

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR**

**ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

**UNIVERSITE SALAH BOUBNIDER CONSTANTINE 3**



**FACULTÉ DE GÉNIE DES PROCÉDÉS**

**DÉPARTEMENT : GÉNIE PHARMACEUTIQUE**

N° d'ordre :

Série :

**Mémoire de Master**

**Filière : génie des procédés**

**Spécialité : génie pharmaceutique**

**Comparaison entre quelques antibiotiques princeps et génériques commercialisés en Algérie via les tests de l'antibiogramme, l'uniformité de masse et la friabilité**

Présenté par :

**EL HADEF EL OKKI Meroua**

**CHEBOUKI Amira**

Dirigé par :

**Pr. BOUSHABA Rihab**

Année universitaire : 2019/2020

Session : Juin

# TABLE DES MATIÈRES

*Liste des figures*

*Liste des tableaux*

*Liste des abréviations*

**Introduction générale**..... 01

## **Synthèse bibliographique :**

### **Généralités sur les antibiotiques**

I.1. Définition.....	03
I.2. Classification des antibiotiques.....	03
I.2.1. Origine.....	03
I.2.2. Nature chimique.....	03
I.2.3. Spectre d'activité.....	04
I.2.4. Mode d'action.....	05
I.2.5. Modalité d'action.....	05
I.3. Mode d'action des antibiotiques.....	06
I.3.1. Action par inhibition de synthèse de la paroi bactérienne.....	06
I.3.2. Action sur la membrane des cellules.....	06
I.3.3. Action par inhibition de la synthèse des acides nucléiques.....	06
I.3.4. Action par inhibition de la synthèse protéique.....	07
I.3.5. Action par inhibition compétitive.....	07
I.4. Importance des antibiotiques dans le contexte de pandémies virales .....	07
I.5. Consommation mondiale des antibiotiques.....	07
I.6. Procédés de production des antibiotiques.....	08
I.6.1. Procédé de fermentation.....	09
I.6.2. Procédé chimique.....	11

### **Résistance aux antibiotiques**

II.1. Définition.....	13
II.1 .1. Types des résistances.....	13
II.1.1.1.Résistance naturelle.....	13
II.1.1.2. Résistance acquise.....	13
II.1.1.3. Multi-résistance.....	14
II.2. Ampleur du problème de l'antibiorésistance.....	15
II.2.1. A l'échelle mondiale.....	17
II.2.2. A l'échelle nationale.....	19
II.3. Mécanismes de résistance.....	19
II.3.1. Inactivation de l'antibiotique par production d'enzymes.....	19
II.3.2. Changement de la perméabilité membranaire.....	21
II.3.3. Résistance par efflux actif.....	22
II.3.4. Résistance par modification de la cible.....	22

II.4. Facteurs responsables de la génération de la résistance.....	22
II.4.1. Surconsommation des antibiotiques.....	22
II.4.2. Automédication.....	22
II.4.3. Pollution.....	23
II.4.4. Mauvaise hygiène.....	23
II.4.5. Elevage.....	24
II.4.6. Contrefaçon.....	25
II.5. Lutte contre la résistance aux antibiotiques.....	26

### **Antibiotiques génériques**

III.1. Définition.....	28
III.2. Classes des médicaments génériques.....	28
III.3. Médicaments génériques en Algérie.....	29
III.4. Utilité des médicaments génériques.....	30
III.5. Notion de la bioéquivalence et de la biodisponibilité.....	31
III.5.1. Biodisponibilité.....	31
III.5.2. Bioéquivalence.....	32
III.6. Qualité et efficacité des antibiotiques génériques.....	32
III.6.1. Réglementation internationale.....	32
III.6.2. Réglementation nationale.....	34
III.6.3. Méthodes d'évaluation de l'activité antimicrobienne.....	36
III.6.4. Synthèse de quelques études comparatives entre antibiotiques princeps et Génériques.....	38

### **Matériel et Méthodes**

IV.1. Matériel.....	40
IV.1.1. Réactifs.....	40
IV.1.2. Instruments de mesure et équipements.....	41
IV.2. Méthodes.....	41
IV.2.1. Utilisation des antibiotiques et perception du problème de la résistance aux antibiotiques par les professionnels de santé : Enquête dans la région de Constantine.....	41
IV.2.2. Analyses comparatives entre des antibiotiques princeps et leurs homologues.....	42
IV.2.2.1. Comparaison du pouvoir antibactérien.....	42
IV.2.2.2. Tests pharmaco-techniques.....	45
IV.2.3. Analyses statistiques des résultats de l'antibiogramme.....	45

### **Résultats et Discussion**

V.1. Enquête sur l'utilisation des antibiotiques et la perception du problème de la RAM dans les établissements de santé.....	47
V.1.1. Présentation de l'échantillon de l'étude.....	47
V.1.2. Perception de l'utilisation des antibiotiques dans les établissements de soin en Algérie.....	50
V.1.3. Perception du problème de la RAM dans les établissements de soins en Algérie.....	53
V.2. Comparaison entre des antibiotiques princeps et génériques commercialisés en Algérie.....	57

V.2.1. Test de l'antibiogramme.....	57
V.2.1.1. Famille des amino-pénicillines.....	57
V.2.1.2. Famille des macrolides.....	61
V.2.1.3. Famille des céphalosporines 2 <sup>ème</sup> génération.....	65
V.2.2. Tests pharmaco-techniques.....	67
V.2.2.1. Uniformité de masse.....	67
V.2.2.2. Test de friabilité.....	68
V.2.3. Discussion des résultats de l'étude comparative entre antibiotiques génériques et leurs princeps.....	69
<b>Conclusion générale</b> .....	72
Références bibliographiques	
Annexes	
Résumé	

## Abstract

The inferior quality of generic antibiotics compared to the branded ones may contribute to the problem of AMR according to some studies. The aim of this work is to carry out a comparative study of the antibacterial potency and technological properties of ten antibiotics that belong to three antibiotics families marketed in Algeria. The following families are represented: amino-penicillins (one branded and three generics), macrolides (one branded and two generics) and second generation cephalosporins (one branded and two generics). Our work also includes a survey of health professionals in the Constantine region to assess their perceptions about the use of antibiotics in health care facilities and the extent of antibiotic resistance.

Our results indicate that the 190 health professionals surveyed are fully aware of the AMR problem and the irrational use of antibiotics. A significant proportion (62.1%) recognize that there is a difference in quality between branded and generic antibiotics. The disc diffusion technique revealed that the diameters of the inhibition zones of three generic antibiotics are statistically different (by 19.67%, 29.5% and 51.52 %) than their branded homologs (2 belonging to the amino-penicillin family and 1 to the macrolide family, all tested on the reference strain *E. coli*). No differences were found for the other generic antibiotics that belong to these families as well as for those belonging to the second-generation cephalosporin family on all reference strains tested (*E. coli*, *P. aeruginosa* and *S. epidermidis*). The quality control tests carried out (mass uniformity and friability) also revealed that all the antibiotics analysed were compliant.

Given that the regulatory approval of generic antibiotics is based on their conformity with respect to pharmaco-technical standards (especially similarity of the dissolution profile with that of the branded counterpart), our results indicate that this may not be enough to guarantee the antimicrobial potency equivalence between generic antibiotics and their branded counterparts. This may contribute to the phenomenon of AMR.

### Key Words:

*Antibiotics, branded, generics, antibiogram, antibiotic resistance, antimicrobial resistance, inhibition zone, disc diffusion.*