

N° d'ordre :

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

People's Democratic Republic of Algeria

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministry of Higher Education and Scientific Research



معهد العلوم البيطرية

Institute of Veterinary
Sciences

جامعة البليدة 1

University Blida - 1



Mémoire de Projet de Fin d'Etudes en vue de l'obtention du
Diplôme de Docteur Vétérinaire

**EVALUATION MICROBIOLOGIQUE DES PRODUITS
PHARMACEUTIQUES**

Présenté par

ABED ABIR

Soutenu le : 28.06.2025

Présenté devant le jury :

Président	RAHAL MOHAMED KARIM	MCA	I.S.V.B
Examineur	ABDELLAOUI LYNDA	MCA	I.S.V.B
Promotrice	MEBKHOUT FAIZA	MCA	I.S.V.B
Co-Promotrice	BENSALEM DJAOUIDA	Ingénieur en biologie	SAIDAL
Invitée d'honneur	GHOURI IMENE	MCA	I.S.V.B

Année universitaire : 2024 / 2025

REMERCIEMENTS

Je tiens avant tout à exprimer ma profonde gratitude envers Dieu, le Tout-Puissant, pour m'avoir accordé la santé, la force et la patience nécessaires à l'accomplissement de ce travail.

*J'exprime toute ma reconnaissance à mon encadrante, **Docteur MEBKHOUT FAIZA**, de l'Université de BLIDA 1, pour avoir accepté de superviser ce travail et pour la richesse de ses conseils tout au long de mon parcours. Son accompagnement attentif et ses orientations m'ont été d'une aide précieuse.*

*Je tiens à exprimer ma sincère gratitude ma Co-promotrice à **Madame BENSELEM Djaouida**, pour son accompagnement, sa disponibilité et la pertinence de ses remarques, qui ont grandement contribué à l'enrichissement de ce mémoire*

*Je remercie sincèrement les membres du jury, **Docteur LAOUADI MOURAD** et **Docteur ABDELLAOUI LYNDIA** pour leur disponibilité, leur implication et la qualité de leur évaluation de mon mémoire.*

*J'adresse mes remerciements les plus sincères au **Docteur Ghourri Imane** pour ses orientations, son soutien constant et sa bienveillance. Je lui souhaite également un prompt et complet rétablissement, en lui adressant tous mes vœux de santé et de courage.*

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance à l'ensemble de l'équipe du laboratoire de production et de contrôle qualité du groupe SAIDAL, pour leur accueil chaleureux, leur disponibilité et leur aide précieuse dont j'ai bénéficié tout au long de mon stage.

Je souhaite adresser mes sincères remerciements à toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la rédaction et à la réalisation de ce mémoire, et sans qui l'aboutissement de ce travail n'aurait pas été possible

J'exprime également toute ma gratitude à l'ensemble des professeurs de mon institut pour la qualité de leur enseignement et leur précieuse contribution à ma formation.

DÉDICACES

À mes chers parents : A. Karim & El. Amina

Je vous dédie ce travail en reconnaissance de vos sacrifices, de votre soutien indéfectible et de votre volonté constante de me voir réussir.

Vous avez toujours cru en moi et m'avez poussée à accomplir de grandes choses.

Merci pour votre présence constante. Aucun mot ne saurait exprimer toute ma gratitude

Que Dieu vous protège

Je vous aime profondément.

À mes chers frères : Djalil & Ayoub

Je vous dédie ce travail en reconnaissance de votre soutien discret mais si précieux, et de votre présence rassurante à chaque étape. Je vous aime énormément et je vous souhaite plein de réussite dans votre vie

À mes chères amies : Amel, Manel, Lyna, Delyne, Ouardia , Chaima et Ahlem

Merci de m'avoir accompagnée tout au long de ces années, d'avoir su embellir chaque étape de ce parcours et de transformer les moments difficiles en souvenirs inoubliables. Votre présence, vos sourires, vos encouragements et votre amitié ont été d'un immense soutien. Je vous aime profondément et je vous suis infiniment reconnaissante.

À Dr M. BENAÏSSA

Je tiens à remercier sincèrement, la toute première vétérinaire qui m'a fait découvrir ce métier avec passion et bienveillance. Grâce à sa confiance, à tout ce qu'elle m'a appris et à la façon dont elle m'a guidée, j'ai commencé à aimer cette profession et à y croire vraiment. Elle m'a transmis bien plus que des gestes techniques : elle m'a donné l'envie, la motivation et la fierté de devenir vétérinaire à mon tour.

Merci du fond du cœur d'avoir cru en moi dès le début.

ABIR

RÉSUMÉ

Cette étude a porté sur l'évaluation de la qualité microbiologique et de l'innocuité toxicologique de trois spécialités pharmaceutiques à usage oral : la Metformine, le Furosémide et le Diclofénac 100 mg. L'analyse microbiologique a été réalisée sur 23 lots, conformément aux exigences de la Pharmacopée Européenne 2023. Trois paramètres ont été pris en compte : le dénombrement des germes aérobies mésophiles viables (GAMV), des levures et moisissures totales (LMT), ainsi que la recherche d'*Escherichia coli*. Les résultats révèlent une conformité globale des lots, avec des charges microbiennes largement inférieures aux seuils réglementaires. L'absence totale d'E. coli dans tous les échantillons constitue un indicateur essentiel de sécurité sanitaire et traduit une bonne maîtrise des conditions de fabrication.

En parallèle, un essai toxicologique aigu a été mené sur le Diclofénac 100 mg afin d'évaluer son innocuité. Aucun signe clinique anormal ni mortalité n'a été observé chez les animaux testés. Ces résultats confirment l'absence d'effet toxique aigu à la dose administrée, conformément aux lignes directrices de la Pharmacopée Européenne. Toutefois, des investigations complémentaires (analyses histopathologiques et biochimiques) sont recommandées pour affiner le profil toxicologique du produit.

Les données obtenues mettent en évidence l'efficacité des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) appliquées, tout en soulignant la nécessité d'un renforcement continu du système qualité pour garantir la sécurité et la conformité des produits pharmaceutiques

Mots-clés : Qualité microbiologique, Pharmacopée, Innocuité toxicologique, Diclofénac, Bonnes Pratiques de Fabrication, Diaganid , Furozal.

ملخص

هذه الدراسة تناولت تقييم الجودة الميكروبيولوجية والسلامة السمية لثلاث تخصصات صيدلانية للاستعمال الفموي: الميتفورمين، الفوروسيميد، والديكلوفيناك 100 ملغ. تم إجراء التحليل الميكروبيولوجي على 23 دفعة، وفقًا لمتطلبات الدستور ، الخمائر (GAMV) الأوروبي للأدوية لعام 2023. تم أخذ ثلاثة معايير في الاعتبار: تعداد الجراثيم الهوائية المتوسطة الحيوية ، بالإضافة إلى البحث عن الإشريكية القولونية. تكشف النتائج عن مطابقة عامة للدفعات، مع أحمال (LMT) والعفن الكلي ميكروبية أقل بكثير من الحدود التنظيمية. يشكل الغياب التام للإشريكية القولونية في جميع العينات مؤشرًا أساسيًا للسلامة الصحية ويعكس تحكمًا جيدًا في ظروف التصنيع بالتوازي، تم إجراء اختبار سمية حاد على ديكلوفيناك 100 ملغ بهدف تقييم سلامته. لم تُلاحظ أي علامات سريرية غير طبيعية أو حالات وفاة بين الحيوانات المختبرة. تؤكد هذه النتائج غياب التأثير السمي الحاد عند الجرعة المعطاة، وفقًا لإرشادات الدستور الأوروبي للأدوية. ومع ذلك، يُوصى بإجراء تحاليل إضافية (تحاليل نسيجية وكيميائية حيوية) لتحديد الملف السمي للمنتج بشكل أدق. تُبرز البيانات المحصلة فعالية ممارسات التصنيع الجيدة "م.ج.ت" المعتمدة، مع التأكيد على ضرورة تعزيز مستمر لنظام لضمان سلامة ومطابقة المنتجات الصيدلانية الجودة

الكلمات المفتاحية: الجودة الميكروبيولوجية، الدستور الأوروبي للأدوية، سمية حادة، ديكلوفيناك، ممارسات التصنيع الجيدة ، تخصصات صيدلانية للاستعمال الفموي

ABSTRACT

This study focused on evaluating the microbiological quality and toxicological safety of three orally administered pharmaceutical products: Metformin, Furosemide, and Diclofenac, 100 mg. Microbiological analysis was performed on 23 batches, in accordance with the European Pharmacopoeia 2023 standards. Three key parameters were assessed: the total aerobic microbial count (TAMC), total combined yeasts and molds count (TYMC), and the specific detection of *Escherichia coli*. The results showed overall compliance of the tested batches, with microbial loads well below regulatory thresholds. The complete absence of *E. coli* in all samples is a critical indicator of sanitary quality and reflects good control over manufacturing conditions.

In parallel, an acute toxicity test was conducted on Diclofenac 100 mg to evaluate its safety profile. No clinical signs of toxicity or mortality were observed in the test animals. These results confirm the absence of acute toxic effects at the administered dose, in accordance with the guidelines of the European Pharmacopoeia. However, further investigations (histopathological and biochemical analyses) are recommended to refine the product's toxicological profile.

The findings highlight the effectiveness of the applied Good Manufacturing Practices (GMP), while underlining the ongoing need to strengthen quality systems to ensure the safety and regulatory compliance of pharmaceutical products.

Keywords: Microbiological quality, Pharmacopoeia, Acute toxicity, Diclofenac, Good Manufacturing Practices, Oral drugs.

SOMMAIRE

Table des matières

REMERCIEMENTS.....	3
DÉDICACES.....	4
RÉSUMÉ.....	5
ملخص.....	6
ABSTRACT.....	7
SOMMAIRE.....	8
LISTE DES TABLEAUX.....	10
LISTE DES FIGURES.....	11
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	1
INTRODUCTION.....	1
PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE.....	3
Chapitre 01.....	4
Généralités sur les médicaments et l'assurance qualité.....	4
1. Le médicament.....	2
1.1 Définition.....	2
1.3 Origine des médicaments.....	3
1.4 Composition du médicament.....	4
1.5 Les formes galéniques et leurs voies d'administration.....	5
1.6 Classification.....	9
1.7 Dénomination.....	10
2. Assurance qualité dans l'industrie pharmaceutique.....	12
2.1 Définition de la qualité.....	12
2.2 Définition Assurance qualité.....	12
2.3 Normes et référentiels.....	13
2.4 Les bonnes pratiques.....	14
2.5 Autorisation de mise sur le marché (AMM).....	15
2.6 Système de gestion de la qualité et inspection.....	16
Chapitre 02.....	18

Qualité microbiologique des médicaments et protection du consommateur.....	18
1. Importance du contrôle microbiologique.....	19
1.1 Les risques liés à la contamination.....	19
1.2 Types de test microbiologique.....	19
1.3 Références réglementaires.....	20
2. Source de contamination et prévention.....	21
2.1 Contamination.....	21
2.2 Conception des zones de production.....	23
2.3 Mesures d'hygiène.....	24
2.4 Validation des procédés.....	25
2.5 Surveillance microbiologique de l'environnement.....	25
3. Impact sur la sante public et rôle des autorités.....	27
3.1 Conséquences d'une mauvaise qualité microbiologique.....	27
3.2 Rôle des agences de régulation.....	28
PARTIE EXPÉRIMENTALE.....	1
1. Objectifs.....	2
2. Cadre de l'étude.....	2
2.1 Présentation du Groupe SAIDAL.....	2
3. Matériels.....	4
3.1 Matériels de laboratoire.....	4
3.1.1 Milieux de cultures et réactifs.....	7
3.3 Matériel biologique.....	9
4. Méthodes.....	10
4.1. Echantillonnage.....	10
4.2 Dénombrement des germes aérobies viable totaux.....	12
4.3 Recherche et dénombrement des levures et moisissures.....	13
4.4 Recherche et dénombrement d' <i>Escherichia coli</i>	14
4.5 Évaluation préclinique de l'innocuité du Diclofénac.....	15
5. Résultats et discussion.....	6
Conclusion.....	8
Recommandations.....	9
Références bibliographiques.....	10

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1:classification des médicaments.....	10
Tableau 2:Les segment-clé qui peuvent être situer au début, en milieu ou à la fin de la DCI	11
Tableau 3: Calendrier des prélèvements de boîtes de médicaments sur les lignes de production.....	11
Tableau 4: résultats des analyses microbiologique de 23 lots.....	6
Tableau 5: Évaluation des signes cliniques et de la mortalité après administration de Diclofenac100 mg chez les souris.....	7

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Schéma explicatif de la pharmacocinétique et la pharmacodynamique.....	3
Figure 2: Diagramme d'Ischikawa (cause à effet).....	23
Figure 3: Représentation schématique des zones à atmosphère contrôlée.....	26
Figure 4: le groupe SAIDAL.....	3
Figure 5: Filiales du groupe SAIDAL.....	3
Figure 6: Incubateur.....	5
Figure 7: hotte.....	5
Figure 8: compteur de colonies.....	6
Figure 9: Balance.....	6
Figure 10: Bain-marie.....	7
Figure 11: Autoclave.....	7
Figure 12: les milieux de culture.....	8
Figure 13: Souris avant test.....	10
Figure 14: Mortier.....	16
Figure 15: Clofenal 100mg.....	16
Figure 16: Bécher.....	17
Figure 17: administration de la solution aux souris.....	17

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANSM : L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

AMM : : Autorisation de mise sur le marché

BPD : : Les Bonnes Pratiques de Distribution

BPF : Les Bonnes Pratiques de Fabrication

BPL : Les Bonnes Pratiques de Laboratoire

DCI : Dénomination commune internationale

EMA : European Medicines Agency

FDA: Food and Drug Administration

GAMV : Les germes aérobies mésophiles viables

TSA : Gélosé aux peptones de caséine et de soja

DMLT : Les levures et moisissures totales

OMS : Organisation mondiale de la santé

Ph.eur : Pharmacopée européenne

SGQ : Système de gestion de la qualité

WHO: World Health Organization

UFC: Unités formant colonie

USP : United States Pharmacopeia

INTRODUCTION

Les médicaments sont considérés comme l'un des outils thérapeutiques les plus essentiels. Ces substances pharmacologiques sont administrées à des organismes vivants dans le but de prévenir, diagnostiquer, traiter ou corriger des désordres fonctionnels induits par une maladie, aussi bien chez l'homme que chez les animaux (Moulin.M & Coquerel.A, 2002 ; Aiache. J *et al.*, 2008 ; Vidal, 2023).

Dans ce contexte, l'industrie pharmaceutique représente un pilier fondamental du système de santé. Elle joue un rôle crucial dans la garantie de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des médicaments mis à la disposition des consommateurs, qu'ils soient humains ou vétérinaires. Cette industrie s'engage à respecter des normes rigoureuses de fabrication et de contrôle, conformément aux exigences des bonnes pratiques de fabrication et aux réglementations internationales en vigueur (World Heath Organisation, 2011 ; International Council for Harmonisation, 2023). Le respect de ces exigences vise à améliorer la santé publique tout en assurant la sécurité des patients, qu'ils soient humains ou animaux (Goetz-Lopes.V, 2007 ; Gauthier.G, 2013).

Chaque médicament est soumis à un processus de fabrication strict, comprenant des étapes rigoureusement contrôlées afin de garantir la constance de la qualité, la satisfaction des utilisateurs finaux, ainsi que la confiance durable des vétérinaires et des propriétaires d'animaux (Fonteneau.R & Klusiewicz.A , 2008). Ces processus englobent des contrôles physico-chimiques, microbiologiques et toxicologiques rigoureux qui permettent d'identifier toute non-conformité susceptible d'entraîner des effets indésirables graves, tant pour les animaux que pour les humains en cas de contamination croisée (Vaubourdolle.M, 2007 ; Lanet.J , 1991 ; Ndzengue Amoa.C , 2022).

En Algérie, le groupe pharmaceutique public SAIDAL occupe une position dominante dans le secteur vétérinaire, en raison de ses ressources humaines qualifiées et de ses infrastructures industrielles modernes (Ministère de l'Industrie Pharmaceutique, 2023).

Pour atteindre un niveau optimal de qualité, les médicaments doivent satisfaire à des critères normatifs stricts tout au long du processus de production. La validation pharmaceutique, définie comme la démonstration documentée qu'un procédé, un équipement ou un système permet de produire de manière constante un résultat conforme aux spécifications prédéfinies, constitue une étape clé dans ce processus (WHO, 2011 ; European Medicines Agency, 2023).

Dans ce contexte, la présente étude a pour objectif d'évaluer la qualité microbiologique et toxicologique de quelques produits pharmaceutiques finis administrés par voie orale. L'analyse repose sur l'identification de germes pathogènes ou indésirables susceptibles d'altérer l'innocuité ou l'efficacité du médicament, en conformité avec les normes de la Pharmacopée Européenne (édition 2023).

Ce mémoire est structuré en deux grandes parties. La première partie est une revue bibliographique divisée en deux chapitres. Le premier chapitre s'attarde sur les concepts fondamentaux liés aux médicaments et à l'assurance qualité. Le second chapitre aborde en détail la qualité microbiologique des produits pharmaceutiques vétérinaires ainsi que les mécanismes de protection du consommateur.

La seconde partie est consacrée à l'étude expérimentale. Elle comprend également deux chapitres : le premier décrit les méthodes analytiques et les équipements utilisés pour le contrôle qualité des produits ; le second présente les résultats obtenus, leur interprétation et leur comparaison avec les critères définis par la Pharmacopée Européenne 2023.

L'ensemble du travail est conclu par une synthèse générale mettant en évidence les résultats essentiels et les perspectives qu'ils ouvrent en matière de qualité pharmaceutique.

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre 01 :
Généralités sur les médicaments et l'assurance qualité

1. Le médicament :

1.1 Définition :

Toute substance ou association qui contient des effets curatifs ou préventifs qui traite des maladies humaines et vétérinaires afin de pouvoir avoir un résultat, comme la restauration de la fonction physiologique qui résulte des actions immunologiques ou bien métaboliques (Aiache. J et al, 2008 ; Lanet J ,1991; Moulin M., Coquerel A.2002) Ils peuvent lutter contre la cause et les manifestations et soulage la douleur, leurs actions sont réalisées à travers des substances actives (principe actif), liée à des excipients qui ne possèdent aucune d'activité thérapeutique et favorisent la préparation du médicament (Sébastien M, et al 2014)

1.2 Pharmacologie :

C'est l'analyse des effets des médicaments sur les tissus de l'organisme humain et la manière dont ils interagissent avec ceux-ci. On différencie généralement deux classes : la pharmacodynamique et la pharmacocinétique. (Neal.M, 2016 ; Dangoumaou.J, et al,2006)

1.2.1 Pharmacodynamique :

La pharmacodynamie correspond à l'étude des effets biologiques des médicaments sur l'organisme. Elle analyse la manière dont les substances actives interagissent avec leurs cibles pour produire des effets thérapeutiques souhaités, tout en pouvant également induire des effets indésirables (Neal. M, 2016; Dangoumaou. J, et al,2006) Chaque principe actif agit sur des organes ou tissus spécifiques, dans le but de générer une réponse thérapeutique. Cette action principale peut s'accompagner d'effets secondaires, résultant d'actions accessoires plus ou moins contraignantes pour l'organisme (Riwer. R,2017).

1.2.2 Pharmacocinétique :

Il s'agit du devenir d'un médicament dans l'organisme, depuis son administration jusqu'à son élimination. En d'autres termes, cela correspond à la manière dont l'organisme absorbe, distribue, métabolise et élimine la substance active. (Sébastien M. et al., 2014 ; Leonard, Benamar.M,2002 ; Claverie. I et Hedde.H, 2008).

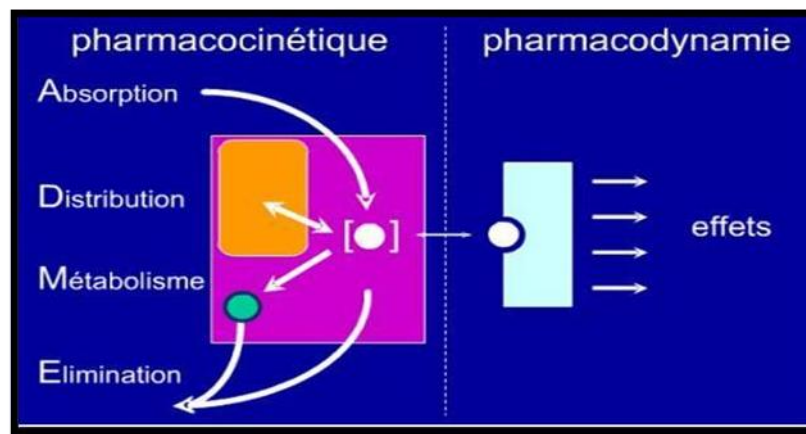


Figure 1 : Schéma explicatif de la pharmacocinétique et la pharmacodynamie (Riwer, R,2017)

1.3 Origine des médicaments :

Les substances actives entrant dans la composition des médicaments peuvent être issues de plusieurs sources. Certaines sont d'origine naturelle, extraites de matières premières végétales, animales ou minérales. D'autres résultent de procédés de synthèse chimique ou biochimique, parfois complétés par une hémisynthèse visant à modifier ou améliorer la structure initiale. Les biotechnologies modernes permettent la production de médicaments à partir d'organismes vivants ou de systèmes biologiques. Ainsi, les médicaments se répartissent principalement en trois catégories selon leur origine : naturelle, synthétique et biotechnologique. (Torche S., 2021 ; Helali A. 1994)

1.3.1 Origine naturelle des médicaments :

Les substances d'origine naturelle utilisées en thérapeutique se répartissent selon trois principales sources : végétale, animale et minérale.

- **Origine végétale :**

De nombreuses plantes médicinales sont exploitées pour leurs propriétés pharmacologiques, soit sous forme brute (tisanes), soit par extraction de leurs constituants actifs (huiles essentielles, extraits concentrés). Parmi les principes actifs d'origine végétale les plus utilisés figurent les alcaloïdes, tels que la quinine et la morphine, ainsi que les hétérosides comme la digitaline. (Coulibaly. M,2011)

- **Origine animale :**

Certains médicaments sont obtenus à partir de substances biologiques d'origine animale, notamment le sang ou le plasma. Les hormones (ex. : insuline, extraite initialement du

pancréas de porc ou de bœuf) et les enzymes (ex. : héparine, anticoagulant extrait du tissu pulmonaire) en sont des exemples courants. (Torche S., 2021 ; Gauthier, G. 1913).

- **Origine minérale :**

Des substances minérales sont également utilisées à des fins pharmaceutiques, comme l'eau purifiée, le talc, l'argile, le bicarbonate de sodium ou encore le sulfate de magnésium. Ces composés, bien que simples, jouent un rôle essentiel dans certaines formulations ou comme excipients. (Talbert *et al.*, 2009 ; Gagnault. J, & Marchandau .C,1980)

- **Origine synthétique :**

Les médicaments issus de la synthèse chimique sont élaborés à partir de réactions contrôlées visant à assembler des molécules simples pour former des structures complexes dotées d'activités pharmacologiques. Cette approche a permis de concevoir une large variété de principes actifs destinés au traitement de nombreuses pathologies. La maîtrise des procédés de synthèse offre une grande flexibilité dans la conception, la reproductibilité et la pureté des substances médicamenteuses. (Talbert *et al.*, 2009)

- **Origine biotechnologique :**

Les médicaments issus de la biotechnologie sont obtenus grâce aux avancées du génie génétique. Cette approche consiste à manipuler des cellules vivantes afin de leur faire produire des substances thérapeutiques qu'elles ne synthétiseraient pas naturellement. Ces techniques permettent notamment la production de protéines recombinantes telles que l'insuline humaine ou les interférons, utilisées dans le traitement de diverses pathologies chroniques. (Talbert *et al.*, 2009)

1.4 Composition du médicament :

1.4.1 Principe actif :

Le principe actif constitue la substance fondamentale d'un médicament, responsable de l'effet pharmacologique recherché sur l'organisme, qu'il soit humain ou animal. Il exerce une action spécifique sur une ou plusieurs fonctions physiologiques ou pathologiques. (Dangoumau.J,2006 ; Lanet.J,1991). Il représente la base du traitement thérapeutique et peut être utilisé seul ou en association avec d'autres principes actifs. Dans les formes pharmaceutiques, il est généralement combiné à des excipients, qui facilitent son administration, sa stabilité ou sa libération. (Mersellab S., Angoud H., 2015)

1.4.2 Excipients :

Les excipients sont des composants non actifs ajoutés à la formulation d'un médicament afin de garantir la stabilité du principe actif, d'en faciliter l'administration et, dans certains cas, d'en renforcer l'efficacité. Ils peuvent être d'origine naturelle, synthétique ou semi-synthétique. **(Merchaoui G, 2021 ; Le Hir A et Janot M 2001)**. Bien qu'ils soient dépourvus d'activité thérapeutique propre, les excipients jouent un rôle crucial dans la qualité pharmaceutique des médicaments. Certains peuvent toutefois induire des réactions allergiques ou des intolérances chez les patients sensibles, ce qui rend indispensable leur identification précise lors de la prescription. **(Dessaigne A., 2004)**

1.5 Les formes galéniques et leurs voies d'administration :

Les formes galéniques correspondent à la présentation pharmaceutique finale d'un médicament, obtenue par l'association d'un ou plusieurs principes actifs à des excipients. Elles sont élaborées dans le but d'assurer une administration efficace, sûre et adaptée au patient. On distingue principalement trois grandes catégories de formes galéniques : liquides, solides et semi-solides. À chaque forme correspond une ou plusieurs voies d'administration, regroupées en deux principales classes : la voie entérale (par le tube digestif) et la voie parentérale (par injection ou perfusion). **(Torche S., 2021 ; Mansouri, D. 2012 ; Ph EUR 1997)**

1.5.1 La voie orale :

Elle correspond à l'administration par voie orale, généralement sous forme liquide (solutions, suspensions ou sirops). Ces formes galéniques permettent une absorption rapide, car elles ne requièrent pas de phase de dissolution préalable dans le tube digestif. **(Stora.D,2008 ; Boudendouna A, 2010)**

❖ Les Formes liquide :

Les formes liquides sont couramment utilisées pour l'administration orale, notamment chez les enfants ou les patients ayant des difficultés de déglutition. Elles permettent une absorption rapide du principe actif et peuvent être classées selon leur nature physico-chimique **(Potier, A. 2017)** :

- **La Solution** : c'est une préparation homogène dans laquelle une ou plusieurs substances solubles sont dissoutes dans un liquide, généralement l'eau.

- **Le sirop** : Est une solution aqueuse sucrée, contenant généralement plus de 45 % de saccharose, conférant à la préparation une viscosité élevée et un goût agréable.
- **La suspension** : Est un système hétérogène constitué de particules solides dispersées dans un liquide. La préparation est instable au repos mais homogène après agitation.
- **L'émulsion** : Est un mélange de deux liquides non miscibles, typiquement de type huile dans l'eau, stabilisé par un agent émulsionnant permettant d'éviter la séparation des phases. (Torche S., 2021)

❖ **Les Formes solides :**

Les formes solides représentent les présentations pharmaceutiques les plus courantes en raison de leur stabilité, de leur facilité de manipulation et de leur précision de dosage. Elles sont principalement administrées par voie orale. (Toullisse, C. 1991 ; Pacific. C ,2006)

- **Les Comprimés** : C'est des formes cylindriques ou discoïdales obtenues par compression d'un mélange de poudres comprenant le principe actif, des excipients et divers adjuvants technologiques.
- **La gélules ou capsules** : C'est des formes unitaires dans lesquelles le principe actif et les excipients sont enfermés dans une enveloppe généralement constituée de gélatine. Les gélules contiennent la substance active sous forme de poudre, tandis que les capsules molles renferment des liquides, des solutions ou des gels. (Champe et al.,2000)
- **Les pilules** : C'est des anciens comprimés de petit volume, encore utilisés pour des traitements nécessitant de très faibles doses de principes actifs, notamment les hormones ou certaines substances neuroactives.
- **Poudres** : préparations solides divisées, présentées en sachets ou flacons-doseurs. Elles peuvent être administrées telles quelles ou reconstituées en solution ou suspension buvable. (Torche S., 2021)

❖ **Les formes semi-solides :**

Les formes semi-solides sont des préparations pharmaceutiques caractérisées par une consistance intermédiaire entre les formes liquides et solides. Elles sont principalement destinées à une application topique (cutanée, ophtalmique, rectale ou vaginale) et permettent une libération localisée du principe actif. Cette catégorie comprend les pommades, crèmes,

gels et pâtes, chacune se distinguant par sa base et sa capacité à libérer le médicament de manière progressive ou immédiate. (Le Hir *et al.*, 2009 ; Fonteneau J et Klusiewicz P., 2008)

1.5.2 La voie parentérale :

La voie parentérale regroupe l'ensemble des modalités d'administration des médicaments par injection, en contournant le tractus gastro-intestinal et en franchissant directement la barrière cutanée. Elle permet une action rapide, une biodisponibilité élevée et une précision de dosage, ce qui la rend particulièrement adaptée aux situations d'urgence ou aux traitements nécessitant un contrôle rigoureux. (Boulanger T., 2014 ;Stora.D,2008)

❖ Les formes injectables :

Les formes injectables sont destinées à une administration parentérale, notamment par voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée. Elles se présentent généralement sous forme liquide : solution, suspension ou émulsion. Certaines préparations sont prêtes à l'emploi, tandis que d'autres nécessitent une reconstitution extemporanée avant administration afin d'en garantir la stabilité et l'efficacité. (Torche S., 2021 ; Pacific. C ,2006 ; Ph EUR 7.0)

1.2.2 La voie cutanée :

La voie cutanée consiste à administrer un médicament au niveau de la peau, soit pour une action locale, soit dans certains cas pour une absorption systémique. La peau est constituée de trois couches principales, organisées de la surface vers la profondeur : l'épiderme, le derme et l'hypoderme. Les formes pharmaceutiques destinées à cette voie sont variées et se présentent sous plusieurs textures (Thomas. B,2014 ; Aiache. J *et al* ,2008 ; Le Hir ,2009) :

- **Les formes liquides** : il s'agit de solutions, d'émulsions ou de lotions, généralement conditionnées en flacons ou en sprays pour une application facile et homogène.
- **Les formes semi-solides** : ils comprennent les pâtes, pommades, crèmes et gels. Ces formes se distinguent essentiellement par leur densité, leur base (lipophile ou hydrophile) et leur capacité à diffuser le principe actif à travers les couches cutanées. (Torche. S, 2021 ; Fonteneau. J et Klusiewicz P, 2008).

1.5.3 La voie ophtalmique (ou oculaire) :

La voie ophtalmique est utilisée pour l'administration locale de médicaments au niveau de l'œil. Elle requiert des formes galéniques spécifiquement adaptées à la sensibilité oculaire, qui

doivent impérativement être stériles et bien tolérées. On distingue plusieurs formes selon leur consistance (**Prouchandy C. 2018 ; Talbert et al., 2009**) :

- **Les formes liquides** : le collyre est la forme la plus courante ; il s'agit d'une solution ou suspension stérile, isotonique et aqueuse, administrée en gouttes au niveau du sac conjonctival.
- **Les formes semi-solides** : les gels et pommades ophtalmiques sont appliqués à l'aide d'un applicateur ; leur texture permet une libération prolongée du principe actif au niveau de la surface oculaire.
- **Les formes solides** : les inserts oculaires sont des dispositifs solides, placés dans le cul-de sac conjonctival, qui se délite progressivement en libérant le principe actif. Cette forme reste très spécifique et réservée à certains traitements. (**Torche S., 2021 ; Thomas B,2014**)

1.5.4 La voie auriculaire Forme liquide :

La voie auriculaire concerne l'administration locale de médicaments dans le conduit auditif externe, principalement pour traiter des affections telles que les otites externes ou les inflammations du pavillon auriculaire. Deux formes pharmaceutiques principales sont utilisées (**Prouchandy C. 2018 ; Aiache.J ,2008**) :

- **Les formes liquides** : il s'agit de solutés administrés sous forme de gouttes auriculaires, souvent à base huileuse, permettant une bonne adhérence aux parois du conduit auditif et une action prolongée.
- **Les formes semi-solides** : les pommades auriculaires sont utilisées pour une application locale, lorsque la texture plus épaisse est préférable, notamment pour prolonger la rémanence du principe actif sur la zone ciblée.

1.5.5 La voie intra-mammaire :

La voie intra-mammaire est exclusivement utilisée en médecine vétérinaire, notamment pour le traitement des mammites chez les ruminants. La forme galénique employée est généralement une préparation semi-solide, contenant des antibiotiques et/ou des anti-inflammatoires. Cette préparation est conditionnée dans des tubes injecteurs ou des seringues en plastique, facilitant son administration directe dans le canal du trayon. Cette voie permet

une action locale ciblée au niveau du tissu mammaire.

(Torche S., 2021)

1.6 Classification :

Les médicaments peuvent être classés selon différents critères, en fonction de leurs caractéristiques pharmacologiques, chimiques ou réglementaires. Cette classification permet une meilleure compréhension de leur usage, de leur mécanisme d'action et de leur encadrement législatif. (Mansouri, D. 2012)

- **Selon le mode d'action** : les médicaments sont regroupés en fonction de leur mécanisme d'action pharmacologique. Cela inclut, par exemple, les antihypertenseurs, les anti-infectieux, les antipsychotiques ou encore les anti-inflammatoires. (Dangoumau.J, et al,2006)
- **Selon la voie d'administration** : ce classement repose sur la voie par laquelle le médicament est administré à l'organisme : voie orale, intraveineuse, transdermique, ophtalmique, nasale, etc.
- **Selon la structure chimique** : cette classification repose sur la nature et la composition moléculaire des substances actives. On y retrouve, entre autres, les dérivés morphiniques, les benzodiazépines, les antibiotiques ou les antihistaminiques. (Aiache. J, Devissaguet. J,1982)
- **Selon l'usage thérapeutique** : les médicaments sont ici catégorisés selon leur indication principale, comme les antidiabétiques, les traitements cardiovasculaires, les anticancéreux ou les psychotropes. (Collet.F,2020)
- **Selon le statut réglementaire** : les médicaments peuvent également être classés selon leur statut juridique, incluant les spécialités en vente libre, celles nécessitant une prescription médicale, les médicaments à prescription restreinte ou réservés à un usage hospitalier. (Torche S., 2021)

Les médicaments sont également classés selon leur mode d'action et leur usage thérapeutique dans le tableau suivant : (Tableau N°1)

Tableau 1: classification des médicaments. (OMS, 2011)

Classe de médicaments	Fonction principale	Exemples
Analgésiques	Soulagent la douleur	Aspirine, paracétamol, opioïdes
Antibiotiques	Combattent les infections bactériennes	Pénicilline, ciprofloxacine, clarithromycine
Antifongiques	Luttent contre les infections fongiques	Fluconazole, terbinafine
Antiviraux	Traitent les infections virales	Aciclovir, oseltamivir
Anti-inflammatoires	Réduisent l'inflammation	Diclofénac, ibuprofène, prednisone
Médicaments contre le cancer	Utilisés pour traiter les tumeurs malignes	Cisplatine, paclitaxel
Médicaments psychiatriques	Traitent les troubles de l'humeur et les maladies mentales	Lithium, fluoxétine, rispéridone (<i>selon l'indication</i>)
Médicaments cardiovasculaires	Traitent les pathologies cardiaques et vasculaires (HTA, arythmies, coronaropathies)	Enalapril, amlodipine, bisoprolol (<i>exemples</i>)

1.7 Dénomination :

Un médicament se distingue par différentes appellations qui permettent de l'identifier de manière précise sur les plans scientifique, réglementaire et commercial. Il comporte tout d'abord un **nom chimique**, qui décrit la structure moléculaire de la substance active. Ensuite, la **dénomination commune internationale (DCI)**, (Aveline *et al.*, 2000) établie par l'Organisation mondiale de la santé, permet d'identifier la substance de manière standardisée à l'échelle

mondiale. Chaque médicament commercialisé porte un nom de spécialité, choisi par le laboratoire pharmaceutique, souvent protégé par une marque déposée. (Dessaigne A., 2004)

1.7.1 Dénomination commune internationale (DCI) :

La dénomination commune internationale (DCI) désigne le nom attribué à la substance active d'un médicament, choisi pour sa simplicité, sa neutralité linguistique et sa reconnaissance universelle. Elle est proposée et validée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) afin d'uniformiser la terminologie pharmaceutique au niveau international. (Adeli K., Ahmadzai N., 2016 ; Guergour H, 2020)

La DCI est élaborée à partir de la structure chimique de la molécule. Elle intègre des éléments terminologiques spécifiques, notamment des préfixes et suffixes, qui permettent d'identifier la classe pharmacologique à laquelle appartient la substance (ex. : le suffixe "-olol" pour les bêta-bloquants, "-pril" pour les inhibiteurs de l'enzyme de conversion). (Torche S., 2021).

Tableau 2: Les segment-clé qui peuvent être situés au début, en milieu ou à la fin de la DCI (Djouad.S, 2021)

Segment -clé	Position	Définition de l'OMS	Exemple
-ac	En fin de DCI	Anti-inflammatoires du groupe de l'ibufenac	sulindac
Cef-	En début de DCI	Antibiotiques dérivés de l'acide cefalosporanique	cefalotine
-aj-	Au milieu	Anti-arythmique dérivés de l'ajmaline	loajmine
Andr	Indifférente	Stéroïdes androgènes	Nandrolone

1.7.2 Dénomination commerciale :

La dénomination commerciale, également appelée nom de spécialité, correspond au nom de marque attribué au médicament par le laboratoire fabricant. Ce nom est juridiquement protégé et constitue une propriété intellectuelle. Il est généralement rédigé en lettres majuscules et peut être accompagné de signes distinctifs tels que « ND », un astérisque « * », ou le symbole « ® » (Registered), indiquant qu'il s'agit d'un nom déposé. **(Guergour H., 2020 ; Torche S., 2021)**

Ce type de dénomination est strictement réservé à l'entreprise détentrice des droits et ne peut être utilisé par un autre fabricant. Plusieurs spécialités commerciales peuvent exister pour une même substance active, ce qui peut entraîner des différences au niveau des excipients ou de la forme galénique, bien que la DCI reste identique. **(Helali A. 1994)**

2. Assurance qualité dans l'industrie pharmaceutique :

2.1 Définition de la qualité :

La qualité désigne l'ensemble des caractéristiques d'un produit ou d'un service qui lui permettent de répondre aux besoins et aux attentes, qu'ils soient explicitement exprimés ou non. Elle constitue un critère fondamental dans l'industrie pharmaceutique, où la sécurité et l'efficacité du médicament sont des exigences incontournables. **(Lambert R., 2013 ; OMS ,2006)**

La qualité peut être évaluée à travers divers indicateurs tels que la performance, la fiabilité, la durabilité, la sécurité, l'efficacité thérapeutique, la conformité aux exigences réglementaires, ou encore le rapport coût-efficacité. Cette évaluation peut être effectuée à plusieurs niveaux : celui du produit fini, du processus de fabrication, ou plus globalement du système de gestion de la qualité mis en place par l'entreprise. **(Holloway.K,2004)**

2.2 Définition Assurance qualité :

L'assurance qualité regroupe l'ensemble des actions planifiées et systématiques mises en œuvre pour garantir qu'un médicament, ou toute autre préparation pharmaceutique, répond aux exigences de qualité nécessaires à son usage prévu. Elle repose sur des procédures définies à l'avance, appliquées de manière rigoureuse, dans le but d'instaurer une confiance dans la conformité aux normes réglementaires et aux standards internationaux. **(Fonteneau & Klusiewicz, 2008)**

Il s'agit également d'un ensemble de processus prédéfinis et suivis méthodiquement par les industriels pour chaque produit fabriqué. Ces étapes sont réalisées avec précision et prudence afin d'assurer la constance de la qualité, la satisfaction des utilisateurs finaux et la fidélisation de la clientèle en répondant à ses exigences.

(Bonnabry P., 2014)

2.3 Normes et référentiels :

2.3.1 Définition :

Les normes et référentiels constituent l'ensemble des critères définis pour garantir la qualité, la sécurité et la conformité des matières premières, des produits intermédiaires et des formes pharmaceutiques finies. Ces exigences techniques et réglementaires sont regroupées dans des documents appelés *monographies*, qui peuvent être générales (applicables à un ensemble de produits) ou spécifiques (propres à une substance donnée). Ces référentiels servent de base à l'évaluation et à la validation des produits pharmaceutiques tout au long de leur cycle de vie.

(Wehrlé.P, 2007)

2.3.2 La pharmacopée européenne :

La Pharmacopée européenne est un document réglementaire de référence destiné aux professionnels de santé, notamment dans le domaine pharmaceutique. Elle établit les exigences de qualité applicables aux substances actives, aux excipients et aux préparations pharmaceutiques, qu'elles soient destinées à un usage humain ou vétérinaire. Elle précise :

- Les critères de pureté que doivent respecter les matières premières,
- Les caractéristiques des préparations entrant dans la fabrication des médicaments,
- Les méthodes d'analyse et les essais à réaliser pour en assurer le contrôle qualité et vérifier leur conformité. **(Ph EUR, 2004)**

Les monographies qu'elle contient ont un caractère officiel et font autorité pour toute substance ou forme galénique qui y est répertoriée. Ce référentiel scientifique est régulièrement actualisé afin de tenir compte des évolutions technologiques, réglementaires et thérapeutiques. **(Ph EUR, 2005)**

2.4 Les bonnes pratiques :

2.4.1 Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) :

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) constituent l'un des fondements essentiels de l'assurance qualité dans l'industrie pharmaceutique. Elles visent à garantir que les médicaments sont fabriqués et contrôlés de manière rigoureuse et reproductible, conformément aux normes de qualité définies dans l'autorisation de mise sur le marché, et adaptées à leur usage thérapeutique. **(Lambert, R., 2013)**

Le principe fondamental des BPF repose sur l'intégration de la qualité dès les premières étapes de conception, tout au long du processus de production, et non uniquement au niveau du produit fini. Cette approche systémique assure que chaque lot est produit selon des méthodes validées, dans des conditions strictement maîtrisées, garantissant une uniformité entre les différentes productions. **(Guide OMS des BPF, 2019)**

Les BPF poursuivent plusieurs objectifs majeurs :

- **Assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité** des médicaments destinés à la consommation humaine ou vétérinaire.
- **Réduire les risques** liés à la contamination croisée, aux erreurs de fabrication ou aux non-conformités.
- **Garantir la traçabilité intégrale** à chaque étape de la chaîne de production, depuis la réception des matières premières jusqu'à la libération des lots finis.
- **Prévenir les erreurs d'interprétation** lors des analyses de contrôle qualité, en limitant les risques de faux résultats. **(OITLÉ , 2004 ; Le Hir. A, Chaumeil. J, Brossard.D,2009)**

2.4.2 Les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) :

Les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) constituent un système structuré d'assurance qualité destiné à encadrer l'organisation, les conditions et le fonctionnement des laboratoires désignés sous le terme d'*installations d'essai* chargés de réaliser des études de sécurité non cliniques portant sur des substances chimiques. **(WHO, 2007)**

L'adoption des BPL a pour finalité de garantir la rigueur scientifique, l'éthique expérimentale et la reconnaissance réglementaire des études menées. Les objectifs fondamentaux des BPL sont les suivants :

- **Assurer la qualité, l'intégrité et la fiabilité** des données issues des essais non cliniques, notamment en toxicologie, pharmacocinétique et écotoxicologie.
 - **Protéger la santé et la sécurité** des sujets expérimentaux ainsi que du personnel de laboratoire.
 - **Renforcer la traçabilité et la transparence** à toutes les étapes du processus expérimental, depuis la planification jusqu'à l'archivage des résultats.
 - **Favoriser la reconnaissance mutuelle des données** entre les différentes agences réglementaires, en facilitant l'acceptation des résultats au niveau international.
- (ANSM,2020 ; WHO,2007)**

2.4.3 Les Bonnes Pratiques de Distribution (BPD) :

Les Bonnes Pratiques de Distribution (BPD) constituent un cadre réglementaire visant à garantir que la distribution en gros des médicaments à usage humain s'effectue dans des conditions assurant leur qualité, leur sécurité et leur traçabilité. Elles s'appliquent à tous les opérateurs impliqués dans la chaîne de distribution pharmaceutique. Les BPD concernent notamment :

- Les fabricants exploitants assurant eux-mêmes la distribution de leurs produits,
- Les importateurs, responsables de l'introduction sur le territoire national de médicaments fabriqués à l'étranger,
- Les dépositaires, chargés du stockage et de la livraison des médicaments pour le compte d'autres établissements,
- Les grossistes répartiteurs, qui assurent l'approvisionnement régulier et rapide des officines et établissements de santé.

L'application stricte de ces règles permet de prévenir toute altération des produits distribués, de garantir leur traçabilité et d'assurer une réponse rapide aux rappels ou alertes sanitaires.

(ANSM,2020 ; WHO,2020)

2.5 Autorisation de mise sur le marché (AMM) :

L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) est un document réglementaire officiel délivré par l'autorité compétente en matière de santé publique et de réglementation pharmaceutique. Elle constitue une étape essentielle dans le cycle de vie d'un médicament, autorisant sa commercialisation et sa distribution après évaluation rigoureuse de sa qualité pharmaceutique, de sa sécurité d'emploi et de son efficacité thérapeutique. **(Herbreteau.J,2016)**

L'AMM garantit que le médicament présente un bénéfice/risque favorable pour l'indication revendiquée. Elle est accordée au terme d'une procédure d'instruction scientifique et réglementaire, nationale ou européenne, selon le marché visé. Ce document comporte plusieurs informations indispensables, notamment :

- Le nom du médicament,
- Sa forme pharmaceutique (comprimé, gélule, solution injectable, etc.),
- Sa formule qualitative et quantitative, incluant les excipients, exprimée en Dénomination Commune Internationale (DCI) ou, à défaut, en nom générique,
- La durée de conservation du produit,
- Les conditions de stockage requises pour préserver sa stabilité.
- Les caractéristiques du conditionnement. **(Komguep. S, 2005)**

L'AMM inclut également des informations validées à destination des professionnels de santé et du public, précise la catégorie de délivrance (sur ordonnance, en vente libre, etc.), ainsi que le nom et l'adresse du titulaire de l'autorisation et sa durée de validité. **(OMS ,2000)**

L'AMM peut être suspendue, retirée ou modifiée à tout moment si de nouvelles données compromettent son profil bénéfice/risque.

L'AMM inclut également des informations validées à destination des professionnels de santé et du public, précise la catégorie de délivrance (sur ordonnance, en vente libre, etc.), ainsi que le nom et l'adresse du titulaire de l'autorisation et sa durée de validité. **(OMS ,2000)**

2.6 Système de gestion de la qualité et inspection :

La gestion de la qualité dans l'industrie pharmaceutique est un concept global englobant l'ensemble des mesures, procédures et politiques mises en œuvre afin de garantir que les médicaments répondent aux exigences de qualité, de sécurité et d'efficacité nécessaires à leur usage thérapeutique. Elle s'inscrit dans une approche systémique, intégrant à la fois les aspects réglementaires, techniques et organisationnels. **(ISO, 2005)**

Le système de gestion de la qualité (SGQ) regroupe un ensemble structuré de processus interconnectés permettant à une industrie pharmaceutique de piloter sa qualité, de répondre aux attentes des patients et professionnels de santé, et de se conformer aux exigences réglementaires nationales et internationales. Il inclut des éléments clés tels que la gestion

documentaire, les audits internes, la formation du personnel, la validation des procédés, la gestion des risques, et l'amélioration continue. **(Feigenbaum A,1991)**

L'inspection qualité, quant à elle, est un processus formel d'évaluation mis en œuvre pour vérifier la conformité des produits, procédés ou services par rapport aux normes de qualité établies. Elle peut être réalisée en interne (auto-inspection) ou par une autorité réglementaire externe dans le cadre d'un audit ou d'une visite d'inspection. L'objectif est de garantir que chaque étape, depuis la production jusqu'à la distribution, respecte les standards de qualité en vigueur. **(ANSM,2020)**

Chapitre 02 :

Qualité microbiologique des médicaments et protection du consommateur

1. Importance du contrôle microbiologique :

Le contrôle microbiologique constitue un pilier essentiel de l'industrie pharmaceutique. Son intégration et son respect rigoureux au sein des sites de fabrication et de contrôle garantissent la sécurité, la qualité et la conformité des produits. **(Chekroud Z,2021)** Cela permet non seulement de prévenir les risques sanitaires, mais aussi de renforcer la confiance des consommateurs. **(Codex Alimentarius ,2005)**

1.1 Les risques liés à la contamination :

La contamination microbiologique est causée par des micro-organismes vivants tels que les bactéries, les levures, les moisissures ou les virus, lorsqu'ils se trouvent dans des conditions favorables (température, humidité, pH, nutriments, etc.) ils peuvent se développer rapidement et proliférer, entraînant la colonisation des surfaces ou des produits. **(BPF,2018)**

L'apparition d'une contamination peut engendrer divers effets, en fonction de la nature du contaminant, par exemple :

- **Les médicaments non stériles** : une contamination peut altérer leur efficacité en réduisant ou en inactivant leur activité thérapeutique. **(ASPEC, 1993)**
- **Les médicaments stériles** : une contamination peut avoir de graves conséquences pour le patient, telles que la survenue d'une septicémie, d'une embolie, de réactions inflammatoires, ainsi que de troubles digestifs ou cutanés. **(Benbelkacem. S,2022 ;BPF,2014 ; Jimenez. L,2007).**

En 1970, des médicaments liquides injectables non stériles ont causé 9 morts et plus de 400 cas de septicémie. **(Akers. M, 2016)**

1.2 Types de test microbiologique :

1.2.1 Test de stérilité :

Ce test est effectué sur différentes formes pharmaceutiques, notamment les solutions aqueuses stériles (injectables, solutions d'extraction ou de rinçage), les solides hydrosolubles, les liquides huileux ainsi que les pommades et crèmes. **(Ph EUR,2008)**

Cette méthode consiste à ensemercer l'échantillon sur un milieu de culture adapté afin de détecter la présence de micro-organismes. **(Thomas.B,2014)**

La Pharmacopée propose deux méthodes pour la détection des micro-organismes, toutes deux basées sur la mise en culture en milieu liquide :

La méthode par filtration sur membrane : utilisée principalement pour les produits aqueux, consiste à filtrer l'échantillon afin de retenir les micro-organismes sur une membrane, qui est ensuite transférée dans un milieu nutritif.

La méthode directe : ou ensemencement direct, consiste à inoculer directement le produit dans des milieux de culture appropriés. **(Cuq. J , 1993)**

1.2.2 Déterminer la charge microbienne :

Ce test permet d'évaluer la charge bactérienne, c'est-à-dire le nombre de micro-organismes viables, présents dans les produits finis, les composants, les matières premières ou les matériaux d'emballage. **(Ph. EUR,2008)**

1.2.3 Recherche de germes pathogène spécifique :

Ce test vise principalement à déterminer si une substance ou une préparation répond aux exigences microbiologiques définies en vérifiant l'absence, ou la présence des micro-organismes spécifiés. Ils incluent notamment la détection d'agents pathogènes interdits dans certains types de produits. **(Ph. EUR,2017)**

Les micro-organismes fréquemment ciblés sont :

- *Escherichia coli*
- *Salmonella spp.*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Staphylococcus aureus*
- *Clostridium spp* (dans les produits vétérinaires ou injectables). **(Ph. EUR,2017)**

1.3 Références réglementaires :

1.3.1 Pharmacopée européenne :

La Pharmacopée Européenne constitue une référence incontournable en matière de contrôle qualité des médicaments dans les pays signataires de la Convention relative à son élaboration. Elle regroupe des monographies et textes normatifs portant sur la composition qualitative et quantitative des médicaments, ainsi que sur les essais applicables aux substances actives, excipients, matières premières et intermédiaires de synthèse. **(Wehrlé.P, 2007)** Tous les

fabricants de médicaments ou de substances à usage pharmaceutique doivent se conformer à ces exigences pour pouvoir commercialiser leurs produits dans les pays signataires. Ces normes, publiées officiellement, reposent sur des bases juridiques et scientifiques solides et s'appliquent à toutes les étapes du cycle de vie d'un médicament : développement, fabrication, contrôle qualité et mise sur le marché. Elles répondent aux attentes :

- Des autorités réglementaires
- Des laboratoires de contrôle qualité
- Des industriels du médicament et de ses composants. (**Chiot.A,2021**)

1.3.2 USP (Pharmacopée américaine) :

La United States Pharmacopeia (USP) a été créée en 1820, lorsque onze médecins se sont unis pour protéger les patients contre les préparations médicales de l'époque, parfois inconstantes et de faible qualité. (**McCarthy.R,2016**)

Les premières normes ressemblaient à des « recettes » guidant la préparation des remèdes, souvent élaborés dans les officines à base de végétaux à visée thérapeutique. À mesure que la médecine moderne et l'industrie pharmaceutique ont évolué, les normes de l'USP ont ensuite évolué elles aussi : elles sont passées de simples recettes à des spécifications de qualité pour les médicaments, associées à des tests analytiques destinés à évaluer leurs caractéristiques de qualité. (**Lee.A , Gregory J. Higby,1995**)

2. Source de contamination et prévention :

2.1 Contamination :

D'après les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), la contamination se définit comme l'introduction involontaire d'impuretés chimiques, microbiologiques ou de corps étrangers, pouvant affecter une matière première, un produit intermédiaire ou une substance active, au cours des étapes de production, d'échantillonnage, de conditionnement, de reconditionnement, de stockage ou de transport. (**ANSM,2023**)

Les contaminations peuvent avoir différentes origines :

- **Biologiques** : présence de micro-organismes vivants tels que des bactéries, des moisissures ou des virus dans un produit, un environnement ou un procédé. (**Laban.F, Cauwet.M, Champauli.V,2017**)

- **Particulaires** : présence de particules inertes, solides ou liquides, de taille définie, en suspension dans l'air ou déposées sur les surfaces. **(ISO,2015)**
- **Chimiques** : aussi appelées contaminations moléculaires, elles sont liées à la présence de résidus chimiques issus du processus de fabrication ou introduits par des sources extérieures. **(Trehel .C,2015)**
- **Pyrogènes** : ce sont des agents, tels que les endotoxines (les plus courantes), qui peuvent déclencher une élévation de la température corporelle après injection dans l'organisme. **(Ph. EUR 2.6.8,2008)**
- **La contamination croisée** : est définie différemment comme la contamination d'une matière ou d'un produit par une autre matière ou par un autre produit **(BPF, 2024)**,
Cette contamination peut être directe ou indirecte (via un vecteur), elle peut survenir à n'importe quelle étape du processus de fabrication d'un médicament : pesée, production, répartition ou conditionnement **(Trehel.C, 2015)**.

La contamination croisée est le résultat de l'interaction entre trois éléments : la source, le vecteur et le récepteur.

- **Les sources** : Ce sont des matières étrangères au produit en cours de fabrication, mais issues d'une autre production sur le même site. Il peut s'agir de matières premières (comme les principes actifs ou les excipients) ou de produits semi-finis. **(Trehel.C, 2015)**.
- **Les vecteurs** : ce sont les moyens par lesquels la contamination peut se transmettre à un autre produit. Parmi eux : le personnel, le matériel, les emballages, l'air ambiant ou encore les fluides utilisés. **(Trehel.C, 2015)**.
- **Les récepteurs** : Ils représentent les produits qui peuvent être contaminés, et leur sensibilité dépend de plusieurs facteurs **(Ledoux.C, 2011)** :
 - Le stade de fabrication : un produit en cours de transformation est souvent plus fragile qu'un produit presque fini.
 - Le type de médicament : la voie d'administration, la cible thérapeutique ou la fragilité du patient influencent le niveau de risque.
 - La stabilité des substances : certaines substances actives peuvent être facilement altérées au contact de contaminants.
 -

❖ **Le diagramme d'Ishikawa :**

Le diagramme d'Ishikawa est un outil visuel qui identifie et organise toutes les causes potentielles d'un problème selon différentes catégories (méthodes, matières, main-d'œuvre, etc.). Cette méthode permet d'avoir une analyse exhaustive et structurée des facteurs influençant un résultat, en évitant les oublis et en facilitant la recherche des origines d'un dysfonctionnement. **(Margerand et al., 2006 ; Ernoul.R, 2013).**

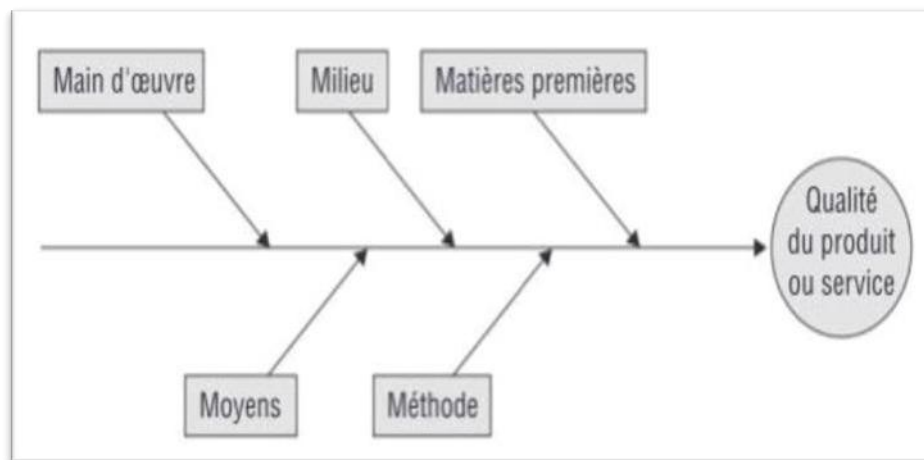


Figure 2: Diagramme d'Ishikawa (cause à effet). (Margerand et al., 2006).

2.2 Conception des zones de production :

Afin de garantir la qualité des produits pharmaceutiques, une attention particulière doit être portée à la conception et à l'organisation des zones de fabrication. À cet effet, un plan de nettoyage rigoureux doit être élaboré, mis en œuvre et régulièrement actualisé afin d'assurer le maintien des conditions d'hygiène requises. **(BPF, 2025)**

Les zones de production doivent impérativement être distinctes et physiquement isolées des espaces accessibles au public, afin de prévenir tout risque de contamination et de garantir un environnement conforme aux exigences sanitaires.

Les risques de contamination, intrinsèquement liés à la nature des produits fabriqués, doivent être évalués de manière systématique, que ce soit lors de l'exploitation de locaux existants ou dans le cadre de la conception de nouvelles installations. Cette évaluation permet d'adapter les mesures de maîtrise en fonction des spécificités de chaque environnement de production. **(BPF, 2025)**

Dans les cas où des matières premières ou des articles de conditionnement sont entreposés au sein des zones de fabrication, l'agencement des locaux ainsi que la configuration des équipements doivent être étudiés de manière à prévenir toute contamination croisée.

Enfin, l'organisation du stockage des matériaux et des produits doit être pensée selon les principes suivants **(BPF, 2025)** :

Éviter toute confusion entre les produits ou les composants,

Prévenir les contaminations croisées,

Réduire au minimum les risques d'omission ou d'erreur au cours des différentes étapes du processus de fabrication.

2.3 Mesures d'hygiène :

Dans le but de minimiser les risques de contamination au sein des zones de production pharmaceutique, des mesures préventives strictes et une hygiène rigoureuse doivent être instaurées et respectées en permanence. **(BPF, 2025)**

Des consignes précises encadrent l'hygiène personnelle des employés, incluant notamment le port obligatoire de vêtements de protection appropriés aux opérations menées. Tous les membres du personnel doivent recevoir une formation adéquate sur ces exigences, afin d'assurer leur compréhension et leur application systématique.

Il est formellement interdit de manger, de boire ou de fumer dans les zones de fabrication, ces comportements étant incompatibles avec les normes d'hygiène en vigueur.

Tout signe évocateur d'une pathologie infectieuse ou la présence de lésions cutanées non protégées doit être immédiatement signalé au responsable technique. Ce dernier est chargé d'évaluer l'aptitude de l'employé à occuper son poste, et de mettre en œuvre, le cas échéant, des mesures de protection adaptées, voire d'exclure temporairement l'agent de toute activité de production en cas de risque non maîtrisable.

Par ailleurs, le contact direct entre les mains du personnel et les produits non conditionnés doit être rigoureusement évité.

Le lavage des mains constitue une exigence préalable à toute intervention dans les zones sensibles. Il doit être effectué avec du savon liquide et des essuie-mains à usage unique, ou par toute méthode équivalente garantissant un niveau d'hygiène optimal.

Enfin, pour les produits présentant un risque microbiologique élevé, des protocoles renforcés sont exigés : désinfection systématique des mains, port de gants jetables, utilisation d'équipements stériles, etc. **(BPF, 2025)**

2.4 Validation des procédés :

Selon les autorités européennes du médicament, la validation se définit comme « l'évidence documentée qu'un procédé, opérant sous des paramètres établis, est capable de produire de manière répétée et fiable un produit fini de qualité requise », cela signifie que **(Raynaud.M,2011)** :

- Le médicament doit respecter ses spécifications qualité prédéterminées ;
- Le procédé validé garantit une production cohérente répondant systématiquement aux critères attendus. **(Raynaud.M,2011)**
- La validation repose sur la collecte et l'analyse de données, couvrant toutes les étapes depuis le développement jusqu'à la production industrielle. Elle permet **(Chao. A, 2003)** :
- La qualification des moyens : matériels, équipements, infrastructures et compétences du personnel.
- La Maîtrise du procédé : démonstration de la capacité à reproduire des lots conformes de manière répétée.
- D'établir un procédé de fabrication opérant sous des conditions définies standard est capable de produire successivement un médicament avec les spécifications établies. **(Chao .A, 2003)**

2.5 Surveillance microbiologique de l'environnement :

La surveillance environnementale consiste à contrôler la qualité microbiologique de l'air, des surfaces et du personnel grâce à des prélèvements et analyses réguliers. **(BPF, 2011)** Ce processus garantit le respect des normes d'hygiène strictes, crucial pour assurer la sécurité et l'efficacité des produits.

Il existe 4 classes de « propreté » en fonction de l'activité **(Figure N°3)** :

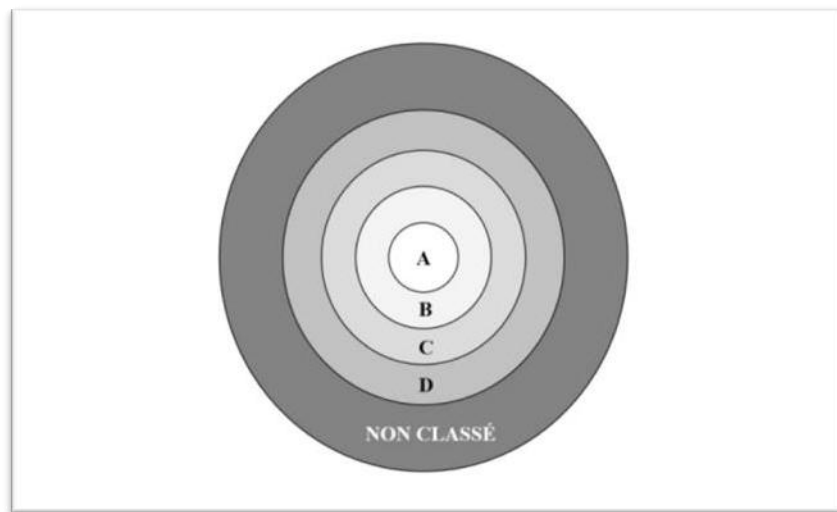


Figure 3: Représentation schématique des zones à atmosphère contrôlée. (Capron. B,2024)

- **La classe A** : représente la zone critique où s'effectuent les opérations à haut risque comme le remplissage aseptique des seringues, nécessitant une protection maximale contre les contaminations
- **La classe B** : est une zone à haut niveau de propreté qui entoure directement les opérations les plus critiques (classe A), comme le remplissage aseptique. Elle sert à la protection lors de préparation des produits stériles avant leur transfert en zone classe A, tout en maintenant des conditions ultra-propres pour éviter toute contamination. Cette zone intermédiaire doit respecter des normes très strictes de contrôle des particules et des microbes.
- **Classe C et D** : ces deux classes sont destinées aux étapes moins critiques de la fabrication des médicaments stériles. (Capron. B,2024 ; Callewaert.R,2015)

La maîtrise de la contamination microbiologique au sein des zones de fabrication repose sur la mise en œuvre d'un plan de surveillance rigoureux, adapté au niveau de criticité des environnements concernés. (Simmons P., 2010)

- ❖ **Dans les zones critiques (ISO Classe A/B)**, où les risques de contamination sont les plus élevés, une surveillance microbiologique systématique est exigée à chaque session de production. Elle comprend :
 - Des prélèvements d'air actif, réalisés à l'aide de dispositifs spécifiques permettant de quantifier les micro-organismes en suspension,
 - L'exposition de plaques de sédimentation (méthode passive), destinées à évaluer la charge microbienne de l'air ambiant,

- Des contrôles du personnel (mains, gants, tenues), afin de détecter d'éventuelles contaminations issues des opérateurs eux-mêmes.
- ❖ **Dans les zones moins critiques**, le plan de surveillance est adapté selon la fréquence et le niveau de risque (*Simmons P., 2010*) :
- Une surveillance hebdomadaire est effectuée pour évaluer la qualité microbiologique de l'air ainsi que l'état de propreté des surfaces,
- Un programme de contrôle renforcé est mis en place mensuellement ou trimestriellement, incluant des analyses de l'air, des surfaces, et des prélèvements par écouvillonnage sur les équipements ou les zones sensibles.

Cette approche différenciée permet d'assurer une maîtrise continue de la contamination, en conformité avec les bonnes pratiques de fabrication (BPF) et les recommandations internationales. (*Simmons P., 2010*)

3. Impact sur la santé publique et rôle des autorités :

Une contamination croisée dans l'industrie pharmaceutique peut avoir des conséquences graves lorsque le médicament atteint le marché. Plus la détection est tardive, plus l'impact est sévère. Ces incidents, particulièrement redoutés par les industriels, entraînent à la fois des risques sanitaires pour les patients et des pertes économiques importantes. Ils peuvent affecter également la réputation de l'entreprise concernée et réduire la confiance des autorités sanitaires et du public dans la qualité de sa production. (*Trehel.C, 2015*)

3.1 Conséquences d'une mauvaise qualité microbiologique :

Un médicament doit impérativement assurer la qualité, sécurité et efficacité pour le patient, une contamination croisée altère la qualité du produit, ce qui peut entraîner des risques graves pour la santé du consommateur. Selon la nature et la quantité du contaminant, les conséquences incluent (*Trehel.C, 2015*) :

- Une perturbation de l'effet thérapeutique (soit une diminution ou une augmentation dangereuse de l'activité pharmacologique)
- L'apparition d'effets indésirables ou toxiques, des réactions allergiques, ou une instabilité du produit.
- Ces anomalies sont toutes inacceptables, car elles peuvent mettre en jeu le pronostic vital du patient, comme dans le cas d'un choc anaphylactique mortel. (*Trehel.C, 2015*)

- Un médicament sous-dosé, dépourvu de la quantité requise de principe actif pour atteindre une dose thérapeutique est inefficace et cette inefficacité se traduit par le prolongement et l'aggravation de la maladie pouvant aller jusqu'au décès du patient.

(Renschler. J et *al*,2015)

3.2 Rôle des agences de régulation :

Les agences de régulation jouent un rôle central dans l'assurance de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des produits de santé. Leur mission couvre l'ensemble du cycle de vie des médicaments, de la recherche à la mise sur le marché, en passant par la fabrication, la distribution et la surveillance post-commercialisation.**(WHO,2021)**

3.2.1 L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) :

L'ANSM est l'autorité compétente en France pour la régulation des produits de santé. Elle veille à ce que les médicaments, dispositifs médicaux et autres produits de santé soient sûrs, efficaces et fabriqués dans le respect des normes en vigueur. Son action couvre toutes les étapes du cycle de vie des produits, depuis les phases de recherche jusqu'à leur utilisation chez le patient **(ANSM, 2019)**. Elle assure un contrôle réglementaire global, articulé autour des axes suivants **(ANSM, 2019)** :

- Inspection régulière des établissements pharmaceutiques, qu'il s'agisse de sites de fabrication, d'importation ou de distribution, afin de vérifier la conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et aux exigences réglementaires nationales et européennes ;
- Surveillance des essais cliniques, garantissant la protection des participants et la validité scientifique des résultats, ainsi que contrôle de la pharmacovigilance, pour détecter et évaluer les effets indésirables après mise sur le marché ;
- Supervision du cycle de vie complet des produits de santé, intégrant la conception, la fabrication, la distribution, la commercialisation et le suivi post-AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) ;
- Application cohérente du cadre réglementaire français et européen, en lien étroit avec les institutions européennes (EMA) et internationales ;
- Garantie de conformité aux référentiels de qualité, notamment les bonnes pratiques de fabrication, de laboratoire, de distribution et de pharmacovigilance. Par cette approche intégrée et rigoureuse, l'ANSM contribue à la protection de la santé publique tout en

assurant la qualité et la fiabilité des produits de santé disponibles sur le marché. **(ANSM, 2019)**

3.2.2 L'Organisation mondiale de la Santé (OMS / WHO) :

Créée en 1948, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) est l'agence spécialisée des Nations Unies chargée de la santé publique à l'échelle mondiale. Elle regroupe les États membres, les partenaires techniques et les communautés afin d'améliorer la santé des populations et de protéger les groupes les plus vulnérables. **(OMS, 2020).**

Pour atteindre ses objectifs, l'OMS place le développement des soins de santé primaires au cœur de sa stratégie, dans le but de garantir un accès universel, équitable et durable à des services de santé essentiels et de qualité. Cela inclut **(OMS, 2020)** :

- La formation et le renforcement des capacités des professionnels de santé,
- L'appui à l'élaboration de politiques nationales de santé adaptées aux contextes locaux,
- La mobilisation de financements durables pour renforcer les systèmes de santé, notamment dans les pays à faibles revenus.

L'OMS joue également un rôle fondamental dans la définition de normes internationales, notamment en matière de sécurité sanitaire, de surveillance épidémiologique et de qualité des produits de santé, contribuant ainsi à l'harmonisation mondiale des pratiques. **(OMS, 2020).**

3.2.3 La Food and Drug Administration (FDA) :

La Food and Drug Administration (FDA) est l'agence fédérale américaine chargée de la régulation des produits de santé. Reconnue internationalement comme l'une des autorités de régulation les plus influentes et les plus rigoureuses, elle joue un rôle central dans la protection de la santé publique, tant au niveau national qu'international.

La mission principale de la FDA est de garantir la sécurité, l'efficacité et la qualité des produits destinés à l'usage humain et vétérinaire, notamment les médicaments, les vaccins, les produits biologiques, les dispositifs médicaux, ainsi que d'autres catégories comme les denrées alimentaires, les cosmétiques et les produits émettant des radiations.

L'action de la FDA repose sur un équilibre entre rigueur réglementaire et soutien à l'innovation. D'une part, elle veille à prévenir la mise sur le marché de produits dangereux ou inefficaces grâce à des procédures d'évaluation strictes. D'autre part, elle favorise le progrès thérapeutique en accélérant l'accès à des traitements innovants et en promouvant des

politiques de régulation adaptatives. L'agence s'attache également à garantir l'accessibilité financière des produits de santé, afin que l'ensemble de la population puisse bénéficier de soins de qualité. (FDA, 2019). Par son expertise scientifique et son réseau de surveillance, la FDA constitue une référence mondiale en matière de sécurité sanitaire et de régulation pharmaceutique. (FDA, 2019).

3.3 La pharmacovigilance

La pharmacovigilance est une discipline qui vise à détecter, évaluer, comprendre et prévenir les effets indésirables liés à l'usage des médicaments (Dangoumau. J, et al, 2006). Elle intervient essentiellement après la mise sur le marché des produits, une phase au cours de laquelle certains effets secondaires, rares ou non identifiés durant les essais cliniques, peuvent se manifester (OMS, 2002).

Cette surveillance post-commercialisation permet de garantir la sécurité d'utilisation des médicaments à long terme, en conditions réelles (ANSM, 2023). Elle contribue à la protection de la santé publique en ajustant les conditions d'utilisation, en ajoutant des avertissements ou, le cas échéant, en procédant au retrait d'un produit (EMA, 2021).

La pharmacovigilance repose sur la déclaration et l'analyse des effets indésirables par les professionnels de santé, les patients, les laboratoires pharmaceutiques et les autorités compétentes, via des systèmes centralisés nationaux ou internationaux (FDA, 2020).

Gestion des réclamations et procédure de retrait des produits non conformes

Toute réclamation liée à la qualité d'un produit fini, qu'il s'agisse d'une erreur, d'un défaut ou de toute autre anomalie — doit faire l'objet d'une investigation rigoureuse menée selon des procédures documentées et validées (BPF, 2025). Cette démarche vise à identifier l'origine du problème, à en évaluer la gravité, et à définir les mesures correctives appropriées.

Afin de permettre le retrait rapide et sécurisé des lots présentant un défaut critique, un **protocole d'intervention clair et structuré** doit être préalablement établi. Ce protocole précise les responsabilités, le circuit décisionnel, les étapes à suivre ainsi que les délais d'exécution, conformément aux exigences réglementaires en vigueur (BPF, 2025).

En cas de détection d'un défaut susceptible d'avoir un impact sur la santé des utilisateurs :

- Le retrait immédiat du marché du lot concerné est obligatoire (BPF, 2025).

- Une notification sans délai doit être adressée aux autorités compétentes (ANSM, EMA, FDA) selon les juridictions **(BPF, 2025 ; EMA, 2021)**.
- La procédure générale de retrait doit être formalisée par écrit et validée par la direction qualité **(BPF, 2025)**.
- Les produits retirés doivent être clairement identifiés, isolés dans une zone dédiée et sécurisée, afin d'éviter tout risque de remise sur le marché par erreur **(BPF, 2025)**.
- Un suivi rigoureux et documenté est essentiel, incluant un état des lieux précis, avec comparaison entre les quantités distribuées et celles récupérées, garantissant ainsi la traçabilité complète de l'opération de retrait **(BPF, 2025)**.

Ce processus s'inscrit dans une démarche globale d'assurance qualité, visant à maintenir la confiance des utilisateurs, à protéger la santé publique, et à se conformer aux exigences des autorités sanitaires nationales et internationales. **(BPF, 2025)**.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

1. Objectifs :

Notre étude vise à :

- Évaluer la qualité microbiologique de produits pharmaceutiques finis destinés à un usage oral (comprimés).
- Vérifier la conformité des formes pharmaceutiques aux exigences réglementaires.
- Analyser les risques liés à la présence éventuelle de germes indésirables, conformément aux normes en vigueur.
- Évaluer la sécurité du produit par un test de toxicité réalisé sur des souris de laboratoire.

2. Cadre de l'étude :

Notre étude a été réalisée au sein de l'unité BIOTIC du groupe SAIDAL, sur deux sites distincts : El Harrach, Zemirli et Gué de Constantine (Alger). Elle s'est déroulée sur une période allant du 16 janvier au 13 avril 2025.

2.1 Présentation du Groupe SAIDAL :

Le Groupe SAIDAL constitue l'un des piliers majeurs de l'industrie pharmaceutique en Algérie. Créé en 1982, il a été institué dans un contexte de renforcement de la souveraineté sanitaire nationale, avec pour objectif fondamental d'assurer une production locale de médicaments, favorisant ainsi leur accessibilité à l'ensemble de la population.

Acteur de premier plan dans la fabrication de médicaments génériques, SAIDAL s'est progressivement structuré en un groupe industriel intégré, dont les activités couvrent l'ensemble de la chaîne pharmaceutique : de la recherche-développement à la production, jusqu'à la commercialisation de produits destinés exclusivement à l'usage humain. Cette orientation stratégique vise à répondre de manière durable aux besoins thérapeutiques du pays tout en réduisant la dépendance vis-à-vis des importations. **(Figure N°4)**



Figure 4: le groupe SAIDAL (ENTV.dz, 2020)

Le Groupe SAIDAL dispose de plusieurs filiales réparties sur l'ensemble du territoire national. Parmi les plus importantes, on peut citer la filiale BIOTIC, spécialisée dans la production de formes sèches et stériles, la filiale FARMAL, orientée vers les formes galéniques classiques, ainsi que ANTIBIOTICAL, dédiée à la fabrication des antibiotiques. D'autres unités complètent cette organisation, chacune contribuant à la diversification de l'offre pharmaceutique du groupe.

(Figure N°5)

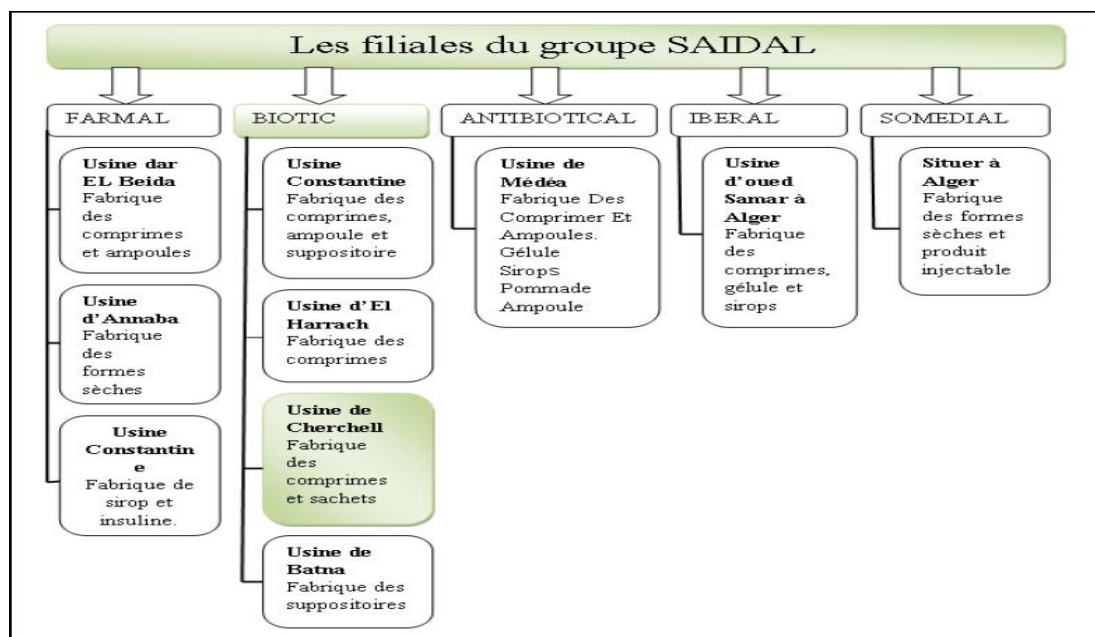


Figure 5: Filiales du groupe SAIDAL (Ounissi, 2014)

3. Matériels :

3.1 Matériels de laboratoire :

Le matériel suivant a été utilisé pour la réalisation de notre étude :

3.1.1 Verreries et petits instruments :

- Gants à usage unique
- Mortier en porcelaine
- Sonde de gavage gastrique
- Seringue de 2 ml
- Pince et batterie de contention
- Verrerie stérile (Flacon stériles, bécher et Erlenmeyer en verre)
- Pipette graduée de 10ml et 5ml stériles.
- Pipettes pasteur
- Boites de pétri 90mm de diamètre.

3.1.2 Appareillage :

Les appareils utilisés pour effectuer une analyse microbiologique sont :

❖ Les incubateurs :

Trois étuves, réglées respectivement à 35 °C, 25 °C et 44 °C, ont été utilisées dans cette étude afin de maintenir les conditions optimales de développement des micro-organismes. **(Figure N°6)**



Figure 6: Incubateur

❖ **Hotte microbiologique :**

La hotte est utilisée pour protéger le manipulateur et l'environnement en créant un champ stérile, réduisant ainsi les risques de contamination lors de la manipulation d'agents biologiques potentiellement pathogènes. **(Figure N°7)**



Figure 7: hotte (photo personnelle)

❖ **Compteur de colonies :**

Le compteur de colonies permet de dénombrer les colonies poussées sur une boîte de Pétri après incubation. **(Figure N°8)**



Figure 8: compteur de colonies (photo personnelle)

❖ **Balance de précision :**

Une balance de précision est utilisée pour peser avec exactitude les échantillons destinés à l'analyse microbiologique. (Figure N°9)



Figure 9: Balance (photo personnelle)

❖ **Bain marie :**

Le bain-marie est utilisé pour faire fondre les milieux de culture, les maintenir en surfusion et favoriser l'homogénéisation des échantillons destinés à l'analyse microbiologique. (Figure N°10)



Figure 10: Bain-marie (photo personnelle)

❖ **Autoclave :**

L'autoclave sert à stériliser les milieux de culture et le matériel utilisé pour les analyses microbiologiques, en éliminant toute forme de contamination. **(Figure N°11)**



Figure 11: Autoclave

3.1.3 Milieux de cultures et réactifs :

3.1.3.1 Milieux de cultures :

Un milieu de culture est une préparation destinée à fournir les éléments nutritifs nécessaires à la croissance des micro-organismes. Il peut être utilisé sous forme solide ou liquide. Dans le cadre du contrôle de qualité microbiologique, les milieux suivants sont utilisés **(Figure N°12)** :

1. Solution tampon-peptonée au chlorure de sodium pH 7,0 (+1 % de Tween) :

Ce diluant est utilisé pour la préparation des solutions ou suspensions mères de produits pharmaceutiques hydrosolubles ou non lipidiques insolubles dans l'eau.

2. Milieu gelosé aux peptones de caséine et de soja (TSA) :

Ce milieu favorise la croissance, l'isolement et le dénombrement des germes viables totaux. La combinaison des apports de la caséine et du soja permet une croissance optimale de micro-organismes exigeants ou non (**BIOKAR Diagnostics, 2003**).

3. Milieu Sabouraud Dextrose Agar (SDA) :

Le milieu SDA est couramment utilisé comme référence pour l'isolement, le dénombrement et l'identification des levures et des moisissures. (**BIOKAR Diagnostics, 2013**)

4. Milieu liquide de MacConkey :

Ce milieu sélectif est utilisé pour l'isolement de certaines bactéries à Gram négatif, comme *E. coli*. Il révèle les bactéries capables de fermenter le lactose par une coloration rose des colonies, tout en inhibant la croissance des micro-organismes à Gram positif. (**BIOKAR Diagnostics, 2003**)

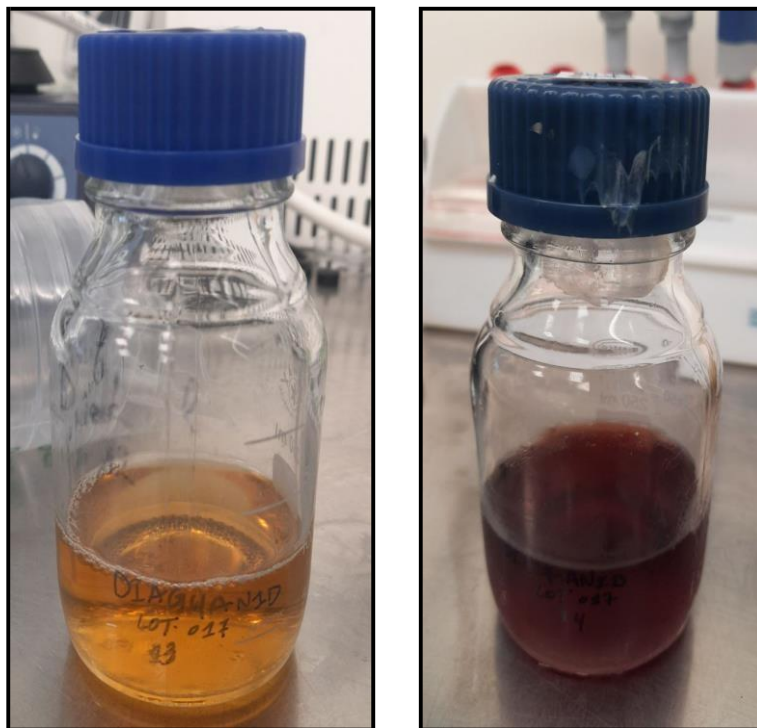


Figure 12: les milieux de culture (photo personnelle)

3.1.3.2 Réactifs :

Les réactifs utilisés pour la préparation et l'administration du Diclofénac comprenaient :

1. **Solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % (NaCl)** : utilisée comme solvant principal pour la dilution du produit
2. **Eau distillée** : employée pour la préparation des solutions et le rinçage du matériel

- 3. Tween 80** : agent tensioactif ajouté à faible concentration afin d'améliorer l'homogénéisation de la solution médicamenteuse.

3.2 Matériel biologique :

L'essai a été réalisé sur un lot composé de cinq souris albinos mâles, conformément aux protocoles de toxicité aiguë définis par la Pharmacopée. Les animaux sélectionnés présentaient un poids compris entre 17 et 24 grammes. Le choix d'un groupe homogène sur le plan du sexe visait à limiter les variations physiologiques susceptibles d'influencer les résultats de l'étude.

❖ Produits testés :

1. Produits testés pour les analyses microbiologiques :

Dans le cadre de cette étude, deux médicaments à usage humain, la Metformine (antidiabétique oral) et le Furosémide (diurétique de l'anse), ont été sélectionnés pour l'évaluation microbiologique.

- *La Metformine :*

La Metformine est un antidiabétique oral appartenant à la classe des biguanides, largement utilisée en médecine humaine. Son utilisation a également été explorée en médecine vétérinaire, notamment chez le chat diabétique présentant une insulino-résistance. Plusieurs études ont rapporté une tolérance satisfaisante lorsqu'elle est administrée dans un contexte expérimental ou clinique strictement contrôlé (**Adams et al., 1999 ; Nelson et al., 2004**). C'est sur la base de ces données que ce médicament a été sélectionné pour l'évaluation de sa qualité microbiologique dans cette étude, en raison de son intérêt potentiel en santé animale.

- *Le Furosémide :*

Le Furosémide est un diurétique de l'anse largement utilisé en médecine vétérinaire, notamment chez le chien, le chat, le cheval et les bovins. Il est indiqué dans le traitement de l'œdème pulmonaire aigu, de l'insuffisance cardiaque congestive, ainsi que dans certains cas d'hypertension artérielle ou d'insuffisance rénale aiguë. Ce médicament dispose d'une autorisation de mise sur le marché vétérinaire (AMM) dans plusieurs pays, y compris en Algérie, et se présente sous différentes formes galéniques adaptées à chaque espèce. Son utilisation est

bien documentée dans la littérature vétérinaire, notamment pour son efficacité et sa pharmacocinétique chez le chien (Kim et al., 2021).

2. Produit testé pour l'évaluation préclinique de l'innocuité :

Selon les dernières directives de la Pharmacopée Européenne (**édition 2023**), les essais de toxicité aiguë par voie orale chez l'animal ne sont plus requis de manière systématique pour les médicaments à usage humain ou vétérinaire lorsque le principe actif est bien connu, bien caractérisé, et déjà largement documenté du point de vue toxicologique. Cette évolution s'inscrit dans une démarche de réduction de l'expérimentation animale, conformément aux principes des 3R (Remplacer, Réduire, Raffiner).

En revanche, dans le cadre de notre étude, et dans une perspective de recherche, nous avons jugé utile de réaliser un test de toxicité sur les médicaments ayant fait l'objet d'analyses microbiologiques. Toutefois, le laboratoire ne nous a autorisés à effectuer ce test que sur un seul médicament, à savoir le Diclofénac 100 mg, dans le cadre d'un contrôle de qualité expérimental sur des gélules, visant à vérifier l'absence d'éventuelles substances toxiques liées au procédé de fabrication. **(Figure N°13)**



Figure 13: les Souris utilisées dans l'expérimentation (photo personnelle)

4. Méthodes :

4.1 Echantillonnage :

Au total, 23 lots de médicaments finis, destinés à une administration orale, ont été inclus dans cette étude. Pour chaque lot, deux boîtes fermées et emballées ont été prélevées de manière aléatoire directement, soit un total de 46 boîtes.

Les prélèvements ont été réalisés dans le respect strict des conditions d'hygiène en vigueur sur les lignes de production, tout en veillant à préserver l'intégrité des emballages afin d'éviter toute contamination externe. Ces prélèvements ont été effectués à différentes étapes de la chaîne de production, au début, au milieu et à la fin du processus. Le calendrier des prélèvements des boîtes de médicaments est présenté dans le **(Tableau N°3)**

Tableau 3: Calendrier des prélèvements de boîtes de médicaments sur les lignes de production.

Date de prélèvement	Lot	Médicament	Catégorie	Nombre de prélèvements
16.01.2025	1	Metformine	Antidiabétique	2
19.01.2025	2	Metformine	Antidiabétique	2
21.01.2025	3	Metformine	Antidiabétique	2
22.01.2025	4	Metformine	Antidiabétique	2
25.03.2025	5	Metformine	Antidiabétique	2
27.03.2025	6	Metformine	Antidiabétique	2
30.03.2025	7	Metformine	Antidiabétique	2
06.04.2025	8	Metformine	Antidiabétique	2
07.04.2025	9	Metformine	Antidiabétique	2
09.04.2025	10	Metformine	Antidiabétique	2
13.04.2025	11	Metformine	Antidiabétique	2
20.03.2025	12	Furosémide	Diurétique	2
23.03.2025	13	Furosémide	Diurétique	2
24.03.2025	14	Furosémide	Diurétique	2
25.03.2025	15	Furosémide	Diurétique	2
26.03.2025	16	Furosémide	Diurétique	2
26.03.2025	17	Furosémide	Diurétique	2
27.03.2025	18	Furosémide	Diurétique	2
07.04.2025	19	Furosémide	Diurétique	2
08.04.2025	20	Furosémide	Diurétique	2
09.04.2025	21	Furosémide	Diurétique	2
13.04.2025	22	Furosémide	Diurétique	2
13.04.2025	23	Furosémide	Diurétique	2
Total	46			

❖ Recherche et dénombrement des différentes flores microbiennes :

Les flores microbiennes ont été isolées et dénombrées selon les recommandations de la Pharmacopée européenne, édition 2023. Les microorganismes ciblés sont :

- Les germes aérobies mésophiles viables (GAMV)

- Les levures et moisissures totales (DMLT)
- *Escherichia coli*

4.1.1 Préparation des échantillons :

Toutes les manipulations ont été effectuées dans des conditions aseptiques, à proximité d'un bec Bunsen, afin de créer un environnement de travail stérile. Dans un premier temps, l'emballage externe de chaque boîte a été désinfecté à l'aide de coton imbibé d'alcool à 70 %. Après ouverture, les blisters contenant les comprimés ont également été désinfectés de la même manière, en veillant à ne pas altérer leur contenu.

Préparation de la solution mère et des dilutions décimales :

❖ Préparation des solutions mères :

La préparation des solutions mères a été réalisée en conditions aseptiques, à proximité d'un bec Bunsen. Un prélèvement de 10 g de mélange moyen de chaque médicament a été introduit dans un flacon stérile contenant 90 ml d'eau peptonée tamponnée, supplémentée à 1 % de solution de Tween. La solution ainsi obtenue a été soigneusement homogénéisée après dissolution complète du produit. Cette suspension constitue la solution mère, utilisée pour la recherche des germes aérobies viables totaux (GAMV), des levures et moisissures totales (DMLT) ainsi que *Escherichia Coli*, conformément aux recommandations de la Pharmacopée européenne. Édition 2023.

4.2 Dénombrement des germes aérobies viables totaux :

4.2.1 Mode opératoire :

L'ensemencement est effectué sur un milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja (TSA).

L'ensemencement est réalisé en profondeur selon le protocole suivant :

- À l'aide d'une pipette stérile, 1 ml de la première dilution décimale est transféré aseptiquement dans une boîte de Pétri stérile, vide, préalablement identifiée et réservée à cet usage.
- Environ 15 ml de gélose TSA, préalablement fondue et maintenue à 47 °C au bain-marie, sont versés dans chaque boîte de Pétri. Le temps écoulé entre la distribution de l'inoculum et le coulage du milieu ne doit pas excéder 15 minutes.
- Le mélange est agité soigneusement à l'aide de mouvements rotatifs en 8

- Le mélange est ensuite laissé à la solidification, les boîtes étant placées sur une surface fraîche et horizontale.
- Après solidification, une seconde couche d'environ 5 ml de gélose TSA est ajoutée, afin de limiter l'étalement des colonies et de favoriser des conditions de semi-anaérobiose.
- La seconde couche est laissée à solidifier dans les mêmes conditions que précédemment.
- Les boîtes ainsi préparées sont retournées puis incubées à l'étuve pendant 3-5 jours à une température de 30-35°C.

4.2.2 Lecture :

Après incubation, les colonies sont toutes dénombrées sur les boîtes contenant moins de 250 colonies.

4.3 Recherche et dénombrement des levures et moisissures :

4.3.1 Mode opératoire :

L'ensemencement est effectué sur un milieu gélosé Sabouraud dextrose. L'ensemencement est réalisé en profondeur selon le protocole suivant :

- À l'aide d'une pipette stérile, 1 ml de la première dilution décimale est transféré aseptiquement dans une boîte de Pétri stérile, vide, préalablement identifiée et réservée à cet usage.
- Environ 15 ml de gélose Sabouraud dextrose, préalablement fondue et maintenue à 47 °C au bain-marie, sont versés dans chaque boîte de Pétri. Le temps écoulé entre la distribution de l'inoculum et le coulage du milieu ne doit pas excéder 15 minutes.
- Le mélange est agité soigneusement à l'aide de mouvements rotatifs en 8
- Le mélange est ensuite laissé à la solidification, les boîtes étant placées sur une surface fraîche et horizontale.
- Après solidification, une seconde couche d'environ 5 ml de gélose Sabouraud dextrose est ajoutée, afin de limiter l'étalement des colonies et de favoriser des conditions de semi-anaérobiose.
- La seconde couche est laissée à solidifier dans les mêmes conditions que précédemment.
- Les boîtes ainsi préparées sont retournées puis incubées à l'étuve pendant 5-7 jours à une température de 20-25°C.

4.3.2 Lecture :

Après incubation, les colonies sont toutes dénombrées sur les boîtes contenant moins de 250 colonies.

4.3.3 Expression des résultats :

Le calcul du nombre N de micro-organismes (**GAMV**, DMLT) présents dans 1 ml de la solution mère est réalisé à l'aide de l'équation suivante :

$$N = \frac{\sum C}{1,1 \cdot d}$$

Où :

- N représente le nombre d'unités formant colonie (UFC) par millilitre de produit initial,
- $\sum C$ est la somme des colonies comptées sur les boîtes retenues,
- d est le facteur de dilution correspondant à la première dilution utilisée.

Le résultat obtenu est arrondi à deux chiffres significatifs. Il est ensuite exprimé sous la forme d'un nombre compris entre 1,0 et 9,9, multiplié par 10^x , où x représente l'exposant approprié de 10.

4.4 Recherche et dénombrement d'*Escherichia coli* :

La recherche d'*Escherichia coli* repose sur une étape d'enrichissement sélectif suivie d'un isolement sur gélose MacConkey, conformément aux exigences de la Pharmacopée européenne 2023.

4.4.1 Enrichissement :

L'Enrichissement est effectué selon le protocole suivant :

- Un volume de 10 ml de la solution mère est transféré aseptiquement dans 90 ml de bouillon aux peptones de caséine et de soja (TSB).
- Le mélange est ensuite homogénéisé soigneusement.
- L'incubation est réalisée à une température comprise entre 42 °C et 44 °C pendant une durée de 24 à 48 heures.

4.4.2 Isolement sur milieu sélectif :

- Après incubation, un volume de 0,1 ml de la culture enrichie est prélevé et ensemencé en surface sur un milieu de gélose MacConkey à l'aide d'un râteau stérile.
- L'incubation est effectuée à une température de 30 °C - 35 °C pendant 18 à 72 heures.

4.4.3 Lecture :

- Les colonies caractéristiques d'*Escherichia coli* apparaissent généralement de couleur rose à rouge, avec un centre plus foncé dû à la fermentation du lactose.

4.4.4 Confirmation biochimique :

- Une colonie suspecte est inoculée dans un bouillon tryptone.
- L'incubation est réalisée à $44 \pm 0,5$ °C pendant 18 à 24 heures.
- Après incubation, quelques gouttes de réactif de Kovacs sont ajoutées.
- L'apparition d'un anneau rouge à la surface du liquide indique un résultat positif au test de l'indole, confirmant la présence d'*Escherichia coli*.

4.4.5 Interprétation des résultats

- La présence d'*Escherichia coli* dans 1 ml du produit testé est considérée comme non conforme aux exigences de la Pharmacopée.
 - L'absence de croissance caractéristique ou un test biochimique négatif confirme la conformité du produit.

4.5 Évaluation préclinique de l'innocuité du Diclofénac :

4.5.1 Principe :

Conformément aux recommandations de la Pharmacopée 2023, cet essai vise à évaluer la tolérance d'un produit administré par voie orale à des souris, en utilisant une dose sensiblement supérieure à celle destinée à l'usage thérapeutique. Cette approche permet de mettre en évidence une éventuelle toxicité imputable à la présence de substances indésirables introduites de manière accidentelle au cours du processus de fabrication.

❖ Préparation du médicament en vue de son administration :

La préparation du médicament à administrer est effectuée selon les étapes suivantes, dans le respect strict des conditions d'asepsie (**Figure N°14 ; N°15 ; N°16**) :

- Le contenu d'une gélule de Diclofénac dosée à 1 g est transféré dans un mortier propre et sec.
- Les particules sont soigneusement broyées à l'aide d'un pilon, tout en ajoutant progressivement 200 ml de solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 %.
- Les autres gélules sont ensuite incorporées à la solution obtenue.
- Deux gouttes de solution de Tween sont ajoutées afin de favoriser l'homogénéisation.
- La préparation est ensuite chauffée au bain-marie à 37 °C jusqu'à ce qu'une dissolution complète et une solution homogène soient obtenues.



Figure 14: Mortier (*photo personnelle*)



Figure 15: Clofenal (*photo personnelle*)

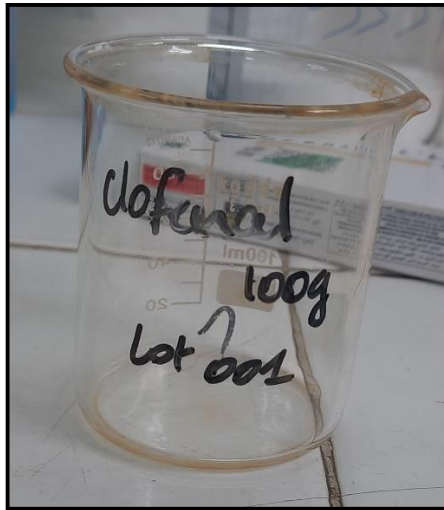


Figure 16: Bécher (photo personnelle)

❖ **Administration du produit aux animaux :**

L'administration du produit aux animaux d'expérience s'est déroulée selon le protocole suivant :

- Les cinq souris sont mises à jeun hydrique pendant une période de 24 heures avant l'administration.
- À l'aide d'une seringue munie d'une sonde de gavage, un volume de 0,5 mL de la solution préparée (correspondant à une dose de 12,5 mg/kg) est administré par voie orale à chaque souris. (Figure N°17)
- Les animaux sont ensuite placés sous surveillance pendant une durée de 48 heures afin de détecter d'éventuels signes de toxicité ou de réaction anormale.



Figure 17: administration de la solution aux souris (photo personnelle)

4.5.2 Interprétation de l'essai selon la Pharmacopée (édition 2023) :

L'interprétation des résultats de l'essai repose essentiellement sur l'observation de la mortalité et des signes cliniques de toxicité chez les souris après l'administration du produit à une dose élevée.

- **En l'absence de mortalité** au cours des 48 heures suivant l'administration, et en l'absence de signes cliniques de toxicité (tels que prostration, tremblements, difficultés respiratoires ou altérations comportementales), le produit est considéré non toxique à la dose testée, et donc conforme aux exigences de la Pharmacopée.
- **En cas de mortalité** ou si des signes évidents de toxicité sont observés chez une ou plusieurs souris, cela indique une toxicité potentielle du produit. Le lot est alors considéré non conforme, et une investigation approfondie doit être menée pour déterminer l'origine de cette toxicité (présence de substances contaminantes, erreurs de fabrication, instabilité de formulation, etc.).

Ainsi, la présence ou l'absence de mortalité constitue un critère déterminant pour statuer sur la conformité ou non du produit testé vis-à-vis des normes de sécurité fixées par la Pharmacopée.

5. Résultats et discussion :

Les résultats des analyses microbiologiques effectués sur 23 lots de produit fini sont représentés dans le **(Tableau N°4)** :

Tableau 4: Résultat des analyses microbiologiques

Lot	Médicament	GAMV (UFC/g)	DMLT (UFC/g)	<i>E. Coli</i>	Conformité
Norme		$\leq 10^3$	$\leq 10^2$	Absence	Conforme
1	Metformine	0	0	Abs	Conforme
2	Metformine	0	5	Abs	Conforme
3	Metformine	0	0	Abs	Conforme
4	Metformine	0	0	Abs	Conforme
5	Metformine	0	0	Abs	Conforme
6	Metformine	0	0	Abs	Conforme
7	Metformine	0	0	Abs	Conforme
8	Metformine	0	0	Abs	Conforme
9	Metformine	0	0	Abs	Conforme
10	Metformine	0	0	Abs	Conforme
11	Metformine	0	0	Abs	Conforme
12	Furosémide	20	25	Abs	Conforme
13	Furosémide	0	0	Abs	Conforme
14	Furosémide	0	0	Abs	Conforme
15	Furosémide	0	0	Abs	Conforme
16	Furosémide	0	0	Abs	Conforme
17	Furosémide	0	0	Abs	Conforme
18	Furosémide	5	0	Abs	Conforme
19	Furosémide	0	0	Abs	Conforme
20	Furosémide	0	0	Abs	Conforme
21	Furosémide	0	0	Abs	Conforme
22	Furosémide	0	0	Abs	Conforme
23	Furosémide	0	0	Abs	Conforme

Les résultats obtenus révèlent une conformité globale des lots analysés aux seuils fixés par la monographie 2.6.12 de la Ph. EUR. 8.0. Pour les lots de Metformine, aucune contamination microbienne n'a été enregistrée, à l'exception du lot n°2 qui a présenté une charge modérée en levures et moisissures (5 UFC/g). Ce niveau demeure largement inférieur aux seuils admissibles pour les GAMV ($\leq 10^3$ UFC/g) et pour les DMLT ($\leq 10^2$ UFC/g), indiquant une maîtrise satisfaisante du processus de fabrication.

En ce qui concerne le Furosémide, deux lots présentaient des contaminations microbiennes légères. Le lot n°12 a montré une présence de 20 UFC/g de germes aérobies viables et 25 UFC/g de levures et moisissures, tandis que le lot n°18 contenait 5 UFC/g de GAMV. Bien que ces valeurs restent dans les limites réglementaires, elles justifient une attention particulière, en particulier dans un contexte de production continue. Ces observations peuvent résulter d'une variabilité ponctuelle dans le contrôle environnemental, d'un relâchement temporaire des mesures d'hygiène, ou d'une contamination en fin de chaîne. L'absence totale d'*Escherichia coli* dans l'ensemble des échantillons représente un critère majeur de conformité. En effet, la Pharmacopée Européenne (**monographie 5.1.4 de la Ph. EUR. 10.3**) impose l'absence d'E. coli dans 1 g de formes orales non stériles. Ce résultat met en évidence une bonne maîtrise des risques liés à la contamination fécale, notamment ceux associés à l'eau, aux matières premières ou au personnel en contact avec les produits. Le respect des normes microbiologiques repose sur l'application stricte des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) telles que définies par l'**OMS (2010)**. Le contrôle de qualité microbiologique s'inscrit dans un processus structuré allant de l'échantillonnage à l'analyse finale, garantissant la sécurité du médicament jusqu'à sa mise sur le marché (**Chioti.A, 2021**). Ce processus inclut une surveillance rigoureuse des matières premières (**BPF, 2011**), de l'eau utilisée (**Pignatti et al., 2002**), de l'air (**OMS, 2011**) et du personnel (**Bonnet, 2007 ; BPF, 2011**). Ce qui est appliqué au niveau de l'unité de production. Le circuit de fabrication suit une chaîne logique intégrée, comprenant la formulation, le mélange, le conditionnement, la stérilisation et l'étiquetage. Chacune de ces étapes participe à la prévention de la contamination et à la stabilité du produit final (**Talbert, 2001**). En particulier, la stérilité du matériel, le traitement de l'air, le respect des zones propres, ainsi que la formation continue du personnel sont des garants essentiels d'un environnement maîtrisé.

L'absence de contamination dans la majorité des lots témoigne de l'efficacité des dispositifs de prévention mis en place. Ce constat rejoint les données de la littérature, notamment les travaux de Boulahlib (2014) et de Messaadi et Sedda (2020), qui ont rapporté des résultats similaires dans des conditions industrielles comparables. La cohérence observée entre ces différentes études souligne la robustesse des pratiques aseptiques appliquées dans l'industrie pharmaceutique.

❖ **Évaluation préclinique de l'innocuité du Diclofénac 100 mg :**

Les résultats du contrôle toxicologique du produit fini Diclofénac 100mg réalisées sur les souris albinos sont représentées dans le tableau suivant (**Tableau N°5**) :

Tableau 5: Évaluation des signes cliniques et de la mortalité après administration de Diclofenac 100 mg

Sujet	Signes cliniques	Mortalité
1	Absence	0
2	Absence	0
3	Absence	0
4	Absence	0
5	Absence	0

Le tableau N°5 Présente les observations cliniques et les données de mortalité enregistrées chez les animaux testés au cours de l'essai toxicologique. L'ensemble des sujets, n'a présenté aucun signe clinique anormal durant toute la période d'observation. De même, aucun cas de mortalité n'a été constaté.

Ces résultats sont en concordance avec les recommandations établies par la Pharmacopée Européenne 2023, notamment dans le cadre des essais de toxicité aiguë. En effet, selon les lignes directrices actuelles, l'absence de manifestations cliniques (telles que prostration, tremblements, piloérection, anomalies respiratoires ou digestives) et de mortalité pendant l'étude est un indicateur fondamental de la non-toxicité apparente du produit à la dose administrée. Cette stabilité clinique confirme que la substance testée n'induit aucun effet toxique observable dans les conditions expérimentales définies.

Conclusion

L'évaluation microbiologique réalisée sur 23 lots de médicaments finis, répartis entre deux classes thérapeutiques administrées par voie orale (la Metformine et le Furosémide), visait à vérifier leur conformité aux exigences de la Pharmacopée Européenne, édition 2023. L'analyse a porté sur trois paramètres microbiologiques essentiels : le dénombrement des germes aérobies mésophiles viables (GAMV), des levures et moisissures totales (LMT), ainsi que la recherche spécifique d'*Escherichia coli*, considéré comme un indicateur critique de contamination fécale.

Les résultats obtenus au cours de cette étude confirment une conformité globale satisfaisante des lots analysés aux seuils microbiologiques définis par la Pharmacopée. Aucun dépassement des limites admissibles n'a été constaté. L'absence d'*Escherichia coli* dans l'ensemble des échantillons analysés constitue un critère de sécurité microbiologique essentiel, révélateur d'une gestion rigoureuse des risques liés à l'eau, aux matières premières et à l'environnement de production.

Parallèlement, les données issues du test d'innocuité du Diclofénac 100 mg suggèrent que le produit évalué ne présente aucun effet toxique aigu immédiat sur le modèle animal utilisé. Aucun signe clinique anormal ni mortalité n'ont été observés tout au long de l'essai. Ces résultats sont en accord avec les critères d'acceptabilité toxicologique définis par la Pharmacopée Européenne 2023, et témoignent d'un profil de sécurité encourageant pour une utilisation thérapeutique contrôlée. Néanmoins, cette première évaluation devrait être complétée par des analyses biochimiques et histopathologiques, afin de confirmer l'absence d'effets indésirables à plus long terme.

L'ensemble de ces résultats souligne la pertinence et la fiabilité des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) appliquées par l'unité de production. Le respect strict des procédures, la maîtrise de l'environnement et la formation continue du personnel ont permis d'assurer une sécurité microbiologique et toxicologique satisfaisante des produits étudiés. Ce constat rejoint les données de la littérature, confirmant la robustesse des pratiques aseptiques et des systèmes de contrôle qualité dans l'industrie pharmaceutique moderne.

Recommandations

- ✓ Renforcer la surveillance microbiologique environnementale, notamment dans les zones critiques de production et de conditionnement.
- ✓ Poursuivre l'application rigoureuse des Bonnes Pratiques de Fabrication, avec des audits réguliers sur les points sensibles.
- ✓ Compléter l'évaluation du Diclofénac 100 mg par des examens histopathologiques et biochimiques, afin de confirmer son innocuité à moyen et long terme.
- ✓ Intégrer des technologies analytiques avancées pour améliorer la détection précoce des contaminations (PCR, méthodes rapides).
- ✓ Renforcer la formation continue du personnel, en mettant l'accent sur les risques microbiens et les mesures de biosécurité.

Références bibliographiques

- Adams, C. A., Evans, C. E., Garrett, L. D., & Broussard, J. D., 1999. Pharmacokinetics of the antihyperglycemic agent metformin in cats. *American Journal of Veterinary Research*, 60(6), 738–742.
- Adeli, K., Ahmadzai, N., 2016. *Drug Safety and Pharmacovigilance: A Practical Approach*. 1^{re} édition. John Wiley & Sons, Etats-Unis, 211p.
- Aiache, J. M., Devissaguet, J. Ph., 1982. *Galénica 2 : Biopharmacie*. 2^e édition. Technique & Documentation, Paris, 607p.
- Aiache, J.M., Beyssac, E., Cardot, J.M., Hoffart, V. et Renoux, R., 2008. *Initiation à la connaissance du médicament*. 5^{ème} édition. Elsevier Masson, Paris, 413p.
- Akers, M. J., 2016. *Sterile Drug Products: Formulation, Packaging, Manufacturing and Quality*. 1^{re} edition. James Swarbrick, North Carolina, 516 p.
- Anderson, L., Higby, G. J., 1995. *The Spirit of Volunteerism: A Legacy of Commitment and Contribution*. 1^{re} édition. The United States Pharmacopeia, Rockville, 598p.
- ANSM, 2023. *Bonnes Pratiques de Fabrication. Ligne Directrice 1 : Fabrication de Médicaments stériles*. 1^{re} édition. ANSM, Paris, pp. 254-271.
- ASPEC, 1993. *Gestion du risque de contamination croisée dans l'industrie pharmaceutique*. 1^{re} édition. ASPEC, paris ,75p.
- Aveline, L., Cartier, O., Cuer, P., Daucé, P., March, C., Désévéday, E., Dovillez, P., Duchet, N. *et al.*, 2000. *Gériatrie*. 1^{re} édition. ESTEM, Paris, 359 p.
- Benbelkacem, S., 2022. *Maîtrise de la contamination particulière dans un environnement de production de médicaments stériles*. Thèse : Pharmacie. Angers, Faculté de Santé d'Angers,109p.
- BLOKAR Diagnostics., 2013. *Catalogue Produits*. 14^{ème} édition. BLOKAR Diagnostics, Beauvais, 302p
- Boulanger, T., 2014. *Les formes pharmaceutiques*. In : *Cours de pharmacologie*. Faculté de Pharmacie, Université Paris 5, pp. 15-19.
- Bonnet, C., 2007. *Assurance qualité : de la réglementation à la pratique*. 2^e édition. Éditions Tec & Doc, Paris, 384 p.
- Boudendouna, A., 2010. *Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération*. Thèse : Pharmacie. Toulouse, France, Institut National Polytechnique de

Toulouse (INPT), 341p.

- Bonnabry, P., 2006. Assurance qualité et gestion des risques en pharmacie. Cours de pharmacie hospitalière. Université de Bamako, Mali, 60 p.

- Callewaert, R., 2015. La classification de propreté particulaire et la qualification des zones à atmosphères contrôlées : exemple d'un site de production de médicaments stériles injectables. Thèse : Pharmacie. Mont-Saint-Aignan, Université de Rouen, 123 p.
- Capron, B., 2024. Contrôle de la contamination et maîtrise environnementale d'une zone aseptique de production de médicaments injectables à l'ère du digital. Thèse : Pharmacie. Saint-Aubin-lès-Elbeuf, UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE, 108 p.
- Champ, I., *et al.*, 2000. Formes galéniques solides : gélules et capsules. *In*: Pharmacology.
- Chao, A.Y., Forbes, F.S., Johnson, R.F., Von Doehren, P., 2003. Prospective process validation. *In*: Nash, R.A., Wachter, A.H. (éds.), Pharmaceutical Process Validation: An International, 3^e edition. Taylor & Francis/CRC Press LLC, New York, pp. 7-31.
- Chekroud, Z., 2021. Techniques de contrôle microbiologiques. Cour, Skikda, 79p.
- Chioti, A., 2021. Comment sont évaluées la qualité, la sécurité et l'efficacité de nos médicaments ? Semper, mai 2021, 1-4.
- Claverie, I., Hedde, H., 2008. Pharmacologie générale et toxicologie : mécanismes fondamentaux. 2^e édition. Wolters Kluwer France, Paris, 99 p.
- Codex Alimentarius, 2005. Hygiène alimentaire : textes de base. 3^e édition. FAO/OMS, Rome, 76p.
- Collet, F., 2020., Bilan économique. 1^{re} édition. Leem, entreprise des médicaments en Europe, paris, 102p.
- Coulibaly, M., 2011. Analyse des prescriptions et de la dispensation en milieu officinal dans les communes V et VI du District de Bamako. Thèse : Pharmacie. Bamako, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB), 86 pages.
- Cuq, J.-L., 1993. Les méthodes modernes d'analyse rapide en microbiologie alimentaire. *In* : Agro-Alimentaire Information, 9. CDIUPA, paris, 76p.
- Dangoumau, J. et al., 2006. Pharmacologie générale. 1^{re} édition. Département de pharmacologie - Université Victor Segalen Bordeaux 2, Bordeaux, 574.

- Dessaigne, A., 2004. Maîtriser la fiche posologique d'un médicament. 1^{re} édition. Editions Heures de France, Paris, 71 p.
- Djouad, S., 2021 .*Dénomination des substances pharmaceutiques* [Cours universitaire, Chimie thérapeutique]. Université Nour- Eddine Batna 2 – Département de Chimie Thérapeutique. 9 p.
- Ernoul, R., 2010. Le grand livre de la qualité : management par la qualité dans l'industrie, une affaire de méthode. 1^{re} édition. AFNOR, Paris, 460 p.
- European Medicines Agency (EMA), 2021. Good Pharmacovigilance Practices (GVP). 1^{re} édition. EMA, Amsterdam, 1300p.
- European Medicines Agency (EMA), 2021. Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP) - Module IX: Signal Management. [<https://www.ema.europa.eu>] (consulté en juin 2025).
- European Medicines Agency (EMA)., 2023. Guideline on the validation of analytical procedures. EMA/CHMP/ICH/381068/2007 Rev. 1. European Medicines Agency, Amsterdam, 42p. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu> (consulté en juin 2025)
- Feigenbaum, A. V., 1991. Total Quality Control. Revised (Fortieth Anniversary Edition), Volume 1. McGraw-Hill, Princeton, N.J., 372p.
- Fonteneau, J. M., Klusiewicz, P., 2008. Cahiers du préparateur en pharmacie : Travaux pratiques de préparation et de conditionnement des médicaments. 1^{re} édition. Wolters Kluwer France, Paris, 264 p.
- Gauthier, G., 1913. L'opothérapie thyroïdienne (thyroïde, parathyroïdes, hypophyse). 1^{re}édition. Baillière, Paris, 486p.
- Gagnault, J. C., Marchandeau, C., 1980. Faisons le point. L'actualité chimique, 1^{re} édition. Société Chimique de France, paris, 7 p.
- Gauthier G., 2013. Les industries pharmaceutiques : organisation, fonctionnement et stratégies. 1^{ère} édition. Vigot, Paris, 352p.
- Goetz-Lopes V., 2007. Industrie pharmaceutique, logistique de distribution. In : Techniques de l'ingénieur, AG 435-2. Editions Techniques de l'Ingénieur, Paris, pp. 1-18.
- Guergour, H., 2020. Pharmacotoxicologie. Thèse : Pharmacotoxicologie. Bordj Bou Arreridj, Université Bachir El Ibrahimi.
- Helali, A., 1994. Pharmacologie : fondamentale et clinique à l'usage des étudiants en médecine. 1^{re} édition. Editions Nouvelles, 190p.

- Herbreteau, J., 2016. La soumission électronique des dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché des médicaments en Europe : état des lieux et perspectives. Thèse : Pharmacie. Poitiers, Université de Poitiers, 127p.
- Holloway, K., 2004. Les comités pharmaceutiques et thérapeutiques, guide pratique. 1^{re} édition. Management Sciences for Health, USA, 152p
- International Council for Harmonisation (ICH)., 2023. ICH Q9(R1) Quality Risk Management. ICH Secretariat, Genève, 34p. Disponible sur : <https://www.ich.org/page/quality-guidelines> (consulté en juin 2025)
- Jimenez, L., 2007. Microbial contamination control in the pharmaceutical industry. *In*: Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol. 163. CRC Press, Boca Raton

- Kim, M., Choi, R., & Yhee, J. Y., 2021. Pharmacokinetics and diuretic effect of furosemide after single intravenous, oral tablet, and newly developed oral disintegrating film administration in healthy beagle dogs. *Journal of Veterinary Science*, 22(5), e70.
- Komguez, S. K., 2005. Contrôle de qualité de trois antipaludiques dérivés de l'artémisinine (Artemether, Artesunate, Dihydroartémisinine) au Laboratoire National de la Santé. Thèse : Pharmacie. Bamako, Université de Bamako, 106p.
- Laban, F., Cauwet, M., Champauli, V., 1996. Validation des procédés de nettoyage. Rapport de la commission SFSTP. In : *STP pharma pratique*, 6(1), pp. 5-40.
- Lambert, R., 2013. L'importance de l'approche qualité dans la mise en place et la réalisation d'un projet pharmaceutique : Exemple d'application des méthodes d'amélioration continue pour affiner la traçabilité des produits sur un site dépositaire pharmaceutique. Thèse : Pharmacie. Nancy, Université de Lorraine, 136 p.
- Lanet, J., 1991. La qualité pharmaceutique. 1^{re} édition. Edition Santé, Paris, 23 p.
- Ledoux, C., 2015. Analyse de risques appliquée à la validation du nettoyage des équipements de fabrication de médicaments aérosols. Thèse : Pharmacie. Rouen, Université de Rouen, 136 p.
- Lee, A. C., & Higby, G. J., 1995. The Spirit of Voluntarism: A Legacy of Commitment and Contribution, the United States Pharmacopeia 1820-1995. 1^{ère} édition. United States Pharmacopeial Convention, Rockville, 308p.
- Le Hir, A., Janot, M., 2001. Pharmacie galénique (bonnes pratiques de fabrication des médicaments). 1^{re} édition. Abrégés de pharmacie, Elsevier Masson, France, 402p.
- Le Hir, A., Chaumeil, J. C., Brossard, D., 2009. Pharmacie galénique : Bonnes pratiques de fabrication. 9^e édition. Elsevier Masson, paris, 399p.
- Leonard, L., Ben Amar, M., 2002. Les psychotropes : pharmacologie et toxicomanie. 1^{re} édition. Les Presses de l'Université de Montréal, Montréal, 881 p.
- Mansouri, D., 2012. Étude comparative du test de dissolution entre deux produits génériques et princeps à base de prednisolone présentés sous des comprimés orodispersibles. Thèse : Pharmacie. Tizi-Ouzou, Université Mouloud Mammeri, 53p.
- Margerand, J., Gillet Goinard, F., 2006. Manager la qualité pour la première fois :

conseils pratiques, diagnostic, plan d'action, certification ISO 9001. 1^{re} édition. Éditions d'Organisation, Paris, 210 p.

- McCarthy, R. L., Plake, K. S., Schafermeyer, K. W., 2016. McCarthy's Introduction to Health Care Delivery: A Primer for Pharmacists. 6^e édition. Jones & Bartlett Learning, Burlington, MA, 598 p.

- Merchaoui, G. (Dr.), 2021. Cours 4 - Les Excipients. [<https://www.scribd.com/document/544192802/Cours-4-Les-excipients>] (consulté en juin 2025)
- Mersellab, S., Angoud, H., 2015. Contrôle physicochimique, microbiologique et toxicologique d'une solution injectable « clofenal 75mg/3ml ». Mémoire : Pharmacie. Djilali Bounaama, Université de Djilali Bounama, 81p.
- Ministère de la Santé, 2025. Bonnes Pratiques de Fabrication des Médicaments à usage humain. 1^{re} édition. Paris, 468p.
- Ministère de l'Industrie Pharmaceutique (Algérie)., 2023. Rapport sur la production pharmaceutique nationale 2023. Direction générale du développement industriel pharmaceutique, Alger, 78p.
- Moulin, M., Coquerel, A., 2002. Pharmacologie : Connaissance et pratique. 2^e édition. Masson, Paris, 845 p.
- Neal, M. J., 2016. Pharmacologie médicale. 6^e édition. De Boek Sup, Quebec, 116p.
- Nelson, R. W., Himsel, C. A., Feldman, E. C., & Bottoms, G. D., 2004. Efficacy and safety of metformin in cats with diabetes mellitus. Journal of Veterinary Internal Medicine, 18(1), 18–24.
- Ndzengue Amoa C. L., 2022. La maîtrise de la contamination croisée dans l'industrie pharmaceutique. Thèse : Pharmacie. Yaoundé, Université de Yaoundé I, 125p.
- Organisation Internationale du Travail (OIT)., 2004. Encyclopédie de sécurité et de santé au travail. 3^{ème} édition. Organisation Internationale du Travail, Genève, 24 volumes.
- Organisation mondiale de la Santé (OMS), 2002. The Importance of Pharmacovigilance - Safety Monitoring of Medicinal Products. 1^{re} édition. OMS, Genève, 48p.
- Organisation mondiale de la Santé (OMS), 2006. OMS, Genève
- Organisation mondiale de la Santé (OMS), 2007. OMS, Genève
- Organisation mondiale de la Santé (OMS), 2000. OMS, Genève
- OMS, 2019. Guide OMS des Bonnes Pratiques de Fabrication (GMP). OMS, Genève
- Pacific C., 2006. Les formes pharmaceutiques
- Pharmacopée Européenne, 2023. 2.6.1 Test de stérilité. In : Pharmacopée Européenne,

11.7 éditions. Conseil de l'Europe, Strasbourg, 5p.

- Pharmacopée Européenne, 2023. 2.6.12 Contrôles microbiologiques des produits non stériles : comptage du nombre total de germes capables de se reproduire. In : Pharmacopée Européenne, 11.7 éditions. Conseil de l'Europe, Strasbourg, [nombre de pages à préciser].
- Pharmacopée Européenne, 2021. 5.1.4. Contamination microbienne des préparations non stériles. In : Pharmacopée Européenne, 10.3 éditions. Conseil de l'Europe, Strasbourg

- Pharmacopée Européenne, 2023. 2.6.13 Contrôle microbiologique des produits non stériles : recherche de microorganismes spécifiés. In : Pharmacopée Européenne, 11.7 éditions. Conseil de l'Europe, Strasbourg, 5p.
- Pharmacopée Européenne, 2023. 2.6.8. Pyrogènes. In : Pharmacopée Européenne, 11.7 éditions. Conseil de l'Europe, Strasbourg, 2p.
- Pharmacopée Européenne, 2010. Pharmacopée Européenne 7^e édition. Conseil de l'Europe, Strasbourg, 3 309 p.
- Pharmacopée Européenne, 1997. Pharmacopée Européenne 3^e édition. Conseil de l'Europe, Strasbourg
- Pharmacopée Européenne, 2004. Pharmacopée Européenne 5^e édition. Conseil de l'Europe, Strasbourg
- Pharmacopée Européenne, 2005. Pharmacopée Européenne 6^e édition. Conseil de l'Europe, Strasbourg
- Pharmacopée Européenne, 2008. Chapitre 2.6.1 Test de stérilité. *In* : Pharmacopée Européenne, 6^e édition. Conseil de l'Europe, Strasbourg, 5 p
- Pignati, F., Demeulemeester, C., Sporken, J., 2002. La qualité en pharmacie hospitalière. 1^{re} édition. Éditions de l'Université de Bruxelles, Bruxelles, 289 p.
- Potier, A., 2017. Enjeux des formulations orales liquides pédiatriques et initiatives récentes : illustration par la réalisation d'une solution de chlorhydrate de clonidine. Thèse : Pharmacie. Nancy, Université de Lorraine, 155p.
- Prouchandy, C., 2018. Les médicaments génériques et biosimilaires. Thèse : Pharmacie. Amiens, Université de Picardie Jules Verne, pp. 15-19.
- Raynaud, M., 2011. Validation du procédé de fabrication dans l'industrie pharmaceutique, appliquée aux formes solides orales. Thèse : Pharmacie. Limoges, Université de Limoges, 136 p
- Renschler, J.P., Walters, K.M., Newton, P.N., Laxminarayan, R., 2015. Estimated under-five deaths associated with poor-quality antimalarials in sub-Saharan Africa. In: American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 92(6 Suppl). American Society of Tropical Medicine and Hygiene, Northbrook, pp. 119 126.

- Riwer, R., 2017. Pharmacodynamie : cibles des médicaments., Centre Hospitalier de Carcassonne, Carcassonne, 97p

- Sidal groupe pharmaceutique public (2020, 3 décembre). Produits d'oncologie : Sidal signe un accord avec la société Indonésio- coréenne CKD OTTO Pharma. ENTV – Télévision publique algérienne, Alger. Disponible sur : ENTV.dz (consulté en juin 2025)
- Sébastien, M., Mathieu, G., Nicolas, C., 2014. Bases fondamentales en pharmacologie : Sciences du médicament. 1^{re} édition. Elsevier-Masson, Paris, 2 p.
- Simmons, P., 2010. Microbiological environmental monitoring of Pharmaceutical Clean Rooms. Calderdale & Huddersfield NHS Foundation Trust, UK.
- Stora, D., 2008. Pharmacie et surveillance infirmière. 5^e édition. Wolters Kluwer France, Paris, 372 p.
- Talbert, M., Willoquet, G., Gervais, R., 2009. Le guide pharmaco clinique. 1^{re} édition. Wolters Kluwer France, Paris, 1043 p.
- Torche, S., 2021. Pharmacologie générale. Thèse : Sciences vétérinaires. El Khroub, Institut des Sciences Vétérinaires, Université des Frères Mentouri Constantine 1
- Trehel, C., 2015. GESTION DU RISQUE DE CONTAMINATION CROISÉE EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE. Thèse : Pharmacie. Bordeaux, Université de Bordeaux, 114p.
- Toulisse, C., 1991. Thèse d'exercice. Thèse : Pharmacie. Limoges, Université de Limoges.
- U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). [Https://www.fda.gov] (consulté en juin 2025).
- Vidal. Vidal. 2023. Vidal Dictionnaire. 99e édition. Vidal, Issy-les-Moulineaux, 4320p
- Wehrlé, P., 2007. Pharmacie galénique : formulation et technologie pharmaceutique. 1^{re} édition. Maloine, Paris, 359 p.

- World Health Organization (WHO), 2007. Quality Assurance of Pharmaceuticals: A Compendium of Guidelines and Related Materials. Good Manufacturing Practices and Inspection, 2^e édition. WHO, Genève, 413 p.
- World Health Organization (WHO)., 2011. Annex 6: WHO guidelines on validation. *In*: WHO Technical Report Series, No. 961. WHO Press, Genève, pp. 163-336.
- WHO, 2020. OMS, Genève
- World Health Organization (WHO)., 2021. Regulatory systems strengthening: ensuring quality, safety and efficacy of medical products. WHO Press, Genève, 64p. Disponible sur : <https://www.who.int/activities/strengthening-regulatory-systems> (consulté en juin 2025)

