

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة أمحمد بوقرة بومرداس
Université M'hamed Bougara de Boumerdès



Faculté des Sciences
Département de Biologie

Mémoire de fin cycle en vue de l'obtention du diplôme de Master II

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Biotechnologie
Spécialité : Biotechnologie Microbienne

Thème

**Contrôle microbiologique de l'Augmentin, sachet
poudre 1g/125mg.**

Présenté par

M^{me} BADAoui Youssra
M^{me} ZIBANI Ismahane

Soutenu devant le jury :

Présidente	AKMOUSSI-TOUMI S.	MCB	UMBB
Examinatrice	SAYAH A.	MAA	UMBB
Promotrice	KHEMILI-TALBI S.	MCA	UMBB
Co-promotrice	BAIRI R.	Doc	GSK

-Promotion 2019/2020-



Remerciements

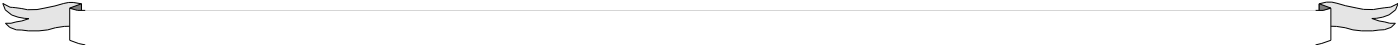
Nous remercions Dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu voir le jour sans l'aide et l'encadrement de Mme le Docteur **KHEMILI-TALBI Souad**. Nous la remercions pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience, sa rigueur et sa disponibilité durant notre préparation de ce mémoire.

Nous tenons à remercier notre Co- promotrice Mme **BAIRI Rima**, pour sa disponibilité, son assistance et sa patience pour répondre à nos nombreuses questions.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury **Dr. Akmousi-Toumi S.** et **Dr. Sayah A.** pour l'intérêt qu'elles ont porté à notre recherche en acceptant de présider et d'examiner notre travail.

Enfin, nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.





Dédicaces

A ma Mère

"Tu m'as donné la vie, la tendresse et le courage pour réussir.

*Tout ce que je peux t'offrir ne pourra exprimer l'amour et la
Reconnaissance que je te porte.*

*En témoignage, je t'offre ce modeste travail pour te
remercier pour*

*Tes sacrifices et pour l'affection dont tu m'as toujours
entourée."*

À mon Père,

*L'épaule solide, l'œil attentif compréhensif et la personne la
plus Digne de mon estime et de mon respect.*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mes sentiments, que
Dieu te*

Préserve et te procure santé et longue vie.

*Je dédie aussi ce travail à : mes frère & sœurs pour leurs
encouragements incessants. A Tous mes enseignants et tous
mes amis en souvenir des bons moments que nous avons
passés ensemble, pour leur soutien continu, leur aide
précieuse et leur amour.*

Zibani Ismahane



Dédicaces

Je tiens tout d'abord à remercier le bon « Dieu » de m'avoir aidé à réaliser ce modeste travail.

Du plus Profond de mon cœur, je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers.

À ma chère merveilleuse maman BAYA Aucune dédicace ne serait exprimer mon respect. Vous représentez pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Je dédie cet événement marquant de ma vie au mémoire de mon père qui nous a quittés voilà huit ans. J'espère qu'il soit cet humble geste comme preuve de reconnaissance de la part d'une fille qui a toujours priée pour le salut de son âme. Puisse Dieu, le tout puissant, l'avoir en sa sainte miséricorde
!

À mes chères sœurs ASMA ET SABRINA ; ET A LEUR S ENFANS NAZIM ET SID ALI.

*À mes chers frères ADEL ; REDOUANE ET LYAS.
Pour leur affection, compréhension et patience.*

A toute la famille BADAOUI et la famille GUELLUL.

BADAOUI Youssra

Liste des abréviations

Amox : Amoxicilline.

AP : Principe active.

ATB : Antibiotique.

BPF : Bonnes pratiques de fabrication.

Clav : Clavulanique.

GSK: GlaxoSmithKline.

LM: Levures et Moisissures.

OMS : Otite Moyenne Aigue.

PCS: Peptone Caséine Soja.

R2A: Reasoners 2 Agar.

RODAC: Replicate- Organism Direct Agar Contact.

TSA: Trypcase Sodja Agar.

UFC : Unité formant colonie.

VS AB: Value Stream Antibiotic.

Liste des figures

	Page
Figure 01 : Sites d'administration des médicaments.....	6
Figure 02 : Sites d'action des agents antimicrobiens.....	8
Figure 03 : Mécanisme d'action d'Augmentin sachet 1g/ 125mg.....	12
Figures 04 : Augmentin 1g/125mg.....	14
Figure 05 : Bioclav8:1 1g/125mg.....	15
Figure 06 : Le contrôle de la contamination de l'eau par filtration membranaire.....	19
Figure 07 : Boîte de pétrie mise en place dans l'aérobiocollecteur.....	23
Figure 08 : Les boîtes Rodac appliquées sur une surface à l'aide d'un applicateur automatique.....	24
Figure 09 : Schéma de prélèvements de surface a l'écouvillon.....	25

Liste des tableaux

	Page
Tableau I : Différentes familles des antibiotiques.....	9
Tableau II : Composition d'Augmentin poudre sachet 1g /125mg.....	14
Tableau III : Avantages et inconvénients de l'échantillonnage actif de l'air...	17
Tableau IV : Points et fréquence de contrôle établie pour le contrôle en routine	26
Tableau V : Résultats des contrôles microbiologiques de l'environnement (air et surface).....	32
Tableau VI : Résultats du contrôle microbiologique de l'eau purifiée.....	33
Tableau VII: Résultats du contrôle microbiologique de produit fini (Augmentin 1g : 125mg).....	34

Remerciements et dédicaces

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Sommaire

	Page
I. Introduction générale.....	1
II. Synthèse bibliographique	3
II.1 Généralités sur Médicaments	3
II.1.1 Définition d'un médicament.....	3
II.1.2 Composition d'un médicament	3
II.1.3 Origine d'un médicament	3
II.1.4 Nomenclature des médicaments	4
II.1.5 Classification des médicaments	5
II.1.6 Voies d'administration des médicaments	5
II.1.7 Devenir du médicament dans l'organisme	6
II.2 Antibiotiques	7
II.2.1 Définition des antibiotiques	7
II.2.2 Mécanisme d'action des antibiotiques	8
II.2.3 Familles d'antibiotiques	8
II.2.4 Association des antibiotiques	9
II.2.5 Résistances aux antibiotiques	9
II.3 Augmentin	10
II.3.1 Présentation du médicament Augmentin	10
II.3.2 Composition d'Augmentin	10
II.3.3 Formes pharmaceutiques d'Augmentin	11
II.3.4 Mode d'action d'Augmentin	11
II.3.5 Sensibilité et résistance des bactéries à l'antibiotique Augmentin (amoxicilline/clavulanate)	12
II.3.6 Augmentin 1g/125mg poudre sachet	14
II.4 Contrôle microbiologique d'un médicament	16
II.4.1 Contrôle de l'air	17
II.4.2 Le contrôle des surfaces	18

II.4.3 Le contrôle de l'eau	19
II.4.4 Contrôle du produit fini	19
III Matériel et méthodes	21
III.1 Objectifs du travail et contraintes expérimentales	21
III.2 Présentation de GSK-Algérie	21
III.3 Contrôles microbiologiques réalisés à GSK	21
III.3.1 Contrôle de l'aérobie-contamination	21
III.3.2 Contrôle microbiologique des surfaces	23
III.3.3 Contrôle microbiologique de l'eau	25
III.3.4 Contrôle microbiologique d'Augmentin 1g/125mg poudre sachet	28
IV. Résultats et discussion	32
IV.1 Résultats du contrôle microbiologique de l'environnement.....	32
IV.2.1 Résultats du contrôle microbiologique de l'air et surfaces	32
IV.2.2 Résultats du contrôle microbiologique de l'eau.....	33
IV.2.3 Résultats microbiologiques du produit fini (Augmentin 1g/125mg sachet poudre, numéro du lot : 007010)	33
IV.2.4 Discussion générale	34
V. Conclusion générale	35
VI. Références bibliographiques.....	36
VII. Annexe.....	41
Résumés	

Introduction générale

I. Introduction générale

L'industrie pharmaceutique est, dans le monde entier, un élément important des systèmes de santé. Elle comprend de nombreux services et entreprises, publics ou privés, qui découvrent, mettent au point, la recherche, le développement, la fabrication et la commercialisation des médicaments au service de la santé humaine et animale (Tait, 2002).

Le médicament répond d'abord aux besoins de base et à la santé, il concerne donc les préoccupations les plus intimes de l'humanité : douleur, maladie, qualité de vie, bien-être, réadaptation et mort. C'est pour cette raison, il est distingué à autres produits industriels par plusieurs particularités (Goethals and Wunderle, 2018).

L'efficacité d'un médicament ou d'un traitement dépend de sa qualité. Cependant, l'adoption des normes de qualité les plus élevées est un facteur clé du succès de toute entreprise. C'est pourquoi tout fabricant de produits pharmaceutiques doit disposer d'un ou plusieurs laboratoires de contrôle qualité et de ressources suffisantes en personnel et en matériel pour effectuer les contrôles et les essais nécessaires sur les matières premières, les intermédiaires et les produits finis (AFSPS, 2011).

Le contrôle qualité fait partie des bonnes pratiques de fabrication, c'est l'un des éléments de la gestion de la qualité, qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de manière cohérente, conformément aux normes de qualité appropriées à leur application et après autorisation de mise sur le marché, autorisation d'essai clinique ou exigences de spécification du produit.

Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent aux étapes du cycle de vie, depuis la fabrication des médicaments expérimentaux, le transfert de technologie, la fabrication commerciale jusqu'à l'arrêt du produit. Et ça pour garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments produits (ANSM, 2019).

L'objectif de notre travail est d'étudier la qualité microbiologique du médicament AUGMENTIN sachet 1g/125mg poudre fabriqué par l'industrie GSK d'Algérie, (Boudouaou, Boumerdes) pendant toute sa durée de validité. Malheureusement, face à la crise sanitaire liée à la COVID-19, aucune expérimentation n'a pu être réalisée à cause de l'interdiction d'accès aux laboratoires. Cependant, grâce à la collaboration de notre co-promotrice, nous avons pu avoir une idée bien précise sur le contrôle microbiologique de l'environnement (air, et surfaces), de l'eau et du produit fini Augmentin 1g/125mg poudre pour suspension buvable en

sachet-dose (Rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1) réalisé habituellement à GSK. Nous avons pu ainsi, décrire les méthodes utilisées et pu interpréter les résultats obtenus par le personnel de GSK.

Ce mémoire est structuré en plusieurs parties :

- ✓ Une synthèse bibliographique sur les principales informations relatives aux médicaments et aux antibiotiques, en particulier Augmentin.
- ✓ La méthodologie adaptée pour le contrôle microbiologique du produit fini réalisé à GSK.
- ✓ Les résultats obtenus et une discussion générale.
- ✓ Enfin une conclusion générale.

Synthèse bibliographique

II. Synthèse bibliographique

II.1 Généralités sur Médicaments

II.1.1 Définition d'un médicament

Un médicament est défini comme toute substance ou composition présentant un effet curatif ou préventif sur les maladies humaines ou animales, et tout produit pouvant être appliqué sur l'homme ou l'animal dans le but de confirmer le diagnostic médical ou la récupération, de corriger ou en exerçant des effets pharmacologiques, immunitaires ou métaboliques (Landry and Gies, 2014).

II.1.2 Composition d'un médicament

Un médicament est un mélange de molécules qui ont des rôles différents :

a) Principe actif (PF)

Les principes actifs sont entièrement ou partiellement responsables des effets pharmacologiques des médicaments. Ils peuvent être d'origine végétale ou animale ou synthétique (Ford, 2018).

b) Les excipients

Les excipients sont tous ingrédients présents dans un produit pharmaceutique ou utilisés dans sa fabrication, à l'exception de l'ingrédient actif. La fonction des excipients est de servir de support (support ou base) pour l'ingrédient actif, ou d'entrer dans la composition du support, contribuant ainsi à certaines caractéristiques (telles que la stabilité) du produit, Propriétés biopharmaceutiques, apparence et acceptabilité pour les patients, facile à fabriquer (Hir et *al.*, 2009).

II.1.3 Origine d'un médicament

Les substances pharmacologiquement actives peuvent être subdivisées en produits naturels et en médicaments de synthèse. Les produits naturels sont d'origine végétale ou animale, alors que les médicaments de synthèse sont obtenus par des techniques microbiologiques et chimiques (Tait, 2002).

II.1.3.1 Source naturelle

➤ Médicaments d'origine végétale

Les médicaments d'origine végétale comprennent la plante entière, certaines de ses parties ou encore les principes actifs extraits des plantes comme les essences, les résines... etc.

La *phytothérapie* (traitement par les plantes) est appréciée d'un nombreux public qui y voit une manière naturelle et écologique de se traiter (Lüllmann et *al.*, 2005 ; Touitou, 2007).

➤ **Médicaments d'origine animale**

Le règne animal fournit aussi de nombreux médicaments (Lüllmann et *al.*, 2005 ; Touitou, 2007):

- l'opothérapie (traitement par les organes d'animaux) est peu utilisée. Les produits d'origine bovine sont mêmes interdits pour éviter le risque de transmission de l'encéphalopathie spongiforme bovine ou « *maladie de la vache folle* » ;
- l'huile de foie de morue, la lanoline, les sérums thérapeutiques.

I.1.3.2 Origine synthétique

La plupart des médicaments actuellement commercialisés sont obtenus par synthèse organique dans l'industrie pharmaceutique comme la pénicilline de *Penicillium chrysogenum* (Lüllmann, et *al.*, 2005; Touitou, 2007).

1.3.3 Origines biotechnologique

Les médicaments obtenus par génie génétique sont fabriqués par des cellules vivantes pour avoir des molécules qui ont toutes les caractéristiques de leur modèle humain (Insuline, hormone de croissance, cytokines...) (Lüllmann, et *al.*, 2005 ; Touitou, 2007).

1.3.4 Origine minérale

Les minéraux $MgSO_4$, Trisilicate de magnésium ($Mg_2O_8Si_3$) et Kaolin peuvent être utilisés comme médicaments (Salam, 2014).

II.1.4 Nomenclature des médicaments

Les médicaments ont généralement quatre catégories de noms :

- ✓ **La désignation chimique** est un nom qui décrit la chimie d'un médicament.
- ✓ **Le nom officiel** ou **le nom non exclusif** est le nom choisi par les organismes officiels et utilisé par les pharmacopées.
- ✓ **Le nom de marque** est un nom choisi par l'entreprise qui fabrique ou commercialise le médicament en question.

- ✓ **Le nom générique** est la forme, la classe ou le genre dans lequel se trouve le médicament en question.

II.1.5- Classification des médicaments

Un médicament peut être classé selon (**Ford, 2018**):

- ✓ **L'effet pharmacologique** : Le type chimique du **principe actif** ou selon la façon dont il est utilisé pour traiter une affection particulière. Par exemple, les médicaments qui retardent ou détruisent les agents pathogènes sont classés comme anti-infectieux.
- ✓ Le **mode d'action** : comme les antiviraux.
- ✓ Sa **structure chimique**.

En outre, une fois qu'un médicament est approuvé, la FDA l'affecte à l'une des catégories suivantes : médicament sur ordonnance, médicament en vente libre ou substance contrôlée.

II.1.6 Voies d'administration des médicaments

La voie d'administration est choisie en fonction du début et de la durée d'action souhaités du médicament, de la nature du médicament, de toute circonstance particulière et de la biodisponibilité du médicament (Ebadi, 2007). Pour atteindre leur site d'action dans l'organisme, les médicaments doivent être administrés d'une manière ou d'une autre. Les principales voies d'administration des médicaments sont l'administration entérale, parentérale et topique, entre autres. La figure illustre les sous-catégories de ces voies ainsi que d'autres méthodes d'administration des médicaments (Clark *et al.*, 2012).

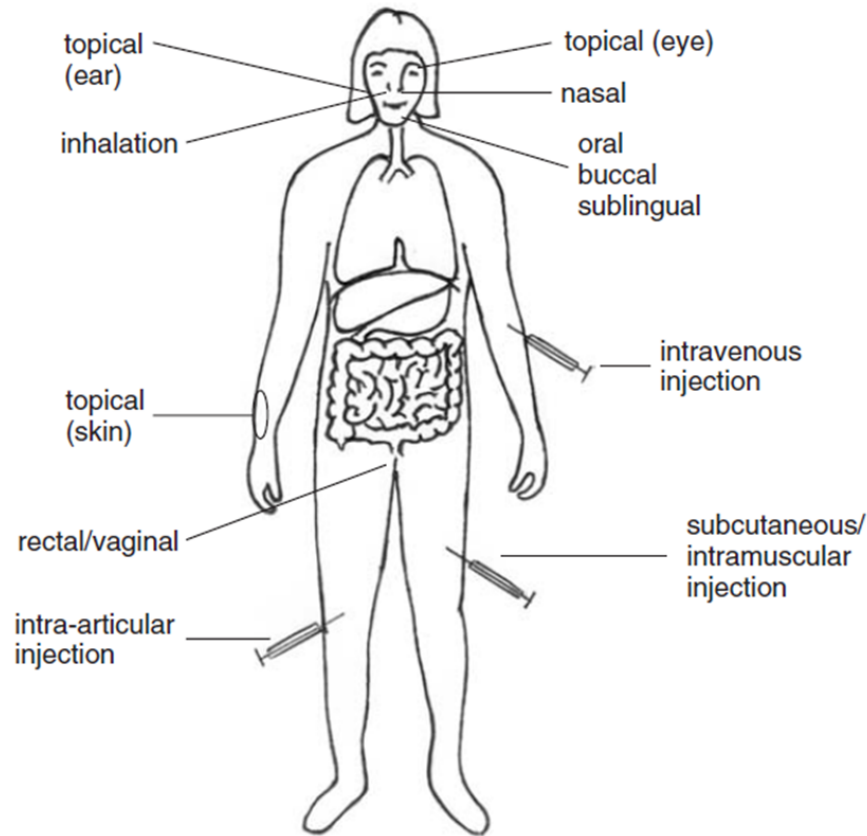


Figure 01 : Sites d'administration des médicaments (Thorpe, 2008).

II.1.7 Devenir du médicament dans l'organisme

La pharmacocinétique correspond au sort du médicament (appelé aussi principe actif) dans l'organisme. Elle a pour but de définir la dose, le rythme d'administration et la durée de traitement. Elle explique qu'il est nécessaire d'adapter les traitements dans certaines situations particulières comme l'insuffisance rénale, la grossesse, etc.

La pharmacocinétique est composée de 4 étapes qui forment l'acronyme ADME pour (Caruba and Jaccoulet, 2015):

- Absorption, appelée aussi résorption ;
- Distribution ;
- Métabolisation, appelée aussi biotransformation ;
- Élimination.

a. L'absorption

Quelle que soit la voie d'administration, un médicament doit atteindre son site d'action. Pour ce faire, le médicament devra traverser plusieurs membranes cellulaires pour atteindre le sang (sauf s'il est injecté par voie intraveineuse). Les trois moyens par lesquels les substances, y compris les médicaments, peuvent traverser les membranes cellulaires sont la simple diffusion, la diffusion facilitée et le transport actif (Thorp, 2008).

b. La distribution

La distribution des médicaments fait référence au passage du médicament du sang vers les tissus, ou des tissus vers le sang (p. ex. le tissu adipeux, musculaire et cérébral), et aux taux de médicament dans les différents tissus (Singh, 2007). La répartition d'un médicament dans ces différents compartiments dépend de nombreux facteurs (Thorp, 2008).

c. Le métabolisme

Le métabolisme (biotransformation) et l'excrétion des médicaments sont les deux processus responsables de la diminution de la concentration plasmatique des médicaments au fil du temps. Ces deux processus contribuent à l'élimination du médicament actif de l'organisme.

Le métabolisme des médicaments est la conversion des médicaments en leurs métabolites, catalysée par des enzymes. La majeure partie de la bio-transformation des médicaments a lieu dans le foie, mais les enzymes de métabolisation des médicaments se trouvent dans de nombreux autres tissus, notamment l'intestin, les reins, le cerveau, les poumons et la peau (Brenner and Stevens, 2018).

d. L'élimination

Cette étape correspond à l'élimination de l'organisme du principe actif et/ou de ses métabolites par divers émonctoires (reins, poumons, tube digestif, peau...) (Touitou, 2007). La demi-vie fait référence au temps nécessaire à l'organisme pour éliminer 50 % de la drogue. La connaissance de la demi-vie d'un médicament est importante pour planifier la fréquence d'administration (Ford, 2018).

II.2 Antibiotiques

II.2.1 Définition des antibiotiques

Le terme antibiotique (ATB), du grec *anti*, signifiant «contre» et *bios*, «vie» utilisé pour la première fois en 1889. Ce sont des substances d'origine naturelle fabriquées par des

champignons microscopiques, des bactéries et beaucoup plus rarement des végétaux, ou encore des substances de synthèse (synthétique/ semi synthétique) (Muylaert and Mainil, 2013 ; Chardon and Brugere, 2014) capables de s'opposer à la multiplication (bactériostatique) ou de détruire les bactéries (bactéricides). Ils sont utilisés contre les infections causées par des bactéries et ne fonctionnent contre aucune infection (Ann, 2019).

II.2.2 Mécanisme d'action des antibiotiques

Tous les ATB ont des caractéristiques communes (mode d'action ou mécanisme d'action) qui interfèrent avec le cycle de réplication des bactéries, par conséquent, la plupart d'entre elles sont actifs sur des bactéries en phase de multiplication.

Les ATB les plus couramment utilisés exercent leur effet par l'une des méthodes suivantes (Estée Török et al., 2017):

- ✓ Inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire.
- ✓ Perturbation des membranes cellulaires.
- ✓ Interférence avec la synthèse des protéines.
- ✓ Interférence avec la synthèse d'acide nucléique.

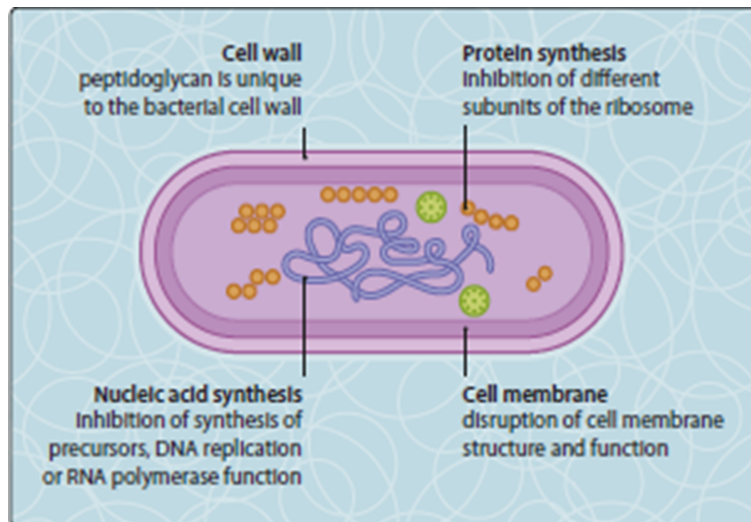


Figure 02: Sites d'action des agents antibactériens (Guyot et al., 2011).

II.2.3 Familles d'antibiotiques

Les ATB sont généralement classés en fonction de leur site et de leur mécanisme d'action et sont sous-classes en fonction de leur structure chimique. Les différentes familles sont résumés dans le tableau I (Brenner and Stevens, 2018).

Tableau I : Différentes familles des antibiotiques (Abdussalam, 2014; Tripathi, 2014)

Les familles des antibiotiques	Exemple d'antibiotique
β lactamines <ul style="list-style-type: none"> - pénicillines - carbapénèmes - monobactames - céphalosporines - inhibiteurs de β lactames 	<ul style="list-style-type: none"> - Pénicilline G - Imipenème - Aztréonam - Céfalexine - Acide clavulanique
Macrolides	- érythromycine
Chloramphénicols	- Chloromycétine
Aminoglycosides	- Streptomycine
Sulfonamides	- Sulfadiazine
Quinolones	- Norfloxacin
Tétracyclines	- Oxytétracycline

II.2.4 Association des antibiotiques

Les infections les plus courantes peuvent être traitées en monothérapie. Dans certains cas, plusieurs ATB doivent être combinés pour obtenir un meilleur traitement. Par conséquent, la combinaison d'ATB aide à retarder l'apparition de la résistance microbienne ; fournir une protection ATB en cas d'infection par des germes inconnus ; rechercher des synergies et limiter les effets indésirables ; et élargir le spectre d'action (Collège des universitaires des maladies infectieuses et tropicales, 2003).

II.2.5 Résistances aux antibiotiques

Les bactéries, comme tous les êtres vivants, changent avec le temps en réponse à la pression sélective de l'environnement. En raison de l'utilisation répandue et inappropriée des ATB, les bactéries sont constamment exposées à ces médicaments. Si de nombreuses bactéries meurent après un contact avec des ATB, certaines d'entre elles deviendront résistantes à ces médicaments (Werch, 2018). Ce phénomène de résistance aux médicaments est causé par divers facteurs, tels qu'une mauvaise utilisation des ATB au cours des traitements, son

apparence est également attribuée à l'hospitalisation prolongée, la longue durée des séjours et durée des séjours et les comorbidités, au non-respect des habitudes d'hygiène et au transfert des patients entre les hôpitaux (Bouyahya et *al.*, 2017):

➤ **Origine de la résistance :**

La résistance bactérienne aux ATB aurait deux origines essentielles, naturelles et acquises. La première est programmée au niveau du pool génomique alors que la seconde est développée en fonction des conditions métaboliques (Bouyahya et *al.*, 2017) :

- **La résistance naturelle (ou intrinsèque) :** est un caractère d'espèce qui touche toutes les bactéries de l'espèce considérée. Elle est stable, transmise à la descendance (elle a pour support génétique le chromosome bactérien) mais elle n'est pas ou peu transmissible sur un mode horizontal (d'une bactérie à l'autre au sein d'une même espèce ou entre espèces différentes) (Lozniewsk et *al.*, 2010).
- **La résistance acquise :** les bactéries peuvent développer une résistance à un antibiotique auparavant sensible en raison d'altérations génétiques. Cette résistance est souvent instable, mais elle se propage largement dans le règne bactérien. Ces changements peuvent être de deux types : mutation spontanée ou acquisition de gènes par un autre microorganisme (Carle, 2009)

II.3 Augmentin

II.3.1 Présentation du médicament Augmentin

L'Augmentin [amoxicilline (Amox) /acide clavulanique (Clav)] est la meilleure illustration du succès commercial que l'on peut obtenir en développant une combinaison d'un antibiotique β -lactame avec un inhibiteur de la β -lactamase de classe A (Hubschwerlen, 2017).

II.3.2 Composition d'Augmentin

a. Amoxicilline

C'est un ATB appartenant au groupe des bêta-lactamines caractérisées par la présence d'un cycle bêta-lactame. Les bêta-lactamines comprennent cinq classes structurales (Yasukawa et *al.*, 2008) :

- les pénicillines (ex. : Ampicilline/Amoxicilline/Oxacilline) ;
- les céphalosporines (ex. Céphalexine/Céfaclor) ;
- les carbapénèmes (ex. Imipénème/Méropénème) ;

- les carbacéphèmes (ex. Loracarbef) ;
- les monobactames (ex. Aztréonam).

L'amoxicilline est une pénicilline semi-synthétique de la famille des aminopénicillines ou pénicilline A. (Yasukawa et *al.*, 2008; ANSM, 2017). Selon le type de spécialité pharmaceutique, l'Amox est présente sous deux formes :

- Amox sodique stérile pour les spécialités injectables (IM/IV) ;
- Amox trihydratée pour les spécialités orales (ANSM, 2017)

b. Acide clavulanique :

Est un inhibiteur du suicide irréversible des β -lactamase. Il n'a qu'une très faible activité antibactérienne qui lui est propre (Bruyère et *al.*, 2016). De ce fait, son utilisation en association avec d'autres β lactamines montre souvent une synergie exceptionnelle pour vaincre la résistance aux bactéries sécrétant de la β -lactamase (Labia and Peduzzi, 1978).

II.3.3 Formes pharmaceutiques d'Augmentin

Plusieurs formes pharmaceutiques d'Augmentin sont disponibles (Bruyère et *al.*, 2016):

- Augmentin 100 mg/12,50 mg par ml enfant, poudre pour suspension buvable en flacon FL/60 ml
- Augmentin 100 mg/12,50 mg par ml nourrisson, poudre pour suspension buvable en flacon FL/30 ml
- Augmentin 500 mg/62,5 mg adulte, comprimé pelliculé
- Augmentin 1 g/125 mg adulte, poudre pour suspension buvable en sachet-dose.
- Augmentin 1 g/200 mg adulte, poudre et solvant pour solution injectable (intraveineuse : IV).
- Augmentin 500 mg/50 mg nourrisson et enfant, poudre pour solution injectable (IV)
- Augmentin 2 g/200 mg adulte, poudre pour solution injectable (IV).

II.3.4 Mode d'action d'Augmentin

Augmentin est un ATB bactéricide, avec son premier principe actif l'amoxicilline qui intervient par inhibition de la trans-peptidation, étape nécessaire à l'élaboration du peptidoglycane, polymère majeur de la paroi des bactéries. Le deuxième principe actif qui est l'acide clavulanique protège l'amoxicilline de la dégradation et élargit son spectre

antibactérien à de nombreuses bactéries normalement résistantes aux pénicillines et aux céphalosporines (figure 03). Grâce à l'association d'amoxicilline et d'acide clavulanique, de nombreux germes qui seraient résistants à l'Amoxicilline par synthèse des β -lactamases deviennent sensibles (GlaxoSmithKline, 2013).



Figure 03 : Mécanisme d'action d'Augmentin sachet 1g/ 125mg (GSK 2014).

II.3.5 Sensibilité et résistance des bactéries à l'antibiotique Augmentin (amoxicilline/clavulanate)

L'amoxicilline / clavulanate a été initialement développé sur la base de la demande d'un antibiotique oral à large spectre pour les agents pathogènes qui produisent la β -lactamase. L'amoxicilline / clavulanate conserve la bonne activité de l'amoxicilline contre les souches β -lactamases négatives et rétablit son effet sur les souches productrices de β -lactamases (telles que *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, et *S. pneumoniae*).

La première étude de White et *al.* (2004) a démontré l'efficacité de l'amoxicilline / clavulanate dans les infections causées par des agents pathogènes qui produisent de la β -lactamase dans les voies urinaires et respiratoires. Ses données indiquent que les taux d'efficacité clinique de l'amoxicilline/clavulanate dans les infections respiratoires et les otites moyennes aiguës (OMS) restent au niveau d'environ 90%. La sensibilité de *H. influenzae* aux préparations d'amoxicilline/clavulanate était > 99%. Pour *M. catarrhalis*, bien que 94% des isolats étaient des producteurs de β -lactamases en 2001, la sensibilité de cet organisme à l'amoxicilline/clavulanate conventionnelle était de 100% des isolats sensibles aux formulations à forte dose. La sensibilité globale de *S. pneumoniae* à l'amoxicilline/clavulanate dans les formulations à dose élevée était de 98,1%.

L'efficacité bactériologique de divers antibiotiques utilisés pour contrôler *H. influenzae*, *S. pneumoniae* et *M. catarrhalis* dans les infections respiratoires varie. Les études de White et al. (2004) prouvent que l'amoxicilline/acide clavulanique sont plus efficaces pour réduire le nombre de bactéries que l'amoxicilline et l'érythromycine, la clarithromycine, ou l'azithromycine. L'amoxicilline/clavulanate est donc un médicament précieux dans le traitement des infections respiratoires. Ces résultats illustrent le rôle efficace maintenu du clavulanate dans la protection de l'amoxicilline de la production de β -lactamase chez *H. influenzae*, *M. catarrhalis* et *S. pneumoniae*.

L'étude de **Kot (2019)** a montré que l'infection des voies urinaires (IVU) généralement causée par *Escherichia coli* pathogène des voies urinaires (UPEC), amoxicilline-acide clavulanique est recommandée comme traitement de première intention pour la pyélonéphrite légère et modérée ou infection compliquée des voies urinaires, ou comme traitement empirique alternatif pour une cystite simple. Le traitement des infections des voies urinaires est compliqué en raison de l'augmentation du nombre de souches résistantes aux antibiotiques. L'émergence de l'antibio-résistance est une menace majeure pour la santé publique en raison de l'usage excessif des ATB.

Selon les résultats de Abduzaimovic et al. (2016), les souches d'*E. coli* ont montré la sensibilité antimicrobienne la plus élevée à l'amikacine (94,94%) et à la ceftazidime (93,67%). La sensibilité d'*E. coli* à la céfuroxime était de 89,87%, la ciprofloxacine 89,24%, la gentamicine 89,24%, la céfalexine 87,97%, la nitrofurantoïne 87,97%, l'amoxicilline/clavulanate 74,68%, le triméthoprim/ sulfaméthoxazole 61,39%, indiquant une sensibilité significative d'*E. coli* à tous les antibiotiques testés. Les souches les plus résistantes d'*E. coli* aux antibiotiques dans cette étude ont montré la présence de triméthoprim/sulfaméthoxazole (38,61%) et l'amoxicilline/clavulanate (19,62%). La résistance d'*E. coli* à la ciprofloxacine était de 9,49%, la gentamicine 8,86%, la céphalexine 8,23%, la nitrofurantoïne 8,23%, le céfuroxime 7,52%, la ceftazidime 7,52% et l'amikacine 4,43%.

Hum et al. (2019) ont montré qu'une utilisation inappropriée d'AMC provoque des effets indéniables, tels que la diarrhée chez les patients atteints d'otite moyenne aiguë. L'incidence de la diarrhée était plus faible (2,2%) chez les enfants recevant l'azithromycine et plus élevée chez les enfants recevant de fortes doses d'amoxicilline/clavulanate (18,9%). L'incidence des

éruptions cutanées généralisées associées à l'utilisation d'antibiotiques utilisés pour traiter l'OMA est faible (1,4%) chez les enfants recevant de l'azithromycine et plus élevée (6,5%) chez les enfants recevant de l'amoxicilline à forte dose.

D'autre part, Hui et *al.* (2017) ont illustré que l'amoxicilline/clavulanate est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue à la pénicilline ou ayant un dysfonctionnement hépatique. En outre, l'amoxicilline/clavulanate a un profil de sécurité bien connu et bien établi, et est largement utilisé dans le cadre d'études cliniques sur plus de 819 millions de patients dans le monde.

II.3.6 Augmentin 1g/125mg poudre sachet

II.3.6.1 Composition (propre à Augmentin 1g/125mg poudre sachet)

La composition d'Augmentin 1g/125mg poudre sachet est présentée dans le tableau II.

Tableau II : Composition d'Augmentin 1g/125mg poudre sachet (Notice)

Amoxicilline sous forme trihydraté	1000 mg
Acide clavulanique (sous forme clavulanate de potassium)	125 mg
Excipients à effet notoire : aspartam (E951) : source de phénylalanine, maltodextrine (glucose).	

II.3.6.2 Caractéristiques commerciales et le générique d'Augmentin 1g/125mg

➤ **Caractéristiques commerciales**

Nom Commercial : AUGMENTIN ADULTE

Code DCI : 13G269

Forme : PDRE. SUSP. BUV.

Dosage : 1G/125MG/SACHET

Type : Princeps

Liste : Liste I

Pays : ALGERIE

Commercialisation : oui

Remboursable : oui



Figure 04 : Augmentin 1g/125mg (Pharm'net).

Tarif de référence : 785 DA

PPA (indicatif) : N/A

Nom Enregistrement : 305/ 13 G 269 /04/1

➤ **Le générique d'Augmentin 1g/125mg**

BIOCLAV 8:1 1G/125MG/SACHET PDRE P. SUSP. BUV. EN SACHET-DOSE B/14

Nom Commercial: BIOCLAV 8:1

Code DCI: 13G269

Forme: PDRE. SOL. BUV.

Dosage: 1G/125MG/SACHET

Conditionnement : B/14

Type : Générique

Liste : Liste I

Pays : ALGERIE

Commercialisation : oui

Remboursable : oui (Pharma Net).



Figure 05 : Bioclav 8 :1
1g/125mg oui (Pharma
Net-dz).

II.3.6.3 Indications thérapeutiques d'Augmentin 1g/125mg poudre sachet

Le médicament Augmentin 1g/125mg poudre sachet est indiqué pour le traitement des infections suivantes chez les adultes et les enfants (White et *al.*, 2004):

- ✓ Sinusite bactérienne aiguë (diagnostiquée de façon appropriée),
- ✓ Otite moyenne aiguë,
- ✓ Exacerbation de bronchite chronique (diagnostiquée de façon appropriée),
- ✓ Pneumonie aiguë communautaire,
- ✓ Cystite,
- ✓ Pyélonéphrite,
- ✓ Infections de la peau et des tissus mous, en particulier cellulite, morsures animales, abcès dentaire sévère avec propagation de cellulite,
- ✓ Infections des os et des articulations, en particulier ostéomyélite.

II.3.6.4 Contre-indications d'Augmentin 1g/125mg poudre sachet

Ne jamais prendre AUGMENTIN 1 g/125 mg ADULTES, poudre pour suspension buvable en sachet-dose (Notice):

- ✓ Si vous êtes allergique (hypersensible) à l'amoxicilline, à l'acide clavulanique, à la pénicilline ou à l'un des autres composants contenus dans AUGMENTIN.
- ✓ Si vous avez déjà présenté une réaction allergique grave (d'hypersensibilité) à un autre antibiotique. Ceci peut inclure une éruption cutanée ou un gonflement du visage ou du cou.
- ✓ Si vous avez déjà eu des problèmes au foie ou développé un ictère (jaunissement de la peau) lors de la prise d'un antibiotique.

II.3.6.6 Effets indésirables

Quelques effets indésirables peuvent être observés, tels des troubles digestives (nausées, vomissement, diarrhées, des selles molles, infection due à certains champignons microscopiques (candidose), des manifestations allergiques (urticaire éosinophilie, gêne respiratoire), ou des troubles cutanés (éruptions cutanées maculopapuleuses, éruption cutanée avec fièvre et douleurs articulaire) (Buxeraud, 2005).

II.4 Contrôle microbiologique d'un médicament

La fabrication de produits pharmaceutiques nécessite des contrôles très sévères pour garantir leur qualité microbienne et leur composition. Ces tests de contrôle microbiologique (CM) sont réalisés tout au long de la chaîne de production, de la matière première au produit fini (PF) et permettent par exemple de vérifier :

- la stérilité : aucun micro-organisme ne doit être présent ;
- l'absence de bactéries pathogènes, comme *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, ou *Salmonella enterica* ;
- la non-prolifération d'une bactérie commensale (normalement présente chez l'Homme et banale en faible concentration) au-delà d'un certain seuil.

L'environnement de production (air, eau et surfaces) est également contrôlé régulièrement selon le niveau d'exigence de production. Il existe 4 classes d'air dont la plus propre est dédiée aux produits stériles (classe A). Dans cet environnement, les opérateurs sont également soumis à une stricte réglementation. Les réglementations imposent que certains produits, soient stériles lors de leur commercialisation. Cette garantie de stérilité est apportée par des tests sur les matières premières, les produits en cours de fabrication, l'environnement de production et les produits finis. La rigueur de ces contrôles est un gage de qualité : elle garantit la sécurité du consommateur (Tordjman-Valency, 2016).

II.4.1 Contrôle de l'air

Il s'agit d'un système de surveillance microbienne sur tout lieu de travail fermé à risque biologique. Une partie fondamentale de ce système est la surveillance microbienne de l'air, pour laquelle l'indice de la contamination microbienne de l'air (IMA) a été établi (Pasquarella et al., 2000).

Dans la configuration d'une chambre à flux, deux prélèvements d'air sont proposés : un hors flux et un à la sortie du flux. La réalisation des prélèvements d'air doit se faire à l'aide de biocollecteurs qui ont prouvé leur efficacité. Le dispositif passif de prélèvement par sédimentation sur boîte de Pétri est obsolète (Gangneux et al., 2006).

II.4.1.1 Les techniques de prélèvements

Méthode par aspiration (Échantillonnage actif de l'air)

Le contrôle biologique de l'air des salles propres se fait par la méthode de prélèvement par impaction dont le principe peut être décrit comme suit : les micro-organismes sont projetés sur un milieu gélosé grâce à un système d'aspiration entraîné par un moteur électrique.

Plusieurs catégories de bio-impacteurs sont disponibles. Leur efficacité peut varier d'un modèle à un autre (tableau III). En général, il est recommandé d'utiliser un bio-collecteur avec un débit d'aspiration de 100 l/min au travers d'une grille perforée avant de toucher la surface du milieu de culture. La vitesse d'impaction doit être limitée à 20 m/s selon la norme ISO 14.698 (Ortu, 2005).

Tableau III : Avantages et inconvénients de l'échantillonnage actif de l'air (Pasquarella, 2000)

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> ✓ La plupart des directives officielles font référence à l'UFC/m³ ✓ Le prélèvement d'échantillons est rapide. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Dispositif difficile à stériliser, ✓ Coûteux, ✓ Bruyant, ✓ Altération de la viabilité des MO si temps de prélèvements trop long.

Méthode par sédimentation (prélèvement passif de l'air)

La sédimentation consiste à recueillir les microorganismes sur une gélose ouverte pendant un temps donné; elle correspond à un prélèvement passif ne permettant pas de récupérer la totalité des particules viables (vitesse de sédimentation fonction de leurs taille et poids), ni de ramener le résultat à un volume défini. Cette méthode évalue le risque de biocontamination par voie aérienne d'une surface pendant un temps d'exposition donné (unité formant colonie [UFC]/unité de surface/unité de temps). Elle est préconisée pour les contrôles dans les enceintes de stockage des endoscopes thermosensibles et les isolateurs pour lesquels les aérobiocollecteurs ne sont pas utilisables (Gallou and Lepelletier, 2017).

II.4.2 Le contrôle des surfaces

Les surfaces de travail, en particulier dans l'industrie, restent une source majeure de contamination. Elles peuvent eux-mêmes être contaminées par l'air, le personnel, l'eau et les produits (Zuliani, 2005). Outre la qualité du nettoyage biologique, la contamination de surface dépend également de nombreux facteurs liés aux microorganismes: sa viabilité sur un support inerte (qui varie en fonction de la matière, de la température et de la dessiccation), son adhérence sur la surface, sa capacité à produire du biofilm et sa résistance aux conditions défavorables (sporulation) (Barbut and Neyme, 2006).

Des méthodes conventionnelles telles que des plaques de contact, des sacs en éponge, des écouvillons sont utilisées pour la surveillance microbiologique de la surface. Parmi les techniques microbiologiques, les plaques de contact stériles (RODAC – *Replicate Organism Direct Agar Contact*) sont souvent utilisées en tant que technique distincte ou en combinaison avec d'autres.

Cette méthode semble être plus sensible pour détecter les bactéries à Gram positif que les bactéries à Gram négatif sur les surfaces de l'environnement hospitalier, mais elle ne peut pas être utilisée pour les surfaces inégales ou les zones difficiles, par ex. poignées de porte, surfaces courbes et surfaces rugueuses. La technique de la plaque de contact est utilisée pour surveiller les surfaces des «salles blanches» du secteur pharmaceutique, des salles sanitaires et des environnements domestiques, et pour l'évaluation de la contamination microbiologique des livres anciens et des manuscrits. Cette technique a été utilisée, également pour l'évaluation de la stérilité du système de protection individuelle (Caradonna et al., 2017).

II.4.3 Le contrôle de l'eau

L'eau purifiée est la plus couramment utilisée dans l'industrie pharmaceutique. Elle est utilisée comme excipient dans le processus de synthèse d'AP ou produit fini pour reconstituer des médicaments, ou comme composant majeur pour le nettoyage des réservoirs, des équipements ou des emballages primaires. Différentes qualités d'eau sont nécessaires en fonction de l'utilisation prévue de l'eau. L'eau a des propriétés physico-chimiques et microbiologiques différentes. Les pharmacopées décrivent les caractéristiques requises pour chaque eau «monographique» et les méthodes d'analyse pour accepter leur conformité en termes de pureté et de méthode dont elle est produite (Pignatti et al., 2002).

II.4.3.1 Les techniques de prélèvements

✚ La filtration sur une membrane

La filtration sur membrane est une technique de comptage appropriée pour dénombrer des concentrations extrêmement faibles de bactéries dans l'eau. Afin de pouvoir compter ces bactéries, il est nécessaire de faire passer un volume défini de l'échantillon à travers une membrane filtrante de porosité moyenne $0,45 \mu\text{m}$ ou $0,22 \mu\text{m}$, dans laquelle les MO désirés sont retenus (Haichour, 2019).

Le filtre est alors posé sur la surface d'un milieu gélosé TGEA ou R2A, pendant 7 jours à $20-22 \text{ }^\circ\text{C}$. Après incubation, les colonies formées à la surface du filtre sont comptées (figure 06) (Letournel and Montecot, 2018).



Figure 06 : Le contrôle de la contamination de l'eau par la filtration membranaire (Meex, 2018).

II.4.4 Contrôle du produit fini

La contamination microbienne des produits pharmaceutiques est un problème éternel pour les chercheurs ainsi que pour les fabricants de produits pharmaceutiques du monde entier. Il peut

entraîner la détérioration de la formule en décomposant les ingrédients actifs et les excipients, affectant la puissance, la stabilité et l'efficacité du médicament (Zeitoun et *al.*, 2015).

Tout médicament expérimental fait l'objet d'un contrôle de qualité (CQ) réglementaire avant la libération du lot (Tall et *al.*, 2015). L'industrie réalise des tests microbiologiques tout au long de processus de fabrication sur le produit afin de maîtriser au mieux la bio-contamination et d'obtenir un résultat acceptable sur le produit fini. Pour cela, le procédé de fabrication est étudié en détail, les étapes dites (critiques) sont sélectionnées afin de réaliser des analyses microbiologiques Sur le produit intermédiaire. Des spécifications en interne sont alors établies : la contamination résiduelle obtenue sur le produit intermédiaire doit être inférieure à la limite préalablement fixée (Hir et *al.*, 2009).

Matériel et Méthodes

III Matériel et méthodes

III.1 Objectifs du travail et contraintes expérimentales

L'objectif de notre travail de fin de cycle est l'étude du contrôle microbiologique du produit fini Augmentin 1g/125mg poudre sachet au sein du laboratoire pharmaceutique GSK-Algérie (*Boudouaou*, wilaya de *Boumerdès*). Malheureusement, à cause de la crise sanitaire liée à la COVID-19, l'accès au laboratoire était interdit. Face à cette situation, aucune expérimentation n'a pu être réalisée. Toutefois, dans la suite de ce mémoire, nous décrirons les étapes suivies par le personnel du laboratoire pharmaceutique GSK-Algérie pour l'analyse du contrôle microbiologique de l'air, des surfaces, de l'eau et du produit fini Augmentin 1g/125mg poudre sachet.

III.2 Présentation de GSK-Algérie

GlaxoSmithKline (GSK) a été créée en 2001 après la fusion de *Glaxo Wellcome* et *SmithKline Beecham*. Leur siège social est au Royaume-Uni, avec une large couverture géographique dans 115 pays à travers le monde, les principaux centres de recherche sont au Royaume-Uni, aux États-Unis, en Espagne, en Belgique et en Chine, avec 87 sites de production au niveau mondial et plus de 99000 employés en dans le monde entier (Gilbert, 2006).

GlaxoSmithKline a trois principaux domaines d'activité :

- ✓ Produits pharmaceutiques (médicament).
- ✓ Vaccins.
- ✓ Santé des consommateurs.

Le Groupe GSK Algérie est l'un des 5 plus grands laboratoires pharmaceutiques d'Algérie. Il est situé dans la zone industrielle de Boudouaou (wilaya de Boumerdes). Ce groupe a été mis en service le 4 mai 2005 pour assurer la production des antibiotiques, en l'occurrence Augmentin et Clamoxyl (Salami, 2005 ; Makedhi, 2005).

III.3 Contrôles microbiologiques réalisés à GSK

III.3.1 Contrôle de l'aérobie-contamination

Le but de ce mode opératoire est de décrire les modalités du contrôle périodique de la qualité microbiologique de l'air dans les zones à atmosphère contrôlée afin de prévenir la contamination bactérienne et fongique dans les locaux de production pouvant altérer la qualité du produit.

III.3.1.1 Produits et matériels

- Bio collecteur type Mas -100.
- Étuve à (20-25°C) et à (30-35°C)
- Agitateurs magnétique chauffant.
- Autoclaves.
- Bain marie.
- Compteur de colonies
- Boite de Pétri 90 mm.
- Alcool 70%.
- Trypcase soja agar (TSA)
- Pénicillinase a 3500UI
- Sulfite de Na à 20% (m/v)

III.3.1.2 Prélèvement par un biocollecteur

Selon le planning des contrôles de l'aérobio-contamination établie, l'analyste microbiologiste doit faire ce qui suit (GSK, 2020):

- 1) Préparer les milieux de culture contenant de Gélose TSA avec ajout d'inhibiteur pour la valeur Stream antibiotique comme suit : Pour 01 litre de gélose en surfusion, rajouter 10 ml de solution stérile de pénicillinases à 3500UI et 10 ml de solution stérile de sulfite de Na à 20% (m/v) ;
- 2) Préparer les boites de pétri nécessaires au prélèvement. Les boites doivent être bien remplies (2/3 de la quantité de la boite) afin d'éviter le dessèchement de la gélose ;
- 3) Placer le Mas –100 sur un support stable à environs 1m du sol ;
- 4) Ouvrir le couvercle perforé (avec le couvercle à poussière en place) en tournant vers la droite ;
- 5) Placer une boite de Pétri de 90 mm fermée, contenant le milieu nutritif (TSA) (figure 07);
- 6) Retirer le couvercle de la boite de Pétri ;
- 7) Fermer le couvercle perforé du Mas –100 ;
- 8) Positionner la tête d'échantillonnage selon le sens du flux ;
- 9) Programmer le Mas –100 selon les instructions ;
- 10) Retirer le couvercle à poussière et commencer par la prise d'échantillon dans le menu

« Start », en appuyant sur la touche « yes » ; Après la prise d'échantillon, le voyant rouge s'allume et le volume collecté est affiché ; Ouvrir la tête d'échantillonnage et retirer la boîte de Pétri avec son couvercle.

11) Incubation des boîtes : 48 heures d'incubation à 30°- 35°C (prolifération des bactéries), suivi de 72 heures d'incubation à 20°- 25°C soit un total de 05 jours d'incubation (prolifération levures et moisissure LM) ;

12) Dénombrement.

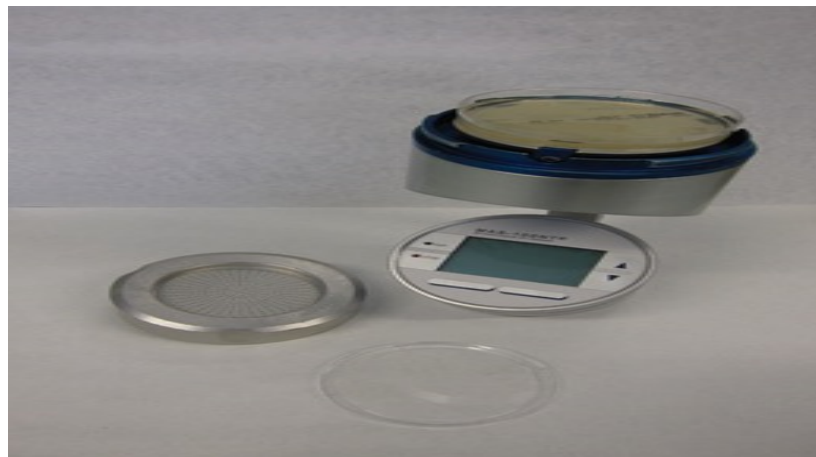


Figure 07 : Boîte de Pétri mise en place dans l'aérobicollecteur (Gallou and Lepelletier, 2017).

III.3.2 Contrôle microbiologique des surfaces

Définit les techniques du contrôle périodique de la qualité microbiologique des surfaces, dans le but d'évaluer l'efficacité du nettoyage et de la désinfection.

III.3.2.1 Produits et matériels

- Applicateur type Rodacweight,
- Boîtes de Pétri 55 mm type Rodac,
- Boîtes de Pétri 55 mm simples,
- Écouvillons stériles,
- Alcool 70°,
- Papier Joseph (pour essuyer la surface échantillonnée),
- Étuve à (30-35°C) et (20-25°C),
- Autoclaves,
- Agitateur magnétique chauffant,
- Solution tampon au chlorure de sodium à pH=7.

III.3.2.2 Les milieux de cultures utilisés

- Caso-agar additionnée de polysorbate 80 et de lécithine,
- Sabouraud glucose gélosé.

III.3.2.3 Localisation des points de prélèvement des surfaces

Les points de prélèvements sont choisis pour être représentatif du risque sur le produit : on choisira les prélèvements des sols et des murs aux endroits les plus actifs, et les plus proches des zones d'activité.

III.3.2.4 Réalisation du prélèvement

a) Par RODAC WEIGHT

Appliquer à l'aide d'une boîte de Pétri type RODAC sur une surface de contact de 25 cm² à l'aide d'applicateur RodacWeight permettant de standardiser le prélèvement (force d'appui de 25 g/cm² pendant 10 secondes) (figure 08). Il est nécessaire de nettoyer la surface échantillonnée avec de l'alcool 70° afin d'éliminer tout résidu de gélose (GSK, 2018).

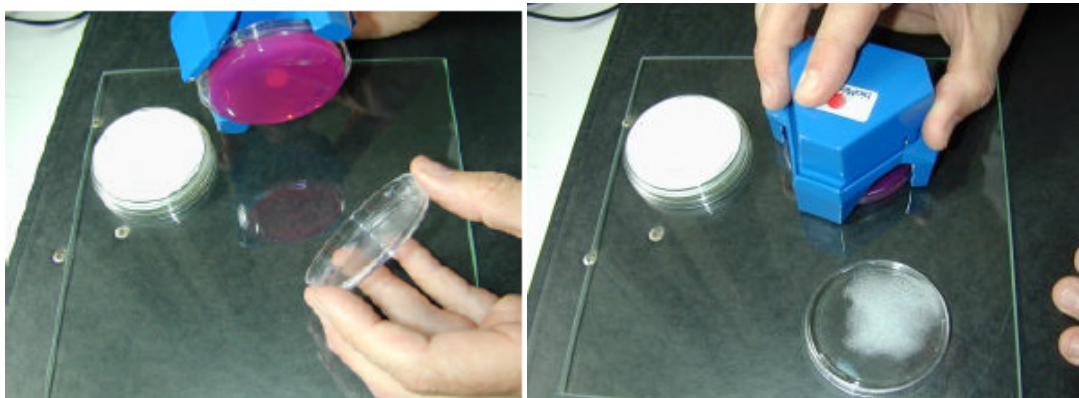


Figure 08 : Les boîtes RODAC appliquées sur une surface à l'aide d'un applicateur automatique (Nolard et *al.*, 2004).

b) Par pression

Appliquer manuellement la boîte de type Rodac contenant de la gélose sur la surface à examiner pendant 10 secondes, tout en s'assurant que la totalité de la gélose soit en contact avec la surface (GSK, 2018).

c) Par écouvillonnage

- Humidifier les écouvillons à l'aide de solution tampon peptonée au chlorure de sodium (stérile) ;
- Passer l'écouvillon en stries parallèles rapprochées, en faisant tourner légèrement l'écouvillon et répéter l'opération par des stries perpendiculaires aux premières (figure 09);
- Nettoyer la surface échantillonnée avec de l'alcool 70° afin d'éliminer tout résidu de solution tampon ;
- Cette méthode est utilisée dans le cas où la surface à échantillonner n'est pas plate, ou difficilement accessible (GSK, 2018).

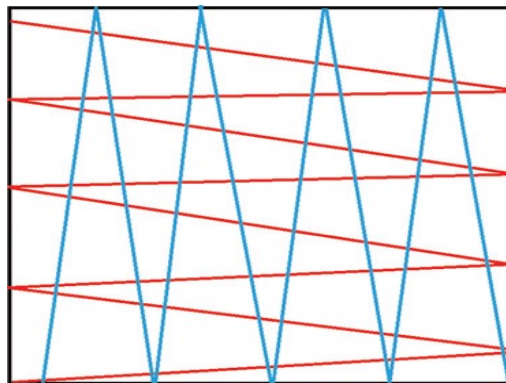


Figure 09 : Schéma de prélèvement de surface à l'écouvillon (Gallou and Lepelletier, 2017).

III.3.3 Contrôle microbiologique de l'eau

Ce mode opératoire décrit la méthode de contrôle bactériologique de l'eau purifiée, de l'eau osmosée et de l'eau potable au niveau des sites des prélèvements (tableau IV).

Tableau IV : Points et Fréquence de contrôles établis pour le contrôle en routine (GSK, 2019)

Points et emplacements	Fréquence de contrôle	
Eau potable en amont de la station de l'eau purifiée	P1	2 fois /mois
	P2	Hebdomadaire
Laverie	P10 D	2 fois /mois
Eau de ville	P11	Mensuel
	P12	Mensuel
Eau purifiée a la cuve de stockage	P6	Hebdomadaire
Eau purifiée aux points d'utilisation	P7 G	2 fois /mois
	P7 D	2 fois /mois
	P8	2 fois /mois
Eau potable entrée de la bâche	P13	A la demande
Eau potable mélangeur	P14	

III.3.3.1. Matériels et milieux de cultures utilisés

- PSM (Poste de sécurité microbiologique).
- Étuves à 30-35°C et à 42-44°C.
- Compteur de colonies.
- Balance analytique.
- Agitateur magnétique chauffant.
- Barre magnétique.
- Autoclave.
- Unité de filtration (rampe + pompe à vide).
- Pinces stériles.
- Membranes filtrantes stériles de 0,22 µm de porosité.

- Boîtes de pétri de 55 mm de diamètre.
- Pipettes stériles graduées.
- Flacons en verre autoclavable ambré stérile de 1000 ml.
- Flacons en verre autoclavable ambré stérile de 500 ml.
- Alcool 70°.
- Papier essuie-tout.
- Pipeteur manuel.
- Gants stériles.
- Désinfectant pour surface de travail.
- Milieu gélosé reasoners 2 agar (R2A)
- Agar lactosé au TCC et au Tergitol-7.
- Agar Cétrimide.
- Agar sélectif (base) pour l'isolement des Entérocoques sur membrane filtrante selon Slanetz et Bartley.

III.3.3.2. Recherche de la flore totale (Micro-organismes viables totaux)

- Filtrer 100ml d'échantillon sur une membrane.
- Déposer la membrane sur une boîte de pétrie 55mm contenant le gélosé R2A.
- Incuber dans l'étuve à 30-35°C pendant 5 jours.
- Compter le nombre de colonies sur la surface de la membrane.
- Dénombrer le nombre de colonies obtenu et diviser par 100 pour avoir le nombre d'unités Formant colonie par ml (GSK, 2019).

III.3.3.3. Recherches des germes spécifiés

La recherche des germes spécifiés s'applique sur l'eau osmosée et l'eau potable.

➤ Recherche des Entérobactéries

- Utiliser 2 membranes ;
- Filtrer 100ml d'échantillon sur chaque membrane ;
- Déposer chaque membrane sur une boîte de pétrie 55mm contenant la gélose Tergitol with TTC ;
- Incuber une boîte à 30-35°C pendant 48H pour les Entérobactéries, et une boîte à 42-44°C pendant 48H pour les coliformes fécaux (E. Coli) ;
- Dénombrement

➤ **Recherche de *Pseudomonas aeruginosa*:**

- Filtrer 100ml d'échantillon sur une membrane,
- Déposer la membrane sur une boîte de pétrie 55mm contenant la gélose Cétrimide,
- Incuber la boîte à 30-35°C pendant 24 à 48H.
- Dénombrement (GSK, 2019).

III.3.3.4. Recherche des streptocoques fécaux

- Filtrer 100ml d'échantillon sur une membrane ;
- Déposer la membrane sur une boîte de pétrie 55mm contenant la gélose SlanetzBartley ;
- Incuber la boîte à 30-35°C pendant 24 à 48H ;
- Dénombrement (GSK, 2019).

III.3.4 Contrôle microbiologique d'Augmentin 1g/125mg poudre sachet

III.3.4.1. Préparation d'échantillon

Réaliser une dilution décimale à 1/10 (solution A) de produit Augmentin dans un tampon Peptone Caséine Soja (PCS), par la suite 10ml de pénicillinase (3500 UI), et de sulfite de sodium 20% sont ajoutés.

III.3.4.2. Les milieux de cultures et réactifs utilisées

- Gélosé bile-violet rouge (VRBG).
- Rappaport-Vassiliadis (RVS).
- Sabouraud d'extrosé-gélosé.
- Milieu Mossel.
- Gélosé aux peptones de caséines de soja (TSA).
- Gélose xylose-lysine-désoxycholate (XLD),
- MacConkey.
- Milieu gélosé mannitol-sel.
- Sulfite de sodium à 20%,
- Pénicillinase 10 ml (2000000 UL).

III.3.4.3. Recherche et dénombrement des germes viables aérobies totaux, levures et moisissures

+ Principe

Le dénombrement microbien s'effectue par la méthode de dénombrement sur plaque (par ensemencement en profondeur).

+ Matériels

- Pipette doseuses Ependorff
- Pipette de 1 ml stérile et une de 10 ml stérile
- Oses calibrée de 10 u 1 stérile
- Gants latex stériles
- Boîte de pétri de 90 mm stérile
- Mortiers stériles à l'autoclave à 122°C pendant 20 min (uniquement pour les comprimés et gélule)
- Spatules en inox stérilise en chaleur sèche à 160°C pendant 02 heures
- Bain marie

+ Dénombrement des germes aérobies viables totaux (DGAT)

- Introduire dans 2 boîtes de pétri 1ml de la solution A.
- Verse 15 à 20 ml de milieu gélosé aux peptones de caséines et de soja (TSA) en surfusion
- Homogénéiser la boîte en faisant des mouvements en forme de 8 pour bien répartir le mélange gélose/produit
- Incubation des boîtes de milieu gélosé aux peptones de caséines et de soja a 30_35°C pendant 5 jours
- Le dénombrement se fait sur un compteur de colonies muni de lampe et de loupe, afin d'avoir une lecture précise du nombre de colonies, la lecture se fait quotidiennement (pour avoir un bon dénombrement dans le cas où une grande colonie cacherait une petite) (GSK, 2016).

+ Dénombrement des levures et moisissures (DLM)

- Introduire dans deux boîtes de pétrie 1ml de la solution A.
- Verse 15 à 20 ml de milieu Sabouraud d'extrosé-gélosé en surfusion.

- Homogénéiser la boîte en faisant des mouvements en forme de 8 pour bien répartir le mélange gélose/produit.
- Incuber à 20_25°C pendant 5 à 7 jours.
- Le dénombrement se fait à œil nu : la sélection de la boîte qui présente le plus grand nombre de colonies inférieurs à 50 colonies (même chose que DGAT) (GSK, 2016).

III.3.4.4. Recherche et dénombrement des microorganismes spécifiques

La recherche des microorganismes spécifiés se fait par la mise en évidence d'une croissance bactérienne sélective.

✚ Matériels

- Pipette doseuses Ependorff.
- Pipette de 1 ml stérile.
- Pipette de 10 ml stérile.
- Gants latex stériles.
- Boîte de pétri de 55 mm Stérile.
- Mortiers stériles à l'autoclave à 122 °C pendant 20 min (uniquement pour les comprimés et gélule).
- Spatules en inox stérilise à l'autoclave.
- Bain marie.

✚ Dénombrement des bactéries gram-négatives résistantes aux sels biliaires

- Incubation de la solution A pendant 2h à 20-25°C;
- Inoculation en surface sur un milieu d'enrichissement Mosel ;
- Incubation à 30_35°C pendant 24h-48h et repiquage sur un milieu gélosé bile-violet rouge a 30_35 pendant 18h-24h.
- Dénombrement sur un compteur de colonies (GSK, 2016).

✚ Dénombrement d'*Escherichia coli*

- Transférer 10ml de la solution A sur le milieu TS liquide, et incuber le mélange a 30-35°C pendant 18h-24h ;
- Transférer 1 ml de la solution A dans 100 ml de bouillon MacConkey ;

- Incubation à 42_44°C pendant 24_48h ;
- Repiquage sur une gélose MacConkey et ré-incubation à 30 35°C pendant 18h-72h
- Dénombrement sur un compteur de colonies (GSK, 2016).

Dénombrement des salmonelles

- Mettre 10g du produit à analyser dans 100ml de trypticase soja liquide, incuber le mélange A à 30-35 °C pendant 18-24H ;
- Ensemencement de 0.1ml du mélange dans 100ml de milieu liquide d'enrichissement des salmonelles *Rappaport-Vassiliadis* (RVS) ;
- Incubation à 30-35°C pendant 18h-24h, puis repiquage en surface sur la gélose xylose-lysine-désoxycholate (XLD) pendant 48heures
- Dénombrement sur un compteur de colonies (GSK, 2016).

Dénombrement de *Staphylococcus aureus*

- Transférer 10 ml de la solution A sur le milieu TS liquide, et incuber le mélange à 30-35°C pendant 18h-24h ;
- Repiquage du mélange sur milieu gélosé mannitol-sel ;
- Incubation 30-35°C pendant 18h-72h
- Dénombrement sur un compteur de colonies (GSK, 2016).

Discussion générale

IV. Résultats et discussion

Nous rappelons que les données présentées dans cette partie résultats et discussion nous ont été parvenues par le personnel de GSK lors de la réalisation des contrôles microbiologiques de routine de l'air, des surfaces, de l'eau et du produit fini Augmentin 11g/125mg sachet poudre, numéro du lot : 007010.

IV.1 Résultats du contrôle microbiologique de l'environnement

IV.2.1 Résultats du contrôle microbiologique de l'air et surfaces

L'analyse microbiologique de l'air et surfaces a révélé que ces derniers sont conformes aux normes préconisées par la pharmacopée et cela au niveau des différents points testés au niveau de l'unité de production (tableau V).

Tableau V : Résultats du contrôle microbiologique de l'environnement (air et surface)

	Points à contrôler	Germes	Résultats	Normes	Conformité
Air	Soufflage sachet	Germes Aérobie Totaux.	1 UFC	≤ 200 UFC/ m ³	Conforme
	Reprise sachet	Levures et Moisissures.	8 UFC	≤ 200 UFC/ m ³	Conforme
surface	Mur sachets	Germes Aérobie Totaux.	4 UFC	50 UFC/ plaque	Conforme
		Levures et Moisissures.	8 UFC		
	Sol sachets	Germes Aérobie Totaux.	1 UFC	50 UFC/ plaque	Conforme
		Levures et Moisissures.	abs		

IV.2.2 Résultats du contrôle microbiologique de l'eau

La détermination de la qualité microbiologique de l'eau purifiée a démontré que cette dernière était conforme aux normes préconisées par la pharmacopée et cela aux différents points testés (Tableau VI).

Tableau VI : Résultats du contrôle microbiologique de l'eau purifiée

Germes	Points de contrôles	Résultats	Normes	Conformité
Levures et moisissures / germes aérobies totaux	P7D	2 UFC/100ml	< 100 UFC/ml	Conforme
	P8	< 1UFC/100ml		
	P6	<1 UFC/100ml		

De même que l'eau purifiée, la qualité microbiologique de l'eau potable a démontré que cette dernière était conforme aux normes préconisées par les pharmacopées aux différents points testés. En effet, une absence de germes spécifiés (*E.coli*, *staphylococcus aureus*, *pseudomonas aeruginosa*) ainsi qu'un taux des levures et moisissures conforme aux normes ont été observées.

IV.2.3 Résultats microbiologiques du produit fini (Augmentin 1g/125mg sachet poudre, numéro du lot : 007010)

Au vu des résultats donnés par le personnel du laboratoire pharmaceutique GSK-Algérie, on constate l'absence des bactéries aérobies mésophiles et les levures et moisissures et aussi l'absence totale des germes spécifiques à savoir : *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *entérobactéries*, *Pseudomona aeruginosa* et Salmonelles.

Ces résultats (tableau VII) montrent que l'antibiotique Augmentin 1g/125 mg sachet poudre ne renferme aucun germe dans l'ensemble des échantillons analysés, ce qui est conforme aux exigences établis par la pharmacopée européenne et celles adoptées par le laboratoire contrôle qualité GSK.

Tableau VII : Résultats du contrôle microbiologique du produit fini (Augmentin 1g/125mg sachet poudre)

Germes	résultats	Normes	conformité
GAT	<1 UFC/ g	<1000 UFC/ g	Conforme
LM	<1UFC/ g	<100 UFC/ g	Conforme
<i>E. coli</i>	absence	absence	Conforme
<i>Staphylococcus aureus</i>	abs	abs	Conforme
Entérobactéries	abs	<100 UFC/ g	Conforme
Salmonelles	abs	abs	Conforme

IV.2.4 Discussion générale

Le contrôle de la contamination biologique joue un rôle important dans l'industrie pharmaceutique, non seulement pour le médicament mais aussi pour son environnement. Les microorganismes présents dans un produit peuvent être d'origine virale, bactérienne ou fongique et proviennent principalement de trois sources : l'environnement de fabrication, le personnel et les matières premières y compris l'eau.

Par la maîtrise de l'environnement et de procédés de production, un produit pharmaceutique peut avoir une charge microbienne très faible, comme dans les formes sèches. Cependant, il est essentiel d'avoir un maximum d'informations sur la biocharge. En effet, les microorganismes présents dans les préparations non stériles peuvent réduire voire annuler l'activité thérapeutique du produit. Certains micro-organismes connus pour leur pathogénicité chez l'homme ne sont pas tolérés et leur détection entraîne la destruction du produit.

Par conséquent, les fabricants de produits pharmaceutiques sont tenus de contrôler leurs processus pour garantir une faible charge biologique dans les formes finies en suivant les exigences microbiologiques spécifiées par les pharmacopées. Les opérations de production et de test nécessitent également la mise en œuvre et le suivi de procédures et de méthodes soigneusement élaborées et approuvées (Valency, 2016).

Conclusion générale

V. Conclusion générale

L'inspection réalisée dans l'étude a permis de connaître la qualité microbiologique du produit fini Augmentin sachet poudre 1g/125mg N° 007010, ainsi que la qualité microbiologique de l'environnement (air actif et surfaces), l'eau purifiée et l'eau potable. Pour avoir une autorisation de mise sur le marché.

Sur la base des résultats des analyses rapportés par le personnel de GSK, nous avons constaté l'absence totale de germes *pathogènes* (*Staphylococcus aureus*, *Salmonella*, *Pseudomonas* et *E. coli*) et la présence négligeable de tous les organismes aérobies viables ainsi que des levures et des moisissures avec une moyenne de <1 CFU/g. Les résultats obtenus correspondent aux normes citées par la Pharmacopée Européenne qui est dû au respect des bonnes pratiques de fabrication, à l'efficacité du processus de nettoyage et de désinfection lors de la production, et au bon conditionnement du produit. Enfin, nous arrivons à la conclusion que le produit testé a une bonne qualité microbiologique.

Face à la crise sanitaire liée à la COVID-19, nous n'avons pas pu réaliser les expérimentations nous même, mais grâce à la collaboration de notre co-promotrice Mme BAIRI R., personnel de GSK, nous avons pu avoir un aperçu sur la méthodologie adaptée et sur l'interprétation des résultats obtenus lors de leurs analyses des contrôles microbiologiques de routine.

Références bibliographiques

VI. Références bibliographiques

- Abduzaimovic, A., Aljicevic, M., Rebic, V., Vranic, SM, Abduzaimovic, K., et Sestic, S. (2016). Résistance aux antibiotiques dans les isolats urinaires d'*Escherichia coli*. *Materia socio-medica*, 28 (6), 416–419. <https://doi.org/10.5455/msm.2016.28.416-419>
- Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSPS). (2011). Contrôle de qualité in : Bonnes pratiques de fabrication. Pp 41_45.
- Agence national de sécurité du médicament et des produits de santé. (2017). Enquête de pharmacovigilance : amoxicilline IV et risque de cristallin et d'atteinte rénale, Comité technique de pharmacovigilance
- Agence Nationale de Sécurité du Médicament et de Produits de Santé. (2019). Guide des bonnes pratiques de fabrication, 404p.
- Anderson, L. (2019). Antibiotics guide. Drugs.com. consulté 01/08/2020 sur:www.drugs.com.
- Bakary, C., Clément, K. K., Ehoulé, K., Ibrahim, K., Elisée, K. K., & Joseph, D. A. (2018). Evaluation De La Qualité Microbiologique Des Médicaments Traditionnels Améliorés (MTA) Vendus Dans Six Communes d'Abidjan (Côte d'Ivoire). *European Scientific Journal, ESJ*, 14(15), 307. <https://doi.org/10.19044/esj.2018.v14n15p307>
- Barbut, F., Neyme, D. (2006). Les difficultés d'interprétation des contrôles microbiologiques environnementaux. *Revue Francophone Des Laboratoires*, (382), 27–32. doi:10.1016/s1773-035x(06)80192-9
- Bouyahya, A., Bakri, Y., Et-Touys, A., Talbaoui, A., Khouchlaa, A., Charfi, S., Dakka, N. (2017). Résistance aux antibiotiques et mécanismes d'action des huiles essentielles contre les bactéries. *Phytothérapie*, 1-11.
- Brenner, G.M., Stevens, C.W. (2018). Principles of Antimicrobial Chemotherapy in: Pharmacology. Philadelphia, Elsevier. Pp 425-436
- Brenner, G.M., Stevens, C.W., (2018). Pharmacokinetics in: *Pharmacology*. Philadelphia, Elsevier. Pp 11-26.
- Bruyère, F., Dihn, A., Sotto, A. (2016). Intérêt de l'association amoxicilline–acide clavulanique en urologie : mise au point. *Progrès En Urologie*, 26(8), 437-441. doi:10.1016/j.purol.2016.05.002.
- Buxeraud, J., Buxeraud, B. (2005). Amoxicilline / acide clavulanique. *Actualités Pharmaceutiques Hospitalières*, 1 (4), 39–42. Doi : 10.1016 / s1769-7344 (05) 70089-5.

- Caradonna, L., Giaquinta, G., Mameli, M., Mansi, A., Marena, G., Mastromartino, T., Sarto, D., Tomao P. (2017). Benchmark Guidance Values for Microbiological Monitoring on Surfaces: a Literature Overview – *Biomedicine & Prevention issues*, (4) - CBRN safety. Special issue (PART 2) - (135) - DOI:10.19252/000000087.
- Carle, S. (2009). La résistance aux antibiotiques : un enjeu de santé publique important. *Pharmactuel*, 42.
- Caruba, T., Jaccoulet, E. (2015). *Pharmacologie et thérapeutiques*. Rue Camille-Desmoulins, Elsevier Masson.
- Chardon, H., Brugere, H. (2014). Usages des antibiotiques en élevage et filières viandes. *Cahiers Sécurité Sanitaire Santé Animale du Centre d'Information des Viandes*.
- Clark, M.A., Harvey, R.A., Finkel, R., Rey, J.A., Whalen K. (2012). Principles of Drug Therapy in : Lippincott's Illustrated Reviews, Pharmacology 5th edition. Philadelphia, Wolters Kluwer business .Pp 1-25.
- Ebadi, M. (2007). *The Pharmacokinetic Basis of Therapeutics* In: Desk reference of clinical pharmacology. United States of America, CRC Press. pp 1-16.
- EstéeTörök, M., Moran, Ed., Fiona, J. Cooke. (2017). Antimicrobials in: Oxford Handbook of Infectious Diseases and Microbiology. United Kingdom, Oxford University Press. Pp 3-111.
- Ford, Susan M. (2018). General Principles of Pharmacology *in: Roach's introductory clinical pharmacology* 11th Edition. Philadelphia, WoltersKluwer.pp 3- 45.
- Gallou, F., Lepelletier, D. (2017). Contrôles particuliers et microbiologiques de l'air et contrôles microbiologiques des surfaces dans les établissements de santé.
- Gangneux, J.-P., Bousseau, A., Cornillet, A., &Kauffmann-Lacroix, C. (2006). Maîtrise du risque fongique environnemental dans les établissements de santé. *Journal de Mycologie Médicale*, 16(4), 204–211. doi:10.1016/j.mycmed.2006.10.002
- Gilbert, S. (2006). GlaxoSmithKline, La Multinationale De La Pharmacie Dirigée Par Un Français. *L'actualité Chimique*, 303. Pp 37-43.
- GlaxoSmithKline. (2013). Documentation interne : GDS21 / IPI11 (SI).
- GlaxoSmithKline. (2014). Documentation interne : dossier antibiotiques.
- GlaxoSmithKline. (2016). Documentation interne : méthodes de contrôle microbiologique des produits finis Clamoxyl et AugmentinMC-079/ 01.
- GlaxoSmithKline. (2018). Documentation interne : contrôle de la bio contamination de surfaces GUI-011/03.

- GlaxoSmithKline. (2019). documentation interne : contrôle bactériologique de l'eau MC-093/02.
- GlaxoSmithKline. 2020. documentation interne : contrôle de l'aérobio-contamination GUI010/05.
- GlaxoSmithKline. AUGMENTIN ADULTE 1G/125MG/SACHET PDRE P. SUSP. BUV. EN SACHET-DOSE B/12 [en ligne]. www.pharmnet-dz.com. Consulté le : **10/ 08/ 2020**.
- Goethals, C. & Wunderle, M. (2018). Le secteur pharmaceutique en Belgique. *Courrier hebdomadaire du CRISP*, 2366-2367(1), 5-90. <https://doi.org/10.3917/cris.2366.0005>
- Guyot, A., Schelenz, S., Myint, S. (2011). Control of infectious disease in: *flesh and bones of medical microbiology*. British, Elsevier. Pp 84-101.
- Haichour, N., (2019-2020). Technique du contrôle microbiologique [pdf]. 29p. disponible sur : <https://fsnv.univ-setif.dz/images/telecharger/MICRO/3eme%20micro%202019-2020%20cours%20techniques%20de%20contr%C3%B4le%20microbiologique.pdf>
- Hir, A., Chaumeil, J-C., brossard, D. (2009). Pharmacie galénique, bonne pratique de fabrication des médicaments. 9^{ème} Ed. Rue Camille Desmoulins, Elsevier.
- Hubschwerlen, C. (2007). *β-Lactam Antibiotics*. *Comprehensive Medicinal Chemistry II*, 479–518. doi:10.1016/b0-08-045044-x/00218-2
- Hui, K., Patel, K., Kong, D. C. M., & Kirkpatrick, C. M. J. (2017). Impact of high-flux haemodialysis on the probability of target attainment for oral amoxicillin/clavulanic acid combination therapy. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 50(1), 110–113. doi:10.1016/j.ijantimicag.02.021.
- Hum, S. W., Shaikh, K. J., Musa, S. S., & Shaikh, N. (2019). Adverse Events of Antibiotics Used to Treat Acute Otitis Media in Children: A Systematic Meta-Analysis. *The Journal of Pediatrics*. doi:10.1016/j.jpeds.2019.08.043
- Kot B. (2019). Résistance aux antibiotiques chez *Escherichia coli* uropathogène. *Revue polonaise de microbiologie*, 68 (4), 403–415. <https://doi.org/10.33073/pjm-2019-048>
- Labia, R., Peduzzi, J. (1978). Cinétique de l'inhibition de bêta-lactamases par l'acide clavulanique. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Enzymology*, 526(2), 572–579. doi : 10.1016/0005-2744(78)90147-x.
- Landry, Y., Gies, J-P. (2014). Cibles et médicaments : affinité, diversité, activité et sélectivité in : *Pharmacologie des cibles à la thérapeutique 3e édition*. Paris, DUNOD. Pp 3-16.

- Letournel, C., Montecot, V. (2018). Rôle du pharmacien dans un partenariat de télémédecine en hémodialyse : la surveillance microbiologique de l'eau. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 76(3), 235–241. doi:10.1016/j.pharma.2017.11.003
- Lozniewski A., Rabaud C., Nancy. (2010). Résistance bactérienne aux antibiotiques. CCLIN Sud-est.
- Lüllmann, H., Mohr, K., Hein, L., beiger, D. (2005). *General Pharmacology in: Color Atlas of Pharmacology*. New York, Thieme Stuttgart. Pp 1-6.
- Makedhi, M. (2005). GlaxoSmithKline Lancement de l'usine d'antibiotiques de Boudouaou. El Watan.
- Meex, C. (2018). MALDI-TOF MS en Microbiologie clinique-3ème BAC SBIM-Année académique 2017-2018.
- Muylaert, A., Mainil, J. (2013). Résistance bactériennes aux antibiotiques, les mécanismes et leur " contagiosité". In *Annales de Medecine vétérinaire* (Vol. 156, pp. 109-123). Université de Liège.
- Nolard, N., chasseur, C., Marlier, M., Lognay, G., (2004). Validation des methodes microbiologiques et chimiques de contrôle des lieux de travail.
Notice d'augmentin 1g/125mg (en annexe).
- Ortu, S. (2005). Contrôles Particulaires Et Biologiques De L'Air À L'Hôpital. *Revue Francophone Des Laboratoires*, 2005(376), 51–57. doi:10.1016/s1773
- Par le collège des universitaires des maladies infectieuses et tropicales. (2003). Antibiotiques in : popi. France, ISBN CMIT : 2-913057-02-0 Ed. pp 252-258.
- Pasquarella, C., Pitzurra, O., & Savino, A. (2000). The index of microbial air contamination. *Journal of Hospital Infection*, 46(4), 241–256. doi:10.1053/jhin.2000.0820
- Pignatti, F., Aronsson, B., Gate, N., Vamvakas, S., Wade, G., Moulon, I., et Le Courtois, P. (2002). The review of drug applications submitted to the European Medicines Evaluation Agency: frequently raised objections, and outcome. *Eur J Clin Pharmacol*, 58(9), 573-580.
- Salam, A. (2014). Introduction to Chemotherapy in: *A Short Textbook of Medical Pharmacology*. India, Jaypee Brothers Medical Publishers. 257–327.
- Salami, Y. (2005). Production pharmaceutique : l'usine de GlaxoSmith Kline Algérie inaugurée aujourd'hui. *La tribune : Quotidien National d'information*, Distribué par AllAfrica Global Media (allAfrica.com).
- Sing, S. (2007). *General Principles of Pharmacology in : pharmacology for dentistry .new Delhi, new age international (p) limited, publishers. Pp.3-51.*

- Tait, K. D. (2002). Chapitre 79. L'industrie pharmaceutique. *Encycl. Sécurité Santé Au Trav.[En ligne]. Genève : Bureau Internationale du Travail*, 4838.
- Tall, M. L., Lehmann, S., Diouf, E., Gérard, C., Filali, S., *et al.* (2015). Préparation injectable de leucine marquée au carbone 13 pour un programme de recherche clinique sur la maladie d'Alzheimer : contrôle pharmaceutique des matières premières et du produit fini et étude de stabilité. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 73(1), 43–59. doi:10.1016/j.pharma.2014.06.002.
- Thorp, Christine M. (2008). Principles of pharmacology in: pharmacology for the health care professions. U k, Wiley-Blackwell. pp 9-26.
- Tordjman-Valency, L. (2016). Défi du dénombrement microbien dans l'industrie pharmaceutique : les nouvelles méthodes alternatives sont-elles appliquées ? *Sciences pharmaceutiques*. ffdumas01373145f.
- Touitou, Y. (2007). *Pharmacologie 11^{ème} édition*. Camille-Desmoulins, Elsevier Masson.
- Tripathi, KD. (2014). Antibacterial Drugs in :*Pharmacological CLASSIFICATION OF DRUGS with Doses and preparation 5^{ème} edition*. . India, JaypeeBrothersMedicalPublishers. 130-149.
- Werch, B., PharmD. (2018). Présentation des antibiotiques. *LE MANUEL MSD*. Consulté le 03/08/2020 sur : www.msmanuals.com.
- White, AR, Kaye, C., Poupard, J., Pypstra, R., Woodnutt, G., et Wynne, B. (2004). Augmentin® (amoxicilline / clavulanate) dans le traitement des infections des voies respiratoires acquises dans la communauté : un examen du développement continu d'un agent antimicrobien innovant. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 53 (suppl_1), i3-i20.
- Yasukawa, K., Descroix, V., Lescaille, L., Casamajor, P. (2008). Bien prescrire l'amoxicilline en odontologie. *L' Information dentaire* 90(41):2487-2489
- Zeitoun, H., Kassem, M., Raafat, D., AbouShlieb, H., Fanaki, N. (2015). Microbiological testing of pharmaceuticals and cosmetics in Egypt. *BMC microbiology*, 15(1), 275.
- Zuliani V., (2005). Prédiction de la contamination bactérienne lors de la fabrication et de la conservation d'un aliment. Application à de la viande de porc contaminée par *Listeria monocytogenes*. Alimentation et Nutrition. Université Blaise Pascal - Clermont-Ferrand II; Université d'Auvergne - Clermont-Ferrand I. Français

Annexe

Annexe 1 : Notice de AUGMENTIN 1 g/125 mg, poudre pour suspension buvable en sachet-dose (Rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1)

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.
Elle contient des informations importantes sur votre traitement.
Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, car cela pourrait lui être nocif. Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.

RAPPORT AMOXICILLINE-ACIDE CLAVULANIQUE : 8/1
AUGMENTIN®
500mg/62,50mg ENFANTS
1g/125mg ADULTES

AMOXICILLINE-ACIDE CLAVULANIQUE
Poudre pour suspension buvable en sachet-dose

AUGMENTIN 500 mg/62,5 mg ENFANTS, poudre pour suspension buvable en sachet-dose (rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1)

- Les substances actives sont :

Amoxicilline 500,00 mg
sous forme d'amoxicilline trihydratée
Acide clavulanique 62,5 mg
sous forme de clavulanate de potassium
pour un sachet-dose.

AUGMENTIN 1 g/125 mg ADULTES, poudre pour suspension buvable en sachet-dose (rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1)

- Les substances actives sont :

Amoxicilline 1000 mg
sous forme d'amoxicilline trihydratée
Acide clavulanique 125 mg
sous forme de clavulanate de potassium
pour un sachet-dose.

- Les autres composants sont :
crospovidone, silice précipitée hydratée, arôme pêche-citron-fraise (contient notamment de la maltodextrine), aspartam (E951).

Liste des excipients à effet notoire
Aspartam (E951) : source de phénylalanine, maltodextrine (glucose).

Détenteur de la D.E./Fabricant /Conditionneur :
Laboratoire GlaxoSmithKline Algérie
Zone Industrielle Boudouaou Est, 35500 Wilaya de Boumerdes, Algérie.

QU'EST-CE QUE AUGMENTIN 500 mg/62,50 mg ENFANTS, poudre pour suspension buvable en sachet-dose (rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1) et DANS QUELS CAS SONT-ILS UTILISES ?

Ce médicament se présente sous forme de poudre pour suspension buvable en sachets-doses. Boîtes de 12 sachets-doses.

Il s'agit d'un antibiotique de la famille des bêta-lactamines associant l'amoxicilline et l'acide clavulanique.

AUGMENTIN 500 mg/62,50 mg ENFANTS, poudre pour suspension buvable en sachet-dose (rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1) est indiqué chez l'enfant de plus de 30 mois, dans le traitement des infections dues aux germes sensibles, notamment dans certaines situations où les espèces bactériennes responsables de l'infection peuvent être multiples et/ou résistantes aux antibiotiques actuellement disponibles.

QU'EST-CE QUE AUGMENTIN 1 g/125 mg ADULTES, poudre pour suspension buvable en sachet-dose (rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1) et DANS QUELS CAS SONT-ILS UTILISES ?

Ce médicament se présente sous forme de poudre pour suspension buvable en sachets-doses. Boîtes de 12 sachets-doses.

Il s'agit d'un antibiotique de la famille des bêta-lactamines associant l'amoxicilline et l'acide clavulanique. Ce médicament est indiqué dans le traitement des infections dues aux germes sensibles et/ou après un traitement par ce même médicament administré par voie injectable, notamment dans certaines situations où les espèces bactériennes responsables de l'infection peuvent être multiples et/ou résistantes aux antibiotiques actuellement disponibles.

QUELLES SONT LES INFORMATIONS NECESSAIRES AVANT D'UTILISER AUGMENTIN, poudre pour suspension buvable en sachet-dose (rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1) ?

Ne pas prendre AUGMENTIN, poudre pour suspension buvable en sachet-dose (rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1) dans les cas suivants :
- allergie aux antibiotiques de la famille des bêta-lactamines (pénicillines, céphalosporines) ; tenir compte du risque d'allergie croisée avec les antibiotiques du groupe des céphalosporines,
- allergie connue à l'un des composants du médicament (voir composition),
- antécédent d'atteinte hépatique liée à l'association amoxicilline/acide clavulanique,
- phénylcétonurie (maladie héréditaire dépitée à la naissance), en raison de la présence d'aspartam (E951).
Ce médicament NE DOIT GÉNÉRALEMENT PAS ÊTRE UTILISÉ en association avec le méthotrexate (voir Prise ou utilisation d'autres médicaments).

Prendre des précautions particulières avec AUGMENTIN, poudre pour suspension buvable en sachet-dose (rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1) :

Mises en garde
La survenue de toute manifestation allergique impose

l'arrêt du traitement et la mise en place d'un traitement adapté.

Avant de prendre ce traitement, prévenez votre médecin si à l'occasion d'un traitement antibiotique antérieur (même avec une autre famille d'antibiotique), une réaction allergique est apparue ; urticaire ou autres éruptions cutanées, démaillages, brusque gonflement du visage et du cou d'origine allergique (œdème de Quincke)...

La survenue, en début de traitement, d'une rougeur se généralisant à tout le corps avec des pustules, et accompagnée de fièvre, doit faire suspecter une réaction grave appelée pustulose exanthématique aiguë généralisée (voir 4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?) ; prévenez votre médecin immédiatement car cela impose l'arrêt du traitement ; cette réaction va contre-indiquer toute nouvelle administration d'amoxicilline seule ou associée dans un même médicament à une autre substance active. Si votre médecin vous a informé d'une intolérance d'une intolérance de votre enfant à certains sucres, contactez-le avant de prendre/ de lui donner ce médicament, en raison de la présence de maltodextrine (glucose). Contient une source de phénylalanine. Peut être dangereux pour les sujets atteints de phénylcétonurie. La survenue de diarrhée au cours d'un traitement antibiotique ne doit pas être traitée sans avis médical.

Précautions d'emploi

L'administration de fortes doses de bêta-lactamines chez l'insuffisant rénal ou chez les patients ayant eu par exemple des convulsions antérieurement, une épilepsie traitée ou des atteintes méningées, peut exceptionnellement entraîner des convulsions. Utiliser ce médicament AVEC PRECAUTION en cas :
- d'insuffisance rénale,
- d'atteinte hépatique.

Boire abondamment pendant la durée du traitement. Ce médicament contient 24,54 mg (0,63 mmol) de potassium par sachet-dose : en tenir compte chez les personnes suivant un régime pauvre en potassium. Ce médicament peut fausser certains résultats d'analyse biologique : test de Coombs, glycémie, protéides totaux sériques, recherche de glucose dans les urines. Prévenez votre médecin de la prise de l'association amoxicilline/acide clavulanique, si ces examens vous sont prescrits.

Grossesse

Ce médicament ne sera utilisé pendant la grossesse que sur les conseils de votre médecin. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement, consultez votre médecin car lui seul peut juger de la nécessité de le poursuivre.

Chez des femmes ayant un risque d'accouchement imminent et recevant l'association amoxicilline-acide

clavulanique, il a été observé une augmentation du risque d'inflammation de l'intestin (entérocolite) chez les nouveau-nés.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Allaitement
L'allaitement est possible avec la prise de ce médicament. Si le nouveau-né présente des troubles tels que diarrhée, éruptions sur la peau, candidose (affection due à certains champignons microscopiques), avertissez immédiatement votre médecin qui vous conseillera sur la conduite à tenir car ces effets sur votre enfant peuvent être dus à ce médicament.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Prise ou utilisation d'autres médicaments

Veuillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, notamment du méthotrexate, allopurinol, anticoagulants oraux, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance.

COMMENT PRENDRE AUGMENTIN, poudre pour suspension buvable en sachet-dose (rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1) ?

DANS TOUS LES CAS, SE CONFORMER STRICTEMENT A L'ORDONNANCE DE VOTRE MEDECIN.

AUGMENTIN 500 mg/62,5 mg ENFANTS, poudre pour suspension buvable en sachet-dose (rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1) : A titre indicatif, chez l'enfant de plus de 30 mois, la posologie usuelle est de 80 mg/kg/jour, en trois prises.

AUGMENTIN 1 g/125 mg ADULTES, poudre pour suspension buvable en sachet-dose (rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1) : A titre

indicatif, chez l'adulte (poids supérieur ou égal à 40 Kg) : la posologie usuelle est de 1 sachet-dose 2 à 3 fois par jour.

La posologie doit être adaptée en cas d'insuffisance rénale.

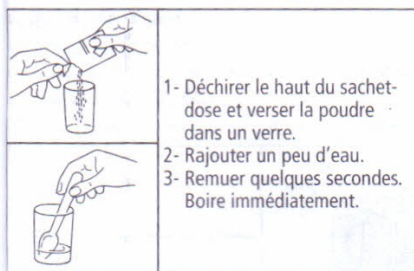
Si vous avez l'impression que l'effet de AUGMENTIN, poudre pour suspension buvable en sachet-dose (rapport amoxicilline/acide clavulanique 8/1) est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Mode et voie d'administration

Voie orale.

Verser le contenu du sachet-dose dans un demi-verre d'eau et agiter avant la prise.

Prendre le médicament de préférence en début de repas.



- 1- Déchirer le haut du sachet-dose et verser la poudre dans un verre.
- 2- Rajouter un peu d'eau.
- 3- Remuer quelques secondes. Boire immédiatement.

Fréquence d'administration
ENFANTS : 3 prises par jour.
ADULTES : 2 à 3 prises par jour.

Durée du traitement

Pour être efficace, cet antibiotique doit être utilisé régulièrement aux doses prescrites, et aussi longtemps que votre médecin vous l'aura conseillé.

La disparition de la fièvre ou de tout autre symptôme ne signifie pas que votre enfant/ vous êtes complètement guéri. L'éventuelle impression de fatigue n'est pas due au traitement antibiotique mais à l'infection elle-même. Le fait de réduire ou de suspendre son traitement serait sans effet sur cette impression et retarderait sa guérison.

Si vous avez donné/ avez pris plus de AUGMENTIN, poudre pour suspension buvable en sachet-dose (rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1) que vous n'auriez dû :

Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous oubliez de donner/de prendre AUGMENTIN, poudre pour suspension buvable en sachet-dose (rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1) :

Ne pas donner/ne prenez pas de dose double pour compenser la dose simple que vous avez oublié de donner.

QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, AUGMENTIN, poudre pour suspension buvable en sachet-dose (rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1) est susceptible d'avoir des effets indésirables :

Les plus fréquemment observés :

Candidose (infection due à certains champignons microscopiques), diarrhées, selles molles, nausées, vomissements. En cas de diarrhées survenant au cours du traitement par ce médicament, prenez rapidement avis auprès de votre médecin.

NE JAMAIS PRENDRE DE TRAITEMENT ANTI-DIARRHEIQUE SANS PRESCRIPTION MEDICALE.

Les effets peu fréquemment ou rarement observés :

- vertiges, céphalées (maux de tête),
- dyspepsie (digestion difficile) et douleurs abdominales,
- augmentation modérée et sans signes cliniques des transaminases et phosphatases alcalines (enzymes du foie),
- éruption cutanée, prurit (démangeaisons), urticaire, érythème cutané,
- leucopénie réversible (baisse plus ou moins importante du nombre de globules blancs dans le sang), neutropénie réversible (baisse de certains globules blancs : neutrophiles dans le sang), agranulocytose réversible (chute importante du nombre de certains globules blancs dans le sang), thrombocytopénie réversible (baisse du nombre de plaquettes dans le sang), anémie hémolytique réversible (par destruction des globules rouges).

Les effets très rarement observés :

- allergie généralisée (dont choc allergique), maladie sérique (éruption cutanée avec fièvre et douleurs articulaires), vascularite allergique (inflammation des petits vaisseaux sanguins) (Voir Prendre des précautions particulières/Mises en garde),
- convulsions,
- colite pseudo-membraneuse (inflammation de l'intestin avec diarrhée et/ou douleurs abdominales), colite hémorragique (inflammation de l'intestin avec diarrhée et/ou saignements),
- des colorations dentaires superficielles, généralement réversibles après brossage, ont été rapportées très rarement chez l'enfant avec les formes pour suspension buvable,
- hépatite, jaunisse,
- syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell (détachement de la peau pouvant rapidement s'étendre de façon très grave à tout le corps), dermatite bulleuse ou exfoliative (inflammation de la peau avec bulles),
- pustulose exanthématique aiguë généralisée (rougeur se généralisant à tout le corps avec des pustules et accompagnée de fièvre, voir Prendre des précautions particulières/mises en garde).

Des cas de :

- éosinophilie (augmentation de certains globules blancs dans le sang),
- allergies pouvant se manifester de façon plus ou moins grave : urticaire, oedème de Quincke (brusque gonflement du visage et du cou), gêne respiratoire (voir Prendre des précautions particulières/Mises en garde),
- néphrite interstitielle (maladie inflammatoire des reins) et cristallurie (présence de cristaux dans les urines) ont été signalés.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et

à utiliser des machines :

Sans objet.

COMMENT CONSERVER AUGMENTIN, poudre pour suspension buvable en sachet-dose (rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1) ?

Avant reconstitution : Conserver à température inférieure à 25 °C.

Après reconstitution : Utiliser immédiatement. Tenir hors de la portée et de la vue des enfants. Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur la boîte, sur le sachet-dose.

CONSEILS/EDUCATION SANITAIRE

QUE SAVOIR SUR LES ANTIBIOTIQUES ?

Les antibiotiques sont efficaces pour combattre les infections dues aux bactéries. Ils ne sont pas efficaces contre les infections dues aux virus. Aussi, votre médecin a choisi de vous prescrire cet antibiotique parce qu'il convient précisément à votre cas et à votre maladie actuelle.

Les bactéries ont la capacité de survivre ou de se reproduire malgré l'action d'un antibiotique. Ce phénomène est appelé résistance : il rend certains traitements antibiotiques inactifs. La résistance s'accroît par l'usage abusif ou inapproprié des antibiotiques. Vous risquez de favoriser l'apparition de bactérie résistantes et donc de retarder votre guérison ou même de rendre inactif ce médicament, si vous ne respectez pas :

- la dose à prendre,
- les moments de prise,
- et la durée de traitement.

En conséquence, pour préserver l'efficacité de ce médicament :

- 1) **N'utilisez** un antibiotique que lorsque votre médecin vous l'a prescrit.
- 2) **Respectez strictement** votre ordonnance.
- 3) **Ne réutilisez pas** un antibiotique sans prescription médicale même si vous pensez combattre une maladie apparemment semblable.
- 4) **Ne donnez jamais** votre antibiotique à une autre personne, il n'est peut-être pas adapté à sa maladie.
- 5) Une fois votre traitement terminé, **rapportez** à votre pharmacien toutes les boîtes entamées pour une destruction correcte et appropriée de ce médicament.

Conditions de délivrance :

Liste I - Uniquement sur ordonnance.

Médicament enregistré N° D.E. : 15/04/13 G 269/305

Code notice : 610035 Révision 03.

Date de mise à jour de la notice : Mai 2014.



ملخص:

من أجل التمكن من تسويق عقار ما، يجب أن يفي بمعايير محددة للغاية. ركز هذا العمل على المراقبة الميكروبيولوجية لمضاد حيوي في شكل مسحوق، وهو اغمونتين 1غ/125مغ وهو مضاد للعدوى، بناءً على فحص جودة المنتج النهائي، والبيئة (الهواء والسطح) والماء وفقاً لمتطلبات مختبر GSK.

تشير جميع نتائج التحكم الميكروبيولوجي للمنتج النهائي 1غ/125مغ إلى الغياب التام للجراثيم المرغوبة (مجموع الجراثيم الهوائية القابلة للحياة، الخمائر، العفن الفطري، اشريشيا كوللي، ستافيلوكوكس أريوس، الأنتيروبيكتيريا والسالمونيلا). أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها مطابقة جودة المياه والبيئة وكذلك المنتجات النهائية مع المعايير الموصى بها من قبل دستور الأدوية. بالإضافة إلى ذلك، بعد التحقق من الصحة، أثبتت الطريقة المستخدمة في المراقبة الميكروبيولوجية للمنتج النهائي اغمونتين أنها مناسبة لتعداد الجراثيم الهوائية القابلة للحياة والخمائر والعفن الفطري والبحث عن الجراثيم المعينة.

الكلمات المفتاحية: مراقبة جودة البيئة والمياه، المراقبة الميكروبيولوجية، المنتج النهائي، الأغمونتين 1غ/125مغ مسحوق.

Résumé :

Afin de pouvoir commercialiser un médicament, ce dernier doit répondre à des normes bien précises. Ce travail a porté sur le contrôle microbiologique de l'antibiotique Augmentin 1g /125mg sous forme de poudre, en se basant sur la vérification de la qualité du produit fini, de l'environnement (air, surface) et de l'eau selon les exigences du laboratoire GSK. Tous les résultats du contrôle microbiologique du produit fini Augmentin 1g/125mg indiquent une absence totale des germes recherchés (germes aérobies viables totaux ; levures ; moisissures ; *Escherichia coli* ; *Staphylococcus aureus*, Entérobactéries, et Salmonelles). Les résultats obtenus ont montré la conformité de la qualité de l'environnement, de l'eau ainsi que le produit fini avec les normes préconisées par les pharmacopées. De plus, la méthode utilisée dans le contrôle microbiologique de produit fini Augmentin s'est révélée appropriée pour le dénombrement des germes aérobies viables totaux, des levures et moisissures et la recherche des germes spécifiques.

Les mots clés : Contrôle de qualité de l'environnement et de l'eau, contrôle microbiologique, produit fini, Augmentin 1g /125mg poudre.

Abstract:

In order to be able to market a drug, it must meet very specific standards. This work focused on the microbiological control of an antibiotic in powder form; it is Augmentin 1g / 125 mg which is an anti-infective, based on checking the quality of the finished product, the environment (air, surface) and water according to GSK laboratory requirements.

All the results of microbiological control of the finished product Augmentin 1g / 125mg indicate a total absence of the desired germs (total viable aerobic germs; yeasts; molds; *Escherichia coli*; *Staphylococcus aureus*, Enterobacteriaceae, and Salmonella).

The results obtained showed the compliance of the quality of the water, the environment as well as the finished products with the standards recommended by the pharmacopoeias.

In addition, after validation, the method used in the microbiological control of Augmentin finished product has proved to be suitable for the enumeration of total viable aerobic germs, yeasts and molds and the search for specific germs.

Keywords: Environmental and water control, microbiological control, finished product, Augmentin 1g / 125mg powder.