

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ SAAD DAHLAB BLIDA 1

FACULTÉ DE MÉDECINE

DÉPARTEMENT DE PHARMACIE



ÉTIQUETAGE DES ANTIBIOTIQUES EN MILIEU HOSPITALIER

Mémoire de fin d'étude :

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de « Docteur en Pharmacie »

Session : Juillet 2020

Présentée par :

*AISSANI Ibtissam

*AYADI Hana

*LAKHDARI kheira

Encadrée par :

* Dr REGGABI Ferial

Devant le jury :

*Présidente : Dr MEHERHERA Souhila

Maitre assistante en Biochimie

*Examineur : Dr MAHFOUD Mohammed

Maitre assistant en Microbiologie

*Promotrice : Dr REGGABI Ferial

Maitre assistante en Biophysique
Pharmaceutique

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ SAAD DAHLAB BLIDA 1

FACULTÉ DE MÉDECINE

DÉPARTEMENT DE PHARMACIE



ÉTIQUETAGE DES ANTIBIOTIQUES EN MILIEU HOSPITALIER

Mémoire de fin d'étude :

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de « Docteur en Pharmacie »

Session : Juillet 2020

Présentée par :

*AISSANI Ibtissam

*AYADI Hana

*LAKHDARI kheira

Encadrée par :

* Dr REGGABI Ferial

Devant le jury :

*Présidente : Dr MEHERHERA Souhila

Maitre assistante en Biochimie

*Examineur : Dr MAHFOUD Mohammed

Maitre assistant en Microbiologie

*Promotrice : Dr REGGABI Ferial

Maitre assistante en Biophysique
Pharmaceutique

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, nous tenons à remercier *Dieu* de nous avoir donné la santé, la patience, la volonté d'entamer et de terminer ce travail.

Ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu voir le jour sans l'aide et l'encadrement de *Dr Ferial REGGABI*, on la remercie pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience, sa rigueur et sa disponibilité durant la préparation de ce mémoire.

Nos sincères remerciements vont au *Dr MEHERHERA Souhila* pour l'honneur qu'elle nous a fait de présider notre jury.

A *Dr MAHFOUD Mohammed* qui a très aimablement accepté de faire partie de notre jury de mémoire.

Nos remerciements s'adressent également au *Dr BENAZIZ* chef de département de pharmacie.

Nous remercions également tous nos professeurs pour leur générosité et la grande patience dont ils ont su faire preuve malgré leurs charges académiques et professionnelles.

Enfin, nos remerciements vont à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

DEDICACES

En tout premier lieu, je remercie le bon Dieu, tout puissant, de m'avoir donné la force et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire, Je dédie ce mémoire de fin d'études,

A MA TRES CHÈRE MERE ; ZOHRA

A MON TRES CHER PERE ; Ahmed

Je vous remercie d'être toujours prêt à me donner sans compter et d'avoir mis à ma disposition tous les moyens nécessaires qui m'ont permis de parvenir jusqu'ici. Vos prières et votre bénédiction ont guidé mes pas vers la réussite et aucune dédicace ne saurait être à la hauteur de vos mérites.

A l'homme de ma vie, mon mari Moussa

A mes Très Chères Sœurs : Hanane, Lamia, Sonia

Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous. Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le bonheur Merci pour votre soutien et vos encouragements tout au long de mes études.

A mes très chers frères : Sid Ali, Aissa, Walid

A ma nièce : Riham et mon neveu : Iyad

A Ma chère Grand-Mère maternelle,

A Ma chère Grand-Mère paternelle,

A ma deuxième famille : mon beau père Tahar,

Ma belle mère Akila, mes beaux-frères, mes belles sœurs

A Mes chères tantes, oncles, cousins et cousines

A mes trinômes : kheira, Hana

A tous mes chères amies.

A tous mes professeurs.

A tous ceux qui par un moment m'ont donné la force de continuer.

IBTISSAM

DEDICACES

Je commence par rendre grâce à dieu et à sa bonté, pour la patience, la compétence et le courage qu'il m'a donné pour arriver à ce stade. Avec tout mon amour éternel et avec l'intensité de mes émotions.

Je dédie ce modeste travail à :

Mon cher père, ma chère maman ; Mohamed et Fatima

Qui ont veillé à ce que je suis arrivée maintenant. Ce travail est le fruit de vos sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et ma formation. Merci mes parents d'être toujours présents à mes côtés dans les bons comme dans les mauvais moments. C'est en partie grâce à vous si j'en suis là aujourd'hui, j'espère que j'étais à la hauteur de vos espérances. Que dieu vous garde et vous procure santé et longue vie.

Je t'aime maman, je t'aime papa

Mon très cher grand frère Adda

Je dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite pour toute votre petite famille.

L'homme de ma vie, mon fiancé Youcef

Mes très chères adorables sœurs : Mon âme sœur Soumia et mon beau frère Salah Eddine, Zineb et Khadidja, et mes beaux frères Mohamed et Khaled

Qui ont toujours été là pour moi, et toujours offert beaucoup de tendresse et d'affection et toujours épaulée pendant mon parcours d'éducation.

Mes très chers petits frères : Alae Eddine et Imade Eddine

Toute ma famille paternelle et maternelle « Ayadi et Kardi »

Ma deuxième famille « Mansouri »

Médecin de la cité universitaire .

Mes chères amies : Halima, Aïcha, Fatima Zahrae, Fadhila, Karima, Fatima, Aïcha, Ilhèm

Surtout ma chère Sabrin, je te souhaite une vie pleine de bonheur, succès et d'amour.

Mes chers trinômes : Ibtissam et Kheira

Tous ceux que j'aime

A tous ceux qui par un moment m'ont donné la force de continuer.

Hana

DEDICACES

Je remercie Dieu le clément de m'avoir aidé durant toute ma scolarité et sur lequel je compte tous pour atteindre mon but.

*Je dédie ce mémoire de fin d'étude :
A mes très chers parents Mohammed et Aziza.*

Nul remerciement et nulle expression de gratitude ne peuvent vous exprimer ma profonde reconnaissance. Rien au monde ne pourrait compenser tous les sacrifices que vous avez consenti pour mon bien être et pour mon éducation et ma formation. Vous êtes pour moi le symbole de l'honnêteté, de la noblesse et de la bonté. Puisse Dieu tout puissant vous procurer longue vie et bonne santé afin que je puisse vous combler à mon tour. Je vous aime beaucoup.

A mes très chères sœurs Aicha, Ghania, Meriem et Nour el imen
Qui ont toujours été là pour moi, et toujours offert beaucoup de tendresse et d'affection et toujours épaulée pendant mon parcours d'éducation. Je vous exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour. Merci de m'avoir soutenu.

*A mes très chers frères ;Ismail, Lakhdar, abd elrazzek, Mohammed amine, salah dinne,
et imad dinne*
Merci pour votre soutien, votre amour vos encouragements, vos conseils, et vos sacrifices à mon égard.

*A toute ma famille
A tous mes amis
A mes trinômes : Ibtissam et Hana
A tous ceux que j'aime
À tous ceux qui m'ont transmis leur savoir depuis la maternelle.*

À toutes les personnes malades et qui souffrent, que dieu nous aide à apaiser vos souffrances.

KHEIRA

Table des matières

LISTE DES FIGURES.....	IV
LISTE DES TABLEAUX.....	V
LISTE DES ABREVIATIONS.....	VI
Introduction :.....	1
Historique.....	2
CHAPITRE I : ANTIBIOTIQUES	
1. Définition des antibiotiques :.....	5
2. Classification des antibiotiques :.....	5
3. Modes et cibles d'action :.....	7
3.1. Cibles des antibiotiques :	7
3.2. Modes d'action des antibiotiques :.....	7
3.2.1. Toxicité sélective au niveau de la synthèse :	8
3.2.2. Inhibition compétitive :.....	9
4. Activité des antibiotiques :	9
4.1. Caractéristiques physico-chimiques ou pharmacodynamiques des antibiotiques :	9
4.2. Spectre d'activité :	10
5. Utilisation pratique des antibiotiques :	12
5.1. Indications « prescriptions » des antibiotiques :.....	12
5.1.1. Antibiothérapie curative :	12
Elle est destinée à traiter une infection bactérienne caractérisée de point de vue clinique et ou bactériologique. On trouve :.....	12
5.1.2. Antibiothérapie préventive :	12
5.2. Critères de décision d'antibiothérapie :	12
5.2.1. Critères cliniques (état de patient) :	12
5.2.2. Critères bactériologiques :	13
5.2.3. Critères pharmacologiques :	13
5.2.3.2. Critères toxicologiques :	13
5.2.4. Critères épidémiologiques :	13
5.2.5. Critères économiques :.....	13
5.2.6. Monothérapie ou association	13
6. Résistance aux antibiotiques :	14
6.1. Types de résistances bactériennes :.....	14
6.1.1. Résistance bactérienne naturelle :.....	14
6.1.2. Résistance bactérienne acquise :.....	15

6.2. Mécanismes de la résistance bactérienne aux antibiotiques :	15
6.2.1. Inactivation enzymatique de l'antibiotique :	15
6.2.2. Modification ou remplacement de la cible de l'antibiotique :	16
6.2.3. Pompes à efflux (l'efflux actif) :	16
6.2.4. Perméabilité réduite :	16
6.2.5. Protection de la cible de l'antibiotique :	17
6.2.6. Piégeage de l'antibiotique :	17
6.3. Evolution de la résistance bactérienne :	17
6.3.1. Apparition de la résistance :	17
6.3.2. Facteurs favorisant la résistance bactériennes aux antibiotiques :	19
6.4. Les bactéries multi-résistantes (BMR) :	20
6.4.1. BMR :	20
6.4.2. Les principales BMR :	20
6.5. Conséquences de l'antibiorésistance :	23
6.5.1. La résistance aux antimicrobiens augmente le risque de mortalité :	23
6.5.2. La résistance compromet la lutte contre les maladies infectieuses :	23
6.5.3. En connaissant à nouveau un monde sans antibiotiques :	23
6.5.4. La résistance accroît le coût des soins de santé :	24
6.5.5. La résistance compromet les acquis de la société en matière de soins de santé : ...	24
6.5.6. La résistance compromet la sécurité sanitaire et nuit à l'économie :	24
6.6. Actions préventives contre l'émergence et la dissémination des résistances:	24
6.6.1. Développer les mesures préventives et les nouvelles stratégies thérapeutiques : ...	24
6.6.2. Améliorer les modalités diagnostiques et l'utilisation des antibiotiques :	25
6.6.3. L'hygiène :	25
6.6.4. La vaccination :	25
6.6.5. La phagothérapie :	25
6.6.6. Utilisation appropriée des antibiotiques :	26
6.6.7. Éviter une prescription inutile d'antibiotique :	26
7. Infections nosocomiale (IN):	27
7.1. Types des IN :	27
7.2. Mécanismes et modes de transmission des infections nosocomiales :	28
7.2.1. Mécanismes de transmission:	28
7.2.2. Modes de transmission :	28
7.3. Facteurs favorisant les infections nosocomiales :	29
Quel que soit son mode de transmission, la survenue d'une infection nosocomiale est favorisée par la situation médicale du patient qui dépend de :	29
7.4. Conséquences des IN :	29

CHAPITRE II: CONDITIONNEMENT ET ETIQUETAGE DES MEDICAMENTS

1. Conditionnement pharmaceutique :	31
1.1. Définition :	31
1.2. Différents types de conditionnement :	31
1.2.1. Conditionnement primaire :	31
1.2.2. Conditionnement secondaire :	32
1.2.3. Conditionnement tertiaire :	32
1.3. Articles de conditionnement :	32
1.3.1. Articles de conditionnement primaire :	33
1.3.2. Articles de conditionnement secondaire :	35
1.4. Rôle du conditionnement des médicaments :	38
1.4.1. Rôle de protection du médicament :	38
1.4.2. Rôle d'information et d'identification :	39
1.4.3. Sécurité d'emploi :	40
1.4.4. Rôle de protection des patients et populations vulnérables :	42
2. Etiquetage :	45

CHAPITRE III: ETIQUETAGE DES MEDICAMENTS EN MILIEU HOSPITALIER

1. Législation et documents de politique se rapportant à l'étiquetage des antibiotiques en milieu hospitalier :	46
2. Exigences législatives et réglementaires algériennes en termes d'étiquetages des antibiotiques :	47
2.1. Exigences législatives et réglementaires sur les données qui doivent figurer sur les conditionnements externes et internes d'un antibiotique :	47
2.2. Notice :	51
2.3. Exigences d'étiquetage des ampoules :	53
2.4. Vignette « Conditionnement hôpitaux » ou « réservé aux hôpitaux »:	54
Conclusion :	55
Bibliographie :	VII
Annexes	XV
Résumé	

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Alexander Fleming. (i).	3
Figure 2 : de gauche à droite, photographies d'un pot à pharmacie, d'un vase à pharmacie et d'une chevrette (23)	4
Figure 3 : Cibles des principales familles d'antibiotiques (32).....	7
Figure 4 : photo représentant un antibiogramme (c).....	11
Figure 5: Les mécanismes d'acquisition de la résistance bactérienne (56).....	15
Figure 6: Comparaison entre la date d'AMM et l'apparition des premières résistances par classe d'antibiotiques (source CDC) (2).	18
Figure 7: Les différents types de conditionnement (72).	32
Figure 8: blister de Clamoxyl® 1G (6 comprimés dispersibles)	33
Figure 9: ampoules de la GENTAMYCINE® 80mg/2ml	34
Figure 10: Conditionnement en strips.	34
Figure 11: Flacon plastique sirop à gauche et deux flacons sirop en verre à droite (le flacon transparent muni d'un bouchon doseur).....	35
Figure 12: Exemples de conditionnements secondaires (des étuis)	35
Figure 13: L'étui avant son formage (30)	36
Figure 14: Notice de Doxycycline® 100 mg	37
Figure 15: Type de vignettes de médicaments en Algérie	37
Figure 16: AUGMENTIN® Enfant 100 mg/12,5 mg/ml Poudre pour suspension buvable avec seringue pour administration orale de 60 ml.....	38
Figure 17: étiquette de sureté indiquée par la flèche rouge sur une boîte de médicament.....	40
Figure 18: exemple d'un bouchon muni d'une bague d'invulnérabilité.	41
Figure 19: à gauche ; Retrait de lots – Co-Amoxicilline Sandoz® 312,5, poudre pour la préparation d'une suspension (r), et à droite ; étiquette de traçabilité (n).....	41
Figure 20: Dispositif de sécurité de seringues BD® (15).....	42
Figure 21: TOBRADEX® ; conditionné dans un flacon goutte à goutte	44
Figure 22: OTOFA® conditionné dans une flacon muni d'un bouchon compte-goutte (gauche) et JOSACINE® conditionné dans une flacon accompagné d'une pipette (droite) ..	44
Figure 23: les mentions portées sur la boîte d'une spécialité pharmaceutique (d)	51
Figure 24: Gentaxyn ® 80mg/2ml (k).....	54

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1:classification des antibiotiques (32).	5
Tableau 2: Type d'activité et modalités d'action des principales classes d'antibiotiques (32). 10	
Tableau 3 : La résistance naturelle des Entérobactéries (66).	22
Tableau 4 : les mentions qui doivent figurer sur le conditionnement interne et externe selon la réglementation Algérienne :	48
Tableau 5: les informations doivent figurés sur les ampoules.	53

LISTE DES ABREVIATIONS

ABMR : *Acinetobacter baumannii* multirésistant
AMM : Autorisation de mise sur le marché.
AMP : Ampicilline
AMX : Amoxicilline
ATB : Antibiotique
BGN : Bactérie à Gram Négatif
BMR : bactéries multi-résistantes
CAZ-R : résistance à la céftazidime
CIP-R : Ciprofloxacine
CMB ou **CML** : concentration minimale létale ou bactéricide
CMI : Concentration minimale inhibitrice
COL : colistine
C1G : Céphalosporine de 1ère génération
C2G : Céphalosporine de 2ème génération
C3G : Céphalosporine de 3^{ème} génération
DCI : Dénomination Commune Internationale
DM : Dispositif médical
EBLSE : Entérobactéries productrices de β -lactamase à spectre élargi
EVR : Entérocoques résistants à la vancomycine
FOX: Céfoxitine
GEN: Gentamicine
IN : Infections nosocomiale
IPM-R : Imipénème
ISO : Organisation internationale de normalisation
JC : Jésus-Christ.
MDR : Multiple-drug-resistance
MSP: Ministère de la Santé et la Population
NIT : Nétilmicine
ORL : Oto-Rhino-Laryngée
PAMR: *Pseudomonas aeruginosa* multi résistants
PBP: Penicillin Binding Protein
PIP: Pipéracilline
R: Résistance
RCP : Résumé des caractéristiques du produit
SARM : Staphylococcus aureus résistant à la méticilline
SDR: specific-drug-resistance
TIC : Ticarcilline
USI : Unités de soins intensifs

INTRODUCTION

Introduction :

Depuis leur découverte, les antibiotiques se sont révélés très précieux dans la lutte contre les maladies d'origine bactérienne touchant l'homme et les animaux. L'utilisation des antibiotiques dans différents domaines a conduit à la sélection des souches résistantes.

La résistance aux antibiotiques (ATB) est un phénomène aussi ancien que l'apparition des antibiotiques (48) et qui reste aujourd'hui un problème majeur de santé publique particulièrement préoccupant en milieu hospitalier (86).

Cependant, il y a un autre phénomène de santé publique aussi préoccupant par sa fréquence et son retentissement humain et économique, c'est l'infection nosocomiale (IN), qui se définit comme étant une infection acquise dans un établissement de santé et dont les manifestations cliniques apparaissent habituellement après la 48^{ème} heure d'hospitalisation (80).

De ce fait, les antibiotiques constituent une classe importante du médicament et sont donc très utilisés en milieu hospitalier pour la lutte contre ces IN. Ils sont contenus dans des emballages spécifiques, adaptés et accompagnés d'une notice, voire d'accessoires. Cet ensemble appelé « conditionnement » va accompagner le médicament tout au long de sa chaîne de distribution jusqu'aux mains du patient.

Loin d'être un simple emballage, le conditionnement et l'étiquetage d'une spécialité pharmaceutique garantissent sa qualité et sa sécurité d'emploi en constituant un support d'informations indispensables à son bon usage.

L'objectif de notre thèse est de contribuer à la prévention des erreurs médicamenteuses en lien avec l'étiquetage du conditionnement des antibiotiques en milieu hospitalier, ou il y a quelques particularités d'étiquetage surtout que le pharmacien hospitalier possède un rôle très important dans le contrôle des médicaments du point de vue étiquetage et conditionnement. Il est essentiel que toutes les exigences réglementaires en vigueur soient respectées.

Pour atteindre cet objectif, nous avons scindé ce mémoire en trois chapitres théoriques :

Au début un rappel historique est suivi par le premier chapitre contenant tout d'abord des généralités sur les antibiotiques, leur activité et utilisation pratique, puis nous détaillerons l'importance de la résistance bactérienne et son impact hospitalier sur les infections nosocomiales.

Un deuxième chapitre est consacré au conditionnement pharmaceutique et étiquetage, avec la description des articles de conditionnement primaires, secondaires et tertiaires ainsi que le rôle majeur de l'étiquetage pour assurer la sécurité d'administration des médicaments aux patients.

Enfin, un troisième chapitre qui détaille l'étiquetage des médicaments en milieu hospitalier; débute par un exposé des divers textes législatifs et réglementaires régissant l'étiquetage des médicaments et se poursuit par les exigences législatives et réglementaires Algériennes en termes d'étiquetages des médicaments.

Historique

Depuis sa création l'être humain cherche instinctivement à survivre à tout ce qui le menace. C'est ainsi, qu'il poursuit toujours ces recherches dans tous les domaines pour se préserver. La maladie forme ainsi l'une des plus grandes menaces à la survie de l'être humain ; c'est pour cela que l'homme a Toujours cherché à en guérir. Les apothicaires se mettent peu à peu à élaborer les remèdes à base de plantes, d'animaux et de minéraux.

Hippocrate :vers l'an 400 avant J.C. médecin grec père de la médecine occidentale écrit des traités médicaux dans lesquels il répertorie des recettes de préparation de médicament.il a effectué un travail de « rationalisation » des pratiques en tentant de séparer la médecine et les maladies de la religion (e) .

Galien-Rome-129 à 210 après J.C. surnommé le père de la pharmacie, il inventa ou améliora de nombreuses formes pharmaceutiques, telles que pilules, pommade, trochisque, emplâtre...etc. Il rédige des livres recensant les préparations connues (e).

Rhazès ,865-925 : réunit dans un ouvrage l'ensemble des prescriptions pharmaceutiques arabes et grecques.

19^{ème} siècle : « naissance du médicament moderne » avec les premières opérations d'extractions, de purification et d'identification des substances actives.

L'évolution s'est poursuivie au début du 20^{ème} siècle avec l'apparition de nombreuses molécules synthétiques (83) .Et parmi ses grandes découvertes thérapeutiques les antibiotiques.

Les Antibiotiques furent la grande révolution médicale du début du XXème siècle avec la découverte de nombreuses classes. A cette époque, les scientifiques sont à la recherche des traitements efficaces pour combattre des maladies infectieuses comme la syphilis ou la tuberculose.

C'est en 1909 que Paul Ehrlich découvre le Salvarsan®, devenant ainsi à cette époque le médicament de référence pour traiter la syphilis.

En 1928, Alexander Fleming se rend compte à son retour de vacances que ses cultures bactériennes de *Staphylococcus* ont été contaminées par une moisissure, *Penicillum notatum*. Au contact de celle-ci, les bactéries de *Staphylococcus* ont été détruites. Le premier antibiotique, la pénicilline, vient de naître.

Cependant, Fleming n'a pas les moyens et les connaissances pour extraire cette molécule responsable de l'activité de la moisissure.

Il faudra attendre la fin des années 1940 pour découvrir le *Penicillum Chrysogenum*, une moisissure capable de produire jusqu'à 200 fois plus de pénicilline que la précédente, permettant ainsi la production de pénicilline à l'échelle industrielle. **vers 1945**, ce nouveau médicament était disponible dans toutes les pharmacies du pays. La même année, Fleming reçut le prix Nobel de médecine pour « la découverte de la pénicilline et ses effets curatifs sur de nombreuses maladies infectieuses »



Figure 1: Alexander Fleming. (i).

En 1932, Gehrard Dogmak découvre le premier antibiotique de synthèse, un composé du soufre, le Prontosil®, qui a permis de soigner de nombreuses maladies, considérées comme incurables à cette époque.

Jacques Tréfouel et Constantin Levaditi découvrent une nouvelle classe d'antibiotiques : les Sulfamides, dérivés du Prontosil®.

En quelques années, les laboratoires pharmaceutiques investissent considérablement dans la recherche et découvrent de nombreux autres antibiotiques au milieu du XXème siècle, comme par exemple, les Tétracyclines ou les Céphalosporines. A partir des années 1970, le monde médical pense s'être doté d'un arsenal thérapeutique complet (55).

Actuellement, le médicament est au centre de notre système moderne de santé. Cet objet à la fois familier et singulier fait se rencontrer différents mondes: celui du médecin qui prescrit le médicament, du pharmacien qui le prépare, du scientifique qui le conçoit au laboratoire, du clinicien qui en fait l'essai, de l'agent de l'Etat qui en autorise la vente, de l'industriel qui le fabrique en masse. Et finalement, du patient qui le consomme, l'adopte ou le rejette (73) .

En même temps que le médicament, le conditionnement a également été développé au fil de l'histoire (16).

La naissance des premiers conditionnements remonte à l'antiquité avec la découverte des premiers remèdes. Leurs aspects et leurs formes ont énormément évolué au fil du temps tout comme le médicament. Les premiers conditionnements se présentaient sous forme de gros pots, nommés les pots à pharmacie. Ils assuraient essentiellement un rôle de conservation, étaient faits de différents matériaux (verre, argile, faïence, bois, etc.) et présentés sous plusieurs forme : pots, vases, chevette (pour les formes liquides : sirops et huiles).



Figure 2: de gauche à droite, photographies d'un pot à pharmacie, d'un vase à pharmacie et d'une chevrette (23)

Les patients apportaient leurs propres récipients dans lesquels le pharmacien plaçait les médicaments prescrits. Puis chaque pharmacien commença à proposer ses remèdes dans ses propres conditionnement de petites boîtes en métal ou bois et en flacon en verre pour les formes liquides .C'est dans les années 1750 qu'apparurent les premiers conditionnements en carton.

La notion informative de l'emballage apparait en 1926 avec la sortie d'un décret abolissant les remèdes secrets et qui obligent l'apparition du nom et de la dose de chaque substance ainsi que le nom et l'adresse du pharmacien sur l'étiquette de toute préparation.

En1941, apparait la notion de spécialité, elle oblige l'utilisation des emballages de plus standardisés.

Enfin, en 1943 le conditionnement est défini réglementairement pour la première fois, vont s'ajouter sur les emballages de nombreuse nouvelles information. On retrouve: la voie d'administration, indication, le prix, les conditions de conservation ainsi que de messages de sécurité.

Puis en 1960, le numéro de lot et la date de péremption deviennent obligatoires sur les boîtes des médicaments (44).

Actuellement, le conditionnement a un rôle de marketing ,les laboratoires en faisant parfois appel à des entreprises spécialisées qui travaillent sur la forme des emballages, les couleurs utilisées, les illustrations présentes et le vocabulaire employé mais la réglementation est de plus en plus stricte, limitant les messages purement promotionnels ayant pour support le conditionnement et délivrés par les fabricants à destination des patients (16).

CHAPITRE I : ANTIBIOTIQUES

1. Définition des antibiotiques :

Antibiotique (du grec **anti** : contre, **biotikos** : concernant la vie) utilisé pour la première fois en 1889, en référence à une substance synthétisée par un organisme pour en détruire un autre (57).

On appelle « Antibiotique » [ATB] toute substance **naturelle** d'origine biologique élaborée par un organisme vivant, substance **chimique** produite par synthèse ou substance **semi-synthétique** obtenue par modification chimique d'une molécule de base naturelle ayant les propriétés suivantes :

- Activité antibactérienne
- Activité en milieu organique
- Une bonne absorption et bonne diffusion dans l'organisme (65).

Leur but est d'empêcher la multiplication des bactéries (bactériostase) ou entraîner leur destruction (bactéricide) par une action au niveau d'une ou plusieurs étapes métaboliques indispensables à la vie de la bactérie.

2. Classification des antibiotiques :

Nous adopterons la classification selon la structure chimique, La liste des antibiotiques cités n'est pas exhaustive.

Tableau 1:classification des antibiotiques (32).

Classes	DCI
BÊTALACTAMINES	
Pénicillines	G : benzyl-pénicilline (et forme retard) V : phénoxy méthylpénicilline M : cloxacilline, oxacilline A : amoxicilline, ampicilline Carboxypénicillines: ticarcilline Uréidopénicillines: pipéracilline Apparenté : pivmecillinam
Inhibiteurs de bêtalactamases	Acide clavulanique, sulbactam, tazobactam -amoxicilline + acide clavulanique -ampicilline + sulbactam -ticarcilline+ acide clavulanique/pipéracilline+ tazobactam

CHAPITRE I : ANTIBIOTIQUES

Céphalosporines	1re génération : céfaclor, céfadroxil, céfatrizine, céfalexine, céfazoline, 2e génération : céfamandole, céfuroxime 3e génération (injectable) : céfotaxime, ceftazidime, ceftriaxone 3e génération (orale) : céfixime, cefpodoxime, céfotiam 4e génération : céfépime, cefpirome
Céphamycines	Céfoxitine
Carbapénèmes	Imipénème, doripénème, ertapénème, méropénème
Monobactames	Aztréonam
GLYCOPEPTIDES	Vancomycine, teicoplanine, télavancine(AMM européenne)
POLYPEPTIDES	
Polymyxines	PolymyxineB, colistine (polymyxineE)
Lipopeptides	Daptomycine
FLUOROQUINOLONES	
Quinolones 1re générations	Acide pipémidique, fluméquine
Fluoroquinolone	Norfloxacin, ofloxacin, péfloxacin, ciprofloxacine, levofloxacine, moxifloxacine, lomefloxacine
RIFAMYCINES	Rifampicine, rifabutine
SULFAMIDES	Sulfaméthoxazole–triméthoprime
NITRO-IMIDAZOLES	Métronidazole, ornidazole
AMINOSIDES	Tobramycine, gentamicine, amikacine, nétilmicine
TÉTRACYCLINES	
Cyclines	Minocycline, doxycycline
Glycylcyclines	Tigécycline
MLSK : MACROLIDES, LINCOSAMIDES, SYNERGISTINES, KÉTOLIDES	
Macrolides	Érythromycine, azithromycine, clarithromycine, josamycine, roxithromycine, spiramycine
Lincosamides	Clindamycine, lincomycine

Synergistines–Streptogramines	Pristinamycine
Kétolides	Télithromycine
OXAZOLIDINONES	Linézolide
PHÉNICOLÉS	Thiamphénicol
DIVERS	Acide fusidique, fosfomycine, Nitrofurantoïne

3. Modes et cibles d'action :

3.1. Cibles des antibiotiques :

Cibles d'action intéressent les différents éléments d'une bactérie (figure 03)

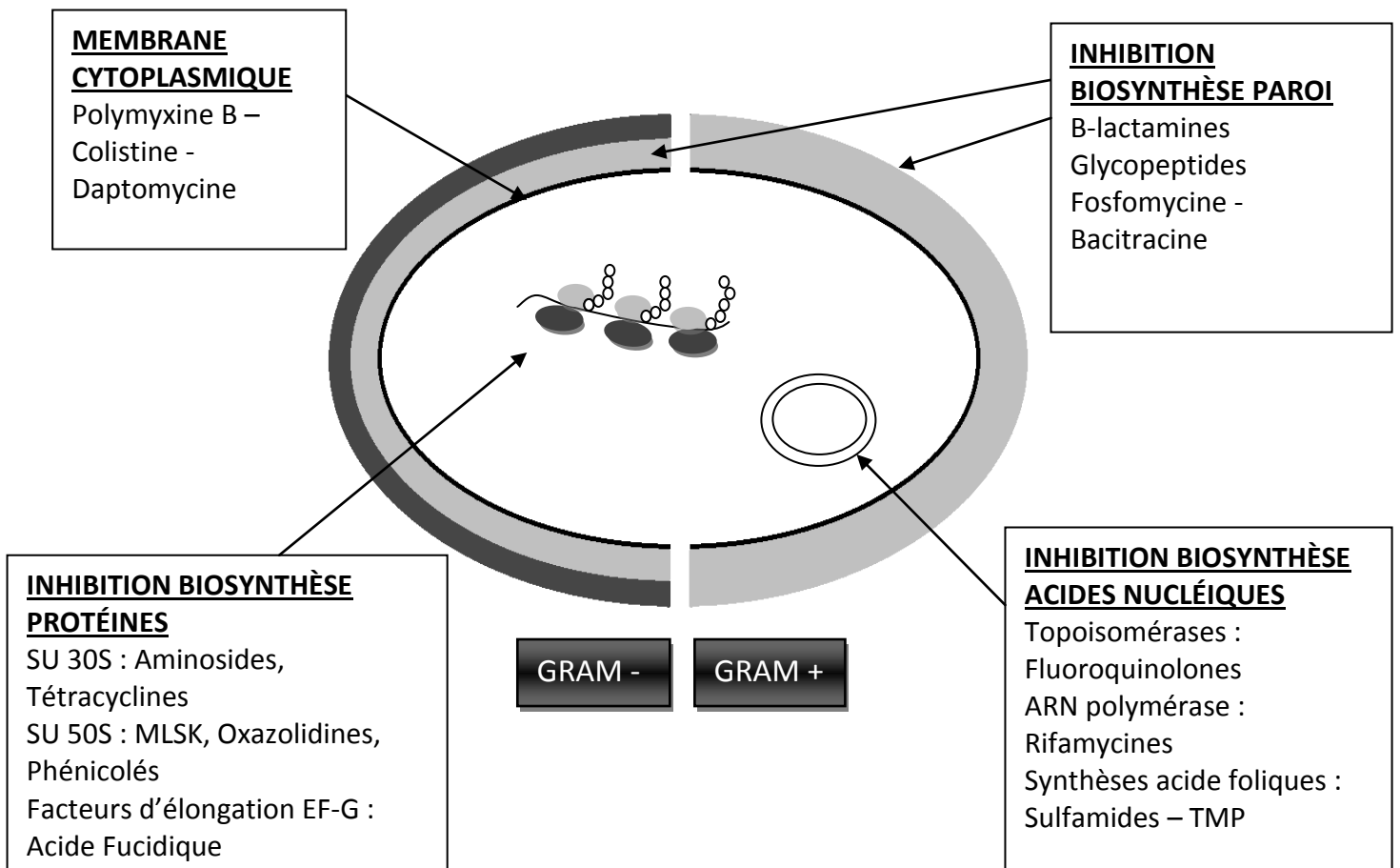


Figure 3 : Cibles des principales familles d'antibiotiques (32).

TPM : trimétoprime ; **MLSK** : Macrolides-Lincosamides-Synergistines.

3.2. Modes d'action des antibiotiques :

A la différence des antiseptiques et des désinfectants, les antibiotiques agissent en général de façon très spécifique sur certaines structures de la cellule bactérienne ; cette grande spécificité d'action explique pourquoi les antibiotiques sont actifs à très faible concentration. Cette action s'exerce selon les molécules sur des sites variés (54).

Les antibiotiques ont la propriété d'interférer directement avec la prolifération des micro-organismes à des concentrations tolérées par l'hôte, ils sont donc actifs sur les bactéries en phase de multiplication (51).

Ils agissent à l'échelon moléculaire au niveau d'une ou plusieurs étapes métaboliques indispensables à la vie des bactéries. Selon leur nature et leur concentration, les antibiotiques agissent selon deux principes différents, la bactériostase et la bactéricide.

Le mécanisme d'action des antibiotiques n'est pas toujours parfaitement élucidé mais on distingue deux grands modes d'actions :

3.2.1. Toxicité sélective au niveau de la synthèse :

3.2.1.1. De la paroi bactérienne :

En inhibant la biosynthèse du peptidoglycane (muréine composant essentiel de la paroi bactérienne, qui confère à la bactérie sa forme et sa rigidité ce qui lui permet de résister à la forte pression osmotique intra cytoplasmique) au cours de la multiplication cellulaire, la nouvelle bactérie n'est plus protégée entraînant ainsi une lyse bactérienne.

- Les bêta-lactamines
- Les glycopeptides
- La fosfomycine

3.2.1.2. Des membranes (externe et cytoplasmique) :

En désorganisant sa structure et son fonctionnement, ce qui produit des graves troubles d'échanges électrolytiques avec le milieu extérieur.

- Les polymyxines
- Daptomycine

3.2.1.3. Du ribosome :

Ce qui entraîne l'arrêt de la biosynthèse des protéines ou la formation de protéines anormales.

- Les phénicolés
- Les tétracyclines
- Les macrolides, lincosamides et synergistines
- L'acide fusidique
- Les aminosides
- Oxazolidinones

3.2.1.4. De l'ADN :

En empêchant sa réplication et en inhibant la biosynthèse protéique.

- Les sulfamides et le triméthoprim
- Les quinolones
- Les rifamycines

- Les nitro-imidazolés

3.2.2. Inhibition compétitive :

Dans ce cas, l'antibiotique est un analogue structural, il interfère avec une fonction essentielle à la bactérie (b).

4. Activité des antibiotiques :

Selon leur structure, leur cible d'action, et leurs propriétés pharmacocinétiques, les antibiotiques sont actifs sur les bactéries à Gram positif ou à Gram négatif (spectre étroit) ou sur les deux à la fois (spectre large). Les antibiotiques ont une action bactériostatique ou bactéricide, et leur action est soit dépendante de la durée de traitement (temps- dépendants) ou de la concentration (concentration- dépendants). Ces différentes notions permettent de définir le spectre d'activité des antibiotiques ainsi que les profils de sensibilité des bactéries (souches résistantes, sensibles ou intermédiaires) (32).

4.1. Caractéristiques physico-chimiques ou pharmacodynamiques des antibiotiques :

- **Activité dite "temps-dépendante"** : l'activité dépend de la durée d'exposition des bactéries à l'antibiotique. Il s'agit notamment des pénicillines, céphalosporines, macrolides, fluoroquinolones et glycopeptides.
- **Activité dite "concentration-dépendante"** : l'activité dépend de la concentration en antibiotique. Cette notion est applicable pour les aminosides, l'imipénème et fluoroquinolones.
- **Effet post-antibiotique** : c'est le maintien d'une absence de reprise de la croissance bactérienne pour un couple bactérie/antibiotique donné, après exposition à l'antibiotique.
- **Effet inoculum** : c'est l'influence de la quantité de bactéries en contact avec l'antibiotique (32).

Les différents types d'activité et les modalités d'action (bactéricide ou bactériostatiques) des principales classes d'antibiotiques sont répertoriés dans le tableau2.

Tableau 2: Type d'activité et modalités d'action des principales classes d'antibiotiques (32).

Famille/Classe	Bactéricide Bactériostatique	Concentration ou temps- dépendant	Effet inoculum	Effet post- antibiotique
Pénicillines	Bactéricide	Temps- dépendant	Oui	Faible ou nul
Céphalosporines		Temps-dépendant	Oui	Faible ou nul
Carbapénèmes		Concentration dépendant	Non	Oui
Monobactames		Temps-dépendant	Oui	Faible ou nul
Glycopeptides	Lentement bactéricide	Temps-dépendant	Oui	Non
Polymyxines	Bactéricide	Concentration- dépendant	Oui	Non
Fluoroquinolones	Bactéricide	Temps et concentration- dépendant	Non	Oui
MLK	Bactériostatique	Temps-dépendant	Oui	Non
Synergistines	Bactéricide	Temps-dépendant	Oui	Bactériopause
Aminosides	Bactéricide	Concentration- dépendant	Non	Oui
Tétracyclines	Bactériostatique	Concentration- dépendant	Non	Non

4.2. Spectre d'activité :

➤ La concentration :

L'activité antibactérienne est caractérisée in vitro par :

- **La concentration minimale inhibitrice (CMI) :** concentration la plus faible d'un antibiotique capable d'empêcher le développement d'un micro-organisme après 18 à 24h d'incubation à 35°C. C'est une valeur indicatrice du pouvoir bactériostatique.
- **La concentration minimale létale ou bactéricide (CMB ou CML) :** concentration la plus faible capable d'entraîner la mort d'au moins 99,9% des bactéries d'un inoculum standardisé à 10⁵-10⁶ bactéries/ml (< 0,01% de survivants). C'est une valeur indicatrice du pouvoir bactéricide.

Le rapport CMB/CMI permet de caractériser le type d'activité d'un antibiotique donné :

- CMB/CMI ≤ 2 : antibiotique bactéricide.
- CMB/CMI 4 à 16 : antibiotique bactériostatique.
- CMB/CMI > 16 : bactérie dite « tolérante » à l'antibiotique (32) .

➤ Antibiogramme :

L'antibiogramme est un examen bactériologique de référence qui consiste à cultiver des bactéries présentes dans un prélèvement pour les identifier et ensuite tester sur les colonies obtenues divers antibiotiques. Il permet, d'une part, de prédire la sensibilité d'une bactérie à un ou plusieurs antibiotiques dans un but essentiellement thérapeutique mais également de surveiller l'épidémiologie des résistances. Il faut néanmoins avoir à l'esprit que cet examen étudie l'effet des antibiotiques *in vitro* le plus souvent et dans des conditions de culture normalisées. Il faut donc déterminer des corrélations afin d'apprécier l'efficacité *in vivo* de l'antibiotique et donc la réussite (ou l'échec) du traitement sur la base de données *in vitro*(52).

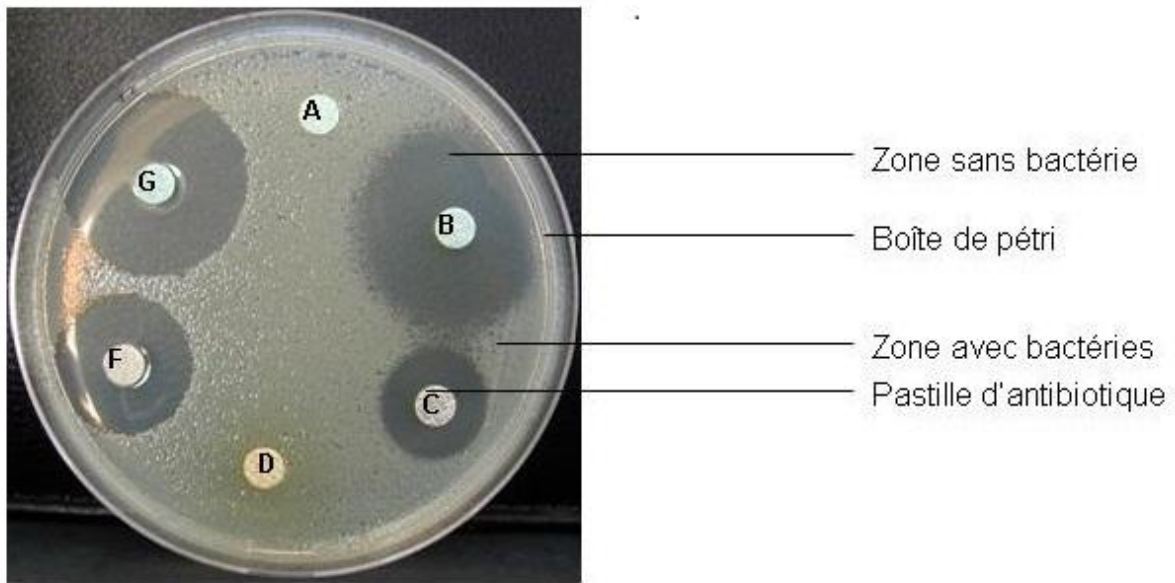


Figure 4 : photo représentant un antibiogramme (c).

➤ **les catégories cliniques des souches bactériennes qui ont été retenues pour l'interprétation des tests de sensibilité *in vitro* :**

- **espèces habituellement sensibles** : naturellement sensibles à l'antibiotique, inhibées par des concentrations atteintes après administration de l'antibiotique aux posologies validées : prévalence de la résistance acquise inférieure à 10%.
- **espèces modérément sensibles** : naturellement intermédiaires en l'absence de mécanisme de résistance ; une augmentation des posologies de l'antibiotiques est nécessaire.
- **espèces inconstamment sensibles** : la prévalence de la résistance acquise est supérieure à 10% et peut poser problème.
- **espèces résistantes** : naturellement résistante à l'antibiotique dont la fréquence de résistance supérieure à 90% (51).

5. Utilisation pratique des antibiotiques :

5.1. Indications « prescriptions » des antibiotiques :

5.1.1. Antibiothérapie curative :

Elle est destinée à traiter une infection bactérienne caractérisée de point de vue clinique et ou bactériologique. On trouve :

- **Les traitements probabilistes** ; sont administrés sans avoir une connaissance précise de la bactérie impliquée, ni même de sa sensibilité aux antibiotiques. On utilisera alors les antibiotiques dits à "large spectre", le choix de la molécule est basé sur les microorganismes infectants les plus probables avec un risque minimum d'allergie ou de toxicité.
- **Les traitements documentés**; sont administrés après avoir déterminé la sensibilité des bactéries à l'antibiotique, ce qui sous-entend d'avoir préalablement isolé la bactérie en cause. Ce traitement peut être de première intention ou faire suite au traitement probabiliste une fois les données nécessaires connues (1).

5.1.2. Antibiothérapie préventive :

Pour prévenir des infections dans des circonstances définies (antibioprophylaxie ponctuelle pour prévenir l'infection postopératoire, l'endocardite bactérienne, antibioprophyllaxie au long cours après splénectomie).

Le choix de l'antibiothérapie préventive basé sur plusieurs critères ; type de la chirurgie, spectre d'antibiotique, terrain de patient... (1).

5.2. Critères de décision d'antibiothérapie :

5.2.1. Critères cliniques (état de patient) :

Le choix de l'antibiotique dépend du terrain du patient ;

- Age : Nouveau-né, nourrisson, enfant, adulte, sujet âgé.
- Femme enceinte : Chez la femme enceinte, certains antibiotiques peuvent être responsables d'effets tératogènes ou toxiques pour le fœtus. Exemple; les antibiotiques de la famille des cyclines sont déconseillés au cours du premier trimestre et contre-indiqués à partir du 4^e mois de la grossesse : ils peuvent modifier la coloration des dents de lait s'ils sont pris au cours du 2^e et 3^e trimestre de grossesse (j).
- Pathologie : une insuffisance rénale ou une insuffisance hépatique doivent être prises en considération de façon à éviter certains produits et ou adapter la posologie.
- **Hypersensibilité – Allergie** : l'allergie sévère avérée à un antibiotique contre-indique sa réutilisation.

D'une façon générale, il faut privilégier la tolérance dans le traitement des infections bénignes, et l'efficacité dans le traitement des infections sévères. On choisit alors les antibiotiques bactéricides, à large spectre, ou des associations d'antibiotiques pour élargir le spectre.

5.2.2. Critères bactériologiques :

Le choix d'un antibiotique est en premier lieu guidé par la connaissance de l'organisme infectant après le prélèvement bactériologique et l'étude de sa sensibilité in vitro aux antibiotiques (antibiogramme).

En l'absence d'isolement du germe en cause, leur identification peut être impossible à réaliser dans un délai suffisamment court ou dans une infection bénigne, le choix de l'antibiotique repose sur la clinique, la localisation de l'infection, l'âge, le contage, la porte d'entrée et la constance de survenue (infection nosocomiale ou communautaires), il est alors question de « pari bactériologique ».

5.2.3. Critères pharmacologiques :

5.2.3.1. Critères pharmacodynamiques :

L'antibiotique choisi doit répondre aux exigences pharmacocinétiques (résorption, diffusion, accès au site d'infection) et pharmacodynamiques (activité bactéricide ou bactériostatique) prédictives d'efficacité clinique, selon le type d'antibiotique utilisé (« temps dépendant » ou « concentration dépendant »).

Pour les infections de certains sites, il est nécessaire d'utiliser des posologies élevées et ou des classes particulières d'antibiotiques : prostate, os, liquide céphalo-rachidien, végétations d'endocardite.

5.2.3.2. Critères toxicologiques :

A efficacité égale, toujours choisir l'antibiotique le moins toxique.

5.2.4. Critères épidémiologiques :

L'utilisation des antibiotiques à spectre étroit adapté est préférable à des antibiotiques à spectre large de façon à diminuer la pression de sélection des bactéries résistantes.

5.2.5. Critères économiques :

A efficacité et tolérance égales, le choix de l'antibiotique sera porté sur le moins coûteux (32,79, 82).

5.2.6. Monothérapie ou association

La monothérapie est la règle pour la majorité des infections courantes, et le recours à une association d'antibiotiques ne doit pas être systématique, car elle augmente la pression de sélection sur la flore commensale, et doit respecter les recommandations de prise en charge optimale des différents syndromes infectieux. Le respect du schéma posologique de chaque antibiotique, la réalisation des adaptations nécessaires. Et le choix de la voie d'administration la mieux adaptée à l'infection et au patient, sont déterminants pour une bonne efficacité du traitement.

Les justifications théoriques d'une association sont ; la synergie et l'augmentation de la vitesse de bactéricide, l'élargissement du spectre antibactérien, la prévention de l'émergence de variantes résistants (17).

6. Résistance aux antibiotiques :

Les bactéries ont un grand pouvoir d'adaptation qui leur permet d'acquérir de nouvelles propriétés (modification de leur génome ou information génétique nouvelle) leur permettant de résister aux antibiotiques.

La résistance aux antibiotiques est un phénomène général observé pour toutes les espèces bactériennes rencontrées chez l'homme. De plus, on assiste à des multi-résistances : une bactérie est résistante à plusieurs familles d'antibiotiques (g).

Il existe plusieurs approches et définition de la résistance, L'organisation mondiale de la santé a défini la résistance bactérienne aux antibiotiques dès 1961 de deux façon différentes :

- **Définition thérapeutique** : Une souche est dite « résistante » lorsque la concentration d'antibiotique qu'elle est capable de supporter est notablement plus élevée que la concentration atteignable in vivo.
- **Définition épidémiologique** : Une souche est dite « résistante » lorsqu'elle supporte une concentration d'antibiotique notablement plus élevée que celle qui inhibe le développement de la majorité des autres souches de la même espèce (41) .

Ces deux définitions ont été complétées par deux autres définitions :

- **Définition génétique** : Une bactérie est dite « résistante » quand elle héberge des gènes codant pour cette résistance, ce qui se traduit comme un changement dans le code génétique du micro-organisme, codant ainsi un gène altéré (41).
- **Définition clinique** : Une bactérie est dite « résistante » quand elle échappe à l'action de l'antibiotique supposé actif, prescrit au malade, c'est ce qui se manifeste par un échec clinique relatif ou absolu de l'antibiothérapie. Dans la majorité des infections, un échec clinique se traduit par l'absence d'amélioration (fièvre, état général, etc.) après environ 72 heures de traitement et la prescription d'un deuxième antibiotique (41).

Selon la définition microbiologique du terme, une souche est dite résistante lorsqu'elle se cultive en présence de concentration plus élevée en antibiotique comparativement à d'autres souches qui lui sont phylogénétiquement liées (32).

6.1. Types de résistances bactériennes :

6.1.1. Résistance bactérienne naturelle :

Si les antibiotiques, molécules naturelles, sont synthétisés par la plupart des microorganismes pour supplanter d'autres micro-organismes dans un environnement donné, ces substances peuvent ne pas être actives sur tous les micro-organismes. On dira que ces micro-organismes ont une résistance naturelle vis-à-vis de cette molécule.

La résistance naturelle à un antibiotique donné est un caractère présent chez toutes les souches de la même espèce. C'est ainsi que, les bacilles à Gram négatif sont naturellement résistants

aux antibiotiques hydrophobes car ces molécules ont des difficultés à passer la membrane externe de leur paroi.

Les mycoplasmes, bactéries dépourvues de parois présentent une résistance naturelle aux β -lactames, puisque le mode d'action de cette famille d'antibiotique consiste à inhiber la synthèse du peptidoglycane.

6.1.2. Résistance bactérienne acquise :

La résistance bactérienne acquise à un antibiotique est un phénomène qui apparaît au niveau des souches d'une espèce donnée, normalement sensible à cet antibiotique.

Généralement c'est l'acquisition d'un facteur génétique qui se traduit par une réduction de la sensibilité à la molécule qui lui était fatale. Elle peut donc se faire soit par mutation chromosomique soit par acquisition des gènes transférés d'un autre micro-organisme (3).

6.2. Mécanismes de la résistance bactérienne aux antibiotiques :

Les bactéries ont développé différents mécanismes afin de neutraliser l'action des agents antibactériens.

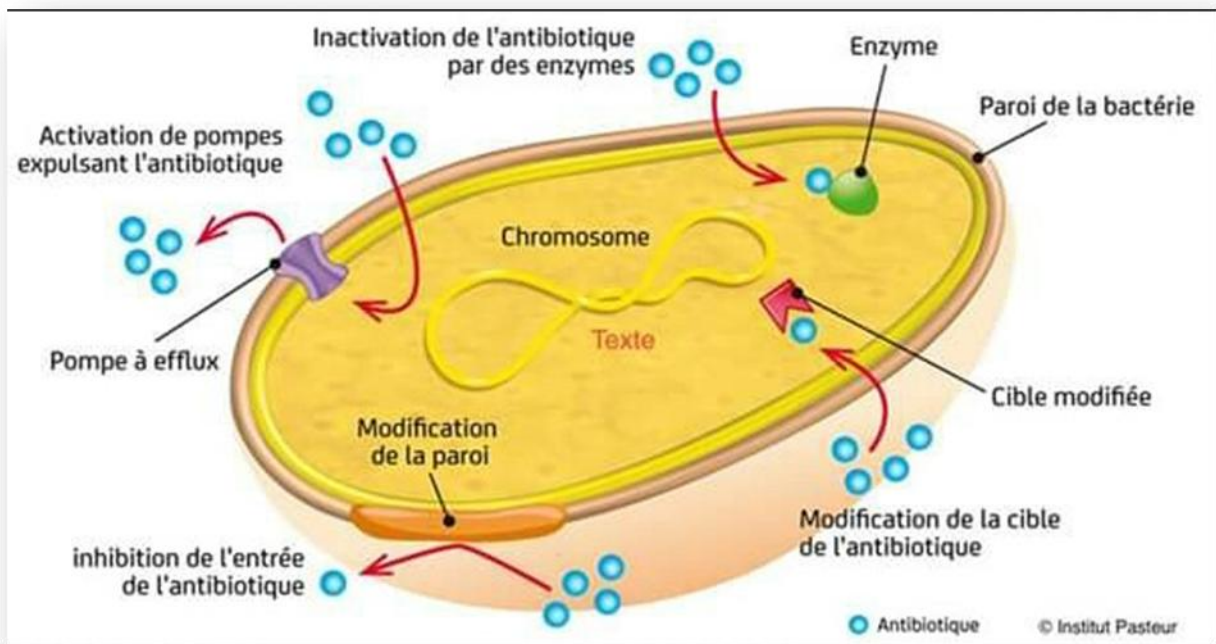


Figure 5: Les mécanismes d'acquisition de la résistance bactérienne (56).

6.2.1. Inactivation enzymatique de l'antibiotique :

L'inactivation enzymatique de l'antibiotique représente le principal mécanisme de résistance des bêta-lactames, des aminoglycosides et des phénicolés. On décrit également ce type de résistance pour le groupe MLS (macrolides, lincosamides, streptogramines), pour les tétracyclines, pour la fosfomycine et plus récemment pour les fluoroquinolones, bien que cette inactivation ne représente pas le mécanisme de résistance qui prévaut pour ces molécules.

L'enzyme en modifiant le noyau actif de l'antibiotique par clivage ou par addition d'un groupement chimique, empêche la fixation de l'antimicrobien sur sa cible et provoque une perte d'activité.

Parmi les réactions biochimiques catalysées par ces enzymes bactériennes, on peut citer des hydrolyses, des acétylations, des phosphorylations, des nucléotidylations, des estérifications, des réductions et des réactions d'addition d'un glutathion. Ces enzymes sont généralement associées à des éléments génétiques mobiles (57).

6.2.2. Modification ou remplacement de la cible de l'antibiotique :

La cible de l'antibiotique peut être structurellement modifiée ou remplacée, de telle sorte que le composé antibactérien ne puisse plus se lier et exercer son activité au niveau de la bactérie. Ce type de résistance peut être la conséquence de l'acquisition de matériel génétique mobile codant pour une enzyme modifiant la cible de l'antibiotique, ou peut résulter d'une mutation au niveau de la séquence nucléotidique de la cible.

Le remplacement de la cible de l'antibiotique est, quant à lui, un mécanisme décrit pour les sulfamidés, les diaminopyrimidines (triméthoprime) et les bêta-lactames ainsi qu'à toutes les bêtalactames d'usage vétérinaire sont un exemple remarquable par la synthèse d'une nouvelle PBP (Penicillin Binding Protein) possédant une affinité moindre pour la méthicilline (57).

6.2.3. Pompes à efflux (l'efflux actif) :

Les bactéries peuvent résister aux antibiotiques par exportation active grâce à des transporteurs membranaires appelés pompes d'efflux. Ces pompes à efflux nécessitent de l'énergie et utilisées par les bactéries, par les cellules eucaryotes dont notamment les protozoaires, pour expulser à l'extérieur des métabolites et des composés toxiques étrangers tels que des antibiotiques et d'autres médicaments. Ces pompes à efflux ont généralement une spécificité de substrats assez large, et seulement certaines d'entre elles confèrent une résistance aux antibiotiques. La résistance provient de la réduction de concentration en antimicrobien dans le cytoplasme de la bactérie, ce qui prévient et limite l'accès de l'antibiotique à sa cible. On classe ces pompes à efflux sur la base notamment de leur spécificité de substrats et de la source d'énergie employée.

Certains de ces transporteurs sont très spécifiques et on les appelle pompes SDR (pour specific-drug-resistance), alors que d'autres agissent sur une multitude de molécules et on les nomme pompes MDR (pour multiple-drug-resistance) (57).

6.2.4. Perméabilité réduite :

Au sein des bactéries Gram négatives, les antibiotiques hydrophiles pénètrent dans la bactérie via des protéines transmembranaires nommées porines, alors que les molécules hydrophobes diffusent simplement à travers la couche phospholipidique. La membrane externe de certaines bactéries telles que *P. aeruginosa* est moins perméable que celle d'autres espèces, ce qui lui

confère un niveau moins élevé de sensibilité aux antimicrobiens. En outre, des mutations au niveau des gènes qui codent pour les porines et qui conduisent à leur perte, ou à la réduction de leur taille ou encore à une diminution de leur expression, se traduisant par l'acquisition de bas niveaux de résistance vis-à-vis de nombreux antibiotiques (57).

6.2.5. Protection de la cible de l'antibiotique :

La protection de la cible de l'antibiotique est un mode de résistance bien connu pour la famille des tétracyclines et plus récemment décrit pour les quinolones et les fluoroquinolones. Ainsi, on ne dénombre pas moins de huit protéines de protection ribosomiale qui confèrent une résistance aux tétracyclines en les déplaçant de leur site de fixation par la création d'un encombrement stérique au niveau du ribosome.

6.2.6. Piégeage de l'antibiotique :

Les bactéries sont capables de piéger un antibiotique en augmentant la production de sa cible ou en produisant une autre molécule possédant une affinité pour ce dernier. Il en résulte une diminution de l'antibiotique à l'état libre au niveau de la cible. Ainsi des mutations chromosomiques responsables d'une surproduction des cibles des sulfamidés et dutriméthoprime ont été décrites chez de nombreuses espèces bactériennes. Ce mécanisme est également impliqué dans des bas niveaux de résistance aux glycopeptides chez certaines souches de *S. aureus*, et à la tobramycine chez *E. coli* (57).

6.3. Evolution de la résistance bactérienne :

6.3.1. Apparition de la résistance :

Dès 1940. Juste après la découverte de la pénicilline, autre que la pénicilline G, Abraham et Chain avaient mis en évidence l'existence de résistance à cet antibiotique chez *E. coli* ; les bactéries s'adaptent aux antibiotiques et deviennent résistante (4).

A Timeline of Key Events²

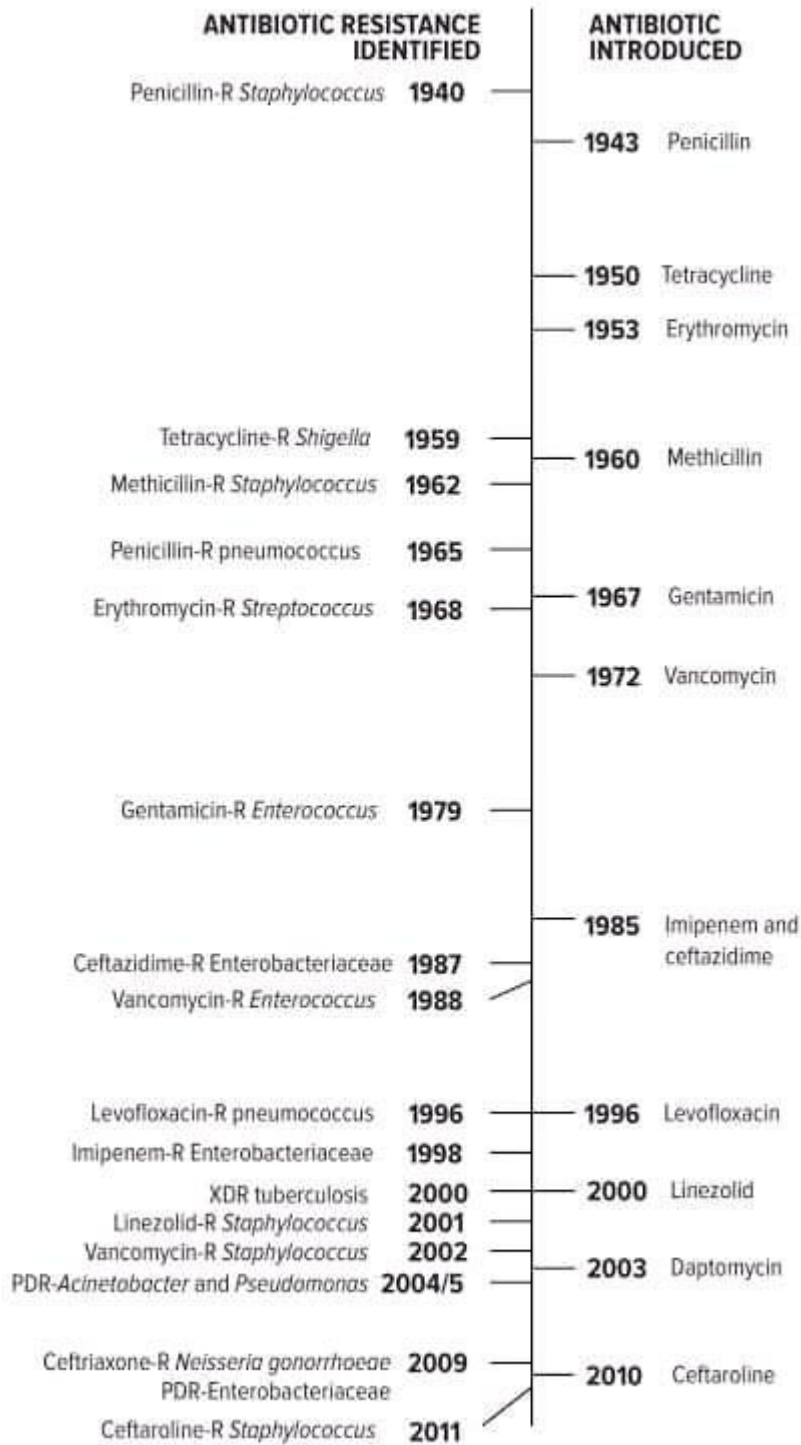


Figure 6: Comparaison entre la date d'AMM et l'apparition des premières résistances par classe d'antibiotiques (source CDC) (2).

6.3.2. Facteurs favorisant la résistance bactérienne aux antibiotiques :

➤ Mauvais usage des antibiotiques :

En milieu hospitalier, la plupart des malades atteints d'infections sont admis à l'hôpital par le biais des urgences où les prescriptions sont multiples et changeantes. Les problèmes d'identifications bactériennes dus à l'équipement insuffisant des laboratoires rendent le diagnostic précis difficile face à une situation infectieuse.

Beaucoup de traitements antibiotiques prescrits de façon empirique face à une infection virale ou parasitaire (paludisme) sont inadaptés et inutiles. Les antibiotiques sont souvent utilisés pour une durée trop courte et/ou à une dose trop faible, parfois pour des raisons économiques (problème du coût).

L'automédication antibiotique se caractérise par un traitement injustifié, un choix inapproprié de l'antibiotique, l'emploi de doses insuffisantes et une durée de traitement inadéquate. L'utilisation inappropriée des antibiotiques augmente le risque de sélection de bactéries résistantes conduisant à l'émergence de résistance bactérienne. De plus, les souches bactériennes résistantes se propagent rapidement entre individus dans des environnements où les conditions sanitaires sont défectueuses (60).

➤ Dissémination des bactéries résistantes :

Elle se fait essentiellement par les contacts interhumains. Beaucoup de bactéries sont transmises par un défaut d'hygiène des mains, certains gestes sont effectués avec une asepsie insuffisante ou avec du matériel mal stérilisé.

Les lieux de soins jouent également un rôle crucial. L'association de patients fragiles, d'une utilisation intensive et prolongée d'antimicrobiens avec des règles d'hygiène souvent déficientes favorise l'émergence et la dissémination de bactéries résistantes ou ultra résistantes. Celles-ci sont responsables « d'infections nosocomiales » ou liées aux soins difficiles à traiter ou à prévenir. Ces infections peuvent également devenir communautaires avec des germes résistants.

La dissémination des bactéries est favorisée aussi lorsque certains malades porteurs de bactéries multi résistantes ou de tuberculose ne sont pas isolés.

La mondialisation et l'augmentation des voyages peuvent être également mises en cause dans la diffusion des résistances aux antibiotiques. Dans les pays en développement, les traitements des maladies infectieuses ne sont pas toujours adéquats ou respectés comme ils le devraient par manque de moyens financiers, or une sous-utilisation d'antibiotique peut également conduire à l'émergence de souches résistantes. L'augmentation du transit entre ces pays et les pays développés favoriserait ensuite la dissémination de ces bactéries résistantes aux autres continents (60).

➤ Usage vétérinaire des antibiotiques :

L'approche « One Health » rappelle que la santé humaine ne peut être envisagée seule et qu'elle est intimement liée aux santés animale et écosystémique (58).

L'augmentation des besoins alimentaires pour une population mondiale de plus en plus nombreuse a conduit à utiliser en routine dans les élevages des antibiotiques comme

activateurs de croissance et agents de prévention. En Amérique du nord et en Europe, on estime que 50 % des quantités d'antimicrobiens produites sont destinés aux animaux d'élevage et aux volailles. Ces pratiques ont contribué à l'augmentation de la présence de micro-organismes résistants qui peuvent se transmettre de, l'animal à l'homme, comme les salmonelles (78).

➤ **Pression de sélection exercée par les antimicrobiens :**

La flore présente chez une personne normale comprend des milliards de souches microbiennes, parmi lesquelles certaines sont sensibles et d'autres résistantes. L'utilisation d'antimicrobiens pour traiter une infection agit non seulement sur l'agent pathogène spécifique responsable de la maladie, mais décime également des populations d'organismes sensibles dans l'ensemble du corps (tube digestif en particulier). Les souches résistantes prospèrent et se répandent, augmentant le risque, pour le patient, de contracter dans l'avenir une infection résistante (m).

6.4. Les bactéries multi-résistantes (BMR) :

6.4.1. BMR :

Une BMR est une bactérie qui, du fait de l'accumulation des résistances naturelles et / ou acquises, elle n'est sensible qu'à un petit nombre d'ATB habituellement actifs en thérapeutique (résistance à plus de trois familles d'antibiotiques différentes) (78).

En milieu hospitalier, la diffusion des BMR se fait à partir de patients infectés ou colonisés, ces patients, appelés porteurs de BMR, sont les principaux réservoirs à dépister rapidement, localiser et cibler par des mesures préventives visant à limiter la diffusion de ces germes (68).

6.4.2. Les principales BMR :

Les bactéries multi-résistantes concernent aussi bien les bactéries à Gram positif que les bactéries à Gram négatif.

➤ **Parmi les souches à Gram positif, nous distinguons :**

- **Les SARM ou Staphylococcus aureus résistant à la méticilline :**

Staphylococcus aureus ou Staphylocoque dorés est une bactérie à gram positif représentent les germes les plus fréquemment impliqués dans les infections nosocomiales (germe commensal) (o) , les SARM ont développé des résistances à plusieurs antibiotiques et à la méticilline par l'acquisition d'un gène produisant une modification de la protéine liant la pénicilline (PLP2a) (78) , ils peuvent provoqué des infections de la peau en cas de plaie, des infections sur site opératoire, des pneumonies, des infections urinaires ou des septicémies (o) .

- **Streptococcus pneumoniae multi résistant :**

Les infections à *Streptococcus pneumoniae* (pneumocoque) sont relativement fréquentes et affectent aussi bien l'enfant que l'adulte avec toutefois une incidence plus élevée aux extrêmes de l'âge. Les pneumocoques sont responsables d'infections invasives, principalement la pneumonie bactérienne, la méningite et la septicémie, et sont la principale cause d'otite moyenne aiguë chez l'enfant (78).

- **les entérocoques résistants à la vancomycine (EVR)**

Les infections à ERV peuvent être dangereuses chez les hôtes fragiles et sont difficiles à traiter en raison des options thérapeutiques limitées. L'utilisation abusive de la vancomycine est le facteur principalement responsable de l'émergence de cette résistance (78).

➤ **Et parmi les souches à gram négatif, nous distinguons :**

- **Les Entérobactéries productrices de β -lactamase à spectre élargi (EBLSE) :**

Parmi les BGN, les entérobactéries sont responsables de la majorité des infections nosocomiales. L'un des mécanismes courants de la résistance bactérienne des BGN est la production de β -lactamases.

Klebsiella pneumoniae et l'*Escherichia coli* sont le plus souvent associées à la production de BLSE, d'autres isolats de BGN Les BLSE ont été décrits pour la première fois en 1983 en Allemagne (*K. pneumoniae*, *E. coli*) puis en 1984 en Tunisie et puis 1985 en France Une entérobactérie BLSE ne reste sensible au sein de la famille des bêta-lactamines qu'aux carbapénèmes et aux céphamycines (céfoxitine).

Les souches productrices de BLSE étaient souvent associées à des épidémies nosocomiales, notamment en unités de soins intensifs (USI) (78).

Le tableau3 décrit la résistance naturelle des entérobactéries aux quelque antibiotiques.

Tableau 3 : La résistance naturelle des Entérobactéries (66).

Bactérie	AMP/ AMX	AMC	TIC/ PIP	C1G	FOX	GEN	TCY	COL	NIT
Klebsiella spp.	R		R						
C.kosri	R		R						
c.freundi	R	R		R	R				
E.cloacae	R	R		R	R				
E. aerogenes	R	R		R	R				
S.marcesens	R	R		R				R	
P.mirabilis							R	R	R
P.vulgaris	R			R			R	R	R
M.morganil	R	R		R			R	R	R
P.satuarti	R	R		R		R	R	R	R
Y.enterolitic a	R	R	R	R	R				

R : résistance naturelle.

AMP : Ampicilline

AMX : Amoxicilline

TIC : Ticarcilline

PIP : Pipéracilline

C1G : Céphalosporine de 1ère génération

FOX : céfoxitine

GEN : Gentamicine

TCY : Tétracycline

COL : colistine

NIT : Nétilmicine

• **Les PAMR ou *Pseudomonas aeruginosa multi résistants* :**

Pseudomonas aeruginosa est une bactérie ubiquitaire pathogène opportuniste pouvant être à l'origine d'infections nosocomiales et communautaires. Elle se distingue par sa capacité à acquérir des résistances aux différents antibiotiques (35) .C'est une bactérie de l'environnement hospitalier par excellence (h).

Pseudomonas aeruginosa est résistant aux : aminopénicilline, C3G, C2G, céfotaxime, ceftriaxone, kanamycine, tétracyclines, chloramphénicol, triméthoprime, quinolones (66).

- **ABMR ou *Acinetobacter baumannii* multirésistant (résistant à ticarcilline) :**

Les espèces d'*Acinetobacter* sont des bactéries marquées par leur extrême capacité à acquérir des mécanismes de résistance, elles sont dites BMR lorsqu'elles présentent une résistance à la céftazidime (CAZ-R) et /ou à l'imipénème (IPM-R) et/ou à la ciprofloxacine (CIP-R).

Comme elles peuvent être totorésistantes (BTR) lorsqu'elles sont résistantes à l'ensemble de ces ATB (19,38).

Les ABR sont de plus en plus souvent impliqués dans les infections nosocomiales de certains secteurs hospitaliers comme les unités de soins intensifs on la retrouve dans l'oropharynx de la peau et du tube digestif. Elles sont redoutées à l'hôpital car la persistance de ces bactéries dans l'environnement est parfois impressionnante et est à l'origine d'épidémie (o).

6.5. Conséquences de l'antibiorésistance :

6.5.1. La résistance aux antimicrobiens augmente le risque de mortalité :

Les infections provoquées par des micro-organismes résistants ne répondent plus au traitement classique, ce qui se traduit par une maladie prolongée plus difficiles à soigner et un risque accru de mortalité.

A l'échelle mondiale, les résistances microbiennes seraient responsables de 700 000 morts par an. Si rien ne change, les maladies infectieuses d'origine bactériennes pourraient redevenir en 2050 une des premières causes de mortalité dans le monde, en provoquant jusqu'à 10 millions de morts (q).

6.5.2. La résistance compromet la lutte contre les maladies infectieuses :

Elle diminue l'efficacité du traitement et les patients restent contagieux plus longtemps, risquant ainsi de propager des micro-organismes résistants à d'autres personnes. De plus, cette résistance est souvent méconnue et ne sera évoquée que tardivement devant l'échec d'un premier traitement.

Elle remettrait en question la capacité à soigner les infections, même les plus courantes, que ce soit en médecine de ville, hospitalière ou vétérinaire, de même qu'elle majorerait le risque lors d'interventions médicales où les antibiotiques sont indispensables pour réduire les risques infectieux associés (chimiothérapies, chirurgie...).

6.5.3. En connaissant à nouveau un monde sans antibiotiques :

De nombreuses maladies infectieuses risquent de ne plus pouvoir être maîtrisées et traitées, les sociétés humaines reviendraient 70 années en arrière, lorsqu'on mourait encore d'infections bactériennes aujourd'hui devenues banales.

6.5.4. La résistance accroît le coût des soins de santé :

Lorsque les infections deviennent résistantes aux médicaments de première intention, des traitements plus coûteux doivent être utilisés. Une plus longue durée de la maladie et du traitement, souvent dans le cadre d'une hospitalisation, accroît également les dépenses de santé et la charge financière pour les familles et la société. Le coût du traitement d'une tuberculose résistante peut ainsi être multiplié par 100.

Dans le monde entier, l'antibiorésistance pourrait coûter plus de 100 000 milliards de dollars (q).

6.5.5. La résistance compromet les acquis de la société en matière de soins de santé :

Depuis la découverte de la pénicilline, le premier antibiotique, la médecine a fait des progrès considérables en matière de chirurgie complexe, de greffes d'organes, de néonatalogie ou de réanimation. Toutes ces interventions deviendraient impossibles si l'antibiorésistance se développait davantage, car le risque infectieux provoqué par chaque geste médical serait trop élevé.

6.5.6. La résistance compromet la sécurité sanitaire et nuit à l'économie :

Le développement des échanges et des voyages au niveau mondial, qui sont de plus en plus nombreux, permet aux micro-organismes résistants de se propager rapidement vers des pays et continents éloignés via l'homme ou les aliments (q,f).

6.6. Actions préventives contre l'émergence et la dissémination des résistances:

6.6.1. Développer les mesures préventives et les nouvelles stratégies thérapeutiques :

Deux stratégies sont développées, conjointement par les chercheurs des secteurs publics et privés, les cliniciens et les acteurs de santé publique, pour prévenir cette crise de la résistance aux antibiotiques et le spectre d'un retour à une médecine sans antibiotique efficace :

Tout d'abord, il est essentiel de limiter voire inverser l'augmentation de la résistance aux antibiotique et contrôler les réservoirs de résistance. D'où la nécessité de mieux comprendre comment les bactéries résistantes et les gènes de résistance se disséminent globalement, et comment ces bactéries peuvent remplacer les bactéries sensibles.

Il est également essentiel de bien caractériser le mode d'action des antibiotiques et leur combinaison au site de l'infection pour les différentes espèces bactériennes pathogènes. Ces recherches permettent d'utiliser au mieux les antibiotiques existant actuellement en réduisant leur consommation.

La seconde stratégie consiste à rechercher de nouveaux antibiotiques qui sont efficaces sur les bactéries résistantes. Développer un antibiotique efficace est un processus long et de plus en

plus complexe. Il doit tuer les bactéries, tout en ayant des effets indésirables minimum sur le patient. Il ne doit pas être détruit rapidement par notre métabolisme et doit être actif au site de l'infection. L'apparition de bactéries résistantes pour cette nouvelle molécule doit être un phénomène exceptionnel (71).

6.6.2. Améliorer les modalités diagnostiques et l'utilisation des antibiotiques :

Il est important d'améliorer le diagnostic des maladies bactériennes pour :

- ✓ Confirmer qu'il s'agit d'une infection bactérienne et non virale grâce aux tests de diagnostic rapide effectués au niveau des laboratoires permettant l'isolement des bactéries et si possible leur antibiogramme. Beaucoup d'antibiotiques sont encore prescrits de façon inutile ou inadaptée.
- ✓ Il est nécessaire d'éviter l'usage abusif ou excessif des antibiotiques, qui accélère le phénomène de résistance. Il faut souligner que l'effet négatif, à long terme, de la consommation d'antibiotiques lorsqu'ils ne sont pas nécessaires est à la fois individuel et collectif (47).

6.6.3. L'hygiène :

L'hygiène est toujours un moyen d'éviter les infections, et donc les traitements antibiotiques a posteriori. Les phénomènes de résistance surviennent dans tous les pays du monde mais sont surtout observés dans les pays où les niveaux d'hygiène sont faibles (71).

Un respect des conditions d'hygiène est donc fondamental via le lavage des mains avec un savon ou une solution hydro-alcoolique qui prévient la transmission manu portée des infections et des bactéries multi résistantes (47).

6.6.4. La vaccination :

La vaccination contre les infections bactériennes est un moyen d'éviter la maladie, donc le traitement antibiotique éventuel, qui pourrait se révéler inefficace du fait d'une antibiorésistance. Elle permet également d'éviter l'effet indésirable des antibiotiques sur notre microbiome (71).

Le vaccin contre le pneumocoque a permis par exemple une diminution très significative de la résistance aux antibiotiques pour cette espèce (71).

6.6.5. La phagothérapie :

La phagothérapie connaît depuis quelques années un regain d'intérêt de la communauté scientifique ; des nouvelles molécules efficaces des stratégies alternatives. Cette alternative à l'utilisation des antibiotiques est une voie intéressante qui consiste à éliminer les bactéries grâce à des virus spécifiques (appelés phages) tuant sphériquement les bactéries d'une espèce.

Cette technique ciblée résulte de la découverte, en 1917, à l'Institut Pasteur, des bactériophages par le microbiologiste Félix d'Hérelle (71).

6.6.6. Utilisation appropriée des antibiotiques :

Les antimicrobiens ne devraient être utilisés que s'ils sont nécessaires et conformément aux meilleures pratiques car la résistance aux antimicrobiens est directement liée à la façon dont les patients et les prescripteurs utilisent les agents antimicrobiens (64).

Cette utilisation appropriée des antibiotiques repose sur les points suivants :

- un diagnostic précis, se référant aux résultats des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) quand ils existent. En absence de TROD disponible, l'antibiothérapie est probabiliste selon l'étiologie bactérienne la plus probable;
- les caractéristiques de l'hôte sont à prendre en compte : âge, poids, fonction hépatique et rénale (clairance de la créatinine chez la personne âgée), fragilité (diabète, déficit immunitaire), grossesse et allaitement ;
- identifier les patients à haut risque de complications chez lesquels il ne faut pas différer la prescription d'un antibiotique (59,47).
- un spectre le plus étroit possible ;
- une durée de traitement la plus courte possible.
- la voie orale est privilégiée
- Il faudrait éviter si possible de prescrire le même antibiotique ou un antibiotique de la même classe dans les 3 mois d'une précédente exposition
- privilégier une intervention non médicamenteuse quand elle est possible : par exemple un drainage d'abcès, une ponction guidée ou une levée d'obstacle (40).

6.6.7. Éviter une prescription inutile d'antibiotique :

- ✓ Toute fièvre n'est pas d'origine infectieuse. La plupart des infections sont virales. Il n'y a pas lieu de prescrire un antibiotique dans une fièvre isolée.
- ✓ L'antibiotique n'a pas d'effet immédiat sur les symptômes fièvre et douleur qui nécessitent un traitement symptomatique.
- ✓ Un antibiotique a toujours un impact sur l'écologie des flores commensales.
- ✓ La présence de bactéries sur un prélèvement n'est pas synonyme d'infection. L'aspect purulent ou muco-purulent des sécrétions nasales n'a pas valeur d'infection bactérienne.

- ✓ En cas de doute sur l'utilité de prescription d'un antibiotique il est préférable de surseoir et de réévaluer à 48 heures.
- ✓ Il n'y a pas lieu de prescrire un antibiotique dans les bactériuries asymptomatiques en dehors de la grossesse, y compris sur sonde.
- ✓ Il n'y a pas lieu de prescrire un antibiotique dans les 48 premières heures suivant une piqûre de tique (40).

7. Infections nosocomiale (IN):

L'infection se définit par l'envahissement de l'organisme par un agent étranger, comme une bactérie ou un virus, provoquant un état pathologique par une lésion des cellules locales, une libération de substances toxiques ou par une réaction intracellulaire (germe-anticorps) (67,01).

Le terme « nosocomial » vient soit du grec "noso" et "komos", qui signifient association et soins, soit du latin "nosocomial" qui signifie hôpital. Il qualifie ce qui se rapporte aux hôpitaux, ce qui se contracte lors des soins.

Les IN se définissent comme des infections contractées dans un établissement de soins ; des infections qui n'étaient ni en incubation ni présentes à l'admission du malade.

Lorsque l'état infectieux du patient à l'admission est inconnu, l'infection est considérée comme nosocomiale si elle apparaît après un délai de 48 heures d'hospitalisation. Si l'infection se révèle moins de 48 heures après l'admission, on en déduit qu'elle était en incubation au moment de l'admission, et qu'elle n'a donc pas été contractée dans l'établissement de soins.

Il faut cependant bien avoir à l'esprit que ce délai de 48h est assez artificiel et qu'il ne doit pas être appliqué sans réflexion. En effet, il doit être confronté à la durée d'incubation du germe qui varie d'un micro-organisme à un autre (67,86).

7.1. Types des IN :

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 (34) :

- **Les infections urinaires** : celles contractées lors d'un sondage urinaire à demeure sont les plus fréquentes.
- **Les 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.

- **Les 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).
- **Les septicémies** : ici encore, l'utilisation de dispositif médical (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. Parmi les autres IN moins fréquentes et/ou de moindre gravité, on retrouve les infections de la peau et des tissus mous, les gastro-entérites (qui touchent surtout les enfants), les infections de la sphère oto-rhino-laryngée (ORL) comme les sinusites ou les conjonctivites, ou encore les infections post-partum de la sphère génitale (34).

7.2. Mécanismes et modes de transmission des infections nosocomiales :

7.2.1. Mécanismes de transmission:

On peut citer quatre mécanismes de transmission (75) :

- L'auto-infection: le patient s'infecte par ses propres germes de sa flore originale ou de sa flore remaniée. Les malades auto-infectés constituent une source importante de germes et sont souvent à l'origine d'hétéro-infection.
- L'hétéro-infection: qui est la conséquence de la contamination d'un malade par les germes d'un autre malade.
- La xéno-infection: est due à l'entrée dans la communauté hospitalière des nouveaux malades, plus rarement de personnel ou des visiteurs porteurs d'une maladie infectieuse.
- L'exo-infection : est liée à des erreurs ou à des insuffisances dans les techniques d'asepsie.

7.2.2. Modes de transmission :

En milieu hospitalier la transmission par contact direct ou indirect est largement le mode de transmission prépondérant.

• Transmission interhumaine :

Dans ce mode de transmission les mains du personnel soignant jouent un rôle important dans le transfert passif des micro-organismes d'un malade à l'autre. En effet, les mains du personnel peuvent contenir 100 à 1000 bactéries/cm² constituées par 2 types de flores (27).

Une flore résidente: retrouvée constamment faite en général de bactéries inoffensives: microspores, *corynebacteries*, *staphylococcus epidermidis*.

Une flore transitoire: ce sont les germes de l'ambiance hospitalière (*E. Coli*, *staphylococcus aureus*, *pseudomonas*, *klebsiella*...) un savonnage convenable permet d'éliminer cette flore.

• Transmission indirect :

Les objets et les matériaux présents à l'hôpital peuvent servir de support de transmission, on distingue:

- Les instruments de chirurgie.
- Le matériel destiné au sondage, aux injections...

– Les endoscopes, les stéthoscopes...

Ces objets peuvent avoir été contaminés par le personnel ou par les malades.

• **Les autres modes de transmission:** jouent un rôle moins important dans l'hôpital ;

La transmission par voie aérienne peut affecter des patients particulièrement susceptibles (patients en salle d'opération, ou sévèrement immunodéprimés).

La transmission par l'intermédiaire d'un support contaminé (nourriture, liquide de perfusion...) s'observe sporadiquement dans le cadre d'épidémies (62).

La transmission par des vecteurs ne joue pratiquement pas de rôle à l'hôpital.

7.3. Facteurs favorisant les infections nosocomiales :

Quel que soit son mode de transmission, la survenue d'une infection nosocomiale est favorisée par la situation médicale du patient qui dépend de :

- son âge et sa pathologie : sont particulièrement réceptifs les personnes âgées, les immunodéprimés, les nouveau-nés, en particulier les prématurés, les polytraumatisés et les grands brûlés.
- certains traitements (antibiotiques qui déséquilibrent la flore des patients et sélectionnent les bactéries résistantes ; traitements immunosuppresseurs).
- la réalisation d'actes invasifs, nécessaires au traitement du patient : sondage urinaire, cathétérisme, ventilation artificielle et intervention chirurgicale.

Les progrès médicaux permettent de prendre en charge des patients de plus en plus fragiles qui cumulent souvent de nombreux facteurs de risque. Ceci explique le caractère "inévitable" de certaines infections nosocomiales et la nécessité de prendre en compte ces facteurs de risque lors de l'interprétation des taux d'infections nosocomiales.

Ainsi, la prévention des infections nosocomiales est complexe car la plupart d'entre elles relève de l'intrication de plusieurs facteurs. S'il n'est pas possible de maîtriser les facteurs liés à la situation médicale des patients, la qualité des soins et la sécurité de l'environnement hospitalier doivent faire l'objet d'une vigilance renforcée et d'actions de prévention. La réduction de la part "évitable" des infections nosocomiales est un élément fondamental de la sécurité des soins. Certaines mesures simples ont montré leur efficacité comme le lavage des mains avant tout soin ou le port de gants pour réaliser un geste invasif.

Les soins hospitaliers comportent aussi d'autres risques (chutes, effets iatrogènes des médicaments...). La prévention des infections doit ainsi s'intégrer dans une démarche plus globale de sécurité des soins hospitaliers (p).

7.4. Conséquences des IN :

D'une manière générale, les infections nosocomiales sont susceptibles d'avoir pour conséquences :

- ❖ le surcoût financier est soit direct (l'accroissement de la consommation de soins générant une prolongation de la durée d'hospitalisation, une consommation d'anti-infectieux et de prélèvements à visée diagnostique et par la suite, plus d'examens de laboratoire) ou indirect (augmentation de la charge de travail, accroissement des besoins en personnel) (61).
- ❖ Les infections nosocomiales les plus graves peuvent être liées au décès des patients, mais il est extrêmement difficile d'imputer à l'infection nosocomiale la responsabilité du décès. En effet, lorsqu'un décès survient dans les suites d'une infection, il est très difficile de distinguer ce qui revient à l'affection principale qui a conduit le malade en réanimation, aux éventuelles pathologies associées, à l'infection nosocomiale elle-même ou à d'autres événements intercurrents. De plus, toutes les études montrent que les malades qui s'infectent sont en moyenne plus graves à l'admission (avec souvent des défaillances d'organes multiples) que ceux qui ne s'infectent pas (39).

**CHAPITRE II :
CONDITIONNEMENT ET
ETIQUETAGE DES MEDICAMENTS**

1. Conditionnement pharmaceutique :

1.1. Définition :

Le conditionnement peut être défini comme l'ensemble des articles qui entourent le médicament dès sa production jusqu'à son utilisation, il fait partie intégrante du produit (25).

Dans le domaine pharmaceutique, le conditionnement, s'il possède effectivement un rôle de présentation et d'identification, est également conçu pour protéger un produit bien particulier qu'est le médicament et des utilisateurs (85).

Le terme « conditionnement » a une double signification, il peut désigner l'action de conditionner mais également l'objet.

On entend par opération de conditionnement l'ensemble des opérations (y compris le remplissage et l'étiquetage) que doit subir un produit en vrac ou une forme galénique avant de devenir un produit fini, le plus souvent, une spécialité pharmaceutique fabriqué industriellement (69).

Concernant, le conditionnement en tant qu'objet, on regroupera toutes les parties du conditionnement sous le terme articles de conditionnement.

Le conditionnement doit maintenir la qualité, la sécurité et la stabilité du médicament. Il a pour rôle de protéger le médicament contre les dommages physiques, les contaminations chimiques et microbiologiques. Il doit également être facile d'utilisation et adapté au public concerné.

1.2. Différents types de conditionnement :

On peut distinguer plusieurs types de conditionnement selon le contact ou non entre le médicament et l'article de conditionnement (16).

1.2.1. Conditionnement primaire :

Il désigne le contenant avec lequel le médicament se trouve en contact direct (5,28).

Par ailleurs, ce conteneur ne doit pas interagir physiquement ou chimiquement avec le Contenu d'une manière qui altère leur qualité au-delà des limites tolérées par les exigences Officielles (63).

Dans ce type de conditionnement, le produit est protégé depuis sa dernière étape de fabrication jusqu'au moment de son utilisation (13).

Il est important de signaler qu'il existe des conditionnements primaires unidoses et d'autres multidoses (16). Par définition un conditionnement unitaire correspond à la présentation appropriée d'une unité déterminée de ce médicament dans un récipient unidose, destinée à l'administration au patient (06).

1.2.2. Conditionnement secondaire :

Il désigne l’emballage externe, qui est également appelé conditionnement extérieur, et correspond à l’emballage dans lequel est placé un ou plusieurs conditionnements primaires. Ces éléments ne sont pas directement en contact avec le médicament (28,81).

Il renferme la notice et peut contenir des accessoires tels que les cuillères en matière plastique ou les pipettes graduées. Il permet de communiquer la marque et comporte un étiquetage lisible indiquant notamment les mentions légales à savoir : la forme galénique, le dosage, le volume ou le nombre d’unité de prise (85).

1.2.3. Conditionnement tertiaire :

C'est la dernière étape d'emballage avant l'envoi aux clients (grossistes/répartiteurs, officines) (74).

Le conditionnement tertiaire est un emballage de groupage ou de transport se présentant sous forme de caisses cartonnées contenant un ensemble de conditionnement secondaires et regroupées sur une palette à l’aide d’un film de matière plastique ou tout autre élément de Fardelage (85).

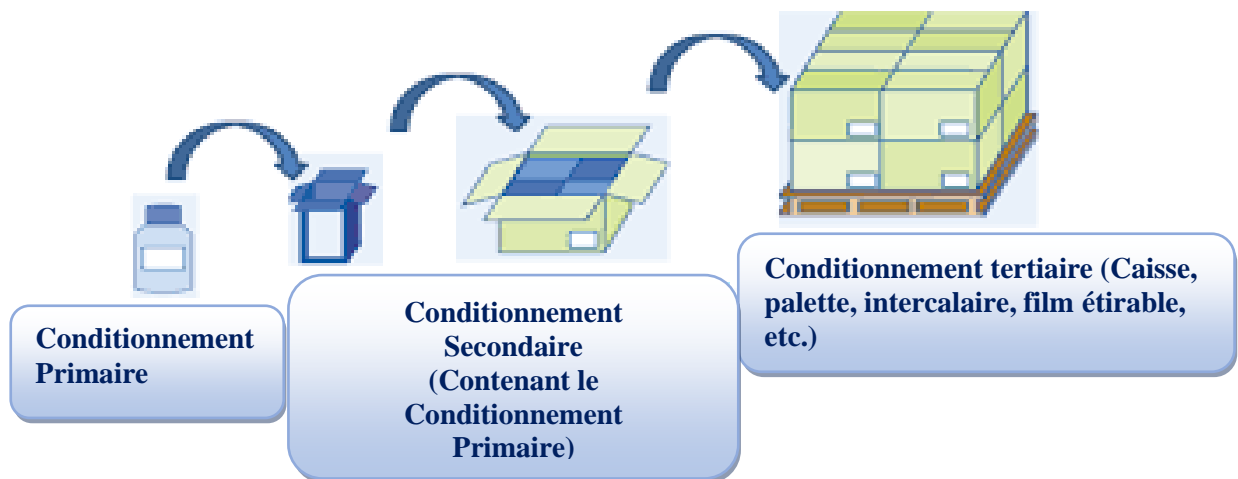


Figure 7: Les différents types de conditionnement (72).

1.3. Articles de conditionnement :

Ils correspondent à tout élément utilisé lors du conditionnement d’un médicament, excepté l’emballage pour le transport. Tout comme pour ce dernier, les articles de conditionnement sont dits primaires ou secondaires, selon si ils sont en contact direct ou pas avec le

médicament (70).

Les différents éléments constitutifs du conditionnement d'un médicament sont nombreux, très divers et dépendent de la présentation, de la forme galénique et des propriétés physiques et chimiques du médicament.

Parmi eux, on peut citer les principaux qui sont l'étui et la notice auxquels viennent s'ajouter des éléments plus spécifiques tels qu'une plaquette thermoformée, un flacon, un bouchon sécurité, un dispositif doseur ou encore un dispositif d'administration.

1.3.1. Articles de conditionnement primaire :

Éléments en contact direct avec la forme pharmaceutique. Exemples: Blistères, ampoules, flacons...

1.3.1.1. Plaquette thermoformée ou blister :

Conditionnement primaire constitué d'un support thermoformé en plastique résistant, comprenant des alvéoles dans lesquelles les unités de prise sont déposées et recouvertes d'un second film en aluminium (26).

Exemple :



Figure 8: blister de Clamoxyl® 1G (6 comprimés dispersibles)

1.3.1.2. Ampoule :

L'ampoule est un petit récipient stérile, généralement en verre ou en plastique, qui contient des médicaments généralement administrés par voie parentérale (par injection) (a).

Exemple :



Figure 9: ampoules de la GENTAMYCINE® 80mg/2ml

1.3.1.2. Strips :

Les strips présentent une autre forme de conditionnement pour un dosage unitaire (30), utilisant deux bandes de matériau entre lesquelles les médicaments (comprimés, gélules), sont pris en sandwich pour que chacun soit isolé dans son propre compartiment (50).



Figure 10: Conditionnement en strips.

1.3.1.4. Autres :

On utilise aussi des boîtes, des tubes ou des flacons en verre, en métal ou en matière plastique pour le conditionnement primaire (20).

Exemples :



Figure 11: Flacon plastique sirop à gauche et deux flacons sirop en verre à droite (le flacon transparent muni d'un bouchon doseur).

1.3.2. Articles de conditionnement secondaire :

Eléments contenant le conditionnement primaire, le conditionnement secondaire est en général un étui.



Figure 12: Exemples de conditionnements secondaires (des étuis)

1.3.2.1. Étui :

Il correspond à la boîte, le plus souvent en carton, à ouverture facile ou à rabat qui contient le médicament. L'étui constitue très souvent le conditionnement secondaire.

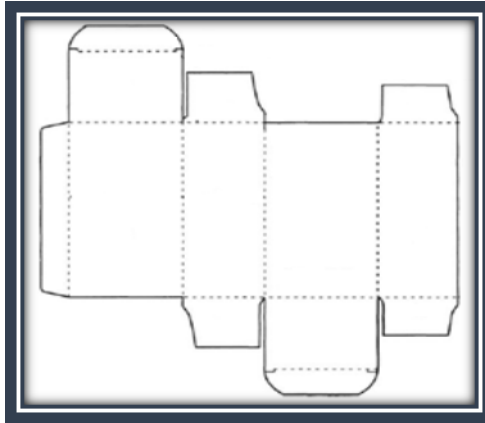


Figure 11: L'étui avant son formage (30)

1.3.2.2. Notice :

C'est le document d'information du médicament à destination de l'utilisateur. Sa présence est obligatoire et elle doit être claire puisqu'elle va être généralement consultée par le patient en absence de tout professionnel de santé (49)

Les notices en papier peuvent être trouvées globalement comme l'un des quatre types Suivants (30) :

- **Feuille découpée** : habituellement imprimée des deux côtés, livrée comme des blocs de feuilles coupées et pliées sur la machine de carton.
- **Alimenté en rouleau** : comme les vignettes alimentées par un rouleau, mais sans papier de support. Elles sont à la fois découpées et repliées sur la machine à cartonner. Réclamées plus sûr que tous les autres types de dépliants.
- **Pré-pliées** : elles sont livrées en paquets et sont alimentées par un système de trémie directement à la machine de cartonnage.
- **Étiquette / dépliant combiné** : livré sous la forme d'une étiquette sensible à la pression épaisse (soit en bobine ou coupée en bloc), contenant une partie repliable qui est la notice.



Figure 12: Notice de Doxycycline® 100 mg

1.3.2.3. Étiquette:

A l'origine, les étiquettes n'étaient utilisées que pour identifier un produit ou pour fournir des informations sur les propriétés, la nature ou le but des articles étiquetés. Aujourd'hui, leur utilisation est souvent exigée par la législation (87).

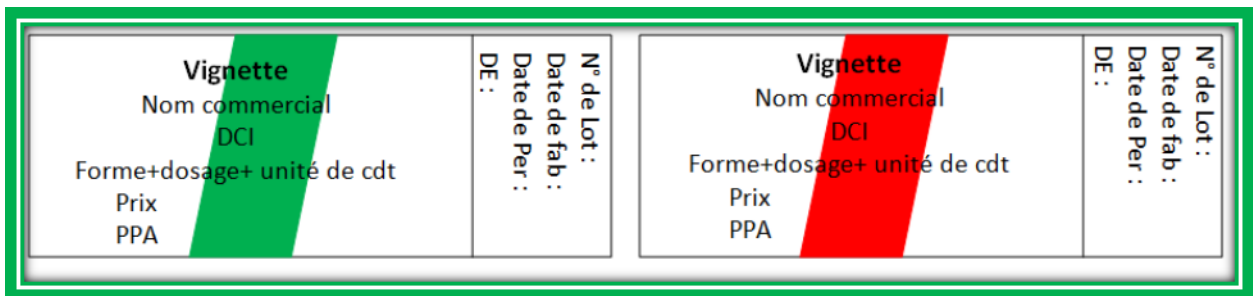


Figure 13: Type de vignettes de médicaments en Algérie

1.3.2.4. Dispositif d'administration :

Dispositif permettant de préparer le produit en lui-même (ex : poudre à diluer) ou la quantité de substance à administrer à partir d'une forme pharmaceutique multi-dose ou permettant tout simplement l'administration du médicament (ex : seringue pré-remplie).

Exemple :



Figure 14: AUGMENTIN® Enfant 100 mg/12,5 mg/ml Poudre pour suspension buvable avec seringue pour administration orale de 60 ml.

1.4. Rôle du conditionnement des médicaments :

Le conditionnement fait partie du dossier de demande d'AMM auprès des autorités de santé au même titre que l'ensemble des résultats des études cliniques, des études de toxicologie et de pharmacologie ainsi que des processus de fabrication et de contrôle. Le conditionnement développé par l'industriel est celui qui garantit au mieux l'utilisation et la conservation du médicament ainsi que sa sécurité d'utilisation. Un conditionnement bien conçu permet d'identifier précisément le médicament et ses dosages, et d'éviter des confusions entre médicaments au moment de leur utilisation et des erreurs médicamenteuses (25).

Le conditionnement d'un médicament n'est pas seulement le contenant immédiat du produit (conditionnement primaire) : il englobe aussi la boîte en carton (conditionnement secondaire) renfermant le flacon ou la plaquette qui contient le médicament, le dispositif de préparation ou d'administration du médicament et sa notice. Ces divers éléments ont des fonctions complémentaires, la boîte étant le premier support d'information tandis que le conditionnement primaire vise à protéger le médicament, des chocs, de la lumière ou des écarts de température... (25).

1.4.1. Rôle de protection du médicament :

L'ensemble des éléments du conditionnement a pour rôle de protéger de médicament tout au long de son parcours. C'est pourquoi l'emballage doit être suffisamment robuste pour résister aux différentes contraintes physico-chimiques (25). Le conditionnement doit tout d'abord protéger le produit lors de son transport. Il est donc un outil de protection physique pour le médicament puisqu'il permet, facilite et optimise son acheminement de bout en bout de la chaîne de distribution dans des bonnes conditions. Ceci doit permettre au patient d'avoir entre ses mains un médicament de bonne qualité pour une efficacité optimale du traitement (14). Le conditionnement doit également protéger le médicament contre l'humidité, l'oxygène, la chaleur et la lumière pour les produits thermosensibles et photosensibles et les contaminations microbiennes (étanchéité de l'emballage) tout en restant inerte vis à vis du produit (14).

1.4.1.1. Compatibilité :

La compatibilité des matériaux de conditionnement avec le contenu (principe actif et tous les composants : solvants, excipients...) est très importante pour protéger et maintenir l'intégrité du produit.

Des interactions peuvent se produire entre le conditionnement et le contenu :

- ✓ libération de particules (érosion) ;
- ✓ absorption / adsorption du contenu pharmaceutique ;
- ✓ réactions chimiques ;
- ✓ dégradation des composants du conditionnement en contact avec le contenu pharmaceutique ;
- ✓ influence du procédé de fabrication sur le contenu (exemple : stérilisation).

Les matériaux de conditionnement doivent être neutres vis-à-vis du médicament, ils ne doivent jamais augmenter la toxicité du produit ou bien avoir un impact sur l'efficacité ou la stabilité du médicament.

En effet, des composants potentiellement nocifs peuvent se former à partir des matériaux de conditionnement ou pendant le procédé de fabrication. Différents tests doivent être mis en œuvre pendant le développement pour évaluer l'innocuité des matériaux de conditionnement sur le produit.

1.4.1.2. Stabilité :

La spécialité pharmaceutique doit rester stable tout au long de sa durée de conservation afin d'être capable de contrôler et gérer un dosage adéquat du produit.

La stabilité du produit et la compatibilité du conditionnement sont confirmés pendant les phases de recherche fondamentale et de développement du médicament.

1.4.1.3. Conservation :

Le conditionnement doit fournir une protection suffisante et rester stable sous toutes les conditions envisagées de stockage ou de transport : congélation (certains produits sont conservés congelés jusqu'à leur usage), température ambiante et humidité, conditions tropicales, basse et haute pression.

1.4.2. Rôle d'information et d'identification :

Le conditionnement est le premier support d'information et d'identification du médicament, elle a pour vocation de garantir un bon usage de médicament.

L'une des premières étapes dans la prise d'un traitement, est l'identification du médicament, qui se fait grâce à son emballage et aux éléments présents sur ce dernier. Pour cela, L'emballage du médicament doit contenir les informations nécessaires que lui permette d'identifier précisément et de le différencier rapidement des autres et éviter des confusions au moment de la délivrance à la pharmacie ou lors de son utilisation par le patient.

Cependant, il est indispensable que, même si les articles de conditionnement d'un même médicament sont dissociés, le patient puisse sans problème identifier le médicament en question. C'est pourquoi, il est nécessaire que l'ensemble des articles du conditionnement

d'un médicament, comme le blister, le flacon et l'étiquetage, qui constitue le conditionnement primaire doivent porter les mentions nécessaires à l'identification et à l'utilisation de la spécialité pharmaceutique.

Le conditionnement du médicament ne se contente donc pas seulement d'apporter les informations nécessaires à l'identification du médicament, il représente aussi la dernière source d'information disponible pour les patients et les professionnels de santé avant la prise ou la dispensation du médicament.

Cet aspect informationnel du conditionnement des médicaments concerne principalement la notice qui contient l'ensemble des informations nécessaires pour une utilisation correcte du médicament et en toute sécurité.

Le conditionnement externe du médicament ainsi que l'étiquetage restent cependant deux sources d'informations, certes restreintes, mais importantes pour les aspects plus pratiques comme la forme pharmaceutique, la conservation et la date de péremption (43,16).

Les différentes mentions légales qui contribuent à l'identification du produit ainsi qu'à l'information du patient ou professionnelle de la santé sont écrits dans le chapitre 3.

1.4.3. Sécurité d'emploi :

Le rôle d'identification et d'information est complété par un rôle de sécurité d'emploi. Ce rôle complexe couvre l'ensemble des dispositions mises en place pour protéger l'intégrité du médicament en assurant l'inviolabilité et la traçabilité de ce dernier, mais il doit aussi permettre la bonne administration du médicament (31).

1.4.3.1. Système d'inviolabilité :

L'inviolabilité d'un conditionnement désigne la capacité de ce dernier à révéler toute ouverture ou tentative d'ouverture, afin de détecter toute substitution ou tentative de substitution de son contenu.

Les laboratoires ont développé des dispositifs, dites systèmes d'inviolabilité, qui peuvent de manière simple et visible l'intégrité du conditionnement et du médicament (16).

Parmi ces dispositifs, on cite quelques exemples.

Les étiquettes de sûreté : Elles sont placées au niveau de l'ouverture et une fois l'emballage ouvert, l'étiquette est déchirée (31).

Exemple :



Figure 17: étiquette de sûreté indiquée par la flèche rouge sur une boîte de médicament.

Les cartons pré-perforés : les pré-perforations se situent au niveau de l'ouverture. Une fois la boîte ouverte, le carton est déchiré au niveau des pointillés et le système n'est plus intègre (31) .

Des bague d'inviolabilité : collées au bouchon des flacons (43).



Figure 18: exemple d'un bouchon muni d'une bague d'inviolabilité.

1.4.3.2. Traçabilité :

La traçabilité consiste à codifier chaque produit afin d'assurer son suivi à partir du sa processus de production au laboratoire et de distribution jusqu'à son utilisation. Elle retrace le parcours du médicament dans le temps et dans l'espace (8). Elle est exclusivement rattachée au conditionnement, puisque les éléments permettant ce suivi, qui sont la date de péremption et le numéro de lot, figurent sur le conditionnement du médicament.

Il existe un lien étroit entre le conditionnement et la traçabilité ; chaque boîte, grâce à certains éléments se trouvant sur le conditionnement, doit pouvoir être identifiée où qu'elle se trouve, en cas de besoin. Ce système est particulièrement important en cas de problème sanitaire (exemple : n° de lot) (8).



Figure 19: à gauche ; Retrait de lots – Co-Amoxicilline Sandoz® 312,5, poudre pour la préparation d'une suspension (r), et à droite ; étiquette de traçabilité (n).

1.4.4. Rôle de protection des patients et populations vulnérables :

1.4.4.1. Protection des patients et des professionnels de santé :

Concernant les médicaments injectables, l'utilisation d'aiguilles rétractables après utilisation permet d'éviter les piqûres accidentelles (21), ce système protège donc le patient, ainsi que son entourage, tout au long de l'administration du médicament ainsi qu'après l'administration (16).

Le dispositif présenté ci-dessous (Figure 1) présente un système de protection qui verrouille l'aiguille de façon irréversible par une simple pression du doigt afin de réduire le risque de piqûres après injection.



Figure 20: Dispositif de sécurité de seringues BD® (15).

Ce sont des aiguilles munies d'un capuchon de protection ont pour objectif, la plupart du temps, d'éviter tout risque de blessure accidentelle lors de la manipulation, mais aussi d'éviter toute contamination du dispositif d'administration avant l'administration du médicament (16). Les aiguilles présentant des risques importants pour les patients et les professionnels de santé, certaines entreprises essaient de développer des produits injectables sans aiguilles (29).

Celui-ci utiliserait une technologie d'injection à jet produisant un jet de médicament à vitesse élevée. Ceci serait également une avancée majeure en termes d'observance puisque l'utilisation des aiguilles fait généralement peur aux patients (21).

Dans le cas de ce médicament administré par injection sous-cutanée :

- d'une part d'un bouchon de protection de l'aiguille pour éviter toute contamination de l'aiguille ainsi que tout risque de piqûre accidentelle pendant la manipulation,
- et d'autre part d'un système de sécurité qui s'active automatiquement une fois la seringue complètement vidée pour éviter toute piqûre post-injection (16).

1.4.4.2. Protection des enfants :

Bien que la sécurité concerne l'ensemble de la population, certaines personnes sont plus fragiles et sensibles que d'autres en cas d'intoxication et de surdosage.

C'est le cas des enfants, qui en plus de cette fragilité sont très curieux et n'ont pas encore conscience du danger que peut présenter un médicament. Pour cela, on retrouve systématiquement au sein de la notice la phrase « Ne laissez pas ce médicament à la portée des enfants. » et sur le conditionnement extérieur la phrase « Tenir hors de la vue et de la

portée des enfants. » Malheureusement cette première mesure ne suffit souvent pas pour protéger les enfants.

C'est pourquoi, il semble important de mettre en place des dispositifs au niveau des conditionnements qui permettent d'éviter que les médicaments soient trop facilement accessibles aux enfants. Ces systèmes font uniquement l'objet de recommandations et non d'obligation, et concernent tous types de médicaments. En effet, on trouve ces dispositifs sur les conditionnements des médicaments considérés comme dangereux, mais également sur les conditionnements des médicaments disponibles en quantité importante (ex : conditionnement multi-dose), comme par exemple, le Doliprane® sirop destiné aux enfants.

Même si ce médicament en faible quantité ne représente pas un danger, en quantité importante il peut représenter un important risque pour la santé des enfants.

On notera aussi l'existence d'une norme internationale ISO relative aux emballages à l'épreuve des enfants, non spécifique aux conditionnements des médicaments, elle a été mise en place pour diminuer le nombre d'ingestion accidentelle de produits domestiques qui provoquent des effets secondaires graves par les enfants (77,24).

Au niveau du conditionnement des médicaments, les industries pharmaceutiques peuvent mettre en place un système de protection soit au niveau du conditionnement secondaire, soit au niveau du conditionnement primaire.

Nous allons commencer par étudier les techniques disponibles au niveau du conditionnement secondaire (16).

Les cartons résistant à la déchirure : Ce sont des cartons stratifiés multi-couche, Seule l'ouverture par le haut de la boîte permet d'accéder au conditionnement primaire, ce qui diminue les chances pour un enfant d'accéder au médicament lui-même.

On trouve également des systèmes applicables au conditionnement primaire (18,25) :

Les bouchons-sécurité : Du côté des flacons et plus particulièrement des flacons multi-dose contenant des médicaments destinés à la voie orale (ex : gélules, comprimés, sirop, solution buvable), on trouve des bouchons-sécurité qui imposent, dans un premier temps d'appliquer sur le bouchon une forte pression vers le bas, puis, dans un deuxième temps, un dévissage tout en maintenant cette pression. Ce geste complexe est difficilement réalisable pour un enfant. Ce système est, par exemple, utilisé sur les flacons contenant des médicaments dangereux tels que les psychotropes.

Les systèmes goutte-à-goutte ou compte-goutte : Certains flacons sont équipés de bouchons avec des versoirs lents qui doivent être retournés à 180° pour une utilisation optimale. Il est alors compliqué pour un enfant d'ingérer le produit contenu dans le flacon puisqu'il nécessite de renverser le flacon au-dessus de sa tête. De plus, le versoir lent permet seulement un écoulement par goutte-à-goutte lent. Ce système réduit donc fortement le risque d'ingestion d'une quantité importante de médicament par un enfant.

Exemple :



Figure 21: TOBRADEX® ; conditionné dans un flacon goutte à goutte

D'autres flacons contenant des solutions liquides peuvent être munis d'un bouchon Compte-goutte. Ce système requiert une pression sur le corps du flacon en plastique souple ou sur l'extrémité du bouchon en plastique souple, qui dans ce dernier cas est relié à une pipette. De la même façon que précédemment, ce mouvement de pression et de prélèvement préalable de produit, dans le cas d'une pipette, demande une certaine force et une certaine agilité qu'un enfant en bas âge n'a pas. De plus, le système de compte-goutte fait office de double protection en évitant l'accès rapide à une importante quantité de produit.

Exemple :



Figure 22 : OTOFA® conditionné dans une flacon muni d'un bouchon compte-goutte (gauche) et JOSACINE® conditionné dans une flacon accompagné d'une pipette (droite)

Le conditionnement du médicament primaire ou secondaire joue donc un important rôle dans la protection des enfants puisqu'il peut constituer un réel obstacle entre le médicament et les enfants. L'accès des enfants aux médicaments est ainsi ralenti voire évité, ce qui permet de réduire significativement les cas d'ingestions accidentelles de produit médicamenteux par les enfants.

À travers cette section sur le rôle du conditionnement du médicament dans la sécurité d'emploi, on constate que le conditionnement est non seulement, un acteur majeur dans la lutte contre la contrefaçon et plus spécifiquement dans la détection des médicaments contrefaits, mais aussi un acteur essentiel du processus de traçabilité pour être à tout moment capable de localiser une boîte de médicament et il doit également permettre une administration optimale. Tout est ainsi fait pour sécuriser la prise des médicaments et protéger les patients et leur santé (16).

2. Etiquetage :

Le terme « étiquetage » désigne toutes les étiquettes et autres écrits imprimés, ou toute représentation graphique sur le conditionnement en contact direct avec le médicament ou sur tout l'emballage dans lequel il est enfermé (84). Il s'agit d'instructions sous forme de texte ou de représentation graphique apposées sur le conditionnement dans lequel le médicament est dispensé (42).

L'étiquetage comprend donc les mentions rédigées sur l'emballage extérieur ou conditionnement secondaire et sur le conditionnement primaire, de telle sorte que les informations critiques nécessaires à l'utilisation correcte et sûre d'un médicament soient clairement lisibles, facilement accessibles et compréhensibles (22).

L'étiquetage comprend donc l'emballage extérieur et le conditionnement primaire du médicament. Les informations contenues doivent être conformes à l'AMM et au RCP (Résumé des caractéristiques du produit) (07).

Les bonnes pratiques de distribution et de dispensation insistent sur le fait que le médicament doit être administré au patient avec des instructions claires dans un emballage qui maintient la qualité du médicament jusqu'au moment de l'utilisation. Le conditionnement du médicament devrait fournir une surface suffisante pour attacher ou écrire une étiquette identifiant les détails et les instructions d'utilisation (12).

Il arrive que pour les patients, le contenant du médicament soit la seule source d'instructions sur la façon de prendre leurs médicaments (84).

CHAPITRE III :
ETIQUETAGE DES ANTIBIOTIQUES EN
MILIEU HOSPITALIER

La pharmacie hospitalière est une branche de la pharmacie se pratiquant à l'hôpital ou dans une collectivité (clinique privé, etc.). Elle est le poumon de tout établissement de santé, car sans matériel ou médicaments tous les efforts des médecins et des soignants seraient voués à l'échec.

La pharmacie dans l'hôpital ou dans la structure de soins est un service médico-technique, de soutien aux activités thérapeutiques, de diagnostic et de prévention. Ce service a pour appellation : la pharmacie hospitalière. (Arrêté n°79/MSP du 24 août 1996) elle a pour mission d'assurer : l'approvisionnement, la préparation, le stockage, la dispensation et la gestion d'un certain nombre de produits pharmaceutiques (09).

Elle s'inscrit dans un cadre très réglementé en étroite liaison avec l'industrie pharmaceutique, le corps médical et soignant, les responsables administratifs hospitaliers, les institutions ministérielles et les organismes professionnels (09).

Le pharmacien hospitalier possède un rôle majeur dans l'organisation et la gestion de la pharmacie. Il possède, notamment, un rôle très importants dans le contrôle des médicaments du point de vue étiquetage et conditionnement (09).

Le conditionnement qui constitue en premier lieu une protection physique du médicament, représente la dernière source d'informations à laquelle l'utilisateur a accès avant l'administration du médicament.

La capacité de procéder de façon sécuritaire à l'identification, à la sélection et à l'administration d'un produit dépend de la capacité de l'utilisateur à lire et à comprendre l'information qui apparaît sur l'étiquette. L'étiquetage doit être rédigé de telle façon que les informations critiques nécessaires à l'utilisation correcte et sûre d'un médicament soient clairement lisibles, facilement accessibles et compréhensibles.

C'est pourquoi la réglementation algérienne a fixé une liste d'exigences concernant les mentions d'étiquetage des médicaments, les mentions obligatoirement présentes sur les conditionnements primaire et secondaire des médicaments ainsi que sur la notice.

Les exigences relatives à l'étiquetage s'appliquent de manière générale sur les médicaments. Les antibiotiques comme spécialité pharmaceutique appartient de ces médicaments doit indiquer également les même données sur leur conditionnement interne et externe.

1. Législation et documents de politique se rapportant à l'étiquetage des antibiotiques en milieu hospitalier :

Le cadre réglementaire du médicament est constitué de multiples textes et documents de

référence. Les textes réglementaires évoquent l'étiquetage et le conditionnement des médicaments développent dans ce chapitre récolter de :

- Décret n° 76-139 du 23 octobre 1976 portant réglementation des produits Pharmaceutiques ; dont l'article n°14 et l'article n°30 citent les mentions que doit porter tout médicament sur son conditionnement qu'il soit primaire ou secondaire sans préjudicier des mentions citées par d'autres textes législatifs (31).
- Arrêté du 30 octobre 2008 fixant le cahier des conditions techniques à l'importation des produits pharmaceutiques et dispositifs médicaux destinés à la médecine humaine qui est accompagné d'une annexe où sont retrouvées les obligations concernant le conditionnement dans l'article n°12 ainsi que les renseignements devant être retrouvés dans la notice (10) .
- Arrêté interministériel du 4 février 1996 fixant les conditions et modalités de présentation et d'apposition des vignettes sur les produits pharmaceutiques qui s'intéresse, dans son article n°6 au vignettage en milieu hospitalier (11).

2. Exigences législatives et réglementaires algériennes en termes d'étiquetages des antibiotiques :

L'étiquette et l'emballage constituent les premiers points d'interaction entre un produit de santé et un consommateur (patient ou autre) ou un professionnel de la santé donc il est essentiel que toutes les exigences réglementaires fixé par la législation soient respectées en ce qui a trait à l'étiquetage et à l'emballage.

Les informations relatives aux exigences législatives et règlementaires algériennes en termes d'étiquetage des médicaments ont été principalement récoltées à partir du décret n°76-139 du 23 octobre 1976 portant réglementation des produits pharmaceutiques et de l'arrêté du 30 octobre 2008 fixant le cahier des conditions techniques à l'importation des produits pharmaceutiques et dispositifs médicaux destinés à la médecine humaine.

Les deux textes fixent les règles relatives à l'étiquetage et plus particulièrement aux mentions figurent sur le conditionnement interne et externe de médicament.

2.1. Exigences législatives et réglementaires sur les données qui doivent figurer sur les conditionnements externes et internes d'un antibiotique :

Selon l'article 12 du l'arrêté du 30 octobre 2008 et le décret n°76-139 du 23 octobre 1976 les conditionnements internes et externes d'une spécialité pharmaceutique (antibiotique) doivent comporter obligatoirement les montions résumés dans le tableau 4.

Ces mentions sont inscrites de manière à être apparents, aisément lisibles et indélébiles en langue arabe et en toute langue étrangère usitée en Algérie.

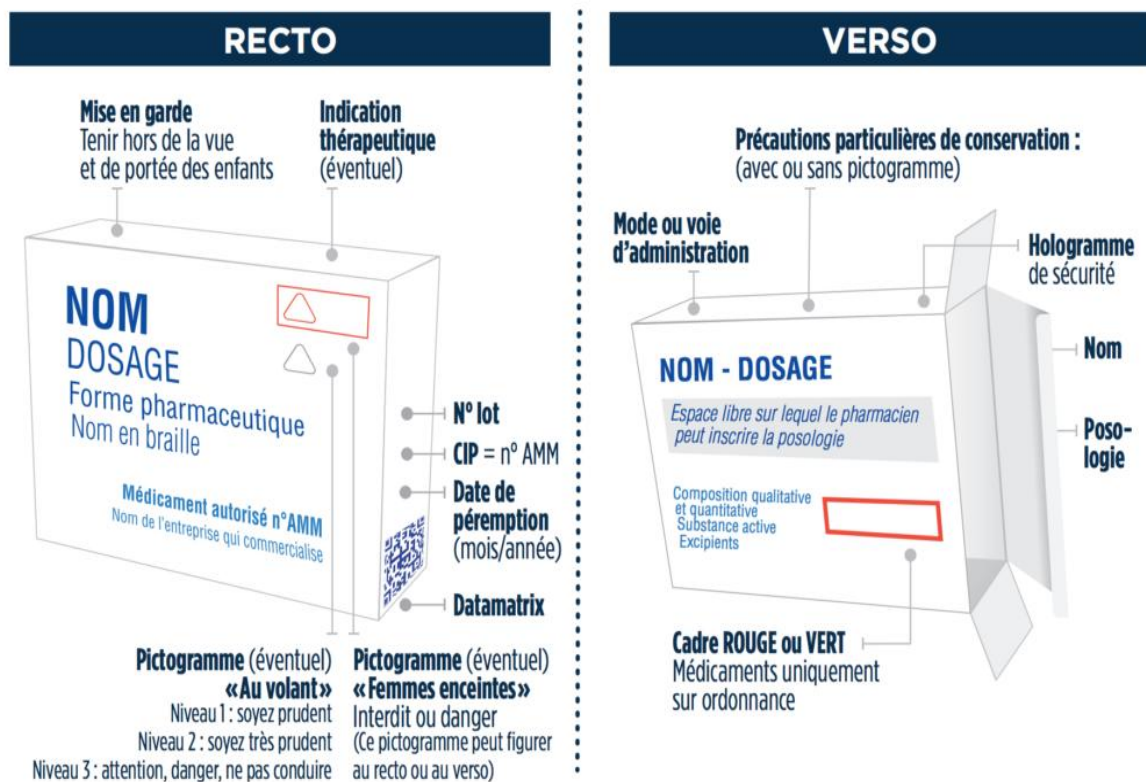
Tableau 4 : les mentions qui doivent figurer sur le conditionnement interne et externe selon la réglementation Algérienne :

Mentions	Explication	Remarques
Nom de médicament ; DCI et le nom commercial.	La spécialité pharmaceutique doivent porter le nom de fantaisie ou une dénomination scientifique usuelle (le nom commercial) et de la dénomination commune internationale(DCI) déposé de façon très apparente et imprimée en gros caractères sur la spécialité au dessous de nom de fantaisie (31,10).	Le nom de fantaisie doit être choisi de façon à éviter toute confusion avec d'autres médicaments et ne pas induire en erreur sur la qualité ou les propriétés de la spécialité (31).
Forme pharmaceutique.	préciser la présentation pratique de médicament qui permet leur administration (comprimé, sirop, pommade, ...) (10,9).	
Composition qualitative et quantitative en principe actif ou en personnage, nombre d'unités, contenance du récipient.	<p>-Il faut indiquer la teneur de principe actif par unité de prise c'est-à-dire par unité de dose (exemple ; 250 mg, 500 mg...par comprimé) ou en pourcentage suivant la forme pharmaceutique.</p> <p>-Le nombre d'unités (exemple ; 30 comprimés, 14 gélules, 5ampoules...)</p> <p>-contenance du récipient (volume de solution, poids du granulé) (10).</p>	La teneur en principe actif par unité de prise et par conditionnement (9) .

<p>Mode d'emploi et contre-indications.</p>	<p>Il s'agit ici des informations nécessaires pour une bonne utilisation et une administration correcte du médicament (par exemple; la voie d'administration, agiter avant utilisation...) (16).</p>	<p>Le mode d'emploi et les contre-indications permettent d'assurer le bon usage des médicaments en augmentant le seuil de sécurité (16).</p>
<p>Date de fabrication. Date de péremption</p>	<p>La date de péremption est la date jusqu'à laquelle le produit est considéré bon pour utilisation (07) et au-delà de cette date le médicament ne doit pas être utilisé en raison du risque de moindre efficacité et de toxicité (16).</p>	<p>l'impression des dates de fabrication et de péremption se fasse avec les trois premières lettres du mois et le millésime de l'année (16).</p>
<p>Numéro de lot de fabrication</p>	<p>Il peut être une combinaison caractéristique de chiffres, de lettres ou des deux qui identifie un lot spécifique et qui permet de retracer un produit pharmaceutique au cours de la fabrication et identifié au cours de la distribution (37).</p>	
<p>Nom et adresse de fabricant.</p>	<p>Cette information permet de connaître l'origine du médicament par le biais du nom de laboratoire fabricant ainsi que son adresse pour qu'en cas de problème ou question, le contact avec l'entreprise responsable puisse avoir lieu (36).</p>	<p>L'arrêté du 30 octobre 2008 relatif aux médicaments importés exige, en plus « <i>Le site de fabrication et le pays d'origine ;</i> ».</p>

<p>Numéro d'identification administratif de la spécialité, numéro d'enregistrement</p>	<p>En Algérie, le numéro d'identification administratif de la spécialité correspond au numéro de la décision d'enregistrement (31).</p>	<p>Avant d'être mis sur le marché, un médicament doit avoir une autorisation de mise sur le marché, en Algérie appelée décision d'enregistrement (31) .</p>
<p>Conditions particulières de conservation, de stockage et de dispensation :</p>	<p>-Les précautions particulières de stockage et de conservation, Il est rappelé que si le médicament exige des conditions de conservation strictes (notamment une conservation au réfrigérateur, à l'abri de la lumière,...) pour éviter les altérations des médicaments (modification des caractères organoleptiques, précipitation ou trouble dans une solution, manifestation fermentaire...) (45) et surtout pour qu'ils conservent toutes leurs propriétés curatives initiales sans développer de toxicité supplémentaire. . (16).</p> <p>- La durée de stabilité après reconstitution concerne les préparations telles que les lyophilisats destinés à être reconstitués avant injection, afin de maintenir l'efficacité de la préparation médicamenteuse et d'éviter toute contamination.</p> <p>-Les conditions de dispensation correspondent à l'inscription à une liste règlementaire donnée.</p> <p>Il faut savoir que les médicaments sont classés en deux catégories :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Médicaments non listés : qui sont en vente libre, donc disponibles sans ordonnance (31). - Médicaments listés : également appelés substances vénéneuses qui nécessitent une prescription médicale pour être dispensées. <p>En Algérie, les médicaments listés ont été règlementairement classés en 3 tableaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tableau A : qui comporte les « produits toxiques », également appelé « liste 1 ». • Tableau C : qui comporte les « produits dangereux », également appelé « liste 2 ». • Tableau B : qui est constitué des « stupéfiants », également appelé « liste des stupéfiants » (53). 	

<p>Code-barres :</p>	<p>Des codes-barres peuvent être placés sur l'étiquette des produits pharmaceutiques à des fins particulières (inventaires, traçabilité, confirmation d'identité ou concentration) (37).</p>	



Les mentions portées sur la boîte sont toutes reprises dans la notice avec plus de détails, et des informations supplémentaires (effets indésirables...). La notice est insérée dans la boîte du médicament. Il est important de la lire avant de prendre le médicament.

Figure 23 : les mentions portées sur la boîte d'une spécialité pharmaceutique (d)

2.2. Notice :

La notice est un élément essentiel dans la boîte d'un médicament parce qu'elle contient toute une liste d'informations garantissant le bon usage d'une spécialité pharmaceutique (16).

Cette exigence est retrouvée dans la réglementation Algérienne. La rubrique des mentions qui

doivent figurer sur la notice sont strictement définies par l'article 13 de l'annexe de l'arrêté du 30 octobre 2008 où il est précisé que chaque produit pharmaceutique et dispositif médical doit être accompagné d'une notice aisément lisible, rédigée en langue arabe et toute langue étrangère usitée en Algérie et comportant outre les informations exigées ci-dessus les renseignements suivants :

➤ **Les indications thérapeutiques :**

C'est l'ensemble des caractéristiques thérapeutiques, diagnostiques ou préventives principales du médicament. Elle indique l'impact d'un médicament sur un état pathologique (traiter ou prévenir) ou quel diagnostic il permet d'établir (16).

➤ **La posologie :**

La posologie correspond à la quantité administrée chaque fois (prise ou dose unitaire), le rythme des administrations et les modalités d'administration **qui sont conseillés pour ce médicament** (16).

➤ **Les effets indésirables :**

Les effets indésirables sont les effets nocifs et non voulus d'un médicament survenant dans les conditions usuelles d'emploi, c'est -à-dire se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme (45). Exemple : effets gastro-intestinaux, réaction d'hypersensibilité, ...

➤ **Les contre-indications :**

Les contre-indications sont des situations dans lesquelles il ne doit absolument pas prendre le médicament en question (16). Par des pathologies interdisant l'utilisation de ces médicaments en fonction du terrain ou de pathologies associées (Exemple ; hypersensibilité à la substance active, les affections cardiaques ou rénales...).

➤ **Les mises en garde, le cas échéant :**

C'est la situation de non utilisation d'un médicament, même lorsque le médicament est indiqué dans le cas de ce patient. Exemple des médicaments contenant des allergènes (16).

➤ **Les précautions d'emploi, le cas échéant :**

C'est très important d'alerter le patient des situations dans lesquelles il est nécessaire de prendre des précautions, les comportements particuliers à adopter ou à éviter, notamment en cas de grossesse et d'allaitement, chez les enfants et les personnes âgées, en cas de pathologies particulières ; cela afin de ne faire prendre aucun risque au patient (16).

➤ **Les interactions médicamenteuses, le cas échéant :**

Cette rubrique a pour but de prévenir le patient des interactions médicamenteuses, alimentaires ou autres pouvant survenir en cas de prise rapprochée ou simultanée avec ce médicament.

Les interactions médicamenteuses peuvent diminuer les effets du médicament donc entrainer une moindre efficacité du traitement ou faire apparaître des effets indésirables graves (16).

Les associations de médicaments sont dues au médecin dans sa prescription ou au malade de son propre fait. Elles sont voulues ou fortuites ou accidentelles. Elles sont indifférentes, parfois bénéfiques ou parfois dangereuses.

➤ **La durée de stabilité lorsqu'il s'agit d'une préparation à reconstituer :**

La préparation pharmaceutique doit rester stable tout au long de sa durée de conservation après reconstitution afin d'être capable de contrôler et gérer un dosage adéquat du produit.

➤ **La dénomination ou la raison sociale et l'adresse du siège social du fabricant :**

La notice doit porter clairement le nom et l'adresse du fabricant responsable et l'entreprise exploitant le médicament, ces données sont nécessaires pour la traçabilité (07).

➤ **Les autres mentions nécessaires au bon usage du produit, notamment la forme orale, à croquer, soluté à diluer etc... :**

Le bon usage d'un médicament est l'utilisation du bon médicament, à la bonne dose, pendant la durée nécessaire, pour un patient donné qui le tolère correctement (16).

2.3. Exigences d'étiquetage des ampoules :

Dans l'article 30 de décret n° 76-139 du 23 octobre 1976 portant la réglementation des produits pharmaceutiques, précise les exigences particulières relatives à l'étiquetage des ampoules (10).

Tableau 5: les informations doivent figurés sur les ampoules.

Les informations portées sur l'emballage externe des ampoules.	Les ampoules (conditionnement interne) peuvent ne porter que ces indications
-les mêmes mentions citées dans le tableau ce dessus.	1. la dénomination spéciale. 2. la composition quantitative en principes actifs, 3. le numéro de lot de fabrication, 4. la voie d'administration, sauf dérogation accordée par le ministre Chargé de la santé publique, 5. la date de péremption, et s'il y a lieu



Figure 24 : Gentaxyn ® 80mg/2ml (k).

2.4. Vignette « Conditionnement hôpitalaux » ou « réservé aux hôpitalaux »:

L'article 6 de l'arrêté interministériel du 4 février 1996 fixant les conditions et modalités de présentation et d'apposition des vignettes sur les produits pharmaceutiques indique que les médicaments destinés aux hôpitalaux ne doivent pas contenir de vignette contrairement à ceux officinaux. Il précise en effet que « **les produits pharmaceutiques destinés aux établissements hospitaliers ne doivent pas être munis de vignettes et doivent porter la mention "conditionnement hôpitalaux" ou "réservé aux hôpitalaux" » (45).**

Conclusion :

Notre étude met en lumière l'étiquetage des antibiotiques au milieu hospitalier en fonction du contexte législatif et réglementaire local qui permettrait d'améliorer la prise en charge du patient Algérien.

Nos recherches bibliographiques nous ont permis de bien montrer que l'étiquetage des médicaments ne se résume pas à une simple étiquette collée sur une boîte en carton mais qu'il s'agit de toute une procédure qui est soumise à une réglementation.

Au cours du premier chapitre en s'intéressant aux généralités sur les antibiotiques, on constate qu'ils figurent parmi les médicaments les plus prescrits dans les infections bactériennes. Leur utilisation appropriée est un élément clé pour ralentir l'augmentation des bactéries résistantes. Cela passe notamment par un recours moins abusif aux antibiotiques dans la prise en charge des infections, en deuxième lieu d'appliquer les mesures d'hygiène et la vaccination nécessaires pour éviter l'apparition d'autres foyers d'infection et d'autres mécanismes de résistance. Les professionnels de santé sont aux premiers rangs pour transmettre des informations simples et claires aux malades afin d'assurer de la bonne observance des patients à travers des conseils prodigués sur les règles de bon usage des antibiotiques. La surveillance et les stratégies de prévention, le conseil en antibiothérapie, le bon usage antibiotique limite le développement des résistances et préserve l'efficacité des antibiotiques.

Dans Le deuxième chapitre, en abordant les différentes fonctions du conditionnement pharmaceutique, on s'aperçoit que le conditionnement des médicaments n'est pas un emballage comme les autres, il possède de nombreuses fonctions qui lui sont propres du fait des propriétés particulières de son contenu. Le conditionnement doit maintenir la qualité, la sécurité et la stabilité du médicament, il a pour rôle de protéger le médicament contre les dommages physiques, les contaminations chimiques et microbiologiques, il doit également être facile d'utilisation et adapté au public concerné.

Dans le troisième chapitre consacré au contexte réglementaire Algérien qui encadre l'étiquetage d'une spécialité pharmaceutique et aux mentions figurées sur le conditionnement, nous avons trouvé des difficultés d'accès à l'information et un manque de clarté et l'ambiguïté de certains textes législatifs et réglementaires concernant l'étiquetage des médicaments. Les autorités de contrôle Algériennes doivent faire preuve de plus de sévérité en ce qui concerne l'étiquetage des médicaments afin d'éviter tout risque d'erreur et de garantir le bon usage des médicaments, d'autre part d'avoir une législation plus réaliste qui pourra être appliquée.

L'étiquetage est un élément essentiel de l'information des patients et utilisateurs, les mentions obligatoires devant figurer sur le conditionnement doivent être complètes et compréhensibles. Concernant les mentions d'étiquetage qui ne sont pas du tout citées dans nos textes législatifs et réglementaires actuels, il nous paraît important de signaler la nécessité de suivre l'actualité internationale concernant le développement de l'étiquetage et d'ajouter de nouvelles mentions d'informations, Exemple ; La liste des excipients à effet notoire qui revêt une importance capitale quant à la sécurité d'emploi, des pictogrammes visant à attirer la vigilance des patients sur les risques en cas de conduite automobile ou de grossesse.

Enfin, nous espérons que ce travail permettra d'attirer l'attention de tous les acteurs concernés, l'autorité, l'industrie pharmaceutique, laboratoire de contrôle, les professionnels de la santé, les pharmaciens et les patients en terme d'étiquetage des produits pharmaceutiques afin d'améliorer la prise en charge médicale et à la protection de la santé et d'assurer la prise efficace en toute sécurité du médicament par le patient. Il ne doit surtout pas oublier les trois principes fondamentaux garantissant la qualité du médicament, que sont son efficacité, son innocuité et sa sécurité.

Bibliographie :

- 01) **Abesaid D, R.I, Umphrey J et al.** *infusion therapy team and dressing changes of central venous catheters.* *infect control Hosp Epidemiol* 1999;20:101-105.
- 02) **About Antimicrobial Resistance - Antibiotic/Antimicrobial Resistance - CDC** (Inernet).2017 (cité 25 févr 2018). Disponible sur : <https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html>
- 03) **Aboya Moroh J.** *Résistance bactérienne et phytomolécules antimicrobiennes issues de Morinda morindoides.* *Agricultural sciences.* Université de Bretagne occidentale – Brest ; Université Félix Houphouët- Boigny, 2013. French.
- 04) **Abraham E.P, C.E.** *An enzyme from bacteria able to destroy penicillin.* 1940. *Rev Infect Dis* 1988 Jul;10(4):677-8.
- 05) **Académie nationale de pharmacie.** *Dictionnaire des sciences pharmaceutiques et biologiques.* Paris : Edition Louis Pariente, 2001 : 1650 p.
- 06) **Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.** *Projet « Cahier des charges des bonnes pratiques relatives au conditionnement unitaire des spécialités pharmaceutiques destinées en particulier aux établissements de santé ».* Juillet 2007 ; version 10 : pp 1-18.
- 07) **Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, afmps.** *Etiquetage des médicaments.*
- 08) **Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé(ANSM).** *Codification et traçabilité des médicaments. Elaboration de bonnes pratiques.* Disponible à l'adresse suivante : [http://ansm.sante.fr/activités/elaboration-de-bonne-pratiques/codification-et-traçabilité-des-medicaments/\(offset\)/6](http://ansm.sante.fr/activités/elaboration-de-bonne-pratiques/codification-et-traçabilité-des-medicaments/(offset)/6).
- 09) **ARAR.K ; Maitre assistante en pharmacognosie.** *cour de pharmacie hospitalière : organisation et gestion de la pharmacie hospitalière ; 5eme année pharmacie ; université SAAD DAHLEB BLIDA ; .Algérie.*
- 10) **Arrêté du 30 octobre 2008** *fixant le cahier des conditions techniques à l'importation des produits pharmaceutiques et dispositifs médicaux destinés à la médecine humaine.*
- 11) **Arrêté interministériel du 4 février 1996** *fixant les conditions et modalités de présentation et d'apposition des vignettes sur les produits pharmaceutiques .*
- 12) **Athuraliya, N., Walkom, EJ, Dharmaratne, S. et Robertson, J.** (2016). *Évaluation de l'emballage des médicaments et de la pertinence de l'étiquetage au Sri Lanka.* *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice* , 9 , 38.

- 13) **Ayadi Y.** *Mise en place d'une nouvelle ligne de conditionnement de formes seches :conception, qualification et validation 2017.*
- 14) **BA., F., JU., C.** *Packaging.* Juillet 2015. Disponible à l'adresse suivante : pharm.ispatula.com/download/.../Topic%203-packaging.pdf.
- 15) « **BD Aiguilles sécurisées Eclipse 100 aiguilles** », Pharma GDD. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.pharma-gdd.com/fr/>.
- 16) **BEGERT Lucie** . *Le conditionnement des médicaments : un élément essentiel de protection des patients.*France 2015. thèse d'état de docteur en pharmacie, faculté de pharmacie de Nancy, Université de de lorraine, 2015.
- 17) **BELOUNI .R.** *CRITÈRES DE CHOIX D'UN ANTIBIOTIQUE* <http://www.santetropicale.com/Resume/9106.pdf> Médecine du Maghreb 2001 n°91.
- 18) **Bilan 2013 du conditionnement des médicaments : une situation pourtant facile à améliorer.** *La Revue Prescrire*, Février 2014 .
- 19) **Bouvet PJ, G.P.** *Taxonomy of the genus acinetobacter .* *Int J Syst Bacteriol* 1986 ; 36 : 228-240.
- 20) **Brossard D, C.J., Le Hir A.** *Pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments.* Masson, Issyles-Moulineaux; 2009.
- 21) **Charlotte LECOUR.** *Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie :Les enjeux du conditionnement dans le développement pharmaceutique ; France.*
- 22) **Code des Régulations Fédérales ;** Titre 21, Volume 1 ; Révisée à compter du 1er Avril, 2016 ; CITER: 21CFR1.3
- 23) **collection de vieux pots à pharmacie et d'anciennes boites de médicaments de D.Giron.** Disponible à l'adresse suivante : <http://qirondid.free.fr/médicament/index.html>.
- 24) **Conditionnements des médicaments pour les enfants.** *La Revue Prescrire*, Juin 2012
- 25) « **Conditionnement des médicaments : pourquoi il est si important pour le patient ?** ». *Les essentiels du médicament*, janv-2013.
https://www.leem.org/sites/default/files/EssentielConditionnement_du_medicament.pdf.
- 26) **Conditionnement des spécialités pharmaceutiques : sécurité et praticité avant tout.** *La Revue Prescrire*, Octobre 2001 ; 221 (21) : pp 701-703.
- 27) **ONLY J.M.HILLS, P.J.e.a.** *Hand washing practices in ICU: the effects of an educational program and its relationship, to infection routes* AM. J. INFECT.

- CONTROL.2009 17 330-339.
- 28) **Conseil des Communautés Européennes.** Directive 92/27/CE du Conseil du 31 mars 1992 concernant l'étiquetage et la notice des médicaments à usage humain.
- 29) **D. Allen.** « Can You Inject Without the Needle? », MDDI Online, 24-janv-2018. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.mddionline.com/>.
- 30) **Dean DA, E.E., Hall IH.** *Pharmaceutical packaging technology*: CRC Press; 2005.
- 31) **Décret n° 76-139 du 23 octobre 1976** portant réglementation des produits Pharmaceutique.
- 32) **Demoré B, G.M., Duval R.** *Pharmacie clinique et thérapeutique 4ème édition. Chapitre 40 : Généralités sur les antibiotiques par voie systémique et principes d'utilisation.* Elsevier Masson; 2012.
- 33) **Doublet B.et al.** Le concept « One Health » en antibiorésistance et flux de gènes. *Innovations.*
- 34) **Ducel G, F.J., Nicolle L.** *Prevention of Hospital-acquired infections: a practical guide (2nd ed).* 2002, WHO/CDS/CSR/EPH/2002.12. 2002.
- 35) **Elsen S, H.p.e.al.** Une nouvelle arme fatale pour le bacille pseudomonas aeruginosa, multi-résistant aux antibiotiques ; *Résultat scientifiques Institut de Recherches en Technologies et Sciences pour le Vivant lettre n 39- Mars 2014 page 1.*
- 36) **Étiquetage des conditionnements des médicaments sous forme orale solide (hors homéopathie).** *Recommandations à l'attention des demandeurs et titulaires d'autorisations de mise sur le marché et d'enregistrements-ansm-janvier/2018.*
- 37) **Étiquetage des médicaments pharmaceutiques destinés à l'usage des humains ;** Santé Canada Ligne directrice ; Date d'approbation : 2013/11/01; date mis en vigueur : 2015/06/13.
- 38) **Falagas ME, K.P., Bliziotis IA.** La diversité des définitions des multirésistante (mdr) et pandrug résistant (pdr) *Acinetobacter baumannii* et *Pseudomonas*. *J med microbiol.* 2006 ; 55 : 1619-29.
- 39) **Gross PA, Van Antwerpen C.** Nosocomial infections and hospital deaths. A case-control study. *Am J Med* 1983 ; 75 : 658-62.
- 40) **HAS (haut autorité de santé).** *Principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours [en ligne].* Février 2014, 28p, disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-02/conseils_prescription_antibiotiques_rapport_d_elaboration.pdf (consulté le 14.01.2016).

- 41) **Haskouri S.** *résistance aux antibiotiques : mécanismes et évolution. Thèse doctorat en pharmacie. Rabat : université mohammed V faculté de médecine et de pharmacie de rabat, 2002, 104p.*
- 42) **Holloway Kathleen, G.T.** *Les comités pharmaceutiques et thérapeutiques Guide pratique ; Organisation mondiale de la Santé ; Département Médicaments essentiels et politiques pharmaceutiques Genève; 2004 ; Suisse.*
- 43) **Humeau., J.** *Le conditionnement sécurité enfant : un moyen de lutte dans la prévention des intoxications médicamenteuses. thèse d'état de docteur en pharmacie, UNIVERSITE DE NANTES –UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUE ET BIOLOGIQUES.*
- 44) **Julie Humeau .** *Thèse pour le diplôme D'état de docteur en pharmacie ;le conditionnement sécurité enfant :un moyen de lutte dans la prévention des intoxication médicamenteuses. le 29 novembre 2016*
- 45) **J-M.Aiache , E.Beyssa, c,J.M.-Cardot , V.Hoffart, R.Renoux .** *Initiation à la connaissance du médicament .5ème édition.*
- 46) **Kaoutar B,july C,l'Herite au F,Barbut F,Robert J,Denis M,et al.** *l'Herite au F,Barbut F,Robert J,Denis M,et al., Nosocomial infections and hospital mortality:a multicenter epidemiology study.J Hosp infect 2004;58:268-75.*
- 47) **Leekha S, T.C., Edson RS.** *General principles of antimicrobial therapy. Mayo Clin Proc 2011;86(2):156-67.*
- 48) **Lozniewski A, Rabaud C et Nancy.** (2010). *Résistance bactérienne aux antibiotiques. Infections associées aux soins .CCLIN Sud-Est.*
- 49) **« L'impact du conditionnement des spécialités pharmaceutiques », Pharmacovigil. Sécurité Circuit Médicam., p. 12.**
- 50) **Lockhart H, P.F.** *Packaging of Pharmaceuticals and Healthcare Products: Springer US; 1996.*
- 51) **L.piroth, D., E. Pily.** *Antibiothérapie : 26e édition, PP.28. 2018.*
- 52) **MANGIN, L.** *Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, Antibiotiques et résistances : enquête sur les connaissances et les comportements du grand public, université de lorraine 2016.*
- 53) **MENACER FATMA ZOHRA, J.N.E.H.W., HAMRAOUI AMINA.** *Mémoire de fin d'étude présenté en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie, gestion des médicaments stupéfiants en milieu hospitalier : expérience de la pharmacie principale du CHU Frantz Fanon de Blida, département de pharmacie, 2014, Blida.*
- 54) **Mevius. D-J, R.J.-M., Hart. C-A, Imberechts. H, Kempf. G, Lafont . JP,Luthman. J, and**

- P.A. Moreno . M-A, Pohl . P, Willadsen . C-M.** (1999). *Antibiotic resistance in the European Union associated with therapeutic use of veterinary medicines. Report and qualitative risk assessment by the committee for veterinary medicinal products, page 1-57. Editions Le point vétérinaire 2001.*
- 55) **Mme Margot DELPLANQUE .** THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE ; INCITATIONS LÉGISLATIVES ET RÉGLEMENTAIRES POUR FAVORISER LA MISE SUR LE MARCHÉ DE NOUVEAUX ANTIBIOTIQUES -Université de Lille le 16 avril 2018-.
- 56) **Millemann Y.** *Utilisation des antibiotiques en élevage et risques d'antibiorésistance.* Présentation Power-Point. Agro Paris Tech, Unité de production bovine, Cours de 3ème année, 94 diapositives.
- 57) **MUYLAERT A., M.J.g.** *Service de Bactériologie, Département des Maladies infectieuses et parasitaires, Faculté de Médecine vétérinaire, Université de Liège, 20 Boulevard de Colonster, bâtiment 43a, 4000 Liège. Manuscrit soumis le 09/07/2012 Ann. Méd. Vét., 2012, 156, pp 109- 123, Résistances bactériennes aux antibiotiques : les mécanismes et leur contagiosité.*
- 58) **NADEGE LEGROUX .** « ONE HEALTH » : REPENSER LA SANTÉ À L'INTERFACE ENTRE LES HOMMES, LES ANIMAUX ET LES ÉCOSYSTÈMES 13 novembre 2018 consultante de l'agence Française de Développement.
- 59) **National Institute for Health and Clinical Excellence.** *Respiratory tract infections antibiotic prescribing. London: NICE; 2008.*
- 60) **P, B.** (01/03/2017). « La résistance aux antibiotiques, un mythe ou une réalité ? ». Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de Lille 2, faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille. Disponible sur <https://www.google.com/url?q=https://pepitedepot.univlille2.fr/nuxeo/site/esupversions>.
- 61) **P. ASTAGNEAU, G BRUKER.** *Coût des infections nosocomiales Ed Elsevier. J pédiatr puériculture 2008; 11:348-53.*
- 62) **PASTA P. GNEAU PH. , D.** *Conduite à tenir devant une épidémie d'infection nosocomiale PATH.biol 1998 4 272-278.*
- 63) **Pharmacopée Européenne 2010.**
- 64) **Plan d'action pour combattre les menaces croissantes de la résistance bactérienne ,COM (2011) 748, Bruxelles, le 15.11.2011 [...](2011) XXX.**
- 65) **Pr.K.RAHAL.** livre « les antibiotiques » édition n°5453,11-2013.
- 66) **Rahal K, B.A.e.a.** *Standardisation de l'antibiogramme à l'échelle nationale 6ème*

édition 2011.

- 67) **RAISIN**-a national program early warning investigation and surveillance of healthcare associated infection in France. Descenlos JC. RAISIN working group. *eurosurveil* 2009;14(46)pii:19408.
- 68) **Randani Boughazi N, S.M., Belouni, et al.** Manuel de microbiologie .Office des publications universitaires ; 2011, 277p.
- 69) **République Française. Ministère de l'emploi, de la cohésion sociale et du logement.** Ministère de la santé et des Solidarités. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Bonnes Pratiques de Préparation. Bulletin officiel N° 2007/7 bis Fascicule spécial, Janvier 2008 : pp 1-79. JORF n°270 du 21 novembre 2007, p19029, texte n° 23.
- 70) **République Française. Ministère du travail, de l'emploi et de la santé. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.** Bonnes Pratiques de Fabrication. Bulletin Officiel N° 2011/8 bis, Juillet 2011 : pp 1-228. JORF n°0055 du 6 mars 2011, p 4267, texte N°14.
- 71) **RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUE** , Sources : OMS, Santé Publique France. Mars 2017.
- 72) **Rustam.** Emballage definition. [09/06/2017]; Available from: <http://sd1.menuit.ru/?p=72110>.
- 73) **Salih, H.** Mémoire pour l'obtention du diplôme de magister en droit privé ; La responsabilité du fait des médicaments ; Algérie. R 21 septembre 2012.
- 74) **Segeon T.** Le conditionnement des formes sèches et son dossier de lot (exemple des comprimés et des gélules) 2005.
- 75) **SONETTI. M.L.S.** Bacilles à gram negative aérobie-anaérobies facultatifs. *Bacteriologie medicale* .2ed:Med science .FLAMMATION 1990 P.555-5941990.
- 76) **Soussy CJ.** (2007).., Résistance bactérienne aux antibiotiques. In Soussy CJ. *Les infections urinaires : Monographies en urologie*. pp. 21-46.
- 77) **Stéphane., B.** Emballages intelligents. [En ligne] Date de publication : 09 février 2012. Disponible à l'adresse : <http://www.lenouveleconomiste.fr/lesdossiers/industrie-pharmaceutique-emballages-intelligents-13636/>. [Consulté le 26/11/2014].
- 78) **Sylvie Carle.** article 1 ; La résistance aux antibiotiques : un enjeu de santé publique important ! *Pharmactuel* Vol. 42 Supplément 2 Décembre 2009, Le parrainage des antimicrobiens : vision 2010
- 79) **Talbert.M, W., Gervais.R.** Infectiologie. LE GUIDE PHARMACO CLINIQUE.chapitre10

- 80) **Tasseau F, B.D.** Infections nosocomiales. In: BRUCKER G et FASSIN D, eds. Santé publique. Paris : Ellipses, 1989 ; 478-92.
- 81) **Termes et expressions relatifs au conditionnement des spécialités.** La Revue Prescrire, Février 2007 ; 280 (27) : pp 150-10-11.
- 82) **Van Bambeke F. et Tulkens P.** « Pharmacologie et pharmacothérapie anti infectieuse : antibiotiques, antifongiques ». Syllabus national belge de pharmacologie. Unité de pharmacologie cellulaire et moléculaire, université catholique de Louvain. (2007-2008).
- 83) **VANDAMME, R., PABST, HEITZ.** Initiation à la connaissance du médicament ; Lavoisier, 10 mai 2010.
- 84) **Veronin Michael.** Packaging and Labeling of Pharmaceutical Products Obtained from the Internet J Med Internet Res 2011;13(1):e22*.
- 85) **Wehrlé P.** Pharmacie galénique: formulation et technologie pharmaceutique: Maloine; 2007 .
- 86) **WILLIAM, S.** Les infections nosocomiales. CECIL Traité de médecine interne. 1ère édition française. ch : 267. P 1548-1555.
- 87) **Yam KL.** The Wiley Encyclopedia of Packaging Technology: Wiley; 2010.

Sites internet :

- a. **Dictionnaire médical. Site : Doctissimo --**
<https://www.doctissimo.fr/sante/dictionnaire-medical/ampoule>.
- b. <http://andre.ar.free.fr/antibiotiques.pdf>.
- c. <http://antibiotiques-tpe.e-monsite.com/pages/experience/qu-est-ce-qu-un-antibiogramme/>.
- d. <https://www.celgene.fr/un-nouveau-pictogramme-femmes-enceintes-sur-les-boites-de-medicament/>.
- e. http://www.cndp.fr/crdp-dijon/IMG/pdf_apothicai-2.pdf ;Tout sur l'apothicairerie. Le site du réseau de création et d'accompagnement pédagogiques
- f. <https://devsante.org/articles/la-resistance-aux-antibiotiques-un-probleme-mondial-majeur-de-sante-publique>.
- g. <https://devsante.org/articles/antibiotiques-modes-d-action-mecanismes-de-la->

[resistance.](#)

- h.** <http://docplayer.fr/10908260-mesures-de-prevention-et-de-controle-de-la-transmission-des-bacilles-gram-negatif-multiresistants-dans-les-milieux-de-soins-aigue-au-quebec.html>
- i.** [https://en.wikipedia.org/wiki/Alexander_Fleming.](https://en.wikipedia.org/wiki/Alexander_Fleming)
- j.** <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/medicaments-grossesse/medicaments-contre-indiques-grossesse.html>
- k.** [https://frater-razes.com/produits/gentaxyn-80mg-2ml/.](https://frater-razes.com/produits/gentaxyn-80mg-2ml/)
- l.** [http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/ecn-pilly-2018/ecn-2018-ue6-173-nb.pdf.](http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/ecn-pilly-2018/ecn-2018-ue6-173-nb.pdf)
- m.** [https://ideas4development.org/one-health-sante-interface.](https://ideas4development.org/one-health-sante-interface)
- n.** [http://www.meddispar.fr/Medicaments-derives-du-sang/Mentions-conditionnement-externe.](http://www.meddispar.fr/Medicaments-derives-du-sang/Mentions-conditionnement-externe)
- o.** [https://sante.lefigaro.fr/sante/maladie/resistances-antibiotiques/principales-bacteries-multiresistantes.](https://sante.lefigaro.fr/sante/maladie/resistances-antibiotiques/principales-bacteries-multiresistantes)
- p.** [https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/article/les-infections-nosocomiales.](https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/article/les-infections-nosocomiales)
- q.** [https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-antibiotiques-antibioresistance/article/l-antibioresistance-pourquoi-est-ce-si-grave.](https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-antibiotiques-antibioresistance/article/l-antibioresistance-pourquoi-est-ce-si-grave)
- r.** [https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/medicaments-a-usage-humain/surveillance-du-marche/qualitaetsmaengel-und-charge-nueckruefe/retraits-de-lots/Charge-nueckruefe-Co-Amoxicillin-Sandoz-Pulver.html.](https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/medicaments-a-usage-humain/surveillance-du-marche/qualitaetsmaengel-und-charge-nueckruefe/retraits-de-lots/Charge-nueckruefe-Co-Amoxicillin-Sandoz-Pulver.html)

Annexes

Annexe I :

**Le décret n°79-139 du 23 octobre 1976
portant réglementation des produits
Pharmaceutique**

La demande d'autorisation ne peut être rejetée qu'après que le demandeur ait été invité à fournir ses justifications.

Art. 24. — Le ministre peut, par décision motivée, suspendre ou retirer une autorisation de mise sur le marché. Dans les deux cas, il peut interdire la distribution de la spécialité concernée s'il apparaît que les conditions prévues à la présente section ne sont pas ou ne sont plus remplies.

La décision de suspension ou de retrait fait l'objet de toutes les mesures de publicité que le ministre juge nécessaire d'ordonner.

Lorsque l'autorisation est suspendue ou retirée, le laboratoire doit prendre à sa charge, les stocks disponibles sans préjudice des dommages qui peuvent en découler.

Art. 25. — La suspension ou le retrait de l'autorisation de mise sur le marché est notamment décidé, après avis de la commission de la nomenclature, par le ministre chargé de la santé publique lorsqu'il est établi que la spécialité n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée, sans préjudice de l'application des peines prévues par les textes en vigueur relatifs à la répression des fraudes.

Art. 26. — L'autorisation de mise sur le marché peut être également retirée sur la demande motivée du laboratoire.

Art. 27. — L'autorisation de mise sur le marché est délivrée à un laboratoire dénommé.

Art. 28. — Toute demande de rectification, de transfert ou d'extension d'une autorisation de mise sur le marché est subordonnée aux formalités prévues aux articles 14 et 15.

Toutefois, le ministre chargé de la santé publique peut, dans certains cas, réduire ces formalités quand la composition et la présentation de la spécialité restent inchangées.

La demande de rectification, de transfert ou d'extension de l'autorisation de mise sur le marché est instruite dans les mêmes conditions que l'octroi de l'autorisation.

Art. 29. — Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché d'une spécialité est tenu de faire connaître, sans délai, au ministre chargé de la santé publique, tout élément nouveau entraînant, ou susceptible d'entraîner une modification ou un complément aux éléments visés aux articles 14 et 15 de la présente section et notamment toute interdiction ou restriction imposée par les autorités compétentes des pays où le médicament est utilisé.

§ 3. — Présentation et dénomination des médicaments spécialisés.

Art. 30. — Sans préjudice des mentions exigées par d'autres dispositions législatives et réglementaires, le récipient ou le conditionnement d'une spécialité doivent porter les indications suivantes :

- a) la dénomination spéciale prévue à l'article 14 du présent décret, lorsque la dénomination spéciale est un nom de fantaisie. La dénomination commune internationale recommandée par l'organisation mondiale de la santé et, dans le cas où elle serait utile à la connaissance du produit, la dénomination scientifique doivent figurer en caractères très apparents immédiatement au-dessous du nom de fantaisie,
- b) la forme pharmaceutique,
- c) la composition qualitative et quantitative en principes actifs par unité de prise ou en pourcentage suivant la forme pharmaceutique,
- d) le mode d'emploi et les contre-indications qui doivent être portées à la connaissance des utilisateurs,
- e) la date de péremption dans les conditions fixées par arrêté du ministre chargé de la santé publique,
- f) le nom et l'adresse du fabricant,
- g) le numéro d'identification administrative de la spécialité,
- h) le numéro du lot de fabrication et la date de la fabrication dans les conditions qui seront fixées par arrêté du ministre chargé de la santé publique,
- i) le nombre d'unités ou, à défaut, la contenance du récipient,
- j) les précautions particulières de conservation.

Lorsqu'une spécialité est présentée en ampoules, les indications répondant aux dispositions imposées par l'alinéa précédent, doivent être mentionnées sur les emballages externes. Les ampoules peuvent ne porter que les indications suivantes :

- la dénomination spéciale,
- la composition quantitative en principes actifs,
- le numéro de lot de fabrication,
- Sauf dérogation accordée par le ministre chargé de la santé publique, la voie d'administration.
- Et, s'il y a lieu, la date de péremption.

Art. 31. — A titre exceptionnel, le ministre chargé de la santé publique peut, sur demande motivée du fabricant, l'autoriser à présenter sous un seul conditionnement, plusieurs spécialités ayant obtenu chacune une autorisation de mise sur le marché.

Art. 32. — Un arrêté du ministre chargé de la santé publique détermine, en tant que de besoin, les modalités d'application de la présente section.

Art. 33. — Le présent décret sera publié au *Journal officiel* de la République algérienne démocratique et populaire.

Fait à Alger, le 28 octobre 1976.

Houari BOUMEDIENE.

Décret n° 76-140 du 23 octobre 1976 portant réglementation des substances vénéneuses.

Le Chef du Gouvernement, Président du Conseil des ministres,
Sur le rapport du ministre de la santé publique,

Vu l'ordonnance n° 65-187 du 10 juillet 1965 portant constitution du Gouvernement ;

Vu l'ordonnance n° 76-79 du 23 octobre 1976 portant code de la santé publique et notamment son livre V.

Décret :

Chapitre I

Dispositions générales

Article 1er. — En ce qui concerne leur exportation, importation, achat, vente, détention et emploi, le régime des substances vénéneuses est différent :

1. — Selon que les substances sont destinées au commerce, à l'industrie ou à l'agriculture, ou qu'elles sont destinées à la médecine ;
2. — Selon que ces substances sont classées dans l'un des trois tableaux suivants :

- Tableau A : produits toxiques,
- Tableau B : produits stupéfiants,
- Tableau C : produits dangereux.

Chacun de ces tableaux est divisé en deux sections.

Les substances vénéneuses destinées au commerce, à l'industrie ou à l'agriculture sont inscrites dans la section I des tableaux A, B et C. Cette section comprend, outre les substances inscrites dans la section II, celles désignées par arrêté pris conjointement par le ministre chargé de l'industrie et de l'énergie, le ministre chargé du commerce, le ministre chargé de l'agriculture et de la réforme agraire et le ministre chargé de la santé publique.

Les substances vénéneuses destinées à la médecine sont inscrites dans la section II des tableaux A, B et C par arrêté du ministre chargé de la santé publique.

Chapitre II

Régime des substances vénéneuses lorsqu'elles sont destinées à d'autres usages que ceux de la médecine

Section I

Dispositions générales

Art. 2. — Les dispositions du présent chapitre sont applicables aux substances inscrites nommément aux tableaux A, B et C (section I) et aux préparations qui, en raison de leur concentration ou de leur faible volume, sont nommément exclues des tableaux des substances vénéneuses (section II).

Annexe II :

**Arrêté interministériel du 4 février
1996 fixant les conditions et modalités
de présentation et d'apposition des
vignettes sur les produits
pharmaceutiques**

**Arrêté interministériel du 15 Ramadhan 1416
correspondant au 4 février 1996 fixant les
conditions et modalités de présentation et
d'apposition des vignettes sur les produits
pharmaceutiques.**

Le ministre de la santé et de la population,

Le ministre du travail, de la protection sociale, de la formation professionnelle et le ministre du commerce;

Vu la loi n° 83-11 du 2 juillet 1983, modifiée et complétée, relative aux assurances sociales;

Vu la loi n° 85-05 du 16 février 1985, modifiée et complétée, relative à la protection et à la promotion de la santé;

Vu le décret n° 84-27 du 11 février 1984 fixant les modalités d'application du titre II de la loi n° 83-11 du 2 juillet 1983 relative aux assurances sociales;

Vu le décret présidentiel n° 96-01 du 14 Chaâbane 1416 correspondant au 5 janvier 1996 portant nomination des membres du Gouvernement;

Arrêtent

Article 1er. — Le présent arrêté a pour objet de définir les conditions et modalités de présentation et d'apposition des vignettes sur les produits pharmaceutiques.

Art. 2. — Tous les produits pharmaceutiques, à l'exclusion des préparations magistrales ou officinales, doivent être munis d'une vignette avant leur commercialisation en pharmacie.

Art. 3. — La vignette doit mentionner :

- le mot vignette;
- la dénomination commune internationale;
- la dénomination commerciale du produit;
- la forme et le dosage du produit;
- l'unité de conditionnement ;
- le nom du fabricant pour la production nationale;
- le nom du grossiste importateur pour les produits pharmaceutiques importés;
- le numéro de la décision d'enregistrement délivré par le ministère de la santé et de la population;
- le numéro de code figurant sur la nomenclature nationale des produits pharmaceutiques ;
- le supplément honoraire pharmaceutique (SHP) lorsqu'il est prévu;
- le prix de vente public;
- le tarif de référence pour les produits pharmaceutiques remboursables;
- le numéro de lot, les dates de fabrication et de péremption doivent figurer sur la partie non détachable de la vignette.

Art. 4. — L'apposition des vignettes sur les conditionnements des produits pharmaceutiques incombe au fabricant et à l'importateur avant toute livraison aux grossistes répartiteurs et aux pharmaciens d'officines.

Art. 5. — La vignette, placée sur le conditionnement, doit être:

— gommée ou adhésive et "pouvoir être prélevée sans rompre le scellement du produit";

— de couleur blanche et comporter des bandes colorées en liaison avec le remboursement du produit pharmaceutique;

— rectangulaire et avoir des dimensions comprises entre 1,8 cm x 1,2 cm et 5 cm x 3 cm.

Art. 6. — Les produits pharmaceutiques destinés aux établissements hospitaliers ne doivent pas être munis de vignettes et doivent porter la mention "conditionnement hôpital" ou "réservé aux hôpitaux".

Art. 7. — Les échantillons médicaux doivent comporter obligatoirement à l'encre indélébile sur le conditionnement, interne et externe la mention "échantillon médical gratuit, vente interdite"

Art. 8. — Les vignettes de tout produit pharmaceutique délivré sans prescription médicale ainsi que celle de tout produit fourni à un établissement de soins et inclus dans le prix de journée de cet établissement doivent obligatoirement être estampillées par le pharmacien. Cet estampillage a pour effet de supprimer la possibilité de remboursement du produit. L'estampillage est réalisé par le pharmacien au moyen d'une marque appliquée à l'encre indélébile et débordant de part et d'autre de la vignette ou d'un tampon à l'encre indélébile portant la mention "annulée".

Art. 9. — La vignette doit être produite à l'appui de toute demande de remboursement faite par l'assuré.

Art. 10. — Le présent arrêté sera publié au *Journal officiel* de la République algérienne démocratique et populaire.

Fait à Alger, le 15 Ramadhan 1416 correspondant au 4 février 1996.

Le ministre de la santé
et de la population

Le ministre du travail,
de la protection sociale
et de la formation professionnelle

Yahia GUIDOUM.

Hacène LASKRI.

Le ministre du commerce

Abdelkrim HARCHAOUI.

Annexe III :
Arrêté du 30 octobre 2008 fixant le
cahier des conditions techniques à
l'importation des produits

Art. 13. — Chaque produit pharmaceutique et dispositif médical doit être accompagné d'une notice aisément lisible, rédigée en langue arabe et toute langue étrangère usitée en Algérie et comportant outre les informations exigées ci-dessus les renseignements suivants :

- les indications thérapeutiques ;
- la posologie ;
- les effets indésirables ;
- les contre - indications ;
- les mises en garde, le cas échéant ;
- les précautions d'emploi, le cas échéant ;
- les interactions médicamenteuses, le cas échéant ;
- la durée de stabilité lorsqu'il s'agit d'une préparation à reconstituer ;
- la dénomination ou la raison sociale et l'adresse du siège social du fabricant ;
- les autres mentions nécessaires au bon usage du produit, notamment la forme orale, à croquer, soluté à diluer etc...

Section 2

Psychotropes et stupéfiants

Art. 14. — L'importation des substances psychotropes et des stupéfiants est soumise aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur et aux clauses du présent cahier des conditions techniques, notamment en ce qui concerne les prévisions et les autorisations d'importation, la détention, le stockage, le transport et la distribution aux grossistes répartiteurs.

Les déclarations prévues par la réglementation en vigueur doivent être établies et signées par le pharmacien directeur technique.

Section 3

Réactifs et produits chimiques

Art. 15. — Les réactifs et produits chimiques doivent être identifiés clairement par le nom chimique du produit, porter les mentions obligatoires, idéogrammes et pictogrammes, relatifs à la sécurité d'utilisation et aux mesures à mettre en œuvre en cas d'accident ou d'intoxication dûs à la manipulation de ces produits. Les symboles d'identification, les dimensions des étiquettes, les couleurs des mentions portées sur l'emballage ou l'étiquette doivent être conformes aux normes internationales.

Section 4

Dispositifs médicaux

Art. 16. — Les dispositifs médicaux doivent obligatoirement :

- faire l'objet d'une homologation ou d'une certification équivalente dans le pays d'origine à la date d'importation ;

- faire l'objet d'une homologation et d'un contrôle par le laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques ;

- être accompagnés du bulletin de conformité du produit visé par les autorités sanitaires du pays d'origine.

Art. 17. — Les conditionnements internes et externes doivent être conformes aux normes internationales en vigueur et porter les mentions suivantes, en langue arabe et en toute langue étrangère usitée en Algérie :

- le nom du produit ;
- la nature du produit, le cas échéant ;
- le mode d'utilisation du produit, le cas échéant ;
- les caractéristiques techniques ;
- le mode de stérilisation ;
- les conditions particulières de stockage ;
- les dates de fabrication et péremption ;
- le numéro de lot ;
- les mentions particulières, notamment pour le dispositif médical stérile (non réutilisable) ;
- la dénomination ou la raison sociale et l'adresse du fabricant.

TITRE II

OBLIGATIONS DE L'IMPORTATEUR

Art. 18. — L'importateur s'engage à :

- respecter et faire respecter les conditions spéciales de transport et de stockage requises, y compris sous-douane, pour les produits pharmaceutiques et dispositifs médicaux nécessitant le respect de la chaîne du froid ;
- respecter la réglementation en vigueur en matière de transport et de stockage des produits pharmaceutiques et dispositifs médicaux inflammables et dangereux ;
- matérialiser une zone de quarantaine pour les produits pharmaceutiques et dispositifs médicaux en cours d'analyse ;
- réserver une zone distincte au stockage des produits pharmaceutiques et dispositifs médicaux réceptionnés et refusés après analyse ;
- réexpédier hors du territoire national les produits pharmaceutiques et dispositifs médicaux déclarés non conformes sous le contrôle du ministère chargé de la santé dans un délai n'excédant pas un mois à partir de la date de la notification du certificat de non-conformité.

Art. 19. — L'importateur s'engage à :

- réaliser ses importations prévisionnelles en produits pharmaceutiques et dispositifs médicaux conformément au présent cahier des conditions techniques à l'importation ;
- assurer en permanence la disponibilité de l'ensemble des produits faisant partie de son programme d'importation ;
- informer mensuellement le ministère chargé de la santé de l'état des stocks disponibles.

Résumé :

L'étiquette et l'emballage constituent les premiers points d'interaction entre un produit de santé et un consommateur (patient ou autre) ou un professionnel de la santé. L'étiquetage des antibiotiques et autres médicaments ne se résume pas à une simple étiquette sur l'emballage. Il joue un rôle de source d'information pour assurer le bon usage du médicament et sa sécurité d'emploi, C'est pourquoi la réglementation impose des règles d'étiquetage visant à l'harmonisation des mentions présentes sur l'étiquetage du conditionnement secondaire mais aussi le conditionnement primaire et sur la notice, tous concernés par cette réglementation afin que le patient puisse sans problème identifier le médicament en question dans le cas où les articles de conditionnement d'un même médicament seraient dissociés. Cela permet également que le médicament soit utilisé dans les conditions les plus adaptés possibles. L'encadrement législatif de l'étiquetage des médicaments en Algérie n'a eu lieu qu'en 1976 avec la publication du décret n° 76-139 du 23 octobre 1976 portant réglementation des produits pharmaceutiques.

Mots clés : Antibiotiques, Antibiorésistance, Infection nosocomiale, Conditionnement, Etiquetage, Réglementation.

يمثل الملصق والعبوة نقاط التفاعل الأولى بين منتج صحي ومستهلك (مريض أو غيره) أو أخصائي صحي. إن وضع العلامات على المضادات الحيوية والأدوية الأخرى هو أكثر من مجرد ملصق على العبوة وهو يعمل كمصدر للمعلومات لضمان الاستخدام السليم للدواء وسلامته في الاستخدام، وبالتالي تفرض اللوائح قواعد وضع العلامات بهدف ملاءمة الشروط المتعلقة بوضع علامات على التغليف الثانوي وكذلك التغليف الأساسي ونشرة الحزمة، و كل ما يهمله هذا التنظيم حتى يتمكن المريض من التعرف بسهولة على المنتج الطبي المعني إذا تم فصل مواد التغليف عن المنتج الطبي نفسه.. هذا يسمح أيضًا باستخدام الدواء في ظل أفضل الظروف الممكنة. إذ لم يتم وضع العلامات على المنتجات الطبية في الجزائر إلا في عام 1976، حيث صدر المرسوم رقم 76-139 المؤرخ 23 تشرين الأول/أكتوبر 1976 الذي ينظم المنتجات الصيدلانية.

Labelling and packaging are the first points of interaction between a health product and a consumer (patient or other) or health care professional. Labelling antibiotics and other drugs is more than just a label on the package. It acts as a source of information to ensure the proper use and safety of the drug. This is why the regulations impose labelling rules aimed at harmonizing the terms on the labelling of secondary packaging and also primary packaging and the package leaflet, all concerned by this regulation so that the patient can easily identify the medicinal product in question if the packaging items of the same medicinal product are dissociated. It also allows the drug to be used under the most suitable conditions possible. The legislative framework for the labelling of medicinal products in Algeria took place only in 1976 with the publication of Decree No. 76-139 of 23 October 1976 regulating pharmaceutical products.

Keywords: Antibiotics, Antibiotic resistance, Nosocomial infection, Packaging, Labeling, Regulation.

Rédigée par:

Nom/prénom	Adresse email
AISSANI Ibtissam	ibtissamaissani09@gmail.com
AYADI Hana	hanaayadi02@gmail.com
LAKHDARI Kheira	lakhdarikheira44@gmail.com