

**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**

**Université « Dr. Tahar Moulay » Saïda**

**FACULTE DES SCIENCES**

**DEPARTEMENT DE BIOLOGIE**



**Mémoire Elaboré en vue de l'obtention du diplôme de Master**

**Spécialité : Biochimie**

**Présenté par**

**M<sup>elle</sup> : FARAHI Karima**

**M<sup>elle</sup> : KADOUS Amel**

**Sur le thème intitulé**

**Etude comparative entre les activités antimicrobiennes des antibiotiques princeps/génériques commercialisés en Algérie sur quelques bactéries causant des infections nosocomiales.**

**Devant la commission de jury composée de :**

<b>Mr. TERRAS Mohamed</b>	<b>Maitre de conférences A</b>	<b>Université de Saïda</b>	<b>Président</b>
<b>Mr. BERGUEG Mokhtar</b>	<b>Maitre de conférences A</b>	<b>Université de Saïda</b>	<b>Examinateur</b>
<b>Mr. BELLIL Yahia</b>	<b>Maitre-assistant A</b>	<b>Université de Saïda</b>	<b>Examinateur</b>
<b>Mr. BERROUKCHE Abdelkrim</b>	<b>Professeur</b>	<b>Université de Saïda</b>	<b>Encadreur</b>

**Soutenu le : 15/07/2019**

**Année académique 2018/ 2019**

## Remerciement

C'est grâce à « Allah » le miséricordieux qui nous a donné réservons nos remerciement, que l'aube du savoir à évacuer l'obscurité de l'ignorance et le soleil de la science à éclairer notre chemin pour obtenir à ce stade.

A notre encadreur de thèse Monsieur le professeur BERROUKECHE  
Abdelkarim

Votre culture scientifique, vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect.

Veillez, Cher Maître trouver dans ce modeste travail l'expression de notre haute considération et notre profond respect.

On remercie chaleureusement Mr. TERRAS Mohamed « Maître de conférences à l'Université de Saïda »

Pour le très grand honneur qu'il nous a accordé en acceptant de présider le jury de ce mémoire et on vous remercie de la confiance que vous avez bien voulu nous témoigner.

Merci également à Mr. BERGUIEG Mokhtar « Maître de conférences à l'Université de Saïda » d'avoir accepté d'examiner ce manuscrit.

Soyez assuré de nos reconnaissances et nos profondes considérations.

Nous adressons nos sincères remerciements à Mr. BELLIL Yahia « Maître-assistant à l'Université de Saïda » pour avoir accepté d'examiner ce travail et de l'attribuer des remarques et des

*corrections très intéressantes, et c'est un honneur pour nous qu'il juge  
ce travail.*

*On éprouve également notre sincère gratitude à tous le personnel du  
laboratoire de l'université de **Dr MOULAY Tahar Saïda**.*

*Nous ne remercions également toute personne qui a contribué de près  
ou de loin à la réalisation de ce travail.*

# SOMMAIRE

<b>Introduction.....</b>	<b>01</b>
<b>Partie I : Synthèse bibliographique</b>	
<b>Chapitre I : INFECTIONS NOSOCOMIALES</b>	
<b>I.1. DEFINITION .....</b>	<b>03</b>
<b>I-2- Origines d'infections nosocomiales .....</b>	<b>03</b>
<b>I-2-1- Origine endogène .....</b>	<b>03</b>
<b>I-2-1- Origine exogène .....</b>	<b>03</b>
<b>I-3-Les différentes infections nosocomiales.....</b>	<b>04</b>
<b>I-3-1-Les infections urinaires.....</b>	<b>04</b>
<b>I-3-2-Les infections du site opératoire.....</b>	<b>04</b>
<b>I-3-3-Les pneumopathies.....</b>	<b>04</b>
<b>I-3-4-Les septicémies.....</b>	<b>04</b>
<b>I-4-Transmission de l'infection hospitalière.....</b>	<b>05</b>
<b>I-5-Pathogènes causant les différents types d'IN.....</b>	<b>05</b>
<b>1-5-1-Principaux bactéries.....</b>	<b>06</b>
<b>I-5-1-1-Escherichia coli.....</b>	<b>06</b>
<b>I-5-1-2- Staphylococcus aureus.....</b>	<b>07</b>
<b>I-5-1-3-Pseudomonas aeruginosa.....</b>	<b>08</b>

## **Chapitre II. ANTIBIOTIQUES**

<b>II.1. Définition.....</b>	<b>11</b>
<b>II.2. Historique.....</b>	<b>11</b>
<b>II.3. Classification des antibiotiques.....</b>	<b>12</b>
<b>II.3.1. Classification : Selon la structure chimique.....</b>	<b>12</b>
<b>3.1.1.1. Notion de spectre d'action ou spectre d'activité.....</b>	<b>12</b>
<b>3.1.1.1.1. <math>\beta</math>-lactamines.....</b>	<b>12</b>
<b>3.1.1.1.2. Macrolides.....</b>	<b>16</b>
<b>3.1.1.1.3- Lincosamides.....</b>	<b>16</b>
<b>3.1.1.1.4- Synergistines ou Streptogramines .....</b>	<b>16</b>
<b>3.1.1.1.5- Tétracyclines.....</b>	<b>17</b>
<b>3.1.1.1.6- Quinolones.....</b>	<b>17</b>
<b>3.1.1.1.7- Phénicolés.....</b>	<b>18</b>
<b>3.1.1.1.8- Rifamycines.....</b>	<b>18</b>
<b>3.1.1.1.9- Polymyxines.....</b>	<b>18</b>
<b>3.1.1.1.10- Sulfamides .....</b>	<b>18</b>
<b>3.1.1.1.11- Nitrofuranes.....</b>	<b>19</b>
<b>3.1.1.1.12- Oxazolidinones.....</b>	<b>19</b>
<b>II.4. MODE D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES.....</b>	<b>20</b>
<b>II.4.1- ATB agissant sur la paroi.....</b>	<b>20</b>
<b>II.4.2- ATB sur la membrane cytoplasmique.....</b>	<b>20</b>
<b>II.4.3- ATB inhibant la synthèse des protéines .....</b>	<b>20</b>

<b>II.5. Bactéricidie et bactériostase.....</b>	<b>22</b>
<b>II.5.1. Bactéricidie.....</b>	<b>22</b>
<b>II.5.2.Bactériostase.....</b>	<b>22</b>
<b>II.5.3.Antituberculeux.....</b>	<b>22</b>
<b>II.6.Résistantes aux antibiotiques.....</b>	<b>22</b>
<b>II.6.1-La résistance naturelle.....</b>	<b>22</b>
<b>II.6.2-La résistance acquise.....</b>	<b>23</b>
<b>Chapitre III : Médicament princeps et générique</b>	
<b>III-1-Généralités.....</b>	<b>24</b>
<b>III-2-Définition .....</b>	<b>24</b>
<b>III-3- composition d'un médicament.....</b>	<b>24</b>
<b>III-3- 1- Principe actif (P.A).....</b>	<b>24</b>
<b>III-3- 2-Excipient ou adjuvant .....</b>	<b>25</b>
<b>III-4-Mise en forme.....</b>	<b>26</b>
<b>III-5- Production des médicaments.....</b>	<b>26</b>
<b>III-6- Conditionnement, conservation et date de péremption.....</b>	<b>27</b>
<b>III-7-Formes pharmaceutiques.....</b>	<b>28</b>
<b>III-8-Types de médicaments .....</b>	<b>29</b>
<b>III-8-1-Médicament princeps.....</b>	<b>29</b>
<b>III-8-2-Médicament Générique.....</b>	<b>29</b>
<b>III-8-2-1-Types de génériques.....</b>	<b>30</b>
<b>III-9- Substitution des médicaments.....</b>	<b>33</b>

## **Partie II : Matériels et Méthodes**

<b>Objectif de travail.....</b>	<b>34</b>
<b>1. Matériel.....</b>	<b>35</b>
<b>1.1. Matériel biologique .....</b>	<b>35</b>
<b>1.2. Matériel utilisés.....</b>	<b>35</b>
<b>1.3. Antibiotiques.....</b>	<b>36</b>
<b>1.4. Milieux de culture .....</b>	<b>36</b>
<b>1.2. Méthodes.....</b>	<b>36</b>
<b>1.2. Purification.....</b>	<b>36</b>
<b>2.2. Etude de la sensibilité des souches aux antibiotiques.....</b>	<b>37</b>
<b>2.1.1. L'antibiogramme.....</b>	<b>37</b>
<b>2.2.2. Détermination des CMI en milieu solide (CA-SFM.2010).....</b>	<b>38</b>
<b>2.3. Spectrophotomètre.....</b>	<b>40</b>

### **Partie III : Résultats et discussion**

<b>I-Examen bactériologique.....</b>	<b>42</b>
<b>1-1-Observation macroscopiques.....</b>	<b>42</b>
<b>1-1-1-Escherichia coli.....</b>	<b>42</b>
<b>1-1-2- Staphylococcus aureus.....</b>	<b>42</b>
<b>1-1-3- Pseudomonas aeruginosa.....</b>	<b>43</b>
<b>1-2- Observation microscopiques (Coloration de Gram) .....</b>	<b>43</b>
<b>1-2-1-Escherichia coli.....</b>	<b>43</b>
<b>1-2-2- Staphylococcus aureus.....</b>	<b>43</b>
<b>1-2-3- Pseudomonas aeruginosa.....</b>	<b>44</b>

<b>2-Détermination des profils de résistance des 03 souches bactériennes aux différents antibiotiques.....</b>	<b>45</b>
<b>2-1-Antibiogramme.....</b>	<b>45</b>
<b>2-2-Mesure de la concentration minimale d'inhibition (CMI) .....</b>	<b>46</b>
<b>2-2-1-Sensibilité de Staphylococcus aureus au Céfixime.....</b>	<b>47</b>
<b>2-2-2- Sensibilité d'Escherichia coli au Céfixime.....</b>	<b>49</b>
<b>2-2-3- Sensibilité de Pseudomonas aeruginosa au Céfixime.....</b>	<b>50</b>
<b>2-2-4- Sensibilité de Staphylococcus aureus à l' Amoxiciline acide clavulanique.....</b>	<b>51</b>
<b>2-2-5- Sensibilité d'Escherichia coli à l'Amoxiciline acide clavulanique.....</b>	<b>52</b>
<b>2-2-6- Sensibilité de Pseudomonas aeruginosa à l' Amoxiciline acide clavulanique.....</b>	<b>53</b>
<b>2-2-7- Sensibilité de Staphylococcus aureus à la Doxycycline.....</b>	<b>55</b>
<b>2-2-8- Sensibilité d'Escherichia coli à la Doxycycline.....</b>	<b>56</b>
<b>2-2-9- Sensibilité Pseudomonas aeruginosa à la Doxycycline.....</b>	<b>57</b>
<b>2-2-10-La résistance de Staphylococcus aureus au Spiramycine.....</b>	<b>59</b>
<b>2-2-11- Sensibilité d'Escherichia coli au Spiramycine.....</b>	<b>60</b>
<b>2-2-12- Sensibilité de Pseudomonas aeruginosa au Spiramycine.....</b>	<b>61</b>
<b>2-2-13-La résistance de Staphylococcus aureus au Clarythromycine.....</b>	<b>62</b>
<b>2-2-14- Sensibilité d'Escherichia coli au Clarythromycine.....</b>	<b>63</b>
<b>2-2-15-La résistance de Pseudomonas aeruginosa au Clarythromycine.....</b>	<b>64</b>
<b>2-2-16- Sensibilité de Staphylococcus aureus à l' Azythromycine.....</b>	<b>66</b>
<b>2-2-17- Sensibilité de d'Escherichia coli à l'Azythromycine.....</b>	<b>67</b>
<b>2-2-18- Sensibilité de Pseudomonas aeruginosa à l' Azythromycine.....</b>	<b>68</b>
<b>.23. Dosage des principes actifs par spectrophotomètre ultra- violet/visible.....</b>	<b>70</b>



**2.3.1.Détermination de l'absorbance spécifique ou coefficient d'extinction spécifique.70**

**Desdussion générale.....72**

**Conclusion .....76**

**Références bibliographiques**

**Annexe**

## LISTE D'ABRIVIATION

**AFSSAPS**: Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé

**AMM** : autorisation de mise sur le marché

**ATB** : Antibiotique

**AW**: activité de L'eau

**BPF**: Bonnes pratiques de fabrications

**CFA-SFM** : Comité Français de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie

**cm** : centimètre

**CMI** : Concentration minimale inhibitrice

**DM** : dispositifs médicaux

***E. coli*** : *Escherichia coli*

**EHEC** : *E. Coli* entérohémorragiques

**EIEC** : *E. Coli* entéroinvasifs

**EPEC** : *E. Coli* entéropathogène

**ETEC** : *E. Coli* entérotoxinogène

**h** : heure

**IN** : Infection nosocomiale

**LT** : l'thermolabile

**M (MRSA) ou (SARM)** : souches de Staphylocoques résistantes aux pénicillines

**M** : muqueuses

**mm** : millimètre

**mg/L** : milli gram par litre

***P. aeruginosa*** : *Pseudomonas aeruginosa*

**P.A** : Principe actif

**PAMR** : *Pseudomonas aeruginosa* multi résistantes

**PPSB** : Poudre pur solution buvable

**R** : Résistant

**S** : sensible

***S. aureus*** : *Staphylococcus aureus*

**SHU** : hémolytiques urémiques

**sm** : Small

**ST** : thermostable

**USI** : unités de soins intensifs

**µm**: micro mètre

## Liste des Figure

<b><u>Figure N°1</u></b> : Transmission de l'infection hospitalière. (POPI, 1999).....	05
<b><u>Figure N°02</u></b> : Observation au microscope électronique de <i>S. aureus</i> (Agnès, 2013).....	08
<b><u>Figure N°03</u></b> : Les différents modes d'actions des antibiotiques (Jérémy.B et Mathien.2018) .....	21
<b><u>Figure N°04</u></b> : Mise en forme d'un médicament (Talbert et al, 2001).....	26
<b><u>Figure N°05</u></b> : Schéma résumant les étapes de production d'un médicament « Augmentin PPSB « (GlaxoSmithKline, 2013).....	27
<b><u>Figure N°06</u></b> : Purification des souches bactériennes.....	36
<b><u>Figure N°07</u></b> : Technique d'antibiogramme (Doloici G, 2008).....	38
<b><u>Figure N°8</u></b> : Antibiogramme effectué.....	39
<b><u>Figure N°9</u></b> : Schéma de principe du spectrophotomètre UV-visible mono faisceau (James Henkel,1978).....	41
<b><u>Figure N°10</u></b> : spectrophotométrie UV-mini 1240.....	41
<b><u>Figure N°11</u></b> : Culture d' <i>Escherichia coli</i> dans milieu BCP.....	42
<b><u>Figure N°12</u></b> : Culture de <i>Staphylococcus aureus</i> dans milieu CHAPMAN .....	42
<b><u>Figure N°13</u></b> : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> dans milieu King B.....	43
<b><u>Figure N°14</u></b> : Aspect microscopique d' <i>Escherichia coli</i> après coloration de Gram .....	43

<b><u>Figure N°15</u></b> Aspect microscopique de <i>Staphylococcus aureus</i> .....	44
<b><u>Figure N°16:</u></b> Aspect microscopique de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	44
<b><u>Figure N° 17:</u></b> Histogramme indiquant La sensibilité de <i>S. aureus</i> au Céfixime.....	48
<b><u>Figure N°18 :</u></b> Sensibilité de <i>S. aureus</i> au Céfixime.....	48
<b><u>Figure N°19 :</u></b> Histogramme indiquant La sensibilité d' <i>E. coli</i> au Céfixime .....	49
<b><u>Figure N°20 :</u></b> Sensibilité d' <i>E. coli</i> au Céfixime.....	49
<b><u>Figure N°21:</u></b> Histogramme indique La sensibilité de <i>P. aeruginosa</i> au Céfixime .....	50
<b><u>Figure N°22 :</u></b> Sensibilité de <i>P. aeruginosa</i> au Céfixime.....	50
<b><u>Figure N°23:</u></b> Histogramme indiquant la sensibilité de <i>S. aureus</i> a l'amoxiciline + l'acide calvunalique.....	51
<b><u>Figure N°24 :</u></b> Sensibilité de <i>S. aureus</i> a l'amoxiciline + l'acide calvunalique.....	52
<b><u>Figure N°25:</u></b> : Histogramme indiquant La sensibilité d' <i>E. coli</i> a l'amoxiciline + l'acide calvunalique.....	52
<b><u>Figure N°26 :</u></b> sensibilité d' <i>E. coli</i> a l'amoxiciline + l'acide calvunalique.....	53
<b><u>Figure N°27:</u></b> Histogramme indiquant La résistance de <i>P. aeruginosa</i> a l'amoxiciline + l'acide calvunalique.....	53
<b><u>Figure N°28 :</u></b> Résistance de <i>P.aeruginosa</i> a l'amoxiciline + l'acide calvunalique.....	54
<b><u>Figure N°29:</u></b> Histogramme indiquant La sensibilité de <i>S. aureus</i> a la Doxycycline.....	55

<b><u>Figure N°30:</u></b> Sensibilité de <i>S. aureus</i> a la Doxycycline.....	56
<b><u>Figure N°31:</u></b> : Histogramme indiquant La sensibilité de <i>S. aureus</i> a la Doxycycline.....	56
<b><u>Figure N°32:</u></b> Sensibilité de <i>d'E. coli</i> aux Doxycycline.....	57
<b><u>Figure N°33:</u></b> Histogramme indiquant la résistance de <i>P. aeruginosa</i> a la Doxycycline .....	57
<b><u>Figure N°34:</u></b> la résistance de <i>P. aeruginosa</i> a la Doxycycline.....	58
<b><u>Figure N°35:</u></b> Histogramme indiquant La sensibilité de <i>S. aureus</i> au Spiramycine.....	59
<b><u>Figure N°36:</u></b> la sensibilité de <i>S. aureus</i> au Spiramycine.....	59
<b><u>Figure N°37:</u></b> Histogramme indiquant La sensibilité d' <i>E. coli</i> au Spiramycine.....	60
<b><u>Figure N°38:</u></b> Sensibilité d' <i>E. coli</i> au Spiramycine .....	60
<b><u>Figure N°39:</u></b> Histogramme indiquant La résistance de <i>P. aeruginosa</i> au Spiramycine .....	61
<b><u>Figure N°40:</u></b> Résistance de <i>P. aeruginosa</i> au Spiramycine .....	61
<b><u>Figure N°41:</u></b> Histogramme indiquant La sensibilité de <i>S. aureus</i> au Clarythromycine.....	62
<b><u>Figure N°42:</u></b> Sensibilité de <i>S. aureus</i> au Clarythromycine .....	63
<b><u>Figure N°43:</u></b> Histogramme indiquant La sensibilité d' <i>E. coli</i> au Clarythromycine .....	63
<b><u>Figure N°44:</u></b> sensibilité d' <i>E. coli</i> au Clarythromycine.....	64
<b><u>Figure N°45:</u></b> Histogramme indiquant La résistance de <i>P. aeruginosa</i> au Clarythromycine...	64
<b><u>Figure N°46:</u></b> Résistance de <i>P. aeruginosa</i> au Clarythromycine .....	65

<b><u>Figure N°47:</u></b> Histogramme indiquant la sensibilité de <i>S. aureus</i> a l'Azythromycine .....	66
<b><u>Figure N°48:</u></b> la sensibilité de <i>S. aureus</i> a l'azythromycine .....	66
<b><u>Figure N°49:</u></b> Histogramme indiquant la sensibilité d' <i>E. coli</i> a l'azythromycine ...	67
<b><u>Figure N°50:</u></b> la sensibilité d' <i>E. coli</i> a l'Azythromycine.....	67
<b><u>Figure N°51:</u></b> Histogramme indiquant la sensibilité de <i>P. aeruginosa</i> a l'Azythromycine ...	68
<b><u>Figure N°52:</u></b> la sensibilité de <i>P. aeruginosa</i> a l'Azythromycine.....	68

## Liste des Tableaux

<b><u>Tableau n°1</u></b> : Type de médicament la forme galénique, et leur bioéquivalence avec le médicament original.....	31
<b><u>Tableau n°2</u></b> : Résultat de L'antibiogramme.....	45
<b><u>Tableau n°3</u></b> : La concentration minimale d'inhibition (CMI) de Staphylococcus aureus..	46
<b><u>Tableau n°4</u></b> : La concentration minimale d'inhibition (CMI) d'Escherichia coli.....	47
<b><u>Tableau n°5</u></b> : La concentration minimale d'inhibition (CMI) de Pseudomonas aeruginosa.....	47
<b><u>Tableau n°</u></b> : Résultat de dosage des principes actifs par spectrophotomètre ultra-violet/visible.....	70



## Résumé

Les médicaments génériques sont des copies des médicaments originaux, largement prescrits, notamment dans les centres de santé. Le but de cette présente étude est de comparer l'efficacité de 12 médicaments antibiotiques (génériques et princeps) contre trois souches bactériennes (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*). Ces agents sont les pathogènes les plus responsables des infections nosocomiales. Ces bactéries ont la capacité de s'adapter à l'environnement hospitalier et de résister aux antibiotiques entraînant une inefficacité du traitement par leur pouvoir de résistance. Avec la méthode CA-SFM à base d'agar, Trois souches bactériennes avaient montré une résistance multiple aux antibiotiques princeps et génériques. L'analyse des résistance a révélé que le *S. aureus* était sensible a tous les antibiotiques étudiés (génériques et princeps) avec des valeurs variables, les CMI étaient similaires chez les Macrolides (Azythromycine , Clarythromycine, Spiramycine). Elle avait une sensibilité moyenne face à la céfixime , puis la Doxycycline , et l'Amoxiciline/acide calvunalique donc représentent une sensibilité médiocre), *E. coli* ont montré une résistance élevée face à l'Amoxiciline + l'acide calvunalique d'où la CMI était de  $[10^{-1} \text{ mg/ml}]$ . La souche a manifesté une sensibilité médiocre face à la Doxycycline et à la Spiramycine , une sensibilité moyenne face aux (azythromycine et Clarythromycine, et une sensibilité très forte face au Céfixime . Les *Pseudomonas* ont une grande résistance aux; amoxicilline+ acide clavulanique, et la Doxycycline à 100%.donc Pas de différence entre les génériques et le princeps d'amoxicilline qui sont tous bien acceptés, Pour la Spiramycine et la Doxycycline les médicaments princeps ont manifestés une efficacité plus importante par rapport aux génériques sur les 03 souches testées. Les antibiotiques génériques ont eu une efficacité et une compétition presque identiques aux antibiotiques princeps.

Mots clés : infection nosocomiale, médicament, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, Antibiotique, générique, Princeps, antibiogramme, résistance.

## **Abstract**

Generic drugs are copies of the original, widely prescribed drugs, especially in health centers. The purpose of this study is to compare the efficacy of 12 generic antibiotics and their principles against three bacterial strains (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*). These pathogens are responsible for nosocomial infections. These bacteria have the ability to adapt to the hospital environment and to resist antibiotics resulting in inefficient treatment. With agar-based CA-SFM, Three bacterial strains had shown multiple resistance to both primary and generic antibiotics. Resistance analysis revealed that *S. aureus* was sensitive to all investigated antibiotics (generics and originators) with varying values; MIC were similar in Macrolides (Azythromycin, Clarythromycin, Spiramycin). It had a moderate sensitivity to cefixime, then Doxycycline, and Amoxicillin / Clavulanic acid (therefore represent a poor sensitivity), *E. coli* showed a high resistance to Amoxicillin + clavulanic acid hence the MIC was [10-1 mg / ml]. The strain showed poor sensitivity to Doxycycline and Spiramycin, moderate sensitivity to (azythromycin and Clarythromycin, and very strong sensitivity to Cefixime). *Pseudomonas* have great resistance to; amoxicillin + clavulanic acid, and Doxycycline 100%. So no difference between generics and amoxicillin principles that are all well accepted, For spiramycin and Doxycycline the originator drugs have shown greater efficacy compared to generics on the 03 strains tested, Generic antibiotics had Approximately equal efficacy and competition with the original antibiotics.

**Key words:** Nosocomial infections, drug, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, antibiotic, Generic, original, medicine, antibiogram, resistance.

## ملخص:

الأدوية الجينية هي نسخ من الأدوية الأصلية توصف على نطاق واسع ، خاصة في المراكز الصحية. الغرض من هذه الدراسة هو مقارنة فعالية 12 من المضادات الحيوية المسوقة على هيئة أدوية ، حيث قمنا بمقارنة فعالية 06 أدوية أصلية مع قرينتها من الجينية ضد ثلاثة سلالات بكتيرية (المكورات العنقودية الذهبية ، الإشريكية القولونية ، الزائفة الزنجارية ). المسؤولة عن الالتهابات المكتسبة في المستشفيات. هذه البكتيريا لديها القدرة على التكيف مع بيئة المستشفى ومقاومة المضادات الحيوية مما يؤدي إلى عدم فعالية العلاج. أظهرت السلالات البكتيرية المدروسة مقاومة متعددة للمضادات الحيوية الأصلية و الجينية. بطريقة الانتشار على الأجار حسب معايير CA-SFM ، كشف تحليل المقاومة أن المكورات العنقودية الذهبية كانت حساسة لجميع المضادات الحيوية المدروسة (الأصلية و الجينية) مع قيم متغيرة ، وكانت CMI مماثلة في الماكروليدات (أزيتروميسين ، كلاريثروميسين ، سبيراميسين) ، إضافة إلى حساسية معتدلة للسيفيكسيم ، ثم الدوكسيسيكليين ، وحمض الأموكسيسيلين / كالفينيك ، وبالتالي فهي تمثل حساسية ضعيفة) ، أظهر الإشريكية القولونية مقاومة عالية لأموكسيسيلين + حمض الكالفالونيك وبالتالي كان CMI=1-10 ملغ / مل. أظهرت السلالة حساسية ضعيفة لدوكسيسيكليين و سبيراميسين ، وحساسية معتدلة أزيتروميسين ، كلاريثروميسين ، وحساسية قوية للغاية لسيفيكسيم. الزائفة الزنجارية لديها مقاومة كبيرة ل. حمض أموكسيسيلين + حمض كلافولانيك ، ودوكسيسيكليين 100 ٪ ، لذلك لا يوجد فرق بين الأدوية الجينية والأصلية اذن الأمريكسيلين يحظى بقبول جيد ، بالنسبة للسبيراميسين ودوكسيسيكليين ، أظهرت الأدوية الأصلية فعالية أكبر مقارنة بالأدوية الجينية بالنسبة لسلالات 03 التي تم اختبارها، كان للمضادات الحيوية الجينية فعالية ومنافسة متساوية تقريبا مع المضادات الحيوية الأصلية.

## الكلمات المفتاحية

دواء اصلي , مضاد حيوي, دواء, المكورات العنقودية الذهبية ، الإشريكية القولونية ، الزائفة الزنجارية, عدوى المستشفيات مقاومة بكتيرية, دواء جنيس

# Introduction

---

## **Introduction :**

Les infections nosocomiales (**IN**) ou infections associées aux soins (**IAS**) sont devenues aujourd'hui un sujet d'actualité, d'où elles constituent un sérieux problème de santé publique, générateur de coûts humains (morbidité et mortalité) et socioéconomiques importants.

Le risque de contracter une infection à l'hôpital a toujours existé et ce risque s'est accru avec l'évolution des pratiques de soin et de recrutement des patients.

La pratique de soins plus efficaces mais souvent plus invasifs s'est accompagnée d'une possibilité de contamination par des micro-organismes d'origine endogène ou exogène. De plus, le recrutement des patients hospitalisés s'est modifié en particulier avec la prise en charge de personnes de plus en plus vulnérables à l'infection (patients immunodéprimés, interventions chirurgicales lourdes, patients présentant plusieurs pathologies graves, patients polytraumatisés en réanimation) (**Astragneau, 1998**).

Selon l'Organisation Mondiale de la santé (OMS), en **2005** plus de **1,4** millions de personnes dans le monde souffrent de complications infectieuses induites par les soins hospitaliers. Dans certains pays en développement, la proportion des malades hospitalisés atteints dépasse les 25 %, tandis que dans les établissements modernes des pays dits développés, seuls 5 à 10 % des patients admis dans les services de soins aigus contractent une infection liée aux soins (**OMS, 2013**).

Devant les dépenses énormes de l'état Algérien sur l'importation des médicaments et le développement de la population, l'Algérie, comme tous les pays en voie de développement, a opté pour les médicaments génériques, la production de ces médicaments, pourrait réduire les frais dépensés sur les médicaments princeps protégés par brevet dans les pays développés (**Ouali , 2008**).

L'infection microbienne occupe actuellement la première place dans les pathologies médicales (**Kariuki et al, 2007**).

L'antibiothérapie est le moyen thérapeutique, pour le traitement d'une infection bactérienne en utilisant un ou plusieurs médicaments anti-infectieux, appartenant à la classe des antibiotiques, et dont l'activité s'exerce contre les bactéries à l'origine de cette infection. Après réalisation d'un ECBU, l'antibiothérapie est indispensable (**Mal, 1991**).

En Algérie, les premières tentatives de coopération industrielle se sont produites dans le domaine du produit pharmaceutique généralement conclu par le groupe industriel SAIDAL dont les expériences se sont souvent soldées par un plus ou moins grand succès.

## Introduction

---

L'industrie pharmaceutique en Algérie poursuit déjà sa lancée vers le succès, malgré l'existence de plusieurs zones d'ombre. L'industrie pharmaceutique en Algérie entend d'élargir ses activités à l'exploration, un développement logique si nous considérons les compétences et le capital humain déjà existant (**Sekher, 2012**).

En 2008, le gouvernement Algérien a adopté une loi visant à interdire l'importation d'une première liste de médicaments déjà fabriqués localement en quantités suffisantes pour réduire sa facture d'importation. Cette interdiction concerne 359 médicaments dont les besoins sont couverts à 100 % par la production locale (**Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière, 2008**).

Malgré un prix relativement abordable, le médicament générique n'arrive toujours pas à s'imposer sur le marché pharmaceutique algérien, le malade portant souvent son choix sur la molécule d'origine, ou le princeps, pendant que le médecin semble hésiter, de son côté, à le prescrire (**Abed, 2013**).

Cette étude a été réalisée pour prouver l'efficacité de quelques médicaments antibiotiques génériques devant leurs médicaments antibiotiques princeps d'officines commercialisés en Algérie.

## I- Infections nosocomiales

### I-1. Définition

Une infection nosocomiale est une infection contractée dans un établissement de santé. Le terme nosocomial vient du grec « *nosos* » (maladie) et de « *komein* » (soigner) qui forment le mot « *nosokomelon* » (hôpital). (**Bernard et Didier ,2011**).

Elle est dite nosocomiale ou hospitalière, si elle est absente lors de l'admission du patient à l'hôpital et qu'elle se développe 48 heures au moins après l'admission. Ce délai permet de distinguer une infection d'acquisition communautaire d'une infection nosocomiale. Ce critère ne doit pas être appliqué sans réflexion et il est recommandé d'apprécier, dans les cas douteux, la plausibilité du lien causal entre hospitalisation et infection (**Garner et al, 1996**).

Ne sont pas considérées comme nosocomiales; les réactivations d'une infection latente (comme la réactivation du virus de l'herpès ou du zona), les infections trans-placentaires chez le nouveau-né qui se déclarent moins de 48 heures après la naissance (comme une infection par le cytomegalovirus) ou encore l'aggravation d'une infection déjà existante à l'admission du patient, à moins qu'elle ne soit due à un nouveau pathogène ou bien qu'une nouvelle porte d'entrée de l'infection soit identifiée (**Horan et Andrus, 2008**) .

Pour les infections du site opératoire on considère comme nosocomiales les infections survenues dans les 30 jours suivant l'intervention, ou celles survenues dans les 90 jours en cas d'infection virale et celles survenues dans les 365 jours s'il y a eu mise en place d'une prothèse ou d'un implant. (**Beaucaire, 1997**), (**Berche et Gallard, 1991**), (**Bouvet, 1989**), (**Popi, 2003**).

### I-2. Origines d'infections nosocomiales

Les agents pathogènes responsables d'IN peuvent avoir deux origines (**HORAN et ANDRUS, 2008**).

#### I-2-1. Origine endogène

C'est-à-dire qu'elles font partie de la flore commensale du patient. Les pathogènes sont présents chez le patient avant l'hospitalisation, par exemple au niveau des voies respiratoires, de la peau, de la sphère gastro-intestinale ou génitale.

#### I-2-2. Origine exogène

C'est-à-dire que le patient a été en contact avec ces organismes au cours de l'hospitalisation. Ces pathogènes peuvent provenir de la flore transitoire ou résidente du

personnel soignant ou de visiteurs, de dispositifs médicaux (DM) et même de l'environnement et des locaux hospitaliers.

### **I-3. Différentes infections nosocomiales**

La fréquence et l'étiologie des IN est très variable, selon la région étudiée aussi bien que selon le type de service hospitalier et de patients concernés. Quelques catégories d'infections se distinguent néanmoins des autres (**Ducel et Fabry, 2002**).

#### **I-3-1. Infections urinaires**

Celles contractées lors d'un sondage urinaire à demeure sont les plus fréquentes.

#### **I-3-2. Infections du site opératoire**

On distingue pour cette catégorie, les infections de la plaie opératoire (plutôt superficielle à l'origine) et les infections profondes touchant les organes. Les chirurgies visant à la mise en place d'une prothèse ou bien pour une transplantation peuvent causer des IN d'apparitions très tardives, jusqu'à un an après l'opération.

#### **I-3-3. Pneumopathies**

Celles-ci sont en majorité associées à la mise en place d'une ventilation mécanique, ce qui constitue un réel fléau au sein des unités de soins intensifs (USI).

#### **I-3-4. Septicémies**

Ici encore, l'utilisation de DM est associée à la plupart des cas de septicémies nosocomiales, que ce soient les dispositifs intra-vasculaires (comme les chambres de perfusion veineuse) ou les cathéters centraux ou périphériques.

#### I-4. Transmission de l'infection hospitalière

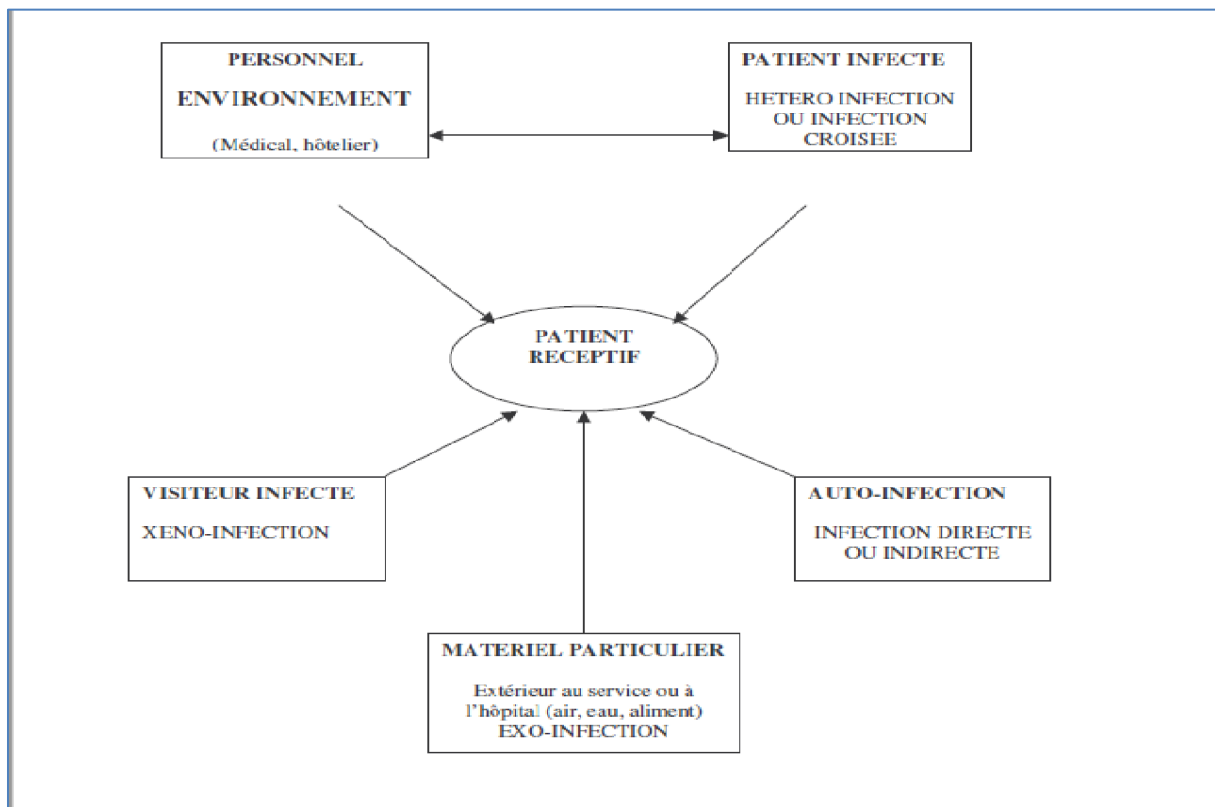


Figure N°1 : Transmission de l'infection hospitalière. (Popi, 1999).

#### I-5. Pathogènes causant les différents types d'IN

Les bactéries représentent la majorité des pathogènes responsables d'IN. Les principaux micro-organismes responsables sont les bacilles gram négatif (53%) et les cocci gram positif (33%) : *Escherichia Coli* (21%), *Staphylococcus auréus* (16%), *Pseudomonas aeruginosa* (11%), *Enterococcus spp* (8%). Ces quatre espèces représentent 56% des microorganismes retrouvés dans les infections nosocomiales. (Alfandari, 1997), (Astragneau, 1998).

Des pathogènes fongiques sont également retrouvés, appartenant majoritairement au genre *Candida*. Il y a peu d'IN causées par des parasites ou des virus, bien que l'agent principal des gastro-entérites infantiles soit un rotavirus (Ducel et Fabry, 2002). En revanche, les épisodes épidémiques d'IN (environ 10 % des IN) (E.C.D.P.C, 2008) sont causés par des virus dans 17% des cas, les virus des hépatites causant 10 % des cas à eux seuls (Tableau 1).



## 1-5-1. Principaux bactéries

### I-5-1-1. *Escherichia coli*

#### ➤ Définition

*Escherichia coli*, isolée par *Escherich* en 1885, est l'espèce type du genre *Escherichia* qui appartient à la famille des Enterobacteriaceae. C'est un Bacille à Gram négatif, assez grand ( $1-1.5 \times 2-6 \mu\text{m}$ ), aéro-anaérobie facultatif, oxydase négatif, nitrate positif et qui fermente le glucose. *Escherichia coli* (colibacille) est une entérobactérie mobile capable de fermenter le lactose et de produire de l'indole (**Jerome et al, 2004**). Il se développe entre 10 et 48°C à pH 5,5- 9 et a une Aw supérieure à 0,94 (**Monfred et Moll, 2002**).

#### ➤ Habitat

*E. coli* est un commensal du tube digestif de l'homme et de nombreux animaux (**Sutra et al, 1998**). Il représente à lui seul la plus grande partie de la flore bactérienne aérobie de l'intestin (espèce aérobie dominante) à raison de 10<sup>8</sup> par gramme de fécès (flore totale 10<sup>11</sup> à 10<sup>12</sup> bactéries par gramme) (**Paul, 2005**).

#### ➤ Pouvoir pathogène

Une bactérie commensale, quelle que soit son espèce, peut acquérir certains facteurs de pathogénicité grâce à l'apport d'un nouveau support générique (plasmide, bactériophages, transposons) ou par l'expression de gènes précédemment silencieux, et devenir ainsi pathogène (**Germani, 1994**).

**a.** Les colibacilles, hôtes normaux de l'intestin, ne provoquent normalement pas de maladie. Cependant, ils possèdent un potentiel pathogène qu'ils expriment dans certaines circonstances (pathogènes opportunistes) par pénétration par voie urétrale ascendante (contiguïté) dans l'arbre urinaire, à l'origine de cystite (infection limitée à la vessie, sans fièvre) et de pyélonéphrite (infection du rein avec fièvre et bactériémie). La pénétration des colibacilles dans l'arbre urinaire est favorisée chez la femme par la brièveté de l'urètre. Leur persistance est favorisée par la présence de pili ou fimbriae (adhésine) à la surface des bactéries pour lesquels il existe des récepteurs à la surface des cellules épithéliales urinaires. *E. coli* est responsable des trois-quarts des infections urinaires spontanées en pratique de ville (**Jaureguy, 2009**).

**b.** Certaines souches de colibacilles ont un pouvoir entéropathogène intrinsèque par acquisition. Les *E. coli* entéropathogènes (EPEC) sont associés aux épidémies de diarrhée infantile. Ils peuvent, selon les souches, produire des toxines ou envahir les cellules épithéliales ou intestinales. Cliniquement, la maladie est caractérisée par de la fièvre, des

vomissements, des douleurs abdominales et une importante diarrhée, accompagnée de grande quantité de mucus dans les selles et un peu de sang (**Leclerc, 1993**).

Les *E. coli* entérotoxigènes (ETEC) sont caractérisées par la production d'une ou deux toxines, l'une thermolabile (LT), l'autre thermostable (ST). La maladie est caractérisée par une diarrhée aqueuse accompagnée de douleurs abdominales, de malaises et de nausées. Les ETEC sont aussi des agents reconnus de la diarrhée du voyageur (**Leclerc, 1993**).

La dose infectieuse pour les ETEC est élevée 10<sup>8</sup> -10<sup>10</sup> (**Mehlman, 1976**).

Les *E. coli* entéroinvasifs (EIEC) sont caractérisés par des signes de toxémies avec malaise et fièvre.

Les EIEC prolifèrent dans les tissus épithéliaux de l'intestin jusqu'à provoquer des nécroses (**Leclerc, 1993**).

La dose infectieuse pour ce pathovar est, elle aussi, importante 10<sup>6</sup> -10<sup>8</sup> (**Mehlman, 1976**).

Les *E. Coli* entérohémorragiques (EHEC) sont responsables de colites hémorragiques, de syndromes hémolytiques urémiques (SHU). Les *E. coli* 0157 H7 sont le plus souvent responsables de ces colites hémorragiques. Elles peuvent produire deux puissantes cytotoxines (toxines VT) (**Leclerc, 1993**). La dose infectieuse n'est pas connue avec certitude mais elle est faible (< 10/g).

### **I-5-1-2. Staphylococcus aureus**

#### **➤ Généralités**

*S. aureus* est une bactérie Gram positif de 1µm de diamètre, donnant des colonies jaunes dorées caractéristiques due à la production de pigments caroténoïdes. A l'examen microscopique, elle apparaît sous forme de petites cocci en paires, petites chaînettes ou en amas donnant l'aspect de grappes (Figure 2). (**Bhunja, 2008**).

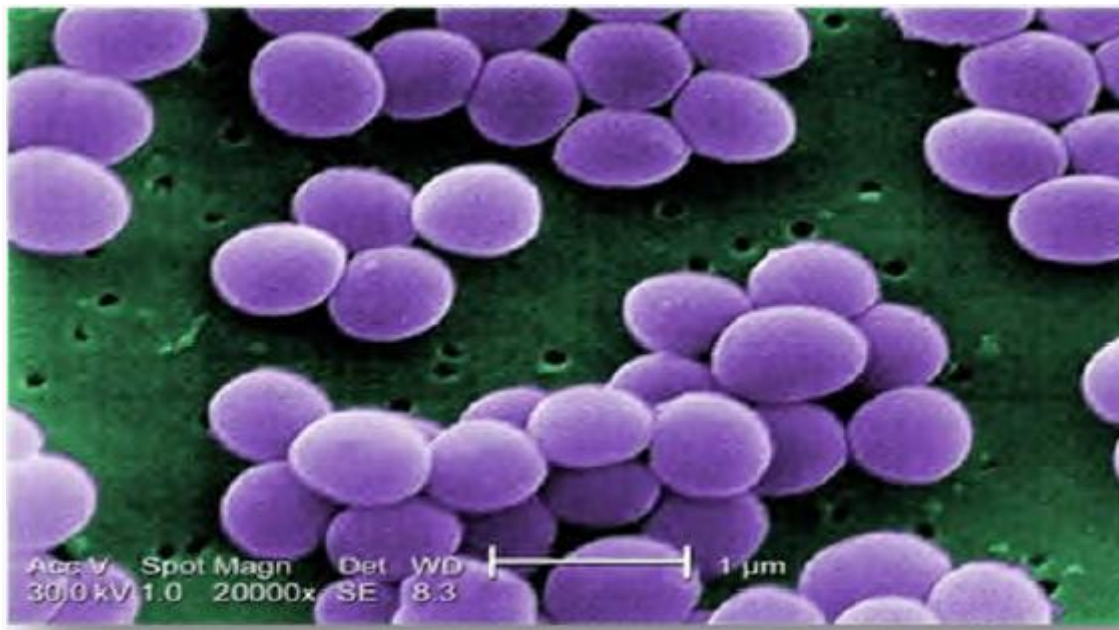
*S. aureus* est une bactérie anaérobie facultative, mésophile, neutrophile et halophile. Son optimum de croissance se situe à une température d'environ 37°C avec un pH compris entre 6 et 7, mais elle est capable de se développer à des températures comprises entre 7 et 48°C et à des pH compris entre 4 et 10 (**Charlier et al., 2009**).

La croissance de *S. aureus* est possible dans des milieux présentant une activité de l'eau (AW) très faible (0,83), avec un optimum quand l'AW est supérieure à 0,99 (**Bennett, 2001**). La bactérie est aussi capable de supporter des concentrations en chlorure de sodium allant jusqu'à 20 % (**Charlier et al, 2009**).

Les bonnes capacités d'adaptation évoquées précédemment permettent à *S. aureus* de coloniser la peau et les muqueuses des êtres humains et des animaux. Il a aussi été montré que *S. aureus* était capable de survivre, entre autres, dans la poussière, sur les tissus, sur le verre ou les surfaces vitrées ainsi que sur les sols (Todd et al, 2009).

➤ **Pouvoir pathogène**

*S. aureus* peut être la cause de différentes infections chez l'Homme. Elle est impliquée dans les infections cutanées plus ou moins localisées. Elle est responsable d'infections nosocomiales (Grundmann et al, 2002), et sa résistance aux antibiotiques est une préoccupation majeure. Sa virulence est liée à la production d'enzymes, de toxines, à la présence de protéines de surface, de protéines de liaison au fibrinogène et sa capacité à former des biofilms par production d'exopolysaccharide (Fox et al, 2005), (Oliveira et al, 2006).



**Figure N°2: Observation au microscope électronique de *S. aureus* (Agnès, 2013).**

### I-5-1-3. *Pseudomonas aeruginosa*

➤ **Généralités**

*Pseudomonas aeruginosa*, communément appelé bacille pyocyanique, elle est l'espèce type du genre *Pseudomonas* (Richard et Kiredjian, 1995).

*P.aeruginosa* est un bacille à Gram négatif, aérobie strict, à métabolisme oxydatif, non sporulée, en forme de bâtonnet de 0,5 à 0,8 µm de diamètre sur 1,5 à 3,0 µm de longueur, mobile grâce à un flagelle polaire généralement unique, capable de se développant sur les **18** milieux usuels à une température de croissance comprise entre 30°C à 37°C (**Floret et al, 2009**).

Cependant les souches d'origine humaine peuvent se développer à des températures allant jusqu'à 41°C (**Yétérian, 2010**).

Un milieu sélectif, contenant du cétrimide, peut être utilisé afin d'isoler *P aeruginosa* à partir de prélèvement polymicrobiens. Les aspects des colonies sont de trois types : colonie *la* (large) sont grandes, rugueuses avec un centre plus bombé et un bord irrégulier, colonie *sm* (small) sont rondes, petites, convexes et lisses et colonie *M* (muqueuses) sont bombées, opaques, visqueuses, filantes ou parfois coulantes (**Gellen-Dutremer, 2007**).

C'est une bactérie ubiquiste, saprophyte de l'eau, des matières en décomposition et des végétaux. Ses exigences nutritionnelles modestes lui permettent de survivre et de se multiplier dans un environnement humide (évier, siphons, certaines solutions antiseptiques) (**LahlouAmin et al, 2008**), bien qu'elle ne fasse pas partie physiologiquement de la flore microbienne commensale de l'homme, elle peut coloniser le tube digestif, l'oropharynx et les zones cutanées humides (**Richet, 2003**).

#### ➤ **Pouvoir pathogène**

*P.aeruginosa* est dotée d'un véritable arsenal de facteurs de virulence qui sont, soit directement associés à sa cellule (flagelle, pilli, LPS, alginate), soit excrétés dans le milieu extracellulaire (exotoxines, exoprotéases, hémolysines et chromophores) (**Richard, 2005**).

C'est une bactérie pathogène opportuniste, on la trouve dans le tube digestive (**Fauchère, 2002**) dont elle produit plusieurs toxines cytotoxiques (**Nauciel, 2000**).

Elle peut aussi surinfecter des lésions cutanées, des plaies traumatiques ou postopératoires (**Cattoir, 2005**). C'est une espèce répandue dans l'hôpital connue comme présente dans les incubateurs humidifiés, évier et conduits de ventilation (**kaufman et Fairchild, 2004**).

Ainsi que dans l'équipement de thérapie respiratoire, antiseptiques, savons et médicaments. Elle est responsable de 50% à 75% de mortalité due au sepsis tardif dans unités de soins intensives néonataux (**kaufman et Fairchild, 2004**).

#### ➤ **Résistance**

Cette espèce est caractérisée par une aptitude particulière à acquérir et à accumuler de nombreux mécanismes de résistance. Cette accumulation de mécanisme de résistance est

devenue problématique car elle conduit à une impasse thérapeutique en raison de l'émergence de souches dites totorésistantes vis-à-vis du panel d'antibiotiques actuellement disponibles (**Minchella et al, 2010**).

## II. Antibiotiques

### II.1. Définition

Antibiotique (du grec **anti** : contre, **bioti-** **kos** : concernant la vie) utilisé pour la première fois en 1889, en référence à une substance synthétisée par un organisme pour en détruire un autre, se précisera plus tard, comme une substance chimique produite par un microorganisme et disposant en solution diluée de la capacité d'inhiber sélectivement la croissance voir même de détruire d'autres microorganismes. Les composés utilisés à des fins thérapeutiques lors des maladies bactériennes chez l'homme et les animaux sont fréquemment appelés, par les professionnels de la santé ainsi que par les profanes ; antibiotiques (**Muylaert et al, 2012**).

Les antibiotiques agissent spécifiquement sur une étape essentielle du métabolisme des bactéries (Synthèses protéiques, synthèse des acides nucléiques, réplication, transcription...) (**Henniche, 2015**).

Les antibiotiques sont des agents strictement antibactériens dont la toxicité sélective, résulte d'un mode d'action spécifique. Ils exercent un effet relativement lent (de l'ordre de l'heure) mais à faible concentration (de l'ordre de mg/L). Leur forte efficacité permet une utilisation in vivo par voie générale (**Bosgiraud, 2003**).

Les antibiotiques peuvent aussi être obtenus par synthèse chimique totale ou partielle. Chaque antibiotique possède un mode d'action spécifique et une cible bien déterminée. En fonction de leur concentration et du temps de contact avec les bactéries, ils peuvent être bactéricides ou bactériostatiques (**Robert, 2000**).

Les antibiotiques sont groupés par familles ou classes en fonction de leurs propriétés structurales. Pratiquement toutes les classes d'antibiotiques ont été découvertes dans un « âge d'or », qui s'est étendu de 1936 à 1962 (**Chardain et al, 2006**).

### II.2. Historique

- Le terme d'antibiote a été proposé par *Vuillemin* (1889): "principe actif d'un organisme vivant qui détruit la vie des autres pour protéger sa propre vie".

Thèse de Médecine de *E. Duchesne* (1897): "Concurrence vitale" entre *Penicillium* et bactéries.

- *Erlich P.* suggéra l'intérêt possible des colorants de teinturerie dès 1885.
- Le prontosil ou rubiazol® premier futur sulfamide, fut découvert par *G. Domagk* en 1935.

- Découverte de la pénicilline G par *A. Fleming* en 1928: Transformation vitreuse de colonies de staphylocoques.
- Découverte des sulfamides en 1935.
- Purification et usage en clinique de la pénicilline G en 1938- 1942 (*H. Florey, E. Chain*).
- Le terme d'antibiotique a été proposé par *R. Dubos* (1940).
- En 1940, découverte de la streptomycine.
- puis découverte des autres molécules (**Henniche, 2015**).

### II.3. Classification des antibiotiques

A une parenté structurale s'associera un mode d'action semblable ainsi qu'une modalité d'action et un spectre d'action, donc classification en famille au sein desquels peuvent exister des groupes ou sous-groupes. Néanmoins, il existe des antibiotiques "orphelins": acide fusidique, fosfomycine, triméthoprime.

Les ATB peuvent être classés de plusieurs façons :

- Selon le mode d'action (action sur la membrane plasmique, sur le noyau, sur la paroi...).
- Selon le spectre d'action : sur les cocci à Gram (+), cocci à Gram (-).
- Selon l'origine de la molécule: naturelle, synthétique ou semi synthétique.
- Selon la structure chimique; c'est la plus adaptée pour la quelle les ATB sont classés en familles.

Il existe actuellement plus de 10 familles d'ATB utilisées en médecine Exemples :  $\beta$ lactamines, macrolides, aminosides, polypeptides.

A l'intérieur d'une famille, les molécules peuvent être regroupées selon leur spectre d'activité Exemples : les Pénicillines A, M et G.

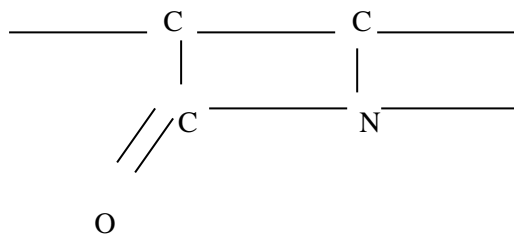
Elles peuvent aussi être regroupées en fonction des modifications successives qui ont été apportées à leur structure chimique pour améliorer leur spectre d'activité ou leur pharmacologie, on parle alors de « générations d'ATB » Exemples : les céphalosporines, les quinolones.

#### II.3.1. Classification : Selon la structure chimique

##### 3.1.1.1. Notion de spectre d'action ou spectre d'activité

###### 3.1.1.1.1. $\beta$ -lactamines

-la famille la plus vaste et la plus complexe, elle se caractérise par une structure de base : noyau  $\beta$ lactame.



➤ **Les pénames -pénicillines:**

- G -Pénicillines.
- M -Pénicillines.

➤ **A -méthoxypénames:**

- Témocilline.
- Oxapénames: Ac.clavulanique + amoxicilline Ac.clavulanique + ticarcilline.
- Carbapénames en phase de recherche.

➤ **Les céphèmes**-Les céphalosporines.

- Les céphamycines.
- Oxacéphèmes.
- Carbacéphèmes : en phase de recherche.

➤ **Les pénèmes**

- Oxapénèmes en phase de recherche.
- Sulfopénèmes.
- Carbapénèmes : Imipénème.

➤ **βlactamines monocycliques ou monobactames:** Aztréonam.

❖ **les pénicillines**

3 groupes : -Pénicillines G -Pénicillines M -Pénicillines A Pénicillines G et dérivés

- **Spectre d'activité:** Bacilles à Gram (+) (*Corynebacterium diphtherie*), cocci à Gram(+) (Streptocoques, souches de Pneumocoque de sensibilité non diminuée aux βlactamines), cocci à Gram (-) (*Meningocoque*, souches de Gonocoque non productrices de pénicillinase), anaérobies à Gram(+) et *Treponema pallidum*.
- ✓ **Péni G :** Benzylpenicilline voie parentérale IM/ IV Procaine penicilline voie IM forme retard Benzathinepenicilline : Extencilline\* IM Péni V (voie orale) : Oracilline\*, Ospen\* Pénicillines M.



- **Pénicillines anti-staphylocoques**, découvertes suite à l'apparition de souches de *Staphylococcus aureus* productrices de pénicillinase (enzyme dégradant la pénicilline G).
- Première molécule Méthicilline (retiré du marché).
- Autres : Oxacilline Bristopen, Cloxacilline, Cloxypen.
- Actuellement, on assiste à une augmentation de souches de Staphylocoques résistantes aux pénicillines M (MRSA) ou (SARM).

✓ **Pénicillines A**

- **Aminopénicillines**: Ampicilline et dérivés ( Bacampicilline, Pivampicilline), analogue (Amoxicilline) ATB à spectre large : cocci à Gram(+) (Streptocoques, Entérocoque), certains BGN (*Escherichia coli*, *Salmonella*, *Haemophilus influenzae*), bacilles à Gram(+) (*Listeria monocytogenes*). Ils sont inactifs sur *Pseudomonas aeruginosa*.  
L'activité de l'amoxicilline est la même que l'ampicilline, elles traversant facilement la barrière hémato-méningée.
- **$\alpha$ -carboxypénicillines**: Ticarcilline, Carbénicilline actifs sur *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter*.
- **ureidopénicillines**: Pipéracilline, Azlocilline actifs sur *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter*.
- **Amidinopénicillines** : Mécillinam actif sur les cocci à Gram (-), inactif sur les BGN
- **Oxapénames ou clavams**
- **Amoxicilline + acclavulanique**: entérobactéries, *Haemophilus influenzae*, CGP *Staph aureus métiS* et streptocoques.
- **Ticarcilline + acclavulanique**: entérobactéries, *Haemophilus influenzae*, CGP *Staph aureus métiS* et streptocoques.

➤ **Les céphalosporines**

-ATB à large spectre, classés en 4 générations :

- ✓ **1ère génération** : Céfalotine, Céfalexine, Céfaloridine, Céfazoline, actifs sur Staphylocoque méticillino- sensible, Streptocoques sauf Entérocoque, *Haemophilus influenzae* et certaines entérobactéries.
- ✓ **2ème génération** : Céfamandole, Céfuroxime leur spectre d'activité est identique à celui des molécules de 1ère génération, cependant elles peuvent être actives sur les entérobactéries résistantes aux céphalosporines de 1ère génération.

- ✓ **3ème génération** : Céfotaxime, Ceftriaxone actifs sur les cocci à Gram(+) (Streptocoques sauf Entérocoque, souches de Pneumocoque de sensibilité non diminuée aux  $\beta$ lactamines, *Haemophilus influenzae* et les entérobactéries non sécrétrices de  $\beta$ lactamases à spectre élargie. Ceftazidime, Cefsulodine, Cefoperazone actifs sur *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter*.
- ✓ **4ème génération** : Céfépime, Cefpirone actifs sur *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* et les entérobactéries.

#### ➤ Les Carbapénèmes

- ATB à large spectre, ils sont remarquables par leur résistance à l'action de diverses  $\beta$ lactamases.
- ATB à usage hospitalier par voie parentérale.
- Imipénème, Ertapénème.
- Spectre: CGP sauf SARM et *E. faecium*, CGN, BGN dont entérobactéries, *Pseu aeruginosa* et *Acinetobacter*, BGP et anaérobies.
- Aztréonam: actifs sur les BGN y compris *Pseudomonas aeruginosa*.

#### ➤ Monobactames :

##### ❖ Les aminosides

- Ce sont des hétérosides naturels formés par un ou plusieurs glycosides liés à un aminocyclitol.
- Sont souvent utilisés en association avec d'autres ATB  $\beta$ -lactamines.
  - Les produits : Gentamycine, Amikacine, Tobramycine, Netilmycine, Kanamycine. Spectinomycine (Trobicine\*) utilisé dans le traitement des infections génitales à Gonocoque Streptomycine : utilisé dans le traitement de la tuberculose Néomycine, Framycetine (Soframycine\*) traitement local.

#### Spectre d'action

- ✓ ATB bactéricides à large spectre agissant sur les BGN aérobie (les enterobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*) et sur les bacilles à Gram(+) (*Listeria monocytogenes*), les Staphylocoques méticillino-sensibles, les cocci à Gram(-) (*Neisseria meningitidis* et *Neisseria Gonorrhoea*)
- ✓ Ils sont inactifs sur les Streptocoques, Pneumocoque, Enterocoque et les anaérobies.
- ✓ La Streptomycine est active sur les Mycobactéries.
- ✓ En Algérie, elle est réservée pour le traitement de la tuberculose.
- ✓ Macrolides et apparentés Macrolides-Lincosamides-Streptogramines.

Ces trois groupes d'ATB (dits MLS) de structures chimiques différentes, sont apparentés par leur spectre d'activité, leur mécanisme d'action et les phénomènes de résistance.

### 3.1.1.1.2. Macrolides

- Structure : ils sont constitués d'un grand cycle lactone ou olide au quel sont liés plusieurs sucres dont certains sont aminés.
- Les produits: Erythromycine – Oléandomycine – Spiramycine - Josamycine- Roxithromycine – Azithromycine – clarithromycine kétolide- télichromycine.
- les macrolides sont des ATB largement utilisés à cause de leur facilité d'emploi. Ils ont un spectre étroit, une excellente pénétration tissulaire et sont parfaitement actifs sur les bactéries intracellulaires.

#### Spectre d'action

- Cocci à Gram(+) (Streptocoques, Staphylocoques méticillino-sensibles).
- Cocci à Gram(-) (*Neisseria*, *Moraxella catarrhalis*).
- certains BGN (*Bordetella pertussis*, *Campylobacter* et *Helicobacter*).
- Bacilles à Gram(+) (*Corynebacteries*, *Bacillus*, *Listeria*).
- Bacteries anaérobies (*Propioni bacterium*).
- Germes intra-cellulaires (Mycoplasmes, *Chlamydia*, *Borrelia*).

### 3.1.1.1.3. Lincosamides

Ce groupe comprend la lincomycine et son dérivé hémi-synthétique la clindamycine. Ils possèdent une bonne activité sur : -les staphyloques -les streptocoques du groupe A, B, non groupables et Pneumocoque, les entérocoques sont naturellement résistants -les bacteries anaérobies (en particulier la clindamycine). -*Corynebacterium diphtheriae*, *Nocardia*, *Bacillus anthracis*.

### 3.1.1.1.4. Synergistines ou Streptogramines

ATB composés d'un mélange de deux composants marocycliques agissant en synergie: Streptogramines A et B. Deux produits sont commercialisés : Pristinamycine (Pyostacine\*) Virginamycine (Staphylomycine\*).

#### Spectre d'action

Cocci à Gram(+) : surtout Staphylocoques (ce sont des anti-staphylocoques majeurs).

### 3.1.1.1.5-Tétracyclines

ATB bactériostatiques pénétrant bien dans les cellules.

**Spectre d'action :** les tétracyclines étaient autrefois des ATB à «très large spectre», des résistances sont apparues dans toutes les espèces bactériennes.

- BGN : Entérobactéries, Pseudomonas et Acinetobacter sont résistants.
- Haemophilus : apparition de souches résistantes. -Cocci à Gram(+) : Staphylocoques et Streptocoques sont souvent résistantes.
- Cocci à Gram(-) : *Neisseria gonorrhoeae*. Cependant; ils restent actifs dans le traitement des infections à Chlamydia, Mycoplasmes, Brucella, Pasteurella, Rickettsies et *Gardnerella vaginalis*.
- Les produits : on distingue ;
  - Cyclines naturelles : Chlorotetracycline (Aureomycine\*), Tétracycline (Tetracycline\*).
  - Cyclines semi-synthétiques : Oxytétracyclines (Terramycine\*), Doxycycline (Vibramycine\*), Minocycline (Mynocine\*).
- Glycylcyclines: tigécycline.

### 3.1.1.1.6-Quinolones

- Agents antibactériens de synthèse, leur structure de base est un cycle pyrimidique accolé à un cycle aromatique variable.
- **Quinolones de 1ère génération = quinolones classiques :**  
Acide nalidixique (Negram\*), Acide oxolinique (Urotrate\*), Acide pipémidique (Pipram\*), ces ATB ont un spectre limité aux BGN urinaires sauf Pseudomonas.
- **Quinolones de 2ème génération = fluoroquinolones :**  
-Pefloxacin – Ofloxacin – Ciprofloxacin.  
-Les fluoroquinolones ont un spectre élargi : BGN y compris Pseudomonas Streptocoques et Staphylocoques.  
-Ofloxacin et Ciprofloxacin ont une activité sur *Mycobacterium tuberculosis*.  
Lévofloxacin: active sur les streptocoques, pneumocoque et entérocoque.  
- Les fluoroquinolones sélectionnent facilement des mutants résistants, il est recommandé de les utiliser en association avec d'autres ATB.

### 3.1.1.1.7-Phénicolés

- ATB bactériostatiques à large spectre et à bonne diffusion hémato méningée, leur utilisation est limitée à cause de leur hématotoxicité .
- Il existe deux molécules : Chloramphénicol et Thiamphénicol.
- Spectre d'action est très large, englobant les bacilles à Gram (+) et (-), les cocci à Gram (+) et (-).

### 3.1.1.1.8-Rifamycines

- Les produits : Rifamycine SV (Rifocine\* Rifamide et Rifampicine).

#### Spectre d'activité :

La rifampicine et la rifamycine sont bactéricides, elles ont une excellente activité sur les bactéries à Gram (+) (Staphylocoques et Enterocoques), Brucella, mycobactéries.

- ATB à structure complexe hétérocyclique associant une partie peptidique, une partie osidique et des chaînes d'acides gras.
- Les produits : Vancomycine (administration IV), Teicoplanine (administration IV/IM).
- **Spectre d'action** : spectre étroit ; bactéries à Gram (+), elles surtout utilisées en milieu hospitalier notamment dans le traitement des infections sévères à cocci à Gram(+) (Staphylocoques méticillino-résistants, Entérocoques, pneumocoques résistants aux  $\beta$ -lactamines).

### 3.1.1.1.9-Polymyxines

- ATB de structure cyclique formés d'acides aminés, les produits : colistine colymicine\*, polymyxines B.

**Spectre d'activité** : ATB bactéricides actifs sur les bactéries à Gram (-) (Entérobactéries sauf *Proteus*, *Serratia* et *Providencia*), mais ils sont surtout utilisés localement à cause de leur toxicité et leur haut poids moléculaire.

- Les bactéries à Gram (+) sont naturellement résistantes.

### 3.1.1.1.10-Sulfamides

- Structure : noyau para aminobenzène sulfonamide avec un radical R.
- Les produits : Sulfadiazine, Sulfamethoxazole, Sulfaguanidine, Salazosulfapyridine.

**Spectre d'action :**

Il est théoriquement large mais certaines espèces présentent une résistance naturelle (*Enterococcus faecalis*, *Lactobacilles*, *Pseudomonas aeruginosa*).

Association Sulfaméthoxazole – Triméthoprime - cotrimoxazole (Bactrim\*).

- cocci à Gram (+) : Staphylocoques, action variable sur les Streptocoques et les Entérocoques (résistance naturelle et acquise).
- BGN : Entérobactéries et *Haemophilus* : sensibilité variable (résistance acquise ++)  
- *Pseudomonas aeruginosa* : résistance naturelle.

Acide fusidique = Fucidine\*

- ATB stéroïdien. - Spectre d'activité : ATB anti *Staphylocoque* majeur, actif sur les *Staphylocoques* méticillino-sensibles et méticillino-résistants (il n'y a pas de résistance croisée avec les autres ATB anti *Staphylocoques*).

**3.1.1.1.11-Nitrofuranes**

- ATB à large spectre : BGN (Entérobactéries, *Pseudomonas* résistant) et cocci à Gram(+) (*Staphylocoques*)
- Les produits : Nitrofuraxazole (Ercefuryl\*), Furazolidone (Furoxane\*) utilisés dans les infections digestives, Nitrofurantoïne (Furadoïne) utilisé dans les infections urinaires comme antiseptique dans les cystites

**3.1.1.1.12-Oxazolidinones**

Linézolide (Zyvoxid\*) ATB agissant sur les bactéries à Gram (+) en particulier les Staphylocoques Novobiocine

- ATB anti Staphylocoque Peu utilisé
- Fosfomycine ATB bactéricide actif sur les Staphylocoques et la plus part des Entérobactéries.

**Dérivés des nitro imidazolés**

- Métronidazole

- Ils agissent aussi bien sur les parasites que sur les bactéries : bactéries anaérobies, *Helicobacter pylori*.

## II.4. Mode d'action des antibiotiques

Les antibiotiques agissent sur les bactéries par action sur :

- La paroi bactérienne.
- La membrane cytoplasmique.
- La synthèse protéique.
- La synthèse des acides nucléiques.

-Et par inhibition compétitive

### II.4.1-ATB agissant sur la paroi

- Les  $\beta$ lactamines: PLP synthèse du PG.
- Les glycopeptides: les bactéries à Gram (+) transglycosylation.
- La fosfomycine: pyruvyl-transférase.

### II.4.2-ATB sur la membrane cytoplasmique

- **Polymixines**

Perturbent les transferts transmembranaires de nutriments, inhibent les phosphorylations oxydatives du métabolisme énergétique dont les enzymes se trouvent au niveau de la membrane cytoplasmique.

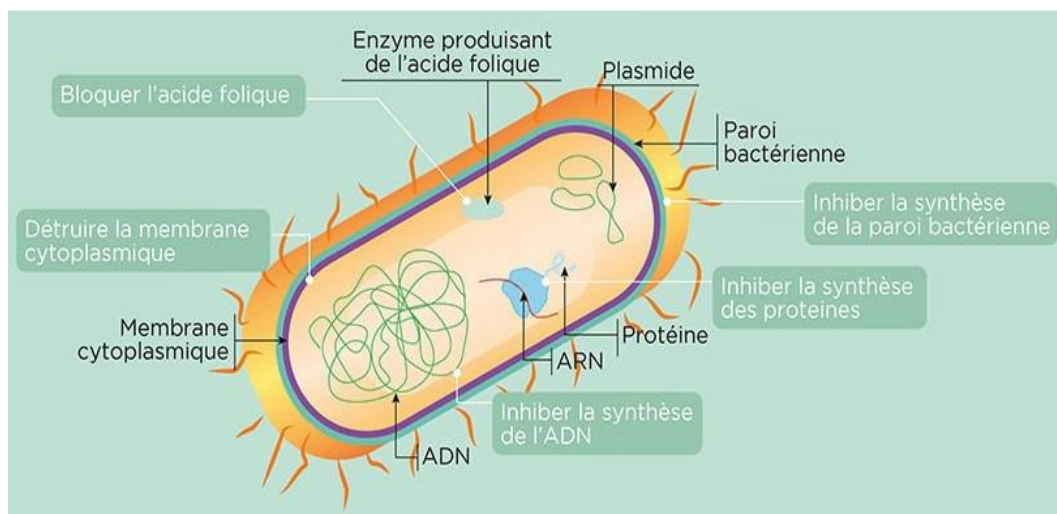
### II.4.3-ATB inhibant la synthèse des protéines

- **Aminosides** : s/ unité 30S des ribosomes la lecture des ARNm.
- **Tétracyclines** : s/ unité 30S du ribosome la phase d'élongation.
- **Macrolides**: s /unité 50 S du ribosome la translocation et la transpeptidation.
- **Chloramphénicol** : s/ unité 50 S la fixation de l' aminoacyl-ARNt et la formation de la liaison peptidique.
- **Acide fusidique** : la phase d'élongation le recyclage du facteur d'élongation G.
- **Lincosamides** : s/unité 50 S du ribosome, inhibition de la fixation de l' aminoacyl-ARNt au site accepteur ainsi que la formation de la liaison peptidique.
- **Les streptogramines** :

Streptogramine A et Streptogramine B, chaque composé entraîne séparément une bactériostase par blocage réversible des synthèses protéiques, l'association des 02 composés A + B (Pristinamycine), produit une bactériocidie par blocage irréversible des synthèses protéiques.

Le mécanisme d'action n'est en partie connu que pour le facteur A qui agit en inhibant la peptidyl transférase.

- **Linézolide** : semble inhiber la synthèse protéique avant la formation du complexe d'initiation. Inhibition de la synthèse des acides nucléiques.
- **Rifamycines** : bloquent la transcription de l'ADN en ARNm par inhibition de l'ARN polymérase.
- **Quinolones** se fixent sur le complexe (ADN- ADN gyrase), empêchant la réplication et la transcription de l'ADN bactérien.
- **Nitrofuranes** : agissent par perturbation de la réplication de l'ADN.
- **Novobiocine** : agit en inhibant la réplication de l'ADN.
- **Métronidazole**: inhibe la synthèse des acides nucléiques ; ses radicaux libérés (après oxydoréduction) oxydent l'ADN et causent des cassures (mécanisme d'inhibition compétitive). Ce mécanisme est propre aux sulfamides, du fait de l'analogie structurale importante entre les sulfamides et l'acide para-amino-benzoïque indispensable à la synthèse des bases puriques et pyrimidiques, le noyau actif des sulfamides est absorbé à la place de l'acide para-amino-benzoïque. C'est une erreur métabolique fatale au germe. (Henniche, 2015).



**Figure 03 : Les différents modes d'actions des antibiotiques (Jérémy et Mathien, 2018).**



## II.5. Bactéricidie et bactériostase

C'est l'effet de l'antibiotique sur la bactérie

### II.5.1. Bactéricidie

Où il y a destruction des bactéries par l'antibiotique avec une mort accélérée, l'antibiotique est dit bactéricide, exemple: les  $\beta$ lactamines, les aminosides, les glycopeptides et les polymyxines.

### II.5.2. Bactériostase

Où il n'y a pas de destruction de la bactérie par l'antibiotique mais un ralentissement de sa croissance, l'antibiotique est dit bactériostatique exp : macrolides, tétracyclines et phénicolés.

### II.5.3. Antituberculeux

- Anti BK majeurs: de 1ère intention: Isoniazide - Rifampicine – Pyrazinamide – Streptomycine – Ethambutol Sont bactéricides sauf Ethambutol • Anti BK mineurs : de 2ème intention: Ethionamide – Kanamycine – Ofloxacine – Cycloserine
- TRT en association et de longue durée (**Henniche, 2015**).

## II.6. Résistantes aux antibiotiques

Deux types de résistance retrouvée chez les bactéries:

### II.6.1-Résistance naturelle

La bactérie peut acquérir une résistance à un antibiotique suite à une mutation sur son support génétique principal, à savoir le chromosome bactérien. Ces mutations spontanées sont des phénomènes rares. La résistance n'est pas transmissible de manière horizontale (d'une bactérie à l'autre au sein d'une même espèce ou entre espèces différentes) mais elle présente un caractère héréditaire. A titre d'exemple, on peut citer la bactérie *Klebsiella pneumoniae* qui produit naturellement une enzyme capable de dégrader la pénicilline.

### **II.6.2-Résistance acquise**

Dans ce cas, elle est portée par un support génétique extra-chromosomique (des plasmides bactériens ou transposons). La résistance acquise est moins stable, mais elle se propage de façon plus importante au sein des populations bactériennes, et notamment via une transmission horizontale.

Il est également de plus en plus fréquent de retrouver des bactéries résistantes à plusieurs antibiotiques, on parle alors de multirésistance. Cette expansion est favorisée par les mouvements de population (tourisme et immigration) et le commerce international qui participent à la propagation des souches résistantes à travers le monde.

D'un point de vue médical, les antibiotiques n'induisent pas directement la résistance mais du fait de la pression de sélection qu'ils exercent sur l'environnement, ils permettent l'émergence des souches résistantes, qui seront favorisées par rapport aux souches sensibles. Pour bien comprendre les mécanismes de résistance développés par les bactéries contre les antibiotiques, il est important de bien comprendre le mode d'action des antibiotiques. Selon la structure ciblée, on classe ces derniers dans différentes familles.

On peut définir 4 grandes familles d'antibiotiques :

- **Inhibiteurs de la synthèse des enveloppes bactériennes** : cette classe correspond au beta-lactamine, dans laquelle on retrouve les pénicillines (exemple: Augmentin), carbapénèmes ou céphalosporines.
- **Inhibiteurs de la synthèse des protéines** : on retrouve dans cette catégorie les aminosides ou encore les cyclines.
- **Inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques (ADN/ARN)** : il s'agit notamment du mode d'action des quinolones.
- **Inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique (nécessaire à la réplication des bactéries)** : mode d'action des sulfamides (**Jérémy.B et Mathien.2018**).

### III-1. Généralités

Le marché pharmaceutique constitue à lui seul un enjeu majeur. En 2003, la consommation mondiale a pratiquement atteint 500 milliards de dollars U.S en progression de 9% par rapport à l'année précédente. Le développement s'inscrit dans une évolution logique de l'accès d'un plus grand nombre de population aux soins médicaux, alors que la croissance de l'économie et plus particulièrement celle des pays en voie de développement ne suit pas la même courbe de croissance. Cette contradiction tend à être corrigée par les politiques nationales de santé volontaires, qui favorisent de plus en plus l'utilisation des médicaments génériques (**Baronas, 2006**).

L'élaboration d'un médicament est une tâche très prolongée. Une période de 10 à 15 ans sépare sa conception de sa commercialisation. On admet que pour 10000 molécules synthétisées et subissant des tests élémentaires in-vitro et in-vivo chez un animal, une vingtaine entreront en préclinique (cinétique et toxicologique), 10 feront l'objet de premiers essais chez l'homme (phase 1), 5 seront testés dans des indications spécifiques (phase 2) (**Marcel et Garnier, 1987**).

### III-2. Définition

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

Il est constitué de substances actives combinées à des excipients, qui sont formulés et mis en forme pharmaceutique de façon à être adaptés à l'usage qui en est prévu et qui sont présentés dans un récipient approprié, convenablement étiqueté (**Pharmacopée européenne, 2013**).

### III-3. Composition d'un médicament

Le médicament est composé de deux sortes de substances : une ou plusieurs substances actives appelées aussi principes actifs, et d'un ou de plusieurs excipients (**Aiache et al, 2001**).

#### III-3- 1. Principe actif (P.A)

Une substance active ou principe actif est une molécule minérale ou organique, naturelle ou synthétique, de structure chimique la plus souvent connue, qui grâce aux propriétés

pharmacologique qu'elle possède, confère au médicament son activité thérapeutique **(Katzung, 2006)**.

Il existe deux catégories de principes actifs :

- Les substances obtenues par synthèse dont les caractéristiques chimiques sont bien définies (ex : acide acétylsalicylique, caféine, digitaline).
- Les substances extraites à partir des produits naturels : végétal, minéral, biologique **(Aicheet al, 1995)**.

C'est une substance susceptible de prévenir ou de faire cesser un trouble déterminé dans l'organisme. En d'autres termes, c'est l'élément possédant les propriétés curatives et/ou préventives du médicament **(Orphee, 2008)**.

Son dosage est établi en fonction de la puissance du patient (enfant, adulte) la plupart du temps, en très faible proportion dans le médicament par rapport aux excipients **(Dangomau, 2006)**.

### **III-3- 2. Excipient ou adjuvant**

Les excipients est un mélange de substances dites auxiliaires, inactives par elles mêmes sur la maladie **(Orphee, 2008)**.

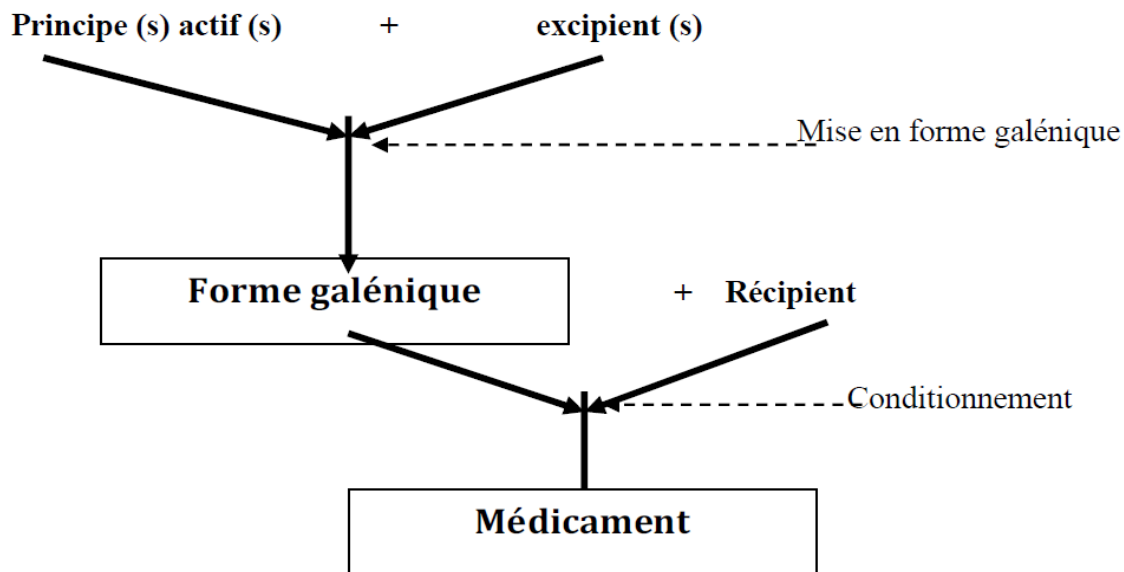
C'est une substance auxiliaire inerte au plan thérapeutique, permettant la préparation du médicament. L'excipient a pour fonction d'améliorer l'aspect ou le goût, d'assurer la conservation, de faciliter la mise en forme et l'administration du médicament. Il sert aussi à acheminer la substance active vers son site d'action et à contrôler son absorption par l'organisme. On distingue plusieurs types d'excipients telle que :

- **Agrégats** : excipients qui assurent la cohésion d'un mélange de poudres et permettent la réalisation de comprimés.
- **Diluants ou véhicules** : phase continue qui permet la solution ou la dispersion des constituants du médicament dans un volume suffisant.
- **Intermèdes** : substances permettant la réalisation physique du médicament ou assurant sa stabilité (par exemple, émulsionnant)
- **Colorants** : substances colorées servant de témoin d'homogénéité d'un mélange de poudres ou à identifier le médicament fini.
- **Edulcorants ou correctifs** : modificateurs du goût permettant de rendre une préparation agréable ou de masquer le mauvais goût d'un principe actif.

- **Conservateurs** : substances destinées à empêcher la dégradation chimique ou l'altération microbiologique d'un médicament (**Dangomau, 2006**).

### III-4. Mise en forme

Un médicament se compose d'un ou de plusieurs principe actifs et d'excipients, L'ensemble étant contenu dans un récipient (**Talbert et al, 2001**).



**Figure N° 4 : Mise en forme d'un médicament (Talbert et al, 2001).**

- **Récipient**

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

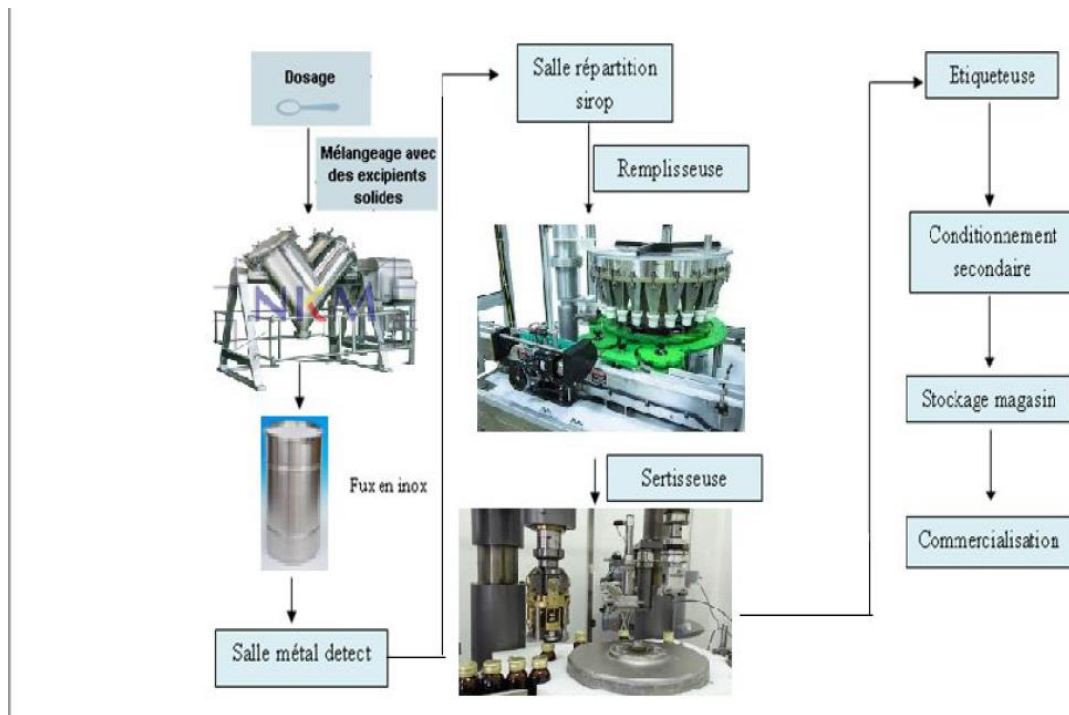
### III-5. Production des médicaments

La production médicamenteuse 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, et garantit le respect de l'hygiène, de l'environnement et de la sécurité.

Tous les établissements fabriquant des produits pharmaceutiques doivent respecter et appliquer les bonnes pratiques de fabrications. Ces dernières sont destinées à assurer la qualité des médicaments selon les normes exigées par l'AMM. Elles concernent les

locaux, le matériel de fabrication, le personnel et les conditions de fabrication à tous les stades (Rebiere *et al*, 2007).

Ci-dessous un model de différentes étapes de production d'Augmentin Poudre Pour Suspension Buvable (PPSB) (Figure N°05).



**Figure N°5: Schéma résumant les étapes de production d'un médicament « Augmentin PPSB » (GlaxoSmithKline, 2013)**

### III-6. Conditionnement, conservation et date de péremption

#### a). Conditionnement :

Destiné à contenir le médicament et à le protéger de l'environnement extérieur. Il en existe deux (2) types.

- **Conditionnement primaire:** c'est l'élément indispensable du médicament car il joue un rôle de protection c'est-à-dire isole et conserve le médicament dans le temps. Il peut avoir un rôle fonctionnel en facilitant l'emploi du médicament.

- **Conditionnement secondaire:** il permet la manipulation et le transport du médicament (carton), ainsi qu'un rôle d'identification et d'information pour le malade (Aiache, 1995).

### b). Conservation

La conservation c'est-à-dire la stabilité du médicament, doit se prolonger pendant tout le temps prévu par le fabricant pour son utilisation. Les causes d'altération des médicaments sont essentiellement dues à :

- **Des agents physiques :** il s'agit surtout de la chaleur et/ou de la lumière qui peuvent dégrader les molécules. Pour y faire face, le médicament est conditionné dans un système opaque (verre coloré pour les liquides...).
- **Des agents chimiques :** il s'agit essentiellement de facteurs environnementaux. L'air, par exemple oxyde le médicament. La vapeur d'eau favorise les phénomènes de déliquescence. Pour empêcher ces effets, les solutions sont protégées de l'air grâce à des flacons entièrement remplis ou remplis sous gaz inerte et les comprimés effervescents sont conservés dans les tubes aluminium renfermant un gel de silice qui absorbe l'humidité.

### c). Date de péremption

Tous les médicaments ont une date de péremption, c'est-à-dire une date limite d'utilisation au-delà de laquelle le produit doit être jeté. Cette date est portée en clair sur l'emballage (Orphee, 2008).

### d). Lot et numéro de lot

- **Lot :** C'est la quantité de médicaments qui sont fabriqués au cours d'un cycle donné de fabrication. La qualité essentielle d'un lot de fabrication est son homogénéité.
- **Numéro de lot :** C'est la désignation (imprimée sur l'étiquette d'un médicament sous forme de chiffres et/ou de lettres) qui identifie le lot et permet de retrouver et de vérifier toute la série d'opérations, y compris celles de fabrication et de contrôle qui ont abouti à sa fabrication. Le numéro de lot permet la traçabilité du médicament (A.F.S.S.P.D, 2007).

## III-7. Formes pharmaceutiques

La forme pharmaceutique appelée aussi forme galénique est la forme sous laquelle sont associés principes actifs et excipients pour constituer un médicament. La nature de ces formes dépend de la voie d'administration possible ou choisie, mais plusieurs formes sont

utilisables par la même voie. Un principe actif (un médicament) peut être présenté sous diverses formes.

Les formes pharmaceutiques les plus présentes sur les dépôts et les officines sont :

- **Comprimés:** Ce sont des préparations de consistance solide, avec des formes différentes (ovales, ronds,...). On distingue les comprimés à avaler et les comprimés à usage gynécologique.
- **Gélules:** Ce sont de petites boîtes cylindriques constituées de deux enveloppes rigides en gélatine s'emboîtant l'une dans l'autre et contenant une poudre médicamenteuse.
- **Sirops:** Ce sont des préparations liquides contenant une forte proportion de sucre et destinées à être avalées. La posologie est le plus souvent donnée en cuillère à soupe ou à café.
- **Suspensions:** Ce sont des poudres contenues dans un flacon. Avant utilisation, le malade ajoute un volume précis d'eau propre (indiqué sur le flacon), puis il dissout correctement la poudre en agitant fortement le flacon.
- **Pommades:** Ce sont des préparations de consistance molle, destinées à être appliquées sur la peau ou les muqueuses. On distingue les pommades dermiques (pour la peau), ophtalmiques (pour les yeux) et anales (pour l'anus).
- **Collyres:** Ce sont des médicaments destinés au traitement des maladies oculaires. Ces préparations stériles sont appliquées directement sur l'œil. Un flacon de collyre ouvert depuis plus de quinze jours ne doit plus être utilisé, car il y a des risques de contamination.
- **Préparations injectables:** Ce sont des solutions ou des poudres que l'on dissout avant l'administration au patient. Ces produits sont destinés à être injectés à travers la peau (injection intraveineuse ou intramusculaire) (A.F.S.S.P.D, 2007).

### III-8. Types de médicaments

Il existe deux types de médicaments : princeps et les génériques

#### III-8-1. Médicament princeps

Un médicament « princeps » ou médicament d'origine, est un médicament découvert par un laboratoire qui garde l'exclusivité de sa commercialisation jusqu'à l'expiration du brevet (environ 20 ans d'exploitation comportant deux phases principales d'environ dix ans pour chaque phase: la phase de développement qui aboutit à l'obtention de l'AMM puis une



phase de commercialisation). Le brevet tombe alors dans le domaine public. Pour permettre aux laboratoires de tirer un bénéfice de leur investissement, lorsque ce dernier tombe dans le domaine public les autres laboratoires ont le droit de produire un médicament identique à ce « princeps ». Fabriqué avec la même molécule active, ce médicament est appelé « générique » (Vallet, 2017).

### III-8-2. Médicament Générique

Le médicament générique d'un médicament leader est un produit qui possède la même composition qualitative et quantitative en Principe Actif, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec le médicament de marque (princeps) a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité (Tisseyre, 1983). (Antognini, 1987).

La définition des génériques a été finalisée par la loi de 2004 dans le code français, stipulant que les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexe ou dérivés d'un principe actif sont considérés comme ayant la même composition qualitative en principe actif, sauf s'ils présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité.

#### III-8-2-1. Types de génériques

##### ❖ Copie-copie

Ce type de médicament est conforme au médicament original présentant la même molécule, la même quantité, la même forme galénique et les mêmes excipients. Il est souvent produit par le même laboratoire pharmaceutique.

##### ➤ Médicament essentiellement similaires

Pour ce médicament, l'excipient change sans affecter ni le principe actif, ni sa quantité, ni la forme galénique. Ces génériques doivent uniquement prouver leur bioéquivalence avec le médicament original.

##### ➤ Médicament assimilables

Pour ce type de médicament la forme galénique change (comprimé au lieu de gélule par exemple) et la forme chimique du principe actif change (sel au lieu de base par exemple). Ces génériques doivent également prouver leur bioéquivalence avec le médicament original.

✓ AUTO-GENERIQUE	✓ ESSENTIELLEMENT SIMILAIRE	✓ ASSIMILABLE
❖ Même PA	❖ Même PA	❖ Même PA, sous une autre forme chimique
❖ Même dosage	❖ Même dosage	❖ Même dosage
❖ Même forme galénique	❖ Même forme galénique	❖ Galénique différente
❖ Même (s) excipient (s)	❖ Excipients différents	

**Tableau N°1: Type de médicament, la forme galénique et leur bioéquivalence avec le médicament original.**

Néanmoins, Il faut différencier du générique la notion de “ générique plus ” (copies améliorées de médicaments existants, sur le plan du dosage, de la forme galénique, de la tolérance, etc.) et celle de médicaments “ me-too ” (médicaments ayant la même activité thérapeutique sans pour autant être identiques). Ces deux derniers types de médicaments ne sont pas considérés comme génériques au sens propre (copie-copie) ni comme essentiellement similaires et nécessitent un dossier d’enregistrement complet (**Andriollo et al, 1997**).

### ❖ Rôle du médicament générique

Les contraintes financières associées aux impératifs sanitaires amènent les systèmes de santé à favoriser les génériques. Dans les pays du Nord, la régulation du médicament se focalise vers le générique tandis que dans les pays du Sud, les politiques de générique déjà en vigueur se renforcent car elles permettent l’accès aux soins à des populations qui en seraient privées sinon. Tout en tentant par tous les moyens de défendre leurs brevets, les « BIG PHARMA » se résignent à développer de nouvelles stratégies de produit (**Abecassis et al, 2007**).

### ❖ Intérêts d’un médicament générique

- ✓ Economique, c’est le principal avantage des génériques vu leur prix moins cher que les médicaments princeps et sont susceptibles de faire réaliser de substantielles économies à l’assurance maladie.
- ✓ Accessibilité financière pour la population.
- ✓ Outil permettant la viabilité, l’efficacité et la réussite de la couverture médicale de base en cours dans notre pays.

- ✓ L'impératif de sécurité d'approvisionnement pour que le pays producteur soit indépendante de l'étranger vis-à-vis du médicament.
- ✓ Produit de rechange en cas de rupture des médicaments équivalents.
- ✓ Permet de casser les situations de monopole détenu par certains laboratoires.
- ✓ Création de postes de travail (**Article L5121**).

### ❖ **Qualité, efficacité et sécurité des génériques**

L'évolution de la définition légale du générique apporte la confirmation que l'on ne peut plus affirmer aujourd'hui que les génériques sont aussi efficaces que les médicaments princeps.

En effet le générique est passé de la copie stricte du médicament princeps à un médicament dont non seulement la présentation, mais aussi la composition quantitative en principe actif et en excipient sont variables (**Tisseyre, 1983**).

#### **a)-Qualité**

L'assurance de la qualité des médicaments génériques et de leur conformité aux exigences réglementaires est un point très important pour leur efficacité thérapeutique. Pour que le générique obtienne une AMM, le laboratoire demandeur doit fournir les preuves de sa bioéquivalence ainsi qu'un dossier attestant de sa qualité pharmaceutique. Tous les médicaments commercialisés ont subi des analyses physicochimiques, éventuellement microbiologiques, pour vérifier l'absence de résidus toxiques et de risque infectieux ; leurs qualités organoleptiques, leur bonne conservation, l'emballage, les informations sont portées sur la notice (**Académie nationale de Pharmacie, 2012**).

Plusieurs études sont montrées que les formulations génériques avaient un taux d'impureté total supérieur à 3 % par rapport à la formulation de la marque. Ce facteur pourrait affecter la biodisponibilité du médicament et, par conséquent, son efficacité thérapeutique

#### **b)-Efficacité**

Les génériques font rarement l'objet d'études cliniques concernant leur efficacité. Ils contiennent le même principe actif que le médicament de marque, à quantité égale. Mais ce qui peut varier, ce sont les excipients, ces substances qui véhiculent la molécule dans l'organisme. Le générique doit avoir la même biodisponibilité que le princeps, dont le principe actif doit se propager de la même façon dans l'organisme. Ce n'est que si le profil de diffusion est similaire que l'autorisation de mise sur le marché est accordée (**Ramenskaya et al, 2009**).

Une petite variation de biodisponibilité est acceptée. La biodisponibilité se réfère à la vitesse et à l'intensité à laquelle un médicament administré sous une forme pharmaceutique donnée (comprimé, gélule, injection intramusculaire, injection sous-cutanée) va être absorbé et dispersé dans le flux sanguin, et à la fraction thérapeutique qui réagit au niveau des sites actifs des organes cibles **(OMS, 1996)**.

### **c)-Sécurité**

La sécurité ou innocuité est déterminée par les études: de pharmacocinétique, de toxicocinétique et de toxicologie, de carcinogenèse et de tératogenèse **(Scicchitano et al, 2012)**. En général, il est important de réaliser que les excipients sont des ingrédients essentiels, sans effets thérapeutiques, qui assurent la stabilité de la substance active et optimisent sa distribution pour une meilleure biodisponibilité **(De Vuono et al, 2013)**.

## **III-9. Substitution des médicaments**

L'inscription d'un médicament générique sur le répertoire ouvre le droit à la substitution et fixe les conditions de substitution. En France par exemple, depuis 1999, le pharmacien peut substituer / délivrer une spécialité du même groupe générique. Pour des raisons motivées contrôlées par l'assurance maladie, le médecin conserve le droit à la substitution. Il stipule alors sur son ordonnance devant le nom de la spécialité visée : « non substituable » afin que le pharmacien fournisse le médicament d'origine et non le générique. Le médecin a le devoir de signaler les effets indésirables ou les échecs thérapeutiques qui pourraient avoir un lien étroit avec la substitution de médicaments; ces constatations doivent être documentées et rapportées aux autorités réglementaires adéquates, y compris l'association médicale correspondante **(Association Médicale Mondiale, 2005)**.

### **Objectif du travail**

Le but de ce projet était de comparer l'effet antibactérien de quelques médicaments antibiotiques (princeps et génériques) commercialisés en Algérie par la méthode de diffusion sur disque de l'antibiogramme.

## 1. Matériels

Notre étude a été réalisée aux laboratoires de l'université Dr. MOULAY Tahar –Saida. Ce travail a duré deux mois environ (du 03 Février au 10 Avril 2019).

### 1.1. Matériels biologiques

Les souches bactériennes étudiées dans cet étude “ souches de références” sont obtenues a partir de l'institut pasteur d'Alger (qui sont eux même cueillies a partir des établissements hospitaliers et qui sont responsables des infections nosocomiales).

- *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 25923.
- *Escherichia coli* ATCC 25922.
- *Staphylococcus aureus* ATCC27853.

### Matériels utilisés

- ✓ Microscope optique.
- ✓ Etuve bactériologique de culture.
- ✓ Bain-marie bouillant.
- ✓ Vortex.
- ✓ Becs bunsen.
- ✓ Pipettes pasteur.
- ✓ Anses de platine.
- ✓ Boîtes de pétri.
- ✓ Lames et lamelles.
- ✓ Disques de papier filtre.
- ✓ Ecouvillons.
- ✓ mortier et pilon.
- ✓ Tubes à vis.
- ✓ Micropipettes.

## 1.2. Antibiotiques

Les antibiotiques testés dans cette étude sont des ATB commercialisés sous forme de médicaments qui se vendent au niveau des pharmacies de l'Algérie prêts à l'utilisation humaine (princeps et génériques).

Les antibiotiques testés sont les suivants :

3 Macrolides (Azithromycine, Spiramycine, Clarythromycine), 2  $\beta$ -lactamines (Céfixime, Amoxiciline+ acide calvunamique) et un de la famille des cyclines qui est la Doxycycline (voire l'annexe).

## 1.4. Milieux de Culture

Les milieux de cultures des bactéries étudiées étaient soit des milieux commercialisés prêts à l'emploi sous forme déshydratés (secs) à reconstituer, soit étaient préparés au sein de laboratoire à partir des ingrédients pures.

Tous les milieux ont été stérilisés par autoclavage à 120 c° pendant 20 minutes.

- ❖ Milieu Chapman.
- ❖ Milieu BCP.
- ❖ Milieu King B.
- ❖ Milieu Muller-Hinton (voir annexes).

## 2. Méthodes

### 2.1. Purification

La purification des souches était réalisée sur des milieux solides (Chapman, BCP et King B) par la méthode de stries.



**Figure N°06 :** Purification des souches bactériennes.

### ➤ **Observation macroscopique**

L'observation macroscopique permet de décrire les cultures bactériennes sur gélose pour révéler la taille, la forme, l'aspect et la couleur des colonies.

### ➤ **Observation microscopique**

Un contrôle supplémentaire par la coloration de gram permet de différencier, sur la base de la composition de la paroi cellulaire, entre les bactéries à Gram négatif et celles à Gram positif et permet aussi de noter la morphologie et le mode d'association des cellules bactériennes.

## **2.2. Etude de la sensibilité des souches aux antibiotiques**

### **2.2.1. L'antibiogramme**

La sensibilité des souches identifiées aux antibiotiques est évaluée par la méthode de l'antibiogramme standard par diffusion sur gélose Mueller-Hinton selon les recommandations du Comité Français de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM, 2010).

A partir d'une culture de 24 heures sur milieu gélosé, on prélève 3 à 5 colonies bien isolées et parfaitement identiques et on les dissocie dans 5ml d'eau physiologique.



On homogénéise au vortex. On réalise une dilution de  $10^{-1}$ , et on ensemence par écouvillonnage les boîtes de gélose Mueller Hinton. On dépose les disques de papier filtre de 6mm de diamètre imprégné des antibiotiques à tester, et on incube pendant 24 heures à 37°C.

On mesure les différents diamètres des zones d'inhibition pour chaque antibiotique. L'interprétation en sensible (S), Résistant (R) a été faite selon les critères définis par le comité Français de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CFA-SFM).

### **2.2.2. Détermination des CMI en milieu solide (CA-SFM, 2010)**

#### **➤ Principe**

- Le principe du test consiste à utiliser des disques en papier filtre imprégnés d'une concentration fixe d'antibiotique.
- Ces disques sont déposés à la surface d'une gélose inoculée par une suspension bactérienne contenant une quantité fixe de bactéries (inoculum bactérien).
- Après une incubation à 35° pendant 18-24 heures, il s'établit un gradient de concentration entre la culture bactérienne et la diffusion du disque et qui s'exprime par un diamètre d'inhibition de la culture. La concentration d'antibiotique en bordure de la zone d'inhibition correspond à la CMI de l'antibiotique pour la souche étudiée.
- Le diamètre de la zone d'inhibition est mesuré en mm et des courbes de concordance diamètre-CMI sont réalisées. Ces courbes sont construites pour chaque antibiotique à partir d'échantillons représentatifs des différentes espèces bactériennes.

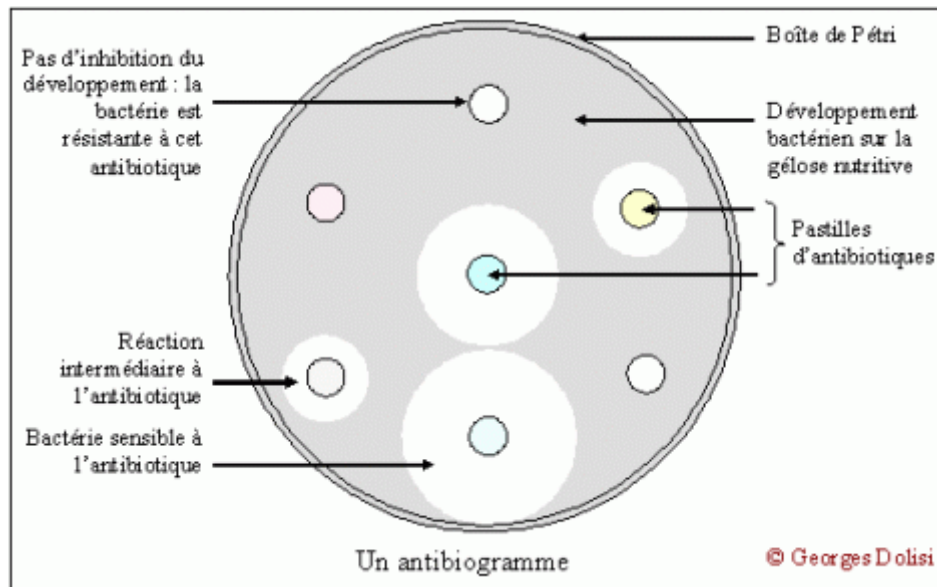


Figure N° 07 : Technique d'antibiogramme (Doloici G, 2008).

## ➤ Technique

### 1-Préparation des solutions d'antibiotiques

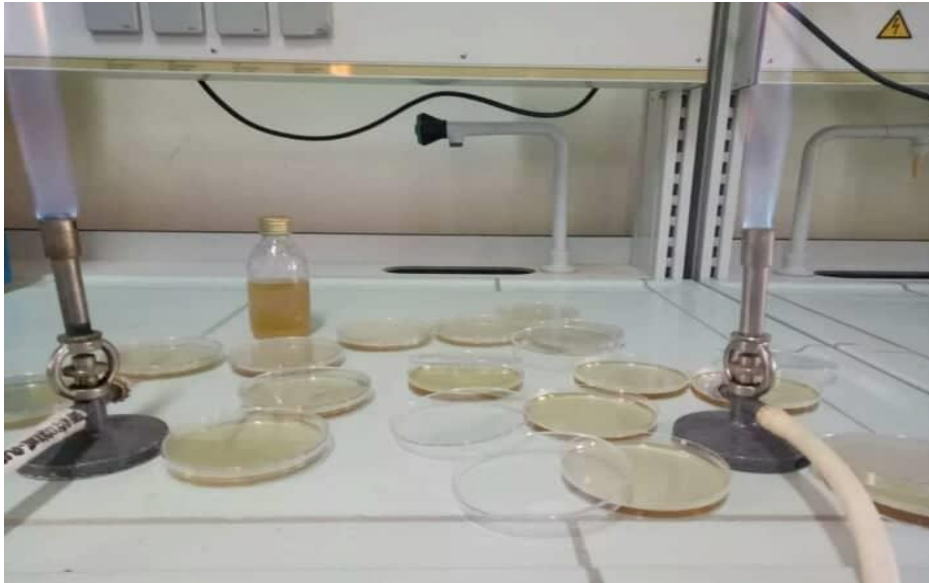
Pour chacun des antibiotiques, il y'aura la préparation d'une solution mère, puis la réalisation des dilutions en séries de progression géométrique.

### 2. Préparation des boîtes

- ❖ Ajouter Müller-Hinton gélosé (environ 18 ml soit environ 4 mm d'épaisseur).
- ❖ Ensemencer par spot de 1 à 2µl de la suspension bactérienne, soit un inoculum de  $2 \times 10^4$  UFC/spot.
- ❖ Sur chaque boîte sont disposés cinq disques contenant des charges bien déterminés d'antibiotiques étudiés.
- ❖ Incuber 18 à 24 heures à 37°C.

### 3. Lecture

- ❖ S'assurer de la croissance des souches au niveau de la boîte témoin
- ❖ Déterminer la plus faible concentration d'antibiotique pour laquelle la croissance est inhibée (où il n'y a pas de croissance bactérienne visible).
- ❖ Les souches ont été catégorisées pour chacun des antibiotiques en fonction des concentrations critiques proposées par le CA-SFM.



**Figure N°08 :** Antibiogramme effectué.

### 2.3. Spectrophotométrie

La spectrophotométrie UV-visible, fait partie des méthodes d'analyse largement utilisées dans l'industrie Pharmaceutique pour évaluer la stabilité des médicaments. Elle permet de déterminer de façon fiable la concentration d'un principe actif dans une matrice.

La spectrophotométrie est une méthode analytique quantitative qui consiste à mesurer l'absorbance ou la densité optique d'une substance chimique donnée en solution, plus cette espèce est concentrée plus elle absorbe la lumière dans les limites de proportionnalité énoncées par la loi de Beer-Lambert.

La densité optique des solutions est déterminée par un spectrophotomètre préalablement étalonné sur la longueur d'onde d'absorption de l'espèce chimique à étudier.

#### ➤ Principe

Loi de Beer-Lambert quand une lumière d'intensité  $I_0$ , passe à travers une solution, une partie de celle-ci est absorbée par le (s) soluté(s). l'intensité  $I$  de la lumière transmise est par conséquent inférieure à  $I_0$ . on définit l'absorbance de la solution comme :

$$A = \log_{10} \left( \frac{I_0}{I} \right)$$

On parle aussi de transmittance définie par la relation

$$T = \frac{I}{I_0} \quad \text{C'est-à-dire que} \quad A = -\log T$$

L'absorbance est une valeur positive, sans unité .elle est d'autant plus grande que l'intensité transmise est faible.

La relation de Beer-Lambert décrit que, a une longueur d'onde  $\lambda$  donne, l'absorbance d'une solution est proportionnelle a la concentration des espèces de la solution, ainsi qu'a la longueur du trajet optique (distance sur la quelle la lumière traverse la solution, alors pour une limpide contenant une seul espèce absorbant

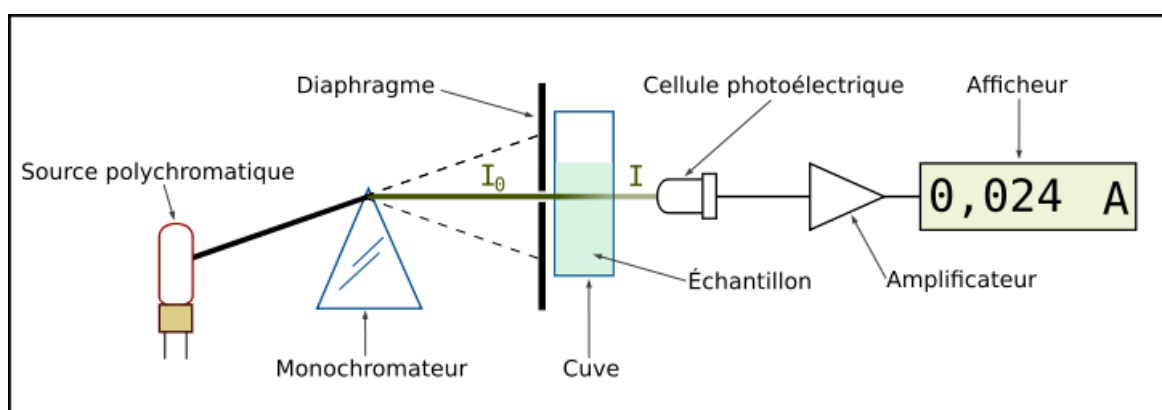
$$A_\lambda = \epsilon_\lambda l c$$

$A_\lambda$  : est l'absorbance ou la densité optique (sans unité) de la solution pour une longueur d'onde  $\lambda$ .

$C$  : (en mole.m<sup>-3</sup>) est la concentration de l'espèce absorbante.

$L$  : (en m) est la longueur d'onde de trajet optique.

$\epsilon_\lambda$  : (en mole<sup>-1</sup>.m<sup>2</sup>) est le coefficient d'extension molaire de l'espèce absorbant en solution, il rend compte de la capacité de cette espèce a absorber la lumière a la longueur d'onde  $\lambda$  (James Henkel, 1978).



**Figure N°09** : Schéma de principe du spectrophotomètre UV-visible mono faisceau (James Henkel, 1978).



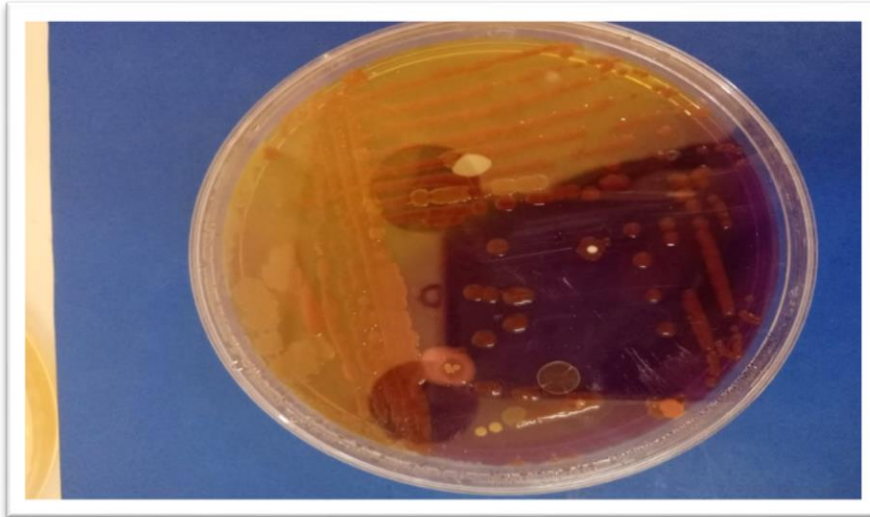
**Figure N°10 : spectrophotométrie UV-mini 1240**

## I. Examens bactériologiques

### 1.1. Observations macroscopiques

#### 1.1.1. *Escherichia coli*

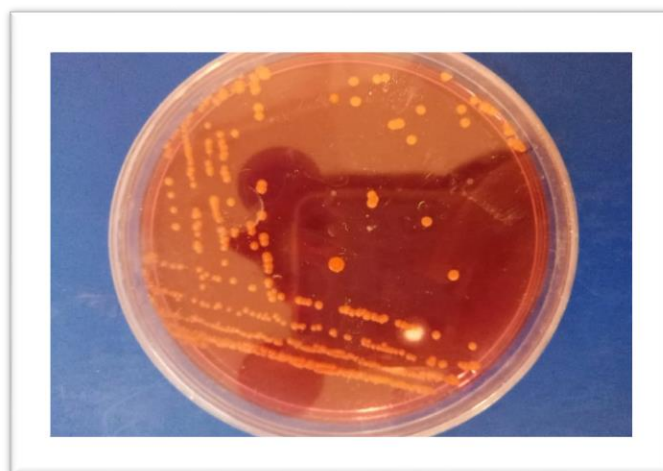
Après une période de 24 heures d'incubation sur le milieu BCP, il a été constaté des colonies jaunes de forme circulaire, de taille irrégulière, de couleur blanc-opaque associée à une surface bossue, brillante et de consistance gluante.



**Figure N° 11:** Culture d'*Escherichia coli* dans milieu BCP

#### 1.1.2. *Staphylococcus aureus*

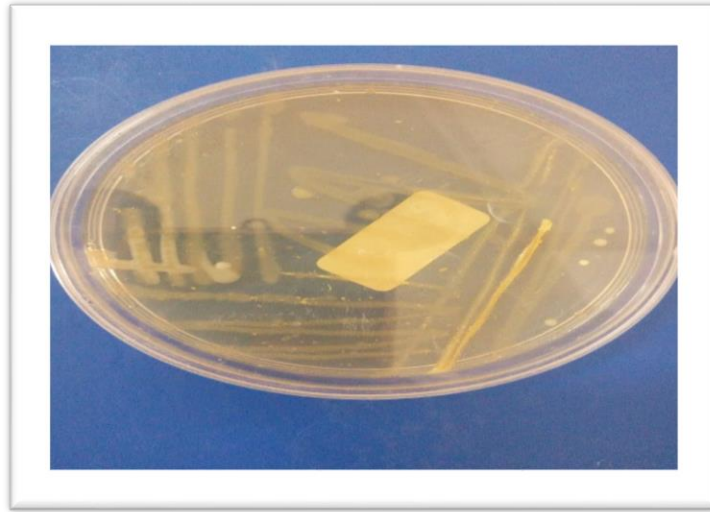
Après une période d'incubation de 24 heures sur le milieu CHAPMAN, il a été constaté des colonies crémeuses, opaques, pigmentées (typiquement jaune d'or) avec un diamètre de 4 mm.



**Figure N° 12 :** Culture de *Staphylococcus aureus* dans milieu CHAPMAN

### 1.1.3. *Pseudomonas aeruginosa*

Après une période d'incubation de 24 heures sur le milieu King B, il a été constaté des colonies présentant une fluorescence jaune.



**Figure N° 13 :** *Pseudomonas aeruginosa* dans milieu King B

## 1.2. Observation microscopiques (Coloration de Gram)

Des lames préparées, renfermant des souches bactériennes, ont été observées au microscope photonique (grossissement x 100). Elles ont présenté les données suivantes :

### 1.2.1. *Escherichia coli*

Les souches bactériennes d'*Escherichia coli* apparaissaient sous forme de bacille de coloration rose rougeâtre confirmant une souche Gram négative.

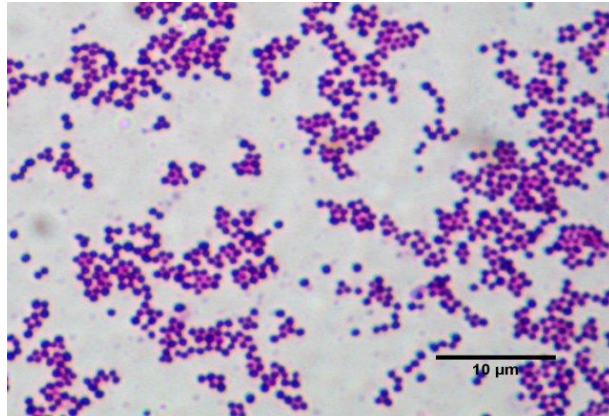


**Figure N°14:** Aspect microscopique d'*Escherichia coli* après coloration de Gram.

### 1-2-2- *Staphylococcus aureus*

Les souches bactériennes de *Staphylococcus aureus* étaient d'une couleur violette après de coloration de Gram. Cela indique qu'il s'agit bien d'une souche Gram positive avec des coques arrondis, présentées en amas réguliers, immobiles, dépourvus de spores et de capsules. Elles apparaissaient le plus souvent en amas sous forme de grappes de raisin.

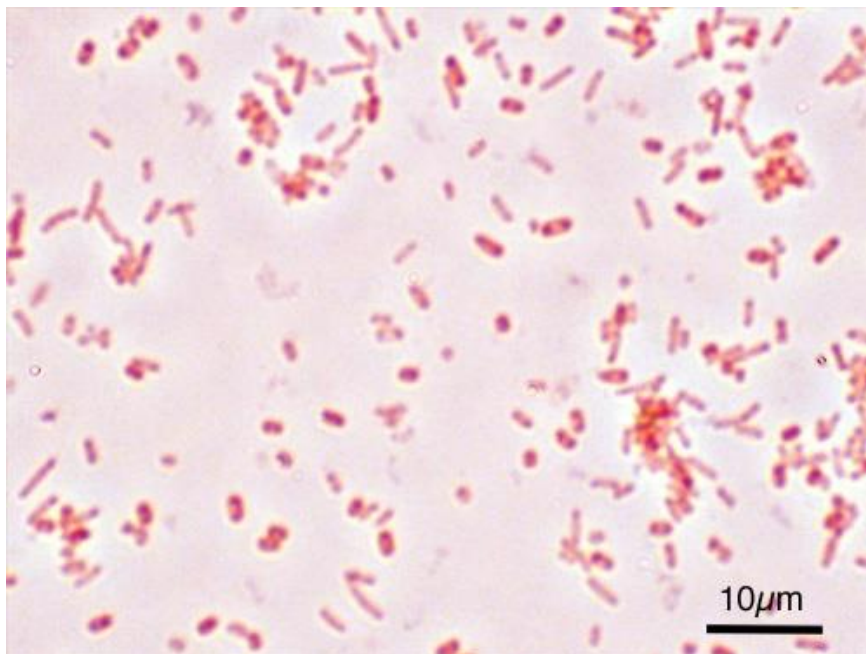




**Figure 15:** Aspect microscopique de *S. aureus* après coloration de Gram.

### 1.2.3. *Pseudomonas aeruginosa*

Les souches bactériennes de *Pseudomonas aeruginosa* apparaissaient sous forme de bacille ayant une coloration rose rougeâtre indiquant une souche Gram négative. Les bacilles étaient fins, droits et très mobiles grâce à un flagelle polaire, ciliature, dépourvus de spores et de capsules.



**Figure 16:** Aspect microscopique de *P. aeruginosa* après coloration de Gram.



## 2. Détermination des profils de résistance des trois souches bactériennes aux différents antibiotiques

Une série de tests microbiologiques a été faite pour caractériser les trois souches bactériennes selon leur profil de résistance aux antibiotiques.

### 2.1. Antibiogramme

L'antibiogramme a été réalisé pour les trois souches bactériennes vis-à-vis d'une douzaine d'antibiotiques (six Antibiotiques génériques et six Antibiotiques princeps) de différentes familles. La mesure du diamètre (en cm) des zone d'inhibition de chaque souche pour chacun des antibiotique testés a permis de caractériser les souches comme étant sensibles ou résistants. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

ATB	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Céfixine (Princeps)	S	S	S
Céfixine (Générique)	S	S	S
Amoxiciline +acide calvunalique (Princeps)	S	S	R
Amoxiciline +acide calvunalique (Générique)	S	S	R
Doxycycline (Princeps)	S	S	R
Doxycycline (Générique)	S	S	R
Spiramycine (Princeps)	S	S	S
Spiramycine (Générique)	S	S	S
Clarythromycine (Princeps)	S	S	R
Clarythromycine (Générique)	S	R	R
Azithromycine (Générique)	S	S	S
Azithromycine (Princeps)	S	S	S

D'où : Sensible(S), Résistant (R)

**Tableau n° 2** : résultat de L'antibiogramme

Les souches bactériennes ‘ *S. aureus* et *E. coli* ’ ont montrés une sensibilité en présence des différentes familles d’antibiotiques à savoir ; les Macolides (Azythromycine, Spiramycine, Clarythromycine) et les  $\beta$ -lactamines (Céfixime , Amoxiciline + Acide Calvunalique et la Doxycycline).

*P. aeruginosa* a développé une grande résistance aux différentes familles d’antibiotiques testés.

## 2.2. Mesure de la concentration minimale d’inhibition (CMI)

Les tableaux ci-dessous, représentent les diamètres des zones d’inhibition (en cm) pour chaque souche bactérienne en présence de chacun des antibiotiques testés :

**Tableau n°3: Concentration minimale d’inhibition (CMI) de *S. aureus***

	Concentrations (mg/ml)				
	$10^{-1}$	$10^{-2}$	$10^{-3}$	$10^{-4}$	$10^{-5}$
Céfixime (Princeps)	0.9	0.5	-	-	-
Céfixime (Générique)	1.1	0.8	0.4	-	-
Amoxiciline + Acide calvunalique (Princeps)	1.5	0.7	-	-	-
Amoxiciline +acide calvunalique (Générique)	2.2	0.5	0.4	0.2	-
Doxycycline (Princeps)	2	1	0.5	-	-
Doxycycline (Générique)	1.8	0.8	0.4	-	-
Spiramycine (Princeps)	1.2	0.7	0.6	0.5	-
Spiramycine (Générique)	1	0.6	0.5	0.4	-
Clarythromycine (Princeps)	0.5	0.5	0.4	-	-
Clarythromycine (Générique)	2	1.6	1.5	0.9	0
Azithromycine (Princeps)	1.9	1.2	0.8	0.6	-
Azithromycine (Générique)	1.9	1.2	0.7	0.5	-

**Tableau n° 4 :** Concentration minimale d'inhibition (CMI) d'*E. coli*

	Concentrations (mg/ml)				
	10 <sup>-1</sup>	10 <sup>-2</sup>	10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-4</sup>	10 <sup>-5</sup>
Céfixime (Princeps)	1.1	0.8	0.4	-	-
Céfixime (Générique)	1.3	1.0	0.6	0.5	-
Amoxiciline + Acide Calvunalique (Princeps)	1.0	-	-	-	-
Amoxiciline + Acide Calvunalique (Générique)	1.0	-	-	-	-
Doxycycline (Princeps)	1.0	0.5	-	-	-
Doxycycline (Générique)	0.8	-	-	-	-
Spiramycine (Princeps)	1.0	0.6	-	-	-
Spiramycine (Générique)	0.6	-	-	-	-
Clarythromycine (Princeps)	0.3	0.2	0.1	-	-
Clarythromycine (Générique)	-	-	-	-	-
Azithromycine (Princeps)	1.5	0.9	0	0	-
Azithromycine (Générique)	1.4	0.8	0	0	-

**Tableau n°5 :** Concentration minimale d'inhibition (CMI) de *P. aeruginosa*

	Concentrations (mg/ml)				
	10 <sup>-1</sup>	10 <sup>-2</sup>	10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-4</sup>	10 <sup>-5</sup>
Céfixime (Princeps)	0.7	0.5	-	-	-
Céfixime (Générique)	1	0.7	0.6	-	-
Amoxiciline +acide calvunalique (Princeps)	-	-	-	-	-
Amoxiciline +acide calvunalique (Générique)	-	-	-	-	-
Doxycycline (Princeps)	-	-	-	-	-
Doxycycline (Générique)	-	-	-	-	-
Spiramycine (Princeps)	1	0.6	0.5	0.4	-
Spiramycine (Générique)	0.7	0.5	0.4	-	-
Clarythromycine (Princeps)	-	-	-	-	-
Clarythromycine (Générique)	-	-	-	-	-
Azithromycine (Princeps)	0.6	0.5	0.35	-	-
Azithromycine (Générique)	0.6	0.5	0.4	0	-

### 2.2.1. Sensibilité de *S. aureus* au Céfixime

La figure ci-dessous représentant l'histogramme qui indique le diamètre de la zone d'inhibition de la croissance de *S. aureus* par la céfixime.

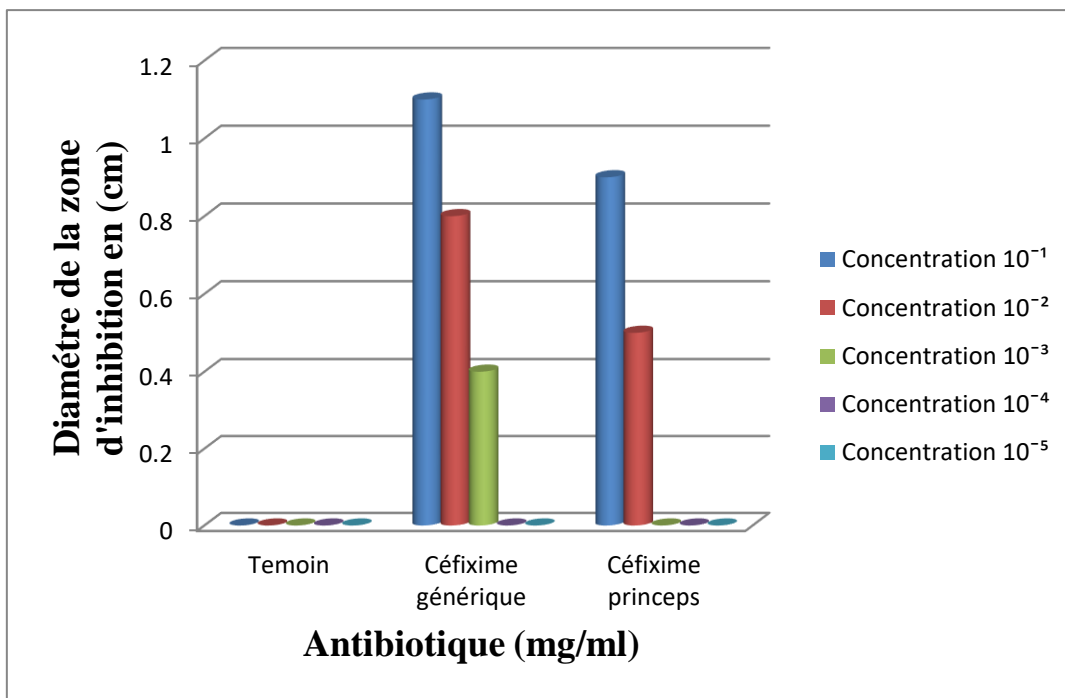


Figure N° 17: Histogramme indiquant la sensibilité de *S. aureus* au Céfixime.

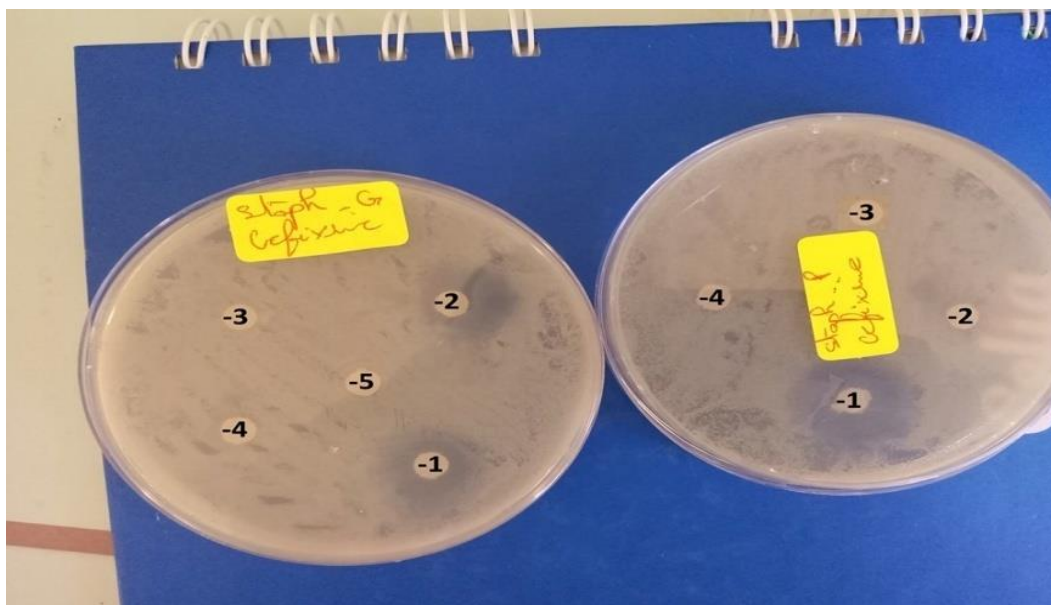
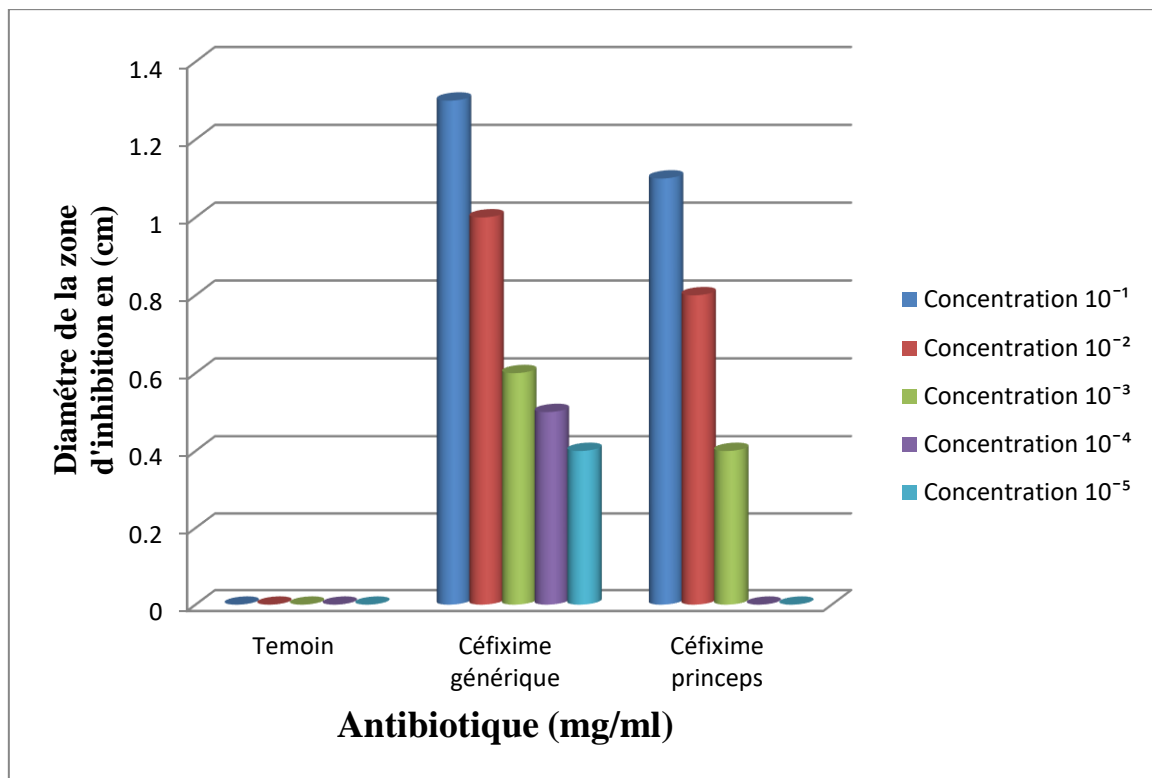
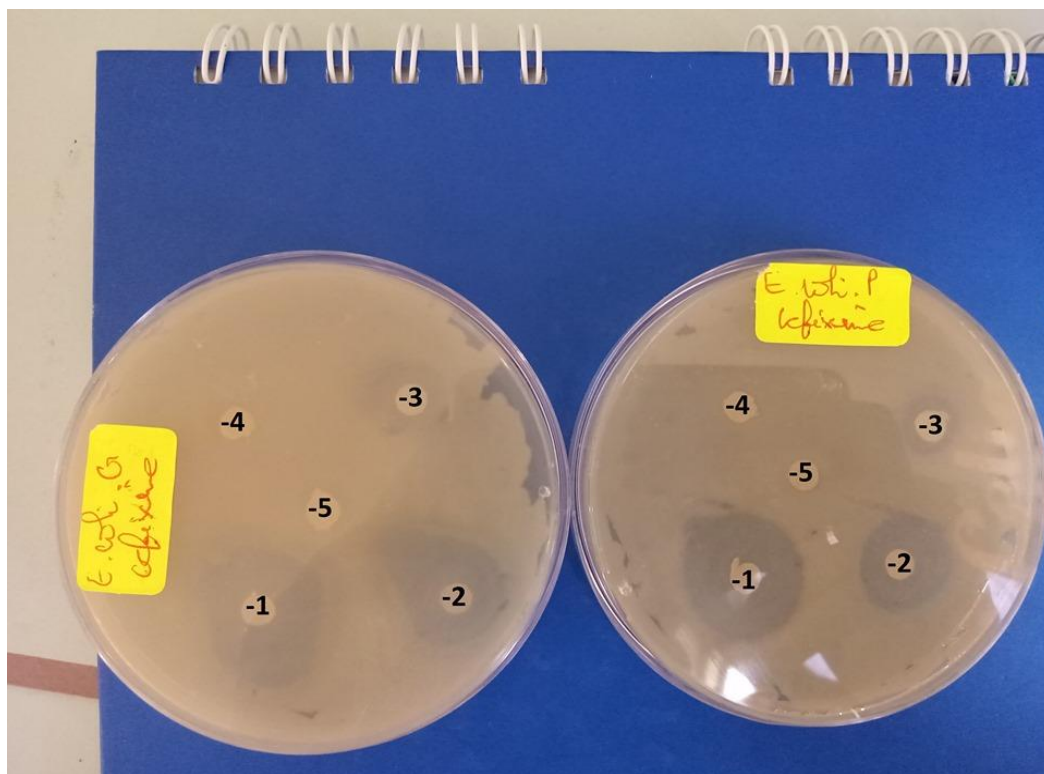


Figure N°18: Sensibilité de *S. aureus* au Céfixime

2.2.2. Sensibilité d'*E. coli* au CéfiximeFigure 19: Histogramme indiquant La sensibilité d'*E. coli* au Céfixime.Figure N°20: Sensibilité d'*E. coli* au Céfixime.

2.2.3. Sensibilité de *P. aeruginosa* au céfixime

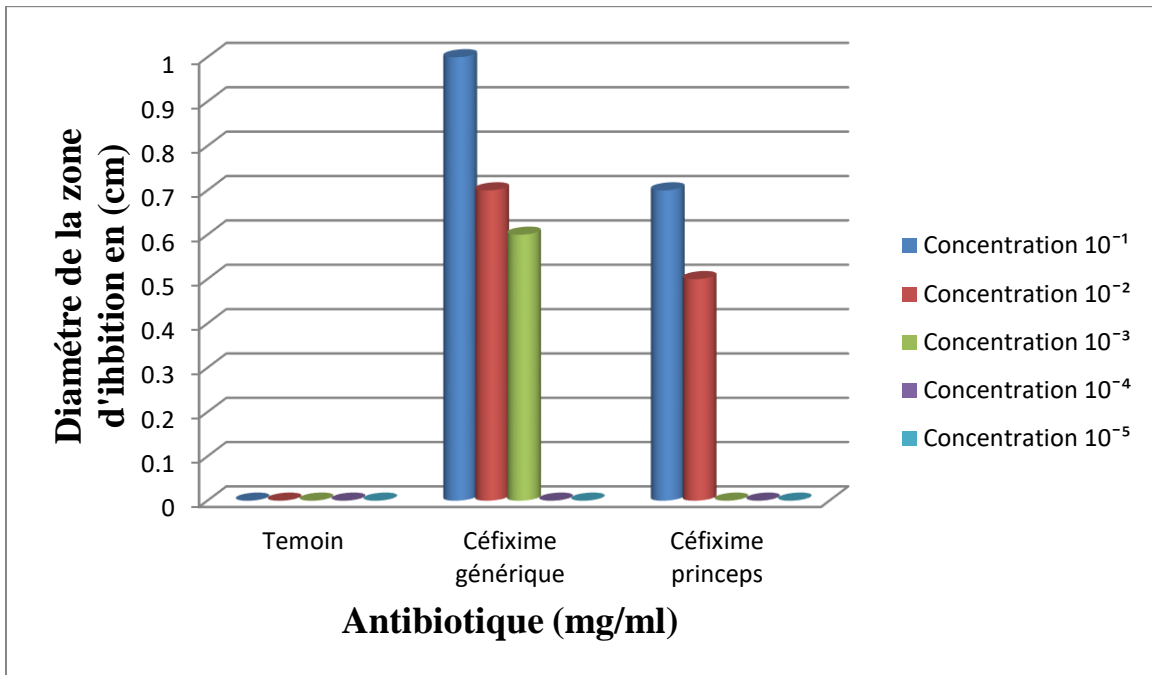


Figure N°21: Histogramme indiquant La sensibilité de *P. aeruginosa* au Céfixime

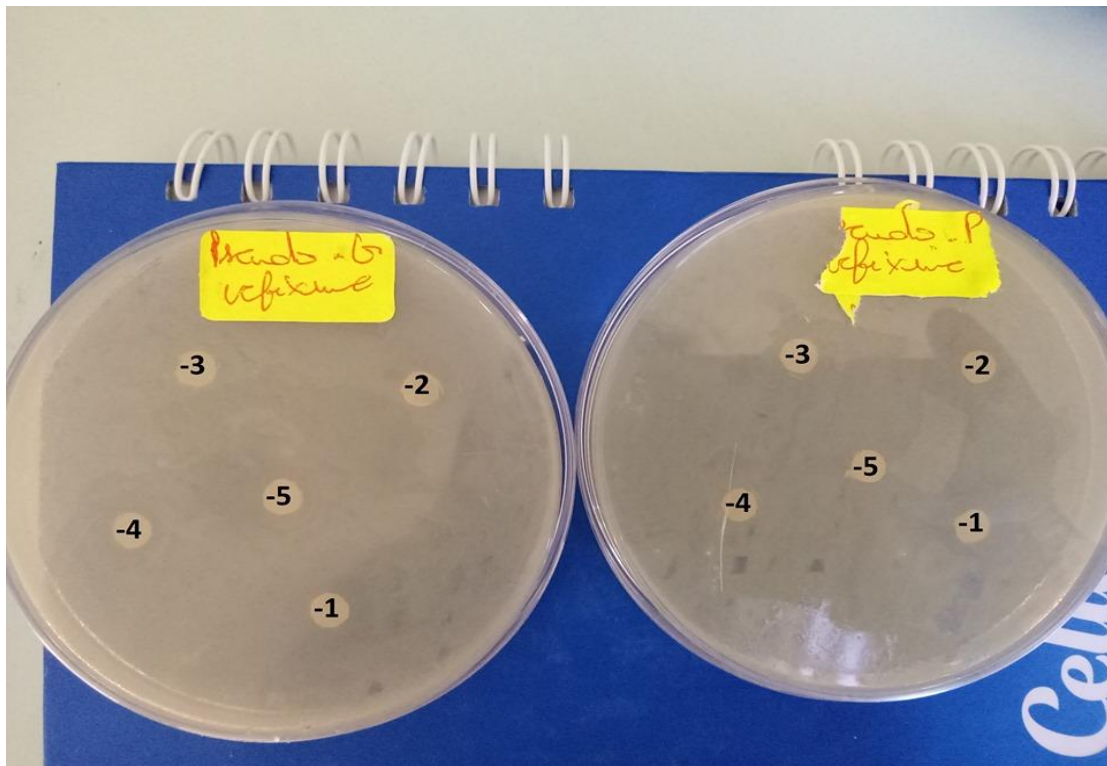


Figure N°22 : Sensibilité de *P. aeruginosa* au Céfixime

### Sensibilité au Céfixime

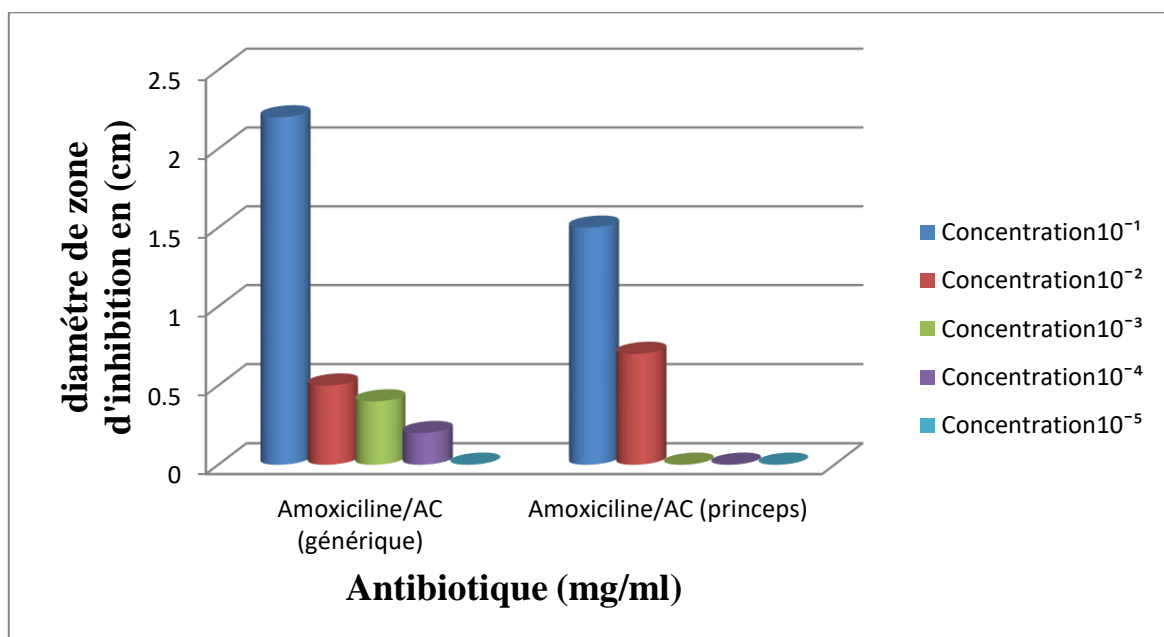
L'antibiogramme des trois souches bactériennes (*S. aureus*, *E. coli* et *P. aeruginosa*) testées pour la sensibilité aux antibiotiques Céfixime (générique et princeps) pour différentes concentrations ( $10^{-1}, 10^{-2}, 10^{-3}, 10^{-4}, 10^{-5}$ ) mg/ml, a montré que les trois souches bactériennes étaient sensibles aux Céfixime.

Le diamètre de la zone d'inhibition du Céfixime générique est supérieur à celui de princeps pour les trois souches bactériennes testées à différentes concentrations (à la concentration de  $10^{-1}$  mg/ml).

Le diamètre de la zone d'inhibition était de (1.1) cm pour Céfixime générique et (0.9) cm pour son princeps concernant *S. aureus*. Alors que le diamètre était de (1.3) cm pour le céfixime générique et de (1.1) cm pour le princeps pour *E. coli*. Le diamètre était (1.0) cm pour le générique et de (0.7) pour le princeps concernant *P. aeruginosa*.

- La CMI pour *S. aureus* était  $10^{-2}$  (mg/ml) pour le princeps ( $\varnothing=0.5$ cm) et  $10^{-3}$  mg/ml pour le générique ( $\varnothing=0.4$ cm).
- La CMI pour *E. coli* était  $10^{-3}$  (mg/ml) pour le princeps ( $\varnothing=0.4$  cm), et  $10^{-4}$  (mg/ml) pour le générique ( $\varnothing=0.5$ cm).
- La CMI pour *P. aeruginosa* était ( $10^{-2}$  mg/ml) pour le princeps ( $\varnothing=0,5$ cm), et a  $10^{-3}$  mg/ml concernant le générique ( $\varnothing= 0.6$ cm).

#### 2.2.4. Sensibilité de *S. aureus* a l'amoxiciline + l'acide calvunalique



**Figure N°23:** Histogramme indiquant la sensibilité de *S. aureus* a l'amoxiciline + l'acide calvunalique



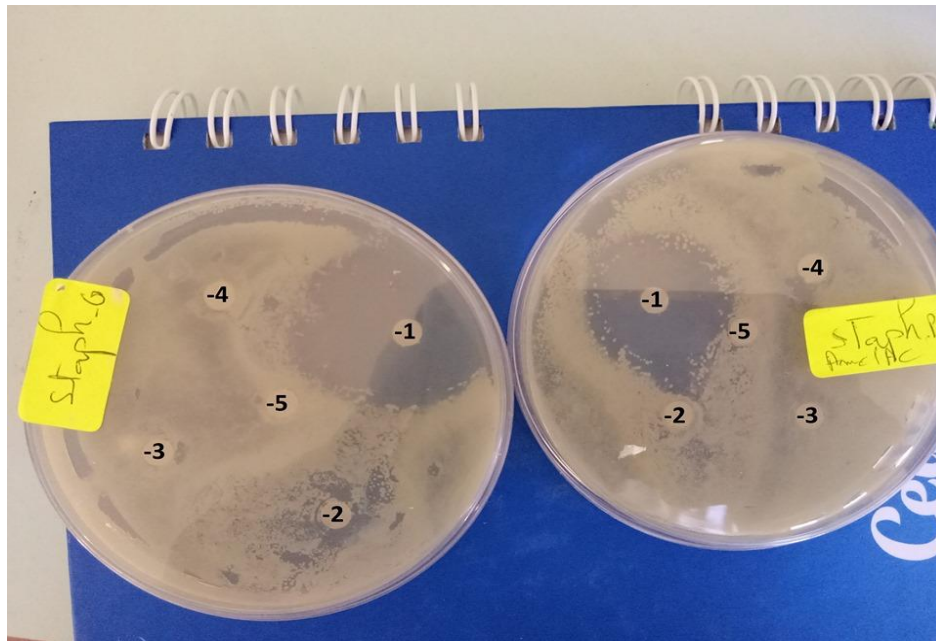


Figure N°24 : Sensibilité de *S. aureus* à l'Amoxiciline + l'acide calvunalique

2.2.5. Sensibilité d'*E. Coli* à l'amoxiciline + l'acide calvunalique

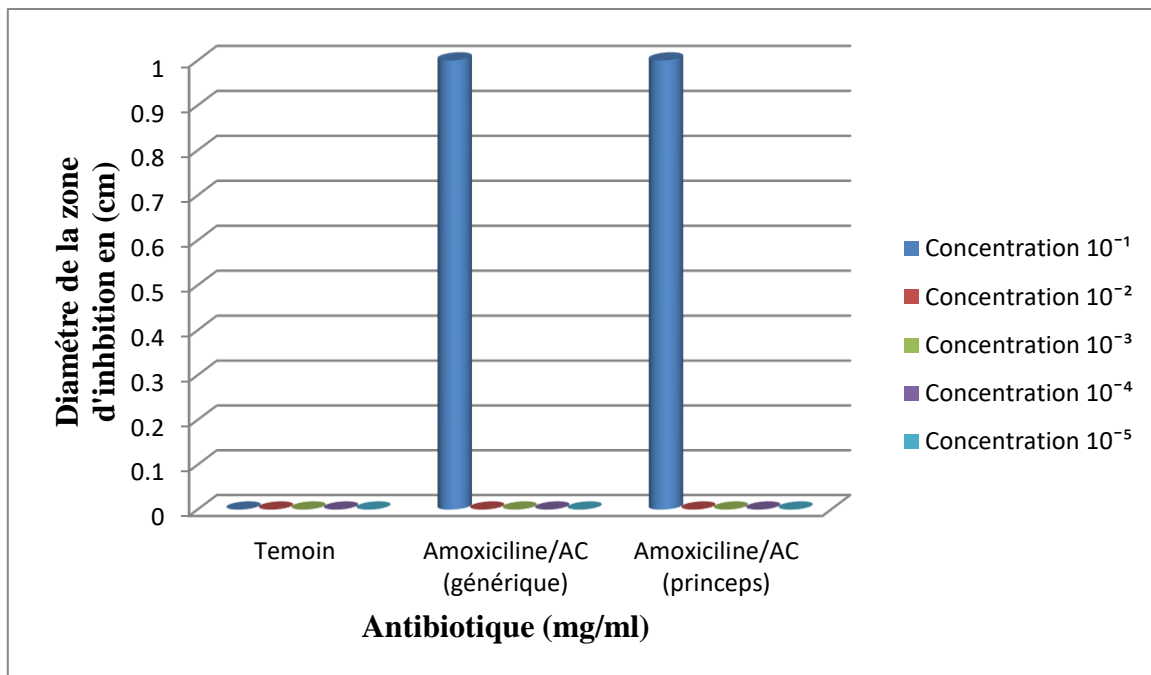


Figure N°25: Histogramme indiquant La sensibilité d'*E. coli* à l'Amoxiciline + l'acide calvunalique



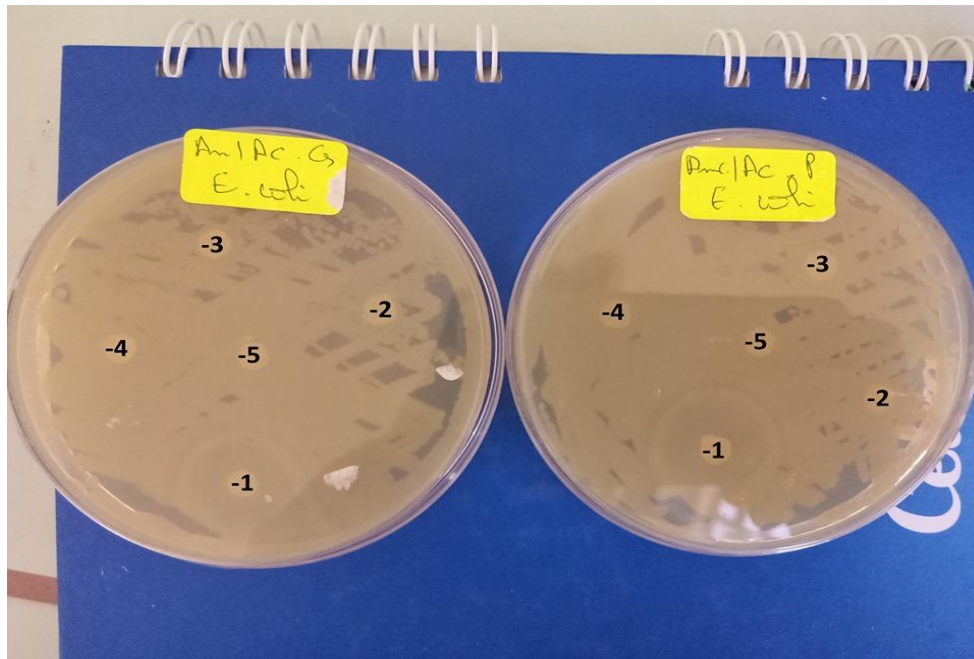


Figure N°26: sensibilité d'*E. coli* à l'Amoxiciline + l'acide calvunaliq.

2.2.6. Sensibilité de *P. aeruginosa* a l'amoxiciline + l'acide calvunaliq

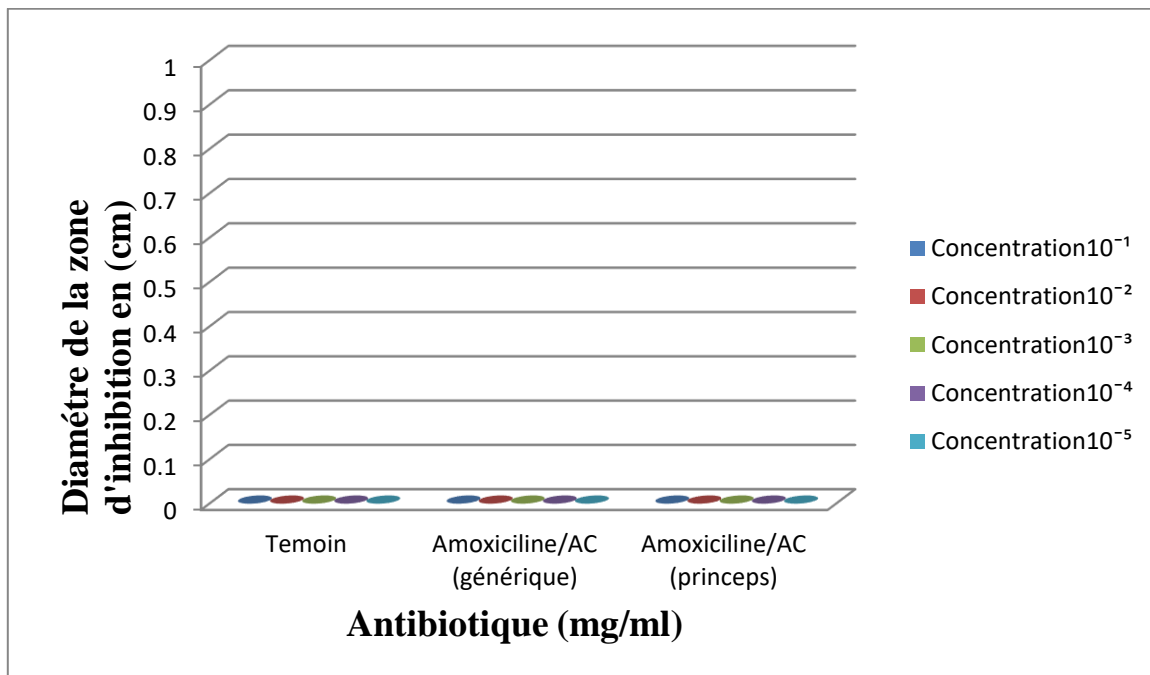


Figure N°27: Histogramme indiquant La résistance de *P. aeruginosa* à l'Amoxiciline + l'acide calvunaliq



**Figure N°28:** Résistance de *P.aeruginosa* à l'Amoxiciline + l'acide calvunaliq

### ➤ La résistance à l'Amoxiciline + l'acide calvunaliq

La résistance à l'Amoxiciline + l'acide calvunaliq est variée considérablement selon les différentes espèces testées :

L'amoxiciline / acide calvunaliq « générique et princeps » a une efficacité sur la souche de *S.aureus* à différentes concentrations ( $10^{-1}, 10^{-2}, 10^{-3}, 10^{-4}, 10^{-5}$ ) mg/ml.

Le diamètre de la zone d'inhibition est de ( $\varnothing=0.2\text{cm}$ ) pour une concentration de ( $10^{-4}$ ) pour le générique et est de ( $\varnothing= 0.7 \text{ cm}$ ) pour une concentration de ( $10^{-2}$ ) concernant le princeps.

Le générique a une forte efficacité par rapport au princeps, à concentration ( $10^{-1}$ ) mg/l le diamètre de la zone d'inhibition est de ( $\varnothing= 2.2\text{cm}$ ) pour le générique, et est de ( $\varnothing=1.5 \text{ cm}$ ) pour le princeps.

*E.coli* a une résistance importante envers l'amoxiciline/acide calvunaliq, la seule concentration ( $10^{-1}\text{mg/ml}$ ) qui représente une certaine sensibilité, le diamètre de la zone d'inhibition est de ( $\varnothing= 1\text{cm}$ ) pour le générique ainsi que pour le princeps, donc on a remarqué une résistance similaire entre le générique et le princeps.

*P. aeruginosa* testées présentent une forte résistance à l'amoxiciline + l'acide clavulanique, que ce soit envers le générique ou le princeps.

*P. aeruginosa* est naturellement résistante à de nombreux antibiotiques car elle sécrète une céphalosporinase qui provoque l'inactivation des  $\beta$ -lactamines. Elle est dotée aussi de très nombreux mécanismes de résistance (qui peuvent être associés) comme l'imperméabilité par déficits en porines ou par mutation du LPS.

- La CMI pour *S. aureus* est de ( $10^{-2}$  mg/ml) pour le princeps ( $\varnothing=0.7$ cm), et est de ( $10^{-4}$  mg/ml) pour le générique ( $\varnothing=0.2$ cm).
- La CMI pour *E. coli* est identique pour le générique ainsi que pour le princeps ( $10^{-1}$  mg/ml).
- L'inhibition de la croissance de *P. aeruginosa* par l'amoxiciline/ acide clavulanique « princeps et générique » est nulle ( $\varnothing=0$ cm).

### 2.2.7. Sensibilité de *S. aureus* à la Doxycycline

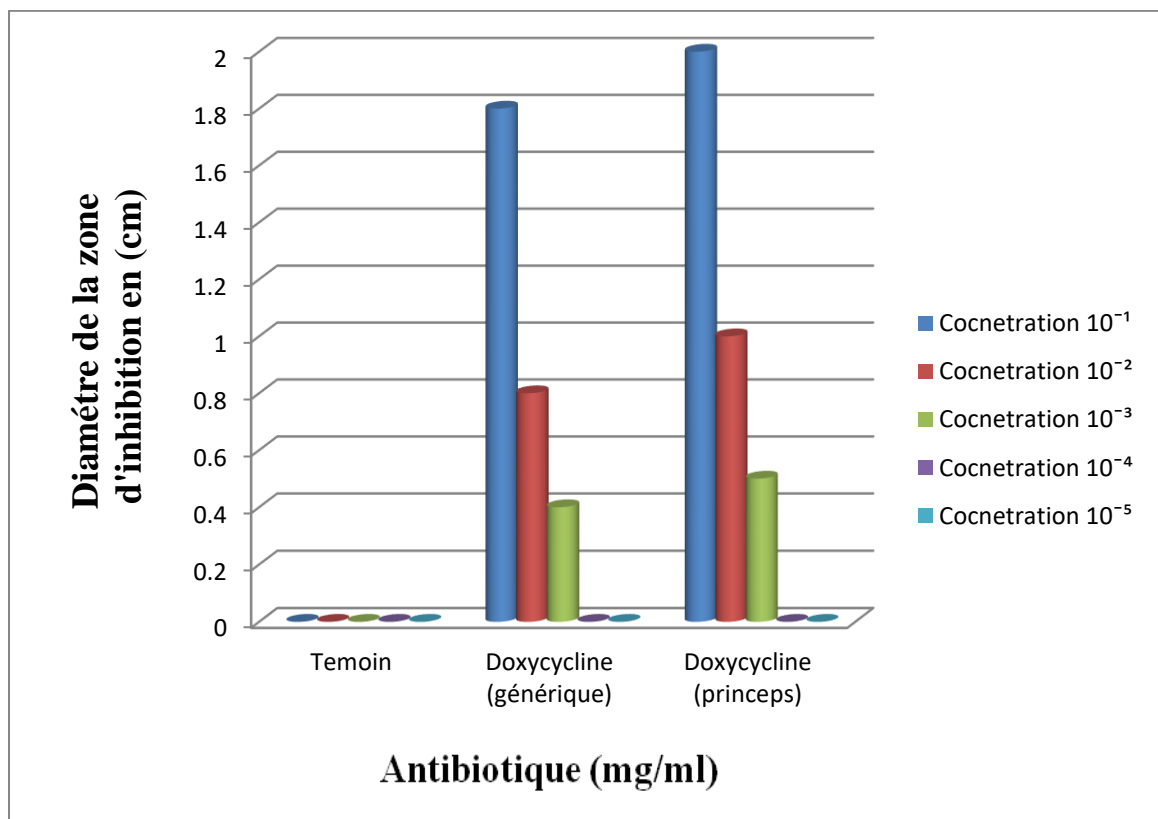


Figure N°29: Histogramme indiquant La sensibilité de *S. aureus* à la Doxycycline

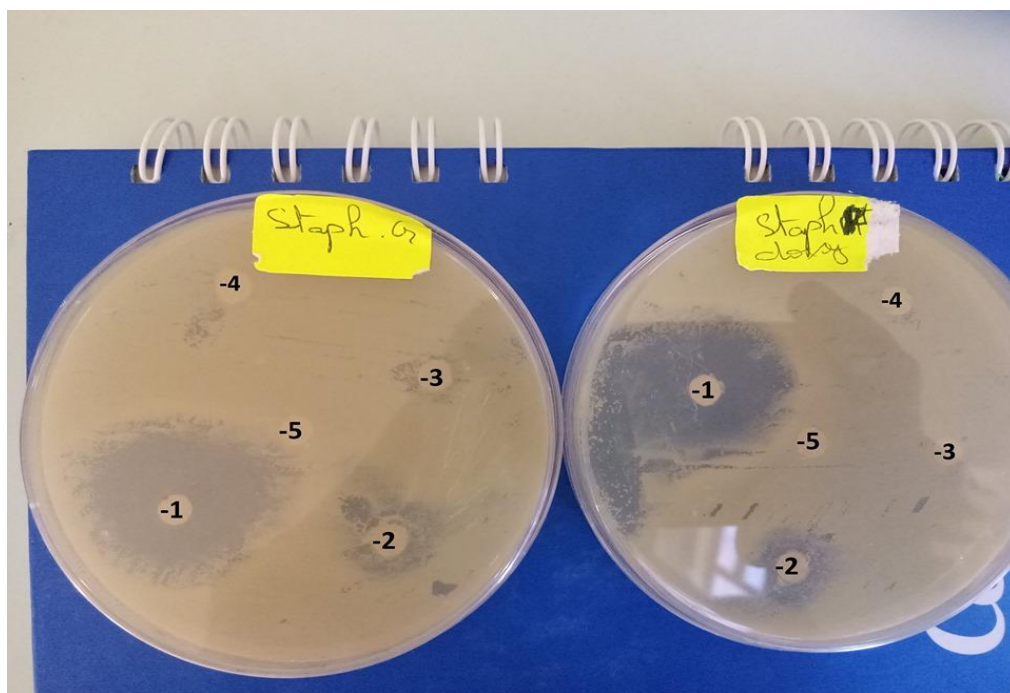


Figure N°30: Sensibilité de *S. aureus* à la Doxycycline.

### 2.2.8. Sensibilité d'*E. coli* a la Doxycycline

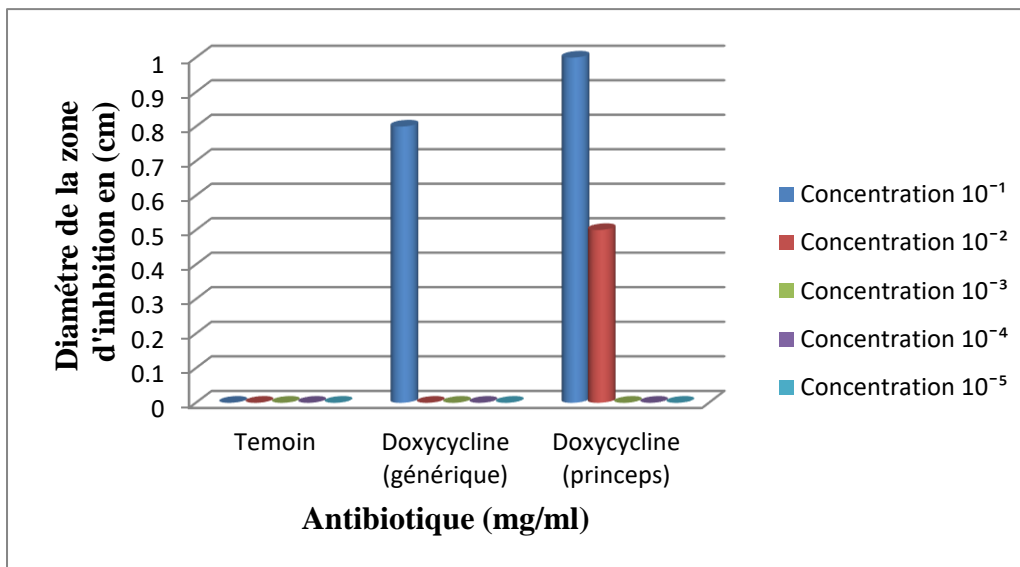


Figure N°31: Histogramme indiquant La sensibilité de *S. aureus* à la Doxycycline

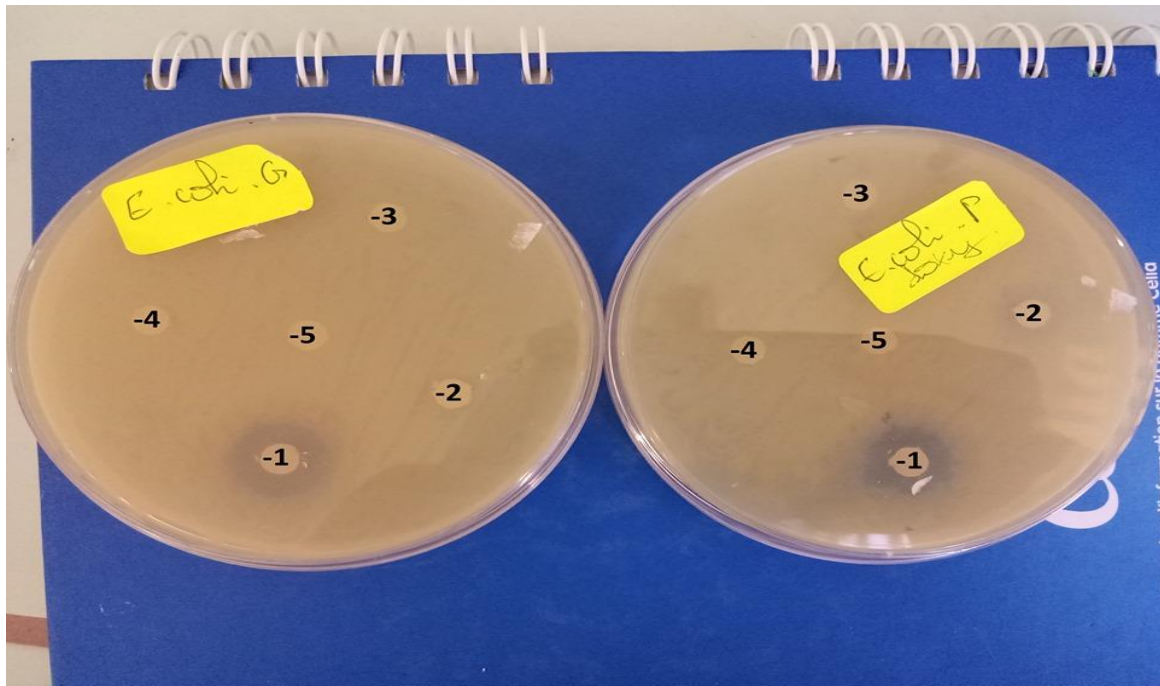


Figure N°32: Sensibilité d'*E. coli* à la Doxycycline.

2.2.9. Sensibilité de *P. aeruginosa* a la Doxycycline

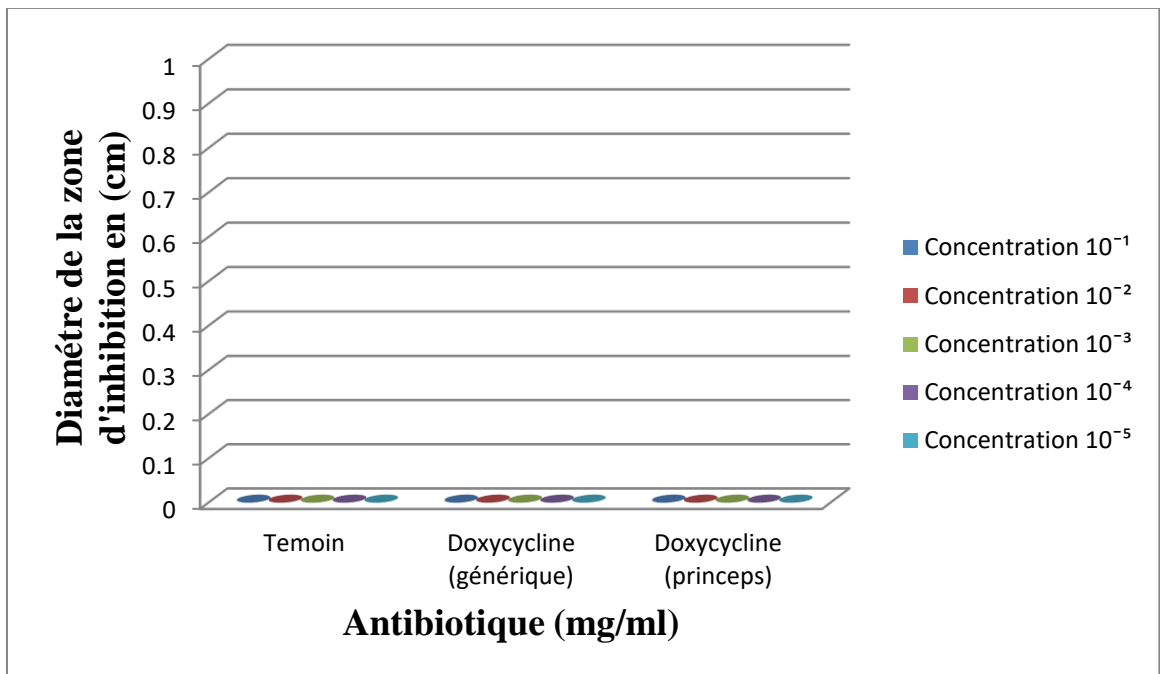
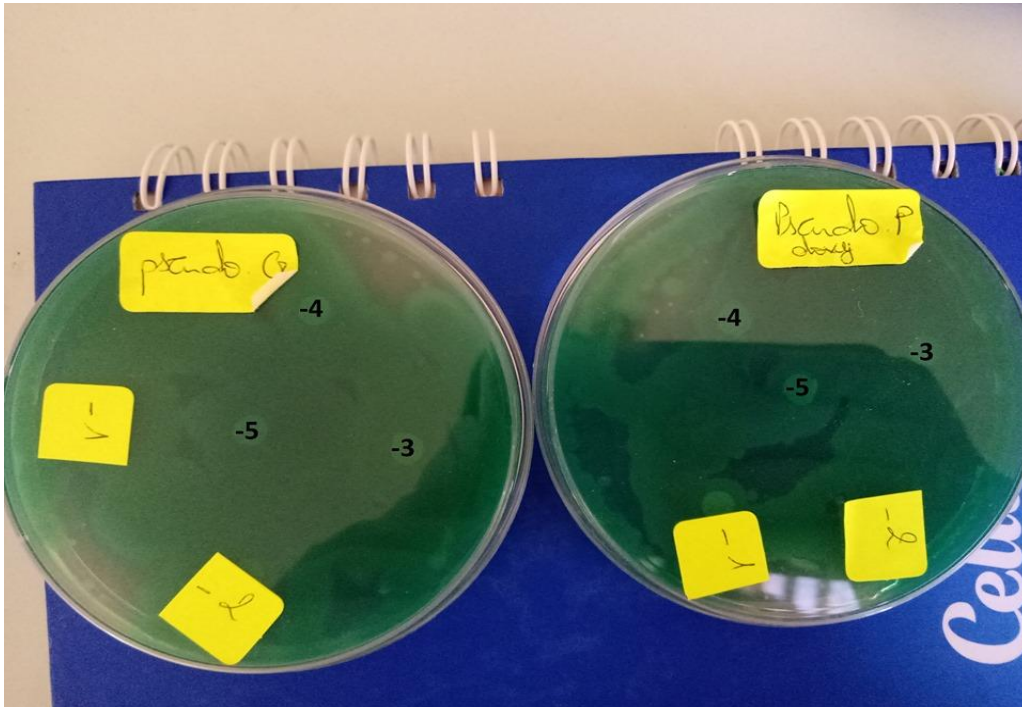


Figure 33: Histogramme indiquant la résistance de *P. aeruginosa* à la Doxycycline





**Figure N°34:** la résistance de *P. aeruginosa* à la Doxycycline

### ➤ Résistance a la Doxycycline

*S. aureus* et *E. coli* sont sensibles aux Doxycycline (générique et princeps). Pour la souche *S. aureus*, le diamètre de la zone d'inhibition était de ( $\varnothing=0.4\text{cm}$ ) pour une concentration de ( $10^{-3}\text{mg/ml}$ ) (Doxycycline générique) et est de ( $\varnothing=0.5\text{cm}$ ) pour une concentration de ( $10^{-3}\text{mg/ml}$ ) (Doxycycline princeps).

*E. coli* présentait une forte résistance au Doxycycline par rapport aux *S. aureus*. Cela a été démontré par l'obtention des diamètres des zones d'inhibition ; ( $\varnothing= 0.8\text{cm}$ ) pour une concentration de ( $10^{-1}\text{mg/ml}$ ) du générique et ( $\varnothing= 0.5\text{cm}$ ) pour une concentration de  $10^{-2}\text{mg/ml}$  de princeps.

Pour les deux souches testées, *S. aureus* et *E. coli*, le princeps Doxycycline était plus efficace que son générique.

*P. aeruginosa* était naturellement résistant à de nombreux antibiotiques car elle sécrétait une céphalosporinase qui provoquait l'inactivation des  $\beta$ -lactamines. Elle présentait de très nombreux mécanismes de résistance qui peuvent être associés comme l'imperméabilité par déficits en porines ou par mutation du LPS.

- CMI contre *S. aureus* était a ( $10^{-3}\text{mg/ml}$ ) de Doxycycline, ( $\varnothing=0.5\text{cm}$ ) pour le princeps et de ( $\varnothing=0.4\text{cm}$ ) pour le générique.

- CMI contre *E. coli* était à  $10^{-2}$ mg/ml ( $\varnothing=0.5$ cm) de princeps, et à  $10^{-1}$ mg/ml ( $\varnothing=0.8$ cm) pour le générique.
- CMI contre *P. aeruginosa* était de ( $\varnothing=0$ cm) pour les deux produits.

**2.2.10. Sensibilité de *S. aureus* au Spiramycine**

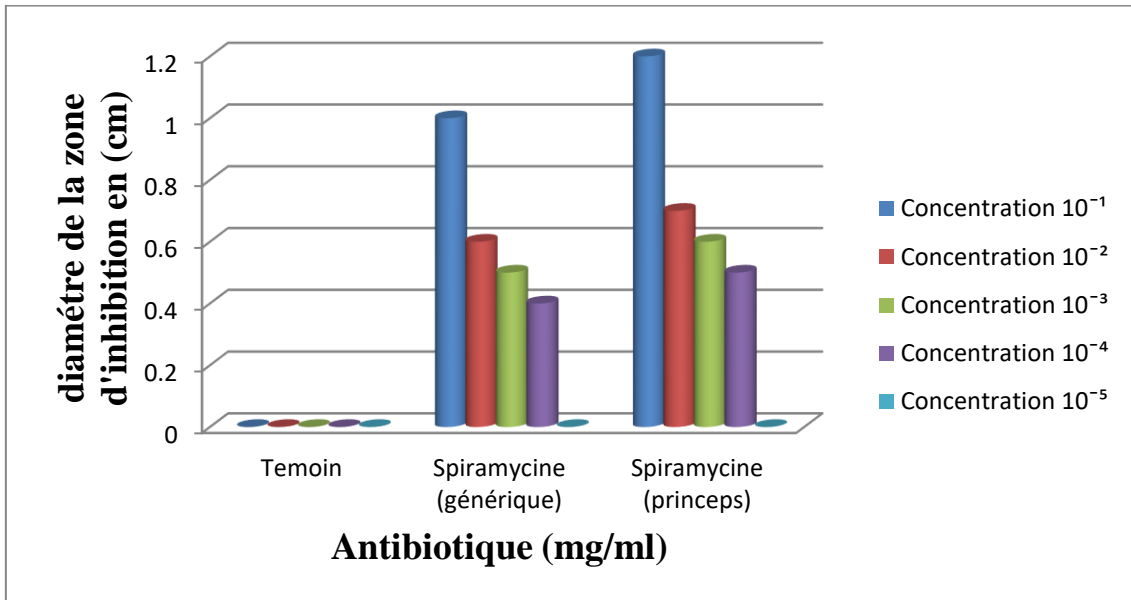


Figure N°35: Histogramme indiquant La sensibilité de *S. aureus* au Spiramycine

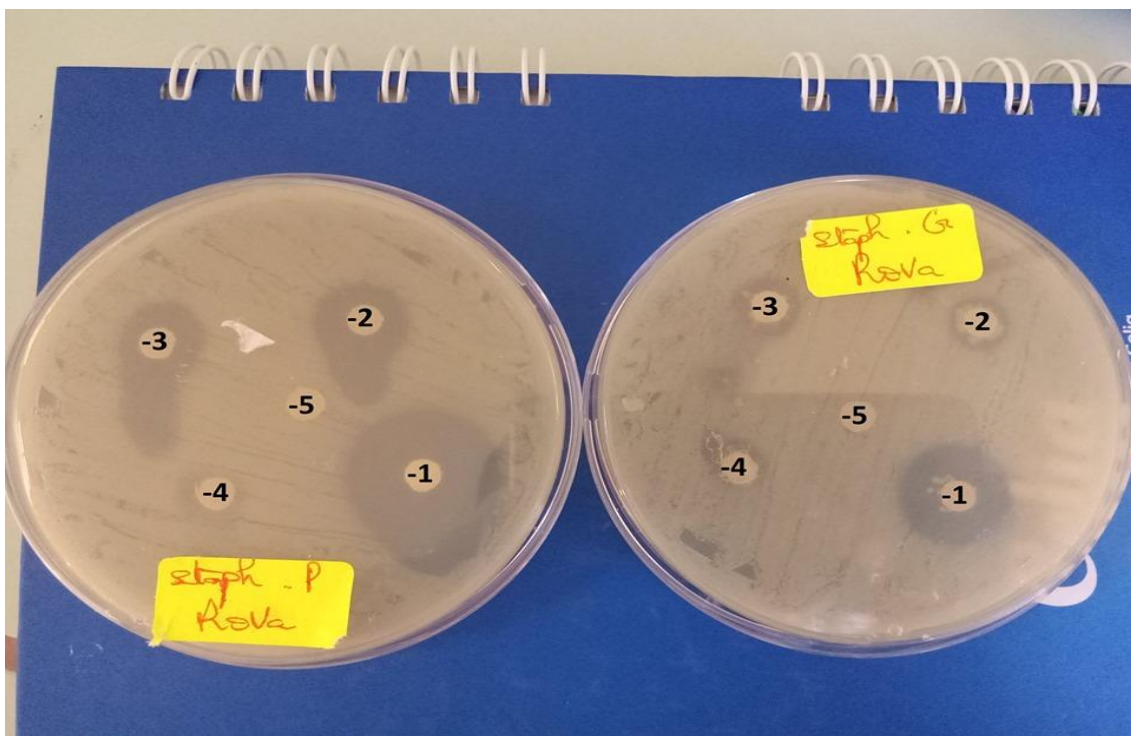


Figure N°36: la sensibilité de *S. aureus* au Spiramycine

2.2.11. Sensibilité d'*E. coli* au Spiramycine

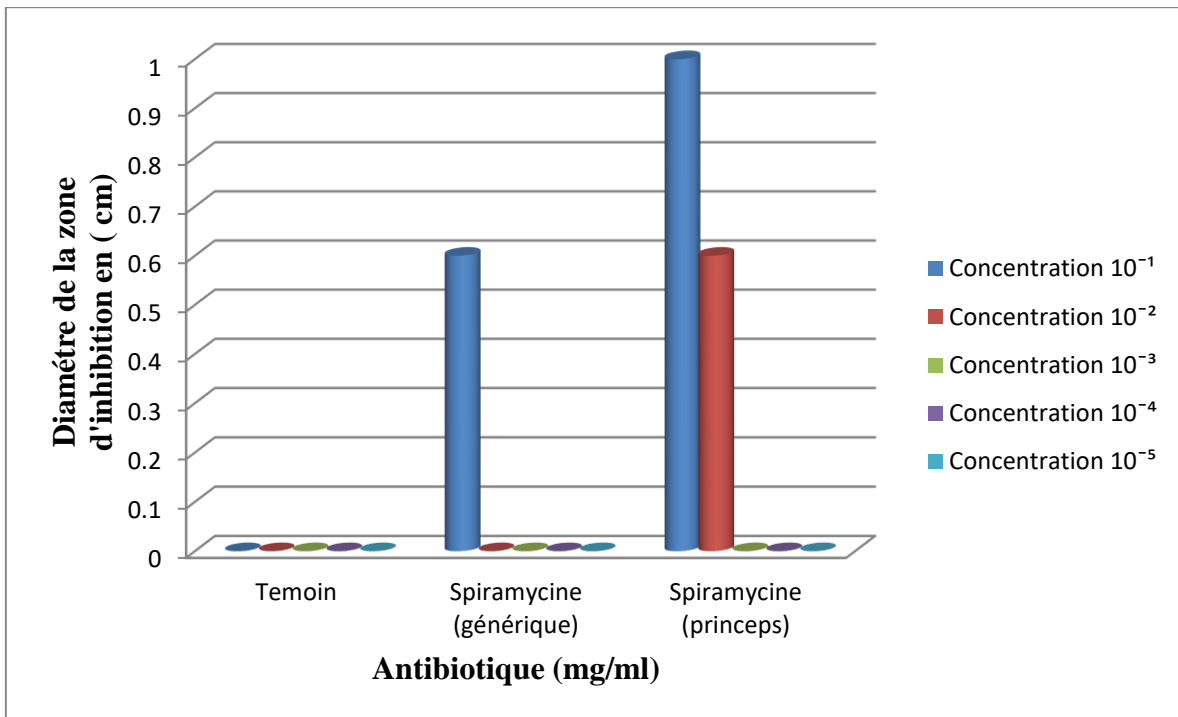


Figure N°37: Histogramme indiquant La sensibilité d'*E. coli* au Spiramycine

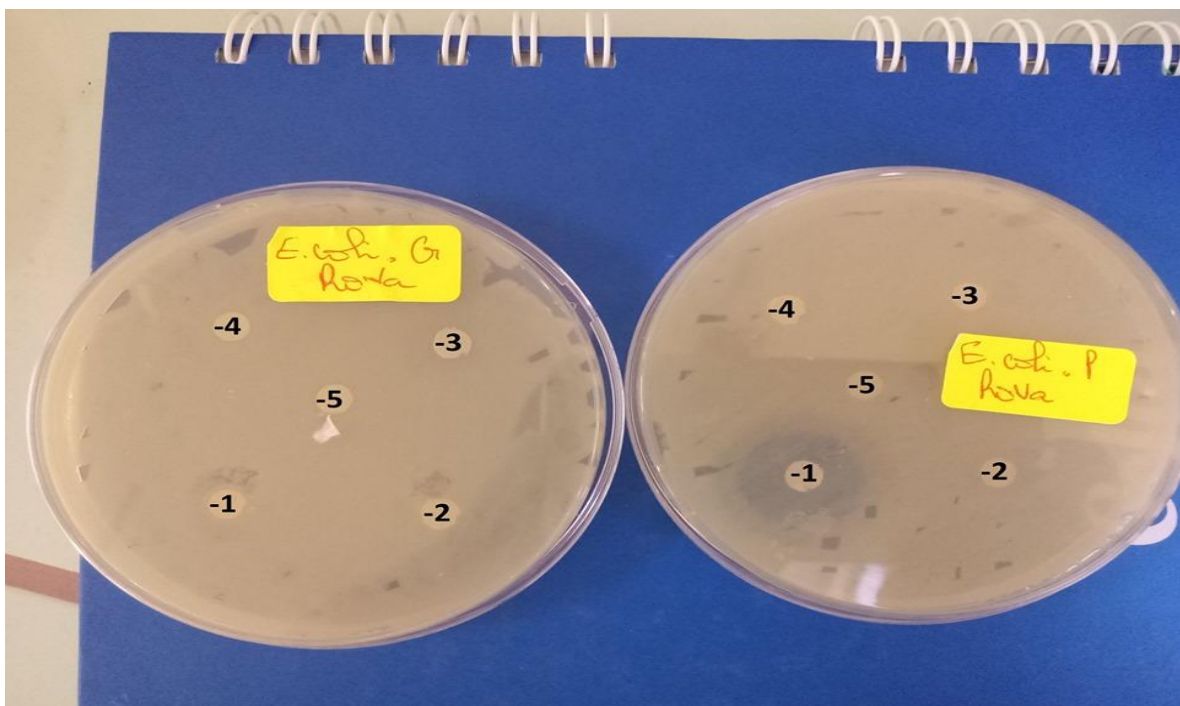


Figure N°38: Sensibilité d'*E. coli* au Spiramycine



### 2.2.12. Sensibilité de *P. aeruginosa* au Spiramycine

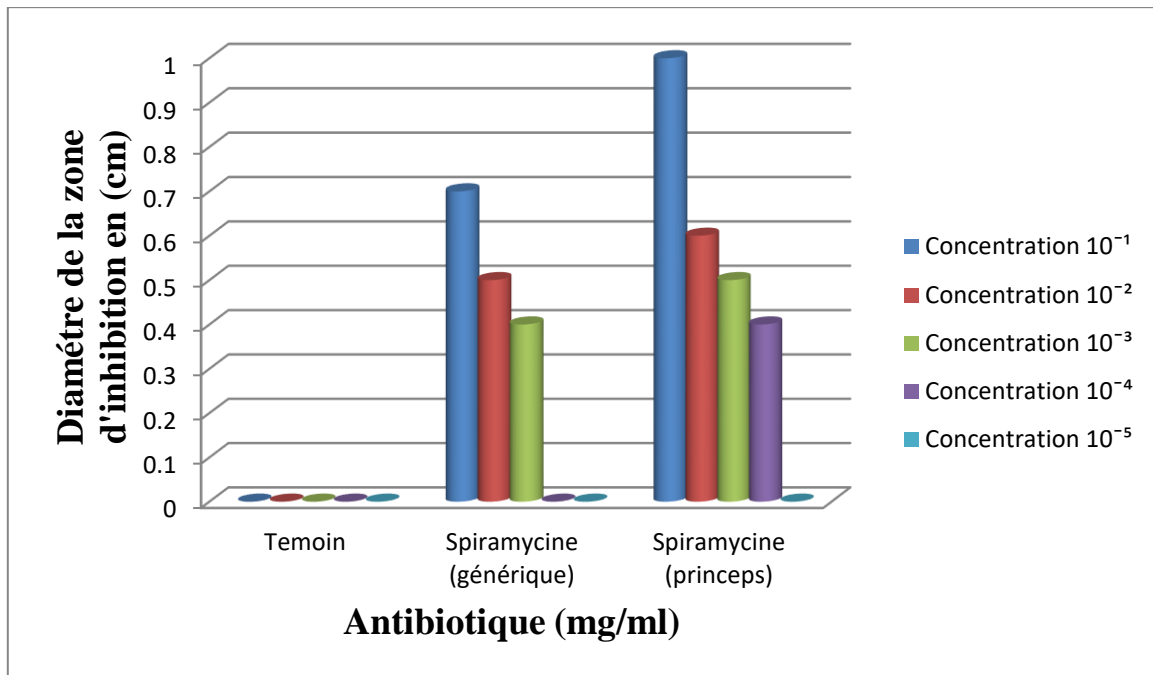


Figure N°39: Histogramme indiquant La résistance de *P. aeruginosa* au Spiramycine

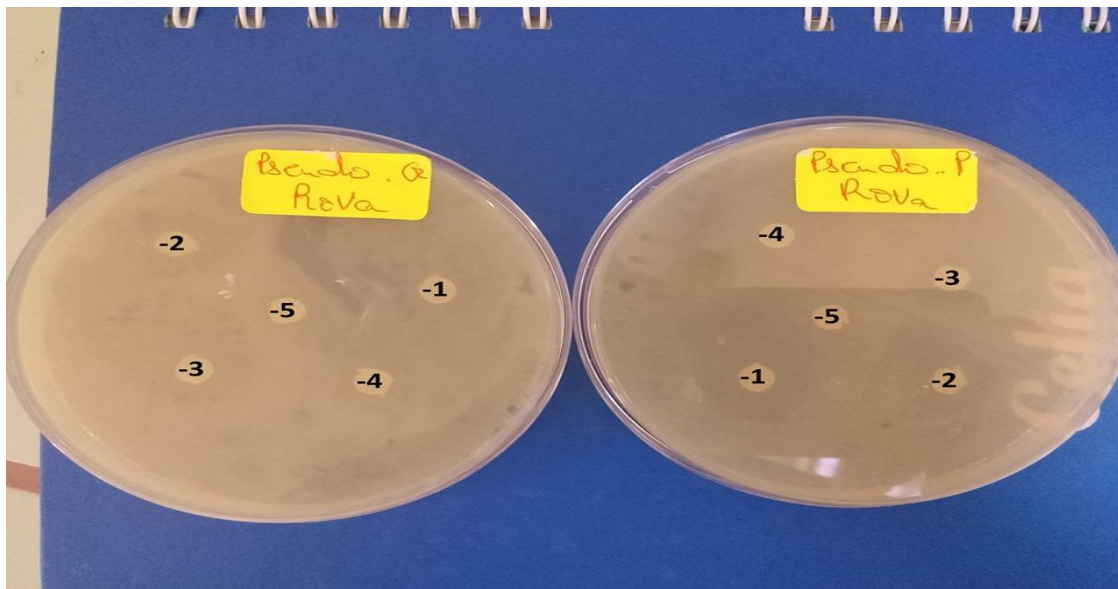


Figure N° 40: Résistance de *P. aeruginosa* au Spiramycine.

#### ➤ Résistance aux Spiramycine

La sensibilité des 03 souches étudiées (*S. aureus*, *E. coli* et *P. aeruginosa*) au Spiramycine (générique et princeps) était d'une efficacité variable à différentes concentrations (10<sup>-1</sup>, 10<sup>-2</sup>, 10<sup>-3</sup>, 10<sup>-4</sup>, 10<sup>-5</sup> mg/ml). Il a été constaté que pour *S. aureus* le diamètre

de la zone d'inhibition était de ( $\varnothing = 0.4\text{cm}$ ) concernant le générique à une concentration de ( $10^{-4}\text{mg/ml}$ ) était de ( $\varnothing=0.5\text{ cm}$ ) pour Spiramycine princeps à ( $10^{-4}\text{ mg/ml}$ ).

Pour *E. coli* Le diamètre de la zone d'inhibition était de ( $\varnothing=0.6\text{cm}$ ) à ( $10^{-1}\text{mg/ml}$ ). C'était la seule concentration qui présentait une sensibilité au Spiramycine générique. Le diamètre était de ( $\varnothing= 0.6\text{ cm}$ ) pour Spiramycine princeps à ( $10^{-2}\text{ mg/ml}$ ).

Pour *P. aeruginosa* le diamètre de la zone d'inhibition était de ( $\varnothing=0.4\text{ cm}$ ) pour le générique à ( $10^{-3}\text{ mg/ml}$ ) et de ( $\varnothing=0.4\text{ cm}$ ) à une ( $10^{-4}$ ) pour son princeps .

Spiramycine a une efficacité importante contre *S. aureus* et *P. aeruginosa* mais il s'est apparait faible contre *E. coli*.

Le diamètre de la zone d'inhibition de Spiramycine princeps était supérieur à celui de son générique pour les 03souches bactériennes testées à différentes concentrations.

- CMI contre *S. aureus* était de ( $10^{-4}\text{mg/ml}$ ) pour le princeps (un diamètre de ( $\varnothing= 0.5\text{ cm}$ ) et ( $10^{-4}\text{mg/ml}$ ) pour le générique ( $\varnothing=0.4\text{cm}$ ).
- CMI contre *E. coli* était de ( $10^{-2}\text{mg/ml}$ ) pour le princeps ( $\varnothing=0.6\text{cm}$ ) et de ( $10^{-1}\text{mg/ml}$ ) pour le générique ( $\varnothing=0.6\text{cm}$ ).
- CMI contre *P. aeruginosa* était de ( $10^{-4}\text{ mg/ml}$ ) pour le princeps ( $\varnothing=0.4\text{ cm}$ ) et de ( $10^{-3}\text{ mg/ml}$ ) pour son générique ( $\varnothing=0.4\text{cm}$ ).

### 2.2.13. Sensibilité de *S. aureus* au Clarythromycine

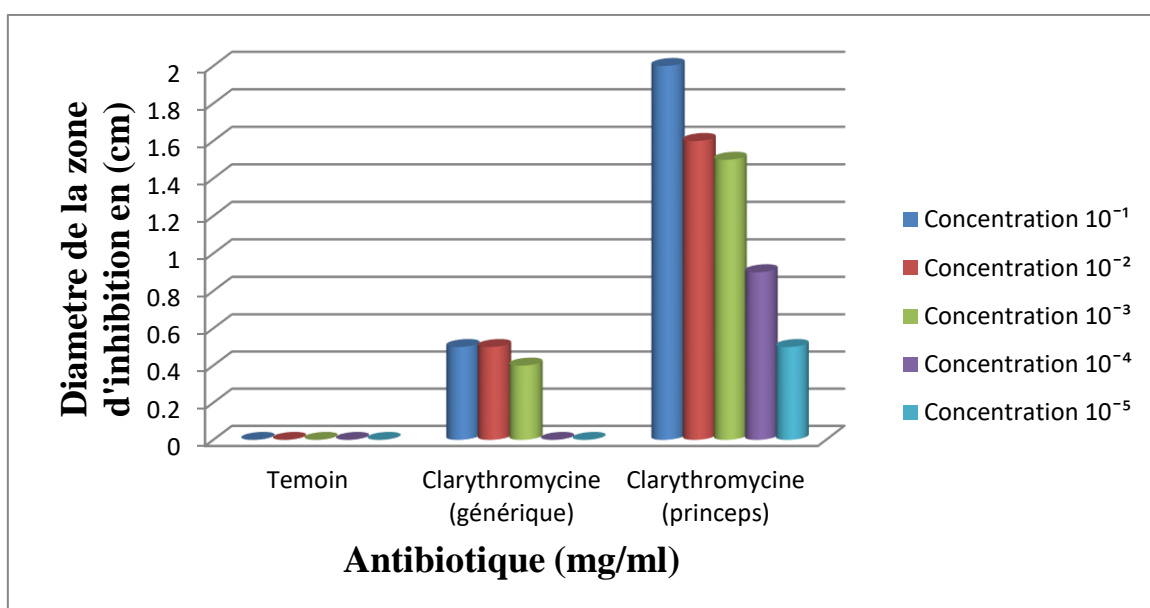


Figure N°41: Histogramme indiquant La sensibilité de *S. aureus* au Clarythromycine

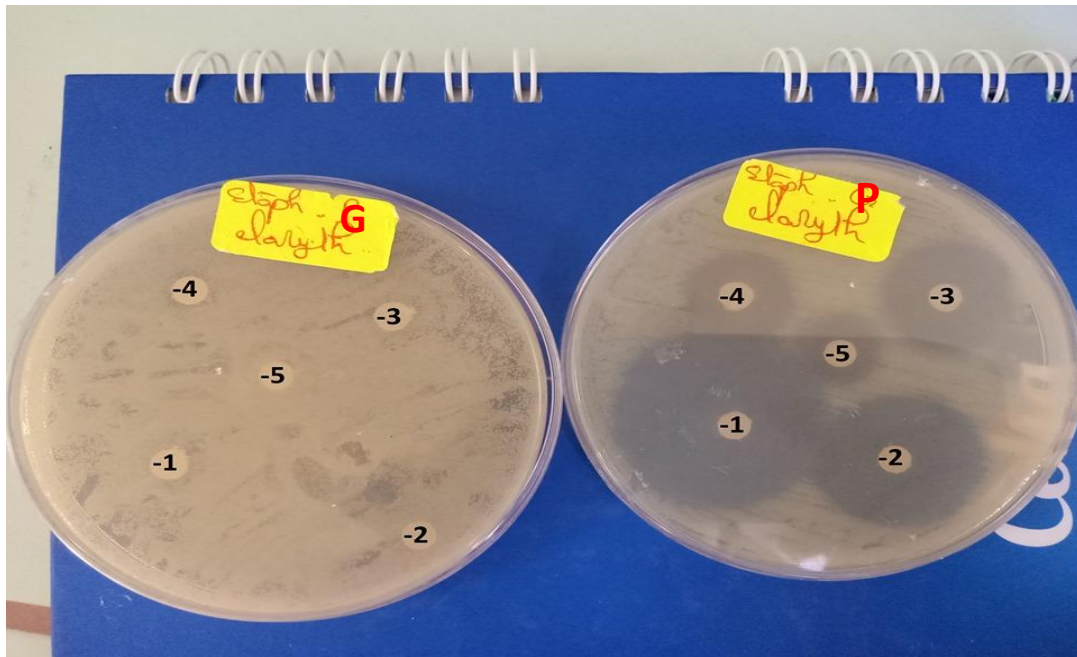


Figure N° 42: Sensibilité de *S. aureus* au Clarythromycine

2.2.14. Sensibilité d'*E. coli* au Clarythromycine

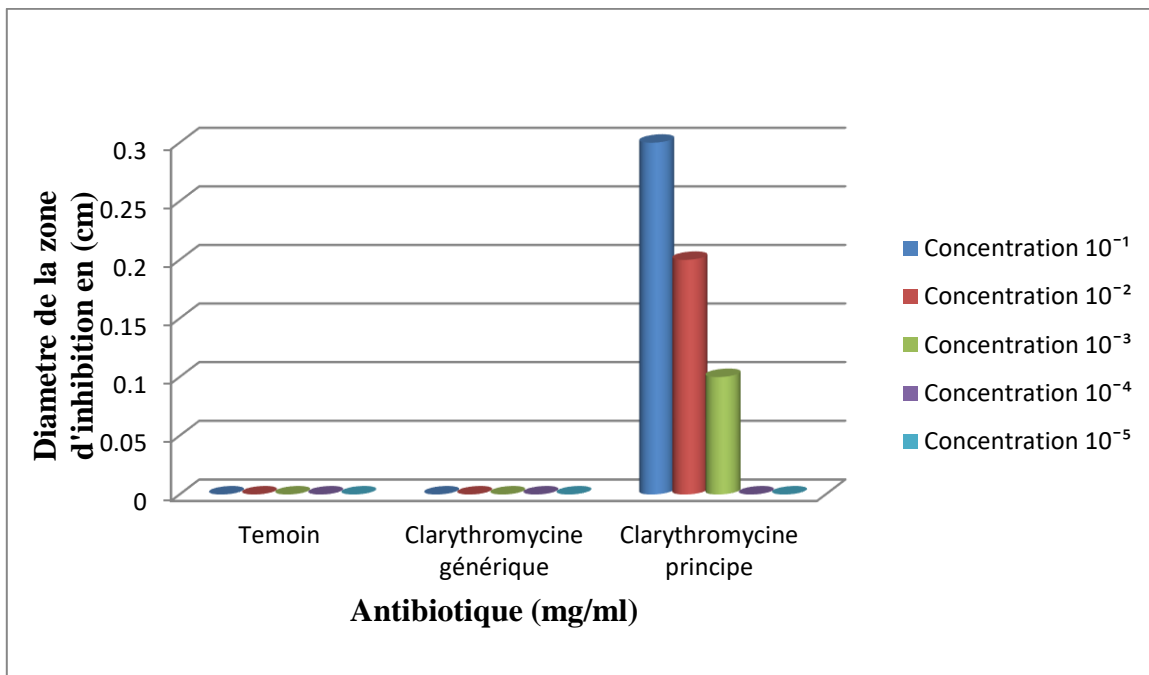


Figure N°43: Histogramme indiquant La sensibilité d'*E. coli* au Clarythromycine

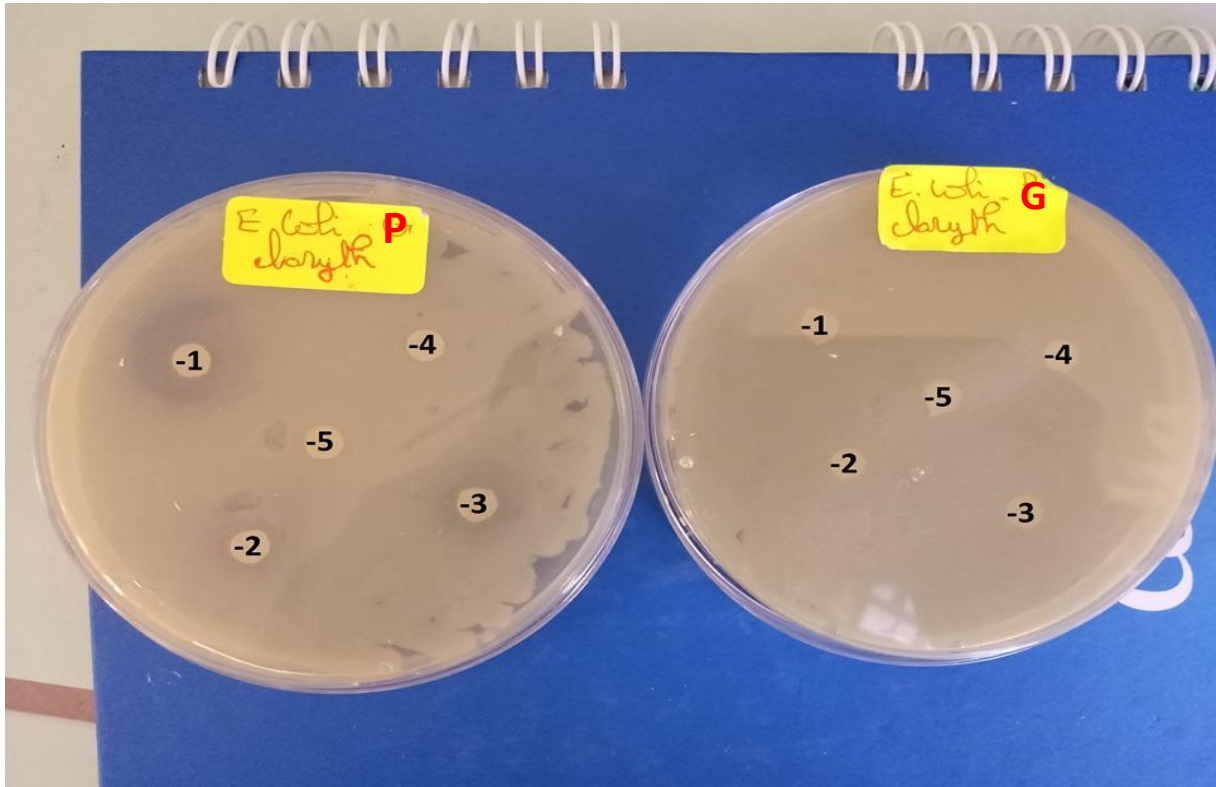


Figure N° 44: sensibilité d'E.coli au Clarythromycine

2.2.15. Résistance de P. aeruginosa au Clarythromycine

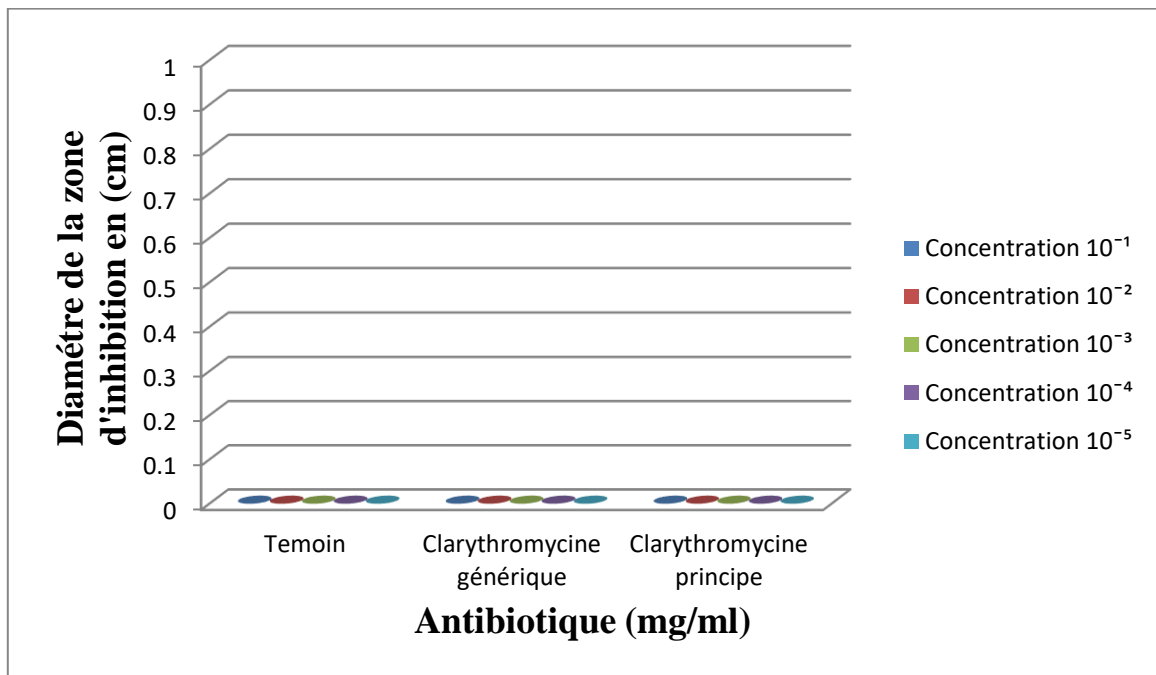
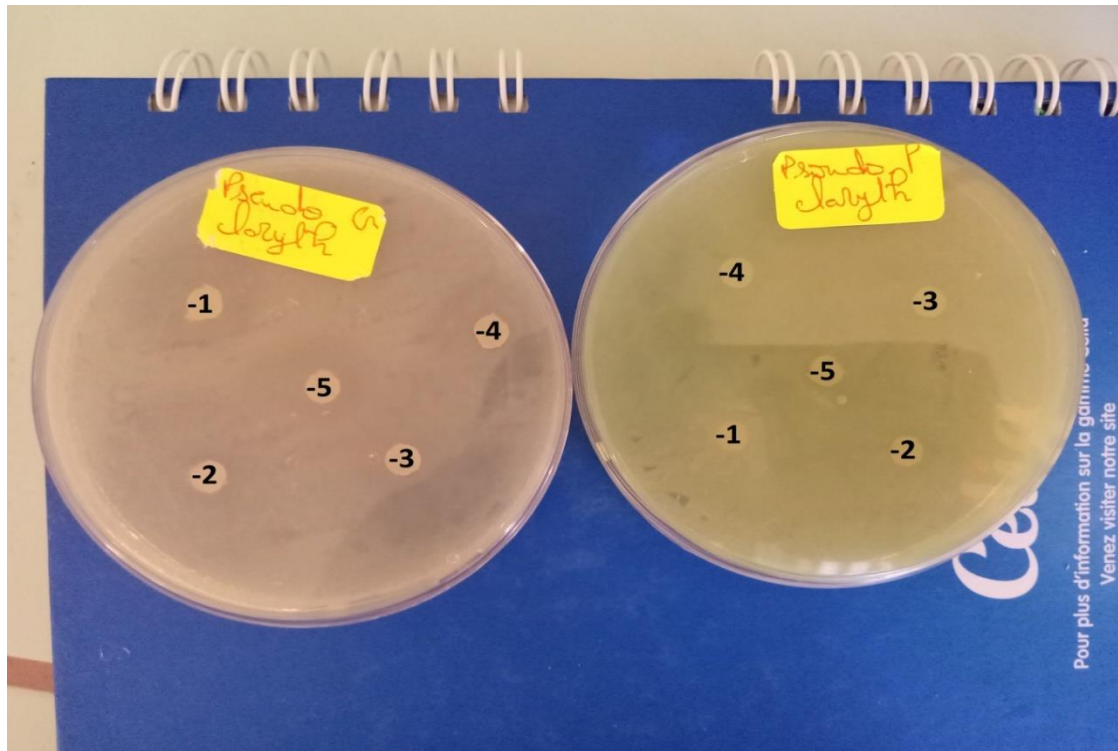


Figure N°45: Histogramme indiquant La résistance de P.aeruginosa au Clarythromycine



**Figure N° 46:** Résistance de *P. aeruginosa* au Clarythromycine

### ➤ Sensibilité au Clarythromycine

*E. coli* et *P. aeruginosa* ne présentent aucune sensibilité au Clarythromycine le générique, et une faible sensibilité pour la souche de *S. aureus*, par contre le Clarythromycine princeps à une forte efficacité contre *S. aureus*. et une faible efficacité contre *E. coli* et aucune efficacité contre *P. aeruginosa*.

Le diamètre de la zone d'inhibition de Clarythromycine princeps est supérieur à celui du générique, pour *S. aureus* à ( $10^{-1}$  mg/ml), Le diamètre de la zone d'inhibition du princeps est de ( $\varnothing = 2.0$  cm), et ( $\varnothing = 0.5$  cm) pour le générique.

Pour *E. coli*, ( $\varnothing = 0.3$  cm) Clarythromycine princeps. et ( $\varnothing = 0$  cm) Clarythromycine générique.

Pour *P. aeruginosa* la zone d'inhibition est nulle ( $\varnothing = 0$  cm) pour le princeps et le générique.

- La CMI pour *S. aureus* est de ( $10^{-3}$ ) pour le générique ( $\varnothing = 0.4$  cm), et est de ( $10^{-5}$ ) pour le princeps ( $\varnothing = 0.5$  cm).
- La CMI pour *E. coli* est de ( $10^{-1}$ ) pour le générique ( $\varnothing = 0.0$  cm), et est de ( $10^{-3}$ ) pour le princeps ( $\varnothing = 0.1$  cm).
- *P. aeruginosa* s'est avérée résistante contre la Clarythromycine.



2.2.16. Sensibilité de *S. aureus* à l’Azithromycine

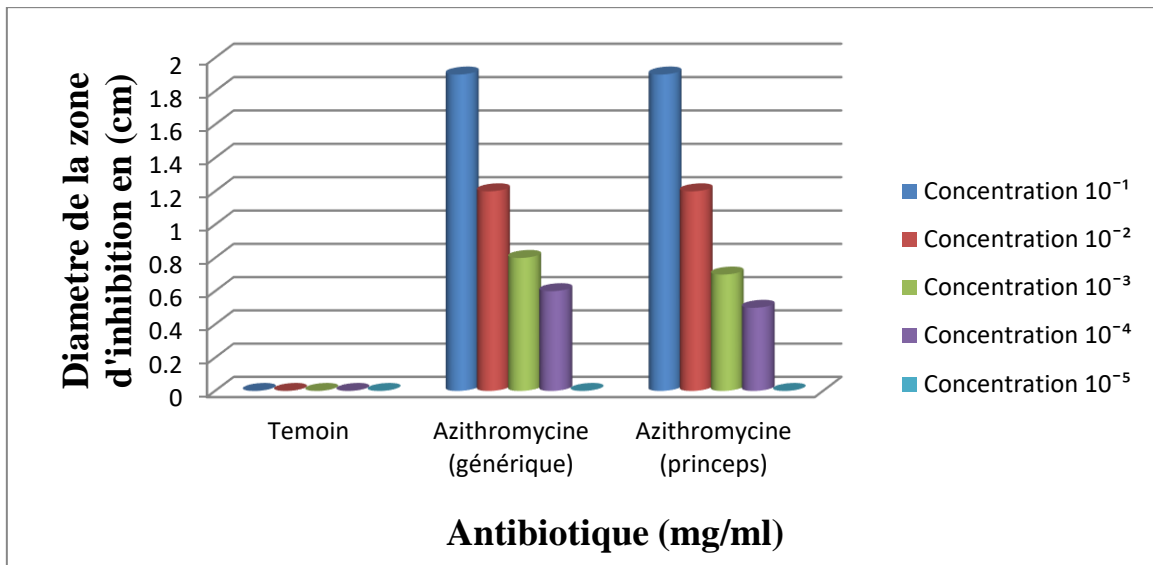


Figure N°47: Histogramme indiquant la sensibilité de *S. aureus* à l’Azithromycine

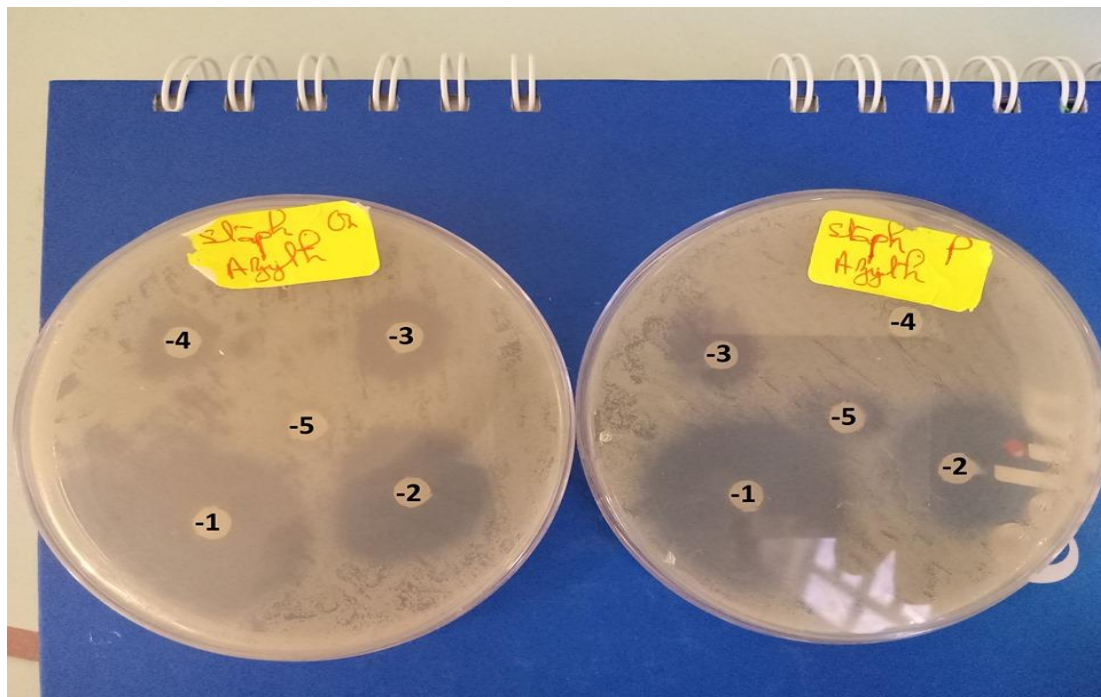


Figure N°48: la sensibilité de *S. aureus* à l’Azithromycine.

2.2.17. Sensibilité d'*E. coli* à l'Azithromycine

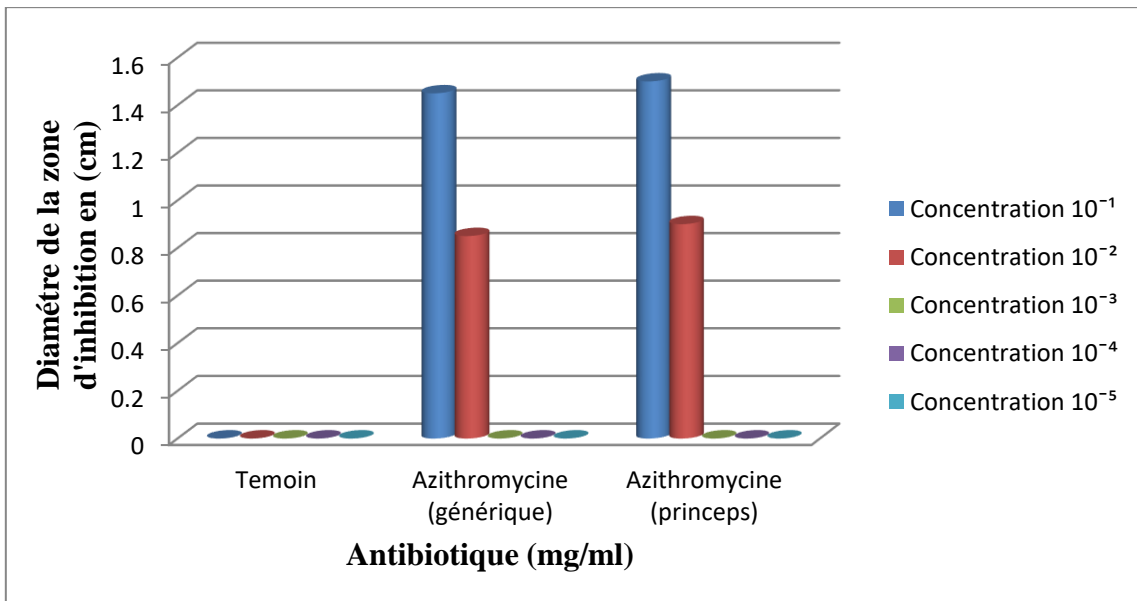


Figure N°49: Histogramme indiquant la sensibilité d'*E. coli* à l'Azithromycine

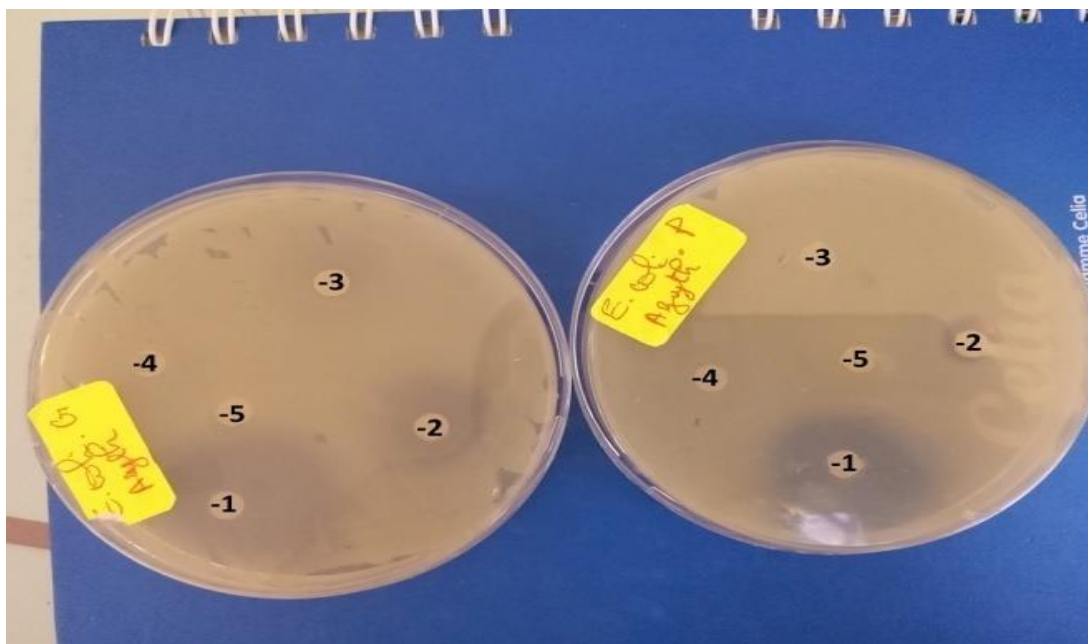


Figure N°50: la sensibilité d'*E. coli* à l'Azithromycine

2.2.18. Sensibilité de *P. aeruginosa* à l’Azithromycine

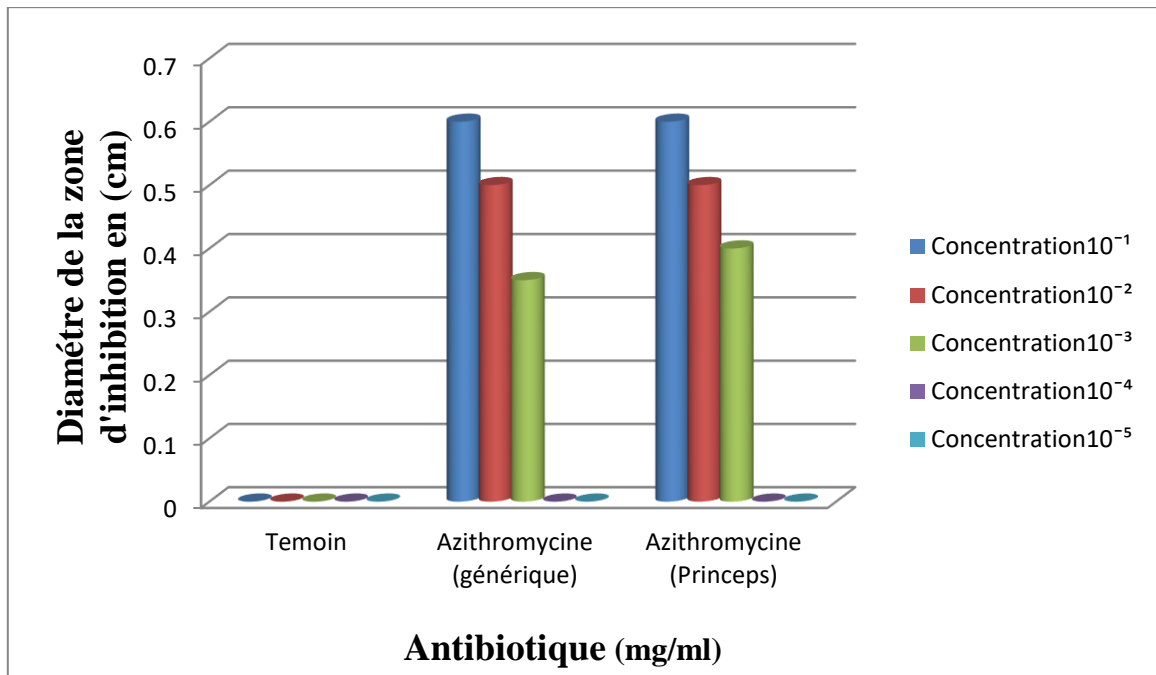


Figure N°51: Histogramme indiquant la sensibilité de *P. aeruginosa* à l’Azithromycine



Figure N°52: la sensibilité de *P. aeruginosa* à l’Azithromycine



### ➤ La sensibilité à l'Azithromycine

L'Azithromycine a une efficacité sur les 03 souches (*S. aureus*, *E. coli* et *P. aeruginosa*).

*S. aureus* présente une sensibilité à l'Azithromycine similaire pour le générique et le principe. La CMI est de ( $10^{-1}$  mg/ml) d'où le diamètre de la zone d'inhibition est de ( $\varnothing=1.9$ cm).

*P. aeruginosa* présente une sensibilité identique à l'Azithromycine (générique/ principe) le diamètre de la zone d'inhibition est ( $\varnothing=0.6$ cm) pour une concentration de ( $10^{-1}$  mg/ml).

*E. coli* présente une forte résistance à l'Azithromycine par rapport aux *S. aureus* et *P. aeruginosa*, le diamètre de la zone d'inhibition est de ( $\varnothing=0.6$  cm) pour une concentration de ( $10^{-1}$  mg/ml), la sensibilité est aussi s'est révélé similaire envers le générique et le princeps.

- La CMI de *S. aureus* est de ( $10^{-4}$  mg/ml) pour le princeps ( $\varnothing=0.6$ cm), et est de ( $10^{-4}$  mg/ml) pour le générique ( $\varnothing=0.5$ cm).
- La CMI de *E. coli* est de ( $10^{-2}$  mg/ml) pour le princeps ( $\varnothing=0.9$ cm), et est de ( $10^{-2}$  mg/ml) pour le générique ( $\varnothing=0.85$ cm).
- La CMI de *P. aeruginosa* est de ( $10^{-3}$  mg/ml) pour le princeps ( $\varnothing=0.4$ cm), et est de ( $10^{-3}$  mg/ml) concernant le générique ( $\varnothing=0.35$ cm).

**.23. Dosage des principes actifs par spectrophotomètre ultra- violet/visible****2.3.1.Détermination de l'absorbance spécifique ou coefficient d'extinction spécifique**

Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous

**Tableau N°6:** résultat de dosage des principes actifs par spectrophotomètre ultra-violet/visible.

<b>Antibiotique</b>	<b><math>\lambda</math> logueur d'onde (nm)</b>	<b>A densité optique (mg/ml)</b>	<b>Concentration Mg/ml</b>
Céfixime (princeps)	339	0.68	0.002
Céfixime (générique)	339	4	0.01
Amoxiciline + Acide calvunamique (princeps)	303	4	0.013
Amoxiciline +acide calvunamique (générique)	303	4.31	0.014
Doxycycline (princeps)	393	2.36	0.006
Doxycycline (générique)	393	2.78	0.007
Spiramycine (princeps)	369	0.44	0.001
Spiramycine (générique)	369	0.40	0.01
Clarythromycine (princeps)	455	0.20	0.0004
Clarythromycine (générique)	455	0.12	0.0002
Azithromycine (princeps)	281	2.78	0.0098
Azithromycine (générique)	281	2.78	0.0098

D'après les résultats obtenus, on a remarqué que la concentration de l'Azithromycine princeps/ générique est identique, donc ils sont des médicaments génériques de type copie-copie.

Même substance active, même quantité, même forme galénique, même excipients. Ces génériques sont souvent produits par le laboratoire qui produit le princeps similaire.

Les 5 autres antibiotiques sont de concentration différentes, donc sont des médicaments similaires le générique diffère du princeps par l'utilisation d'un excipient différent. Mais ni sa forme galénique, ni sa quantité ni sa substance active ne changent. Une étude de

bioéquivalence doit prouver que le changement d'excipients ne modifie pas la biodisponibilité.

### Discutions générale

Plusieurs mécanismes de résistance ont été mis en évidence chez les bacilles à Gram négatif qui sont, par ailleurs, responsables de la majorité des infections hospitalières (60 %) et sont de plus en plus multi résistants (Bolla et *al*, 2011).

Nous avons testé la sensibilité des 03 souches bactériennes (*S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*) envers 06 antibiotiques (06 principes et ses génériques ; 12 médicaments au total) de différentes familles ; 3 Macrolides (Azithromycine, Spiramycine et Clarythromycine), et 2 des  $\beta$ -lactamines (Amoxiciline + acide calvunamique, céfixime (céphalosporine)), et la Doxycycline qui fait partie de la famille des cyclines.

La sensibilité aux antibiotiques a été déterminée par la méthode de diffusion de disques en milieu gélosé de Muller/Hinton, selon les recommandations du CA-SFM (comité de l'antibiogramme de la société française de Microbiologie) (Communiqué 2009).

Dans notre étude *S. aureus* était sensible a tous les antibiotiques étudiés (génériques et princeps) avec des valeurs variables, les CMI étaient similaires chez les Macrolides (Azithromycine [ $10^{-4}$  mg/ml], Clarythromycine, [ $10^{-4}$  mg/ml], Spiramycine [ $10^{-4}$  mg/ml]). Elle avait une sensibilité moyenne face à la céfixime [ $10^{-3}$  mg/ml] puis la Doxycycline [ $10^{-3}$  mg/ml], et l'Amoxiciline/acide calvunamique [ $10^{-2}$  mg/ml] (qui représentent une sensibilité médiocre).

Notant que la Spiramycine garde une bonne activité sur les souches de *S. aureus* (Med J. 2016).

Nos souches d'*E. coli* ont montré une résistance élevée face à l'Amoxiciline + l'acide calvunamique d'où la CMI était de [ $10^{-1}$  mg/ml]. La souche a manifesté une sensibilité médiocre face à la Doxycycline [ $10^{-2}$  mg/ml] et à la Spiramycine [ $10^{-3}$  mg/ml], une sensibilité moyenne face aux (Azithromycine [ $10^{-2}$  mg/ml] et Clarythromycine, [ $10^{-3}$  mg/ml]), et une sensibilité très forte face au Céfixime [ $10^{-4}$  mg/ml].

Ce constat rejoint celui de (Chaplain, 2003), *E. coli* sont sensibles à l'Amoxiciline 43 % et s'il s'agit de souches isolées d'infection nosocomiale.

Il en est de même pour les antibiotiques les plus actifs sur *E. coli* : les Aminosides, les Fluoroquinolones et les Céphalosporines. (Chaplain B, 2003).

Les *Pseudomonas* ont une grande résistance aux; Amoxiciline+ acide calvunamique, et la Doxycycline. Notre étude confirme les travaux de (Sarr, 1997) avec les résultats suivants ;

*P. aeruginosa* est résistant à 100% face à l'Amoxiciline + acide calvunamique, et aussi face à la Doxycycline.

*P. aeruginosa* est un pathogène nosocomial majeur, en particulier chez les patients atteints de mucoviscidose et dans les services de réanimation. L'augmentation actuelle de l'incidence des souches multi résistantes de *P. aeruginosa* (PAMR) et les phénomènes épidémiques locaux qui en résultent sont donc particulièrement inquiétants. Ces souches sont définies par la résistance à au moins trois des quatre principales classes d'antibiotiques anti-*Pseudomonas* (pénicillines/céphalosporines/monobactames, carbapénèmes, aminosides et fluoroquinolones). Elles cumulent constamment plusieurs mécanismes de résistance aux antibiotiques (efflux, imperméabilité, modification du site d'action ou inactivation enzymatique), conséquences d'événements génétiques multiples (mutations et/ou transfert horizontal de gènes de résistance). La pression de sélection induite par une ou plusieurs antibiothérapies préalables est le principal facteur de risque d'infection (Barbier et al, 2010).

Le fabricant de médicament générique, quant à lui, attend que le brevet du médicament original expire avant de pouvoir acheter son ingrédient actif ou encore le reproduire en laboratoire afin de l'inclure à un produit commercialisable qui sera considéré équivalent au médicament original. Dans ce cas, la formule chimique de l'ingrédient actif doit être en tous points identiques à celle du médicament original (Santé Canada, 2012).

1-Notre étude a montré qu'une résistance similaire chez les souches *E. coli*, et *P. aeruginosa* face à l'Amoxiciline/acide calvunamique ce qui concorde avec ceux obtenus par l'étude de (Wollner et al, 2011).

Même composition qualitative et quantitative en substances actives, Même forme pharmaceutique, Bioéquivalence démontrée/princeps, considérés comme la même substance active Pas de différence entre les génériques et le princeps d'Amoxiciline qui sont tous bien acceptés.

A l'issue de ces contrôles l'AFSSAPS notait que les résultats permettaient "de conclure que la qualité des génériques circulant sur le marché national à l'heure actuelle est globalement satisfaisante" et plus loin que " les principales différences constatées entre princeps et génériques sont expliquées par les caractères organoleptiques (aspect ; couleur ; apparence...), et de telles différences ne constituent pas des défauts à risque de santé publique".

Plus généralement, comme pour n'importe quel produit, il engage sa responsabilité en prescrivant un produit plutôt qu'un autre, en l'occurrence un générique en lieu et place d'un princeps. Or nous avons vu que la bioéquivalence peut poser question pour certains produits, et notamment pour les médicaments à marge thérapeutique étroite. (Pierre HECQUARD, 2010).

2- Pour la Spiramycine et la Doxycycline les médicaments princeps ont manifestés une efficacité plus importante par rapport aux génériques sur les 03 souches testées. Le diamètre de la zone d'inhibition de Spiramycine princeps était de (1.2 cm) à une concentration de ( $10^{-1}$  mg/ml), son générique (1.00cm) à la même concentration. *S. aureus*, *E. coli* (Spiramycine princeps la zone d'inhibition était de (1.00) cm a ( $10^{-1}$  mg/ml), le générique était de (0.6cm) à cette concentration. Pour *P. aeruginosa* ; la Spiramycine princeps a exercé (1.0 cm) d'inhibition à ( $10^{-1}$  mg/ml) de concentration, à cette dernière le générique a exercé une inhibition de (7.0cm).

Pour une concentration de ( $10^{-1}$  mg/ml), la Doxycycline princeps a exercé une inhibition de (2.0 cm) et le générique (1.8cm) sur *S. aureus*. Sur *E. coli* les données étaient comme suivant ; le princeps (1.00 cm) et le générique (0.8cm).

*P. aeruginosa* s'est avéré résistante pour les deux médicaments (princeps et générique).

3- Dans notre étude nous avons remarqué que la plus part de nos souches ont manifestées une forte sensibilité aux ATB génériques par rapport aux ATB princeps, le diamètre de la zone d'inhibition de *S. aureus* au Céfixime à ( $10^{-1}$  mg/ml) était de (1.1 cm) (pour le générique) et (0.9 cm) pour le princeps. *E. coli* à ( $10^{-1}$  mg/ml) le générique a exercé une inhibition de (1.3 cm) et le princeps (1.1 cm). *P. aeruginosa* à ( $10^{-1}$  mg/ml) de Céfixime, le générique (1.0 cm) et le princeps (0.7cm). Ces résultats concordent avec ceux obtenus par l'étude de (Singhal et Curatolo, 2004).

La spectrophotométrie a montrée des résultats différents entre les médicaments princeps testés et ses génériques, ces différences peuvent être expliquées par le changement d'excipients entre les médicaments testés qui influencent sur l'absorption des photons exercés par l'appareillage. Ces résultats sont logiques puisque les médicaments testés ne sont pas de type copie-copie (différence d'excipients).

Les principes actifs ; Leur concentration et leur nature dans le médicament original et dans le médicament générique peuvent donc varier grandement. De plus, une formule chimique identique de la substance active ne garantit pas que le processus de synthèse du médicament fût identique. Ce processus est propre à chaque fabricant. Ainsi, la forme finale de l'ingrédient actif, ou de la pilule, peut différer. Par exemple, la solidité d'un comprimé influence sa dissolution et son absorption et peut entraîner des écarts sur le plan pharmacocinétique (Singhal et Curatolo, 2004).

Problème de l'origine des matières premières, Niveau d'impureté généré par les procédés de fabrication (synthèse/production/extraction/purification) Contrôles de qualité insuffisants/contournables, Nécessité plus de vérifier ces données, avant de réviser les exigences réglementaires des dossiers d'AMM, Intérêts économiques divergents laboratoire vs autorité de régulation (Rémy Gauzit, 2015).

Les raisons de non-équivalence (et de résultats différents) demeurent obscures mais pourraient être des différences dans les propriétés biophysiques influant la solubilité et la diffusion des molécules, ce qui ne peut pas être détecté par une simple mesure des taux sériques qui se fait toujours par extraction du produit, Ces propriétés peuvent varier de lot à lot et entre fabricants, Il y a aussi une possibilité d'interférence par les excipients (Paul M. et al, 2015).

Plus généralement, comme pour n'importe quel produit, il engage sa responsabilité en prescrivant un produit plutôt qu'un autre, en l'occurrence un générique en lieu et place d'un princeps (HECQUARD, 2010).

# Conclusion

---

## VI-Conclusion

Les infections nosocomiales restent une affection grave malgré les progrès réalisés dans ce domaine. La source de contamination est bien souvent le patient lui-même, et non l'environnement hospitalier ou son personnel. Le soignant n'est que le vecteur de la transmission. En effet, les germes provenant du patient lui-même peuvent être transportés sur le site infectieux par l'intermédiaire du personnel ou de dispositifs médicaux.

Trois bactéries sont à l'origine de plus de la moitié des infections nosocomiales ont été : *S. aureus* , *E.a coli*, et *P. aeruginosa* . Elles sont naturellement résistantes à de nombreux antibiotiques et peuvent acquérir de nombreux mécanismes de résistance causant de réelles difficultés thérapeutiques.

Notre étude sur l'antibiogramme permet d'apprécier l'efficacité des médicaments antibiotiques génériques par rapport aux princeps.

Les antibiotiques les plus actifs sur le *S. aureus* sont : la Spiramycine. Les antibiotiques les plus actifs sur *E. coli* sont les Céphalosporines. *P. aeruginosa* ont une grande résistance aux; amoxicilline+ acide clavulanique, Doxycycline et aux céphalosporines.

L'amélioration du pronostic de ces infections nosocomiales repose sur une antibiothérapie de première intention précoce et efficace, une surveillance régulière de la résistance aux antibiotiques afin d'adapter les schémas thérapeutiques adéquats et la sensibilisation du personnel soignant pour une application rigoureuse des mesures d'hygiène susceptible d'éviter leur dissémination.



## Conclusion

---

La concentration minimale d'inhibition dans le médicament original et dans le médicament générique peut donc varier grandement, Les raisons pour une qualité variable sont

- les difficultés à reproduire correctement les méthodes de production et de purification du produit de référence (davantage une question de "savoir faire" que de connaissance brevetable)
- une course vers les prix les plus bas, pouvant mener à des "simplifications" inappropriées des modes de production et/ou de purification.
- une grande variété de procédures pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché (centralisée, décentralisée, nationale) à exigences variables, et dépendant de la capacité d'analyse des autorités.
- une insuffisance de contrôles après enregistrement face au nombre et aux changements fréquents de producteurs des principes actifs.

Les antibiotiques sont des médicaments précieux. Un mauvais (exagéré) usage grâce à des prix faibles pourrait causer de graves problèmes et de (très) grandes dépenses dans le futur.

Possible différence entre G et P pour certains médicaments nécessitant des études complémentaires, Le contrôle de la qualité des génériques est essentiel et doit être renforcé bien au-delà de ce qui est fait aujourd'hui, et par des organismes capables de réaliser les études nécessaires. La Mondialisation des chaînes de fabrication et l'optimisation de la surveillance.

Néanmoins, une bonne corrélation entre les tests in vivo et in vitro va nous permettre une meilleure approche en ce qui concerne la bioéquivalence des spécialités étudiées permettant ainsi une vision plus claire sur l'ensemble des facteurs pouvant entraîner une différence significative entre le princeps et ses génériques.

Plusieurs d'autres travaux ont dévoilé l'équivalence des médicaments produits en Algérie et les médicaments importés, des études statistiques ont montrés les difficultés que trouve le médicament produit localement pour s'imposer dans le marché national.

## Conclusion

---

Pour ce fait, on propose comme perspectives de ce modeste travail, la recherche de:

- ✓ Mécanismes d'amélioration de la qualité des études de nos étudiants, futurs cadres de cette industrie dynamique.
- ✓ Stratégie de perfectionnement de Recherche & Développement dans l'industrie pharmaceutique.
- ✓ Procédures convenables pour le marketing de nos produits.
- ✓ Stratégies de coordination entre : médecins, pharmaciens, caisses d'assurance sociale dans le but d'encourager la consommation de nos produits.

- **Abed F., 2013**, La composition du générique reste méconnue des citoyens. *Algerie news*. Consulté le 11/11/2013 sur : <http://www.algerienews.info/la-composition-du-generique-reste-meconnue-des-citoyens/>
- **Abecassis, P. et Coutinet, N** « Le développement des médicaments d'automédication : enjeux pour les firmes, les institutions de régulation et les consommateurs ». (2007).
- **Académie nationale de Pharmacie, 2012**, *Médicaments génériques*. Consulté le 18/11/2013 sur : [http://www.acadpharm.org/dos\\_public/RAPPORT\\_GEnEriques\\_VF\\_2012.12.21.pdf](http://www.acadpharm.org/dos_public/RAPPORT_GEnEriques_VF_2012.12.21.pdf)
- **Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé**. «Bonnes pratiques de fabrication» ;. Bulletin officiel N°2007/1bis- fascicule spécia, Edition 2007
- **Agnès R.** (2013). Des nanoéponges luttent contre le staphylocoque doré. Futura Science, juin 2013.
- **Aiache, J-M., Beyssac, E., Cardot, J-M., Hoffart, V., Renoux ,R.(2001)**. *Initiation à la connaissance du médicament*. Paris : Masson.337.
- **Aiache J.M, Aiache S et Renoux R**, «Initiation à la connaissance des médicaments» Masson, Paris ,2e édition, 1995 p.24.
- **Alfandari S.** Infections nosocomiales. Epidémiologie, critères du diagnostic, prévention et principe du traitement. Impact internat : Maladies infectieuses. **Dec 1997**. N°4 : 161-168.
- **Antognini G., 1987**, "Les génériques", *Journal Suisse de la Pharmacie*, 14: 386.
- **Andriollo, O\***, L. Machuron<sup>1</sup>, J.Y. Videau<sup>1</sup>, C. Abeili<sup>2</sup>, S. Piot<sup>2</sup> et D. Muller, « Approvisionnements pour l'aide humanitaire ou les pays en développement : la qualité du médicament essentiel multi source ». S.T.P. PHARMA PRATIQUES, 1997.
- **Astragneau P.** Epidémiologie des infections nosocomiales. Rev Prat.1998 ; 48 : 1525-9. Recommandations oms pour l'Hygiène des mains au cours des soins, in : [http:// www.who.int/patientsafety/ events/ 05/HH\\_fr.pdf](http://www.who.int/patientsafety/events/05/HH_fr.pdf), consulté le 12 -01-2013.
- **Baronas Ph. 2006**, Guide de l'Ultra propreté, 400 activités analysées, référence détaillées, 1000 entreprises contacts clés (France- Belgique –Suisse), 5<sup>e</sup> Edition, France, pp : 16.
- **Barbier et Wolf, 2010**, Multirésistance chez *Pseudomonas aeruginosa* Vers l'impasse thérapeutique ? MEDECINE/SCIENCES 2010 ; 26 : 960-8
- **Beucaire G.** Infections nosocomiales. Epidémiologie, critères du diagnostic, prévention et principe de traitement. Rev Prat, 1997, 47:201 – 209.
- **Bernard et Didier ,2011**. D'après DJOHER Soumia, Etude l'écologie bactérienne chez nouveau-né à l'unité de néonatalogie dans l'établissement hospitalisé E.H.S. Mère et enfant de TLEMEN, 2013.
- **Bennett RW.** (2001). *Staphylococcus aureus*. In Guide to foodborne pathogens Labbé. (Eds.), John Wiley and Sons, Inc., New York, NY, USA. pp. 201-220.

- **Bhunja AK.** (2008). *Staphylococcus aureus*. In: Foodborne Microbial Pathogens. Edition: Springer Science, Business Media LLC. Springer. New York. 276p.
- **Bolla JM,** Alibert-Franco S, Handzlik J, Chevalier J, Mahamoud A, Boyer G, Kiec-Kononowicz K et Pages JM . (2011). Strategies for bypassing the membrane barrier in multidrug resistant Gram-negative bacteria. Federation of European Biochemical Societies Letters. 585, 1682-1690.
- **Bosgiraud C. (2003).** Microbiologie générale et santé. Association des enseignants de microbiologie des facultés de pharmacie française. Edition ESKA, Paris. 520p.
- **Bouvet J M ET Crimont Pad.** Acinetobacter. In : Le MINOR L et VERON M, eds. Bactériologie Médicale. Paris : Flammarion, 1989 ; 599-604.
- **B.Pangon<sup>a</sup>CChaplain (2003<sup>b</sup>)**Pathologie Biologie, Volume 51, Issues 8–9, October 2003, Pages 503-507
- **Cattoir V. (2005).** Les bacilles a gram negatif, Laboratoire de Bactériologie- Virologie-Hygiène, Cours de DCEM1. Faculté de Creteil.
- **C. Grange-Reynas,** LA SANTE. Chap. 1 Les molécules – Espèces chimiques naturelles et de synthèse. 2<sup>de</sup> – Act. Doc. : La galénique, art de la formulation. 15-suite ref.
- **Chardain H, Barsotti O et Martine.** Microbiologie en odontostomatologie. Edition : Maloine. 2006. 329p.
- **Charlier C, Cretenet M, Even S et Le Loir Y.** (2009). Interaction between *Staphylococcus aureus* and lactic bacteria: an old story with new perspectives. Food Microbiol. **131** (1), 30-39.
- **Chalfine A.(2004),** Prévention et surveillance des infections du site opératoire. Prat En Anesth Réanimation. 2004 Avr;8(2):156–65.
- **Code de la santé publique - Article L5121 - 1.** Code de la santé publique.
- **CA-SFM. (2010).** Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie. Sur le lien : <http://www.sfm.asso.fr/>.
- **Dangoumau Jacques , P H A R M A C O L O G I E G E N E R A L E,** Université Victor Segalen Bordeaux 2, P14.
- **De Vuono A., Scicchitano F., Palleria C., Russo E., De Sarro G. and Gallelli L., 2013b.** Lack of efficacy during the switch from brand to generic allopurinol.

*JForensic Leg Med.* 20: 540-42.

- **Doloici G, 2008 :** l'antibiogramme.[tp-oignon-antibio.e-monsite.com](http://tp-oignon-antibio.e-monsite.com).
- **Ducel G, Fabry J, Nicolle L.** Prevention of Hospital-acquired infections: a practical guide (2nd ed). 2002, WHO/CDS/CSR/EPH/2002.12, Epidemiology, treatment and prevention of healthcare-associated urinary tract infections. *World J. Urol.*, 2011.
- **EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL:** Annual Epidemiological report on Communicable Diseases in Europe 2008. Stockholm: ECDC, 2008.

- **E.C.F.D.P.A.C : EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL:** Annual Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe 2010. Stockholm : ECDC, 2010.
- **Fauchère J L.(2002).** Bactériologie medicale et generale. Edition, Ellipses.
- **Floret N, Bertrand X, Thouverez M, Talon D. (2009).** Infections nosocomiales à *Pseudomonas aeruginosa* : origine exogène ou endogène de la bactérie responsable. Pathologie Biologie. 57 : 9-12.
- **Fox LK, Zadoks RN, Gaskins CT. (2005).** Biofilm production by *Staphylococcus aureus* associated with intramammary infection. Veterinary Microbiology. **107**,295-299.
- **François Barbier, Michel Wolff MEDECINE/SCIENCES 2010,** Multirésistance chez *Pseudomonas aeruginosa* Vers l'impasse thérapeutique, 2010 ; 26 : 960-8
- **Garner R, Atmani S, Aouragh R, Bouharrou A (1996).** L'infection des voies urinaires du nouveau né : a prpos de 23 cas. Journal de pédiatrie et de puériculture ;20 :70-73.
- **Gellen-Dautremer J. (2007).** Bactériémie à *Pseudomonas aeruginosa* en médecine interne : revue rétrospective de 51 épisodes. Thèse de doctorat en médecine Paris.
- **Germani, Y. (1994).** Apport de l'épidémiologie et des connaissances physiopathologiques sur les *Escherichia coli* agents d'entérites, pour leur diagnostic microbiologique et moléculaire lors de la coproculture. Ann. Inst. Pasteur, 5 (3), 175-195.
- **GlaxoSmithKline. (2013).** Documentation interne : GDS21 / IPI11 (SI).
- **Grundmann H, Hori S, Enright MC, Webster C, Tami A, Feil EJ et Pitt T. (2002).** Determination the genetic structure of the natural population of *Staphylococcus aureus*: A Comparison of Multilocus Sequence Typing with Pulsed-Field Gel Electrophoresis, Randomly Amplified Polymorphie DNA Analysis, and Phage Typing. Journal of Clinical Microbiology. **40**, 4544-4546.
- **Grange-Reynas, 2nde – Act. Doc. :** La galénique, art de la formulation, la sante, chap1 : les molécules espèce chimique naturelles et de synthèse.
- **Gauzit Rémy, 2015 :** que penser des générique d'antibiotique ,unité de réanimation thoracique CHU Cochin Paris-v.
- **Gouraud A. 2012,** Généralité sur la pharmacologie et les médicaments, pp :8-42-43-48 Tange M., Yoshida M., Nakai Y. and Uchida T., 2012, Comparison between original and generic versions of ceftriaxone sodium preparation for injection: Compatibility with calcium-containing product. Chem Pharm Bull (Tokyo), 60: 429-434.
- **Hecquard Pierre, 2010.** Rapport adopté lors de la session du Conseil national de l'Ordre des médecins du 4 février, LE MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE.

- **Horan TC, Andrus M, Dudeck MA.** CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am. J. Infect. Control*, 2008, **36** : 309-332.
- **James Henkel**, Essentials of drug product quality (p 130, 133). 1978, The Mosby Company, (ISBN 0801600316).
- **Jaureguy, F. (2009).** Host and bacterial determinants of Escherichia coli extra intestinal infections. *Med Sci. Paris*. 25(3): 221-223. 102.
- **Jérémy.B et Mathien.2018.la Resistance aux antibiotique un enjeu de sante publique et economique.bpifrance.**
- **Jerome, J.P., James, S., Stephen, L., (2004).**Microbiologie. Dunod, Paris. 212p.
- **Kariuki S, Corkill J.E, Revathi G, Musoke R, Hart A, Keynan Y, Rubinstein E.** 2007. The changing face of *Klebsiella pneumoniae* infections in the community. *International journal of Antimicrobiol Agents* **6**: 2474-2479
- **Katzung., Bertram, G. (2006).** *Pharmacologie fondamentale et clinique*.Italie : Piccin.P. 1169.
- **Kaufman D,Fairchild K D.** Clinical Microbiology of Bacterial and fungal SEPSIS in very low-birth-Weight Infants.*CLINICAL Microbiology Reviews* **2004**.
- **Lahlou Amin I, Salord H, Gille Y, Roure C, Tigaud S, Bajou T, Ratbi N, Kassmi H-L. (2008).** Pseudomonas aeruginosa et résistance isolée à l'imipénème : clone émergent en milieu hospitalier. *Les techniques de laboratoire*. 11 : 4-9.
- **Leclercq, M. (2006).** Enterobacter sakazakii. Agence française de sécurité sanitaire des aliments AFSSA. p 1-6.
- **L'Association Médicale Mondiale, 2005,** Déclaration de l'AMM sur la Substitution des Médicaments Génériques. Adoptée par la 41e Assemblée Médicale Mondiale Hong Kong, Septembre 1989 et supprimée à l'Assemblée générale de l'AMM, Santiago 2005. <http://www.wma.net/fr/10home>
- **Mal M, 1991,2ème** conférence de consensus en thérapeutique, anti-infectieuse. *Antibiothérapie des voies urinaires*, 1991, 12 : 51-4.
- **Marcel (G.- A.) et Garnier M. 1987,** Le médicament de l'an 2000, Edition, Masson, Paris, pp : 5-33.
- **Med J. 2016,** The pan a frican medical journal, Publication en ligne 2016 juil. 27. *French. DOI Pan Afr Med J*. 2016; 24: 276.
- **Mehlman, I.J., Fismbein, M., Gorbach S.L., Sanders A.C., Eide , E.L. & Olson, J.C., (1976).** Pathogenicity of Escherichia coli recovered from food. *J . Assoc. off. anal. Chem.*, 59 (1), 67-80.

- **Minchella A, Molinari L, Alonso S, Bouziges N, Sotto A, Lavigne J-P. (2010).** évolution de la résistance aux antibiotiques de *Pseudomonas aeruginosa* dans un centre hospitalier universitaire entre 2002 et 2006. *Pathologie Biologie*. 58 : 1-6.
- **Ministère de la Sante, de la Population et de la Réforme Hospitalière, 2008,** Arrêté du 2 Dhou El Hidja 1429 correspondant au 30 Novembre 2008 relatif à l'interdiction d'importation des produits pharmaceutiques et dispositifs médicaux destinés à la médecine humaine fabriqués en Algérie. *Journal Officiel de la République Algérienne*. 70: 11
- **Monfred., Moll, N.,(2002).** précis des risques alimentaire, 3eme ed. Tec et Doc, Lavoisier.Paris. 131p.
- **Mouylaert A., Mainil J.g.** Résistances bactériennes aux antibiotiques les mécanismes et leur « contagiosité » Manuscrit soumis le 09/07/2012 *Ann. Méd. Vét.*, 2012, 156,109-123. 110-p.
- **Ministère de la Sante, de la Population et de la Réforme Hospitalière, 2008,** Arrêté du 2 Dhou El Hidja 1429 correspondant au 30 Novembre 2008 relatif à l'interdiction d'importation des produits pharmaceutiques et dispositifs médicaux destinés à la médecine humaine fabriqués en Algérie. *Journal Officiel de la République Algérienne*. 70: 11
- **Nauciel C. (2000).** Bactériologie médicale, Paris : Masson ; 47, 128,152,148.
- **OMS, 1996,** Série de Rapport Technique. L'Assurance de la Qualité en Pharmacie. Genève : 121-162.
- **Orphee.Z,** « contrôle analytique des médicaments à base d'albendazole et de Mébendazole vendus en République de Guinée - cas de la ville de Conakry », Université de Ghinia, thèse de doctorat, (2008).
- **Ouali M., 2008,** L'Algérie encourage l'utilisation des médicaments génériques. *Maghreb* (revue de presse). Consulté le 23/02/2011 sur : <http://magharebia.com/fr/articles/awi/features/2008/03/14/feature-01>
- **Paul, S. (2005).** Bactériologie.6ed.Dunod.Paris. 515 p.
- **Pierre HECQUARD, 2010.**Rapport adopté lors de la session du Conseil national de l'Ordre des médecins du 4 février 2010
- **Pharmacopée européenne 8.0. (2013).** Monographies générales : Production des Médicaments 2619. P.811-813.
- **Popi.** Maladies infectieuses. Paris : APPIT ,1999 :159-169.Report on Communicable Diseases in Europe 2010.
- **Ramenskaya GV, and Shokhin IE, 2009,** Modern approaches to quality,evaluation of generic drugs for their registration (a review). *Pharmaceutical,Chemistry Journal* 43, 9 : 512-515.
- **Rebiere, H., Mazel, B., Civade, C., Bonnet, P-A. (2007).** Determination of 19 antiretroviral agents in pharmaceuticals or suspected products with two methods using high-performance

- **Richard C, Keredjian M. (1995).** Méthodes de laboratoire pour l'identification des bacilles à gram négatif aérobies stricts : *Pseudomonas, Alcaligenes, Flavobacterium, Acinetobacter, Brucella, Bordetella*. Inst Pasteur, 2e édition. 2 : 22-26.
- **Richet H. (2003).** Prise en charge d'une épidémie à *Pseudomonas aeruginosa*. *Annals françaises d'Anesthésie et Réanimation*. 2 : 544-547.
- **Rémy Gauzit, 2015, Unité de réanimation thoracique CHU Cochin - Paris V** Que penser des génériques d'antibiotiques?
- **Robert O. (2000).** Résistance aux antibiotiques. Fondation pour la recherche médicale. liquid chromatography. *Journal of chromatography.B*, 850,(1): 376-383.
- **Santé Canada, 2012c, PHARMACOVIGILANCE MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES ET MÉDICAMENTS ORIGINAUX.**
- **Sarr A.M.1997,** nature et sensibilité aux antibiotiques des genres rencontrés dans maux plantaires d'origines lepreuse à l'institut Marchoux de Bamako. Thèse Pharm 4P97 Bamako 1997.
- **Sekher, K.** « Partenariat d'innovation technologique : une opportunité concurrentielle les entreprises : cas SAIDAL », université de Mouloud Mammeri-Tizi-Ouzou, mémoire de Magister, (2012).
- **Scicchitano F., Giofrè C., Palleria C., Mazzitello C., Ciriaco M. and GallelliL., 2012,** Pharmacovigilance and drug safety 2011 in Calabria (Italy): Adverse events analysis. *J Res Med Sci*, 17: 872- 875
- **Singhal et Curatolo, 2004, PHARMACOVIGILANCE MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES ET MÉDICAMENTS ORIGINAUX**
- **Sutra, L., Federighi, M., et Jouve, J. L.,(1998).** Manuel de bactériologie alimentaire. Ed : Polytechnica, Paris. 308 (6), 81-104.
- **Talbert M.- Willoquet G. et Labayle D. 2001,** Guide pharmaco, Edition Lamare, France, pp : 25-44.
- **Tisseyre M., 1983,** "introduction et définition des médicaments génériques", *labo Pharma problèmes techniques*, 31, 329 : 145-146.
- **Todd EC, Greig JD, Bartleson CA et Michaels BS. (2009).** Outbreaks where food workers have been implicated in the spread of foodborne disease. Part 6. Transmission and survival of pathogens in th food processing and preparation environment. *Journal of Food Protection*. **72**, 202-19.URL  
[http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO\\_CDS\\_CSR\\_EPH\\_2002\\_12/fr/index2.html](http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_CDS_CSR_EPH_2002_12/fr/index2.html)
- **Vallet Thibault,** Conception d'un outil d'évaluation de l'acceptabilité des médicaments, 2017 P 23.



- **Wollner A Arch Ped 2011 March 18**, Rapport adopté lors de la session du Conseil national de l'Ordre des médecins du 4 février 2010.
- **Yétérian E. (2010)**. Bases moléculaires de la maturation et de la sécrétion de la pyoverdine chez *Pseudomonas aeruginosa*. Thèse de doctorat. Université de Strasbourg.

## Annexe

### Médicament :

1)-



Médicament	Type	DCI	Excipient	Dosage	Forme	Producteur
Augmentin	Princeps	Amoxiciline-acide calvunaliq	- Aspartam (E951) -Maltodextrine	1g /125mg	Poudre (sachet)	GSK
Bioclav	Générique	Amoxiciline-acide calvunaliq	Saccharose, dioxyde de silicone, povidone, gomme xanthane, saccharinate de sodium, arôme orange	1g /125mg	Poudre (sachet)	Biocare

## Annexe

2)-



Médicament	Type	DCI	Excipient	Dosage	Forme	Producteur
Vibramycine N	Princeps	Doxycycline	Magnésium stéarate (E572) , Silice (E551) colloïdale anhydre , Cellulose microcristalline (E460) , Cellulose microcristalline (E460) déshydratée	100 mg	comprimé	Pfizer
Dotur	Générique	Doxycycline	Huile de ricin hydrogénée	100 mg	comprimé	SANDOZ

## Annexe

3)



Médicament	Type	DCI	Excipient	Dosage	Forme	Producteur
Rovamycine	Princeps	Spiramycine	Silice (E551) colloïdale anhydre , Magnésium stéarate (E572) , Amidon de maïs gélifiable , Hydroxypropylcellulose (E463) , Carboxyméthylcellulose (E466) sodique réticulé , Cellulose microcristalline (E460) , Pelliculage : Méthylhydroxypropylcellulose (E464) , Polyoxyéthylène glycol 6000 , Titane dioxyde (E171)	3.M.U.I	Comprimé	SANOFI
Rovadal	Générique	Spiramycine	Amidon de maïs prégélatinisé hydroxypropylcellulose, croscamellose sodique, silice colloïdale anhydre, cellulose microcristalline (PH 101), stéarate de magnésium, hydroxypropylmethylcellulose, propylène glycol, dioxyde de titane.	3.M.U.I	Comprimé	SAIDAL

## Annexe

4)-



Médicament	Type	DCI	Excipient	Dosage	Forme	Producteur
Zithromax	Princeps	Azythromycine	Amidon pré-gélatinisé, Calcium hydrogénophosphate anhydre, Croscarmellose sodique (E468), Magnésium stéarate (E572), Sodium laurylsulfate (E487), Hypromellose (E464), Titane dioxyde (E171) et, Triacétine	500 mg	comprimé	Pfizer
Zetron	Générique	Azythromycine	Phosphate de calcium, amidon de maïs, pré-gélatinisé, croscarmellose de sodium, povidone, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium, OPADRY.	500 mg	comprimé	El Kendi

## Annexe

5)-



Médicament	Type	DCI	Excipient	Dosage	Forme	Producteur
Zeclar	Princeps	Clarithromycine	Croscarmellose sodique, cellulose microcristalline, dioxyde de silice, povidone, acide stéarique, stéarate de magnésium, talc, hypromellose, hydroxypropylcellulose, propylèneglycol, oléate de sorbitan, dioxyde de titane, acide sorbique, vanilline, laque aluminique de jaune de quinoléine.	500 mg	comprimé	Abbot
Claridar	Générique	Clarithromycine	Cellulose microcristalline, hydroxypropyl de cellulose, croscarmellose de sodium, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, hypromellose, dioxyde de titane, macrogol400, talc, emulsion de siméthicone 30%	500 mg	comprimé	Dar Al Dawa



## Annexe

6)-



Médicament	Type	DCI	Excipient	Dosage	Forme	Producteur
Oroken	Princeps	céfixime	Gomme xanthane (E415), Sodium benzoate (E211), Silice (E551) colloïdale anhydre, Arôme fraise en poudre : Ethyle citrate, Propylène glycol (E1520), Ethyl butyrate, Hécène-3-ol-1, Propionique acide (E280), Méthyl cinnamate, Citrique acide (E330), Maltol (E636), Vanilline, M éthylbutyrique acide, Ethyle caproate, Décalactone gamma, Gomme arabique (E414)	100 mg/5ml	Poudre (sirop)	SANOFI
Orokal	Générique	céfixime	Saccharose, rouge ponceau, benzoate de sodium, sodium.	100 mg/5ml	Poudre (sirop)	SOPHAL

## 7)-Les milieux de culture

### 1-le milieu BCP (Bromocrésol pourpre)

Pour 1 litre d'eau distillée :

- Extrait de viande de boeuf.....	2,0 g/L
- Peptone.....	5,0 g/L
- Lactose .....	5,0 g/L
- Bromocrésol pourpre.....	0,025 g/L
- Agar .....	10,0 g/L

pH du milieu 6.9

### 2-Gélose Chapman

Composition pour la préparation d'un litre de milieu.

-Peptone :.....	10,0 g
-Extrait de viande de bœuf :.....	1,0 g
-Chlorure de sodium :.....	75,0 g
-Mannitol :.....	10,0 g
-Rouge de phénol :.....	0,025 g
-Agar-Agar :.....	15,0 g
-Eau distillée :.....	qsp 1 Litre
pH = 7,4	

### 3-Gélose KING B

Pour 1 litre d'eau distillée :

- Peptone .....	20,0 g
- Glycérol.....	10,0 mL
- Phosphate di potassique .....	1,5 g
- Sulfate de magnésium, 7 H <sub>2</sub> O.....	1,5 g
- Agar agar bactériologique.....	15,0 g

pH du milieu prêt-à-l'emploi à 25°C : 7,2 ± 0,2.



### **Laboratoires d'industrie pharmaceutique :**

#### **1)- SAIDAL :**

Le Groupe Sidal est un groupe pharmaceutique généraliste Algérien créé en 1982. Il est leader dans la production des médicaments en Algérie. Le groupe Sidal exporte ses produits vers la Côte d'Ivoire, Gabon, Sénégal, Cameroun, Mali, Congo, République démocratique du Congo (RDC), Niger, Togo, Bénin, Guinée-Bissau, Tchad et Mauritanie.

#### **2)-SANOFI :**

Sanofi est une entreprise transnationale française dont les activités incluent la pharmacie et les vaccins. Dans le secteur de la santé, Sanofi occupe le troisième rang mondial selon le chiffre d'affaires, mais seulement le onzième pour la capitalisation boursière.

#### **3)-GSK**

GlaxoSmithKline (connu sous le sigle **GSK**) est une multinationale britannique, l'un des dix géants de l'industrie pharmaceutique mondiale. Elle résulte de la fusion entre Glaxo Wellcome et SmithKline Beecham en 2000.

Siège social : Londres, Royaume-Uni.

#### **4)-Abbott**

**Abbott Laboratories** est une entreprise pharmaceutique américaine, fondée à Chicago en 1888 par Wallace Calvin Abbott. Son siège se trouve à Abbott Park, dans la ville de North Chicago, une banlieue de Chicago. Aujourd'hui, Abbott compte environ 90 000 salariés

#### **5)-Pfizer**

**Pfizer** est une société pharmaceutique américaine fondée en 1849.

Présent dans plus de 150 pays, le groupe est, en 2013, le leader mondial dans son secteur avec un chiffre d'affaires s'élevant à 51,58 milliards de dollars US, une capitalisation boursière de 111 milliards de dollars US en 2009 et des effectifs de 81 800 employés dans le monde, dont 3 000 en France. Pfizer est aussi connu pour ses fusions avec de nombreuses sociétés concurrentes : Warner-Lambert en 2000, Pharmacia en 2003 et Wyeth en 2009.

Siège social : New York, État de New York, États-Unis.

### **6)-SOPHAL**

Créée en 1994, *SOPHAL* spa est une Société Pharmaceutique algérienne basée à Oran spécialisée dans le développement, la production et la commercialisation de médicaments.