est placée ensuite à incuber plusieurs jours. Il reste à dénombrer et identifier les colonies qui apparaissent à la surface du milieu. Cette méthode est moins couteuse en matériel mais elle exige un temps de prélèvement long.

- **Méthode par aspiration : prélèvement actif de l'air**

Le biocollecteur d'air consiste à aspirer un volume d'air donné au travers d'une surface perforée; les particules biologiques en suspension dans cet air viennent se coller sur un milieu de culture contenu dans une boîte de Petri placée dans l'instrument. Après un temps d'incubation, les colonies sont visibles (**Malalanirina, 2018**) (**figure 05**).

La méthode par aspiration est une méthode qualitative, quantitative, facile à utiliser et aussi liée à une rapidité de prélèvement (10 min environ), mais elle exige un matériel coûteux ainsi qu'une altération des microorganismes et le dessèchement de la gélose si le temps de prélèvement est trop long.



**Figure 05:** Méthode par aspiration pour réaliser un prélèvement d'air actif

### 4.3.2- Contrôle microbiologique de la surface

Les surfaces sont contaminées naturellement par contact direct (mains) ou indirect (objets souillés) avec l'homme, par dissémination d'eau (milieu de vie de nombreux microorganismes saprophytes), et par sédimentation des particules de l'air (**Paton et al, 2015**).

#### ❖ Méthode par boîte de contact

C'est une méthode de contrôle microbiologique simple et facile à mettre en œuvre, elle est composée d'une gélose appropriée dans une boîte de Petri, le prélèvement est basé sur le principe d'empreinte par gélose on appliquant une pression définie et un temps de contact bien précis.

Méthode par boîte de contact est adaptée aux surfaces planes mais elle a une capacité limitée de dénombrement des microorganismes.

#### ❖ Méthode par écouvillonnage

Un écouvillon sec ou humidifié est frotté contre la surface à contrôler. Cet écouvillon sert ensuite à ensemercer des milieux de culture.

L'écouvillonnage permet l'analyse des zones difficiles d'accès; consiste de rechercher des germes spécifiques notamment les pathogènes, mais ses inconvénients sont dus au respect d'un délai bref entre le prélèvement et la mise en culture ainsi que le nombre élevé de manipulation.

### 4.3.3- Contrôle microbiologique de l'eau

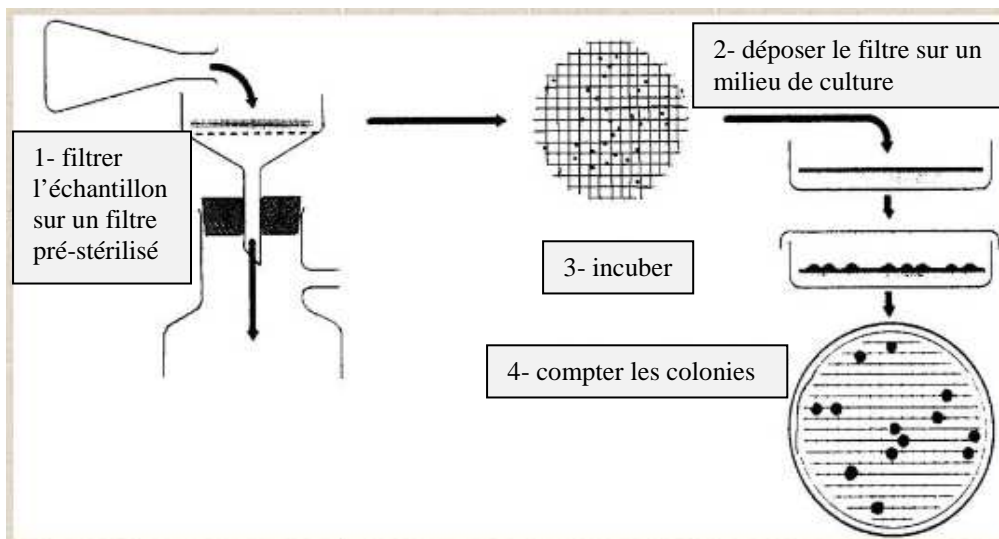
L'évaluation microbiologique de l'eau permet de confirmer la présence ou l'absence des bactéries dans une eau. La pharmacopée Européenne décrit plusieurs techniques de référence pour le dénombrement de germes dans une eau : la filtration sur membrane, le dénombrement sur plaque et la méthode du nombre le plus probable. Le choix de la méthode doit se faire en fonction de la nature du produit et de la limite microbienne spécifiée.

#### ❖ Méthode de filtration sur membrane

La filtration sur membrane est la méthode recommandée en première intention par la pharmacopée.

C'est une technique qui permet de concentrer les microorganismes présents à des concentrations très faibles dans l'eau. Pour pouvoir dénombrer ces bactéries, il est alors nécessaire d'analyser des volumes importants d'eau.

Les bactéries présentes dans l'échantillon à analyser sont retenues sur un filtre dont les pores sont inférieurs à la taille des bactéries (pore de 0,45 µm de diamètre). Le filtre qui a retenu les bactéries contenues dans l'eau, est ensuite déposé sur un milieu de culture approprié où les bactéries puisent les éléments nécessaires à leur croissance et se développent, après incubation. Les unités formant colonies (UFC) sont comptées pour évaluer la qualité microbiologique de l'eau. Selon le milieu de culture où est déposé le filtre, il faut mettre en évidence la présence de différents types de microorganismes (**figure 06**).



**Figure 06** : Schématisation de la technique de filtration sur membrane

### **h. Avantages et inconvénients de la méthode de filtration sur membrane**

- Possibilité de filtrer tout l'échantillon et de dénombrer sur d'autres membranes des produits corrosifs (alcools, acides, etc.),
- Elle ne peut être utilisée que pour des produits filtrable,
- Une concentration maximale dénombrée environ 100 UFC.

## **5. Microorganismes recherchés dans l'environnement de l'industrie pharmaceutique GlaxoSmithKline**

### **5.1- Bactéries**

#### **5.1-1. Entérobactéries**

Les entérobactéries forment une vaste famille de bactéries Gram-négatif, retrouvées partout dans le sol, dans l'eau, et surtout dans l'intestin de l'homme et des animaux. Elles représentent l'une des plus importantes familles de bactéries, autant de point de vue quantitatif (plus de 30 genres) que de point de vue qualitatif. Elles sont à l'origine des pathologies infectieuses.

#### **5.1-2. *Escherichia coli***

*Escherichia coli* est un bacille gram négative de la famille des *Enterobacteriaceae*, c'est une bactérie dépourvue de spores, qui peut se déplacer au moyen des flagelles péritriches ou être non mobile.

C'est une bactérie intestinale des mammifères, très commune chez l'être humain. Il en existe différentes souches dont certaines sont pathogènes, provoquant des gastroentérites, infections urinaires, méningites ou septicémies.

#### **5.1-3. *Pseudomonas aeruginosa***

*Pseudomonas aeruginosa* est une bactérie gram négative du genre *Pseudomonas*. Les bacilles sont fins, droit et très mobiles grâce à des ciliatures monotriches, dépourvus de spores et de capsules. Ils apparaissent la plupart du temps isolées ou en diplocoques.

C'est un germe ubiquitaire, vivant dans les sols et en milieu humide, très résistant à de nombreux antiseptiques. Il peut causer plusieurs pathologies tels que : les infections de l'œil, des méningites d'inoculation, des septicémies comme stade terminal d'infections graves ou complication chez les malades soumis à un traitement immunodépresseur, ...etc.

### 5.1.4- Streptocoques fécaux

Streptocoques fécaux sont des Cocci gram positif, présentant un groupement typique en diplocoque ou en chainettes de longueur variable, des bactéries immobile, dépourvues de spores et rarement capsulés.

Ce sont des hôtes normaux de l'intestin de l'homme et des animaux à sang chaud. Les streptocoques fécaux n'ont généralement pas de pouvoirs pathogènes importants, elles meurent assez rapidement dans le milieu naturel et leur présence dans le rejet ou dans l'eau est une indication de pollution fécale récente.

### 5.1.5- Bactéries aérobies totales

Les bactéries aérobies totales sont des indicateurs sanitaires qui permettent d'évaluer le nombre d'UFC présente dans une eau, dans un produit ou sur une surface.

### 5.2- Levures et moisissures

#### ➤ Levures

Les levures sont des champignons unicellulaires eucaryotes, qui est généralement un fil et de forme filamenteuse, apparait blanc ou incolore et se divisent asexuellement par fission binaire ou méthode de bourgeonnement.

#### ➤ Moisissures

Les moisissures sont des champignons multicellulaires eucaryotes, ayant une forme ronde ou ovale et apparaissent de différentes couleurs, ils se caractérisent par des hyphes filamenteux et des spores aéroportées. Elles se divisent sexuellement ou asexuellement.

# *Matériel et Méthodes*

Le présent travail porte sur le contrôle physico-chimique et microbiologique de l'environnement de l'unité de production pharmaceutique GlaxoSmithKline.

### 1. Présentation et situation de l'entreprise GSK

GSK Algérie c'est une industrie pharmaceutique multinationale d'origine britannique, créé en 2005 à Boudouaou-Boumerdes. C'est un laboratoire qui développe une large gamme d'antibiotiques. La **figure 07** présente la composition du site GSK.

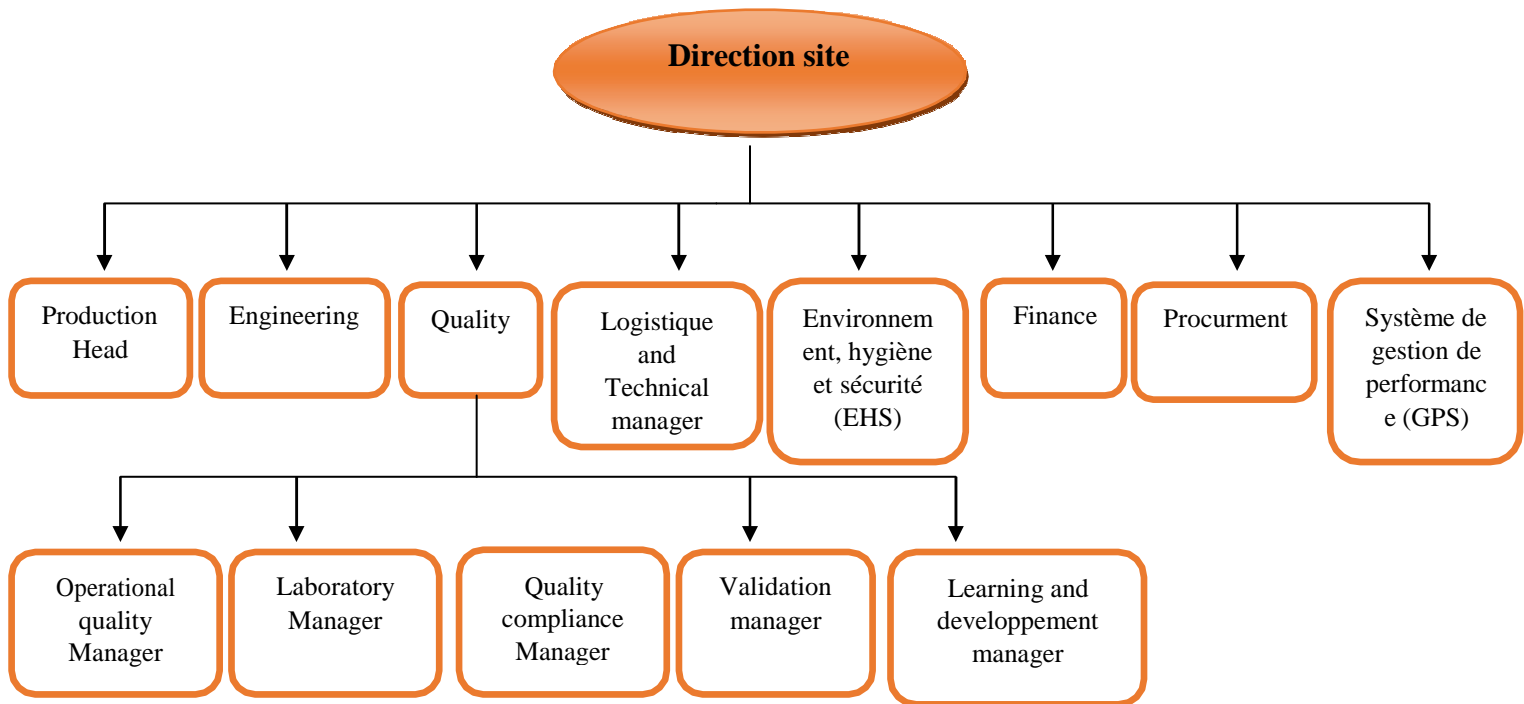
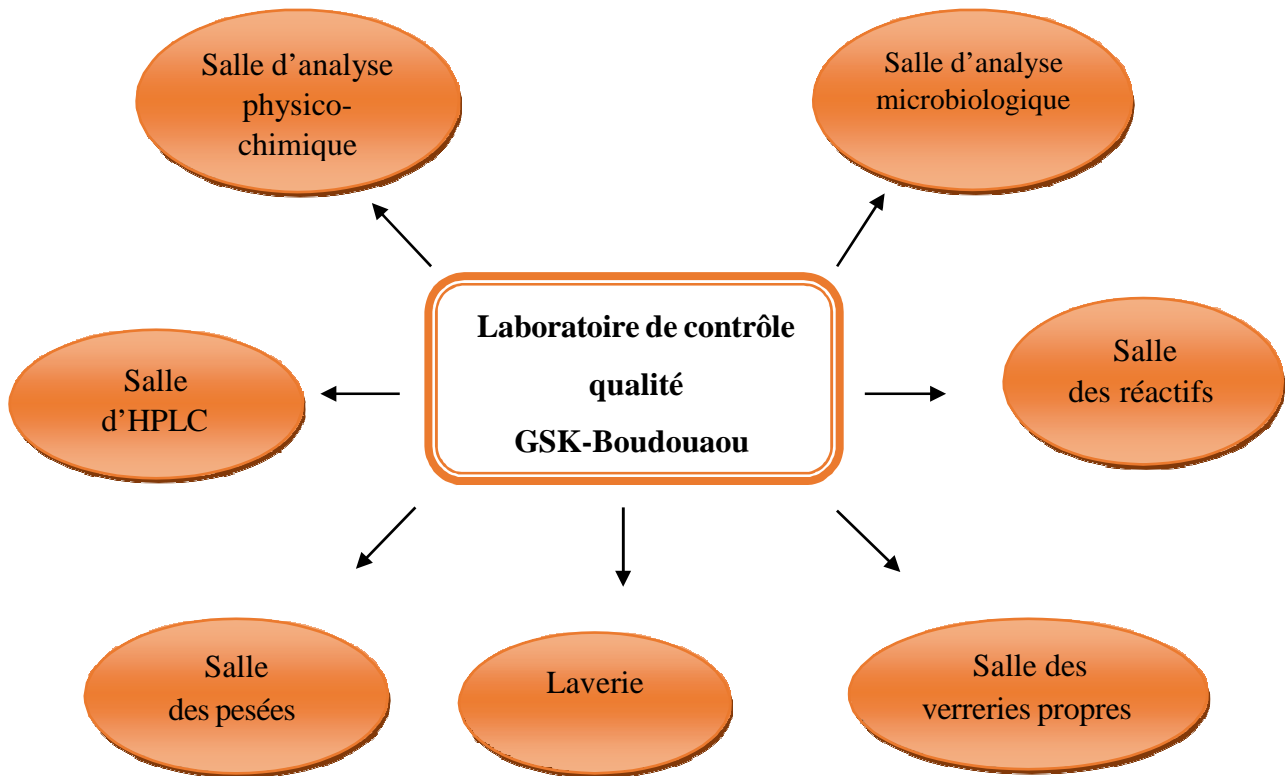


Figure 07: Organigramme générale de GSK Algérie

### 1.1- Présentation du laboratoire de contrôle qualité

Le laboratoire de contrôle qualité de l'unité GSK –Boudouaou est présenté dans la **figure 08** ci-dessous:



**Figure 08** : Schéma de présentation du laboratoire de contrôle qualité GSK-Boudouaou

## 2. Echantillonnage

Les prélèvements ont été réalisés au niveau du laboratoire contrôle qualité et la zone de production sur :

- ✓ L'air (hotte de flux laminaire du local microbiologie);
- ✓ Surface (hotte de flux laminaire du local microbiologie);
- ✓ L'eau potable (en amont de la station de l'eau purifiée, entré de la bêche);
- ✓ L'eau purifiée (la cuve de stockage, point d'utilisation).

## 3. Contrôle physico-chimique

### 3.1- Contrôle de l'eau potable

Les points de prélèvements sélectionnés pour le contrôle de l'eau potable sont présentés dans le **tableau III** suivant:

**Tableau III:** Description des points de prélèvement de l'eau potable.

<b>Point de prélèvement</b>	<b>Description</b>
<b>P1</b>	Eau potable en amont de la station de l'eau purifiée
<b>P2</b>	
<b>P10 D</b>	Laverie
<b>P12</b>	Eau de ville
<b>P13</b>	Eau potable entré de la bâche
<b>P14</b>	Eau potable mélangeur

### 3.1-1. Paramètres physiques

#### ➤ Conductivité

- Rincer la cellule de mesure de conductivité à plusieurs reprises avec l'eau potable,
- Plonger la cellule de mesure dans l'échantillon d'eau potable,
- Une fois que le conductimètre se stabilise, lire la valeur de la température et de la conductivité de l'échantillon d'eau potable.
- Norme:  $\leq 2800 \mu\text{S/cm}$ .

#### ➤ Détermination du pH

- Brancher le pH-mètre, laisser se stabiliser pendant quelques min puis installer les électrodes aux entrées correspondantes sur l'appareil,
- Etalonnage de l'appareil à l'aide d'une solution tampon. Ensuite, rincer l'électrode avec de l'eau distillée et avec l'échantillon à analyser,
- Amener l'échantillon d'eau à analyser à la température désirée,
- Faire plonger l'électrode dans l'échantillon à analyser puis lire la valeur de pH directement,
- Après chaque détermination du pH, retirer l'électrode, le rincer et à la fin de l'expérience, le laisser tremper dans l'eau distillée.
- Norme: 6,5 à 8,5.



#### ➤ Résidus à l'évaporation


- Evaporer sur une plaque chauffante à siccité 100 mL d'eau à analyser,
- Dessécher à l'étuve à 100-105°C pendant 1 heure (placer le bêcher dans un dessiccateur pendant 10min pour prendre la température ambiante)
- Norme:  $< 2000 \text{ mg/L}$ .


**3.1-2. Paramètres chimiques**

Les paramètres chimiques de l'eau potable sont présentés dans le **tableau IV** suivant.

**Tableau IV:** Paramètres chimiques de l'eau potable

Paramètres	Normes	Protocole
<b>Fer</b>	< 0,3 mg/L	<p>L'emballage contient: 2 flacons de réactifs Fe•1; une seringue graduée, 2 tubes à essaie; une carte colorimétrique.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Remplir les 2 flacons A (échantillon à mesurer) et flacon B (échantillon à blanc) avec 5 mL d'eau à analyser.</li> <li>• Ajouter 3 gouttes de Fe•1 dans le flacon A, agiter et laisser reposer 3 min.</li> <li>• Faire coulisser les flacons A et B sur la carte colorimétrique vers la droite et lire les résultats en mg/L.</li> </ul>
<b>Phosphate</b>	< 0,5 mg/L	<p>L'emballage contient: 1 flacon de réactif PO□-1; 1 flacon deréactif PO□-2; 1 tube à essai gradué.</p>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Remplir le tube avec 5 mL d'eau à analyser.</li> <li>• Ajouter 5 gouttes de PO□-1 et agiter, ensuite rajouter unegoutte de PO□-2 en agitant de la gauche vers la droite et du haut vers le bas et laisser reposer 2 min.</li> <li>• Faire coulisser les 2 flacons sur la carte colorimétrique vers la droite et lire les résultats en mg/L.</li> </ul>
<b>Nitrite</b>	< 0,1 mg/L	<p>L'emballage contient: 2 flacons de réactif NO□•1; 1 flacon deNO□-2; 1 seringue graduée; 2 tubes à essaies; une microcuiller; une carte colorimétrique.</p>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Remplir les 2 flacons A (échantillon à mesurer) et B</li> </ul>

		<p>(échantillon à blanc) avec 5mL d'eau à analyser.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ajouter 5 gouttes de NO<math>\square</math>-1 dans le flacon A avec agitation.</li> <li>• Rajouter une microcuiller de NO<math>\square</math>-2, agiter et laisser reposer 1 min.</li> <li>• Faire coulisser les 2 flacons sur la carte colorimétrique vers la droite et lire les résultats en mg/L.</li> </ul>
<b>Ammonium</b>	< 0,5 mg/L	<p>L'emballage contient: 1 flacon de réactif NH<math>\square</math>-1; 1 flacon de réactif NH<math>\square</math>-2; 1 flacon de réactif NH<math>\square</math>-3; 1 seringue graduée ; une microcuiller; 2 tubes à essais; une carte colorimétrique.</p>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Remplir les 2 flacons A (échantillon à mesurer) et B (échantillon à blanc) avec 5 mL d'eau à analyser.</li> <li>• Ajouter 12 gouttes de NH<math>\square</math>-1 dans le flacon A</li> <li>• Rajouter une microcuiller de NH<math>\square</math>-2, agiter et laisser reposer 5 min (temps de réaction 1), ensuite rajouter 4 gouttes de NH<math>\square</math>-3 et laisser reposer 7 min (temps de réaction 2).</li> <li>• Faire coulisser les 2 flacons sur la carte colorimétrique vers la droite et lire les résultats en mg/L.</li> </ul>
<b>Nitrate</b>	< 50 mg/L	<p>L'emballage contient: 2 flacons de réactif NO<math>\square</math>-1; 2 tubes à essai; une seringue graduée; une carte colorimétrique.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Remplir les 2 flacons A (échantillon à mesurer) et B (échantillon à blanc) avec 1,5 mL d'eau à analyser.</li> <li>• Ajouter avec précaution une microcuiller du réactif NO<math>\square</math>-1 car le tube devient brûlant.</li> <li>• Laisser reposer le tube brûlant pendant 10min (ne pas refroidir avec de l'eau froide)</li> <li>• Faire coulisser les 2 flacons sur la carte colorimétrique et lire les résultats en mg/l.</li> </ul>
<b>Sulfate</b>	< 200 mg/L	<p>L'emballage contient: 1 flacon de réactif SO<math>\square</math>-1; 1 flacon de réactif SO<math>\square</math>-2; 1 flacon de réactif SO<math>\square</math>-3; 1 flacon de réactif SO<math>\square</math>-4; 1 seringue graduée; 1 boîte de filtre rond; 1 entonnoir plastique; 1 microcuiller; 2 tubes à essai, 1 carte colorimétrique.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Remplir les 2 flacons A (échantillon à analyser) et B</li> </ul>

		<p>(flacon à blanc) avec 2,5 mL d'eau à analyser.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ajouter dans le flacon A, 2 gouttes de SO□-1 et 1 microcuiller du réactif SO□-2 en mélangeant.</li> <li>• Chauffer le flacon A pendant 5 min à 40°C au bain-marie en agitant de temps en temps.</li> <li>• Rajouter le réactif SO□-3 et filtrer le contenu par un filtrerond.</li> <li>• Ensuite rajouter 4 gouttes de SO□-4 au filtrat.</li> <li>• Chauffer les deux tubes pendant 7 min à 40°C au bain-marie, en agitant de temps en temps. Puis les essuyer et les remettre à leur place dans le comparateur.</li> <li>• Faire coulisser la carte colorimétrique vers la droite et lire les résultats de sulfate en mg/L.</li> </ul>
<p align="center"><b>Chlorure</b></p>	<p align="center">&lt; 500mg/L</p>	<p>L'emballage contient: 2 flacons de réactifs Cl•1; 2 flacons de réactifs Cl•2; une seringue graduée; 2 tubes à essaie; une carte colorimétrique.</p>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Remplir les 2 flacons A (échantillon à mesurer) et B (échantillon à blanc) avec 6 mL d'eau à analyser.</li> <li>• Ajouter 6 gouttes de Cl•1 dans le flacon A avec agitation</li> <li>• Rajouter 6 gouttes de Cl•2 avec une agitation</li> <li>• Lire les résultats en mg/L sur la carte colorimétrique.</li> </ul>

### 3.2- Contrôle de l'eau purifiée

Les points de prélèvements sélectionnés pour le contrôle de l'eau purifiée sont présentés ci-dessous :

**P6** : eau purifiée à la cuve de stockage ; **P7 D et P8** : eau purifiée aux points d'utilisation.

L'analyse de l'eau purifiée comprend les paramètres suivants :

### ➤ **Caractères**

Une observation à l'œil nu d'une coloration, transparence, aspect, et le goût.

### ➤ **Substances oxydables**

- Chauffer à ébullition pendant 5 min un mélange de 100 mL d'eau purifiée, de 10 mL d'acide sulfurique dilué R et de 0,1 mL de permanganate de potassium 0,02M;
- Ensuite une observation de coloration.
- Norme : la solution reste légèrement colorée en rose.

### ➤ **Nitrate**

- Dans un tube à essai placé dans l'eau glacée, introduire 5 mL d'eau purifiée, 0,4 mL d'une solution de chlorure de Potassium R à 100 g/L et 0,1 mL de solution de diphénylamine R, puis goutte à goutte en agitant, rajouter 5 mL d'acide sulfurique R exempt de l'azote R.
- Placer le tube au bain marie à 50°C.
- Norme :  $\leq 0,2$  ppm

### ➤ **Conductivité**

- Rincer la cellule de mesure de conductivité à plusieurs reprises avec l'eau purifiée,
- Plonger 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
- Normes  $\leq 4,3 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$

## 4. Contrôle microbiologique

### 4.1- Préparation des milieux de culture

La matière première utilisée pour la préparation des milieux de cultures se présente sous forme de poudre ou cristaux est repris dans un volume d'eau purifiée inférieur au volume nécessaire. La dissolution du milieu se fait sous agitation, cette dernière est complétée d'un chauffage pour les milieux gélosés. Le volume adéquat est ensuite ajusté avec de l'eau purifiée et le milieu est conditionné puis stérilisé dans un cycle d'autoclavage à 120°C pendant 15 min à 20 min (sauf exception de certains milieux). Mesurer et ajuster si nécessaire le pH par addition de NaOH (solution acide) ou HCL (solution basique) stériles afin d'obtenir le pH indiqué par le fournisseur. Enfin, on identifie des flacons et tubes de conditionnement par étiquetage suivi d'une conservation au froid (5°C). Les flacons contenant les milieux de cultures sont conservés au réfrigérateur à une température de 5°C. La durée de conservation peut aller jusqu'à 3 mois que ce soit pour un milieu solide ou liquide (**Annexe IV**).

### 4.2- Contrôle des milieux de cultures

#### 4.2-1. Test de stérilité

L'industrie pharmaceutique met en œuvre l'essai de stérilité dans les conditions optimales pour éviter toute contamination par manipulation elle-même. L'étude de la stérilité des milieux de cultures utilisés, qu'ils soient solides ou liquides, consiste à les incuber à des températures appropriées pour la croissance microbienne (**Annexe V**). L'absence de la croissance indique que les milieux sont stériles et par conséquent, ils peuvent être utilisés. Ce test permet d'éliminer les résultats faux positifs.

#### 4.2-2. Test de fertilité

Le test de fertilité consiste à contrôler la performance nutritionnelle des milieux de culture afin de s'assurer que ces derniers rassemblent les conditions favorables à une prolifération normale des microorganismes. Ainsi, pour chaque milieu utilisé, des volumes précis de souches de référence sont ensemencés (inoculum qui correspond à la charge microbienne inférieure ou égale à 100 UFC/ mL) puis incubés (**Annexe VII**). La fertilité des milieux est exprimée selon le type du milieu testé. En effet, on observe l'apparition des colonies caractéristiques pour les milieux gélosés. Un résultat positif pour les milieux sélectifs se traduit par la croissance de la souche ensemencé alors qu'un résultat positif pour les milieux de dénombrement doit être vérifié par le calcul de Facteur 2.

### 4.3- Contrôle microbiologique de l'air

Les étapes de prélèvement ont été résumées ci-dessous:

Le Mas- 100 est un instrument qui aspire l'air par une plaque perforée; le Mas-100 est placée dans la hotte flux laminaire du locale microbiologie; ouvrir le couvercle perforé en tournant vers la droite; placer une boîte de Petri de 90 mm fermée sur le biocollecteur; contenant le milieu de culture Trypcase soja agar + pénicillinase (TSA+P) et un témoin négatif de ce milieu; Le biocollecteur est positionné dans 3 zones différentes (Droite, Gauche, et le milieu) dans la hotte flux laminaire; une fois le prélèvement est effectué, les boîtes de Petri sont transférées pour incubation.

### 4.4- Contrôle microbiologique de la surface:

Nettoyer la surface de la hotte à flux laminaire avec Ethanol 70%, ensuite appliquer manuellement sur la surface de la hotte flux laminaire la boîte de Petri 55 mm de type RODAC pendant 10 secondes, contenant le milieu de culture TSA+P et le milieu sabouraud glucose gélosé (SGG), plus deux témoins négatifs de ces deux types de milieux, (tout en s'assurant que la totalité de la gélose soit en contact avec la surface).

**4.5- Contrôle microbiologique de l'eau potable et purifiée**

➤ **Contrôle microbiologique hebdomadaire de l'eau potable**

Les points de prélèvements sélectionnés pour le contrôle hebdomadaire de l'eau potable et purifiée sont:

**P2:** eau potable en amont de la station de l'eau purifiée; **P6:** eau purifiée aux points d'utilisation.

➤ **Contrôle microbiologique bimensuel de l'eau potable et purifiée**

Les points de prélèvements sélectionnés pour le contrôle bimensuel de l'eau potable et purifiée sont présentés ci-dessous:

**P1:** eau potable en amont de la station de l'eau purifiée; **P10 D:** Laverie; **P7G, P7D et P8:** eau purifiée aux points d'utilisation; **P14:** eau potable mélangeur.

Les différentes techniques de prélèvement ont été résumées dans le **tableau V** ci-dessous.

**Tableau V:** Techniques de prélèvement de l'eau.

Echantillon	Techniques de prélèvement
<b>Eau</b>	<p><b>Le prélèvement de l'eau</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'échantillonnage est réalisé par la collection de l'eau purifiée P6, P7G, P7D, P8 et de l'eau potable P1, P2, P13, P14.</li> <li>• La vanne de sortie d'eau purifiée et potable sont premièrement désinfectée par de l'alcool à 70° ensuite une stérilisation avec un bec bunsen, après 5 min d'écoulement d'eau,</li> <li>• la récolte de la quantité nécessaire pour l'analyse a été effectuée dans des flacons vides étiquetés, stériles et préalablement désinfectés de l'extérieur,</li> <li>• Après désinfection du plan de travail avec l'isopropanol à 70%, et l'introduction des pièces de la rampe de filtration préalablement stérilisés à l'intérieur de la hotte avec le matériel et les instruments nécessaires. L'analyse a été réalisée sous hotte à flux laminaire vertical à l'aide d'une rampe de filtration,</li> <li>• Tous les échantillons d'eau doivent être homogénéisés en agitant vigoureusement les flacons d'un mouvement vertical, avant d'effectuer l'analyse,</li> <li>• Laisser reposer l'échantillon pendant 2 min afin de stabiliser le mélange de microorganismes,</li> <li>• Une quantité de 5 mL d'eau purifiée et potable ont été filtrée, à l'aide d'une membrane filtrante stérile de 0,22 µm,</li> <li>• A la fin la membrane filtrante a été déposée sur les milieux gélosés R2A (Reasoner's 2A Agar), agar lactosé au TCC (Triphenyl tetrazolium chloride) et au tergitol 7, Agar Cétrimide et Slanetz and Bartley avec des témoins négatifs de chaque milieu.</li> </ul>

### 5. Isolement des microorganismes présents dans l'environnement

L'isolement et l'incubation des bactéries et des champignons ont été réalisé comme suit :

#### 5.1- Air

Une incubation directe des boites de Petriensemencés par le biocollecteur (**tableau VI**).

**Tableau VI:** Températures et temps d'incubations des boites de prélèvement de l'air.

Microorganismes	Milieu de culture	Température	Temps d'incubation
Bactéries	TSA+P	30°- 35°C	48 heures
Levures et moisissures		20°- 25°C	72 heures
Témoin milieu négatif		30°- 35°C	48 heures
		20°- 25°C	72 Heures

#### 5.2- Surface

Les boites de Petriensemencés par boites de contact sont directement incubées à l'étuve (**tableau VII**).

**Tableau VII:** Température et temps d'incubation du prélèvement de la surface.

Microorganismes	Milieu de culture	Température	Temps d'incubation
Bactéries	TSA+P	30°- 35°C	48 heures
Levures et moisissures	SGG	20°- 25°C	72 heures
Témoin milieu négatif	TSA+P	30°- 35°C	48 heures
Témoin milieu négatif	SGG	20- 25°C	72heures

#### 5.3- Eau

Les boites de Petri du prélèvement de l'eau potable et l'eau purifiée sont directement incubées à l'étuve (**tableau VIII**).

**Tableau VIII:** Microorganismes à dénombrer et leurs milieux de culture.

<b>Microorganismes</b>	<b>Milieu de culture</b>	<b>Température</b>	<b>Temps d'incubation</b>
<i>Escherichia coli</i>	Agar lactosé au TTC et au tergitol 7	42° - 44°C	48 heures
Témoin milieu négatif			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Gélose Cétrimide	30° - 35°C	24 - 48heures
Témoin milieu négatif			
<b>Bactéries aérobies totales</b>	R2A	30° - 35°C	5 jours
Témoin milieu négatif			
<b>Streptocoques fécaux</b>	Slanetz and Bartley	30° - 35°C	24 - 48 heures
Témoin milieu négatif			
<b>Entérobactéries</b>	Agar lactosé au TTC et au tergitol 7	30° - 35°C	48 heures
Témoin milieu négatif			

# *Résultats et discussion*

## 1. Contrôle physico-chimique de l'eau

### 1.1- Contrôle de l'eau potable

#### 1.1-1 Paramètres physiques

##### ➤ Conductivité

Les moyennes des résultats de contrôle physico-chimique de la conductivité de l'eau potable durant la période d'étude sont présentées dans le **tableau IX** suivant:

**Tableau IX:** Résultats du contrôle physico-chimique de la conductivité de l'eau potable.

Mois	Mars	Avril	Mai
Normes ( $\mu\text{S/cm}$ )	$\leq 2800$	$\leq 2800$	$\leq 2800$
P1	442	29	436
P2	434	31	36
P10 D	31	422	35
P11	434	29	443
P12	31	353	36
P14	33	417	273

D'après ces résultats, on remarque que les valeurs moyennes de la conductivité de l'eau potable sont variées entre 29  $\mu\text{S/cm}$  et 443  $\mu\text{S/cm}$ , donc ces valeurs sont conformes à la norme ( $\leq 2800 \mu\text{S/cm}$ ).

##### ➤ Détermination de pH

Les moyennes des résultats de contrôle physico-chimique de potentiel d'Hydrogène (pH) de l'eau potable sont présentées dans le **tableau X**.

**Tableau X:** Résultats du contrôle physico-chimique de la détermination du pH de l'eau potable.

Mois	Mars	Avril	Mai
<b>Normes inférieures</b>	<b>6,5</b>	<b>6,5</b>	<b>6,5</b>
<b>Normes supérieures</b>	<b>8,5</b>	<b>8,5</b>	<b>8,5</b>
<b>P1</b>	7,8	8	8,4
<b>P2</b>	8,3	6,8	7,2
<b>P10 D</b>	6,6	7,7	7,4
<b>P11</b>	6,6	7,2	8,4
<b>P12</b>	8,1	7,5	7,2
<b>P14</b>	7,3	6,9	6,6

À partir des résultats obtenus on constate que les valeurs moyennes du contrôle sont comprise entre 6,6 et 8,4 cela indique que ces valeurs sont conformes à la norme (6,5 à 8,4).

### ➤ Résidus à l'évaporation

Les résultats expérimentaux de l'analyse physico-chimique des résidus à l'évaporation de l'eau potable effectuée aux différents points de prélèvement durant notre période d'étude sont présentés dans le **tableau XI**.

**Tableau XI:** Résultats de contrôle physico-chimique des résidus à l'évaporation de l'eau potable.

Mois	Mars	Avril	Mai
<b>Normes (mg/L)</b>	<b>&lt; 2000</b>	<b>&lt; 2000</b>	<b>&lt; 2000</b>
<b>P1</b>	33	43	77
<b>P2</b>	16	15	76
<b>P10 D</b>	10	72	27
<b>P11</b>	01	27	12
<b>P12</b>	13	32	65
<b>P14</b>	13	47	37

Il apparait à partir de ce tableau que la masse des résidus à l'évaporation est compris entre la valeur minimale est de 01 mg/L et la valeur maximale est de 77 mg/L, donc ces résultats sont conformes à la norme (< 2000 mg/L).

### 1.1-2 Paramètres chimiques

#### ➤ Fer, phosphate, nitrite, ammonium, sulfate, nitrate

Les valeurs moyennes des résultats physico-chimiques du fer, phosphate, nitrite, ammonium, sulfate et le nitrate de l'eau potable sont résumées dans le **tableau XII**.

**Tableau XII:** Résultats du contrôle physico-chimique du Fer, phosphate, nitrite, ammonium et le nitrate de l'eau potable.

Mois	Mars	Avril	Mai
<b>Fer (mg/L)</b>	<b>&lt; 0,3</b>	<b>&lt; 0,3</b>	<b>&lt; 0,3</b>
<b>P1</b>	00	00	00
<b>P2</b>	00	00	00
<b>P10 D</b>	00	00	00
<b>P11</b>	00	00	00
<b>P12</b>	00	00	00
<b>P14</b>	00	00	00
<b>Phosphate (mg/L)</b>	<b>&lt; 0,5</b>	<b>&lt; 0,5</b>	<b>&lt; 0,5</b>
<b>P1</b>	00	00	00
<b>P2</b>	00	00	00
<b>P10 D</b>	00	00	00
<b>P11</b>	00	00	00
<b>P12</b>	00	00	00
<b>P14</b>	00	00	00
<b>Nitrite (mg/L)</b>	<b>&lt; 0,1</b>	<b>&lt; 0,1</b>	<b>&lt; 0,1</b>
<b>P1</b>	00	00	00
<b>P2</b>	00	00	00
<b>P10 D</b>	00	00	00
<b>P11</b>	00	00	00
<b>P12</b>	00	00	00
<b>P14</b>	00	00	00

<b>Ammonium (mg/L)</b>	<b>&lt; 0,5</b>	<b>&lt; 0,5</b>	<b>&lt; 0,5</b>
<b>P1</b>	00	00	00
<b>P2</b>	00	00	00
<b>P10 D</b>	00	0,2	00
<b>P11</b>	00	00	00
<b>P12</b>	00	00	00
<b>P14</b>	00	00	00
<b>Sulfate (mg/L)</b>	<b>&lt; 200</b>	<b>&lt; 200</b>	<b>&lt; 200</b>
<b>P1</b>	00	00	00
<b>P2</b>	00	00	00
<b>P10 D</b>	00	00	00
<b>P11</b>	00	00	00
<b>P12</b>	00	00	00
<b>P14</b>	00	00	00
<b>Nitrate (mg/L)</b>	<b>&lt; 50</b>	<b>&lt; 50</b>	<b>&lt; 50</b>
<b>P1</b>	00	00	00
<b>P2</b>	00	00	00
<b>P10 D</b>	00	00	00
<b>P11</b>	00	00	00
<b>P12</b>	00	00	00
<b>P14</b>	00	00	00

D'après les résultats obtenus, on remarque que les valeurs du fer, phosphate, ammonium, nitrite, sulfate et le nitrate sont à 00 mg/L, donc ces valeurs sont conformes aux normes établis pour chaque paramètre. La valeur moyenne de l'ammonium au niveau de point P10 D est légèrement élevée (0,2 mg/L) par rapport aux autres points de prélèvement mais ça reste conforme à la norme (< 0,5 mg/L)

➤ **Chlorure**

Les valeurs moyennes des résultats de contrôle physico-chimique du chlorure de l'eau potable durant la période d'étude sont présentées dans le **tableau XIII**.

**Tableau XIII:** Résultats de contrôle physico-chimique du chlorure de l'eau potable

Mois	Mars	Avril	Mai
<b>Normes (mg/L)</b>	<b>&lt; 500</b>	<b>&lt; 500</b>	<b>&lt; 500</b>
<b>P1</b>	03	00	00
<b>P2</b>	00	00	00
<b>P10 D</b>	03	03	00
<b>P11</b>	06	03	00
<b>P12</b>	03	00	00
<b>P14</b>	03	03	00

Il apparait d'après ce tableau que les valeurs moyennes obtenus du chlorure varient entre 00 mg/L et 06 mg/L, donc ces valeurs sont conformes à la norme (< 500 mg/L).

### 1.2- Contrôle de l'eau purifiée

#### ➤ Caractères

L'eau purifiée apparait liquide, limpide, incolore et insipide.

#### ➤ Substances oxydables

Les résultats expérimentaux de l'analyse physico-chimique des substances oxydables de l'eau purifiée effectués aux différents points de prélèvement sont présentés dans le **tableau XIV**.

**Tableau XIV:** Résultats du contrôle physico-chimique des substances oxydables de l'eau purifiée.

Mois	Mars	Avril	Mai
<b>Normes</b>	<b>Légèrement coloré en rose</b>	<b>Légèrement coloré en rose</b>	<b>Légèrement coloré en rose</b>
P6	Coloré	Coloré	Coloré
P8	Coloré	Coloré	Coloré
P7 D	Coloré	Coloré	Coloré

D'après les résultats obtenus, on remarque que la solution reste légèrement colorée en rose ce qui est conforme à la norme.

### ➤ Nitrate

Les résultats expérimentaux de l'analyse physico-chimique de nitrate de l'eau purifiée effectués aux différents points de prélèvement durant la période d'étude sont présentés dans le **tableau X**.

**Tableau XV:** Résultats du contrôle physico-chimique de nitrate de l'eau purifiée

Mois	Mars	Avril	Mai
<b>Normes (ppm)</b>	<b>≤ 0,2</b>	<b>≤ 0,2</b>	<b>≤ 0,2</b>
P6	00	00	00
P8	00	00	00
P7 D	00	00	00

D'après ce tableau, on remarque que les valeurs moyennes obtenus du contrôle physico-chimique de nitrate sont nul, donc ce qui est donc conforme à la norme ( $\leq 0,2$  ppm).

### ➤ Conductivité

Les moyennes des résultats de contrôle physico-chimique de la conductivité de l'eau purifiée sont présentées dans le **tableau XVI**.

**Tableau XVI:** Les résultats du contrôle physico-chimique de la conductivité de l'eau purifiée.

Mois	Mars	Avril	Mai
<b>Normes (<math>\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}</math>)</b>	<b>≤ 4,3</b>	<b>≤ 4,3</b>	<b>≤ 4,3</b>
P6	0,8	1,2	1,4
P8	01	1,3	1,3
P7 D	1,5	1,2	1,4

D'après les résultats obtenus, on remarque que les valeurs moyennes du contrôle physico-chimique de la conductivité varient entre  $0,8 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$  et  $1,5 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ , donc on peut dire que ces résultats sont conforme à la norme ( $\leq 4,3 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ ).

### 2. Contrôle microbiologique

#### 2.1- Contrôle de l'air

##### ❖ Par le biocollecteur

La qualité microbiologique de l'air doit répondre aux normes de la Pharmacopée, dont le nombre de germes recherchés doit être inférieur à 1 UFC/ m<sup>3</sup> représentant la classe A (hottes à flux laminaire du local microbiologique).

Les résultats obtenus dans notre travail (**tableau XVII**) sont conformes; respect de la norme, nombre de germes comptés est < 1 UFC/m<sup>3</sup>.

**Tableau XVII:** Suivi de lecture des résultats des prélèvements de l'air hottes à flux laminaire.

Point de prélèvement	Suivi d'incubation sur le milieu TSA+P (UFC/ m <sup>3</sup> )					
	15/03/2022			14/04/2022		
	24 heures	48 heures	5 <sup>ème</sup> jour	24 heures	48 heures	5 <sup>ème</sup> jour
Air droit	<1	<1	<1	< 1	< 1	< 1
Air milieu	<1	<1	<1	< 1	< 1	< 1
Air gauche	<1	<1	<1	< 1	< 1	< 1
Témoin négatif	<1	<1	<1	< 1	< 1	< 1

#### 2.2- Contrôle de la Surface

##### ❖ Par boîte de contact

La qualité microbiologique des surfaces doit répondre aux normes de la Pharmacopée, dont le nombre de germes recherchés doit être inférieur à 1 UFC/ plaque représentant la classe A.

Les résultats obtenus lors du prélèvement sont récapitulés dans le **tableau XVIII** ci-dessous, sont à l'intervalle des normes donc respect de la norme, nombre de germes comptés est < 1 UFC/ plaque.

**Tableau XVIII :** Suivi de lecture des résultats des prélèvements de la surface hottes à flux laminaire.

Point de prélèvement	Suivi d'incubation sur le milieu TSA+P et SGG (UFC/ plaque)											
	15/03/2022						14/04/2022					
	24 heures		48 heures		5 <sup>ème</sup> jour		24 heures		48 heures		5 <sup>ème</sup> jour	
<b>Surface droite</b>	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1
<b>Surface milieu</b>	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1
<b>Surface gauche</b>	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1
<b>Témoins négatif (TSA+P)</b>	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1
<b>Témoin négatif (SGG)</b>	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1

### 2.3- Contrôle de l'eau potable et l'eau purifiée

#### ❖ Par filtration sur membrane

La qualité microbiologique de l'eau potable et de l'eau purifiée doivent répondre aux normes de la Pharmacopée, dont le nombre de germes aérobies totaux recherchés dans l'eau potable doit être inférieur à 500 UFC/ mL; eau purifiée 100 UFC/mL par contre pour les Entérobactéries, *Escherichia coli*, streptocoques fécaux et *Pseudomonas aeruginosa* une absence totale.

#### 2.3-1 Contrôle hebdomadaire de l'eau potable et de l'eau purifiée

##### ➤ Dénombrement de bactéries aérobies totales

Les résultats expérimentaux de l'analyse bactériologique (germes aérobies totaux) de l'eau (potable et purifiée) effectuée sont présentés dans le **tableau XIX**.

**Tableau XIX:** Suivi de contrôle des germes aérobies totaux de l'eau potable et purifiée.

Point de prélèvement	Suivi d'incubation sur le milieu R2A (UFC/mL)	
	15/03/2022	13/04/2022
	5 <sup>ème</sup> jour	5 <sup>ème</sup> jour
<b>Eau potable P2</b>	< 1	< 1
<b>Témoin négatif</b>	< 1	< 1
<b>Eau purifiée P6</b>	< 1	< 1
<b>Témoin négatif</b>	< 1	< 1

Il apparaît par les résultats obtenus que la moyenne de dénombrement des germes aérobies totaux de l'eau potable et l'eau purifiée est  $< 1$  UFC/mL dont elle est conforme à la norme  $< 100$  UFC/mL (eau purifiée) et  $< 500$  UFC/mL (eau potable).

### ➤ Dénombrement des Entérobactéries et *Escherichia coli*

Les résultats expérimentaux de l'analyse bactériologique des Entérobactéries *Escherichia coli* de l'eau (potable et purifiée) effectuée sont présentés dans le **tableau XX** suivant:

**Tableau XX:** Suivi de contrôle des Entérobactéries et *Escherichia coli* de l'eau potable et purifiée.

Point de prélèvement	Suivi d'incubation sur le milieu TTC (UFC/mL)	
	15/03/2022	13/04/2022
	48 heures	48 heures
<b>P2</b>	Absence	Absence
<b>Témoin négatif</b>	Absence	Absence
<b>P6</b>	Absence	Absence
<b>Témoin négatif</b>	Absence	Absence

Il apparaît à partir des résultats obtenus que les *Entérobactéries* et *Escherichia coli* sont totalement absentes dans l'eau potable et l'eau purifiée. Donc ce paramètre bactériologique est conforme à la norme.

### ➤ Dénombrement de *Pseudomonas aeruginosa* et streptocoques fécaux

Les résultats expérimentaux de l'analyse bactériologique de *Pseudomonas aeruginosa* streptocoques fécaux de l'eau (potable et purifiée) effectuée sont présentés dans le **tableau XXI** suivant:

**Tableau XXI:** Suivi de contrôle des *Pseudomonas aeruginosa* et streptocoques fécaux de l'eau potable et purifiée.

Point de prélèvement	Suivi d'incubation sur le milieu Cétrimide et Slanetz and Bartley (UFC/mL)	
	15/03/2022	13/04/2022
	48 heures	48 heures
<b>Eau potable P2</b>	Absence	Absence
<b>Témoin négatif</b>	Absence	Absence
<b>Eau purifiée P6</b>	Absence	Absence
<b>Témoin négatif</b>	Absence	Absence

- ✓ A partir des résultats obtenus on constate que les germes contrôlés *Pseudomonas aeruginosa* et Streptocoques fécaux sont totalement absents dans l'eau potable et l'eau purifiée. Ce qui est conforme à la norme.

### 2.3-2 Contrôle bimensuel de l'eau potable et de l'eau purifiée

#### ➤ Dénombrement de bactéries aérobies totales

Les résultats expérimentaux de l'analyse bactériologique des germes aérobies totaux de l'eau (potable et purifiée) effectuée sont présentés dans le **tableau XXII**.

**Tableau XXII:** Suivi de contrôle des germes aérobies totaux de l'eau potable et purifiée.

Point de prélèvement	Suivi d'incubation sur le milieu R2A (UFC/mL)	
	13/06/ 2022	29/06/2022
	5 <sup>ème</sup> jour	5 <sup>ème</sup> jour
<b>P2</b>	Absence	Absence
<b>Témoin négatif</b>	Absence	Absence
<b>P10 D</b>	Absence	Absence
<b>Témoin négatif</b>	Absence	Absence
<b>P7 G</b>	Absence	Absence
<b>Témoin négatif</b>	Absence	Absence
<b>P7 D</b>	Absence	Absence
<b>Témoin négatif</b>	Absence	Absence
<b>P8</b>	Absence	Absence
<b>Témoin négatif</b>	Absence	Absence
<b>P14</b>	Absence	Absence
<b>Témoin négatif</b>	Absence	Absence

- ✓ D'après les résultats obtenus on remarque que la moyenne de dénombrement des germes aérobies totaux dans l'eau potable et dans l'eau purifiée est < 1 UFC/mL dont elle est conforme à la norme < 100 UFC/mL (eau purifiée) et < 500 UFC/mL (eau potable).

#### ➤ Dénombrement des Entérobactéries et *Escherichia coli*

Les résultats expérimentaux de l'analyse bactériologique des *Entérobactéries Escherichia coli* de l'eau (potable et purifiée) effectuée sont présentés dans le **tableau XXIII**.

**Tableau XXIII:** Suivi de contrôle des Entérobactéries et *Escherichia coli* de l'eau potable et purifiée.

Point de prélèvement	Suivi d'incubation sur le milieu TTC (UFC/mL)	
	13/06/2022	29/06/2022
	48 heures	48 heures
<b>P2</b>	Absence	Absence
<b>Témoin négatif</b>	Absence	Absence
<b>P10 D</b>	Absence	Absence
<b>Témoin négatif</b>	Absence	Absence
<b>P7 G</b>	Absence	Absence
<b>Témoin négatif</b>	Absence	Absence
<b>P7 D</b>	Absence	Absence
<b>Témoin négatif</b>	Absence	Absence
<b>P8</b>	Absence	Absence
<b>Témoin négatif</b>	Absence	Absence
<b>P14</b>	Absence	Absence
<b>Témoin négatif</b>	Absence	Absence

À partir des résultats obtenus, on observe que les Entérobactéries et *Escherichia coli* sont totalement absents dans l'eau potable et l'eau purifiée. Donc ce paramètre bactériologique est conforme à la norme.

### ➤ Dénombrement de *Pseudomonas aeruginosa* et streptocoques fécaux

Les résultats expérimentaux de l'analyse bactériologique de *Pseudomonas aeruginosa* streptocoques fécaux de l'eau (potable et purifiée) effectuée sont présentés dans le **tableau XXVI**.

**Tableau XXVI:** Suivi de contrôle des *Pseudomonas aeruginosa* et streptocoques fécaux del'eau potable et purifiée

Point de prélèvement	Suivi d'incubation sur le milieu Cétrimide et Slanetz and Bartley (UFC/mL)	
	13/06/2022	29/06/2022
	48 heures	48 heures
<b>P2</b>	Absence	Absence
<b>Témoin négatif</b>	Absence	Absence
<b>P10 D</b>	Absence	Absence
<b>Témoin négatif</b>	Absence	Absence
<b>P7 G</b>	Absence	Absence
<b>Témoin négatif</b>	Absence	Absence
<b>P7 D</b>	Absence	Absence
<b>Témoin négatif</b>	Absence	Absence
<b>P8</b>	Absence	Absence
<b>Témoin négatif</b>	Absence	Absence
<b>P14</b>	Absence	Absence
<b>Témoin négatif</b>	Absence	Absence

À partir des résultats obtenus, on constate que les germes contrôlés *Pseudomonas aeruginosa* et Streptocoques fécaux sont totalement absents dans l'eau potable et dans l'eau purifiée. Ce qui est conforme à la norme.

Tous les résultats obtenus de contrôle physicochimique et microbiologique de l'eau (potable et purifiée), air et surface durant la période d'étude et l'année 2016 ont étaient conformes aux normes.

### **Discussion générale :**

Tous les résultats du contrôle physico-chimique et microbiologique de l'eau, l'air et surface pendant la période d'étude ont été conformes, cela indique que GSK à mis en place un process de nettoyage strict et efficace.

Dans le cas des surfaces, ils utilisent des produits de nettoyage antibactériens tel que Bactérianos et Surfanios; tous les équipements utilisés pour le prélèvement de l'air par le biocollecteur et les étuves utilisées pour incuber les boites de Petri sont qualifiés périodiquement par un organisme externe accrédité; les pH mètres et conductimètres sont calibrés périodiquement par un prestataire certifié; la boucle d'eau purifiée a un plan de maintenance préventif pour maintenir le bon fonctionnement de la boucle, une sanitisation périodique de la boucle est effectué en augmentant la température et la circulation de l'eau pendant une période bien déterminée dont le but de la décontamination, aussi la boucle est

maintenue en circulation 24/24 heures pour éviter la stagnation de l'eau; pour l'eau potable un traitement chimique est effectué par l'ajout du chlore (la dose du chlore est contrôlée périodiquement).

Dans le cas où un équipement ou un résultat est non conforme lors de la qualification périodique une déviation est imitée et une investigation sera effectuée pour identifier la root-cause analysis, un impact assessment sera fait et des CAPA (corrective action and preventive action) vont être mis en place pour remédier à ce problème.

*Conclusion*  
*et*  
*perspectives*

Le suivi environnemental d'une industrie pharmaceutique est indispensable, il consiste à surveiller et à vérifier les paramètres physico-chimiques et microbiologiques afin d'assurer un bon environnement de production, ainsi que celui du personnel.

Durant notre stage au niveau du laboratoire pharmaceutique GlaxoSmithKline (GSK) Boudouaou, Boumerdes, nous avons effectué des contrôles physico-chimiques de l'eau potable et de l'eau purifiée ainsi que des contrôles microbiologiques de l'eau (potable et purifiée), de l'air ainsi que la surface selon les normes préconisées dans la pharmacopée européenne ainsi que les exigences internes de la société GSK.

Selon l'étude des tendances effectuées, nous avons remarqué que le contrôle physico-chimiques de l'eau potable (conductivité, pH, résidus à l'évaporation, fer, phosphate, nitrate, nitrite, ammonium, sulfate, chlorure) et de l'eau purifiée (caractères, substances oxydables, nitrate, conductivité) indique la conformité des normes durant la période étudiée.

Le contrôle microbiologique de l'eau potable et l'eau purifiée est conforme par rapport aux germes aérobies totaux, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, streptocoques fécaux et aux Entérobactéries. Le comptage des particules viables de l'air et de la surface était aussi conforme aux normes.

On conclue que d'après les paramètres étudiée que l'eau potable, l'eau purifiée, l'air et la surface utilisés dans l'industrie pharmaceutique sont de bonnes qualités physico-chimiques et microbiologique, conformément aux normes de la Pharmacopée Européenne 8<sup>ème</sup> édition.

De ce fait, au terme de cette étude nous pouvons fixer les points suivants comme recommandations:

- Effectuer le contrôle microbiologique du personnel;
- Eliminer le contrôle physico-chimique et microbiologique de l'eau potable;
- Eliminer le test de métaux lourd;
- Passage d'un prélèvement mensuel de l'air à un prélèvement trimestriel.

*Références  
bibliographiques*

### A

**Addo, A. 2009.** Développement durable traitement des déchets valorisation, élimination. Ed. Ellipses, 283 p.

### B

**Badillet, G., Brieve, C., Gueho, E. 1987.** Champignons contaminants des cultures, champignons opportunistes. Atlas clinique et biologique, vol II, Ed VARIA, Paris.

**Bellahcene, O., Ferfera, M. 2014.** Les effets contrastés de l'intervention des laboratoires pharmaceutiques étrangers dans le secteur Algérien de l'industrie pharmaceutique. Les cahiers du cread, 107-108 p.

**Bonnes pratiques de fabrication Ministère du travail. 2014.** De l'emploi et de la santé, N°2014/1bis.

**Boudana, K. 2015.** Contrôle microbiologique de l'environnement dans l'industrie pharmaceutique NADPHARMADIC Production. Mémoire de master. Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie. Université des Frères Mentouri Constantine, 98 p.

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

**Bonne pratiques de fabrication. 2011.** Fabrication des médicaments stériles. Edition Bulletin Officiel, 8bis.

### C

**Cahagnier, B ., Richard-Molard, D. 1998.** Analyse mycologique in Moisissures des aliments peu hydratés. Edition Tec & Doc, pp. 140-158 .

**Elguess, A. 2017.** Application d'analyse en composant principales pour la caractérisation physico-chimique des eaux pluviales : résidus de médicaments dans les eaux pluviales et photodégradation. Thèse de Magister, Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene, USTHB, pp. 6-7.

### D

**Degremont, G. 1984.** Mémento technique de l'eau, 10ème édition, pp. 3-38

**Didier, G., Bougaret, S. 2000.** L'industrie pharmaceutique : ses projets de développement, leurs caractéristiques et leurs managements. *La cible*, 81, 4-3.

### E

**Elguess, A. 2017.** Application d'analyse en composant principales pour la caractérisation physico-chimique des eaux pluviales : résidus de médicaments dans les eaux pluviales et photodégradation. Thèse de Magister, Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene, USTHB, pp. 6-7.

### F

**François, R. 1998.** Dictionnaire encyclopédique des sciences de l'eau. Editions science internationale, Paris, pp.79, 173, 229, 345-346, 433, 493.

### G

**Gennaro, A., 1990.** *Remington's Pharmaceutical Sciences*. 18ème édition (Easton, Pennsylvanie, Mack Publishing Company).

**Gouraud A., 2012.** Généralité sur la pharmacologie et les médicaments, pp. 8-42-43-48.

### H

**HIR, A. 2001.** Pharmacie galénique, bonne pratique de fabrication des médicaments. 7ème Edition, Masson, Paris, pp. 120-269.

### J

**Jean-Michel, B. 2016.** Gestion des déchets. 5<sup>ème</sup> édition, Malakoff, 22, 10-11 p.

### M

**Malalanirina, S ., Rakotonirainy. 2018.** La biocontamination des documents graphiques détecter, prélever, analyser. Support/Tracé, 18 p.

**Moreau, D et al. 2011.** Toxicologie environnementale. Impact des médicaments sur l'environnement : état des lieux, évaluation des risques, communication, 66 (4), 335–340 p.

### P

**Paton, S., Thompson, K.A., Parks, S.R., Bennett, A.M. 2015.** Reaerosolization of spores from flooring surfaces to assess the risk of dissemination and transmission of infections. *Appl Environ Microbiol*, 81, 9-4914.

**Pharmacopée européenne 8ème édition,** 2289, 10-11 p.

### R

**Ragued, H., Guerch, A. 2019.** Contrôle physico-chimique des formes intermédiaires des comprimés Valsartan/ Hydrochlorothiazid 80/12.5mg au cours de la validation du procédé de fabrication. Thèse de doctorat en pharmacie. Faculté de médecine. Université de Saad Dahleb Blida, 11 p.

### S

**SALHI, S. 2019.** Environnemental des zones à atmosphère contrôlée. Sciences pharmaceutiques. ffdumas-02276438,80, 35 p.

**Scriban, R. 1999.** Biotechnologie. 5<sup>ème</sup> édition, Tec&Doc, Paris, 920-927 p.

### T

**Talbert, M., Willoquet , G., Labayle, D. 2001.** Guide pharmaco. Edition Lamare, France, 25-44 p.

### W

**WHO. 2012.** Eau à usage pharmaceutique. Bonne pratique de fabrication Annexe 2, Technical Report Series 970.

# *Annexes*

**Annexe I: Echantillonnage de l'eau**



**Annexe II : Matériels utilisés dans le contrôle physicochimique**



Conductimètre



pH-mètre



Plaque chauffante



Béchers et erlenmeyer



Balance analytique

**Annexe III : Composition des milieux de culture**

**A. Trypcase soja agar**

- Peptone de caséine.....15.0 g
- Peptone de soja..... 5.00 g
- Chlorure de sodium .....5.00 g
- Agar..... 15.0 g
- pH final à 25°C : 7,3 ± 0,2

**B. Agar lactosé au TTC et au tergitol**

- Peptone pancréatique de viande ..... 10 g
- Extrait de viande ..... 5.0 g
- Extrait autolytique de levure ..... 6.0 g
- Lactose ..... 20.0 g
- Tergitol..... 0.10 g
- Bleu de bromothymol ..... 50.0 mg
- Agar –agar..... 10.0 g
- pH final à 25°C : 7,2 ± 0,1

**Additif**

- TTC ..... 0.025 g
- Agar- agar..... 12.50 g

**C. R2A agar**

- Extrait de levure ..... 0.50 g
- Protéose peptone ..... 0.50 g
- Hydrolysate de caséine ..... 0.50 g
- Glucose ..... 0.50 g
- Amidon soluble ..... 0.50 g
- Pyruvate de sodium..... 0.30 g
- Phosphate de potassium dibasique ..... 0.30 g
- Sulfate de magnésium ..... 0.05 g
- Agar ..... 15.0 g
- pH final à 25°C : 7,2 ± 0,2

**D. Sabouraud glucose gélosé**

- Peptone..... 10.0 g
- Glucose ..... 40.0 g
- Agar-agar ..... 15.0 g
- Vitamine et facteurs de croissance
- pH final à 25°C : 5,6 ± 0,2

**E. Slanetz et Bartley**

- Tryptose ..... 20.0 g
- Extrait de levure..... 5.0 g
- Glucose ..... 2.0 g
- Hydrogénophosphate de sodium..... 0.40 g
- Chlorure de 2, 3, 5-triphényltétrazolium..... 0.10 g
- Agar- agar ..... 10.0 g
- pH final à 25°C : 7,2 ± 0,1

**F. gélose au Cétrimide**

- Péptone de gélatine ..... 20.0 g
- Chlorure de magnésium ..... 1.40 g
- Sulfate de potassium ..... 10.00g
- Cétrimide ..... 0.30 g
- Agar- agar ..... 13.60g

**Annexe IV : Préparation des milieux de cultures****A. Trypcase soja agar**

- Dissoudre 40g dans 1 litre d'eau déminéralisée,
- Faire chauffer dans de l'eau jusqu'à dissolution complète,
- Autoclaver 15 min à 121°C,
- Verser dans des boîtes de Petri.

**B. Agar lactosé au TTC et au tergitol 7**

- Dissoudre 53.9g en 1 litre d'eau déminéralisée,
- Faire chauffer dans de l'eau bouillante et agiter,
- Autoclaver 15 min à 121°C,
- Refroidir le milieu dans un bain d'eau jusqu'à 45 -50°C,
- Réhydrater chaque flacon de supplément nécessaire avec 5 mL d'eau stérile,
- Homogénéiser de façon à obtenir une dissolution parfaite, tout en évitant la formation de mousse,
- Ajouter stérilement 1 mL de supplément TTC reconstitué par flacon de 100 mL de base,
- Homogénéiser parfaitement,
- Couler en boîte de Petri stérile (l'épaisseur de gélose doit être 5mm) et laisser sécher sur une surface plane et froide.

**C. R2A agar**

- Dissoudre 18.5 g dans 1 d'eau déminéralisée,
- Faire chauffer dans de l'eau bouillante jusqu'à une dissolution complète,
- Autoclaver 15 min à 121°C,
- Laisser refroidir jusqu'à 45 -50°C,
- Verser dans des boîtes de Petri.

**D. Sabouraud glucose gélosé**

- Dissoudre 65g dans 1 litre d'eau déminéralisée,
- Faire chauffer dans de l'eau bouillante jusqu'à dissolution complète,
- Autoclaver 15 min à 121°C,
- Ne pas surchauffer.

**E. Slanetz et Bartley agar**

- Dissoudre 41.5 g dans 1 litre d'eau déminéralisée,
- Faire chauffer dans de l'eau bouillante et agiter jusqu'à une dissolution complète,
- Stériliser en laissant encore chauffer 20 min dans le bain d'eau bouillante,
- Ne pas autoclaver,
- Laisser refroidir rapidement,
- Verser dans des boîtes de Petri.

**F. Gélose au Cétrimide**

- Dissoudre 43,5g dans 1litre d'eau déminéralisé,
- Faire chauffer dans de l'eau bouillante et agiter fréquemment jusqu'à dissolution complète,
- Ajouter 10 mL/L glycérol,
- Autoclaver 15 min à 121°C,
- Verser dans des boîtes de Petri.

**Annexe V : Résultats du test de stérilité des milieux de cultures**

Désignation des milieux de culture	Température d'incubation	Durée d'incubation	Résultats	Interprétation
<b>Trypcase soja agar</b>	30 – 35°C	≤ 3 – 4 Jours	Absence	Stérile
<b>Slanetz et Bartley</b>	30 – 35°C	≤ 3 – 4 Jours	Absence	Stérile
<b>R2A agar</b>	30 – 35°C	≤ 3 – 5 jours	Absence	Stérile
<b>Sabouraud glucose gélosé</b>	20- 25°C	≤ 5 jours	Absence	Stérile
<b>Agar lactosé au TTC et au tergitol 7</b>	30 – 35°C	≤ 3 – 4 Jours	Absence	Stérile
<b>Gélose au Cétrimide</b>	30- 35°C	≤ 3 – 4 Jours	Absence	Stérile

**Annexe VI: Procédure de contrôle du test de fertilité****A. Trypcase soja agar**

- Ensemencer en double 1 mL des dilutions finales, de *Bacillus spizizenii*, *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus* dans des boîtes de Petri stériles,
- Ajouter dans chaque boîte de Petri environ 15 à 20 mL de gélose à tester,
- Incuber à 30 -35 °C pendant 24 à 48 heures,
- Après incubation, vérifier si la croissance des microorganismes obtenus correspond aux caractéristiques morphologiques des colonies de chacune des souches inoculées.

**B. R2A agar**

- Ensemencer en double 1 mL des dilutions finales, de *Bacillus spizizenii*, *Pseudomonas aeruginosa* dans des boîtes de Petri stériles,
- Ajouter dans chaque boîte de Petri environ 15 à 20 mL de gélose à tester,
- Incuber à 30-35 °C pendant 24 à 48 heures,
- Après incubation, vérifier si la croissance des microorganismes obtenus correspond aux caractéristiques morphologiques des colonies de chacune des souches inoculées.

**C. Sabouraud glucose gélosé**

- Ensemencer en double 1 ml des dilutions finales de *Candida albicans*, *Aspergillus brasiliensis*, dans des boîtes de Petri stériles,
- Ajouter dans chaque boîte de Petri environ 15 à 20 ml de gélose à tester,
- Incuber à 20- 25 °C pendant 05 à 07 jours,
- Après incubation, vérifier si la croissance des microorganismes obtenus correspond aux caractéristiques morphologiques des colonies de chacune des souches inoculées.

**D. Agar lactosé au TTC et au tergitol 7**

- Ensemencer la surface de boîte de gélose à tester avec une quantité suffisante de la dilution finale d'*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus spizizenii*,
- Etaler aseptiquement l'inoculum aussi régulièrement que possible,
- Incuber à 30-35°C pendant 18 à 24 heures,
- Après incubation, vérifier si la croissance des microorganismes obtenus correspond aux caractéristiques morphologiques des colonies de chacune des souches inoculées.

**E. Slanetz et Bartley agar**

- Ensemencer la surface de boîte de gélose à tester avec une quantité suffisante de la dilution finale de *Staphylococcus aureus* et *Entérocoques*,
- Etaler aseptiquement l'inoculum aussi régulièrement que possible,
- Incuber à 30- 35°C pendant 24 à 48 heures,
- Après incubation, vérifier si la croissance des microorganismes obtenus correspond aux caractéristiques morphologiques des colonies de chacune des souches inoculées.

**F. Cétrimide agar**

- Ensemencer la surface de boîte de gélose à tester avec une quantité suffisante de la dilution finale de *Pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia coli*,
- Etaler aseptiquement l'inoculum aussi régulièrement que possible,
- Incuber à 30-35°C pendant 18 à 24 heures,
- Après incubation, vérifier si la croissance des microorganismes obtenus correspond aux caractéristiques morphologiques des colonies de chacune des souches inoculées.

**Annexe VII : Résultats du test de fertilité des milieux de culture**

Désignation des milieux de culture	Germe recherché	Température d'incubation	Résultats
<b>Trypcase soja agar</b>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Bacillus spizizenii</i> <i>Candida albicans</i>	30 – 35°C	Croissance positive
<b>Slanetz et Bartley</b>	Contrôle positif : <i>Escherichia faecalis</i>	30- 35°C	Croissance positive
	Contrôle négatif : <i>Staphylococcus aureus</i>		inhibition complète
<b>R2A agar</b>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Bacillus spizizenii</i>	30- 35°C	Croissance positive
<b>Sabouraud glucose gélosé</b>	<i>Candida albicans</i> <i>Aspergillus brasiliensis</i>	20- 25°C	Croissance positive
<b>Agar lactosé au TTC et au tergitol 7</b>	<i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Bacillus spizizenii</i>	30- 35°C	Croissance positive
<b>Gélose au Cétrimide</b>	Contrôle positif : <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	30- 35°C	Croissance positive
	Contrôle négatif : <i>Escherichia coli</i>		inhibition complète

Annexe VIII: Matériels utilisés dans le contrôle microbiologique



Biocollecteur Mas-100



Compteur de colonies



Balance analytique



Autoclave



Hottes flux laminaire



Etuves



Bec bensen ; flacon ; ethanol ; gant stérile



Rampe de filtration

**Annexe IX : Protocole du prélèvement de l'air**



Ouverture du Mas-100



Emplacement de la boîte de Petri



(A)



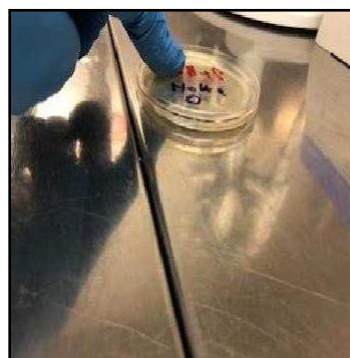
(B)



(C)

Emplacement du biocollecteur : A, zone de gauche ; B, zone du milieu ; C, zone de droite.

**Annexe X: Echantillonnage de la surface**



Annexe XI: Protocole du prélèvement de l'eau



(A)



(B)

Désinfection des vannes de l'eau, (A) : P6 ; (B) : P2



(A)



(B)

Prélèvement de l'eau, (A) : P6 ; (B) : P2



Echantillonnage de l'eau



Dépôt des membranes filtrantes sur les milieux gélosés



## Résumé

La pharmacopée européenne insiste sur le contrôle microbiologique et physico-chimique, de chaque élément rentrant dans la fabrication du médicament pour éviter toute contamination.

Ce travail porte sur le contrôle environnemental au niveau de l'unité de production pharmaceutique GlaxoSmithKline situé à Boudouaou, wilaya de Boumerdes. Dans le cadre du contrôle de qualité de l'eau potable, l'eau purifiée l'air et la surface dans l'industrie pharmaceutique, des analyses physico-chimiques et microbiologiques ont été réalisés dans différents points de prélèvements au niveau de laboratoire de contrôle qualité GSK.

Les tendances des résultats de contrôle physico-chimique et microbiologique de l'eau potable, l'eau purifiée, l'air ainsi que la surface ont révélé que tous les échantillons analysés sont conformes par rapport aux normes guide établie.

**Mots clés:** suivi environnemental, contrôle physico-chimique, contrôle microbiologique, eau purifiée, eau potable, air, surface

## Abstract

The European Pharmacopoeia insists on the microbiological and physico-chemical control of each element used in the manufacture of medicines to avoid any contamination.

This work concerns environmental control at the GlaxoSmithKline pharmaceutical production unit located in Boudouaou, in the wilaya of Boumerdes. Part of the quality control of drinking water, purified water, air and surface in the pharmaceutical industry, physico-chemical and microbiological analyses were carried out at various sampling points in the GSK quality control laboratory.

The trends of the results of the physicochemical and microbiological monitoring of drinking water, purified water, air and surface revealed that all the samples analysed were in conformity with the established guides standards.

**Keywords:** environmental monitoring, physicochemical control, microbiological control, purified water, drinking water, air, surface