

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE.

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -



FACULTE DE MEDECINE.

DEPARTEMENT DE PHARMACIE.

# Les solvants utilisés dans le contrôle qualité des médicaments : classification, gestion et élimination

Mémoire de fin d'études

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

Session : Juin 2016.

Présenté par :

- M<sup>lle</sup> DJENADI Lilia.
- M<sup>r</sup> BENCHAMMA M<sup>d</sup> Akrame.

Devant le jury :

- |                     |                                     |                    |
|---------------------|-------------------------------------|--------------------|
| - Pr. GHARBI.A :    | Professeur en chimie analytique     | Promoteur.         |
| - Dr. IMOUDACHE.H : | Maitre assistant en chimie minérale | Président du jury. |
| - Dr. Ouzani :      | Maitre assistante en toxicologie    | Examinatrice.      |
| - Dr. Ayachi :      | Maitre assistante en galénique      | Examinatrice.      |

Nous remercions Dieu le tout puissant, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

Nous tenons à remercier notre promoteur Pr GHARBI, professeur en chimie analytique à l'université de Blida pour avoir accepté de nous encadrer, de diriger notre travail et de nous permettre de découvrir le monde de l'industrie pharmaceutique ainsi que tous les conseils qu'il nous a prodigués et toute son écoute à chaque fois que nous le sollicitons et surtout pour sa disponibilité. Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde gratitude.

Nous remercions Dr IMOUDACH président du jury ainsi que Dr OUZANI et Dr AYACHI d'avoir accepté d'évaluer notre travail.

Nos sincères remerciements à monsieur Abdelhafidh Saidani directeur du laboratoire de contrôle qualité et son adjoint Fateh et monsieur Hocine Sedkaoui chef du département physico-chimique du laboratoire de contrôle qualité de NOVAPHARM, ainsi qu'à toutes les personnes au sein des laboratoires LGPA et du groupement SAIDAL.

Nous remercions également toutes les personnes ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

*« En vérité, le chemin importe peu, la volonté d'arriver suffit à tout »*

*Je commence par rendre grâce à Dieu et à sa bonté, pour la patience et le courage qu'il m'a donné pour réaliser cet humble travail.*

*Ainsi je dédie ce travail avec amour et sincérité.*

*A ce lui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, mon très cher Papa, merci de m'avoir encouragé, accompagné et soutenu, c'est grâce à toi que j'en suis là aujourd'hui.*

*A mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, ma très chère Maman, qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Que Dieu tout puissant te protège et te garde parmi nous.*

*A mon frère Ghiles, en témoignage de mon affection fraternelle, je te souhaite une vie pleine de bonheur et de succès.*

*A mon oncle Abdelhamid, qui m'a beaucoup aidé.*

*A mon binôme Akrame, pour l'esprit d'équipe et qui était très patient avec moi.*

*A mon inséparable amie Afaf.*

*A mes amies Felia, Lina, Amel, Asma, Ikram et Lina.*

*A mon amie Sarah qui a chaque fois était présente quand j'en ai eu besoin et qui m'a apporté son aide précieuse.*

*A tous mes proches, tous ceux qui sont chers et qui auraient voulu partager ma joie...*

*Ce travail est dédié :*

*A la mémoire de mon grand père qui nous a quittés voilà un an et qui m'a toujours encouragé à aller de l'avant puisse Dieu l'accueillir dans son infinie miséricorde.*

*A ma grand-mère pour tous les sacrifices et les efforts consentis pour mon éducation et ma formation.*

*A mes parents pour leur soutien et leur encouragement continu.*

*A mes deux petites sœurs **Rokaiä** et **Mimi** à qui je souhaite une vie pleine de bonheur et de réussites.*

*A mon binôme **Lilia** sans laquelle ce travail n'aurait jamais vu le jour.*

*A mon cousin **Xhatil** pour son humour toujours mal placé.*

*A mes amis d'enfance : **Zaki**, **Hassim** et **Amine**.*



Remerciement	I
Dédicaces	II
Table des matières	IV
Liste des tableaux	VI
Liste des figures	VII
Liste des abréviations	VIII

<b>Introduction générale</b>	<b>1</b>
------------------------------	----------

## **Chapitre 1 : le contrôle qualité des médicaments**

I	Les concepts liés à la qualité pharmaceutique	3
II	Pourquoi faire un contrôle de la qualité ?	4
III	Le laboratoire de contrôle de la qualité	5
IV	Comment réaliser un contrôle de qualité ?	6
V	Comment palier à une non-conformité ?	6

## **Chapitre 2 : introduction aux solvants utilisés dans le contrôle qualité des médicaments**

I	Définition	8
II	Solvants utilisés dans le contrôle qualité	8
III	La classification des solvants	10
III.1	Classification des solvants selon leur structure moléculaire et leur polarité	10
III.1.1	Les solvants portiques polaires	10
III.1.2	Les solvants aprotiques polaires	10
III.1.3	Les solvants aprotiques apolaires	11
III.1.4	Les solvants apolaires	11
III.2	Classification des solvants selon leur composition	11
III.2.1	Les solvants inorganiques	11
III.2.2	Les solvants organiques	11
III.3	Classification selon la dangerosité	12
III.3.1	Solvants de classe1 : solvants à éviter	12
III.3.2	Solvants de classe2 : utilisation limitée	12
III.3.3	Solvants de classe3 : faible potentiel toxique	13
III.3.4	Solvants de classe4 : données toxicologiques font défaut	14
IV	Exemple de classification des réactifs au sein d'un laboratoire de contrôle qualité	15
V	L'étiquetage des solvants	20
VI	Prévenir les risques liés aux solvants	21
VI.1	Réglementation : institut national de recherche scientifique	21
VI.2	Réglementation européenne	22
VI.3	Ce qu'il faut savoir	22
VI.4	Ce qu'il faut faire	22
VI.5	Dangers liés aux solvants	23
VI.6	Démarche de prévention	24
VI.6.1	Evaluer les risques	24
VI.6.2	Prévenir les risques	24

## Chapitre 3 : la gestion et l'élimination des solvants

### A- La gestion

I	Réglementation européenne	26
II	Que nécessite la gestion des solvants ?	26
III	Processus de gestion des solvants	27
III.1	La commande des réactifs	28
III.2	Réception des solvants commandés au niveau du magasin de stockage	28
III.3	Transfert des solvants au laboratoire	29
III.4	Préparation des réactifs	30
III.5	Codification des solvants	31
III.6	Stockage	32
III.7	Suivi du stock	33

### B- L'élimination

I	Réglementation algérienne	34
II	Réglementation européenne	35
III	Classification selon les critères de dangerosité (H)	36
IV	Processus d'élimination	38

## Chapitre 4 : Partie pratique

I	État de la gestion dans les trois laboratoires visités	39
II	Nos recommandations	41
III	Etat de l'élimination des solvants usés	49
IV	Risques et conséquences	49
V	Nos recommandations	50
	<b>Conclusion</b>	52

## ANNEXES

<b>Annexe I :</b>	Le nouvel étiquetage des produits chimiques.	I
<b>Annexe II :</b>	Les pictogrammes des produits chimiques.	III
<b>Annexe III :</b>	Tableau des incompatibilités entre produits chimiques.	IV
<b>Annexe IV :</b>	Tableau des incompatibilités des produits chimiques selon leur groupe fonctionnel.	V

Tableau 2-1	Principaux solvants utilisés dans le contrôle qualité des médicaments	9
Tableau 2-2	Les solvants portiques polaires	10
Tableau 2-3	Les solvants aprotiques polaires	10
Tableau 2-4	Les solvants apolaires	11
Tableau 2-5	Solvants de classe 1 dans les produits à usage pharmaceutique (solvants à éviter)	12
Tableau 2-6	solvants de classe 2 dans les produits à usage pharmaceutique	13
Tableau 2-7	Solvants de classe 3 devant être limités par les BPF ou par d'autres exigences de qualité	14
Tableau 2-8	Solvants pour lesquels les données toxicologiques font défaut	14
Tableau 2-9	Liste des réactifs d'un laboratoire algérien en fonction de leurs numéros de CAS	20
Tableau 3-1	Codification des réactifs solides	31
Tableau 3-2	Codification des indicateurs colorés	31
Tableau 3-3	Codification des réactifs liquides	31
Tableau 3-4	Tableau des dates de limite de validité des réactifs chimiques	34
Tableau 4-1	Système de classification des produits chimiques selon le système SYCLAUN de l'université Sherbrooke	47
Tableau 4-2	Tableau d'incompatibilités selon le système SYCLAUN de l'université Sherbrooke	48

Figure 1-1	Anciens symboles et indications de danger	20
Figure 1-2	Changement de pictogrammes	21
Figure 1-3	Nouveaux pictogrammes de danger	21
Figure 2-1	Processus de gestion es solvants	27
Figure 2-2	Registre de réception des solvants	28
Figure 2-3	Etiquette de la réception des solvants	29
Figure 2-4	Fiche de mouvement des solvants	29
Figure 2-5	Registre d'enregistrement des solvants à l'ouverture des flacons	29
Figure 2-6	Registre d'enregistrement de préparations des solutions	30
Figure 2-7	Etiquettes des réactifs préparés (titrés, tampons, étalons, volumétriques.)	30
Figure 2-8	Processus d'élimination	38
Figure 3-1	Armoire haute de sécurité	42
Figure 3-2	Armoires basses et sous paillasse	43
Figure 3-3	Caisson de ventilation	44
Figure 3-4	Collecteur sous levier avec coffre de sécurité	50



# Liste des abréviations

<b>BPF :</b>	Bonnes pratiques de fabrication.
<b>BPL :</b>	Bonnes pratiques de laboratoire.
<b>CAS:</b>	American chemical society.
<b>CLP:</b>	Classification, labelling packaging.
<b>CMR:</b>	Cancérogène mutagène et reprotoxique.
<b>CQ :</b>	Contrôle de qualité.
<b>DLCQ :</b>	Directeur de laboratoire de contrôle qualité.
<b>DLU :</b>	Date limite d'utilisation.
<b>DLV :</b>	Date limite d'validation.
<b>DMF :</b>	Diméthylsulformamide.
<b>DMSO :</b>	Diméthylsulfoxyd.
<b>DOSS :</b>	Dioctylsulfosuccinate de sodium.
<b>EJA :</b>	Exposition journalière admissible.
<b>EPI :</b>	Equipement de protection individuelle.
<b>HMPT:</b>	Hexaméthylphosphortriamide.
<b>ICH:</b>	International conference of harmonization.
<b>LCQ:</b>	Laboratoire de contrôle qualité.
<b>PA :</b>	Principe actif.
<b>PBT :</b>	Persistante Bioaccumulable Toxique.
<b>SGH :</b>	Système général harmonisé, de classification et d'étiquetage des produits chimiques.
<b>VLEP :</b>	Valeur limite d'exposition professionnelle.
<b>vPvB :</b>	Très persistante très bioaccumulable.

## Introduction générale

La sensibilité sociale aux pollutions environnementales et aux risques sanitaires liés à l'utilisation des produits chimiques en général, et des solvants en particulier, est un phénomène dont l'ampleur s'est accrue. Depuis une dizaine d'années, l'emploi des solvants est en pleine révolution, en raison des exigences de prévention des risques professionnels, mais surtout à cause de contraintes réglementaires fortes dans le domaine de la protection de l'environnement.

Les solvants constituent un ensemble de produits chimiques variés ayant pour caractéristiques techniques essentielles un fort pouvoir solubilisant associé à une volatilité en général élevée. En raison de leur nature chimique, mais aussi de leur grande volatilité, la majorité des solvants s'évaporent à température ambiante. Du fait de cette volatilité, des vapeurs de solvants se trouvent en concentration plus ou moins élevée à de nombreux postes de travail, induisant une exposition le plus souvent respiratoire mais parfois également cutanée, de très nombreux travailleurs. Cette volatilité constitue donc un réel danger dès lors qu'elle favorise l'inhalation des molécules toxiques et leur pénétration dans l'organisme. Les propriétés dégraissantes des solvants facilitent ainsi leur absorption cutanée, car ils dissolvent le film lipidique qui protège l'épiderme. Pour la plus part, ils traversent aussi la barrière placentaire, créant un risque supplémentaire pour le fœtus. Il n'est pas surprenant, par conséquent que les solvants soient soumis aux dispositions du Code du travail pour la prévention des risques chimiques. Avons-nous suffisamment de données concernant la dangerosité des solvants ? En tête de liste des solvants cancérigènes, il y a le benzène, par exemple, qui attaque la moelle osseuse et les cellules sanguines, entraînant ainsi des risques de leucémie. Plusieurs éthers de glycol, nocifs pour la fertilité, ont par ailleurs été proscrits.

En France en 1994, un tiers de la population salariée exerçant dans l'industrie de la peinture et des colles était exposée à des produits chimiques appartenant majoritairement à la famille des solvants. Et les résultats de l'enquête SUMER 2003 montrent que le nombre de salariés exposés à des solvants a augmenté depuis cette date, passant de 12,3% à 14,7% principalement dans l'industrie et la construction. [34]

Les solvants sont utilisés massivement dans différents secteurs industriels. On les retrouve dans les produits de nettoyages et dégraissants, ils entrent aussi dans la composition des peintures, des vernis, des laques, des encres et des colles. Dans le domaine de la parfumerie où ils sont exploités pour leur affinité pour les molécules odorantes. Les solvants sont également utilisés dans l'industrie pharmaceutique que ce soit dans la production et beaucoup plus dans les laboratoires de contrôle de qualité, pour extraire des principes actifs,

ou éliminer des substances indésirables qu'ils dissolvent et dont ils se séparent après distillation.

Dans l'industrie pharmaceutique ; les solvants présentent ils un réel danger ? Dans la production de médicaments, les solvants, utilisés comme milieux de synthèse ou d'extraction ne posent pas de problème particulier. Qu'en est-il alors des laboratoires de contrôle de qualité ? Vu leur diversité dans le contrôle de qualité, comment sont ils classés ?

Appartenant à des familles distinctes, les solvants sont relativement mal connus. Seuls quelques-uns d'entre eux ont focalisé toutes les attentions, du public, des politiques, des toxicologues chargés de leur évaluation et des préventeurs chargés de maîtriser les risques professionnels. Qu'en est-il de la législation Algérienne concernant la réglementation des solvants ? Sont-ils bien gérés dans nos laboratoires ? et surtout quel est le devenir des solvants usés ainsi que leur élimination ?

Vu le développement de l'industrie pharmaceutique dans notre pays ces dernières années, répondre à toutes ces questions était l'objectif de notre travail, en faisant une étude comparative dans trois laboratoires de contrôle de qualité ; du laboratoire pharmaceutique NOVAPHARM, des laboratoires du groupement pharmaceutiques algériens LGPA et enfin au sein du groupement pharmaceutique SAIDAL de l'unité EL-HARACH ex filiale BIOTIC, en étudiant leur système de gestion ainsi que l'élimination des solvants et de vérifier la conformité de ses dernières avec la législation nationale et internationale.

Afin d'atteindre cet objectif, ce travail est divisé en quatre sections : dans le premier chapitre, nous avons évoqué le concept lié à la qualité pharmaceutique où nous avons insisté sur le contrôle de qualité des médicaments.

Dans le deuxième chapitre nous avons fait une étude bibliographique sur les solvants, leur classification, l'étiquetage et la prévention des risques liés à ces derniers.

Dans le troisième chapitre nous avons établi un processus de gestion des solvants et nous nous sommes concentrés à faire un scan sur la législation nationale et internationale sur l'élimination des solvants après leur utilisation ainsi que les résultats de notre enquête sur l'état de cette dernière dans notre pays.

Enfin dans le quatrième chapitre nous avons fait une enquête sur le système de gestion et l'élimination des solvants de chaque entreprise dans le but d'analyser sa situation et vérifier la conformité vis-à-vis de la loi surtout en ce qui concerne le stockage et l'entreposage des solvants afin d'apporter des suggestions et des recommandations pour minimiser le risque induit par une mauvaise gestion.

# Chapitre 1

## **Le contrôle qualité des médicaments**

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

### **I. Les concepts liés à la qualité pharmaceutique : [10]**

**A / L'assurance qualité :** Dans une entreprise pharmaceutique, l'Assurance Qualité est un outil de gestion qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité du produit. C'est l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments et les médicaments expérimentaux fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés.

**B / Le contrôle qualité :** Le Contrôle Qualité (CQ) est le volet de gestion de la qualité qui concerne l'échantillonnage, les spécifications, le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, la vente ou l'approvisionnement sans que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante.

**C / La gestion du risque qualité :** La Gestion du Risque Qualité est un processus systématique pour l'évaluation, la maîtrise, la communication et l'examen des risques en matière de qualité d'une substance active ou d'un médicament tout au long de son cycle de vie.

Les concepts d'assurance qualité, de contrôle qualité et de gestion du risque qualité représentent les aspects de la gestion qualité et engagent la responsabilité de l'ensemble du personnel.

Les exigences de base d'un département de contrôle qualité sont, qu'il doit être doté de :

- Laboratoires adéquats ;
  - ✓ Locaux
  - ✓ Équipements
- Personnel qualifié ;
- Procédures approuvées.

Chaque titulaire d'une autorisation de fabrication de médicaments doit se doter d'un département de contrôle de la qualité. Ce département doit être indépendant des autres et placé sous l'autorité d'une personne possédant des qualifications et une expérience suffisante et disposant d'un ou plusieurs laboratoires de contrôle. Le département qualité est chargé d'assurer la qualité des médicaments et leur conformité aux spécifications comprises dans les dossiers d'enregistrement. Il regroupe les fonctions de contrôle qualité et d'assurance qualité. Au sein de ce département, on opère suivant un système qualité propre au laboratoire et inspiré des référentiels réglementaires et normatifs en vigueur où l'on exerce. [27]

## II. Pourquoi faire un contrôle de la qualité ?

Le contrôle de la qualité permet de constater une situation et de définir des actions correctives et/ou préventives :

• **Action corrective** : qui est une mesure visant à éliminer la cause d'une non-conformité ou d'une autre situation indésirable détectée. Elle est prise après qu'un problème se soit passé pour résoudre celui-ci et éviter qu'il ne se reproduise. Les causes du problème sont définies pour qu'un plan d'action puisse être établi et exécuté. L'action corrective menée doit faire l'objet d'un enregistrement et son efficacité est évaluée.

• **Action préventive**: qui est une mesure mise en place pour éliminer la cause d'écarts potentiels (entre la norme et le résultat obtenu) ou prévenir l'occurrence d'une anomalie observée. Les actions préventives s'adressent à des problèmes potentiels n'ayant pas nécessairement été soulevés jusqu'à maintenant. Le processus d'actions préventives se compare à un processus d'analyse de risque et peut servir pour l'amélioration continue.[10]

### III. Le laboratoire de contrôle de qualité LCQ:

Le département du contrôle de la qualité a dans son ensemble d'autres attributions telles que l'établissement, la validation et la mise en œuvre des procédures du contrôle de la qualité, la conservation des échantillons de référence des matières premières, des articles de conditionnement et des produits finis, la vérification de l'étiquetage des contenants de matières premières, d'articles de conditionnement, de produits finis et de produits vrac, le contrôle de la stabilité des produits, une participation aux investigations effectuées à la suite de réclamations concernant la qualité des produits. Toutes ces opérations doivent suivre des procédures écrites et, le cas échéant, doivent être enregistrées.

L'évaluation des produits finis doit prendre en compte l'ensemble des éléments pertinents, y compris les conditions de production, les résultats des contrôles en cours de fabrication, l'examen des documents de fabrication (conditionnement compris), la conformité aux spécifications du produit fini et l'examen du conditionnement final.

Le département de contrôle de la qualité doit désigner une personne qui a accès aux zones de production et magasin de stockage pour prélever les échantillons et effectuer les investigations nécessaires. [9][24]

- Les laboratoires de contrôle de qualité (physico-chimiques et microbiologiques) doivent obligatoirement être séparés des zones de production.

- Ils doivent être suffisamment spacieux pour permettre d'éviter les confusions et les contaminations croisées. Une zone de stockage convenable doit être prévue pour les échantillons et les dossiers.

- Des locaux distincts peuvent s'avérer nécessaires pour protéger des appareils sensibles des vibrations, des interférences électriques ou de l'humidité, de la lumière.

- Des exigences spéciales s'imposent dans les laboratoires où l'on manipule des substances particulières, telles les substances chimiques (réactifs et solvants).

- Dans les laboratoires d'analyse physico-chimique on trouve une grande variété de substances chimiques qui diffèrent d'un laboratoire à un autre en fonction de la gamme de produits pharmaceutiques fabriqués; parmi ces substances chimiques, la famille des solvants représente le plus grand danger pour les manipulateurs (analystes). [27]

#### IV. Comment réaliser un contrôle de la qualité ?

Le contrôle qualité des médicaments est réalisé en amont, in process et en aval de la production c.à.d. qu'il est réalisé sur la matière première, le produit semi-fini et le produit fini.

Tous les médicaments, produits finis, avant d'être délivrés par le laboratoire fabricant, doivent être soumis à un contrôle strict en appliquant des méthodes et des procédures élaborées par des experts et approuvées par le LCQ.

Le CQ est réalisé comme suit :

Le contrôle technico-réglementaire consiste à contrôler visuellement la date de péremption et le numéro de lot sur l'étui, blister, flacons tubes et sur la vignette, la notice doit être contrôlée et conforme.

En ce qui concerne le principe actif et les excipients, ils doivent répondre aux critères d'acceptabilité et d'innocuité ; puis le contrôle physicochimique avec ses deux volets : test analytique qualitatif, quantitatif et pharmacotechnie selon la méthode indiquée dans la procédure.

#### V. Comment palier à une non conformité ?

●**La détection:** est l'étape initiale du processus. Elle consiste en la définition claire du problème avec la source d'information, les détails explicatifs et l'évidence de l'existence du problème. Parmi les sources qui peuvent mener à l'identification du problème on trouve l'audit interne.

●**L'évaluation:** des problèmes identifiés permet de déterminer le besoin en actions correctives et préventives ainsi que le niveau des actions nécessaires. L'impact potentiel, le risque actuel et les actions correctives immédiates sont définis dans cette étape.

●**L'investigation :** est menée dans le but de corriger le problème, d'identifier et de rectifier tous les effets de ce dernier et de mettre en place des contrôles pour prévenir la récurrence de la situation.

●**L'analyse :** détermine les causes réelles du problème, ses causes racines et celles qui lui sont associées.



• **Le plan d'action** : En utilisant les résultats de l'analyse, la méthode optimale pour corriger la situation et prévenir sa récurrence est déterminée. Un plan d'action est développé à cet effet, Il devrait comporter : les points à compléter, les documents à réviser, les méthodes à changer, la formation du personnel, les contrôles pour prévenir la récurrence ainsi que les responsabilités sur chaque action. La mise en œuvre de l'action, la mise en place des actions listées sont décrites dans le plan et doivent être accompagnées d'un enregistrement complet, tout écart dans la réalisation par rapport au plan d'action initial doit être justifié et documenté. [10]

# Chapitre 2

## Introduction aux solvants utilisés dans le laboratoire de contrôle qualité

Un grand nombre de solvants sont soumis à la réglementation relative au Code du travail, en particulier à la prévention des risques chimiques. Le fait que certains solvants soient classés comme agents chimiques dangereux, ou comme cancérigène, mutagène et reprotoxique (CMR) avérés, font qu'ils sont soumis à des dispositions particulières ;  
**Exemple** : benzène.

### I. Définition :

Les solvants sont des produits chimiques capables de dissoudre, diluer ou d'extraire d'autres substances sans les modifier ni se modifier eux-mêmes. C'est un liquide dans lequel on introduit une ou plusieurs substances « **soluté** » de manière à constituer une phase homogène « **solution** ».

Le solvant est donc défini non par sa structure chimique, mais par son état physique « **l'état liquide** » et par l'usage qui en est fait ; il existe ainsi une variété infinie de solvants : l'eau, les composés organiques (alcools, acides, hydrocarbures, etc.) sont les plus classiques, et des gaz condensés ou sous pression, comme l'ammoniac ou le dioxyde de carbone. [24]

Dans le contexte industriel, un solvant organique est un composé chimique ou mélange qui est liquide entre 0° et 250°C approximativement (Cohr, 1985). [3]

Le concept de solvant organique ne doit pas être confondu avec celui des composés organiques volatils (COV) que l'on retrouve dans la réglementation environnementale visant à protéger la qualité de l'atmosphère. Le terme solvant a une dimension utilitaire alors que les COV sont définis en terme de réactivité photochimique dans l'atmosphère et de tension de vapeur minimale, généralement autour de 13, 3 Pa (soit 0, 1 mm Hg) à 25°C (Environnement Canada, 1992). [3]

### II. Solvants utilisés dans le contrôle qualité :

Les études physico-chimiques et analytiques ont pour objectif de satisfaire aux critères de qualité du médicament. Elles sont réalisées sur le principe actif, les excipients et sur le produit fini sous ses différentes formes galéniques; sèche, pâteuse et liquide, et pour y parvenir, de nombreux solvants sont utilisés afin de mettre en solution ou d'extraire la

## Chapitre 2 : Introduction aux solvants utilisés dans le laboratoire de contrôle qualité

substance à doser. Les protocoles doivent tenir compte des monographies de la pharmacopée et des règles Q du comité international d'harmonisation (ICH) et des bonnes pratiques de laboratoire (BPL).

9

Parmi les solvants utilisés dans le CQ des médicaments, on retrouve :

<b>Solvants</b>	<b>Utilisation</b>
Acétate de Sodium	Dissolution
Acide acétique	Ajustement du pH/ Extraction
Acide chlorhydrique	Dissolution
Acide perchlorique	Titration
Acide phosphorique	Dissolution
Acide sulfurique	Extraction/ Dissolution/ Dilution
Alcool blanc	Dissolution/ Extraction
Chloroforme	Extraction
Diethyl Ether	Extraction
Diméthylformamide pur	Dissolution
Eau distillée	Dilution
Eau purifiée	Dissolution /dilution
Eau purifiée	Dissolution/ Dilution
Ethanol	Dissolution
Éther	Extraction
Isoctane	Extraction
Méthanol	Dissolution/ Dilution
Permanganate de potassium	Coloration
Phosphate diacide de sodium	Phase mobile pour HPLC
Solution de DOSS	Titration
Soude	Titration/ Dissolution

**Tableau 1:** Principaux solvants utilisés dans le contrôle qualité et leur utilisation

### III. La classification des solvants :

10

#### III.1 Classification des solvants selon leur structure moléculaire et leur polarité : [24]

**III.1.1** Les solvants portiques polaires (également appelés solvants protogènes) : possédant un ou plusieurs atomes d'hydrogène susceptibles de former des liaisons hydrogènes.

**Exemple:** eau, méthanol, éthanol.

Solvant	T° d'ébullition °C	Constante diélectrique	Masse volumique g/ml
Acide formique	100	58	1.21
Eau	100	80	1.000
Éthanol	79	24	0.789
Isopropanol (IPA)	82	18	0.785
Méthanol	65	33	0.791
n-Butanol	118	18	0.810
Propanol	97	20	0.803

**Tableau 2:** Les solvants portiques polaires [24]

**III.1.2** Les solvants aprotiques polaires : possédant un moment dipolaire non nul et dénué d'atomes d'hydrogènes susceptibles de former des liaisons hydrogènes.

**Exemple :** acétonitrile (CH<sub>3</sub>CN), diméthylesulfoxyde (DMSO, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO), tétrahydrofurane (THF, C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O).

Solvant	T° d'ébullition °C	Constante diélectrique	Masse volumique g/ml
1,4-Dioxane	101	2.3	1.033
Acétone	56	21	0.786
Acétonitrile (MeCN)	82	37	0.786
Dichlorométhane (DCM)	40	9.1	1.326
Diméthylformamide (DMF)	153	38	0.944
Tétrahydrofurane (THF)	66	7.5	0.886

**Tableau 3 :** Les solvants aprotiques polaires [24]

**III.1.3** Les solvants aprotiques apolaires : possédant un moment dipolaire permanent nul :

**Exemple** : benzène, hydrocarbures: alcanes ramifiés ou linéaires, alcanes cycliques, alcènes.

**III.1.4** Les solvants apolaires: possédant un moment dipolaire nul c'est-à-dire qui ne comporte pas de liaisons polarisées.

Solvant	T° d'ébullition °C	Constante diélectrique	Masse volumique g/ml
Acétate d'éthyle	77	6.0	0.894
Benzène	80	2.3	0.879
Chloroforme	61	4.8	1.498
Diéthyl éther	35	4.3	0.713
Hexane	69	2.0	0.655
Toluène	111	2.4	0.876

**Tableau 4:** Les solvants apolaires [24]

## III.2 Classification des solvants selon leur composition :

**III.2.1** Les solvants inorganiques : Sont des solvants qui ne contiennent pas de carbone, tels que l'eau, les solutions aqueuses contenant des additifs (tensioactifs, solution tampon...) et l'acide sulfurique concentré sont les solvants inorganiques les plus connus.

**III.2.2** Les solvants organiques: Sont des solvants qui contiennent du carbone, ils sont classés en trois familles :

### Les solvants hydrocarbures :

- Les hydrocarbures aliphatiques : alcanes, alcènes
- Les hydrocarbures aromatiques : benzène, toluène, xylène.

### Les solvants oxygénés :

- Les alcools : éthanol, méthanol
- Les cétones : acétone
- Les acides : acide acétique
- Les esters : acétate d'éthyle

- Les éthers : éther... mais aussi les éthers de glycol
- Les autres solvants oxygénés : DMF, DMSO et HMPT.

**Les solvants halogénés :**

Les hydrocarbures halogénés (fluorés, chlorés, bromés ou iodés) : perchloroéthylène, trichloroéthylène, dichlorométhane , Chloroforme, tétrachlorométhane (nocifs pour la couche d'ozone).

**III.3 Classification selon la dangerosité : [28][46]**

**III.3.1 Solvants de la classe 1 : solvants à éviter.**

Ne doivent pas être utilisés dans la fabrication de substances actives, d'excipients et de médicaments en raison du caractère inacceptable de leur toxicité ou de leur effet nuisible à l'environnement. (Tableau 5)

Solvants	Limite de concentration (ppm)	Risques
1,1,1-trichloroéthane	2	Dangereux pour l'environnement
1,1-dichloroéthène	4	Toxique
1,2-dichloroéthane	5	Toxique
Benzène	8	Carcinogène
Tétrachlorure de carbone	1500	Toxique et dangereux pour l'environnement

**Tableau 5:** Solvants de classe 1 dans les produits à usages pharmaceutiques (solvants à éviter) [28][46]

**III.3.2 Solvants de la classe 2 : utilisation limitée.**

La présence dans des produits à usage pharmaceutique, de solvants de la classe 2 (tableau6) doit être limitée en raison de leur toxicité intrinsèque.

solvant	DJA (mg/jour)	Solvant	DJA (mg/jour)
1,2-dichloroéthène	18.7	N-méthylpyrrolidone	5.3
1,2-diméthoxyéthane	1.0	Pyridine	2.0
1,4-dioxane	3.8	Tétraline	1.0
2-ethoxyéthanol	1.6	Toluène	8.9
Acétonitrile	4.1	Méthanol	30.0
Chlorobenzène	3.6	2-méthoxyéthanol	0.5
Chloroforme	0.6	Méthylbutylcétone	0.5
Cyclohexane	38.8	Méthylcyclohexane	11.8
Dichlorométhane	6.0	Nintrométhane	0.5
Ethylèneglycol	6.2	1,1,2-Trichloroéthène	0.8
Formamide	2.2	Xylène	21.7
Hexane	2.9	Tétrahydrofurane	7.2
N,N-diméthylacétamide	10.9	Sulfolane	1.6

**Tableau 6:** Solvants de classe 2 dans les produits à usage pharmaceutique [28][46]

### III.3.3 Solvants de la classe 3 : faible potentiel toxique.

Les solvants de la classe 3 (tableau 7) peuvent être considérés comme des solvants de moindre toxicité, ne présentant que peu de danger pour la santé. Celle-ci ne contient aucun solvant connu pour présenter des risques pour la santé dans le respect des limites autorisées pour les produits à usage pharmaceutiques. Il n'existe cependant pas d'études relatives à une toxicité à long terme ou un effet carcinogène pour bon nombre de solvants de la classe 3. Les données existantes indiquent qu'ils s'avèrent être moins toxiques dans les études de toxicité aiguë (à forte dose) ou à court terme, et qu'ils présentent des résultats négatifs dans les études de génotoxicité.



1-butanol	Acétate de méthyle
2-butanol	3-méthyl-1-butanol
Acétate d'éthyle	1-propanol
Acétate de butyle	Méthyléthylcétone
Acétone	Acétate d'isopropyle
Acide acétique	Heptane
Acide formique	Méthylisobutylcétone
Anisole	Acétate d'isobutyle
Cumène	2-méthyl-1-propanol
Diméthylsulfoxyde	Pentane
Ethanol	1-pentanol
Ether éthylique	2-propanol
Formate d'éthyle	Acétate de propyle
tert-butylméthyléther	

**Tableau 7:** solvants de classe 3 devant être limités par les BPF ou par d'autres exigences de qualité [28][46]

### III.3.4 Solvants de la classe 4 : données toxicologiques font défaut.

Les solvants ci-après désignés (tableau 8) peuvent également présenter un intérêt pour les fabricants d'excipients, de substances actives ou de médicaments cependant, on ne dispose pas pour l'instant de données toxicologiques adéquates qui permettraient de déterminer une exposition journalière admissible (EJA) les fabricants doivent fournir les justifications relatives aux teneurs résiduelles de ces solvants dans les produits à usage pharmaceutique.

1,1-diéthoxypropane	Méthylisopropylcétone
1,1-diméthoxyméthane	Méthyltétrahydrofurane
2,2-diméthoxypropane	Ether de pétrole
Ether isopropylique	Acide trifluoracétique
Isooctane	Acide trichloracétique

Tableau 8: Solvants pour lesquels les données toxicologiques font défaut [28][46]

#### IV. Exemple de classification des réactifs au sein d'un laboratoire de contrôle qualité :

La classification des solvants, des réactifs en général, au sein du LCQ diffère d'un laboratoire à un autre en fonction de la politique de gestion de ce dernier. Cette classification doit répondre aux normes des règles de sécurité qui seront développées dans le chapitre qui suit. Voici ci-dessous un exemple d'une liste de toutes les substances chimiques y compris les solvants retrouvés dans un LCQ d'un laboratoire pharmaceutique classées en **n** classes en fonction de son numéro de CAS.

##### -Définition du numéro CAS :

Le **numéro CAS** (CAS number ou CAS registry number en anglais) d'une substance chimique, polymère, séquence biologique et alliage est son numéro d'enregistrement unique auprès de la banque de données de Chemical Abstracts Service (CAS), une division de l'American Chemical Society (ACS). Le CAS assigne ces numéros à chaque substance chimique qui a été décrite dans la documentation. De plus, CAS maintient et commercialise une base de données de ces substances, le CAS Registry. [47]

##### 1- Réactifs solides inflammables :

Réactifs	N° de cas
Sodium N-dodecyl sulfate	151-21-3

**2- Solvants :**

<b>Réactifs</b>	<b>N° de cas</b>
Acétone	67-64-1
Acétonitrile HPLC	75-05-8
Alcool benzilique	100-51-6
Anhydride acétique	108-24-7
Butanol-1	71-36-3
Cyclohexane	110-82-7
Diethyl O-Phalate	84-6602
Diéthylamine	109-89-7
Ethanol 96 %	64-17-5
Ethanol absolu	64-17-5
Ethyl- acétate	14178-6
Glycerol	56-81-5
Méthanol HPLC	67-56-1
Méthyléthylcétone	78-93-3
n-Heptane	142-82-5
n-Hexane	110-54-3
Péroxyde d'hydrogène	7722-84-1
Polysorbate20 (tween 20)	9005-64-5
Propanol-2+-----	67-63-0
Tetrahydrofurane	109-99-9
Toluene	1008-88-3
Triéthylamine	121-44-8

**3- Acides liquides**

<b>Réactifs</b>	<b>N° de cas</b>
Acide acétique	64-19-7
Acide formique	64-18-6
Acide phosphorique	7664-38-2
Acide perchlorique 70%	7601-90-3
Acide sulfurique	7664-93-9
Acide chlorhydrique	7647-01-0
Acide trifluoroacétique	76-05-1
Acide nitrique	7697-37-2

**4- Bases liquides :**

<b>Réactifs</b>	<b>N° de cas</b>
Ammoniaque	1336-21-6

### 5- Sodium

Réactifs	N° de cas
Acétate de sodium anhydre	127-09-3
Disodium hydrogène phosphate	10028-24-7
Di-sodium tetraborate	1303-96-4
EDTA Na 2H <sub>2</sub> O	6381-92-6
Hydroxyde de sodium en pastille	1310-73-2
Sodium acétate trihydraté (3H <sub>2</sub> O)	6131-90-4
Sodium bicarbonate	144-55-8
Sodium carbonate anhydre	497-19-8
Sodium chloride	7647-14-5
Sodium citrate tribasique 2H <sub>2</sub> O	6131-03-04
Sodium dihydrogène phosphate monohydraté	10049-21-5
Sodium phosphate dibasique	7558-79-4
Sodium phosphate monobasique	7558-80-7
Sodium phosphate tribasique 12 H <sub>2</sub> O	10101-89-0
Sodium sulfide nonahydrate	1313-84-4
Sodium tartrate dibasique dihydraté	686-18-8
Sodium thiosulfate pentahydraté	10102917-7

### 6- Ammonium :

Réactifs	Numéro de cas
Acétate d'ammonium	631-61-8
Ammonium chloride	12125-02-9
Ammonium dihydrogenophosphate	7722-67-1
Phosphate d'ammonium dibasique	7783-28-0
Thiocyanate d'ammonium	1762-95-4

**7- Acides solides :**

<b>Réactifs</b>	<b>Numéro</b>
Acide borique	10043-35-3
Acide citrique monohydraté	5949-29-1
Acide tannique	87-69-4

**8- Potassium**

<b>Réactifs</b>	<b>Numéro de cas</b>
Chlorure de potassium	7447-40-7
Hexacyanoferrate potassium trihydrate	14459-95-1
Nitrate de potassium	7757-79-1
Phosphate de potassium monobasique	7778-77-0
Potassium biphtalate	877-24-7
Potassium dichromate	7778-50-9
Potassium ferrocyanure	13746-66-2
Potassium hydroxyde	1310-58-3
Potassium iodure	7681-11-0
Potassium permanganate	7722-64-7

**9- Calcium**

<b>Réactifs</b>	<b>Numéro de cas</b>
Calcium carbonate	471-34-1

**10- Toxiques solides**

<b>Réactifs</b>	<b>Numéro de cas</b>
Diphenylamine	122-39-4
Methyl orange	547-58-0
Thioacetamide	62-55-5

### 11- Indicateurs

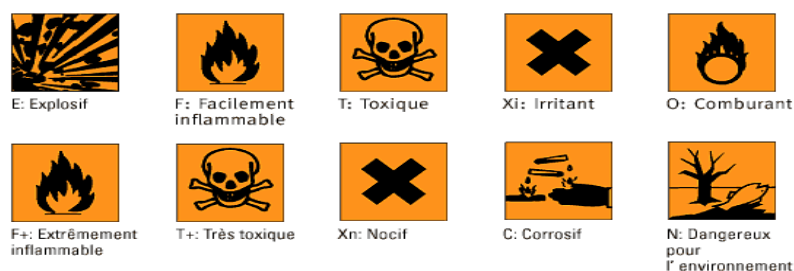
Réactifs	Numéro de cas
Bleu de méthylène	61-73-4
Crystal violet	548-62-9
Xylenol orange	3618-43-7

**Tableau 9:** Liste des réactifs d'un laboratoire algérien en fonction de son numéro de CAS

## V. L'étiquetage des solvants :

L'étiquetage est la première information qui est fournie sur le danger des produits et sur les précautions à prendre lors de l'utilisation. Un nouveau système de classification et d'étiquetage a été élaboré au niveau international. Le règlement Classification, Labelling, Packaging (CLP) entré en vigueur le 20 janvier 2009 (règlement communauté européenne (CE) n° 12/72/2008 du 16 décembre 2008) met progressivement en œuvre ce nouveau système en Europe, dans les secteurs du travail et de la consommation. Au niveau mondial, ce nouveau système s'intitule système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques (SGH) comprend un ensemble de recommandations dans le but d'harmoniser les règles de classification des dangers et la communication sur ces derniers. [34][41]

Concrètement, sur les emballages de produits chimiques on voit apparaître de nouveaux pictogrammes de dangers : (figure 1,2 et 3)



**Figure 1:** Anciens symboles et indications de danger (source: INRS)



Figure 2: Changement de pictogrammes (source: brabant.fr)

Ces symboles sont remplacés par des symboles carrés debout sur la pointe, ils sont de couleur noire, sur fond blanc, et bordés de rouge.

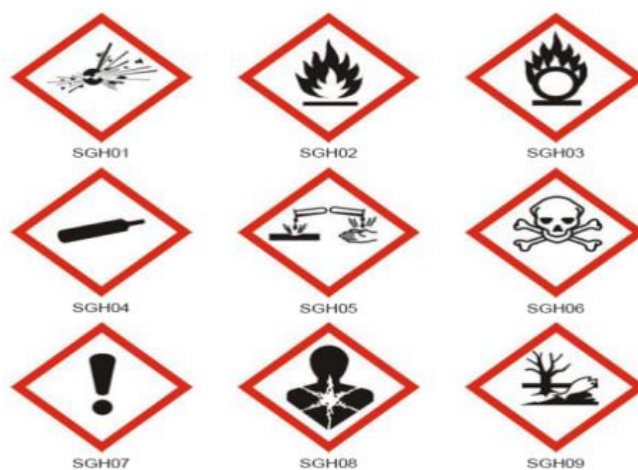


Figure 3: Nouveaux pictogrammes de danger (source: inrs)

## VI. Prévenir les risques liés aux solvants :

De nombreux travailleurs sont en contact, parfois sans le savoir, avec des solvants. Une exposition régulière, même à faible dose, peut entraîner à plus ou moins long terme des atteintes à la santé, dont certaines sont irréversibles.

### VI.1 Réglementation : institut national de recherche scientifique.

Les solvants sont des produits chimiques. Ils sont donc soumis aux dispositions du Code du travail relatives à la prévention des risques chimiques (articles L. 4412-1 et R. 4412-1 à R. 4412-160), distinguant les agents chimiques dangereux (articles 4412-1 à R. 4412.58) et les agents chimiques classés CMR (articles R. 4412-59 à 4412-93). [39]



Il est interdit d'affecter ou de maintenir les femmes enceintes et les femmes allaitantes à des postes de travail les exposant aux solvants classés toxiques pour la reproduction, au benzène, à certains dérivés des hydrocarbures aromatiques (article D. 4152-10 du Code du travail). Pour les dérivés des hydrocarbures aromatiques, l'interdiction ne concerne pas les opérations réalisées en appareil clos en marche normale.

Les travaux impliquant la préparation, l'emploi, la manipulation ou l'exposition à des solvants classés comme agents chimiques dangereux sont interdits aux jeunes travailleurs de moins de 18 ans (articles D.4153-17).

### VI.2 Réglementation européenne :

**Circulaire DRT n°12 du 24 mai 2006** relative aux règles générales de prévention du risque chimique et aux règles particulières à prendre contre les risques d'exposition aux agents cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction. [39]

### VI.3 Ce qu'il faut savoir :

Aucun solvant n'est inoffensif. Ils ont tous des effets sur la santé, variables selon les produits et la nature de l'exposition professionnelle. Ils peuvent être liés à des expositions importantes uniques (effets aigus) ou à des expositions répétées (chroniques). Les solvants peuvent ainsi provoquer des affections cutanées (dermatose), des atteintes du système nerveux (vertiges, ébriété, paralysie...), du sang (anémie), du foie (hépatite), des reins (insuffisance rénale). Ils peuvent également induire des effets sur la reproduction (infertilité, malformations) ou des cancers. Aux risques pour la santé s'ajoute le risque d'incendie et d'explosion associé à une grande partie des solvants organiques.

Dans tous les procédés ou situations de travail exposant à des solvants, les mesures de prévention à mettre en place reposent sur les principes généraux de prévention et sur la démarche de prévention des risques chimiques. Après évaluation des risques, les solvants classés et étiquetés dangereux doivent être si possible supprimés ou substitués par des produits ou des procédés présentant moins de risques.

### VI.4 Ce qu'il faut faire :

- Lire l'étiquette et lire la Fiche des données de sécurité.

- Ne pas transvaser un solvant dans un flacon ayant contenu un autre produit chimique.
- Limiter les pertes dues à l'évaporation (fermer les contenants...)
- Effectuer en système clos toute opération qui s'y prête.
- Limiter les quantités de solvants entreposées au poste de travail aux quantités nécessaires au travail d'une journée.
- Ne jamais se laver les mains avec un solvant.
- Conserver les déchets dans des récipients spécialement prévus à cet effet.
- Éviter tout déversement vers l'égout.

### Exemples d'exposition aux risques:

Les solvants peuvent pénétrer dans l'organisme par 3 voies :

- voie respiratoire (grâce à leur volatilité),
- voie cutanée (quel que soit l'état de la peau),
- voie digestive (absorption accidentelle).

### VI.5 Dangers liés aux solvants :

Pour se renseigner sur les dangers d'un solvant en particulier, il faut consulter en premier lieu l'étiquette ou la fiche de données de sécurité.

#### VI.5.1 Effets sur la santé :

Chez l'homme, une exposition à une forte dose d'un solvant peut aboutir à une intoxication aiguë. Une exposition régulière, même à faible dose, à un ou plusieurs solvants, peut entraîner à plus ou moins long terme une atteinte souvent irréversible des organes cibles. Certains effets sont communs à la plupart des solvants alors que d'autres sont spécifiques à certaines substances. Les solvants ont une affinité pour les organes riches en graisse.

Tous les solvants organiques sont, à divers degrés, irritants pour la peau et les muqueuses. La peau n'est en rien une barrière pour les solvants, dont la plupart passent à travers pour atteindre d'autres organes sensibles.

L'inhalation de vapeurs de solvants peut entraîner une irritation des voies aériennes supérieures (bouche, nez, pharynx, larynx).

L'inhalation de vapeurs de solvants provoque d'abord des manifestations ébri-narcotiques (sensation d'ivresse, vertiges, maux de tête, nausée). Elles disparaissent au bout de

quelques heures. En cas d'exposition massive, des troubles de la conscience peuvent apparaître (anesthésie, somnolence, voire coma).

Les solvants chlorés et fluorés peuvent perturber le rythme cardiaque. Les arythmies qui en résultent peuvent apparaître dans les 48 heures qui suivent l'exposition massive. Ce genre d'effet reste très rare en milieu professionnel.

### **VI.5.2 Autres danger :**

Les solvants présentent par ailleurs :

- des risques d'**incendie** et d'**explosion** (la majorité des solvants étant volatils et inflammables, leurs vapeurs peuvent former des mélanges explosifs en présence d'une source d'inflammation).
- des risques de **réactions dangereuses** notamment en cas de mélange de produits, de mauvaises conditions de stockage ou de transport,
- des risques pour l'environnement (déversement accidentel, rejets de composés organiques volatils).

## **VI.6 Démarche de prévention :**

### **VI.6.1 Évaluer les risques des solvants :**

Comme pour toute démarche de prévention, la prévention des risques liés aux solvants débute par une évaluation des risques notamment :

- les solvants présents dans l'entreprise (caractéristiques, dangers, volumes utilisés ou rejetés...),
- les conditions d'utilisation, d'émission, de stockage, de manipulation,
- les conditions et la fréquence d'exposition des salariés (exposition cutanée, respiratoire, risque d'exposition chronique ou accidentelle, efficacité de la ventilation existante...)

### **VI.6.2 Prévenir les risques :**

En priorité, supprimer ou substituer les solvants dangereux, la prévention des risques liés aux solvants passe en priorité une fois le risque est identifié:

➤ Par la suppression ou la substitution des solvants dangereux contre un produit ou procédé moins dangereux (suppression d'une étape de travail, développement de produits aqueux, choix d'un solvant moins dangereux, mise en place de fontaines de biodégradation pour le dégraissage, méthode physique de décapage...). Cette étape est une obligation réglementaire

renforcée pour les solvants classés comme CMR avérés (sauf en cas d'impossibilité technique).

➤ Par la mise en place de mesures de protection collective : travail en système clos, systèmes d'enclotement, captage des polluants au plus près de leur source d'émission, ventilation générale, transfert de solvant par pompe plutôt que transvasement manuel des fûts, entretien régulier et contrôle de l'efficacité des mesures de protection collective etc.

Le niveau d'exposition est mesuré régulièrement. Lorsqu'un solvant est doté d'une valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP) réglementaire et pour s'assurer du non dépassement de la VLEP, le contrôle de l'exposition est réalisé par un organisme accrédité au moins une fois par an. La concentration de vapeurs de solvants doit être maintenue en-dessous de la VLEP, au niveau le plus faible techniquement possible. Quand les mesures de protection collective sont insuffisantes, les opérateurs doivent être équipés de moyens de protection individuelle résistants aux solvants : vêtements de protection, gants et lunettes de sécurité, masques de protection respiratoire appropriés. masques de protection respiratoire) peuvent aider au choix d'EPI adaptés aux solvants utilisés.

Des mesures organisationnelles sont également à appliquer :

- information et formation des salariés exposés aux risques,
- respect des mesures d'hygiène (changement des vêtements de travail souillés, vestiaires séparés pour les vêtements de travail et de ville),
- gestion des stocks (respecter les incompatibilités, limiter les quantités de produits inflammables...),
- gestion des solvants usagés (recyclage ou prise en charge dans un centre de déchet),
- mise en place de dispositifs de lutte anti-incendie et de mesures de secours.
- La prévention et la surveillance médicale complètent ces mesures. Le médecin du travail est juge de la fréquence et de la nature des examens, en fonction de l'évaluation des risques et des substances utilisées.

# Chapitre 3

## La gestion et l'élimination des solvants

### A- La gestion

Les produits chimiques peuvent constituer une partie importante des coûts de production pour les industries pharmaceutiques. Toute mesure dont l'application peut réduire la perte, le gaspillage, la contamination et l'expiration des délais d'utilisation de ces substances permettra de réaliser des économies et, en même temps, de réduire l'impact de ces substances sur l'environnement.

Les accidents impliquant des produits chimiques engendrent des frais supplémentaires pour les entreprises en termes de matières perdues, de matériel et d'installations endommagés et de dommages causés au personnel. Les employés sont d'avantage motivés si les risques pour leur santé et leur sécurité sont réduits, ce qui améliore leur productivité et permet de réduire l'absentéisme dû aux blessures et aux maladies des employés.

Les entreprises actives dans les pays émergents ont d'habitude des ressources financières et une main d'œuvre qualifiée limitées. Devant faire face à une bataille quotidienne pour leur survie, leur principal centre d'intérêt est de produire et de vendre le produit fini, ce qui constitue un obstacle majeur pour la bonne prise en charge de la gestion des solvants. L'idée de gérer les produits chimiques est souvent reléguée en queue de liste des priorités d'organisation.

#### I. Réglementation européenne :

**Règlement (CE) N°1272/2008 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 décembre 2008** relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n°1907/2006.

#### II. Que nécessite la gestion des solvants ?

Pour une gestion efficace du solvant, il faut :

- Connaître les caractéristiques/-propriétés de tous les solvants qui sont en stock et celles qui sont utilisées.
- Connaître les quantités des solvants fréquemment utilisés qui sont à portée de main.

- Calculer les quantités des solvants qui sont réellement utilisés dans le CQ.
- Évaluer les quantités des solvants qui sont contaminés, perdus, gaspillés, et/ou dont la date limite d'utilisation a expiré – et ne peuvent donc plus être utilisés.
- Déterminer les situations qui présentent un risque. [8]

Souvent, l'attention n'est accordée à la gestion des produits chimiques qu'à la suite d'accidents ou à la survenue de problèmes dans le procédé de production.

Pour assurer une traçabilité des résultats analytiques, il est nécessaire d'établir un système de gestion des solvants utilisés.

### III. Processus de gestion des solvants :

Les chefs de départements de physicochimie et de microbiologie vérifient la consommation.



**Figure 1:** Processus de gestion des solvants

### III.1 La commande des réactifs :

En fin de semaine, les deux chefs de départements (physico chimie / microbiologie) vérifient les consommations hebdomadaires et mettent à jour le fichier informatisé « suivi consommation réactif ».

Le fichier est conçu d'une manière qu'il émet une alerte une fois le stock seuil est atteint.

Le responsable LCQ déclenche la procédure des commandes :

- Demande de la facture pro-format aux prés des fournisseurs.
- Comparaison des prix (minimum 3 fournisseurs)
- Comparaison des délais de livraison (minimum 3 fournisseurs). Une fois le fournisseur choisi, une demande d'achat en interne est établie signée par le responsable LCQ et le directeur du site en mentionnant l'objet de la commande.
- Établissement d'un bon de commande et le transmettre au fournisseur.
- A la réception, le responsable LCQ se charge de la vérification de la conformité de la réception (état, date limite de validité, quantité et le certificat d'analyse).
- Accusé de réception et transmission du dossier (facture, bon de commande, bon de livraison, demande d'achat interne) au service des finances/comptabilité pour le paiement.
- La réception est codifiée, stockée conformément à la procédure en vigueur. [31]

### III.2 Réception des solvants commandés au niveau du magasin de stockage :

A la réception des solvants, la personne responsable de la réception doit s'assurer de l'intégrité de leur conditionnement et de leur conformité au bon de commande, et de l'existence d'un certificat d'analyse garantissant leur qualité.

Tous les réactifs chimiques réceptionnés doivent être enregistrés sur un registre dédié à cet effet (figure 2).

Date de récept°	Désignatio n du réactif	N° de lot	Code interne	Quantité réceptionnée	fournisseur	Date de péremption (DLU)	Condit° de stockage	Observat°

**Figure 2:** Registre de réception des solvants. [31]



Des étiquettes préétablies doivent être collées sur chaque flacon avant son emplacement sur les étagères (figure 3).

Laboratoire de contrôle qualité	
1- Désignation : .....	7- code interne
2- N° de lot : .....	
3- Conditions de conservation : .....	
4- Date d'ouverture du flacon.....	
5- Date limite de validation (DLV) : .....	
6- Initiales : .....	

**Figure 3:** Étiquette de la réception des solvants.

Pour mieux gérer les mouvements des solvants au niveau du magasin, des fiches de stock pour chaque lot sont renseignées au fur et à mesure (figure 4). [31]

Désignation interne:.....		N° de lot : .....		code .....			
Unité : O kg O g O l O ml							
Emplacement (N° étagère) : .....							
Date	Quantité existante	Nom de fabricant	Date de péremption	Quantité sortante	Quantité restante	initiales	Observation

**Figure 4:** Fiche de mouvement des solvants.

### III.3 Transfert des solvants au laboratoire :

Un registre dédié à cet effet doit être renseigné à l'ouverture et à l'épuisement d'un flacon solvants (figure 5). [31]

N°	Désignation des réactifs	N° de lot	Code interne	Date d'ouverture	DL V	Fournisseur	Date d'épuisement	Condit° de stockage	Initiales

**Figure 5:** Registre d'enregistrement des solvants à l'ouverture des flacons.

**III.4 Préparation des réactifs :**

- Les réactifs préparés sont conservés selon les conditions de stockage décrites dans les méthodes de préparation.
- Les préparations des réactifs sont reportées sur un registre dédié au type de réactif préparé et étiqueté selon (Figure 6 et 7). [31]

Date de préparation	N°préparation	Désignation	Composant chimique			Qté	Condit° de stockage	DL V	PH final	titre	Visa préparateur	Visa vérificateur	Ticket de pesée/pH
			Désignation	Cod e	Date de péremption								

**Figure 6 :** Registre d'enregistrement de préparation des solutions.

Laboratoire de contrôle de qualité	Logo de sécurité
Désignation : ..... Date de préparation : ..... Date de péremption : ..... Titre (si applicable) : ..... Date de re-contrôle (si applicable) : ..... Condit° de conservation : ..... Initiales du préparateur : .....	Référence

**Figure 7:** Étiquettes des réactifs préparés (titrés, tampons, étalons, volumétriques)

**III.5 Codification des solvants :**

Afin de faciliter la gestion des réactifs une codification basée sur la nature du produit est attribuée. La codification est caractérisée par une ou plusieurs lettres alphabétiques servant d'abréviations aux différentes caractéristiques que peut avoir un réactif (la forme, le sel chimique formé, risques de danger, acidité, basicité, solution préparée) suivies d'une numérotation chronologique.

**Réactifs solides**

	Code	exemple	code	
<b>Les sels</b>	Sels de sodium	S	La soude ou hydroxyde de sodium	SO1
	Sels de potassium	P	Hydroxyde de potassium KOH	P01
	Sels d'ammonium	A	Chlorures d'ammonium	A01
	Acides sels	AS	Acide citrique	AS01
	divers	D	Carbonate de baryum BaCO <sub>3</sub>	D01
<b>Réactifs toxiques</b>	T	Nitrate d'argent AgNO <sub>3</sub>	T01	

**Tableau 1:** Codification des réactifs solides**Indicateurs colorés**

Code	Exemple	code
<b>I</b>	phenolphtaléine	I01

**Tableau 2:** Codification des indicateurs colorés**Réactifs liquides**

Réactifs	Code	exemple	Code
<b>Acides liquides</b>	AL	Acide chlorhydrique HCl	AL01
<b>Solvants et autres</b>	L	Ammoniaque NH <sub>3</sub>	L01
<b>Solutions titrées</b>	ST	Acide chlorhydrique à 0.1N	ST01
<b>Solutions tampons</b>	PH	Tampon ph 10	PH01
<b>Substances de référence (étalons)</b>	SCR	Sulpiride SCR	SCR01

**Tableau 3:** Codification des réactifs liquides

### III.6 Stockage :

Les réactifs doivent être entreposés selon les directives du responsable HSE.

Les consignes de rangement et de stockage des solvants sont les suivantes :

- Le laboratoire possède des pièces spécialement aménagées pour le rangement et le stockage des produits chimiques
- Les zones de stockage doivent toujours rester parfaitement propres et bien rangées.
- Eviter le voisinage de produits incompatibles ainsi que le rangement en hauteur des flacons en verre contenant des solvants ou produits corrosifs.
- De ce qui précède, il peut être facilement déduit que le classement alphabétique, souvent pratiqué n'est pas le plus adapté.
- Les paillasses, Sorbonne, étagères de laboratoire ou armoires métalliques ne sont pas des lieux de stockage.
- Tout produit nouveau utilisé doit retourner dans son magasin à sa place d'origine.
- Tout flacon doit porter le nom du produit et les symboles de danger.
- Les bouchons douteux doivent être changés
- Les solvants et les produits dangereux doivent être rangés dans les armoires de sécurité.
- Le stockage de grosses quantités de solvants dans les laboratoires est interdit.
- Les produits classés très toxiques doivent être rangés à part dans des armoires fermant à clé.

## ❖ Les dates de limite de validité des réactifs à leur premier conditionnement

(DLV) : [31]

Réactif	Péremption avant ouverture	Péremption après ouverture
Acides concentrés	//	3ans
Bases minérales	//	3ans
Bases organiques. (triéthylamine diéthylamine)	//	1an
Bisulfites, métabisulfites, Hydrogénosulfates	//	2ans
Complexon (EDTA)	//	5ans
Ethers-Esters	//	2ans
KCl 3M	//	2ans
P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> , CaCl <sub>2</sub> , carbonates acides	//	2ans
Peroxydes concentrés et dilués	//	3mois
Réactif pour Varl Fischer et coulometrie	//	1an
Réactifs minéraux (sauf bases)	Selon fournisseur	5ans
Réactifs organiques	//	3ans
Solutions titrées	//	Vérification du titre avant utilisation
Solvants	//	3ans
Tampon PH	//	3mois

**Tableau 4:** Tableau des dates de limite de validité des réactifs chimiques.**III.7 Suivi du stock :**

En fin de semaine et selon le planning de travail de la semaine suivante, un état de disponibilité des réactifs du laboratoire devra être réalisé.

**B – L'élimination**

Les solvants ainsi que les différents réactifs, après leur utilisations dans l'analyse physico-chimique des médicaments, feront partis des déchets engendrés par le LCQ. Les solvants usés sont classés comme DD (déchets dangereux) ou DS (déchets spéciaux) du fait de leur grand pouvoir polluant de l'air et de l'eau, pour ces raisons, ils sont parmi les sujets les plus préoccupants, et on parle à ce sujet à propos de déchet de la dépollution.

**I. Réglementation algérienne :**

La recherche que nous avons effectuée sur les textes réglementaires concernant l'élimination des solvants n'a pas prétention à être exhaustive. Les diverses lois et les règlements que nous avons jugés les plus pertinents sont énumérés ci-dessous :

- **Décret exécutif n° 06-104 du 29 Moharram 1427 correspondant au 28 février 2006,**

fixant la nomenclature des déchets, y compris les déchets spéciaux dangereux : Annexe III ; liste des déchets spéciaux y compris les déchets dangereux spéciaux.

- **Décret exécutif n° 05-08 du 27 Dhou El Kaada 1425 correspondant au 8 janvier 2005,**

relatif aux prescriptions particulières applicables aux substances, produits ou préparations dangereuses en milieu de travail : Art. 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11

**Art. 2.** — Les substances, produits ou préparations dangereuses sont des produits qui à l'occasion de leur fabrication, de leur manutention, de leur transport ou de leur emploi, peuvent former ou dégager des gaz, des vapeurs, des brouillards, des fumées, des poussières ou des fibres aux propriétés notamment corrosives, nocives, toxiques, inflammables ou explosibles susceptibles de porter atteinte à la santé des personnes ou de l'environnement en milieu de travail.

**Art. 3.** — Sont considérés comme dangereux, les substances, produits ou préparations dangereuses classés aux catégories suivantes :

- |                                    |                                   |
|------------------------------------|-----------------------------------|
| — sensibilisants et allergisants ; | — mutagènes et tératogènes ;      |
| — irritants ;                      | — comburants ;                    |
| — corrosifs ;                      | — inflammables ;                  |
| — nocifs ;                         | — explosibles ;                   |
| — toxiques ;                       | — dangereux pour l'environnement. |
| — cancérigènes ;                   |                                   |

- **Décret exécutif n°2006-141 du 20 Rabie El Aouel 1427 correspondant au 19 Avril 2006** définissant les valeurs limites des rejets d'effluents liquides industriels.

Section 3 du contrôle des rejets d'effluents liquides industriels.

**Art.8 :** les services habilités en la matière effectuent des contrôles périodiques et ou inopinés des caractéristiques physiques, chimiques et biologiques des rejets d'effluents liquides industriels visant à s'assurer de leur conformité limites fixées en annexe du présent décret.

**Art.9 :** le contrôle des rejets comporte un examen des lieux, des mesures et analyses opérées sur place et des prélèvements d'échantillons aux fins d'analyses.

**Art.11 :** les opérations de contrôle, telles que définies ci dessus donnent lieu à la rédaction d'un procès verbal établi à cet effet.

Le procès verbal comporte :

- Les noms, prénoms et qualité des personnes ayant effectué le contrôle;
- La désignation du ou des générateurs du rejet d'effluents liquides industriels et de la nature de leur activité;
- La date l'heure, l'emplacement et les circonstances de l'examen des lieux et des mesures faites sur place;
- Les constatations relatives à l'aspect, la couleur, l'odeur du rejet, apparent de la faune et de la flore à proximité du lieu de rejet et les résultats des mesures et des analyses opérées sur place;
- L'identification de chaque échantillon prélevé, accompagné de l'indication de l'emplacement, de l'heure et des analyses opérées sur place;
- Le nom du ou des laboratoires destinataires de l'échantillon prélevé.

**Art.12 :** les méthodes d'échantillonnage, de conservation et de manipulation des échantillons ainsi que les modalités d'analyses sont effectués selon les normes algériennes en vigueur.

## II. La réglementation européenne :

- **Décret d'application du 21 septembre 1977 :** stockage de solvants soumis à déclaration ou autorisation : rubrique 1171 ou 1172.
- **Décret n°97-106 du 3 février 1992** relatif à la prévention des risques résultant de l'usage et de l'élimination de certaines substances et préparations dangereuses.

- **Code de l'environnement, Livre V, Titre 1<sup>er</sup>** relatif aux installations classées pour la protection de l'environnement : le traitement des solvants usés ne peut se faire que dans des installations classées pour la protection de l'environnement. [30]

Les solvants usés gardent leur propriétés physico-chimiques y compris leur volatilité et donc ne sont pas dépourvus de leur dangerosité, on retrouve une classification des déchets en fonction de leur dangerosité selon les critères H, pour cela une bonne stratégie de gestion des solvants usés doit être mise au point afin de leur trouver une bonne méthode de tri, de collecte, de traitement et d'élimination les plus appropriés.

### **III. Classification Selon leur critère de dangerosité (critère H):** **[22]**

**H1 " Explosif "** : substances et préparations pouvant exploser sous l'effet de la flamme ou qui sont plus sensibles aux chocs ou aux frottements que le dinitrobenzène.

**H2 " Comburant "** : substances et préparations qui, au contact d'autres substances, notamment de substances inflammables, présentent une réaction fortement exothermique.

**H3-A " Facilement inflammable "** : substances et préparations :

A l'état liquide (y compris les liquides extrêmement inflammables), dont le point d'éclair est inférieur à 21 °C,

Ou - pouvant s'échauffer au point de s'enflammer à l'air à température ambiante sans apport d'énergie ;

Ou - à l'état solide, qui peuvent s'enflammer facilement par une brève action d'une source d'inflammation et qui continuent à brûler ou à se consumer après l'éloignement de la source d'inflammation ;

Ou - à l'état gazeux, qui sont inflammables à l'air à une pression normale ;

Ou - qui, au contact de l'eau ou de l'air humide, produisent des gaz facilement inflammables en quantités dangereuses.

**H3-B " Inflammable "** : substances et préparations liquides, dont le point d'éclair est égal ou supérieur à 21 °C et inférieur ou égal à 55 °C.



**H4 " Irritant "** : substances et préparations non corrosives qui, par contact immédiat, prolongé ou répété avec la peau et les muqueuses, peuvent provoquer une réaction inflammatoire.

**H5 " Nocif "** : substances et préparations qui, par inhalation, ingestion ou pénétration cutanée, peuvent entraîner des risques de gravité limitée.

**H6 " Toxique "** : substances et préparations (y compris les substances et préparations très toxiques) qui, par inhalation, ingestion ou pénétration cutanée, peuvent entraîner des risques graves, aigus ou chroniques, voire la mort.

**H7 " Cancérogène "** : substances et préparations qui, par inhalation, ingestion ou pénétration cutanée, peuvent produire le cancer ou en augmenter la fréquence.

**H8 " Corrosif "** : substances et préparations qui, en contact avec des tissus vivants, peuvent exercer une action destructrice sur ces derniers.

**H9 " Infectieux "** : matières contenant des micro-organismes viables ou leurs toxines, dont on sait ou on a de bonnes raisons de croire qu'ils causent la maladie chez l'homme ou chez d'autres organismes vivants.

**H10 " Toxique pour la reproduction "** : substances et préparations qui, par inhalation, ingestion ou pénétration cutanée, peuvent produire ou augmenter la fréquence d'effets indésirables non héréditaires dans la progéniture ou porter atteinte qui, au contact de l'eau ou de l'air humide, produisent des gaz facilement inflammables en quantités dangereuses.

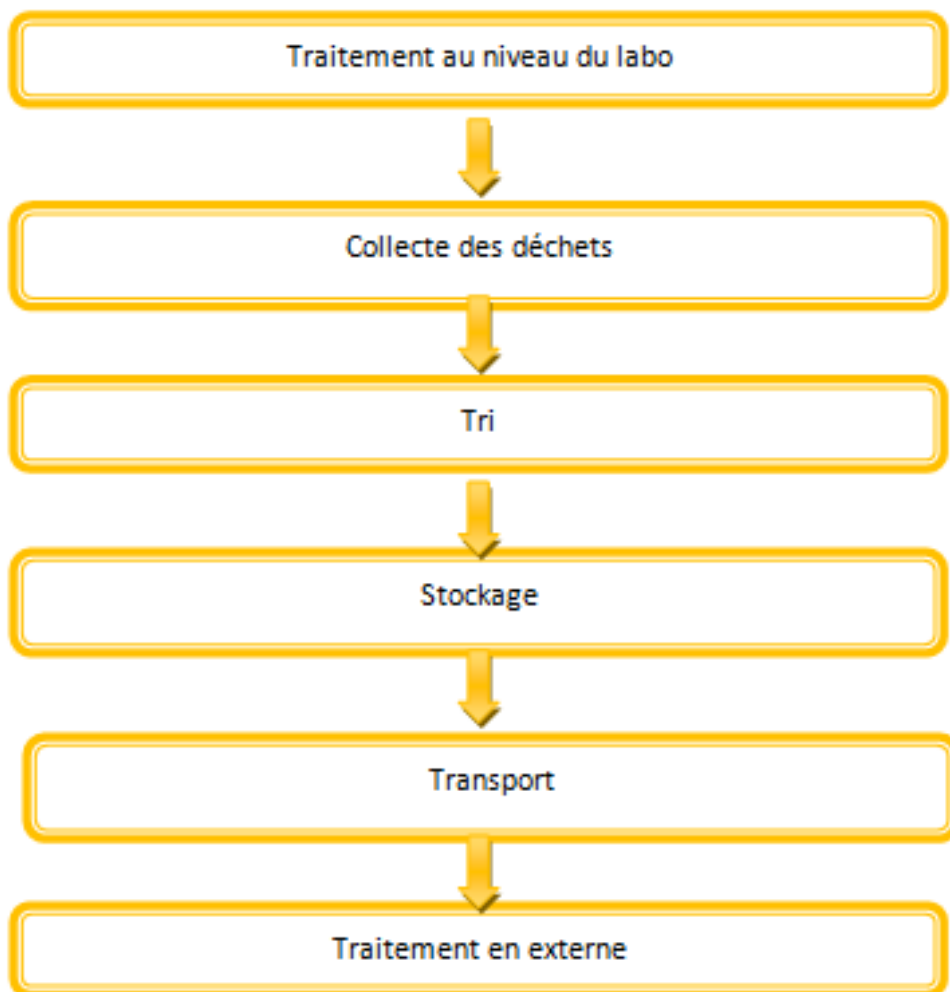
**H12 Substances et préparations** qui, au contact de l'eau, de l'air ou d'un acide, dégagent un gaz toxique ou très toxique.

**H13 "Sensibilisant"** : substances et préparations qui, par inhalation ou pénétration cutanée, peuvent donner lieu à une réaction d'hypersensibilisation telle qu'une nouvelle exposition à la substance ou à la préparation produit des effets néfastes caractéristiques. Cette propriété n'est à considérer que si les méthodes d'essai sont disponibles.

**H14 " Écotoxique "** : substances et préparations qui présentent ou peuvent présenter des risques immédiats ou différés pour une ou plusieurs composantes de l'environnement.

**H15 Substances et préparations susceptibles**, après élimination, de donner naissance, par quelque moyen que ce soit, à une autre substance, par exemple un produit de lixiviation, qui possède l'une des caractéristiques énumérées ci-avant.

#### IV. Processus d'élimination des solvants usés :



**Figure 8** : Processus d'élimination

# Chapitre 4

Notre travail consiste à mener une enquête sur le terrain, en parcourant les laboratoires de contrôle de qualité de trois industries pharmaceutiques, en prenant contact avec toute personne concernée (responsables, techniciens, ingénieurs de laboratoire, gestionnaire de stock des produits chimiques) afin de situer le problème lié à la gestion des solvants et leurs élimination, ce qui nous permettra d'établir une situation vis-à-vis de la gestion et de l'élimination des solvants.

➤ **Problématique :**

Avons-nous suffisamment de données concernant la dangerosité des solvants ?

Dans l'industrie pharmaceutique, les solvants présentent-ils un réel danger ?

Comment sont-ils classés ?

Qu'en est-il de législation algérienne concernant la réglementation des solvants ?

Sont-ils bien gérés dans nos laboratoires ?

Quel est le devenir des solvants usés et leur élimination ?

➤ **Objectifs :**

Faire un état des lieux concernant la gestion et l'élimination dans les LCQ.

Faire une étude comparative par rapport aux trois laboratoires.

Faire un scan sur la législation nationale et internationale.

Donner des recommandations.

## I. **État de la gestion dans les trois laboratoires visités:**

Durant notre stage dans les trois laboratoires, nous avons constaté que :

- Un seul de ces trois laboratoires avait mis au point une procédure bien définie en ce qui concerne la gestion des réactifs y compris les solvants.
- Deux laboratoires seulement possèdent un magasin de stockage réservé uniquement pour les réactifs y compris les solvants, tandis que le 3<sup>ème</sup> laboratoire stocke ses solvants dans le même magasin que celui des matières premières.
- Un laboratoire seulement possède des armoires de sécurité conformes aux normes internationales (en acier, double paroi, ventilées).
- Dans un des laboratoires, les solvants sont stockés anarchiquement sans respect des règles d'entreposage.
- Absence de fiches de données de sécurité (FDS) dans les trois laboratoires.
- En ce qui concerne les solvants périmés, ils étaient abandonnés sous les paillasses ou dans certains coins du laboratoire, un seul laboratoire seulement avait consacré une

armoire pour solvants périmés dans le magasin de stockage des solvants, et cette dernière n'était pas conforme aux normes de sécurité.

Le non respect des règles et consignes de stockage, du rangement et de l'entreposage des solvants, augmentent le risque d'incendie, de réactivité des solvants et d'accidents lors de la manutention. Ajouter à cela le risque de dégagement de vapeurs de substances présentant une nocivité pour l'homme en provoquant une intoxication des organismes affectés en perturbant telle ou telle fonction vitale et pouvant entraîner la mort.

**Exemple :** Les dangers particuliers du méthanol sont:

- Risque d'incendie : facilement inflammable.
- Dangers spécifiques : les vapeurs peuvent former avec l'air un mélange explosif. Elles sont plus lourdes que l'air et peuvent se répandre sur le sol. Les vapeurs risquent de parcourir des distances considérables avant d'atteindre une source d'allumage, de s'allumer, de provoquer le retour des flammes ou une explosion. La pression dans les conteneurs étanches peut augmenter sous l'influence de la chaleur.
- produits de décomposition dangereux : oxydes de carbone, formaldéhyde. Les résidus d'incendie et l'eau d'extinction contaminée doivent être éliminés conformément à la réglementation locale en vigueur. [11][13]

Les principaux symptômes et effets, aigus et différés sont :

- **Inhalation :** Toxique par inhalation. Les effets possibles comprennent les maux de tête, les vertiges, les crampes, la perte de conscience et la mort.  
Nausées, vomissements et cécité toxique: dangers d'effets irréversibles très graves.
- **Contact avec la peau :** danger d'effets irréversibles très graves.
- **Contact avec les yeux :** Peut être irritant.
- **Ingestion :** Toxique en cas d'ingestion. Les effets possibles comprennent les maux de tête, les vertiges, les crampes, la perte de conscience et la mort.  
Nausées, vomissements, cécité toxique: danger d'effets irréversibles très graves par ingestion. [11][13]

A ce titre, la gestion des solvants doit être considérée comme une composante fondamentale des activités des laboratoires de contrôle de qualité.

## II. Nos recommandations :

- ✓ Ne pas hésiter à consulter la FDS de chaque solvant qui est un document de synthèse essentiellement à usage pratique, la FDS est un élément clé du système de prévention basé sur l'information des utilisateurs de solvants et tout autre produit chimique. Ce moyen mis à la disposition du destinataire du solvant, lui permet d'avoir les renseignements nécessaires à la prévention et à la sécurité lors de l'utilisation de ce produit chimique, que celui-ci soit classé dangereux pour la santé et l'environnement ou non.

Nous retrouvons dans la FDS douze rubriques :

- Rubrique I : Identification de la substance.
  - Rubrique II : Identification des dangers.
  - Rubrique III : Premiers secours.
  - Rubrique IV : mesures de lutte contre l'incendie.
  - Rubrique V : mesures à prendre en cas de déversement accidentel.
  - Rubrique VI : manipulation et stockage.
  - Rubrique VII : contrôle de l'exposition.
  - Rubrique VIII : propriétés physiques et chimiques.
  - Rubrique IX : stabilité et réactivité.
  - Rubrique X : informations toxicologiques.
  - Rubrique XI : informations écologiques.
  - Rubrique XII : considérations relatives à l'élimination.
- 
- ✓ Réserver un espace ou une chambre de stockage de solvants indépendamment du laboratoire répondant aux exigences de stockages (aération, humidité, température, lumière...etc).
  - ✓ L'utilisation d'armoire de sécurité pour le stockage des solvants ; d'après la norme européenne EN14470-1 de 2004 qui a été publiée afin de réguler le stockage des produits inflammables en laboratoire. Etant donné le risque trop élevé d'explosion ou de feu cette norme européenne fait dorénavant figure de référence dans le domaine du stockage.

Un maximum d'éléments de sécurité concernant les portes, la ventilation et le stockage sont développés dans cette norme. Il est indispensable de suivre ces conseils afin de limiter au maximum tout risque dans le stockage des solvants et tout autre produit chimique.

## La norme européenne EN14470-1

42

La présente Norme Européenne est une spécification de produit donnant les exigences de performances pour les armoires de sécurité anti-feu à utiliser pour entreposer des liquides inflammables dans les laboratoires. Elle est applicable aux armoires dont le volume interne total est inférieur ou égal à 1 m<sup>3</sup>, qui peuvent être sur pied, fixées au mur ou montées sur roulettes. Elle n'est applicable ni aux enceintes en briques ni aux locaux de stockage. Les exigences portent sur la construction de l'armoire et sa capacité à résister à des conditions de feu externe. La présente norme fournit une classification des armoires selon le niveau de résistance au feu offert et elle inclut un essai de type qui fait appel aux essais de résistance au feu déjà existants, tels que ceux indiqués dans l'ISO 834-1 et l'EN 1363-1.

Il existe un grand nombre d'armoires de sécurité modulables ;

- Les armoires de sécurité à solvants : Permettent de stocker tous les solvants inflammables.

**Exemple :** acétone, dichlorométhane, cyclohexane, éther diéthylique, éthanol, hexane, xylène, propanol.

- Les armoires de sécurité acides/bases : Permettent de stocker les produits corrosifs : acide nitrique, acide chlorhydrique, sodium hydroxyde, potassium hydroxyde.

- Les armoires de sécurité pour produits chimiques : Permettent de stocker tout le reste des produits chimiques existants : cuivre sulfate, fer chlorure, glycérol, iode.

Il est important de bien stocker les produits dangereux et de séparer les acides, les bases et les produits chimiques.

Pour ce faire, il existe des armoires combinées qui permettent de stocker différents types de produits dangereux séparément les uns des autres. Les solvants dans une partie non-inflammable et les acides/bases dans une partie non corrosive (figure 1).



**Figure 1:** Armoire haute de sécurité.

Selon l'espace de stockage disponible ou la masse de produits à stocker, il existe différentes tailles d'armoires.

- Les armoires de table : armoire d'appoint de stockage à poser sur une paillasse pour les flacons d'usage journalier.
- Les armoires de sécurité sous paillasse : armoire à disposer sous la paillasse. Permet de stocker les flacons d'usage régulier à portée de mains (Figure 2).
- Les armoires de sécurité hautes : permettent de stocker un maximum de produits. [42]

Les armoires de sécurité hautes existent en différentes tailles afin de s'adapter au mieux à l'environnement de travail.



**Figure 2:** Armoires basses et sous paillasse.

Les armoires de sécurité anti-feu protègent les produits inflammables d'un risque d'incendie. La protection des produits est assurée par le confinement de l'armoire grâce à une





fermeture automatique des portes (sur la plupart des modèles), de joints thermo-dilatants ou d'une sortie d'aération. (NORME EN 14470-1).

Ainsi, les armoires résistantes au feu permettent en cas d'incendie ou de source de chaleur inhabituelle trop élevé dans le laboratoire, de fermer les portes de l'armoire de sécurité automatiquement et de maintenir basse la température interne de l'armoire afin d'éviter tous risques d'inflammations ou d'explosions. L'armoire peut résister 30, 60 ou 90 minutes selon le modèle. [42]

Afin de garantir un maximum de sécurité au sein des armoires de sécurité, nous recommandons d'installer en option un caisson de ventilation ou de filtration selon le cas.

(Figure 3)

Le caisson de ventilation permet d'éviter la création d'une atmosphère dangereuse au sein de l'armoire. [44]

Pour le stockage des solvants, cela évite tout risque de formation d'atmosphère inflammable ou explosive et permet également d'éviter toute odeur nuisible.

Pour le stockage des acides, cela permet d'éviter la corrosion de toute pièce métallique

**Figure 3:** Caisson de ventilation

au sein de l'armoire ventilée et d'éviter toute odeur nuisible.

Le caisson de ventilation est composé d'un groupe moto-ventilateur insonorisé pour un meilleur confort auditif et doit être en fonctionnement continu 24h/24.

Le caisson de ventilation est souvent équipé d'un filtre pour assurer une filtration de l'air et une qualité d'air intérieure.

Nous poursuivons l'exemple du méthanol :

**1- classification du solvant :** classification CLP : ce produit est classé comme dangereux conformément au règlement (CE) No. 1272/2008 [13]

**2- manipulation et stockage : [13]**

a- précautions à prendre pour une manipulation sans danger :

- Assurer une aération suffisante;
- Utiliser l'équipement de protection individuelle requis;
- Éviter tout contact avec la peau, les yeux et les vêtements;
- Ne pas respirer les vapeurs/ aérosols;
- Après usage refermer aussitôt la capsule de fermeture;

- Ne pas utiliser d'outils produisant des étincelles;
- Prendre toutes les précautions pour éviter de mélanger avec des matières incompatibles.

b- conditions nécessaires pour assurer la sécurité du stockage, tenant compte d'éventuelles incompatibilités :

Stockage de liquides inflammables :

- conserver dans un endroit sec, frais et bien ventilé
- tenir à l'écart de la chaleur/ des étincelles/ des flammes nues/des surfaces chaudes. Ne pas fumer.
- Ne pas entreposer près de ou avec les matériaux incompatibles.
- Conserver/ stocker uniquement dans le récipient d'origine.

### 3- Stabilité et réactivité :

- a- réactivité : liquide inflammable.
- b- stabilité : le produit est stable si stocké à des températures ambiantes normales.
- c- possibilité de réactions dangereuses : les vapeurs peuvent former avec l'air un mélange explosif.
- d- conditions à éviter : chaleur, flammes et étincelles.
- e- matières incompatibles : incompatibilité avec les acides forts et les oxydants forts.
- f- Produits de décomposition dangereux : la combustion produit des fumées nauséabondes et toxiques. Oxyde de carbone, formaldéhyde.

### 4- Mesures de lutte contre l'incendie :

a- Moyens d'extinction :

- Approprié : utiliser de l'eau pulvérisée, de la mousse résistant à l'alcool, de la poudre sèche ou du dioxyde de carbone.
- Moyens d'extinction à ne pas utiliser pour des raisons de sécurité : jet d'eau de forte puissance.

b- Dangers particuliers résultant du produit :

- Risque d'incendie : facilement inflammable.
- Dangers spécifiques : les vapeurs peuvent former avec l'air un mélange explosif, elles sont plus lourdes que l'air et peuvent se répandre sur le sol, elles risquent de parcourir des distances considérables avant d'atteindre une source d'allumage, de s'allumer, de provoquer le retour des flammes ou une explosion. La pression dans les conteneurs étanches peut augmenter sous l'influence de la chaleur.

- Produits de décomposition dangereux : oxydes de carbone, formaldéhyde. Les résidus d'incendie et l'eau d'extinction contaminée doivent être éliminés conformément à la réglementation locale en vigueur.

**5-Mesures à prendre en cas de déversement accidentel :**

a- Précautions individuelles :

- Assurer une aération suffisante
- Evacuer la zone
- Utiliser l'équipement de protection individuel requis.
- Eviter tout contact avec la peau, les yeux et les vêtements
- Ne pas respirer les vapeurs/aérosols.
- Tenir à l'écart de la chaleur/ des étincelles/ des flammes/ des surfaces chaudes. Ne pas fumer.
- Ne faire exécuter l'activité que par du personnel spécialisé ou du personnel agréé.

b- Précautions pour la protection de l'environnement :

Ne pas laisser s'écouler dans les canalisations ni dans les eaux courantes.

**6- Premiers secours :**

Description des premiers secours :

- Inhalation : Garder au repos, veiller à un apport d'air frais. En cas de difficulté respiratoire ou d'apnée recourir au système de respiration artificielle, appeler immédiatement un médecin.
- Contact avec la peau : enlever immédiatement tout vêtement souillé ou éclaboussé, après contact avec la peau, se laver immédiatement et abondamment avec de l'eau et du savon, consulter un médecin. Laver les vêtements contaminés avant de les réutiliser.
- Contact avec les yeux : rincer immédiatement et abondamment à l'eau y compris sous les paupières pendant au moins 15 minutes, consulter un médecin.
- Ingestion : se rincer aussitôt la bouche et boire beaucoup d'eau, appeler immédiatement un médecin.

### ❖ **Entreposage des réactifs chimiques**

Il existe différents systèmes de classification des produits chimiques destinés à ségréguer les produits incompatibles. L'Université de Sherbrooke a développé son propre système et sa base de données. Le SYCLAUN présente deux niveaux de classe, soit une classe principale et une classe subsidiaire. Les classes principales sont les produits dangereusement réactifs (classe R), explosifs (classe X) ou encore gaz (classe I). Les classes subsidiaires sont A (acides), B (bases), C (solides organiques), D (liquides organiques), E (oxydants), F (réducteurs) et S (produits inorganiques). Chaque produit ou substance peut recevoir une classe principale et une classe subsidiaire. Cela permet la prise en compte des incompatibilités de certaines substances. Toutefois, la complexité de ce système de classement rend son application ardue en certaines circonstances. ( Tableau 1)

Classe	Critères	Remarque
A	<b>Acides</b> Tous produits corrosifs (solide, liquide, en solution) pH acide	Incompatibilité avec les métaux et bases
B	<b>Bases</b> Tous produits corrosifs (solide, liquide, en solution) pH basique	Incompatibilité avec la classe A
C	<b>Solides organiques</b> et les solutions aqueuses de produits de la classe C	Sauf les produits des classes A, B, E, R, X, I
D	<b>Liquides organiques inflammables, combustibles et les solides inflammables</b> Solutions de tous produits C ou S dans un liquide organique inflammable ou combustible	Sauf les produits des classes A, B, E, R, X, I
E	<b>Oxydants</b> (solides, liquides, en solution)	Sauf les produits R, X, I
F	<b>Réducteurs</b> (solides, liquides, en solution)	Sauf les produits R, X, I
I	<b>Gaz</b> Sous classes A, B, C, D, E, F, S	
R	<b>Produits dangereusement réactifs</b> Classes subsidiaires A, B, C, D, E, F, S	
S	<b>Produits inorganiques</b> Solides ou solutions aqueuses	
X	<b>Explosifs</b> Sensible aux chocs, chaleur, friction, instable	

**Tableau 1:** systèmes de classification des produits chimiques selon le système SYCLAUN de l'université Sherbrooke

Ne pas oublier d'indiquer également sur la bouteille la date d'ouverture du contenant, car certains composés peuvent devenir instables avec le temps.

Les incompatibilités entre les produits de différentes classes sont indiquées dans le tableau ci-dessous. Seuls les produits des classes C, D et S sont compatibles ensemble, sinon chaque produit n'est compatible qu'avec un produit de la même classe.

<b>S</b>	<b>F</b>	<b>E</b>	<b>D</b>	<b>C</b>	<b>B</b>	<b>A</b>	
<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>O</b>	<b>A</b>
<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>O</b>	<b>X</b>	<b>B</b>
<b>O</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>O</b>	<b>O</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>C</b>
<b>O</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>O</b>	<b>O</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>D</b>
<b>X</b>	<b>X</b>	<b>O</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>E</b>
<b>X</b>	<b>O</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>F</b>
<b>O</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>O</b>	<b>O</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>S</b>

**Tableau 2:** Tableau d'incompatibilités selon le système SYCLAUN de l'université Sherbrooke

En complémentarité au système SYCLAUN, il convient d'adapter les dispositifs d'entreposage aux substances qui y sont entreposées. Ainsi, les substances inflammables doivent être entreposées dans une armoire résistante au feu tel qu'exigé par le Code national de prévention des incendies (CNPI). Les matières corrosives doivent être logées dans des armoires résistantes à la corrosion. Les substances hautement réactives ou incompatibles avec l'eau doivent être stockées de façon à éviter un contact accidentel avec l'eau (dessiccateur ou boîte à gants), notamment en cas de dégât d'eau. De plus, les produits instables à la température de la pièce sont entreposés dans un réfrigérateur antidéflagrant et lorsque nécessaire dans un congélateur à la bonne température. Finalement, même si les hottes chimiques ne sont pas des endroits d'entreposage, certains produits nauséabonds peuvent être entreposés dans une hotte qui n'est pas utilisée couramment. Seuls les produits de classe C et S, ainsi que des solides de classe A, B, E ou F devraient être remisés sur des étagères, pourvues d'un rebord pour éviter la chute des produits. Prévoir au moins 1 m d'espace entre les classes non-compatibles (A et B ou E et F). Il est essentiel de bien identifier les armoires ou cabinets utilisés pour l'entreposage des matières énumérées précédemment afin qu'ils soient facilement repérables en cas d'urgence.

### III. Etat de l'élimination des solvants usés:

Le résultat de notre enquête dans les trois laboratoires est critique, nous avons observé que :

- Tous les solvants ainsi que tous les mélanges de solvants, juste après leur utilisation sont jetés dans le levier.
- Tous les déchets toxiques y compris les solvants pour HPLC et les mélanges de solvants usés sont conservés ou pratiquement abandonnés pendant de très longues durées sous les paillasses.
- Tous les solvants périmés sont stockés anarchiquement dans des armoires non conformes et sont abandonnés pendant des années.
- Les déchets de solvants sont parfois mélangés sans prendre en considération la réactivité et la dangerosité que cela peut engendrer.
- Absence de FDS.

### IV. Risques et conséquences :

Après leurs rejets ils se présentent sous plusieurs formes: dissoutes dans l'eau, adsorbées sur les matières en suspension et/ou les sédiments, ou bien accumulées dans les tissus des organismes aquatiques animaux ou végétaux. Ce rejet dans l'air et dans l'eau est source de pollution.

Si on prend l'exemple du méthanol concernant ses informations toxicologiques, nous retrouvons :

- Persistance et dégradabilité : facilement biodégradable.
- Potentiel de bioaccumulation : ne montre pas de bioaccumulation.
- Mobilité dans le sol : mobile dans les sols.
- Résultats des évaluations PBT et vPvB : cette substance n'est pas considérée comme persistante, ni bioaccumulable ni toxique (PBT). Cette substance n'est pas considérée comme très persistante ni très bioaccumulable (vPvB).

En ce qui concerne les considérations relatives à l'élimination du méthanol :

- a- Traitement des déchets de résidus/ produits non utilisés :
  - Manipuler avec prudence.
  - Dans la mesure du possible le recyclage est préférable à l'élimination ou à l'incinération.
  - Collecter et évacuer les déchets auprès d'un organisme collecteur agréé.
  - Eliminer en observant les réglementations administratives.

## b- Emballages contaminés :

- Ne pas percer ou incinérer.
- Ne pas brûler les fûts ni les exposer au chalumeau.
- Les conteneurs vides doivent être acheminés vers un site agréé pour le traitement des déchets à des fins de recyclage ou d'élimination
- Si le recyclage n'est pas possible, éliminer conformément aux réglementations locales.
- Les emballages contaminés ne doivent pas être traités comme la substance.
- Éliminer en observant les réglementations administratives.

**V. Nos recommandations :**

- Établir un plan de gestion des déchets engendrés par le LCQ d'une manière générale et des solvants en particulier.
- Ne pas jeter les solvants après l'analyse dans le levier.
- Améliorer le stockage des solvants périmés.
- Utiliser des collecteurs avec coffre de sécurité.



**Figure 4:** Collecteur sous levier avec coffre de sécurité



## Conclusion

Au cours de cette étude, nous avons acquis une certaine expérience dans le domaine de la gestion des solvants et leur élimination, ainsi notre vision vis-à-vis des solvants a changé.

Les laboratoires de contrôle de qualité des médicaments utilisent un grand nombre de solvants possédant une ou plusieurs propriétés de danger chimique qui doivent subir une gestion adéquate. Dans ce but notre travail était de réaliser un état des lieux des laboratoires algériens.

A travers notre enquête, nous sommes arrivés à certains points très importants qui peuvent être résumés comme suit :

- L'analyse de la situation dans les trois laboratoires algériens quant à la gestion des solvants ainsi que leur élimination s'est avérée critique. En effet la nuisance et les risques générés par les activités des laboratoires sont mal gérés.
- La réglementation imposée par la loi n'est pas prise en considération, faute d'absence de suivi.

De ce fait l'objectif de cette analyse est de sensibiliser les personnes concernées, et de mettre en place des recommandations pour la gestion. Pour ce la, nous proposons la mise en place des bonnes pratiques de laboratoires, investir dans le domaine de la gestion des solvants et des déchets engendrés et enfin de s'assurer que la loi se fasse respecter et appliquée en vigueur.

# Bibliographie

- [1]- BAUTHIER Eliane. Méthodologie de détermination des délais de péremption des réactifs, solvants et solutions titrées. Lille grand palais. 13 décembre 2012.
- [2]- BEGIN.D, M.GERIN, Solvants industriel.
- [3]- BEGIN Denis, GERIN Michel et, Mai 1995, Substitution des solvants du milieu de travail, élaboration d'un outil pour l'intervention, Université de Montréal.p6-47
- [4]- Beljean-Leymarie, J.-P.Dubost, M.Galliot-Guilley. Chimie analytique, Chimie des solutions. Edition MASSON.2013.
- [5]- COLLET Serge, GOMBERT Dominique, POULLEAU Jean. Guide d'élaboration d'un plan de gestion des solvants- révision n°1. Rapport d'étude N° DRC-08-94457-16679A. février 2009.
- [6]- DARES, l'Exposition aux risques et aux pénibilités du travail de 1994 à 2003. Premiers résultats de l'enquête SUMER 2003. Premières informations et premiers synthèses, 2004.
- [7]- Direction de la prévention et de la sécurité. Division santé et sécurité au travail, procédure officiel de régie, Procédure de collecte d'élimination des matières dangereuses résiduelle de nature chimique. Université de Montréal. Emise le 24 septembre 1997 révisé le 22 aout 2008.
- [8]- Dr. Bark K, Miller J,Dr. Tischer M, Vosseler C, Weick V. Manuel de Gestion des Produits Chimiques. Edition Deutche Gesellschaft fur Technische Zusammenarbeit (GTZ).
- [9]- DUPUY Mattieu. Contribution à l'analyse des systèmes industriels et aux problèmes d'ordonnement à machines parallèles flexibles : application aux laboratoires de contrôle qualité en industrie pharmaceutique. Institut national polytechnique de Toulouse, 14 septembre 2005.p 2-6.
- [10]- Hammoumi Nadia. Le système qualité pharmaceutique mise à niveau du système qualité d'une unité de production de formes sèches ( antibiotiques bétalactamines). p11, 30, 31.
- [11]- INRS-Base de données FICHES TOXICOLOGIQUES. Fiche toxicologique n°5 Méthanol. Janvier 2016.

- [12]- INRS-Base de données FICHES TOXICLOGIQUES. Fiche toxicologique n°48 Ethanol. Janvier 2016.
- [13]- INRS-Base de données FICHES TOXICLOGIQUES. Fiche toxicologique synthétique n°5 Méthanol. Janvier 2016.
- [14]- Journal officiel de la république algérienne N°4, 28 Dhou El Kaada 1425 / 09 Janvier 2005.
- [15]- Journal officiel de la république algérienne N°13 (décret exécutif N°06-104). 5 Safar 1427 / 05 Mars 2006.
- [16]- Journal officiel de l'union européenne RÈGLEMENT (CE) N°1272/2008 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 décembre 2008.
- [17]- Les articles R. 231-54 à R. 231-54-17 du code du travail relatifs aux règles générales de prévention du risque chimique.
- [18]- Les articles R. 231-56 à R. 231-56-12 du code du travail relatif aux règles particulières de prévention à prendre contre les risques d'exposition aux agents cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction.
- [19]- Les articles R. 231-58 à R. 231-58-6 du code du travail relatifs aux dispositions spécifiques à certains agents chimiques.
- [20]- METHANEX A Responsible Care Company. Fiche de données de sécurité étendue Méthanol. 05/06/2013.
- [21]- Mimouche Said. Thèse : Gestion des déchets produits par les laboratoires de la faculté de chimie, Université Des Sciences et de la Technologie Mohamed BOUDIAF-ORAN-2014.P (U.S.T.O).
- [22]- Ministère de l'énergie. Journal officiel de la république algérienne N°23 du 17 Radjeb 1436 correspondant au 6 mai 2015. LABKEM. Fiche de données de sécurité Chloroforme, extra Pure. 04/04/2011.
- [23]- Ministère du travail de l'emploi et de la santé, agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé, Bonnes pratiques de fabrication, bulletin officiel N°2011/8 bis fascicule spécial. Juillet 2015.p 27
- [24]- Mostfaoui. Cours solvation. 2015.p1,50,51,52.

- [25]- Organisation mondiale de la santé OMS, Manuel de sécurité biologique au laboratoire 3<sup>ème</sup> édition.
- [26]- Organisation mondiale de la santé OMS, Série de rapports techniques, N°957,2010, Annexe 1, Règles OMS de bonnes pratiques applicables par les laboratoires de contrôle qualité pharmaceutiques.
- [27]- Organisation mondiale de la santé, Manuel de Système de gestion de la qualité au laboratoire. 2013.
- [28]- Organisation mondiale de la santé, Les solvants résiduels. 2014.
- [29]- Pauline Bacle. Solvants et chimie verte. Edité par Nicolas Lévy.2007 PIRLET Vincent, REGIBEAU André. Gestion des déchets dangereux à l'Université catholique de Louvain UCL.
- [30]- Service Technologique Industrie Pour l'Environnement STIPE, Annexe 12 : Fiche technique déchets page 13, 2009.
- [31]- STP pharma pratique (procédure interne d'un laboratoire pharmaceutique visité).
- [32]- Triolet Jérôme chef du projet « Solvant » à l'INRS juillet 2005 revue n°8 Réalité prévention, Risques professionnels Travail Société. p2-5.
- [33]- Triolet Jérôme chef du projet « Solvant » à l'INRS, Panorama de l'utilisation des solvants en France fin 2004. INRS- Hygiène et sécurité du travail-Cahier des notes documentaires -2<sup>ème</sup> trimestre 2005-199/65.

# Webographie

- [34]- Assurance prévention, les 9 nouveaux pictogrammes de danger. [http://www.assureurs-prevention.fr/sites/jcms/p1\\_405095/fr/produits-chimiques-les-9-nouveaux-pictogrammes-de-danger](http://www.assureurs-prevention.fr/sites/jcms/p1_405095/fr/produits-chimiques-les-9-nouveaux-pictogrammes-de-danger). Page consultée le 15/02/2016.
- [35]- Marie christine de la Souchère dans le mensuel « La Recherche » l'actualité des sciences [en ligne] n°431 juin 2009, p75. <http://www.larecherche.fr/idees/back-to-basic/solvants-01-06-2009-88160>. Page consultée le 02/04/2016.
- [36]- Groupe CHIMIRIC, Collecte et valorisation des déchets de solvants[en ligne]. <http://chimirec.fr/collecte.et.valorisation.des.dechets.de.solvants-365400-4-50-54.php>. Page consultée le 29/01/2016.
- [37]- UVED [en ligne] Séquence 3 : mesures et évaluation, le risque chimique au pose de travail. [http://uved.univ-nantes.fr/sequence3/html/chap1\\_part1\\_1.html](http://uved.univ-nantes.fr/sequence3/html/chap1_part1_1.html). Page consultée le 13/03/2016.
- [38]- [en ligne] ISO 9001 :2015, Système de management de la qualité. <https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:iso:9001:ed-5:v2:fr>. Page consultée le 15/12/2015.
- [39]- INRS, Santé et sécurité au travail. [en ligne] Dossier SOLVANT. <http://www.inrs.fr/risques/solvants/ce-qu-il-faut-retenir.html>. Page consultée le 03/03/2016.
- [40]- INRS, Fiche toxicologique n°48 éthanol[en ligne]. [http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX\\_48&selection=reglementation](http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_48&selection=reglementation). Page consulté le 11/03/2016.
- [41]- INRS, Classification et étiquetage des produits chimiques. <http://www.inrs.fr/risques/classification-etiquetage-produits-chimiques/comprendre-systemes-etiquetage-produits-chimiques.html>. page consultée le 11/03/2016.

- [42]- Laboratoire moderne [en ligne]. Coffre de sécurité pour récupération de solvant. <http://www.labomoderne.com/gamme.coffres-de-securite-pour-recuperation-des-solvants-resistance-au-feu-90-min.TX2060.html>. Page consultée le 05/01/2016.
- [43]- [en ligne] Guide déchets, famille : déchets dangereux[en ligne] [http://www.guide-dechets.com/fiches/fiche\\_15.php3](http://www.guide-dechets.com/fiches/fiche_15.php3). Page consulté le 22/02/2016.
- [44]- ServiceLab, fournisseur pour les laboratoires. Comment choisir son armoire de sécurité ?  
<http://www.servilab.fr/comment+bien+choisir+son+armoire+de+securite.htm>. Page consultée le 15/03/2016.
- [45]- Afnor boutique édition, fournisseur de laboratoire. Normes françaises. <http://www.boutique.afnor.org/norme/nf-en-14470-1/armoires-de-stockage-de-securite-incendie-partie-1-armoires-de-stockage-de-securite-pour-liquides-inflammables/article/630122/fa114863>. Page consultée le 15/03/2016
- [46]- Cours [en ligne] chimie-physique- classe de première S, Les solvants polaires et apolaires.[http://www.physique-chimie-lycee.fr/cours-premiere-s-chimie/loi04\\_1\\_solvant-polaire-apolaire.html](http://www.physique-chimie-lycee.fr/cours-premiere-s-chimie/loi04_1_solvant-polaire-apolaire.html). Page consultée le 30/01/2016.
- [47]- Wikipédia [https://fr.wikipedia.org/wiki/Num%C3%A9ro\\_CAS](https://fr.wikipedia.org/wiki/Num%C3%A9ro_CAS) novembre 2014. Page consultée le 11/02/2016

**Annexe I :** Le nouvel étiquetage des produits chimiques.

**Annexe II :** Les pictogrammes des produits chimiques.

**Annexe III :** Tableau des incompatibilités entre produits chimiques.

**Annexe IV :** Tableau des incompatibilités des produits chimiques selon leur groupe fonctionnel.











# Annexes











# Annexe I

Le nouvel étiquetage des produits chimiques

# Le nouvel étiquetage des produits chimiques

				
<b>Danger</b>	<b>Toxique</b>	<b>Cancérogènes, mutagène toxique pour la reproduction (CMR)</b>		<b>Inflammable</b>
Ne pas inhaler les vapeurs et éviter tout contact avec la peau et les yeux. En cas de projection, laver à grand eau. Ne pas avaler ni respirer ces produits nocifs ou irritants.	Proscrire soigneusement l'ingestion, l'inhalation, le contact avec la peau. A ne manipuler qu'avec des gants et des masques.	Proscrire soigneusement l'ingestion, l'inhalation, le contact avec la peau. A ne manipuler qu'avec des gants et des masques.	Ne pas respirer les vapeurs et éviter tout contact avec la peau et les vêtements. Prendre toutes les mesures de protection des yeux, de la peau, des vêtements.	
				
Eau de javel, produit détergent pour vaisselle, lave-vitre à base de méthanol, essence de térébenthine, pesticide, antimite, etc. .	Méthanol pur, certains herbicides, antirouille contenant des fluores, naphthaline, etc.	Amiante, benzène cadmium et dérivés, chlorure de vinyle, chromes et dérivés, éthers de glycol, plomb et dérivés, etc.	Soude caustique, déboucheur de canalisation, détartrant, eau de javel concentrée, acides chlorhydriques, nitrique, sulfurique, etc.	Acétone, alcool à brûler, white spirit, Trichloréthylène, etc.

# Le nouvel étiquetage des produits chimiques










			
<b>Comburants</b>	<b>Explosif Risque d'explosion</b>	<b>Gaz sous pression</b>	<b>Néfaste pour l'environnement</b>
Tenir à l'écart des combustibles. Manipuler loin des flambes, des étincelles et des sources de chaleur.	Manipuler loin des flambes, des étincelles et des sources de chaleur. Eviter les chocs, les frictions.	Attacher les bouteilles, les stocker à l'extérieur ou dans un local ventilé. Utiliser toujours le détendeur et le raccord adaptés. Ne jamais utiliser un raccord intermédiaire. Ni graisse ni huile sur les raccords. Serrer les flexibles.	Eviter le rejet dans l'environnement. Eliminer ce produit et son récipient comme un déchet dangereux, dans un centre de collecte des déchets dangereux ou spéciaux.
			
Pastilles d'eau de javel effervescentes, oxygène, chlorate de sodium, etc.	Gaz butane, propane, gaz naturel, acide picrique, TNT, etc.	Gaz comprimés, liquéfiés, gaz dissous, gaz liquéfiés réfrigérés, etc.	Composés de métaux lourds, solvants, etc.

- Ne manipulez aucun produit avant d'avoir lu l'étiquette et compris
- Refermez toujours les récipients.
- Ne jamais fumer, boire ou manger à proximité de produits chimiques.
- N'utilisez jamais un produit s'il n'a pas d'étiquette.
- Signalé tout emballage abimé ou détérioré.
- Refermez toujours les récipients.
- Ne jamais fumer, boire ou manger à proximité de produits chimiques.
- N'utilisez jamais un produit s'il n'a pas d'étiquette.
- Signalé tout emballage abimé ou détérioré.

# Annexe II

Les pictogrammes des produits chimiques





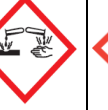













## Les pictogrammes des produits chimiques

		
<p><b>J'EXPLOSE</b> <b>Matières explosives</b> Je peux exploser, suivant le cas, au contact d'une flamme, d'une étincelle, d'électricité statique, sous l'effet de la chaleur, d'un choc, de frottements</p>	<p><b>JE FLAMBE</b> <b>Matières solides inflammables</b> Je peux m'enflammer, suivant le cas, au contact d'une flamme, d'une étincelle, d'électricité statique, sous l'effet de la chaleur, de frottements, au contact de l'air ou au contact de l'eau si je dégage des gaz inflammables.</p>	<p><b>JE FAIS FLAMBER</b> <b>Matières comburantes</b> Je peux provoquer ou aggraver un incendie, ou même provoquer une explosion en présence de produits inflammables.</p>
		
<p><b>JE SUIS SOUS PRESSION</b> <b>Matières gazeuses sous pression</b> Je peux exploser sous l'effet de la chaleur (gaz comprimés, gaz liquéfiés, gaz dissous). Je peux causer des brûlures ou blessures liées au froid (gaz liquéfiés réfrigérés).</p>	<p><b>JE RONGE</b> <b>Matières corrosives</b> Je peux attaquer ou détruire les métaux. Je ronge la peau et/ou les yeux en cas de contact ou de projection.</p>	<p><b>JE TUE</b> <b>Matières toxiques</b> J'empoisonne rapidement, même à faible dose</p>
		
<p><b>JE NUIS GRAVEMENT A LA SANTÉ</b> <b>Risques respiratoires ou mutagènes, cancérogènes ou risques pour la reproduction (CMR)</b> Je peux provoquer le cancer. Je peux modifier l'ADN. Je peux nuire à la fertilité ou au fœtus. Je peux altérer le fonctionnement de certains organes. Je peux être mortel en cas d'ingestion puis de pénétration dans les voies respiratoires. Je peux provoquer des allergies respiratoires (asthme par exemple).</p>	<p><b>J'ALTÈRE LA SANTÉ OU LA COUCHE D'OZONE</b> <b>Danger pour sensibilisation cutanée, inhalation, corrosion ou irritation des yeux</b> J'empoisonne à forte dose. J'irrite la peau, les yeux et/ou les voies respiratoires. Je peux provoquer des allergies cutanées (eczéma par exemple). Je peux provoquer somnolence ou vertiges.</p>	<p><b>JE POLLUE</b> <b>Danger pour le milieu aquatique et l'environnement</b> Je provoque des effets néfastes sur les organismes du milieu aquatique (poissons, crustacés, algues, autres plantes aquatiques...)</p>

# Annexe III

Tableau des incompatibilités entre produits  
chimiques

# Tableau des incompatibilités entre produits chimiques <sup>IV</sup>

									
	●	×	×	×	×	×	×	+	×
	×	+	×	×	×	×	×	+	×
	×	×	+	●	×	×	×	×	×
	×	×	●	+	●	×	×	×	×
	×	×	×	●	●	●	●	●	●
	×	×	×	×	●	+	+	+	+
	×	×	×	×	●	+	+	+	+
	+	+	×	×	●	+	+	+	+
	×	×	×	×	●	+	+	+	+



**Ne peuvent pas être stockés ensemble.**



**Peuvent être stockés ensemble sous certaines conditions.**



**Peuvent être stockés ensemble.**

- Si un produit comporte plusieurs pictogrammes de danger, prendre en compte l'ordre suivant : explosif > comburant > inflammable > corrosif > toxique > nocif > irritant.
- Informez-vous : même s'ils affichent le même pictogramme, certains produits ne peuvent pas être stockés ensemble. Consultez la fiche de données de sécurité (FDS), la notice d'utilisation, les consignes de stockage et de sécurité ou contactez votre fournisseur.

# Annexe IV

Tableau des incompatibilités des produits  
chimiques selon leur groupe fonctionnel



# Tableau des incompatibilités des produits chimiques selon leur groupe fonctionnel

#Grp	NOM DU GROUPE	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	101	102	103	104	105	106	107						
1	Acides minéraux, non oxydants	1																																														
2	Acides minéraux oxydants		2																																													
3	Acides organiques			G-H	3																																											
4	Alcools et glycols	H	H-F	H-P		4																																										
5	Aldéhydes	H-P	H-F	H-P			5																																									
6	Amides	H	H-T					6																																								
7	Amines aliphatiques aromatiques	H	H-T	H		H			7																																							
8	Composés Azo/Diazo/Hydrazines	H-G	H-T	H-G	H-G	H				8																																						
9	Carbamates	H-G	H-T								G-H	9																																				
10	Composés caustique	H	H	H	H	H					H-G		10																																			
11	Cyanures	T-I	T-I	T-I							G			11																																		
12	Dithiocarbamates	H-I	H-I	H-I	I-T		U			H-G																																						
13	Esters	H	H-F							H-G	H																																					
14	Ethers	H	H-F																																													
15	Fluorures inorganique	T	T	T																																												
16	Hydrocarbures aromatiques		H-F																																													
17	Composés organiques halogénés	H-T	H-F				H-T	H-G	H-I	H																																						
18	Isocyanates	H	H-F					H-G	H	H																																						
19	Cétones	H	H-F					H-G	H	H																																						
20	Mercaptans/Sulfures organiques	T-I	H-F					H-G							H	H	H																															
21	Métaux/Alcalino-terreux et alcalins	H-I	H-F	H-I	H-F	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I		
22	Métaux, autres éléments/alliages (poudres, vap.)	H-I	H-F	I				H-F	U	H-I									H-E	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I		
23	Métaux, autres éléments/alliages (tiges feuilles...)	H-I	H-F					H-F	G										H-F																													
24	Métaux et composés métalliques toxiques	S	S	S		S	S	S																																								
25	Nitrures	H-I	H-F	H				U											H-I	U	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I		
26	Nitrites																																															
27	Nitros, composés organiques		H-F		H				H-E																																							
28	Hydrocarbures aliphatiques insat.	H	H-F		H																																											
29	Hydrocarbures aliphatiques Sat.		H-F																																													
30	Peroxides & hydroperoxides org.	H-G	H-E	H-F	H-G	H-T	H-F	H-F	H-T	H-F	H-T	H-F	H-T	H-F	H-T	H-F	H-T	H-F	H-T	H-F	H-T	H-F	H-T	H-F	H-T	H-F	H-T	H-F	H-T	H-F	H-T	H-F	H-T	H-F	H-T	H-F	H-T	H-F	H-T	H-F	H-T	H-F	H-T	H-F	H-T			
31	Phénols & Crésols	H	H-F					H-G													H-P																											
32	Organophosphates, phosphothioate & phosphodithioate	H-T	H-T					U	H-E																																							
33	Sulfures inorganiques	T-I	H-F	G-T		H																																										
34	Epoxydes	H-P	H-P	H-P	U		H-P	H-P	H-P	H-P	U										H-P	H-P	H-P	H-P	H-P	H-P	H-P	H-P	H-P	H-P	H-P	H-P	H-P	H-P	H-P	H-P	H-P	H-P	H-P	H-P	H-P	H-P	H-P	H-P	H-P	H-P		
101	Combustibles & inflammables miscibles	H-G	H-F																		H-G																											
102	Explosifs	H-E	H-E	H-E				H-E	H-E	H-E	H-E	H-E	H-E	H-E	H-E	H-E	H-E	H-E	H-E	H-E	H-E	H-E	H-E	H-E	H-E	H-E	H-E	H-E	H-E	H-E	H-E	H-E	H-E	H-E	H-E	H-E	H-E	H-E	H-E	H-E	H-E	H-E	H-E	H-E	H-E			
103	Composés polymérisables	P-H	P-H	P-H				P-H	P-H	P-H	U										P-H	P-H	P-H	P-H	P-H	P-H	P-H	P-H	P-H	P-H	P-H	P-H	P-H	P-H	P-H	P-H	P-H	P-H	P-H	P-H	P-H	P-H	P-H	P-H	P-H	P-H		
104	Agents oxydants puissants	H-T	H-T	H-F	H-F	H-F	H-F	H-F	H-T	H-F	H-T	H-F	H-T	H-F	H-T	H-F	H-T	H-F	H-T	H-F	H-T	H-F	H-T	H-F	H-T	H-F	H-T	H-F	H-T	H-F	H-T	H-F	H-T	H-F	H-T	H-F	H-T	H-F	H-T	H-F	H-T	H-F	H-T	H-F	H-T			
105	Agents réducteurs puissants	H-I	H-F	H-I	H-F	H-I	H-I	H-G		H-T	H-F										H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I	H-I			
106	Eau et solution contenant de l'eau																				H-G																											
107	Produits réactifs à l'eau	EXTREMEMENT REACTIF - NE PAS MELANGER AVEC TOUT PRODUIT CHIMIQUE																													107																	

Incompatibilités des produits chimiques selon leur groupe fonctionnel  
De "A method for determining hazardous wastes compatibility", par H.K. Hatayema et al, 1980

## Codes de réactivités et leurs conséquences

H	Dégagement de chaleur
F	Incendie
G	Dégagement de gaz non toxique et ininflammable
T	Dégagement d'un gaz toxique
I	Dégagement d'un gaz inflammable
E	Explosion
P	Polymerisation violente
S	Solubilisation de substances toxiques
U	Dangers possibles mais inconnus

# Résumé

L'emploi des solvants est en pleine expansion du fait de la révolution dans le domaine de l'industrie pharmaceutique en matière des exigences de prévention des risques professionnels et des contraintes réglementaires dans la protection de l'environnement.

Notre travail se résume en une étude comparative vis-à-vis de l'état de la gestion et de l'élimination des solvants utilisés dans le contrôle qualité des médicaments au sein des trois laboratoires pharmaceutiques que nous avons visité (NOVAPHARM, LGPA et SAIDAL) afin de vérifier la conformité aux exigences réglementaires et aux normes nationales et internationales, pouvoir trouver des solutions aux problèmes rencontrés et de formuler des recommandations.

Nous avons remarqué au cours de cette étude que la réglementation imposée par les autorités compétentes n'est pas respectée faute d'absence de suivi et de contrôle; notre objectif était de sensibiliser toute personne concernée afin d'éviter de telles infractions prochainement.

**Mots clés :** solvants, contrôle de qualité, industrie pharmaceutique, gestion, élimination.

# Summarize

The use of the solvents is being booming for that reason of the revolution in the field of pharmaceutical industry in exacting materials of prevention of professional risks and of regulation constraints of the protection of the environment.

We summarize our work in a comparative survey towards the state of management and the elimination of the solvents used in the supervision quality of the medicines within the three pharmaceutical laboratories which we visited ( NOVAPHARM , LGPA and SAIDAL ) in order to check the compliance to regulation demands and in the national and international norms we will be able to find solutions to the problems met and suggest recommendation .

We have noticed during this survey that the legislation set by the competent authorities is not respected for the lack of absence of monitoring.

Our aim was to increase everyone concerned in order to avoid this kind of trouble in the future.

**Key words :**

Solvents, supervision of quality, pharmaceutical industry, management , elimination.