

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 8 ماي 1945 قالمة
Université 8 Mai 1945 Guelma
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la terre et de l'Univers



Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

Domaine: Science de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité/Option: Immunologie appliquée

Département: Biologie

Thème

Les antibiotiques et l'immunité

Présenté par :

Sahtouri chaima

Yahia choumaissa

Gasmi hadjer

Devant le jury composée de :

Mme BENDJEDDOU. D

Mme KHELLAF. M

Mme MAIRIF. S

Président

Examineur

Encadreur

Université de Guelma

Université de Guelma

Université de Guelma

Juin 2019



Remerciements

Nous tenons à remercier le Dieu tout puissant qui nous a accordé

Santé et courage pour mener ce travail jusqu'à son terme.

Nous tenons à remercier également notre promotrice

Mme Mairif .S qui a accepté de nous encadrer et qui nous a

toujours guidées dans la réalisation de ce mémoire.

Nous remercions également la présidente Mme Bendjeddou. D

d'avoir présidé le jury, et l'examinatrices Mme Khellaf. M

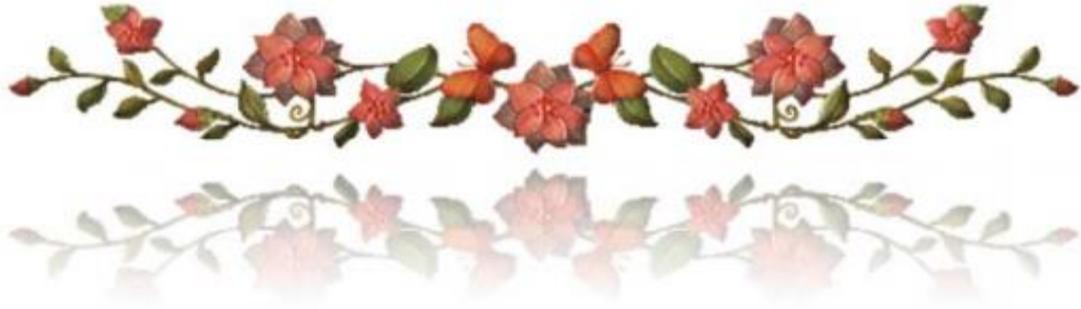
d'avoir accepté d'examiner notre mémoire.

Nos vifs remerciements s'adressent également à Ms Bouden. I

qui n'a pas hésité à nous guider, Le Docteur Melle Achi pour leur soutien

et toute l'équipe du Bibliothèque qui nous a

beaucoup aidés durant notre recherche.



Dédicaces

Je dédie ce modeste travail : À mes parents

Pour tout ce que vous avez fait pour moi, tout ce que le mot « merci » ne pourra jamais exprimer, Vous m'avez préparé au monde et vous m'en avez ouvert les portes, et c'est avec émotion que je vous exprime toute mon affection.

*À mes neveux Djawad, Mohammed wassim et ma nièce Tasnim
« Que Dieu tout puissant vous donne longue vie, beaucoup de santé et vous préserve du mal, Je vous aime ».*

À mes frères Hamdi, Bilal et leurs familles et Oussama.

À mon marie Khaled qui m'a toujours encouragé.

À tous mes amies (Hanane, Choumaissa, Hadjer, Sawssen, Sana, Nour el houda, Siham, Ikram, Wissam bou, Wissam bra,) et celles que j'ai oublié de citer, qu'il me pardonne.

À tous ceux qui me connaissent de près ou de loin.

Chaima



Dédicaces

Je dédie ce travail en signe de respect et d'amour à mes très chers parents qui ont partagés mes joies et mes peines, qui ont été toujours à mes cotés, et qui ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Que Dieu les garde toujours en bonne santé.

À mon frère Khalil que j'aime beaucoup.

À mes sœurs : Rania et soujoud pour leur support continuel et leur amour.

Un merci particulier pour mes amies Randa et Chaima

À Tous ceux qui m'ont aidé dans la réalisation de ce mémoire.

À tous ceux qui me connaissent de près ou de loin.

Choumaissa



Dédicaces

Je dédie ce travail À mes très chers parents, pour leur endurance, leur amour, leurs sacrifices et leurs encouragements et sans qui je ne serais pas là aujourd'hui. Que ce travail soit, pour eux, un faible témoignage de ma profonde affection et tendresse.

À mes sœurs : Assia et Fatima zahra que j'aime beaucoup.

À mon frère Hichem et ma copine Rima, que Dieu ait pitié d'eux.

À toute ma famille, tous mes chers amis, et Tous mes proches.

À la personne qui illumine ma vie et sa famille.

À Gasmi Sabra pour leur soutien et encouragement.

À toute la promotion Immunologie Appliquée 20018/2019 et à tous les camarades de l'université que j'ai côtoyée tout au long de mon cursus dont la sollicitude et la chaleur humaine me font croire en un avenir meilleur.

Hadjer

Table des matières

Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction.....	1
Chapitre I : Le système immunitaire	
1. L'immunité.....	2
2. Le système immunitaire	2
3. Les composants du système immunitaire.....	2
3.1. Les cellules du système immunitaire	2
3.1.1. Les cellules de l'immunité innée.....	4
A. Les polynucléaires.....	4
➤ Les neutrophiles.....	4
➤ Les éosinophiles	4
➤ Les basophiles.....	5
B. Les mononucléaires.....	6
➤ Les mastocytes.....	6
➤ Les monocytes/ les macrophages.....	6
➤ Les cellules dendritiques.....	7
➤ Les cellules NK.....	8
3.1.2. Les cellules de l'immunité adaptative.....	8
A. Les lymphocytes.....	8
➤ Les lymphocytes B.....	9
➤ Les lymphocytes T.....	10
3.2. Les substances solubles.....	10
a. Les anticorps	10
b. Le complément.....	11
c. Les cytokines.....	11
• Les interleukines	12
• Les interférons.....	12
• Les facteurs de nécrose tumorale.....	12
• Les chimiokines.....	12

3.3. Les organes lymphoïdes.....	13
3.3.1. Organes lymphoïdes primaire.....	13
➤ La moelle osseuse.....	13
➤ Le thymus.....	14
3.3.2. Organes lymphoïdes secondaire.....	14
➤ Les ganglions lymphatiques.....	15
➤ La rate	15
➤ Les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT).....	16
4. La défense immunitaire.....	17
4.1.L'immunité innée.....	17
4.2.L'immunité adaptative.....	18

Chapitre II : Les antibiotiques

1. Historique des antibiotiques et de l'antibiothérapie.....	20
2. Définition.....	20
➤ Généralité sur les bactéries	20
3. Classification des antibiotiques.....	22
3.1.Classification des antibiotiques selon leur origine.....	23
3.2.Classification des antibiotiques selon leur spectre d'activité.....	24
3.3.Classification des antibiotiques selon la nature chimique.....	25
A. Les bêtalactamines.....	25
B. Les aminosides.....	26
C. Les tétracyclines.....	26
D. Les glycopeptides.....	27
E. Les macrolides.....	27
F. Les sulfamides.....	28
G. Les autres familles.....	29
3.4.Classification des antibiotiques selon le mode d'action.....	29
❖ Action sur la paroi bactérienne.....	30
❖ Action sur la membrane cytoplasmique.....	30
❖ Action sur la synthèse protéique.....	30
❖ Action sur la biosynthèse des acides nucléiques.....	31
4. Formes d'administration des antibiotiques.....	32
5. L'utilisation des antibiotiques.....	32

6. La consommation des antibiotiques en Algérie..... 32

Chapitre III : Les effets des antibiotiques

1. les effets des antibiotiques sur l'organisme 34

1.1. les effets directs 34

1.2. les effets indirects 35

1.2.2. les effets allergiques..... 35

1.3. Risques liée à la modification de la flore intestinale..... 35

1.4. Acquisition de résistances aux antibiotiques..... 36

1.4.1. Mécanisme biochimique de la résistance 37

1.5. Autres effets dus à la présence de résidus d'antibiotique..... 37

1.6. Effets secondaires selon la classe d'antibiotiques..... 38

2. Les effets des antibiotiques sur le système immunitaire..... 38

2.1. Effet des antibiotiques sur la réponse immune non spécifique..... 39

2.1.1 .Le chimiotactisme..... 39

2.1.2 .Effets des antibiotiques sur cytokines..... 40

2.1.3. Effets des antibiotiques sur la phagocytose 40

2.1.4. Effets des antibiotiques sur la chemiluminescence..... 41

2.2. Effets des antibiotiques sur la réponse immune spécifique..... 41

2.1.1. Effets des antibiotiques sur les lymphocytes..... 41

2.1.2. Effets des antibiotiques sur les anticorps..... 42

3. Autre effets..... 42

3.1. Effet des antibiotiques sur les enfants 42

3.2. Effets des antibiotiques sur les personnes âgées..... 42

3.3. Antibiotiques et cancer 43

Conclusion..... 44

Références bibliographiques

Résumé

Liste d'abréviation

LT	Lymphocyte T.
LB	Lymphocyte B.
NK	Cellules tueuses naturelles (Nature Killer).
CPA	Cellule Présentatrice d'Antigène.
MGG	May-Grünwald Giemsa.
IFNα	Interferon-alpha.
IFN β	Interféron- Bêta.
IFNγ	Interferon gamma
TNFα	Tumor necrosis factor (Le facteur de nécrose tumorale) –alpha.
TNFβ	Tumor necrosis factor (Le facteur de nécrose tumorale) – Bêta.
IgG	Immunoglobuline de type G.
AC	Anticorps.
AG	Antigène.
BCR	Récepteur de Cellule B.
TCR	Récepteur de Cellule T.
Ig	L'Immunoglobuline.
IL	Interleukine.
TCD4/T4	Lymphocyte T porteur de marqueur membranaire CD4 (T auxliard).
TCD8/T8	Lymphocyte T porteur de marqueur membranaire CD8 (T cytotoxique).
Treg	Lymphocyte T régulateurs.
MALT	Mucosa-Associated Lymphoid Tissue.
BALT	Bronchus Associated Lymphoid Tissue.
GALT	Gut Associated Lymphoid Tissue.

PAMP	Pathogen Associated Molecular Patterns.
PRR	Pathogen Recognition Receptor.
ADN	Acide Désoxyribonucléique.
ARN	Acide Ribonucléique.
ATB	Antibiotique.
PABA	Acide Para-Amino-Benzoïque.
Gram-	Bactérie à Gram négatif.
CNAS	Les Caisses nationales des assurances sociales.
E.Coli	Escherichia Coli.
AMP	Adenosine Mono-Phosphate.
PN	Polynucléaire Neutrophile.
CSF	Facteur de Stimulation des Colonie.

Liste des figures

Figure	Titre	Page
01	Schéma simplifié de la hiérarchie hématopoïétique chez les vertébrés	3
02	Polynucléaire neutrophile sur un frottis sanguin coloré au MGG	4
03	Polynucléaire éosinophile en coloration de MGG	5
04	Polynucléaire basophile en coloration de MGG	5
05	Mastocyte humains marqués au bleu de Toluidine	6
06	Les monocytes en coloration de MGG	7
07	Une cellule dendritique nature agissant avec un ou plusieurs lymphocytes	7
08	Les cellules NK en coloration de MGG	8
09	Lymphocyte en coloration de MGG	9
10	La structure de lymphocyte B	9
11	Les sous population des lymphocytes T	10
12	Structure d'un anticorps	11
13	Anatomie de long OS	13

14	Structure de thymus	14
15	Structure de ganglion lymphatique	15
16	Structure de la rate	16
17	Structure des plaques de Peyer	16
18	Schéma résumant les principales actions du système immunitaire	17
19	Présentation schématique des différentes lignes de défense d'un organisme	19
20	Sir Alexander Flemming	20
21	Le penicillium	20
22	Structure d'une bactérie	22
23	Structure chimique du noyau β – lactame	25
24	Structure chimique du noyau central des aminosides	26
25	Structure chimique de la tétracycline	27
26	Structure d'un glycopeptide (La vancomycine)	27
27	Structure chimique d'un macrolide (clarithrocyne)	28
28	Structure chimique des sulfanilamides	28

29	Les modes d'action des antibiotiques	32
30	Schéma illustrant le développement de résistance aux antibiotiques	36
31	Les mécanismes de résistance aux antibiotiques	37

Liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
01	les antibiotiques bactéricides et les antibiotiques bactériostatiques	29
02	Principaux modes d'action des grandes familles d'antibactériens	31
03	les effets secondaires les plus fréquentes en fonction des classes d'antibiotiques	38

Introduction

Nous vivons dans un monde potentiellement hostile, rempli d'un nombre étonnant d'agents infectieux contre lesquels nous avons développés une série de mécanismes de défense qui leurs sont au moins égaux en efficacité et en ingéniosité (Perelman et Honoraire, 2002).

L'organisme va alors se défendre à l' aide de son système immunitaire qu'il fait d'une myriade de molécules et de cellules qui travaillent en coopération pour détecter les microbes grâce à la présence à leur surface de molécules caractéristiques reconnues comme étrangères à l'organisme hôte, appelées antigènes puis les détruire (Bascove, 2009) .

Lorsque notre corps est débordé par l'attaque de bactéries, l'organisme ne peut pas toujours se défendre seul, il a besoin d'aide. Les antibiotiques sont donc parfois nécessaires pour éliminer les bactéries ou empêcher leur prolifération et renforcer les défenses du corps (Houchi ,2014).

Pendant que le lien entre les antibiotiques et l'immunité est un sujet discuté longtemps depuis que les antibiotiques ont étaient découverts au 20^{ème} siècle par sir.Alexandre Flemming. Leur utilisation pratique en thérapie anti bactérienne s'est avérée à l'époque la solution ultime de l'humanité dans sa lutte contre le monde microbien (Chebira, 2009).

Pourtant, des chercheurs ont eu la surprise de constater que des antibiotiques réduisaient la capacité du système immunitaire à détruire des bactéries.

L'acuité et l'importance de ce problème de santé publique nous ont amené à s'intéresser à ce thème. Pour répondre à cette problématique, il nous faudra étudier les différents effets des antibiotiques sur l'organisme et son système immunitaire.

Notre mémoire est divisé en trois chapitres : Dans le premier, nous aborderons les bases immunologiques à connaître. Dans le deuxième nous avons mis l'œil sur les points essentiels concernant les antibiotiques, ensuite nous nous intéresserons à l'impact des antibiotiques, sur l'organisme et le système immunitaire. Enfin, on termine par une conclusion générale suivie de références bibliographiques.

1. L'immunité

Le terme immunité (du latin *immunis* : protégé de...) évoque au premier abord les mécanismes de défenses que notre organisme développe à l'encontre des microorganismes (Michael, 2007) et selon Espinosa et Chillet (2006) C'est l'ensemble de mécanismes intégrés visant à protéger l'organisme des agressions microbiennes et des proliférations malignes (Espinosa et Chillet ,2006). Une présentation détaillée de l'immunité biologique peut être trouvée dans plusieurs livres de référence, tels que kuby (2002) qui définit l'immunologie comme une science qui étudie le système immunitaire biologique par l'investigation des mécanismes de défense de l'organisme contre les substances anormales ou étrangères (Darmoul, 2010). Elle est relativement récente dont l'origine est attribuée à Edward Jenner en 1796 avec sa découverte de la vaccination contre la variole humaine (Garlatti, 2008).

2. Le système immunitaire

Le système immunitaire est un réseau intégré de cellules de molécules et d'organes interdépendants (Owen *et al.*, 2013).D'après Aymeric et Lefranc (2009) il a pour rôle de maintenir l'intégrité biologique de l'organisme ; ce qu'il a accompli en assurant les fonctions suivantes : reconnaissance et tolérance du soi, reconnaissance et élimination du non soi (Aymeric et Lefranc, 2009). Et permettrait le maintien de l'identité de l'être vivant grâce au rejet de toute entité exogène, c'est-à-dire étrangère (les pathogènes en particulier) (Pradeu, 2007). Il participe donc à la défense anti infectieuse et l'immunité antitumorale ainsi qu'au rejet de greffe. Il effectue son rôle en étroite communication avec d'autres systèmes physiologiques tels que les systèmes nerveux et endocriniens (Marion, 2017).

3. les composants du système immunitaire

Le système immunitaire est constitué de cellules, d'organe et de molécules distribués dans tout le corps, qui travaillent ensemble pour le protéger et réagir aux infections et aux maladies.

3.1. Les cellules du système immunitaire

La quasi –totalité des cellules immunitaires dérivent de cellules souches hématopoïétiques pluripotente (fig.1) Localisés dans la moelle osseuse : ces cellules sont les

seules capables d'auto renouvellement (Aymeric et Lefranc, 2009). Classiquement les progéniteurs peuvent être classés en deux familles :

- ceux qui proviennent d'une cellule souche myéloïde et donnent naissance aux polynucléaires, aux monocytes/ macrophage, aux cellules dendritiques, aux érythrocytes et aux plaquettes ;
- ceux qui proviennent d'une cellule souche lymphoïde dont naissance aux lymphocytes T, B et NK (Natural Killer) (Béné *et al* 2013).

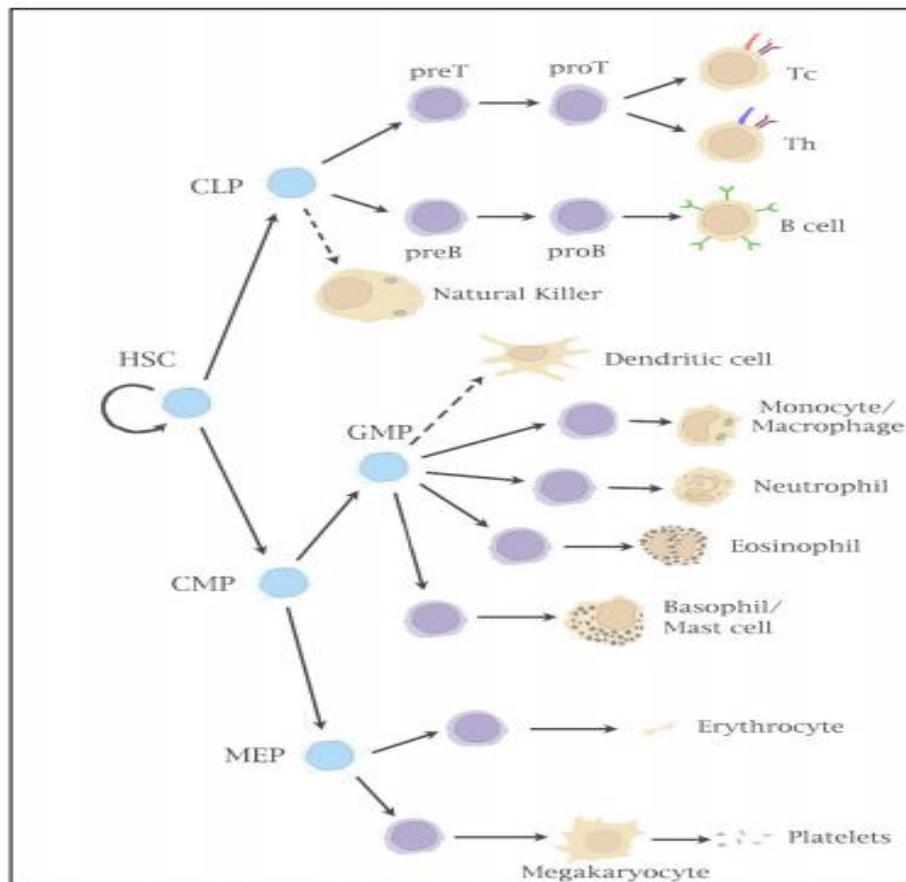


Fig.1: Schéma simplifié de la hiérarchie hématopoïétique chez les vertébrés (Bataillé, 2006).

3.1.1. Les cellules de l'immunité innée

A. Les polynucléaires

➤ les neutrophiles

Sont des cellules à noyau polylobé appartenant à la lignée granuleuse (d'où l'appellation granulocytes) c'est-à-dire possédant de nombreuses granulations dans leur cytoplasme (fig.2) (Boxio, 2005). La formation des neutrophiles représente la moitié de l'activité de la moelle osseuse .cependant, compte tenu de leur demi-vie courte (Masson, 2012).

Les polynucléaires neutrophiles jouent un rôle essentiel dans la défense de l'hôte contre les agents infectieux et participent aux phénomènes inflammatoires lorsque leurs réponses sont exagérées et/ou inappropriées (Boxio, 2005). Ils ont aussi des récepteurs pour les immunoglobulines et le complément qui leur facilitent la capture des particules opsonisées (Male, 2005).

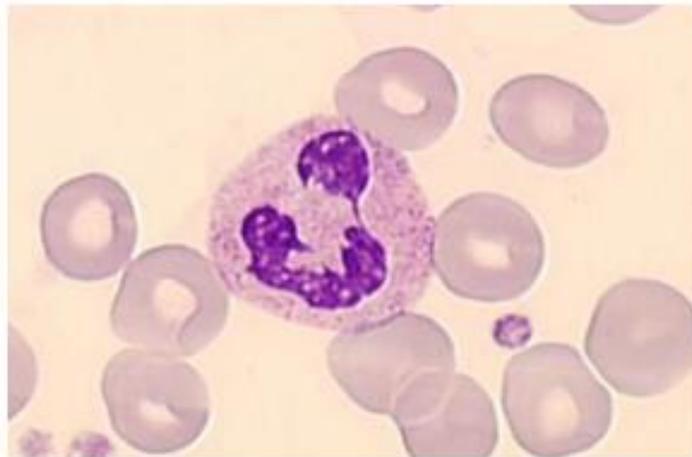


Fig.2 : Polynucléaire neutrophile sur un frottis sanguin coloré au MGG (Perrin, 2009).

➤ Les éosinophiles

Est une cellule de 12 à 17 μm de diamètre rare dans le sang (1 à 3%) et qui se localise essentiellement dans les tissus (fig.3) (Masson, 2012). Elles sont des cellules à fonctionnalités multiples, impliquées dans de nombreux processus effecteurs et inflammatoires. Ils expriment à leur surface de nombreux récepteurs participant à l'immunité adaptative, mais aussi à l'immunité innée et libèrent, après activation, différents médiateurs, dont des protéines hautement cytotoxiques et des cytokines (Virginie, 2008). Constitué d'une

protéine basique et qui peut être libéré par exocytose, causant ainsi des dommages aux agents pathogènes, en particulier les parasites (Male, 2005).

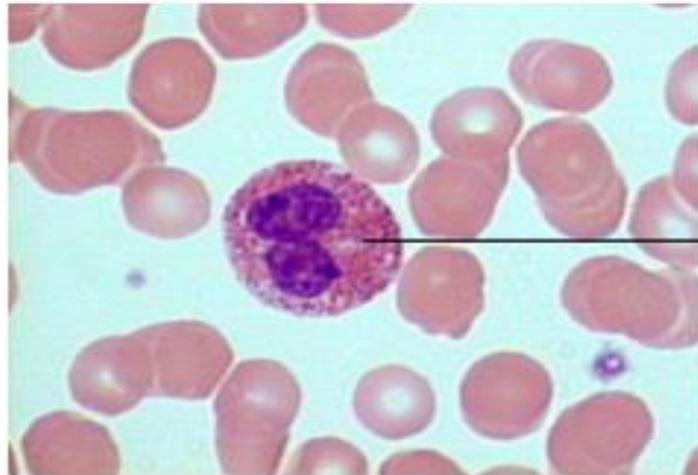


Fig.3 : Polynucléaire éosinophile en coloration de MGG
(Abderrahim et Benbabouche, 2014).

➤ Les basophiles

Les polynucléaires basophiles forment une population myéloïde rare, représentant moins de 1 % des leucocytes sanguins (fig.4) (Rostan *et al.*, 2014). Leur contenu riche en histamine, est déversé dans les tissus notamment lors des réactions allergiques (Espinosa et Chillet, 2006), d'un autre coté Ces cellules sont par certains aspects fonctionnellement similaires aux mastocytes (Male, 2005).

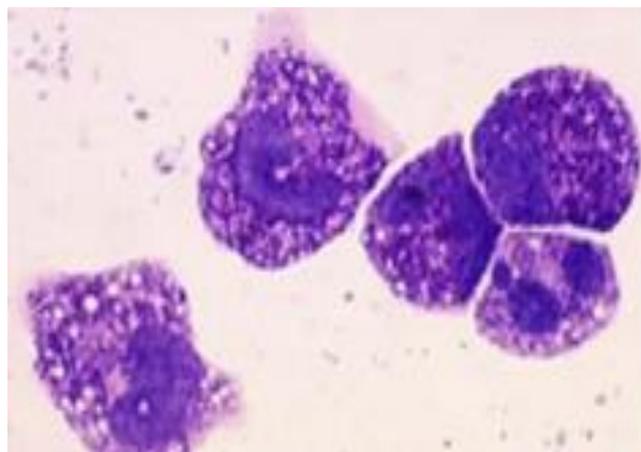


Fig.4: Polynucléaire basophile en coloration de MGG (Masson, 2012).

B. Les mononucléaires

➤ Les mastocytes

D'après Renoux (1997) Sont des cellules rondes de 15 à 20 μm de diamètre, dont le cytoplasme est bourré de granulations métachromatiques (fig.5) (Renoux, 1997). Occupent une position tissulaire particulière, près de la porte d'entrée de substances ou organismes étrangers. Ces cellules sont en effet retrouvées au niveau des voies aériennes supérieures et inférieures, des conjonctives, du derme (Arock, 2004). Elles sont les seules cellules cutanées capables de produire constitutivement et de stocker du $\text{TNF}\alpha$ dans leurs granules intracytoplasmiques. (Saint-Mézard, 2002).

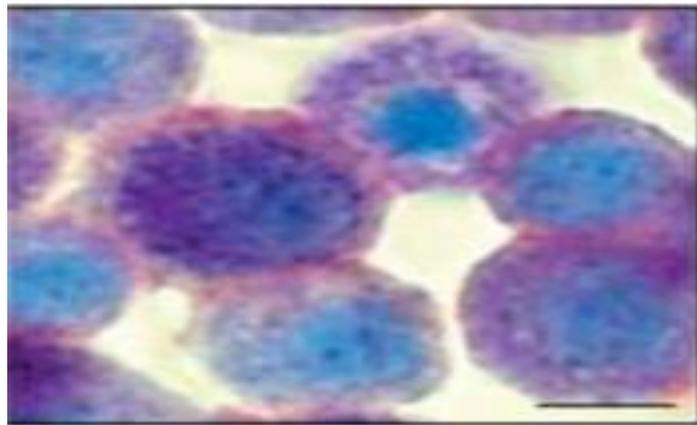


Fig.5: mastocytes humains marqués au bleu de toluidine (Joulia, 2016).

➤ Les monocytes /Les macrophages

Les macrophages sont des cellules ubiquitaires, polymorphes issues de monocytes et subissant une différenciation dans les différents tissus de l'organisme (Grandjean, 1981). D'un diamètre habituellement compris entre 20 et 25 μm (parfois jusqu'à 70 μm), ils présentent un plus grand nombre d'organites par rapport aux monocytes (fig.6) (Aymeric et Lefranc, 2009). Ces derniers participent à de nombreuses fonctions physiologiques et processus pathologiques. Ils exercent diverses fonctions dans le maintien de l'homéostasie du tissu, notamment à travers la clairance de cellules apoptotiques, la production de facteurs de croissance, le remodelage tissulaire, la réparation et la résolution de la réponse inflammatoire (Roma, 2015).



Fig. 6: les monocytes en coloration de MGG (Benazzouz, 2014).

➤ Les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques font partie des cellules du système immunitaire et sont impliquées dans le déclenchement des réponses immunitaires (Segura et Amigrena, 2014). Caractérisées par la présence de multiples extensions membranaires rappelant les dendrites des neurones (fig.7). Bien que pouvant présenter des formes et des fonctions différentes selon leur localisation tissulaire (Aymeric et Lefranc, 2009). Ce sont les Cellules présentatrices d'antigènes (CPA) les plus importantes car elles sont capables d'activer des lymphocytes T naïfs, et jouent ainsi un rôle majeur dans l'initiation de la réponse immunitaire adaptative (carcelain *et al.*, 2018).

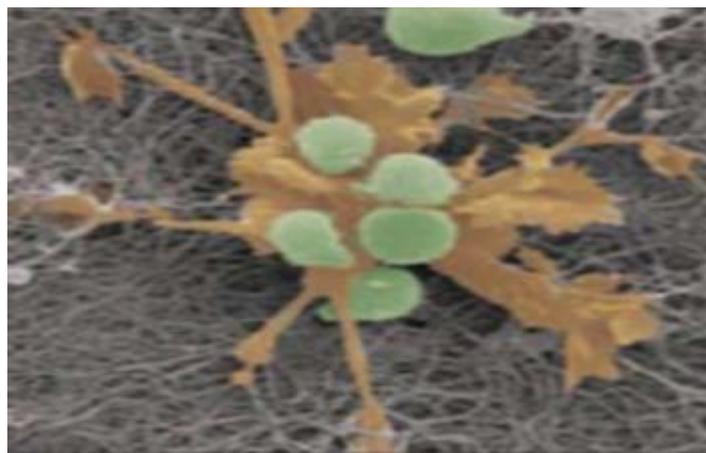


Fig. 7: Une cellule dendritique mature agissant avec un ou plusieurs lymphocytes (Goethem, 2010).

➤ Les cellules NK

Les cellules Naturel Killer (NK) sont des cellules immunitaires d'origine lymphoïde, elle ont été identifiées il y a près d'une quarantaine d'années et définies par leur capacité à lyser spontanément des cellules cibles (tumorales) sans immunisation préalable (cytotoxicité naturelle) d'après Carcelain et ses collaborateurs les cellules NK reconnaissent et détruisent les cellules infectées, endommagées ou ciblées par des anticorps de type IgG (Carcelain *et al.*, 2018). Elles produisent également des cytokines pro-inflammatoires, telles que l'interféron gamma (IFN- γ) qui participe à l'orientation de la réponse immunitaire adaptative (Mancinelli *et al.*, 2013).

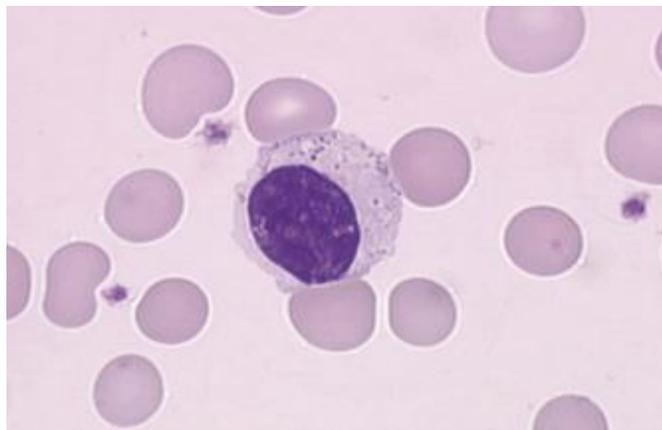


Fig. 8: Les cellules NK en coloration de MGG (Valensi, 2005).

3.1.2 Les cellules de l'immunité adaptative

A. Les lymphocytes

En microscope optique, ce sont des cellules de petites tailles, environ 7 μm de diamètre avec un noyau occupant la quasi-totalité de la cellule. Leur forme est régulière et arrondie. Le noyau est sphérique, dense (fig.9) (Koller, 2012).

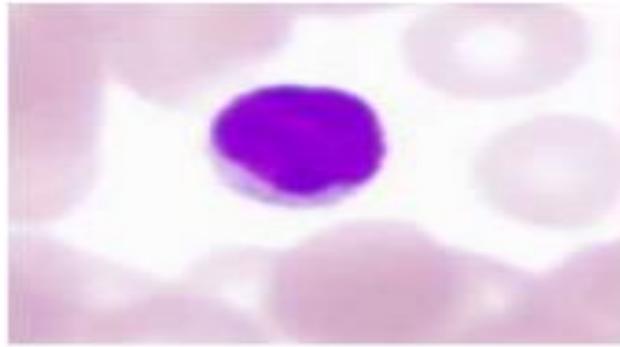


Fig. 9: lymphocyte en coloration de MGG (Koller, 2012).

On distingue deux grands types de lymphocytes dans l'organisme :

➤ Les lymphocytes B

Est une cellule centrale dans la réponse immunitaire humorale ou cellulaire contre divers pathogène (Ngono, 2013). Ces lymphocytes naissent et atteignent leur maturation au niveau de la moelle osseuse. Leurs principales fonctions comprennent la production et la sécrétion d'anticorps (AC) en réponse à des protéines exogènes tels que les bactéries, les virus et les cellules tumorales (Daoudi, 2016). Ils peuvent aussi agir comme cellules présentatrices d'antigènes (CPA). De ce fait les LB sont capables d'internaliser spécifiquement un (AG) par leur BCR, de l'apprêter et de présenter efficacement les peptides antigéniques aux LT (fig.10) (Nouel, 2013).

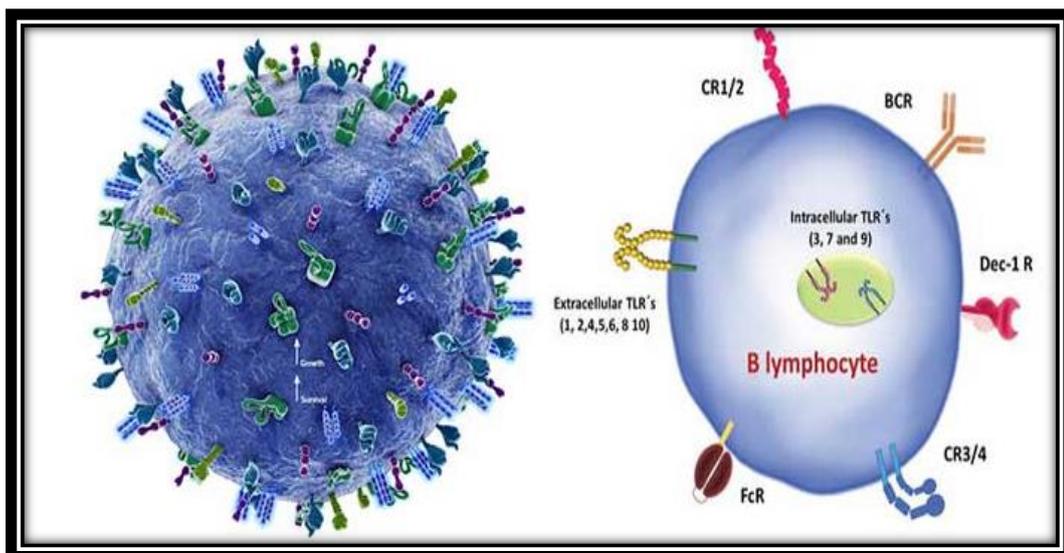


Fig.10: la structure de lymphocyte B [1].

➤ Les lymphocytes T

Ils représentent 75 % des cellules lymphoïdes circulantes. Ce sont les seules cellules immunitaires qui se différencient dans le thymus, d'où leur nom (T). Les lymphocytes T expriment tous un récepteur membranaire, constitué par un hétérodimère de glycoprotéines, reconnaissant les antigènes spécifiques ; il s'agit du TCR (T-cell receptor) (Aymeric et Lefranc, 2009). Il existe différentes variantes des lymphocytes T. Leur rôle est d'attaquer les cellules infectées. Les cellules T *aideuses* sont essentiellement chargées de l'activation des cellules B; Les cellules T *tueuses* quant à elles s'attachent aux anticorps et leurs injectent des produits toxiques pour les tuer ; Une autre variante de cellules T, les *suppresseurs* servent à éviter les réactions immunitaires non appropriées (maladies auto-immune) (fig.11) (Bendiabdellah, 2011).

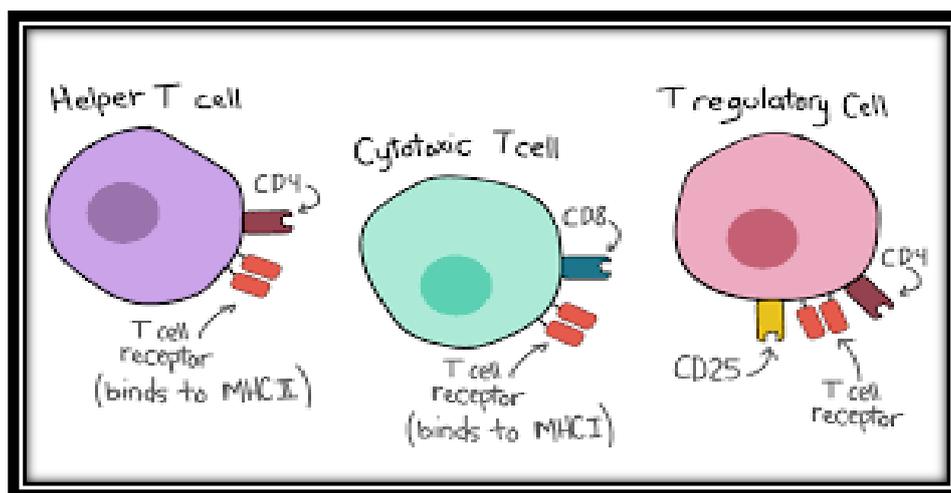


Fig.11: les sous population des lymphocytes T [2].

3.2. Les substances solubles

a. Les anticorps

Les anticorps, souvent appelés Immunoglobulines (Ig), sont des hétérotétramères de deux chaînes légères (LC pour light chain) et deux chaînes lourdes (HC pour heavy chain) reliées entre elles par des ponts disulfures (fig.12) (Hamidine, 2014). Constituant l'immunoglobuline principale du sang et Ils sont sécrétés par des cellules dérivées des lymphocytes B : les plasmocytes (Bendiabdellah, 2011). Utilisée par le système immunitaire

pour détecter et neutraliser les agents pathogènes appelés antigènes tels que les bactéries et les virus (Rodat, 2009).

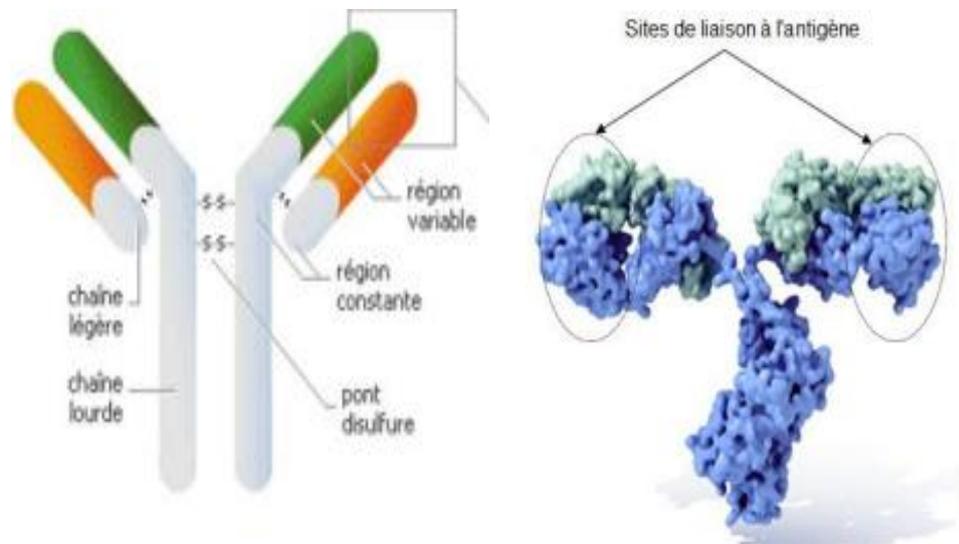


Fig. 12: Structure d'un anticorps (Avril, 2013).

b. Le complément

le système du complément est un ensemble de protéines plasmatiques ou membranaires jouant un rôle essentiel dans les mécanismes de défense immunitaire (Ripoche *et al.*, 1989). L'activation en cascade de ses différents composés est à l'origine d'activités biologiques essentielles : réaction inflammatoire, phagocytose des microorganismes, neutralisation des virus, élimination des complexes (AG) –(AC), présentation des (AG) et régulation de la réponse immunitaire (Chatenoud et Bach, 2012).

c. Les cytokines

Les cytokines sont des protéines régulatrices de faible masse moléculaire ou des glycoprotéines sécrétées par les cellules blanches du sang et par toute une variété d'autres cellules de l'organisme (Kindt *et al.* 2008). Elles interviennent plus particulièrement dans l'immunité innée et l'inflammation, l'hématopoïèse basale ou stimulée en réponse à une agression infectieuse, l'immunité spécifique ou bien les effets régulateurs inhibiteurs de l'inflammation et de la réponse immunitaire (Chatenoud et Bach, 2012).

On distingue classiquement plusieurs familles de cytokines qui se caractérisent par leurs propriétés biologiques dominantes et qui sont classées en fonction de leur action :

- **Les interleukines**

Les interleukines (IL) constituent l'un des groupes majeur des cytokines. Elles ont été découvertes en 1972 par Gery et Waksman (Hauvespre, 2012). Produites principalement par des leucocytes et exerçant leurs effets biologiques sur des leucocytes. Elles sont impliquées dans la réponse immunitaire, la stimulation de l'hématopoïèse et dans l'inflammation. Plusieurs interleukines sont identifiées à ce jour. Elles sont identifiées par un numéro (IL-1, IL-2...IL-22) selon une nomenclature internationale (Le nour *et al.*, 2000).

- **Les interférons**

Les interférons (IFNs) sont des cytokines qui possèdent des effets antiviraux, antiprolifératifs et immunomodulateurs. Ils ont été découverts en 1957 par Isaacs et Lindenmann, comme une substance qui protégeait les cellules des infections virales (Claudinon, 2008). On distingue trois types d'interférons, les IFN α et β produits par de nombreux types cellulaires en réponse a une infection virale et IFN γ produit par les cellules T activées et les cellules Natural killer (NK) (Le nour *et al.*, 2000).

- **Les facteurs de nécrose tumorale (TNF)**

Ils sont représentés par deux cytokines distinctes, le TNF α produit principalement par les monocytes/macrophages et le TNF β produit par les lymphocytes T actives et les cellules NK. Ces deux cytokines exercent des activités antivirales et antitumorales, enfin elles participent à la synthèse de nombreux médiateurs de l'inflammation (Le Nour *et al.*, 2000).

- **Les chimiokines**

Les chémokines sont des petites protéines très basiques dont la taille varie entre 6 et 14 kDa. Ils jouent un rôle primordial dans la formation des organes lymphoïdes primaires et secondaires, assurent la différenciation et la maturation des cellules progénitrices et contribuent au maintien de l'homéostasie leucocytaire en régulant la recirculation des différents types cellulaires dans les organes lymphoïdes secondaires (Burteau *et al.*, 2007).

3.3. Les organes lymphoïdes

3.3.1. Organes lymphoïdes primaire

Selon Espinosa et Chillet (2006) les organes lymphoïdes primaires assurent la production de toutes les lignées cellulaires du système immunitaire et notamment des lymphocytes matures (Espinosa et Chillet, 2006). La moelle osseuse et le thymus sont les deux organes lymphoïdes primaires chez l'homme adulte :

➤ La moelle osseuse

La moelle osseuse est un tissu hématopoïétique présent dans les os longs (fig.13) et le squelette axial (Male, 2005). Ce tissu est le siège de l'hématopoïèse, on y retrouve toutes les lignées sanguines. Elle est également un organe lymphoïde primaire puisqu'elle produit les cellules précurseurs de toutes les populations lymphocytaires et des cellules phagocytaires. De plus elle est le siège de la maturation et de la différenciation des lymphocytes B (Pailloux, 2006).

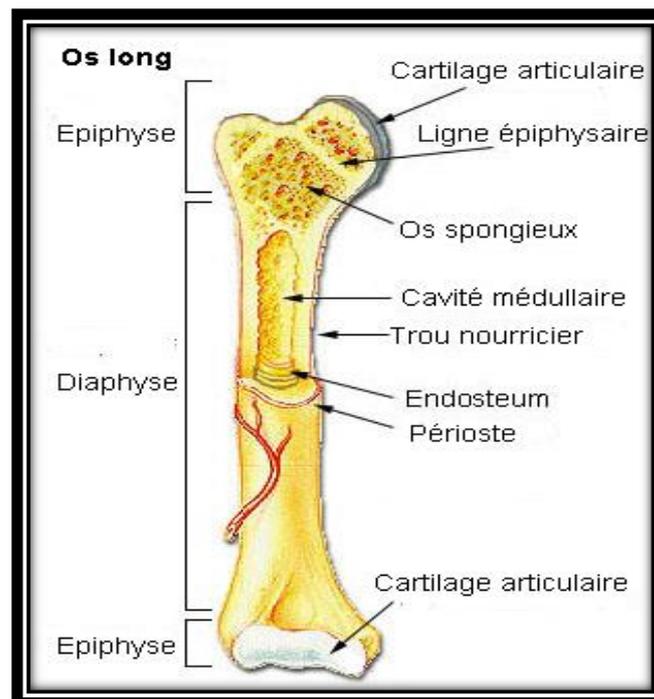


Fig.13:Anatomie de long os [3].

➤ Le thymus

Le thymus est un petit organe multilobé situé juste en-dessous du sternum, il est aussi considéré comme un coussinet protecteur de la vascularisation du médiastin supérieur (Geenen, 2017). Il est formé de deux lobes entourés d'une fine capsule de tissu conjonctif, chaque lobe étant divisé en lobules par des cloisons conjonctives (fig.14). C'est l'organe où se différencient les lymphocytes à partir de cellules précurseurs, dérivés de cellules souches lymphoïdes de la moelle osseuse (Revillard, 2001).

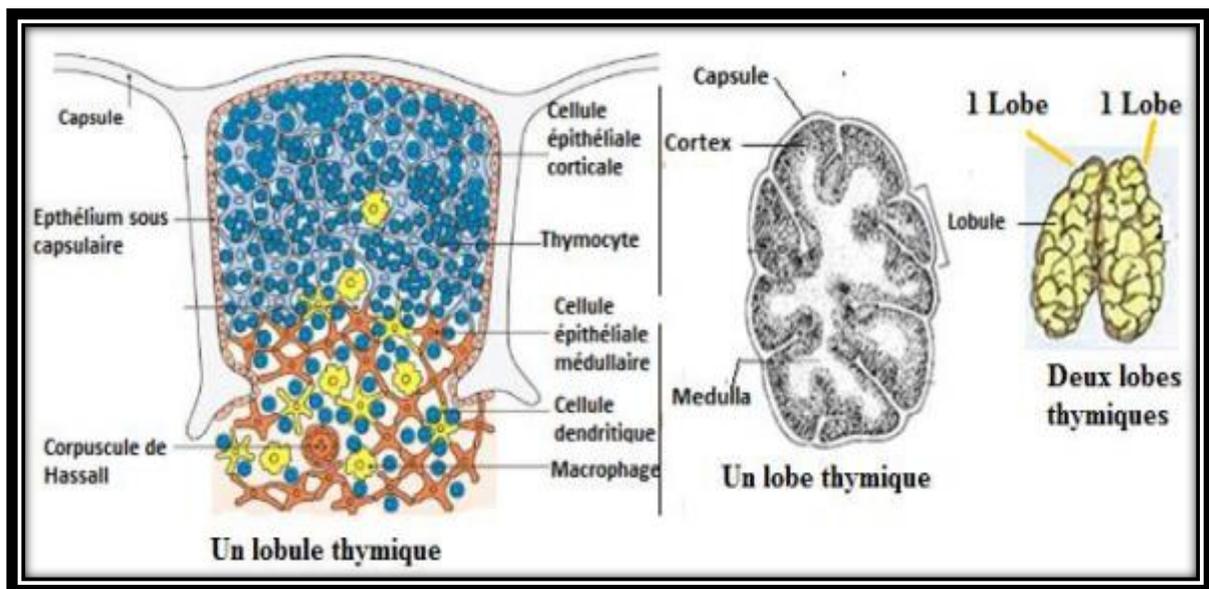


Fig.14 : Structure du thymus [4].

3.3.2. Organes lymphoïdes secondaire

Pour les organes secondaire qui sont le lieu de concentration des antigènes présents dans la lymphe (ganglions), le sang (rate), ou les muqueuses (tissu lymphoïde associé aux muqueuses, MALT) .ces organes sont ainsi le lieu de rencontres privilégiées entre l'antigène et les différentes cellules participant à la réaction immunitaire (Béné *et al.*, 2013).

➤ Les ganglions lymphatiques

D'après Abbas et ses collaborateurs sont des agrégats nodulaires de tissus lymphoïdes situés le long voies lymphatiques qui traversent l'organisme (fig.15). Disséminés partout dans l'organisme sur le trajet de la circulation de la lymphe, un liquide biologique contenant de nombreuses cellules intervenant dans la défense de l'organisme, notamment les leucocytes ou globules blancs (Abbas *et al.*, 2016).

Leurs principal rôle est d'assurer le « nettoyage » de la lymphe et de déclencher rapidement des réactions de défense en cas d'arrivée dans l'organisme d'agents extérieurs type virus ou bactéries. Ils jouent donc un rôle clé dans le système immunitaire [5].

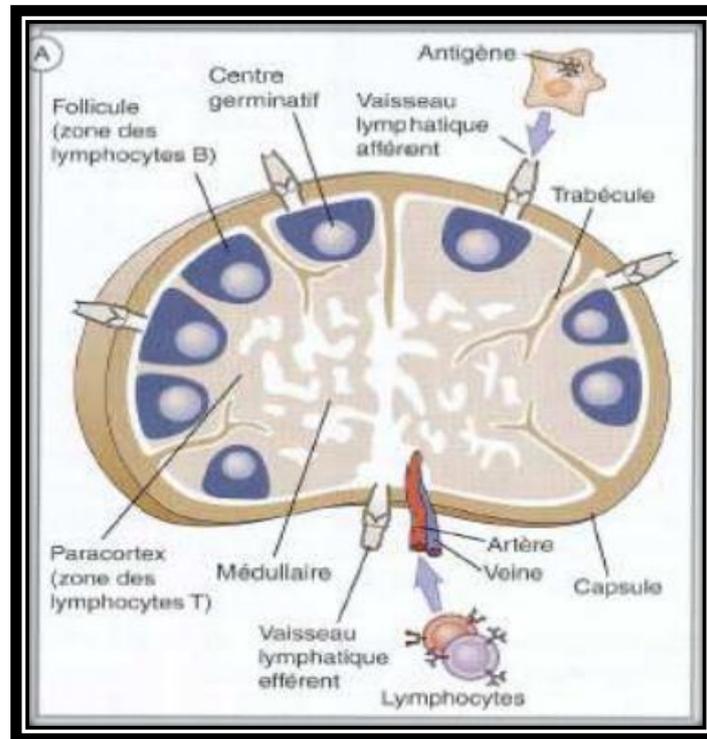


Fig.15: Structure du ganglion lymphatique (Abbas *et al.*, 2016).

➤ La rate

La rate, située dans la loge sous diaphragmatique gauche. C'est un organe vasculaire, de couleur rouge foncé. Il est entouré d'une capsule mince et résistante, est constitué d'une capsule splénique qui entoure un parenchyme formé d'une pulpe rouge et de pulpe blanche (fig.16) (Noroy, 2003). Cet organe joue le même rôle dans les réponses immunitaires dirigées contre les antigènes transportés par voie sanguine que celui des ganglions lymphatiques dans les réponses dirigées contre les antigènes transportés par la lymphe. Le sang pénétrant dans la rate est filtré par un réseau de canaux. Les antigènes transportés par le sang sont capturés et concentrés par les cellules dendritiques et les macrophages dans la rate. Ce dernier contient un nombre important de phagocytes qui ingèrent et détruisent les microbes de sang (Abbas *et al.*, 2016).

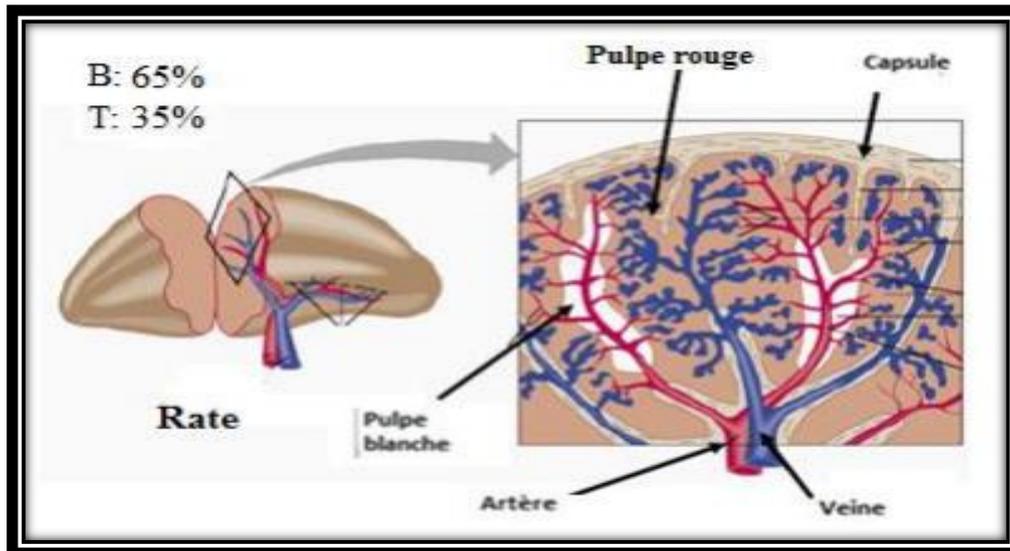


Fig. 16:Structure de la rate [4].

➤ **Les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT)**

Est un tissu lymphoïde peu dense avec de petits amas de lymphocytes B et T et de plasmocytes (sécrétant majoritairement des IgA) est trouvé dans la couche sous-muqueuse du tube digestif (GALT) et des voies respiratoires (BALT). Dans le tractus gastro-intestinal, des structures plus complexes telles que les amygdales et les plaques de Peyer sont également observées (fig.17), dans la région entre les follicules et l'épithélium intestinal on trouve de nombreuses cellules présentatrices d'antigènes (APC), l'épithélium du dôme est caractérisé par les cellules M qui possèdent de nombreux plis microscopiques sur leur face épithéliale et qui sont spécialisées dans l'incorporation et le transport d'antigènes [6].

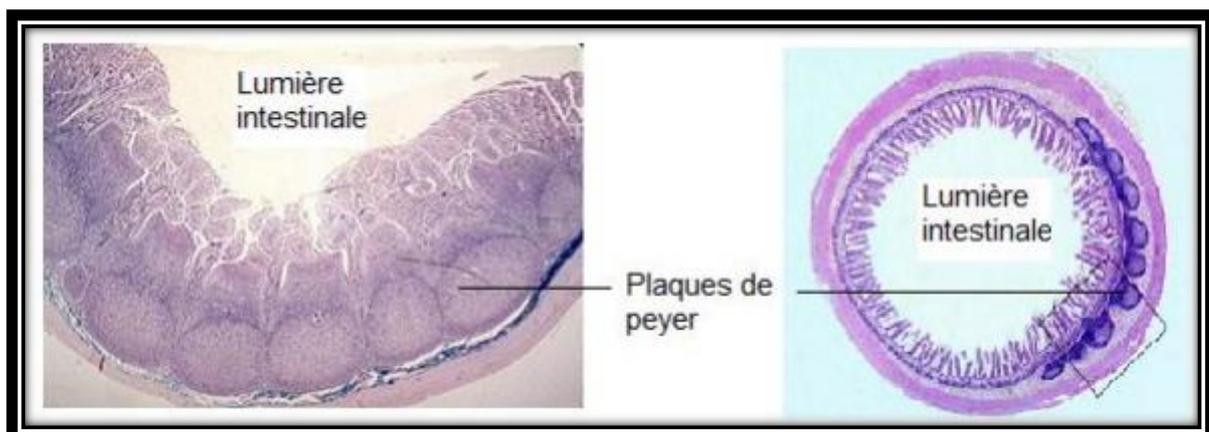


Fig. 17:Structure des plaques de Peyer [4].

4. La défense immunitaire

Le système immunitaire, représentant le cœur des défenses de l'organisme, se divise en 02 parties comme le montre la figure numéro 18 : l'immunité innée et l'immunité adaptative.

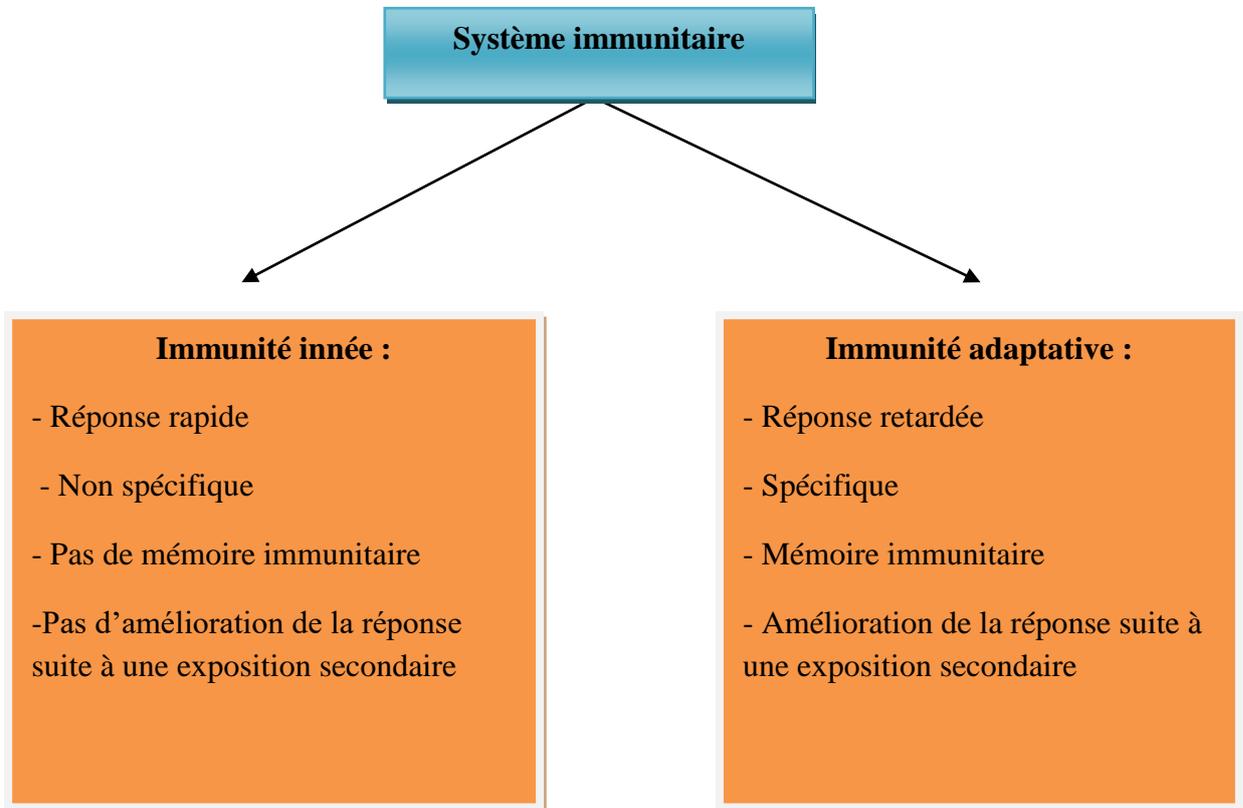


Fig.18: Schéma résumant les principales actions du système immunitaire (Marine, 2016).

4.1. Immunité innée

L'immunité innée (naturelle) est présente à la naissance, elle est appelée ainsi parce que le corps est né avec la capacité de reconnaître certains microbes et immédiatement les détruire (Daoudi, 2016).

Les mécanismes de l'immunité naturelle assurent la défense initiale qui sont basées sur :

- Des modules constitutifs comme la barrière peau-muqueuse.
- Des modules induits comme la phagocytose et la réponse inflammatoire, qui nécessite Les cellules phagocytaires et les cytokines (fig.19) (Bendiabdallah, 2011)

Elle repose sur une distinction globale du soi et du non- soi. Pour cela, une multitude de récepteurs (PRR, pattern recognition receptors), qui reconnaissent spécifiquement différentes structures caractéristiques des pathogènes (PAMP, pathogen associated molecular patterns)

(Graude, 2013). Sont mis à contribution, outre la capacité d'assurer les défenses précoces contre les infections, les réponses immunitaires naturelles stimulent les réponses immunitaires adaptatives (Abbas *et al.*, 2013).

4.2. Immunité adaptative

Lorsque les mécanismes de défense non spécifiques ne sont pas suffisants, un autre volet de l'immunité entre en interaction très étroite avec l'immunité innée (Lapierre, 2009). Elle est dirigée uniquement contre le pathogène qui a été au préalable en contact avec l'organisme. Le système immunitaire reconnaît la présence d'un pathogène par les molécules dites de reconnaissance (pharham, 2003).

On distingue deux types d'immunité adaptative, dénommées immunité humorale et immunité cellulaire, qui font intervenir différentes cellules et molécules, et sont destinés respectivement à opposer une défense aux microbes extracellulaires et aux microbes intracellulaires (Abbas *et al.*, 2013). Les macrophages et les cellules dendritiques, particulièrement, sont essentiels pour activer l'immunité adaptée. Cette dernière agit par l'intermédiaire de cellules spécialisées, les lymphocytes B et T (fig.19). Les lymphocytes eux-mêmes se divisent en T auxiliaires CD4⁺ (Th) et T cytotoxiques CD8⁺ (Tc) et T régulateurs (T reg). La réponse adaptée se distingue de la réponse innée par une haute spécificité de reconnaissance ainsi qu'une capacité de mémoire lors d'infections subséquentes.

En effet, les lymphocytes T qui ont déjà été activés lors d'une infection précédente resteront dans la circulation plusieurs années (Lapierre, 2009).

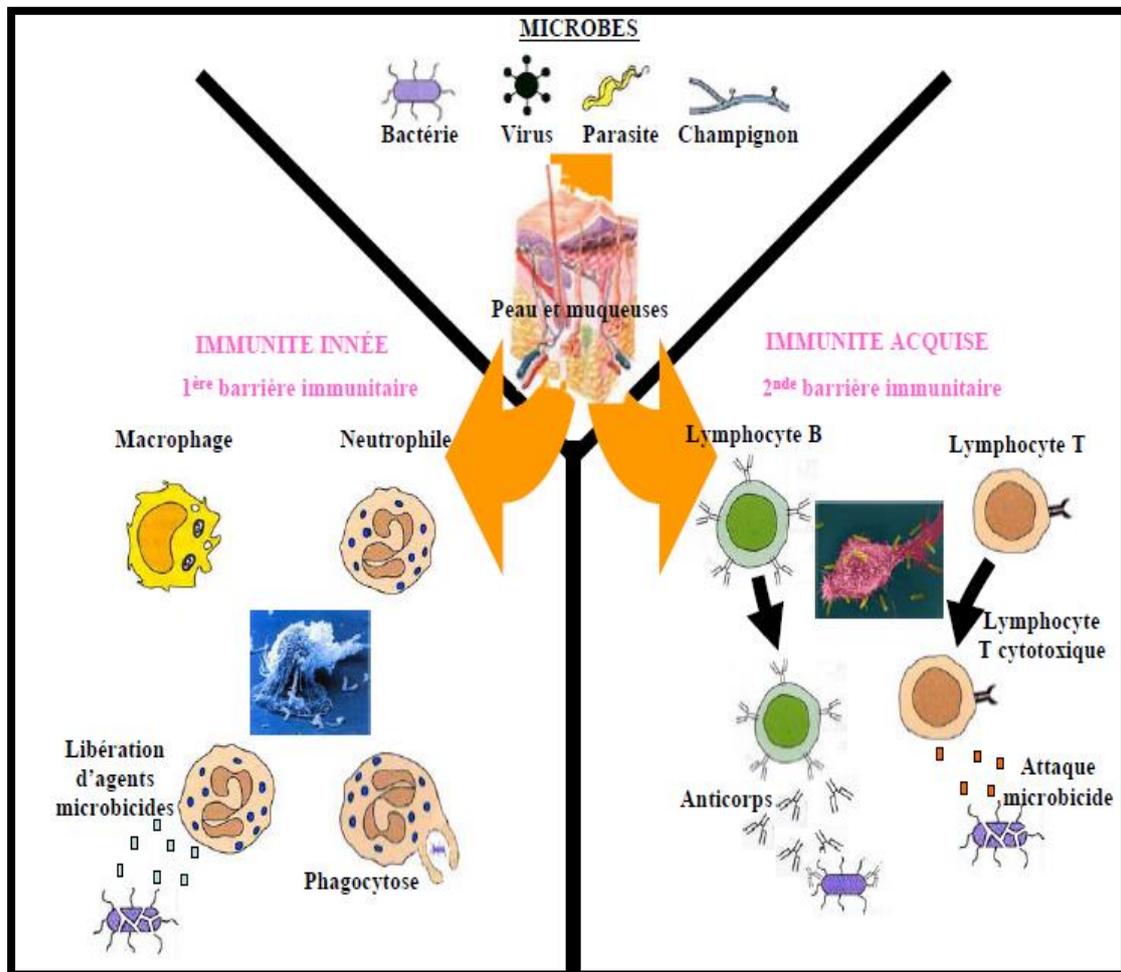


Fig.19: présentation schématique des différentes lignes de défense d'un organisme (Bascove, 2009).

1. Historique des antibiotiques et de l'antibiothérapie

En 1928, le médecin britannique sir Alexander Fleming (fig.20) découvre qu'une moisissure, le **penicillium** (fig.21), empêche les cultures de bactéries de proliférer. (Khelifi et Zemmouche, 2017). L'importance de la découverte de Fleming, ses implications et ses utilisations médicales ne furent comprises qu'au début des années 1940. A. Fleming travailla pendant plusieurs années à essayer de purifier la pénicilline mais ce furent deux autres chercheurs qui y parvinrent en 1939 : le pharmacologiste Howard Florey et le biochimiste Ernst Chain. A partir de 1942, les grandes firmes pharmaceutiques américaines commencèrent à produire de la pénicilline. Vers 1945, ce nouveau médicament était disponible dans toutes les pharmacies du pays. La même année, Fleming, Florey et Chain reçurent le prix Nobel de médecine pour "la découverte de la pénicilline et ses effets curatifs de nombreuses maladies infectieuses" (Mahmoudi et Massen, 2013). Depuis, beaucoup d'autres substances actives contre de nombreuses bactéries ont été découvertes. Actuellement, les chercheurs s'efforcent de découvrir de nouvelles molécules actives sur les bactéries les plus résistantes, de diminuer la toxicité de ces médicaments et de simplifier leur mode d'administration (Halmaoui, 2018).



Fig. 20: Sir Alexander Fleming

(Marie, 2015).



Fig.21: Le penicillium [07].

2. Définition

Un antibiotique, d'après le Dictionnaire de Biologie de Jacques Berthet, est une substance ayant la capacité de tuer les bactéries (effet bactéricide) ou d'inhiber leur multiplication (effet bactériostatique).

En 1957 Turpin et Velu ont défini un antibiotique comme étant tout composé chimique, élaboré par un organisme vivant ou produit par synthèse, à coefficient chimiothérapeutique élevé dont l'activité thérapeutique se manifeste à très faible dose d'une manière spécifique, par l'inhibition de certains processus vitaux, à l'égard des virus, des microorganismes ou même de certains êtres pluricellulaires (Guezlane *et al.*, 2016). Pour qu'il soit actif, un antibiotique doit pénétrer dans la bactérie, sans être détruit ni être modifié, se fixer sur une cible et perturber la physiologie bactérienne (Merniez, 2018). Un grand nombre d'antibiotiques a été identifié en milieu naturel, mais moins de 1% sont médicalement utiles. Beaucoup d'antibiotiques naturels ont été structurellement modifiés en laboratoire pour augmenter leur efficacité formant la classe des antibiotiques semi-synthétiques (Boughachiche, 2012).

➤ Généralités sur les bactéries

Afin de comprendre le fonctionnement d'un antibiotique, il est important de rappeler ce que sont les bactéries et leurs structures (Ziai, 2014).

Les bactéries, qui sont les plus anciens organismes vivants sur Terre ainsi que les plus abondants, ont été observées pour la première fois par Antoine van Leeuwenhoek en 1638, mais ce sont Louis Pasteur et Robert Koch qui les ont étudiées de plus près, et découvert leur rôle dans la transmission des maladies [8]. sont des êtres-vivants unicellulaires sans noyau dont l'ADN est diffus dans la cellule (Lavergne, 2014). Pour cette raison, on appelle les bactéries des procaryotes (avant noyau), Elles mesurent environ 1 millièème de millimètre et sont donc invisibles à l'œil nu, celle-ci est en moyenne 10 à 100 fois plus petite qu'une cellule humaine. Leur chromosome unique est libre dans le cytoplasme (Perron *et al.*, 2014). Celui ci est entouré d'une membrane plasmique, elle même entourée d'une paroi peptidique plus ou moins épaisse. Cette dernière caractéristique sert d'ailleurs de classification : les Gram+ (les bactéries prennent une couleur violette lors de leur coloration), et les Gram- (qui prennent une couleur rose). Les bactéries possèdent encore une 3ème couche qui leur sert de protection (fig.22) [8]. Elles se reproduisent par scissiparité : chaque division bactérienne donne

naissance à deux bactéries filles identiques, un clone est en fait constitué. Les bactéries sont capables d'échanger du matériel génétique (phénomène de conjugaison, par exemple) et d'acquérir ainsi de nouveaux caractères par l'intermédiaire de plasmides ou de transposons. Cet échange de « Matériel de résistance » est important pour comprendre l'apparition de ces dernières chez des souches d'abord sensibles puis résistantes à un antibiotique donné (Batraud, 2017).

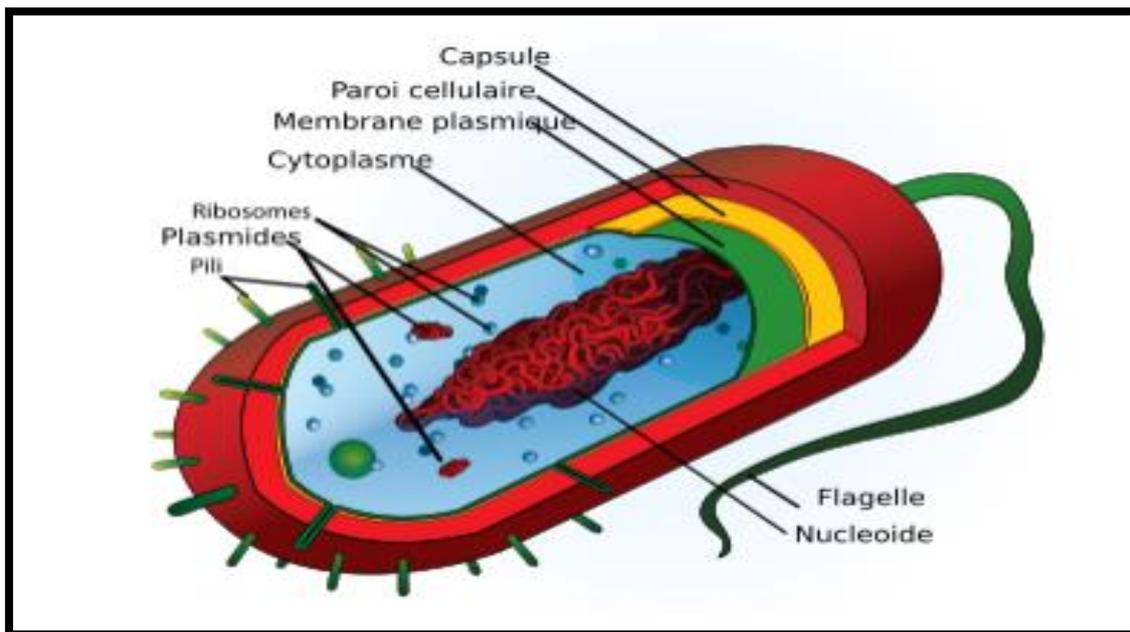


Fig. 22: Structure d'une bactérie (Lionel, 2009).

3. Classification des antibiotiques

La classification des antibiotiques peut se faire selon :

- **L'origine** : élaborée par un organisme (naturel) ou produit par synthèse (synthétique ou semi synthétique).
- **Le mode d'action** : paroi, membrane cytoplasmique, synthèse des protéines, synthèse des acides nucléiques.
- **Le spectre d'activité** : liste des espèces sur lesquelles les antibiotiques sont actifs (spectre étroit ou large).
- **La nature chimique** : La classification selon la nature chimique nous permet de classer les antibiotiques en familles (El ghachtouli et El zhari, 2014).

De toutes ces classifications possibles, la classification la plus courante est celle par famille, possédant un certain nombre de caractères communs : composition chimique ou origine, spectre d'action similaire ou très rapproché, cibles bactériennes identiques, résistance bactérienne et sensibilisation croisée, effets indésirables rapprochés... etc (Zeghilet, 2009).

3.1. Classification des antibiotiques selon leur origine

Les antibiotiques peuvent être obtenus de sources divers, jusqu'à la fin de siècle dernière, les antibiotiques utilisés pour le traitement des infections étaient des produits naturels tel que :

- Bactéries : *licheniformis* : **bactiracine**.
- Champignons : *pénicillium notatum* : **pénicilline**.
- Actinomycètes : *inyoensis streptomyces* : **sisomycine** (Lullann et Mohr, 2003).

Les anti-infectieux peuvent être produits de trois façons, par fermentation (naturelle), par semi-synthèse ou par synthèse chimique.

❖ fermentation ou extraction

Les antibiotiques sont des substances organiques secrétées comme des métabolites secondaires par certains microorganismes ou produits par synthèse chimique. Les microorganismes producteurs d'antibiotiques sont en nombre très restreint (Aouar, 2016).

- **Soit des champignons** inférieurs (mycètes) : du genre *Penicillium* pour les Pénicillines, Griséofulvine et genre *Cephalosporium* pour les Céphalosporines.
- **Soit des bactéries** : du genre *Streptomyces* (90 % des antibiotiques sont produits par des bactéries du genre *Streptomyces* et genre *Bacillus*). Comme antibiotiques dont l'origine est bactérienne on trouve, la Bacitracine, Polymyxine-Colistine, Mupirocine, Céphamycines, Monbactames (les Monbactames obtenues initialement par extraction, sont obtenues actuellement par synthèse) (Zeghilet, 2009).

En outre La fermentation est le procédé le plus habituel pour les composés naturels, c'est aussi le premier stade de la préparation des antibiotiques de semi-synthèse (Chebira, 2009).

❖ Semi-synthèse

Les antibiotiques ainsi produits par voie fermentaire sont parfois utilisés pour la préparation de dérivés artificiels voisins, mais qu'il est impossible de faire sécréter par la souche microbienne, même en recourant à des précurseurs.

Dans ce but, on fait subir certains traitements chimiques simples à des antibiotiques produits par voie fermentaire, notamment des hydrolyses pour séparer la partie fondamentale de la molécule, trop complexe pour être préparée par synthèse à un coût raisonnable ; on greffe ensuite sur ce squelette de base différents groupements particuliers grâce à des estérifications ou des amidifications. On obtient ainsi des antibiotiques de semi-synthèse c'est le cas des pénicillines ou des céphalosporines dont la plupart des représentants sont ainsi produits. Certains sont des pro-drogues antibiotiques, totalement dénuées par elles-mêmes d'activité biologique mais qui acquièrent leur pouvoir antimicrobiens après hydrolyse de la fonction ester qui été greffée (chebira, 2009).

❖ Synthèse chimique totale

Certains antibiotiques dont la structure est assez simple sont produits plus économiquement par synthèse que par fermentation. C'est le cas du Florphénicol, Chloramphénicol, Monobactames, et tous les agents antibactériens de synthèse : Sulfamides, Triméthoprime, Quinolones, Nitrofuranes...etc (zoghilet, 2009). Le fait que certains antibiotiques (Chloramphénicol, Aztréonam) obtenus au début par fermentation sont actuellement produits par synthèse chimique, fait de plus en plus disparaître la distinction initiale entre antibiotiques et agents antibactériens de synthèse (zoghilet, 2009).

3.2. Classification des antibiotiques selon leur spectre d'activité

Selon Cavallo et Mérens (2008) Le spectre d'un antibiotique est destiné à caractériser l'activité microbiologique d'un antibiotique sur une espèce bactérienne en tenant compte des résistances naturelles et acquises (Cavallo et Mérens, 2008). Plus le spectre est large plus le nombre d'agents infectieux sensibles à l'antibiotique est important et diversifié (Lionel, 2009). Et afin de faciliter le choix d'un traitement antibiotique en fonction de la bactérie et des résistances connues, le spectre est réparti en 03 classes :

➤ Antibiotique à spectre large

Il s'agit d'un antibiotique efficace sur un grand nombre de types de germes. Ainsi, l'antibiotique sera actif sur une grande partie de tous les cocci et de tous les bacilles. Les bacilles Gram- sont les plus nombreux. D'une manière indirecte, un spectre large est forcément actif sur les bacilles Gram-. Les antibiotiques à spectre large seront utilisés lorsque le germe n'est pas identifié et que la pathologie peut être due à différents types de germes (Bennini et Mehdi, 2017).

➤ **Antibiotique à spectre étroit**

Il s'agit d'un antibiotique efficace sur un nombre limité de types de germes. Cette spécificité lui permet ainsi de cibler un germe est une pathologie (Bennini et Mehdi, 2017).

➤ **Antibiotique à spectre moyen ou limité**

Il s'agit d'un antibiotique dont l'efficacité est réduite ou partielle sur un groupe de germes. Il concerne aussi un spectre anciennement large et réduit par l'apparition de résistance bactérienne (Bennini et Mehdi, 2017).

3.3. Classification des antibiotiques selon la nature chimique

C'est la classification la plus adaptée pour la quelle les ATB sont classés en familles et la plus importantes sont :

A. Les bêtalactamines

Les bêtalactamines constituent la famille d'antibiotiques la plus importante, aussi bien par le nombre et la diversité des molécules utilisables que par leurs indications en thérapeutique et en prophylaxie des infections bactériennes (Cavallo *et al.*, 2004). Sont une large classe d'antibiotiques qui comprennent les dérivés de la pénicilline, les céphalosporines, les monobactames, les carbapénèmes... etc (Julie –Anne, 2010). Cette famille comprend un grand nombre de molécules, toutes caractérisées par une structure de base (Cavallo *et al.*, 2004). Et ayant en commun un cycle bêta-lactame qui est le support de l'activité antibactérienne (fig.23) (Benabdallah et Hamlaoui, 2016).

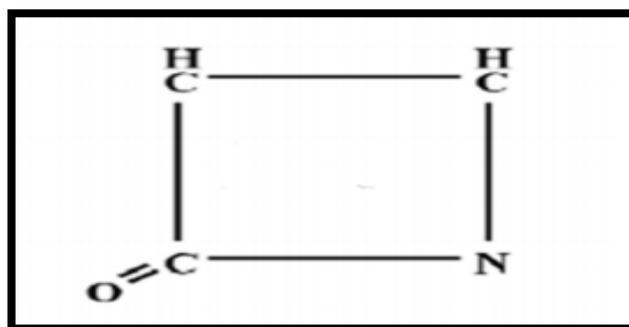


Fig.23: Structure chimique du noyau β -lactame (Atoui et Midouna, 2017).

B. Les aminosides

Cet antibiotique était particulièrement efficace contre les bactéries aérobies à Gram négatif et notamment contre *Mycobacterium tuberculosis*, responsable de la tuberculose. Ils peuvent aussi être administrés pour les infections oculaires, cutanées ou pulmonaires (Capitain, 2010). Les aminosides, encore appelés aminoglycosides, sont des molécules polaires et polycationiques. Leur structure de base commune comporte un aminocyclitol, auquel se lie par des ponts glycosidiques, deux (ou exceptionnellement trois) oses (fig.24) (Grare, 2009).

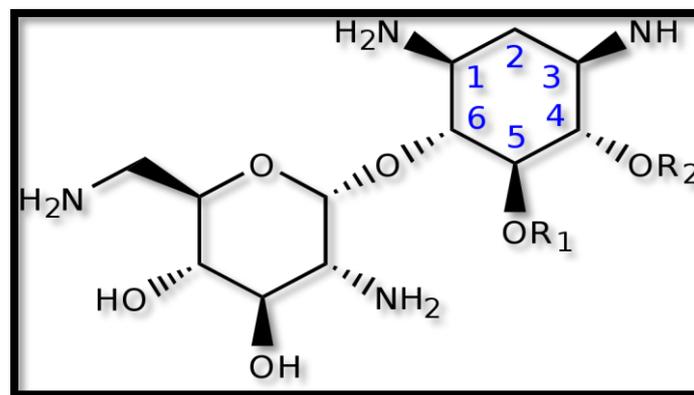


Fig. 24: Structure chimique du noyau central des aminosides [09].

C. Les tétracyclines (les cyclines)

Les tétracyclines forment un groupe important d'antibiotiques qui sont très utilisés comme médicament pour l'homme, produites par plusieurs espèces du genre *Streptomyces* et elles étaient les premiers antibiotiques à large spectre (Bensamara et Chibani, 2018).

Les tétracyclines possèdent quatre cycles accolés d'où leur nom. Elles sont bactériostatiques contre les bactéries à Gram + et Gram – (Dubar *et al.*, 2014). Selon leurs origines les tétracyclines sont subdivisées en deux sous groupes :

- ✓ Tétracyclines de la première génération sont des produits d'origine naturels.
- ✓ Tétracyclines de la deuxième génération qui sont toutes les produits de synthèse (fig.25) (Djafri et Ighit, 2012).

Les antibiotiques macrolides sont caractérisés par le cycle lactone relié aux molécules de sucres. Il y a une grande variété d'antibiotiques macrolides, le plus connu est l'érythromycine (fig.27) (Sedrati, 2014). Et sont notamment prescrits en cas d'infection des voies aériennes supérieures (angines à streptocoque ...), des voies aériennes inférieures ou d'infections cutanées (Mark *et al.*, 2008).

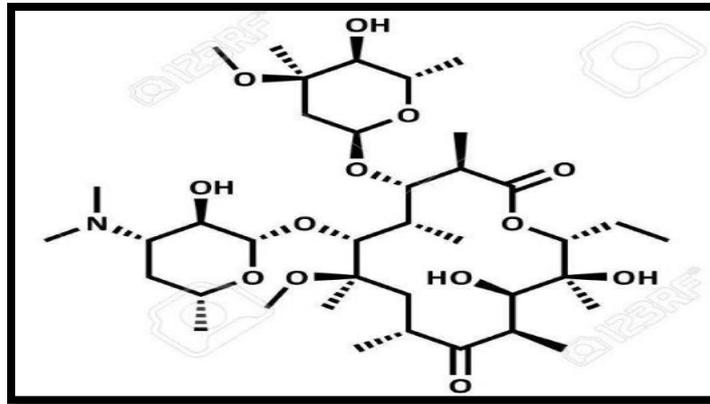


Fig.27: Structure chimique d'un macrolide (clarithrocyne) [10].

F. Les sulfamides

Les sulfamides aussi appelés sulfonamides, furent les premiers agents Antibactériens efficaces à être utilisés chez les humains en 1932 (Djafri et Ighit, 2012). Ont tous une structure analogue à l'acide para-aminobenzoïque (PABA) (fig.28), un substrat nécessaire à la synthèse de l'acide folique bactérien (Mahmoudi et Massen, 2013).

La classification des sulfamides se fait en fonction de leur demi-vie plasmatique :

- demi-vie courte inférieure à 10 heures : sulfafurazole, sulfaméthizole.
- demi-vie moyenne de 10 à 20 heures : sulfaméthoxazole, sulfadiazine.
- demi-vie ultra longue supérieure à 100 heures : sulfadoxine (Capitain, 2010).
-

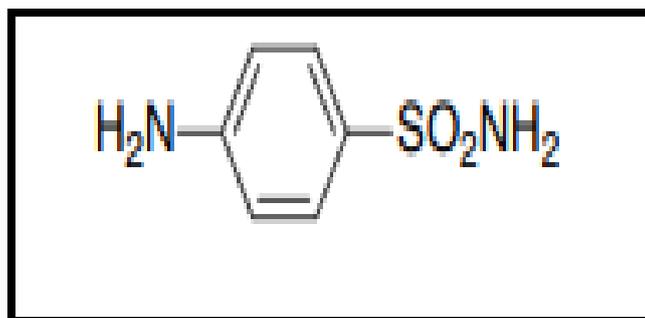


Fig. 28: Structure chimique des Sulfanilamide (oxoby, 2002).

G. Les autres familles

- Fluroquinolones
- Aminoglycosides
- Lincosamides
- Mitronidazoles
- Streptogramines... ect (Djafri et Ighit, 2012).

3.4. Classification des antibiotiques selon le mode d'action

A la différence des antiseptiques et des désinfectants, les antibiotiques agissent en général de façon très spécifique sur certain structure bactérienne (fig.29). Cette action s'exerce Selon les molécules sur des sites variés (oxoby, 2002). Le résultat de l'action des substances antibactériennes peut être étudié in vitro, les bactéries se multiplient dans des conditions contrôlées sur un milieu nutritif. Si ce milieu nutritif contient une substance antibactérienne, on distinguera deux effets différents (Lüllamann et Mohr, 2003):

- Effet bactéricide : est capable de provoquer la mort de la cellule bactérienne.
- Effet bactériostatique : est capable d'inhiber momentanément la multiplication bactérienne sans perte de viabilité (Azzi et Djemaa, 2016).

Tableau 1 : les antibiotiques bactéricides et les antibiotiques bactériostatiques (Memmo, 2018).

Bactériostatique	Bactéricide
Macrolides	β -lactames
Sulfamides	fluoroquinolones
Tétracyclines	aminoglycosides
Niryofuranes	nitroimidazoles
Phénicoles	glycopeptides (bactéricidie lente)
Ethambutol	polymyxines
Cyclosérine	synergistines
	ansamycines
	acide fusidique
	isoniazide

Les antibiotiques ont plusieurs mécanismes d'action qui sont :

❖ Action sur la paroi bactérienne

C'est une structure semi-rigide complexe conférant forme et rigidité à la cellule et protégeant la membrane plasmique. Elle est composée d'un réseau macromoléculaire « le peptidoglycane » (Florens, 2011). La plupart des antibiotiques agissant sur la paroi des bactéries sont en réalité des inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane, ce qui rend la paroi bactérienne plus fragile. Ils sont donc des antibiotiques bactéricides (fig.29) (Soualmia et Benchahla, 2018). Les principaux antibiotiques ayant ce mode d'action sont :

- β -lactamines (pénicillines céphalosporines et dérivés).
- Cyclosérine, Bacitracines, Vancomycine, Fosfomycines (Daghor, 2014).

❖ Action sur la membrane cytoplasmique

L'existence d'une membrane plasmique intacte est nécessaire à la survie bactérienne (Benjira, 2016). Il existe un certain nombre de molécules antibiotiques ont des propriétés de surfactant qui les permettent de s'insérer parmi les phospholipides de la membrane externe. Cela perturbe la perméabilité membranaire (augmentation anormale) et permet la diffusion de substances hydrosolubles hors de la bactérie, ce qui entraîne sa destruction (fig.29) (Ayachi, 2011).

❖ Action sur la synthèse protéique

L'antibiotique interfère avec la synthèse protéique bactérienne en agissant sur les ribosomes bactériens (Benmiloud, 2007). qui sont des organites présents dans les cellules eucaryotes et procaryotes (cellule bactérienne). Leur structure se compose de protéines et d'ARN (Moroh, 2014). Est ont un rôle essentiel dans la transcription de protéine, ils vont ainsi encoder des protéines anormales et non fonctionnelles. Ces protéines défectueuses seront par la suite intégrées à la membrane cytoplasmique engendrant des anomalies de structure qui seront délétères à la bactérie. Selon les différentes familles d'antibiotiques existant, certains vont se fixer sur la sous unité 30S, d'autres vont cibler la sous unité 50S des ribosomes (fig.29) (Eberlin, 1999).

❖ **Action sur la biosynthèse des acides nucléiques**

L'acide désoxyribonucléique, ou ADN, est une macromolécule que l'on retrouve dans tous les organismes vivants, et qui constitue le support de l'information génétique (Bihan, 2009), en effet Certaines familles d'antibiotiques empêchent la réplication d'ADN en bloquant la progression de l'ADN polymérase. Les sulfamides provoquent une inhibition de la synthèse des bases nucléiques et la cellule meurt par carence en bases nucléiques les quinolones et les fluoroquinolones inhibent l'ADN gyrase « cette dernière est une enzyme responsable de la fermeture et l'ouverture du brin d'ADN » (fig.29) (Badri et Necib, 2016).

❖ **Autre action**

En agissant tant qu'antimétabolites bactériens (c'est-à-dire au niveau des étapes du métabolisme intermédiaire des bactéries), par exemple ; agisse sur le métabolisme de l'acide folique (fig.29) (Badri et Necib, 2016).

**Tableau 2 : Principaux modes d'action des grandes familles d'antibactériens
(Abbou, 2016)**

Mode d'action	Familles d'antibiotiques impliquées
Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne.	β -lactamines, glycopeptides (vancomycine) et polypeptides (bacitracine)
Inhibition de la synthèse ou du fonctionnement de la membrane plasmique.	Polymyxines
Inhibition de la synthèse des protéines.	Aminosides, tétracyclines, macrolides et lincosamides
Inhibition de la synthèse de l'acide nucléique (ADN).	Quinolones et certains ansamycines
Inhibition du métabolisme intermédiaire (acide folique, impliqué dans la synthèse des nucléotides).	Sulfamides, triméthoprim

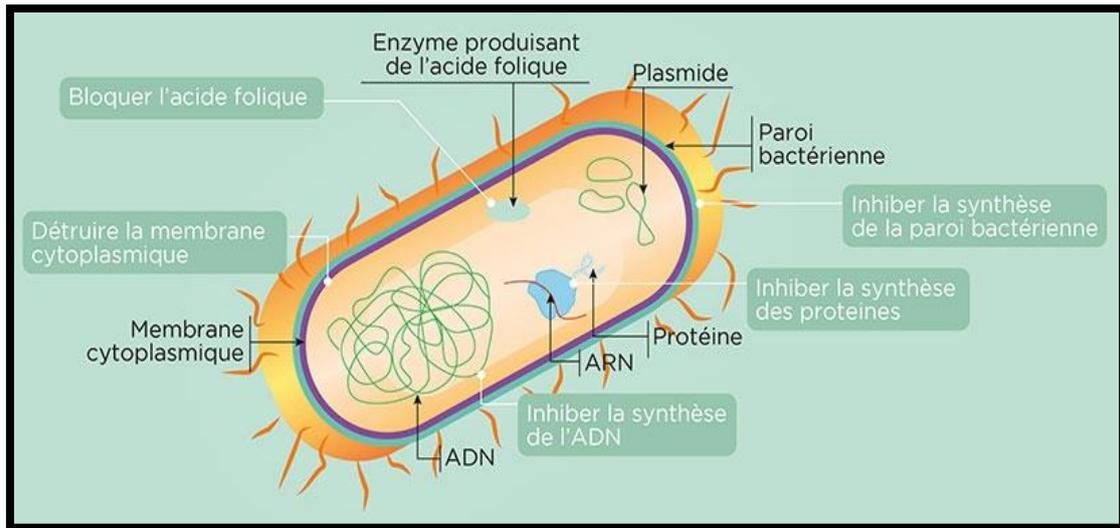


Fig.29 : les modes d'action des antibiotiques [11].

4. Formes d'administration des antibiotiques :

- **Voie orale** : comprimés, sachets, gélules, sirop
- **Voie injectable** : intraveineuse, intramusculaire
- **Voie locale** : collyre, pommade, poudre ... ect (Lionel, 2009).

5. L'utilisation des antibiotiques

D'après Kesteman (2009) Les traitements antibiotiques ont pour objectifs la maîtrise des maladies, la restauration ou le maintien du bien-être humain et animal, et la prévention de la transmission des agents pathogènes aux autres animaux voire à l'homme (Kesteman, 2009). Les antibiotiques utilisés en médecine humaine et vétérinaire appartiennent aux mêmes familles, à l'exception de quelques sous familles spécifiques de la médecine humaine. On peut utiliser les antibiotiques à titre prophylactique ou thérapeutique, L'antibiothérapie curative est justifiée en cas d'infection bactérienne prouvée chimiquement ou bactériologiquement par contre L'antibiothérapie préventive est instaurée en prévention d'une infection bactérienne précise dans des circonstances définies (Djafri et Ighit, 2012).

6. La consommation des ATB en Algérie

«Il y a surconsommation des antibiotiques en Algérie», s'accordent à dire les spécialistes. L'Algérie est le 5eme plus grand pays consommateur d'antibiotiques dans le monde, derrière respectivement la Turquie, la Tunisie, l'Espagne et la Grèce, et juste devant la Roumanie, la Belgique et la France [12].

Si l'Algérien est grand consommateur d'antibiotiques, c'est moins par automédication que par prescription médicale, la plupart des 9600 pharmacies d'officine du pays se refusant à servir ce genre de médicaments sans ordonnance. La direction de la CNAS avait annoncé dans la presse nationale avoir remboursé en 2016 l'équivalent de presque 58 millions de boîtes de traitement d'antibiotiques, soit le gros montant de 18 milliards de dinars. La Caisse rembourse 133 produits d'infectiologie, dont la pénicilline et l'Amoxicilline [12].

1. Les effets des antibiotiques sur l'organisme

Les antibiotiques sont des médicaments antibactériens d'origine naturelle, produits à partir des champignons ou des bactéries. Ils ont en principe une toxicité sélective, c'est-à-dire qu'ils sont toxiques pour les bactéries mais non pour l'organisme; ce qui malheureusement n'est pas toujours vrai (Ilayada, 2016). Un antibiotique, comme tout médicament, expose au risque d'interaction médicamenteuse en réduisant ou augmentant l'effet d'autres traitements ainsi qu'aux risques d'effets indésirables (Bivilacqua, 2011).

Selon les experts, un emploi excessif ou inapproprié des antibiotiques, tant chez les humains que chez les animaux, peut favoriser l'apparition des effets secondaires. Les deux facteurs suivants seraient les principaux responsables du phénomène :

***Un mauvais diagnostic :** Lorsqu'un antibiotique est administré pour combattre une maladie qui n'est pas causée par une bactérie, le traitement n'est pas efficace. La même chose se produit lorsque l'antibiotique choisi n'est pas adéquat pour combattre la bactérie responsable de la maladie [13].

***Un mauvais emploi :** Lorsque le dosage de l'antibiotique ou la durée du traitement ne sont pas respectés, certaines bactéries survivent au traitement et ont la possibilité de devenir résistantes. Les bactéries plus faibles sont éliminées, mais les plus fortes survivent et se multiplient. La maladie reprend alors sous une forme plus difficile à traiter [13].

En effet ils ont des impacts directs et/ou indirects sur le corps humain indiqués ci-dessous:

1.1. Les effets directs

Sont très variés : hépatotoxicité, néphrotoxicité, hématotoxicité, ototoxicité, tétratogénicité, carcinogénicité...etc. Pourtant ces accidents ne peuvent survenir qu'avec des doses éventuelles présentes dans des aliments (Hilam et Chemali, 1998). Les antibiotiques dont l'utilisation est actuellement interdite et qui présentent plus de toxicité sont le chloramphénicol et les nitrofuranes (interdits actuellement). Les nitrofuranes sont soupçonnés de fœto-toxicité. Certains sulfamides sont foetotoxiques à forte dose. Ces molécules passent dans le lait maternel, et sont toxiques pour les nourrissons de moins d'un mois. Ils ont des effets néfastes sur le matériel génétique et notamment l'ADN, sur la reproduction, la fertilité, et une toxicité pour le système nerveux, et le système immunitaire (Chebira, 2009).

1.2. Les effets indirects

Sont soit d'ordre allergène, soit des phénomènes d'antibiorésistance. L'action allergogène est surtout marquée pour les bêtalactamines et les tétracyclines. Par ailleurs beaucoup de bactéries sont devenues résistantes à de nombreux antibiotiques d'où la nécessité de produire continuellement de nouveaux antibiotiques synthétiques pouvant vaincre la résistance des bactéries (Baker et Breach, 1967).

1.2.1. Les effets allergiques

Les allergies médicamenteuses peuvent être définies comme des réactions pathologiques liées à un mécanisme immunologique, et induites par une prise médicamenteuse (Demoly et Arnoux, 2004). Les suspicions d'allergies aux antibiotiques sont extrêmement fréquentes. Les allergies vraies, démontrées, le sont moins. Si les urticaires et éruptions maculo-papuleuses sont parmi les manifestations les plus nombreuses, les formes cliniques sont variées et des formes sévères anaphylactiques, toxidermiques graves et/ou systémiques existent et engagent le pronostic vital (Demoly, 2008). Certains médicaments, pénicillines en particulier, exposent davantage aux réactions allergiques que d'autres médicaments ou substances biologiques (Demoly et Arnoux, 2004).

1.3. Risques liés à la modification de la flore intestinale

Le microbiote (ensemble des micro-organismes) intestinal de l'homme correspond à une biomasse considérable dont les rôles sont multiples avec notamment les rôles métaboliques, de barrière, et de stimulation immunitaire (Aires, 2017). L'administration d'antibiotiques à larges spectres ou à spectres étroits, entraîne une perturbation dans la composition du microbiote intestinal qui ne joue alors plus correctement son rôle de protection vis-à-vis des bactéries pathogènes (Quévrain et Seksik, 2012). Un des effets des antibiotiques est évidemment le risque d'émergence de souches résistantes, en particulier, le risque de colonisation par des entérobactéries résistantes au détriment des bifidobactéries ou des lactobacilles (Aires, 2017). Historiquement, les entérobactéries et les entérocoques sont devenus de plus en plus résistants aux antibiotiques. Ces phénomènes de résistance ont atteint une telle ampleur qu'on se trouve parfois en présence de cas cliniques pour lesquels les ressources de l'antibiothérapie sont très diminuées (Andcrmont, 2000).

1.4. Acquisition de résistances aux antibiotiques

La résistance bactérienne correspond à la capacité d'une bactérie de se multiplier en présence d'une concentration d'antibiotique égale ou supérieure à celle que l'on peut obtenir in vivo (Guerrah et Saighi, 2005). La résistance acquise est un caractère qui ne concerne que quelques (ou parfois de nombreuses) souches d'une espèce donnée. Elle est moins stable, mais elle se propage souvent de façon importante dans le monde bactérien. Elle résulte d'une modification du capital génétique de la bactérie, lui permettant de tolérer une concentration d'antibiotique plus élevée que celle qui inhibe les souches sensibles de la même espèce, et elle a été observée dès le début de l'antibiothérapie (Lozniewski *et al.*, 2010). Aujourd'hui, ils apparaissent de véritables «monstres» bactériens résistants à tous les antibiotiques potentiellement actifs (Ploy *et al.*, 2000). Plusieurs mécanismes de résistance ont été mis en évidence chez les bacilles Gram négatif qui sont, par ailleurs, responsables de la majorité des infections hospitalières (60 %) et sont de plus en plus multi résistants (Bolla *et al.*, 2011) (fig.30). Dans une récente étude parue dans (*Cell Host and Microbe*) en 2017, des chercheurs ont traité des souris infectées par (*Escherichia coli*) avec un antibiotique : la ciprofloxacine. Ils ont trouvé que le traitement antibiotique conduisait les cellules à libérer des métabolites (comme l'AMP) qui avaient tendance à rendre *E. coli* plus résistante à l'antibiotique [14].

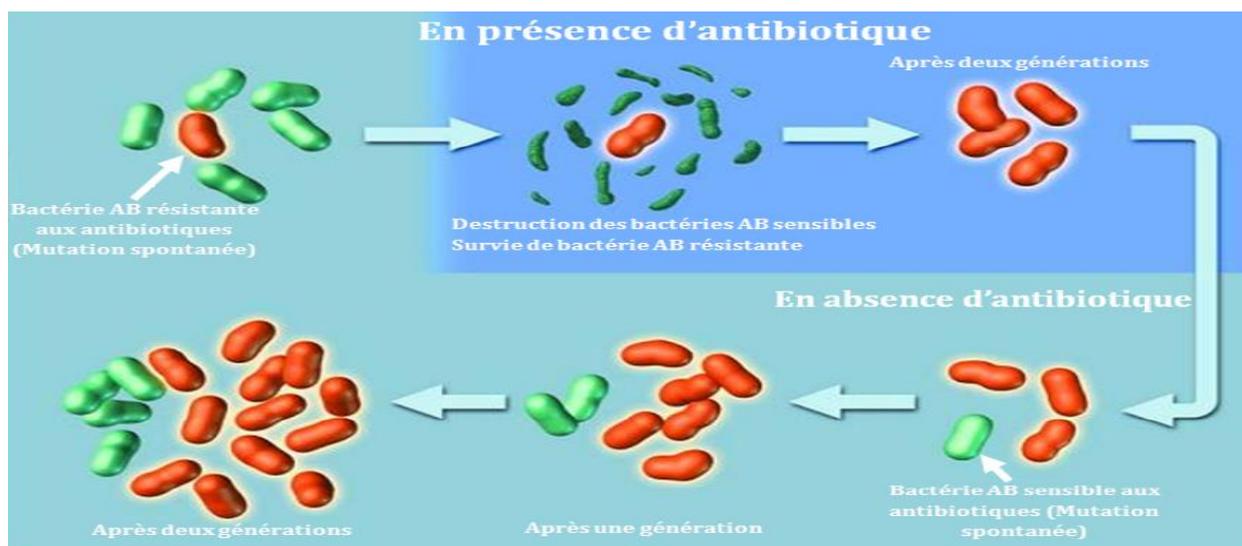


Fig.30 : Schéma illustrant le développement de la résistance aux antibiotiques

(Benabbou, 2012).

1.4.1. Mécanisme biochimique de la résistance (fig.31) :

Les bactéries se défendent contre l'action des antibiotiques :

- *En se rendant imperméables à leur pénétration
- * En produisant des enzymes capables de les inactiver
- *En modifiant la structure de leurs cibles
- *Ou par l'Efflux actif (blindage) (Benjira, 2016).

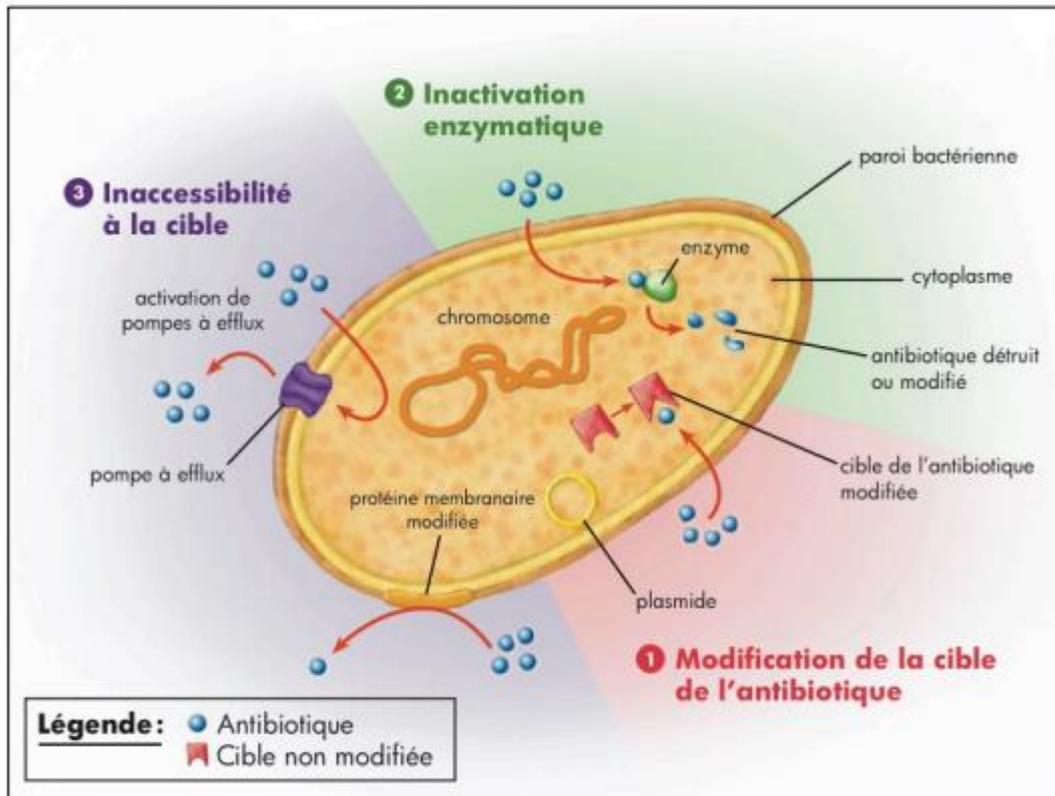


Fig.31 : les mécanismes de résistance aux antibiotiques (Coustés, 2016).

1.5. Autres effets dus à la présence de résidus d'antibiotique

Les autres effets potentiellement dus aux résidus sont d'ordre toxicologique et pharmacologique. On note entre autre une influence sur la flore intestinale humaine :

- ❖ En modifiant sa composition
- ❖ En favorisant ou en sélectionnant des microorganismes résistants.

Des études *in vivo* sur des modèles animaux visant à évaluer les effets de doses thérapeutiques et de résidus de tétracycline sur la flore intestinale humaine ont mis en évidence les modifications engendrées sur la flore intestinale. Il y a effectivement eu une

sélection de bactéries résistantes à la tétracycline, ainsi qu'un effet sur les populations fécales aérobies et anaérobies, sans compter les modifications de certains paramètres métaboliques de la microflore (Djennane, 2017).

1.6. Effets secondaires selon la classe d'antibiotique

Les effets secondaires les plus fréquents, quelle que soit la classe d'antibiotique utilisée, sont des troubles digestifs, les éruptions cutanées et les infections opportuniste. Le tableau ci-dessous représente les effets secondaires les plus fréquentes en fonction des classes antibiotiques (Pasque, 2012).

Tableau 03 : les effets secondaires les plus fréquentes en fonction des classes d'antibiotiques (Pasque, 2012).

	Amoxicilline+ Acide clavulanique	céphalosporine	Macrolide	FQ	Kétolide
-Troubles digestifs	+ (10%)	+	+ (9%)	+	+(14%)
-réaction cutanée	+	+		(10%)	
-tendinopathie				+	
-Trouble neuropsychiatrique	+	+		(0.3%)	
-colite à C. difficile	+	+		+	
-Allergie sévère	+	+			
-Myasthénie	+	+	+	+	

FQ : fluoroquinolone

C. difficile : clostridium difficile

+ : présence

2. Les Effets des antibiotiques sur le système immunitaire

En réponse à l'agression de l'organisme par des agents infectieux, un certain nombre de facteurs cellulaires et humoraux (système naturel de défense) tente de détruire ces agents pathogènes. Concourant ainsi à la guérison de la majorité des infections qui passent, dès lors inaperçues. Mais, en cas de déficits transitoires ou définitifs de ces facteurs naturels (aplasie, neutropénie, hypo ou agammaglobulinémie, sujet immunodéprimés...) ou bien lors d'une

invasion massive ou due à des microorganismes particulièrement virulents, ce système naturel peut être dépassé nécessitant une antibiothérapie efficace. Cependant, le rôle primordial des agents est de diminuer le nombre ou la virulence des bactéries afin que le système naturel puisse éradiquer définitivement l'infection. Il est donc important qu'au cours d'un traitement anti infectieux. Les antibiotiques (antibiotiques vrais ou agent de synthèse) ne dépriment pas une réponse naturelle déjà affaiblie (Labro ,1987).

Pourtant, des chercheurs ont eu la surprise de constater que des antibiotiques réduisaient la capacité du système immunitaire à détruire des bactéries [14] , aussi dans certain nombre de cas, l'agent infectieux inhibe les défense de l'organisme qui plus est l'antibiotique lui même peut modifier les réaction immunitaires en intervenant sur le métabolisme des cellules immunocompétentes (Posidalo *et al.*,1985).

2.1. Effets des antibiotiques sur la réponse immune non spécifique

Il s'agit essentiellement des interactions entre les antibiotiques et les fonctions polynucléaires dont on sait l'importance dans le contrôle des infections bactériennes. Les granulopénies au cours des traitements antibiotiques sont occasionnelles et expriment une toxicité individuelle du médicament. Un certain nombre d'études ont essayé de montrer des modifications systématiques des fonctions des polynucléaires tel que le chimiotactisme, la phagocytose et l'exploration oxydative (Posidalo *et al.*,1985).

2.1.1. Le chimiotactisme

Le chimiotactisme est le processus par lequel les phagocytes sont attirés à proximité des microorganismes pathogènes par l'intermédiaire de produit bactériens, des protéases tissulaires et les composés du complément. L'analyse de l'ensemble des résultats obtenus avec les différents antibiotiques reconnus comme inhibant le chimiotactisme neutrophiles semble indiquer qu'il existe un lien entre ce phénomène et l'inhibition de la synthèse protéique ou la transcription, ceci concerne l'acide fusidique, le chloramphénicol, l'actinomycine D, la puromycine et la rampicines (Posidalo *et al.*, 1985). Tandis que les neutrophiles sont des cellules clé de la défense immunitaire innée du poumon, rapidement et massivement recrutées en cas d'invasion de pathogène. Ils semblent que les macrolides ont des effets sur le chimiotactisme de ses polynucléaires ; le recrutement des polynucléaires neutrophiles au niveau pulmonaire est largement dépendant de la sécrétion locale des chimiokines attractantes est diminuer, notamment IL'8. Dans de nombreuse situation cliniques d'inflammation pulmonaire

chronique, il est effectivement retrouvé une diminution du compte de polynucléaires neutrophiles dans les sécrétions trachéobronchiques ou alvéolaires après traitement par macrolides (Guillon *et al.*, 2013).

2.1.2. Effets des antibiotiques sur les cytokines

Les cytokines et les chimiokines sont des molécules clés de l'initiation, perpétuation et la résolution de la réponse inflammatoire (Guillon *et al.*, 2013). Alors que l'efficacité thérapeutique de certains antibiotiques est susceptible d'être associée à une réduction des niveaux de cytokines pro-inflammatoires. C'est surtout le cas des macrolides. Ils ont aussi démontré que le traitement au métronidazole pendant 1 heure a réduit les niveaux de circulation de TNF de 50% chez les animaux atteints d'une septicémie (Al-Bana *et al.*, 2012). Cependant, la plupart des dérivées des fluoroquinolone super induisent la synthèse in vitro de l'interleukine 2 mais inhibent la synthèse de l'interleukine 1 et du facteur nécrose tumorale (TNF) alpha ; de plus ils améliorent de manière significative la synthèse des facteurs de stimulation des colonies (CSF). En outre, les fluoroquinolones affectent l'immunité cellulaire et humorale in vivo en atténuant les réponses des cytokines (Dalhroff et Shalit, 2003).

2.1.3. Effets des antibiotiques sur la phagocytose

Laval et ses collaborateurs en (1987) ont montré que les antibiotiques sont capables d'altérer toutes les étapes de la phagocytose ; chimiotactisme, attachement, englobement, bactéricide. Les macrolides, connus depuis plus de 30 ans, ont été cependant mal analysés en ce qui concerne leurs interactions avec le système de défense naturel (Laval *et al.*, 1987). Ils possèdent des capacités remarquables de pénétration au sein des cellules phagocytaires ; il semble avoir peut d'effets négatifs sur les fonctions cellulaires (Labro, 1987).

En revanche, certains antibiotiques peuvent modifier la capacité phagocytaire des cellules innées. La téicoplanine a inhibé de 40 à 80 % de la capacité phagocytaire, tandis que la vancomycine a eu un effet inhibiteur modeste à des concentrations supérieures à celles utilisées en thérapie (de 2000 mg/l) (Al-Bana *et al.*, 2012). Comme alternative, les antibiotiques pourraient réduire l'expression de certains facteurs de virulence impliqués dans l'inhibition de l'activation du complément et la phagocytose. En effet, une étude récente a confirmé que certains antibiotiques en concentrations sous-inhibitrices modifient l'expression des gènes virulents de *Staphylococcus aureus*. Compte tenu de *Streptococcus pneumoniae*, la voie classique du système complémentaire est la voie la plus importante pour l'activation du

complément L'activation de cette voie chez *Streptococcus pneumoniae* a été significativement accrue en présence d'antibiotiques β -lactam confirmant que les altérations causées par ces antibiotiques, même à des concentrations sous-inhibitrices (Domenech *et al.*, 2018).

2.1.4. Effets sur la chemiluminescence

Le processus de phagocytose exprimé par le polynucléaire s'accompagne d'une explosion oxydative qui peut être détectés en présence de luminol qui a la propriété d'émettre de la lumière après réaction avec des peroxydes. On constate donc que la chimiluminescence est un moyen d'exploration très simple quoique délicate de l'activité fonctionnelle du polynucléaires neutrophiles. Plusieurs antibiotiques sont capables d'influencer l'explosion oxydative exploré par le biais de la chemiluminescence, mais le plus souvent à des doses éloignées de celles utilisées en thérapeutique (Posidalo *et al.*, 1985).

2.2. Effets des antibiotiques sur la réponse immune spécifique

Quelque soit l'antibiotique utilisé on doit considérer que son administration aura une incidence sur l'immunité spécifique de L'hôte, ne serait ce que par le biais de l'élimination de la masse antigénique. Il est certain chaque fois que l'antibiotique élimine très rapidement le genre en cause et que, par ailleurs, celui ci soit modérément ou peu antigénique, il ne pourra s'établir d'immunité vis à vis de l'agent infectieux (Posidalo *et al.*, 1985).

2.2.1. Effets des antibiotiques sur les lymphocytes

Selon des études faites in vitro ils ont montré que la réponse des lymphocytes B et T à des mitogènes est réduite de façon dose-dépendante par les tétracyclines, la céfalotine, la rifampicine, la polymyxine B et la nitrofurantoïne ; l'ampicilline, et le chloramphénicol [15].

En outre à considérer les études exhaustives des chercheurs sur plus de vingt antibiotiques, on trouve un nombre considérable d'antibiotiques inhibant in vitro la prolifération mitogénique des cellules lymphoïdes sans qu'il soit possible de dévoiler ni les mécanismes de l'inhibition, ni les extrapolations nécessaires au domaine thérapeutique (Posidalo *et al.*, 1985).

2.2.2. Effets des antibiotiques sur les anticorps

Il est actuellement admis par Laval et ses collaborateurs en (1988) que les antibiotiques sont capables de déprimer la synthèse des anticorps de façon plus ou moins prononcée et prolongée. C'est en particulier le cas des tétracyclines, du chloramphénicol, des macrolides et de la gentamycine. Il y a également une floraison de travaux qui ont cherché à démontrer l'effet des antibiotiques sur la production d'anticorps (Laval *et al.*, 1988). De nombreux travaux ont porté sur les effets d'une injection d'antibiotiques sur les réponses primaires immunes à un antigène protéique non spécifique. Ce n'est que lorsque le traitement antibiotique est suffisamment long qu'on note des réponses immunodépressives (posidalo *et al.*, 1985). Il est aussi démontré que La prise d'antibiotiques de la classe des quinolones (fluoroquinolones) peut provoquer l'apparition d'anticorps antinucléaires [16].

3. Autre effets

3.1. Effet des antibiotiques sur les enfants

Depuis plus de 20 ans, les antibiotiques macrolides sont utilisés pour traiter les maladies inflammatoires chroniques des voies respiratoires en raison de leur activité immunomodulatrice. Les antibiotiques macrolides régulent négativement l'inflammation prolongée dommageable (Shinkai et Rubin, 2005).

Notamment que les antibiotiques à large spectre utilisés pour traiter les infections respiratoires des enfants sont la cause de nombreux effets secondaires. Les chercheurs de l'hôpital pour enfants de Philadelphie aux Etats-Unis ont étudié les traitements pédiatriques chez 30 000 patients souffrant infections respiratoires courantes et ont découvert que les antibiotiques à spectre étroit, qui agissent contre un plus petit nombre de bactéries, avaient moins d'effets indésirables que les antibiotiques à large spectre sur les enfants [17].

3.2. Effets sur les personnes âgées

Le surcroît de prescriptions d'antibiotiques chez les patients âgés peut être expliqué par différents facteurs. Les patients âgés sont plus souvent infectés : les infections seraient de trois à cinq fois plus fréquentes que chez les patients jeunes .Plusieurs facteurs contribuent à une incidence accrue des infections dans cette population : le vieillissement entraîne un dysfonctionnement rénal, une fragilisation de la peau et des barrières cutanéomuqueuses, la malnutrition d'origine multifactorielle, entraînant hypoalbuminémie et une atteinte du

système immunitaire ; tous ces paramètres facilitant les infections (Ouar-Epelboin *et al.*,2016).

En conséquence, le volume de distribution des médicaments liposolubles (macrolides, fluoroquinolone, tétracycline ou rifampicine) est augmenté, alors que le volume de distribution des médicaments hydrosolubles (bêtalactames, carbapénème, aminoglycosides ou glycopeptides) est diminué. En résumé, l'antibiothérapie chez les personnes âgées doit être indiquée, précoce, adaptée aux changements métaboliques, avoir le spectre le plus étroit possible et tenir compte du risque des interactions médicamenteuses [18]

3.3. Antibiotiques et cancer

Certains antibiotiques ont des propriétés carcinogènes connues. Les résidus de ces antibiotiques peuvent avoir un effet carcinogène sur le long terme (layada, 2016), la cancérogenèse se déroule en deux phases complémentaires :

-l'initiation qui est une modification irréversible de l'information génétiques

-la promotion qui permet à l'initiation de s'exprimer sous forme de tumeur (Randarianomen, 2006).

Les experts américains ont recruté plus de 10 000 femmes de plus de 19 ans dans l'état de Washington. Ainsi, 2 266 femmes atteintes d'un cancer du sein et 7 953 femmes en bonne santé ont participé à cette enquête. Les résultats sont étonnants :

-Les femmes qui ont pris des antibiotiques plus de 500 jours sur une période moyenne de 17 ans (ou qui ont eu plus de 25 prescriptions) ont deux fois plus de risque de cancer du sein que celles n'en ayant pas pris durant cette période.

-Le risque est plus faible lorsque le nombre de jours sous traitement est moins important. Malgré tout, même les femmes qui ont eu entre une et 25 prescriptions durant cette même période, présentaient une augmentation du risque de cancer du sein. Les chercheurs ont trouvé une augmentation du risque quelle que soit la classe des antibiotiques étudiés [19].

Conclusion

Depuis la découverte des antibiotiques, ils sont utilisés en médecine grâce à leurs capacités d'interrompre la multiplication bactérienne.

Ces médicaments sont des composés chimiques élaborés sur la base d'un microorganisme, sans dire qu'il existe de très nombreux antibiotiques répartis en différentes familles marquées par leurs efficacités de débarrasser toutes intrus de l'organisme surtout par l'amélioration des défenses immunes. D'ailleurs, ils ont la propriété de tuer les bactéries (antibiotiques bactéricides) ou d'en limiter la multiplication (antibiotiques bactériostatiques) ce qui explique l'utilisation permanente de ces armes de traitement.

Malheureusement leur utilisation inadaptée ou intensive a conduit à une émergence très inquiétante de bactéries de plus en plus résistantes ce qui constitue aujourd'hui l'une des plus graves menaces pesant sur la santé mondiale, mais le grave qu'ils peuvent favoriser des processus infectieux notamment par la réduction de la capacité du système immunitaire, ce qui rend l'organisme impuissant face aux attaques bactériennes, cependant Certains de ces effets pourraient parfois être corrigés préventivement par le respect de la dose à prendre, les moments de prise et la durée du traitement.

Finalement, en raison de l'importance de ce thème nous espérons de le compléter à l'avenir par une partie expérimentale dans laquelle on cherche l'impact d'une exposition à un antibiotique communément utilisé et voir ses effets sur l'organisme et son système immunitaire en se basant sur quelques paramètres immunologiques.

Références bibliographiques

1. **Abbas AK., Lichtman AH., Andraw H. et Masson PL. (2016):** les bases de l'immunologie fondamentale et Clinique. Paris.3eme édition. Edition Elsevier Masson ; 284p.
2. **Abbas AK., Lichtman AH. et Pillai S. (2013):** les bases d'immunologie fondamentale et clinique. Paris. 4^{ème} Edition. Edition Elsevier Masson ; 304p.
3. **Abbas KA., Lichtman AH., Pillai S. et Masson PL. (2013):** les bases de l'immunologie fondamental et clinique. Paris. 4^{ème} Edition. Edition Elsevier Masson ; 304p.
4. **Abbou S. (2016) :** Etude de stabilité et contrôle qualité sur "Augmentin PP SB 60 ml .« Mémoire de Master. Université Abdarahmane Mira- Bejaia. Algérie ; 45p.
5. **Abderrahim A et Benbabouche F. (2014) :** analyse des images cellulaires segmentation et caractérisation. Mémoire de master. Université Abou Baker Belkaid Tlemcen. Algérie ; 68p.
6. **Aires J (2017) :** Microbiote intestinal du Nouveau-né : impact des Antibiotiques. Elsevier Masson SAS ; 24 : S1-S4.
7. **AlBanna N., Pavlovic B., Grundling B., Zahou J., Kelly M., Whynot S., Hung O., et al., (2013):** Impact of antibiotics on the microcirculation in local and system inflammation. IOS Press; 53: 155-169.
8. **Andremont A. (2000) :** Impact des antibiotiques sur l'écologie de la résistance bactérienne : rôle du tube digestif. Ed Editions Scientifiques et médicales Elsevier SAS ; 30 (3) : 178-84.
9. **Aouar L. (2016) :** cours la technologie des Fermentations. Université Larbi Ben Mhidi Oum El Bouaghi. Algérie ; 56p.
10. **Arock M. (2004) :** similitudes et différences entre les mastocytes et le polynucléaire basophile. Edition Elsevier ; 44 :23-36.
11. **Atoui S et Midouna I. (2017) :** Contrôle Biologique et Physico-CHuimique d'une Formule Sèche d'un antibiotique. Mémoire de Master. Université A. Mira Béjaia. Algérie 30p.
12. **Avril A. (2013) :** isolement de fragments d'anticorps recombinants neutralisant des toxines à partir de primates non humains et localisation de l'épitope d'un anticorps. Thèse de doctorat. Université de Grenoble. France ; 206p.

13. **Ayachi H. (2011)** : Analyse de l'interaction Ribonucléase – Kanamycine par modalisation moléculaire. Mémoire de Magister –université Abou_Bakr Belkaid de Tlemcen. Algérie ; 91p.
14. **Aymeric JL et Lefranc G. (2009)** : immunologie humaine. Bruxelles. Edition de Boeck ; 136p.
15. **Azzi D et Djemaa S. (2016)** : Evaluation de l'activité antimicrobienne des alcaloïdes de *Fumaria officinalis*. Mémoire de Master Université Abderrahmane Mira de Bejaia. Algérie ; 42p.
16. **Badri N et Necib T. (2016)** : Etude de la stabilité aux antibiotiques des souches des entérobactéries isolée de Fromage Fraise artisanale «Jben .»Mémoire de Master. Université Larbi Tébessi – tébessa , Algérie ; 62p.
17. **Baker FJ et Breach M. (1967)**: Handbook of Bacteriological Technique. Ed Butterworths. London ; 492p.
18. **Bascove M. (2009)** : étude du système immunitaire d'un amphibien et annalyse des effets de l'environnement sur sa réponse humorale. Thèse de doctorat. Université de Nancy1. France ; 120p.
19. **Bataille L. (2006)** : mécanisme de régulation de l'hématopoïèse embryonnaire chez la drosophile. Thèse de doctorat. Université Paul Sabatier Toulouse3. France ; 86p.
20. **Battraud P. (2017)** : La résistance aux antibiotiques, un mythe ou une réalité. Thèse de doctorat. Université de lille 2. France ; 119p.
21. **Ben Mihoud N. (2007)** : Etude de l'effet des Radiation Gamma sur la Biologie De salmonella .Mémoire de master. Université Tunis El Manar .Tunisie ; 55p.
22. **Benabbou TA. (2012)** : Antibiorésistance des Bactérie lactiques isolées de produits artisanaux Algériens. Mémoire de Magister. Université d'Oran, 91p.
23. **Benabdallah A. et Hamlaoui Y. (2016)** : Etude phénotypique de quelques souches d'Echerichia coli productrices des carbopénèmases. Mémoire de Master. Université des Frères Mentouri Constantine. Algérie ; 36p.
24. **Benazzouz M. (2014)** : analyse intelligente des images médicales : application aux images microscopiques de cytologie. Thèse de doctorat. Université Abou Beker Belkaid, Tlemcen. Algérie ; 141p.
25. **Benbbou A. (2012)** : Antibiorésistance des bactéries lactiques isolées de produits artisanaux algériens. Mémoire de Magister. Université d'Oran, Algérie ; 113p.

26. **Bendiabdellah MH. (2011)** : système artificiel pour la reconnaissance du diabète. Mémoire de master. Université Abou beker belkaid. Tlemcen. Algérie ; 71p.
27. **Béné CHM., Labranchu Y., Lemoine F. et Seillès E. (2013)** : immunologie fondamentale et immunopathologie. Paris. Edition Elsevier Masson ; 344p.
28. **Benjira L. (2016)** : Etude de la Prescription d'antibiotique chez l'enfant. Mémoire de doctorat. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Maroc ; 161p.
29. **Bennini A et Mehdi Kh. (2017)** : Etude phénotypique des souches d'Echerichia coli multi résistantes isolées de CHU Constantine. Mémoire de Master. Université des Frères Mentouri Constantine. Algérie ; 32p.
30. **Bensamara Kh et Chibani Kh. (2018)** : Etude de la résistance aux antibiotique des staphylocoques dorés et blancs isolées à partir le lait cru commercialiser de la région Ain Fakroun et Oum El Bouaghi. Université larbi ben Mhidi_Oum El Bouaghi. Algérie : 39p.
31. **Bergereau E. (2010)** : Rôle des LT-CD8 dans l'auto immunité du SNC : influence des autres effecteurs de l'immunité adaptative. Thèse de doctorat. Université Paul Sabatier-Toulouse 3.France ; 240p.
32. **Berthet J et costesec AA. (2006)** : Dictionnaire de Biologie. 1^{er} édition. Ed de Boeck. Bruxelles ; 1034p.
33. **Bevilacqua S. (2011)** : Evaluation de l'impact d'une équipe opérationnelle en infectiologie sur la consommation et le cout des antibiotiques. Thèse de doctorat. Université de Nancy. France ; 136p.
34. **Bihan Yv. (2009)** : Etude Structurale et fonctionnelle de la reconnaissance et de la métabolisation de lésions puriques et pyrimidiques dans l'ADN par la Formamidopyrimidine - ADN glycosylase. Thèse de doctorat Université d'Orléans. France ; 251p.
35. **Bolla JM., Francos., HandZlik J., Chevalier J., Mahmoud A., Boyer G. et Kiec K. (2011)**: Strategies for by passing the membrane barrier in multidrug resistant Gram-negative bacteria. Federation of Europesn Biochemical Societies Letters, 585 : 1682-1690.
36. **Boughachiche F. (2012)** : Etude de molécules antibiotiques secrétées par des souches appartenant au genre streptomyces, isolées de Sebkh. Thèse de doctorat. Université Mentouri – Constantine. Algérie ; 130p.
37. **Boxio R. (2005)** : signalisation intracellulaire dans la régulation des fonctions bactéricides chez les polynucléaires neutrophiles de souris. Thèse de doctorat. Université Henri Poincaré –Nancy1, France, 291p.

- 38. Burteau C., Willems L. et Kettman R. (2007):** les chémoïkines et leurs récepteurs : role dans les infections virales et dans les pathologies cancéreuse. Edition médecine/ science ; 2 : 141- 150.
- 39. Capitain A. (2010) :** impact de la diffusion des recommandations de Bon usage d'antibiolor sur la prescription d'antibiotiques au centre Hospitalier De Neuf château. Thèse de doctorat. Université de NANEY 1.France : 109 p.
- 40. Carcelain G., Chevailler A., Fournel S., Gubler B., Lelivère DJ., Seillès E. et al., (2018) :** immunologie fondamentale et immunopathologie. Paris. Edition Elsevier Masson.344p.
- 41. Cattoir V. et Leclercq R. (2010) :** les entérocoques Résistants aux glycopeptides. Médecines Sciences ; 26 : 936 – 942 .
- 42. Cavallo J-D. et Mérens A. (2008) :** Spectre d'activité anti bactérien d'un antibiotique et catégorisation clinique. Ed Pathologie. Biologie ; 56 : 300 – 304.
- 43. Cavallo JD., Fabre R., Jehl F., Rapp C. et Carrobé E. (2004) :** Bétalactamine. Ed Elsevier. EMC. Maladies infectieuses ; 01 : 129 – 202.
- 44. Chatenoud L. et Bach FJ. (2012) :** immunologie. Paris. 6ème édition. Edition Médecine sciences publications- Lavoisier ; 469p.
- 45. CHebira B. (2009) :** Optimisation des Paramètres de Détection et de quantification des Résidus d'ATB Haute Performance (HPLC). Université Mentouri de Constantine, Algérie ; 91p.
- 46. CHebira B. (2009) :** Optimisation des paramètres de Détection et quantification des Résidus d'antibiotiques dans le miel par Chromatographie liquide Haute Performance (HPLC). Thèse de Magister. Université Mentouri – Constantine. Algérie ; 91p.
- 47. Choufi B. et Lssoued K. (2012):** the thymus in allergenic hematopoietic stem cell transplantation. Edition John Libbey Euro text; 18: 272 – 82.
- 48. Claudinon J. (2008) :** identification de mécanismes de régulation des fonctions des interférons : rôle de la palmitoylation du réspeteur de l'interféron de type 1. Thèse de doctorat. Université de paris 3. France ; 141p.
- 49. Coustés T. (2016) :** Loi D'avenir agricole, Réglementation du médicament vétérinaire et lutte contre l'antibiorésistance. Thèse de doctorat. Ecole Nationale Vétérinaire D'affort. France ; 80p.
- 50. Daoudi R. (2016) :** classification du cancer du sein artificiel. Thèse de doctorat. Université d'Evry val d'Essonne .Paris. France ; 119p.

- 51. Darmoul S. (2010) :** étude de la contribution des systèmes immunitaires artificiels au pilotage de système de production en environnement perturbé. Thèse de doctorat. Université Blaise pascal, France ; 260p.
- 52. Delhoff A. et Shalit. (2003) :** Effets immunomodulateurs des quinolones. Institut de Microbiologie Médicale et de virologie ; 3 (6) : 350-71.
- 53. Demoly P. et Arnoux B. (2004) :** Explorations Biologiques des Allergies médicamenteuses. Revue. Française d'allergologie et d'immunologie chimique ; 44 : 450 - 455.
- 54. Demoly P. (2004) :** Prise en charge des suspicions d'allergies aux antibiotiques. Revue Française d'allergologie et immunologie chimique ; 48 : 532- 538.
- 55. Dghor H. (2014) :** Synthèse Bibliographique sur l'antibiorésistance. Chez les entérobactéries. Mémoire de licence. Université Kasdi Merbah –Ouargla - Algérie ; 30p.
- 56. Djafri T. et Ighit A. (2012) :** Evaluation spatio-temporelle de l'utilisation des antibiotiques au niveau de la basse Soummam – Béjaia Mémoire de Master. Université de Béjaia, Algérie ; 37p.
- 57. Djennane S. (2017) :** Contribution à la Détection des Résidus D'ATB Dans le Foie de Poulet consommé dans la région de Nédroma. Mémoire de Master. Université de Tlemcen, Algérie ; 56p.
- 58. Dubar M., Seckinger C. et Anastasio D. (2014) :** Coloration coronaire et radiculaire des troisièmes molaires dues aux Tétracyclines : cas clinique et revue de littérature. J. MBCB .Médecine Buccale chirurgie Buccale ; 20 : 279 – 283.
- 59. Eberlin T. (1999) :** les Antibiotiques : classification mode d'action, utilisation Thérapeutique. Ed Nathan Université. Paris ; 128p.
- 60. El Ghachtouli et El Zhari. (2014) :** Recherche d'entérobactéries Productrices de bêtalactamases a spectre étendu isolées dans les Selles. Mémoire de licence. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah. Maroc ; 22p.
- 61. Epelboin O., Hutin A., Renaud B., KHellaf M. et Epelboin L. (2016) :** Fréquence élevée de la prescription d'anoxicullin/ acide Calvulanique chez les personnes âgées de plus 75 ans. SFMU et Lavoisier ; 6 : 375-381.
- 62. Espinosa E et Chillet P. (2006) :** immunologie. Paris. Edition Ellipes ; 432p.
- 63. Florens S. (2011) :** des molécules de << détection résistance >> aux antibiotiques peptidiques chez les Firmicutes. Thèse de doctorat. Université de la Méditerranée, Aix Marseille. France ; 243p.

- 64. Garande J. (2013) :** mobilisé l'immunité innée dans le traitement des cancer. Edition médecine/science ; 29 :985-90.
- 65. Garlatti V. (2008) :** systèmes effecteurs de l'immunité innée : reconnaissance et voies de signalisations. Thèse de doctorat. Université Joseph Fourier-Grenoble1, France ; 185p.
- 66. Geenen V. (2017) :** histoire du thymus d'un organe vestigial à la programmation de la tolérance immunitaire. Edition medicine/ science ; 33 : 653-63.
- 67. Gothem EV. (2010) :** caractérisation de la migration transe- matricielle des phagocytes humains. Thèse de doctorat. Université Toulouse 3 Paul Sabatier, France ; 144p.
- 68. Grace M. (2009) :** de la genèse d'une nouvelle Classe d'antibactériens à base de Polyphénols cycliques de Type colixarène. Thèse de doctorat. Université Henri Poincaré, Nancy I .France ; 256 p.
- 69. Grandjean AV. (1981) :** le rôle modulateur du macrophage péritonéal de la souris dans les métabolismes des cellules tumorales de mélanome in vitro. Thèse de doctorat. Université de Lille, France ; 196p.
- 70. Guerrah H. et Saighi A. (2005) :** Situation de l'antibiothérapie infantile dans la ville d'Ouargla. Mémoire de Master. Université Kasdi Merbah – Ouargla. Algérie ; 38p.
- 71. Guezlane T., Kahlouche B. et Guemouri AS. (2010) :** Microbiologie (Travaux Pratique). Ed office des Publications Universitaires, Algérie ; 144p.
- 72. Guillon A., Jouan Y., Petit A. et Gneugnon F. (2013) :** Effets immunomodulateurs des macrolides au cours des pathologies respiratoires chroniques. SRLF et spinger verlag ; 22 : 24-33.
- 73. Halmaoui Kh. (2018) :** Détection des résidus des antibiotiques dans les viandes de volailles. Mémoire de Master. Université Sidi Mohamed Ben Abdellah. Maroi ; 45p.
- 74. Hamidine M. (2014) :** les anticorps monoclonaux applications thérapeutiques. Thèse de doctorat .université Mohammed V- Rabat. Maroc ; 77p.
- 75. Hawespre C. (2012) :** analyse des variant d'épissage de l'interleukine-4 dans l'étude de la réponse immunitaire. Thèse de doctorat. Université de Lyon 1. France ; 129p.
- 76. Hervier B. (2014) :** implication des cellules NK au cours des maladies auto-immunes. Thèse de doctorat. Université Pierre et Marie curie, paris, France ; 153p.
- 77. Hilan C. et Chemali Z. (1998) :** La contamination des produits les laitiers par les antibiotiques au Liban. Faculté des Sciences Agronomiques. Liban ; 275p.
- 78. Joulia R. (2016) :** étude de la dynamique de dégranulation des mastocytes et analyse de l'effet des éicosanoides dans la coopération entre mastocytes et lymphocytes helper. Thèse de doctorat. Université Toulouse 3 Paul Sabatier, France ; 214p.

- 79. Julie-Anne CH. (2010) :** Etude par modélisation moléculaire de l'effet allergène des antibiotiques de la Famille des β – lactamines, tant sur le plan immédiat que retardé. Thèse de doctorat. Université de Lyon. France ; 208p.
- 80. Kesteman AS. (2009) :** influence des Facteurs associées à une antibiothérapie de type métaphylactique relations pharmacocinétiques, pharmacodynamiques (PK / PD) des antibiotiques.
- 81. Khelifi F et Zemmouche D. (2017) :** Prévalence des souches d'entérobactéries productrices de carbapénimases et de staphylococcus aureus résistant à la méthilline. Mémoire de Master. Université de Béjaia. Algérie ; 34p.
- 82. Kindit JT., Goedsby AR. et Osborne AB. (2008):** immunologie: les cours de Janis Kuby. Paris. 6ème édition. Edition Dunod ; 684p.
- 83. Kohler CH. (2012) :** les cellules sanguines. Edition université médicale virtuelle francophone. France ; 18p.
- 84. Labro MT. (1987) :** Macrolides et immunité. Revue de Médecine interne ; 8 : 519- 525.
- 85. Lapierre M. (2009) :** l'endomètre, un milieu potentiellement favorable au développement tumoral : action des facteurs solubles de macrophages polarisés sur l'activation des cellules du cancer endométrail. Mémoire de master. Université du Québec. Canada ; 75p.
- 86. Laval A., Viso M., Berhanu A. et Lenoire SK. (1988) :** Effets immunomodulateurs de deux Antibiotiques. Ed Maisons Alfort, France ; 19 : 259 -268.
- 87. Layada S. (2011) :** Mise en évidence des résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires d'origine animale « cas du lait de vache ». thèse de doctorat. Université du 08 Mai 1945-guelma. Algérie ; 129p.
- 88. Le nour R., Cangloff S. et Guenounou M. (2000) :** le réseau des cytokines en situation normale et pathologique. Paris. Edition Elsevier ; 2000 :23-30.
- 89. Le vergne C. (2014) :** Rôle (structure et fonction) des communautés procaryotes (bactéries et archées) dans le cycle de l'azote d'une vasière littorale du pertuis charentais. Thèse de doctorat Université de la Rochelle, France ; 103p.
- 90. Lionel N. (2009) :** Etude de prescriptions d'antibiotiques gérées en milieu officiel. Thèse de doctorat Université de Bamako. Mali ; 61p.
- 91. Loziniewski A., Rabaud C. et Nancy. (2010) :** Résistance Bactérienne aux antibiotiques. CCLIN Sud – Est. Infection associées au Soins ; 4 : 1-4.
- 92. Lullman H. et Mohrk. (2003) :** Atlas de Poche Pharmacologie 3^{ème} édition. Ed Medicine_sciences Publication ; 381p.

- 93. Mahmoudi MA et Massen A. (2013) :** Evaluation de l'antibiothérapie probabiliste chez les enfants hospitalisés dans le service de pédiatrie et des UMCp de l'EHS (mère et enfant) de Melmcen. Mémoire de Master. Université A Bou Baker Belkaid. Algérie ; 134p.
- 94. Male D. (2005):** immunologie: Aide – mémoire illustré. Bruxelles. Edition de Boeck. 160p.
- 95. Mancinelli EN., Ugolini S. et Vivier E. (2013) :** la cellule natural killer : adaptation et mémoire dans le système immunitaire inné. Edition médecine/ sciences –Inserm ; 29 :389-395.
- 96. Marie D. (2015) :** de la serothérapie à l'immunothérapie Moderne, un siècle d'avancées Médicales. Thèse de doctorat. Université de lille 2. France ; 90p.
- 97. Marine MV. (2016):** l'impact du sport sur le système immunitaire. Thèse de doctorat. Université de lille 2. France ; 93p.
- 98. Marion MM. (2017) :** interaction éosinophiles humains- nanoparticules focus sur la capacité du dioxyde de titane pour induire l'adhérence. Mémoire de master. Université du Québec, Canada ; 85p.
- 99. Mark HB., Robert SP ., Thomas VJ. et Justin LK. (2008) :** Manuel Merck de diagnostic et Thérapeutique. 4ème Edition. Ed d'ARRES. Paris ; p.
- 100. Masson A. (2012) :** activation des polynucléaires dans l'allergie alimentaire IgE dépendante de l'enfant. Thèse de doctorat. Université de limoges, France ; 153p.
- 101. MelouaH R. (2015) :** Production et extraction de quelques principes actifs à partir des actinomycètes Mémoire de master. Université Kasdi Merbah Ouargla. Algérie. 41p.
- 102. Memmou W. (2018) :** Etude de la résistance aux antibiotiques des souches d'Entérocoques isolées de divers service de CHU de Tlemcen. Université Abou Bekr Bellkaid Tlemcen, Algérie ; 49p.
- 103. Merniez M et Merniez S. (2018) :** Etude de la resistance aux antibiotiques des souches d'echerichia coli isolées du lait de vache commercialise dans la Région d'Ain Mlila Larbi Ben Mhidi Oum El Bouaghi. Algérie ; 36p.
- 104. Michael E. (2007) :** influence des lymphocytes TCD4 CD25 régulateurs sur la dynamique de formation de synapse immunologique entre un lymphocyte TCD4 effecteur et une cellule présentatrice d'antigène. Thèse de doctorat. Université Paul Sabatier-Toulouse 3, France ; 118p.

105. **Moroh.A. (2014)** : Résistance bactérienne et phytomolécules antimicrobiennes issues de morind à morindoides .Thèse de doctorat. Université de Bretagne occidentale. France. 200p.
106. **Ngono EA. (2013)** : caractérisation des lymphocytes B reconnaissant la MOG dans la sclérose en plaques. Thèse de doctorat. Université Nantes, France ; 149p.
107. **Noroy B. (2003)**: les conséquences de la splenectomie totale chez le chien. Thèse de doctorat. Université vétérinaire de Lyon. France ; 92p.
108. **Nouël A. (2013)** : étude du lymphocyte B au cours de rejet d'allogreffe rénale. Thèse de doctorat. Université de Bretagne occidentale, France ; 182p.
109. **Oberlé k. (2012)** : Devenir des antibiotiques et des Populations d'Echerichia coli d'enterococcus supp. Dans les Hydro systèmes de surface. Thèse de doctorat. Université de Rouen. France ; 133p.
110. **Owen JA., Punt J. et Stranford SA. (2013)** : kuby immunologie. New York. 7ème édition. Edition free man and company; 574p.
111. **Oxoby. M. (2002)** : Etude sur la Synthés Totale des antibiotiques Naturels de la Famille des Angucylinomes. Thèse de doctorat. Université de Bordeaux I ; France 197P.
112. **Pailoux E. (2006)** : organisation du système immunitaire félin. Thèse de doctorat. Université Claude – Bernard Lyon 1, France ; 94p.
113. **Parham P. (2003)** : le système immunitaire. Bruxelles. Edition de Boeck ; 406p.
114. **Pasque A. (2012)** : Prescription des Antibiotiques dans les infections respiratoires Basses de l'adulte en médecine générale. Thèse de doctorat. Faculté Mixte de Médecine et de pharmacie de Rouen, France ; 130p.
115. **Perrin J. (2009)** : étude de l'impact des polynucléaires neutrophiles et deux enzymes dérivées, cathepsine G et elastase sur la coagulation. Thèse de doctorat. Université Henri Poincaré, France ; 242p.
116. **Pocidalò J., Levacher M., Roche Y. et Gougerote MA. (1985)** : Les Antibiotiques, cause d'immunodépression. Médecines et Maladies infectieuses ; 5 : 189-193.
117. **Poly MC., Lambert T., Gassana A. et Denis F. (2000)** : The role of integrons in dissemination of antibiotic resistance. John Libbey Eurol Text ; 58 : 439-44.
118. **Pradeu T. (2007)** : l'immunologie et la définition de l'identité biologique. Thèse de doctorat. université de paris1 Panthéon-Sorbonne, France ; 439p.
119. **Quévraun E. et Seksik Ph. (2012)** : Microbiote intestinal : de la diarrhée post-antibiotique aux maladies inflammatoires intestinales. Presse Med. Elsevier Masson SAS ; 42 : 45-51.

120. **Randrianomen RN. (2006)** : Investigation sur la présence de Résidus d'ATB dans les Denrees Alimentaires d'origine aviare commercialisées a ATananarivo (Madagascar). Mémoire de Master. Université Cheikh ANTA Diop De Dakar (UCAD) ; 59p.
121. **Renoux M. (1997)** : les mastocytes, origine cytologie, localisation et variétés, propriétés. Expansion scientifique publication ; 37(4) :465-478.
122. **Revillard JP. (2001)** : immunologie. Bruxelles. 4ème édition. Edition de Boeck ; 595p.
123. **Ripoche J., Demares MJ., Julen N., Lemercier C., Dauchel H., Davrinche CH., Daveau M et al., (1989)** : les protéines régulatrices du système du complément. Edition médecine/ sciences ; 5 :234-43.
124. **Rodat A. (2009)** : mise au point d'un système CE-LIF intégré et application à l'analyse de biomolécules. Université toulouse3 –Paul Sabatier. France ; 178p.
125. **Roma CH. (2015)** : implications des macrophages M1/M2 dans les pathologies vasculaires et valvulaires humaines. Thèse de doctorat. Université de lille 2 droit et santé, France ; 154p.
126. **Rostan O., Tarte K. et Thomas PA. (2014)** : le polynucléaire basophile : nouveauté en physiopathologie et implications diagnostiques. Edition Elsevier Masson ; 34 : 95-105.
127. **Saint-Mézard P., Bosset S., Cousin F. et Nicolas F., (2002)**: Mastocytes et peau. Edition scientifiques et médicales SAS ; 42 :193-8.
128. **Schwarz S. et Chastus E. (2001)**: Use of antimicrobials in vetesinary medcine and mechanisms of resistance. J. INRA, EDP Sciences; 32: 201-225.
129. **SeDrati A. (2014)** : Etude de l'antibiorésistance des souches bactériennes : l'origine des infections infantiles à l'EPH d'Ouargla. Université Kasdi Merbah Ouargla. Algérie ; 43p.
130. **Segura E et Amigorena S. (2014)** : les cellules dendritiques inflammatoires. Edition médecine/sciences-Inserm ; 30 :64-68.
131. **Shinkai M. et Rubin BK. (2005)** : Macrolides et inflammations des voies respiratoires chez les enfants. Wake Forest University ; 6 (3) :227-35.
132. **Sissoko T. (2006)** : infections urinaires à Bamako : Aspects Epidémiologiques, bactériologiques et cliniques. Thèse de doctorat. Université de Bamako. Mali ; 77p.
133. **Soualmia Y. et Benchahla A. (2018)** : optimisation de l'activité antibactérienne de quelques souches Fongiques. Mémoire de Master. Université Larbi Ben Mhidi Oum El Zouaghi. Algérie ; 29p.

- 134. Valensi F. (2005) :** morphologie des cellules sanguines normales. Edition Elsevier. France ; 2 :1-13.
- 135. Virginie D. (2008) :** les éosinophiles : effecteurs de la réponse immunitaire innée anti-microbactérienne. Thèse de doctorat. Université du Droit et de la santé lia 2, France, 139p.
- 136. Zeghilet N. (2009) :** optimisation des paramètres d'antibiotiques dans la viande Blanche par Chromatographie liquide Haute Performance (HPLC). Mémoire de Magister. Université Mentouri – Constantine. Algérie ; 130p.
- 137. ZIAI S. (2014) :** la résistance Bactérienne aux antibiotiques : Apparition et stratégies de lutte. Thèse de doctorat Université de limoges. France ; 146p.

Site web

- [1]:** <https://microbenotes.com/b-cells-b-lymphocytes/> (22.03.2019).
- [2]:** <https://www.onlinebiologynotes.com/t-lymphocyte-types-functions/> (22.03.2019).
- [3]:** https://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Os_long_1.jpg/ (27.03.2019).
- [4]:** <https://fsnv.univ-setif.dz/telecharger/EDT2017/CoursImmunologieGenerale.pdf/> (28.03.2019).
- [5]:** <https://sante-medecine.journaldesfemmes.fr/faq/8739-ganglions-lymphatiques-definition/> (02.04.2019).
- [6]:** <http://frinfomed.net/atricle/20-tissu-lymphoide-associe-aux-muqueuses-mucosa-assoc/> (02.04.2019).
- [7]:** https://www.google.com/search?biw=1366&bih=625&tbm=isch&sa=1&ei=vJDVXMrOJYy2aZrBtNgN&q=Penicillium+notatum+&oq=Penicillium+notatum+&gs_l=img.3..0j0i3019.43066.43066..45979..c=WolaJsB_LO7tPM/ (5.04.2019).
- [8]:** <http://lesbacteries.canalblog.com/archives/2005/12/07/1082059.html/> (05.04.19).
- [9]:** <https://fr.wikipedia.org/wiki/Aminoside/> (17.04.19).
- [10]:** https://fr.123rf.com/photo_28862437_m%C3%A9dicament-antibiotique-clarithromycine-de-classe-des-macrolides-la-structure-chimique-formule-classiq.html/ (17.04.19).

- [11]: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/resistance-antibiotiques> / (20.04.19).
- [12]: <https://www.elwatan.com/edition/actualite/lalgerie-cinquieme-consommateur-dantibiotiques-dans-le-monde-> / (9.05.2019).
- [13]: <https://naitreetgrandir.com/fr/mauxenfants/sante/fiche.aspx?doc=naitre-grandir-enfant-sante-antibiotique> / (14.05. 2019).
- [14]: <https://www.futura-sciences.com/sante/actualites/medecine-antibiotiques-reduiraient-efficacite-cellules-immunitaires-69434/> (18.05.2019).
- [15]: <http://www.positifs.org/fr/publications/our-publications/126-c37-effets-des-antibiotiques-sur-les-defenses-immunitaires.html/> (24.05.2019).
- [16] : http://forum.doctissimo.fr/medicaments/antibiotiques/antibiotiques-systeme-immunitaire-sujet_142465_1.htm / (25.05.2019).
- [17]: <https://www.topsante.com/medecine/medicaments/grandes-familles-de-medicaments/antibiotiques-et-infections-respiratoires-des-enfants-trop-d-effets-secondaires-623995/> (2.06.2019).
- [18]: <https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-529/Antibiotiques-quelques-considerations-pratiques/> (10. 06.2019).
- [19]: http://www.doctissimo.fr/html/dossiers/cancer_sein/sa_7499_cancer_sein_antibiotiques_danger.htm / (15.06.2019).

Résumé

Les antibiotiques considérés comme une des révolutions médicales du 20^{ème} siècle, ils ont apporté un immense bénéfice à l'humanité, en permettant de soigner de nombreuses infections bactériennes. De nombreuses craintes sont aujourd'hui formulées quant à l'innocuité de la consommation des antibiotiques sur la santé humaine.

Notre travail a porté sur comment les antibiotiques agissent en affectant notre organisme et son arme de défense qui est le système immunitaire. Normalement, un traitement antibiotique doit aider l'organisme à éliminer les bactéries responsables d'une infection, ils ont considéré comme des compléments de l'immunité par leurs capacités de renforcer les défenses immunitaires. Mais d'après notre recherche, on a trouvé que malgré leurs efficacités ils affectent négativement notre défense, prenons par exemple les effets sur la défense immune spécifique et non spécifique et cela par le biais de la modification systématique des fonctions des polynucléaires tel que le chimiotactisme, la phagocytose, les cytokines...etc. La diminution de la production des lymphocytes avec une dépression de la synthèse des anticorps ce qui permet de perturber notre protection contre les agressions étrangères.

Dans ce contexte, selon les informations que nous avons obtenues dans notre recherche sur les antibiotiques et leurs effets ; il convient de bénéficier de leur efficacité et d'éviter leurs inconvénients par le bon usage et l'augmentation du niveau de sensibilisation sur les risques attendus de l'utilisation incontrôlée de ces médicaments.

Mots clés : système immunitaire, les antibiotiques, les bactéries, les effets indésirables.

Abstract

Antibiotics considered one of the medical revolutions of the 20th century; they have brought immense benefit to humanity, allowing many bacterial infections to be cured. There are now many concerns about the safety of antibiotic use on human health.

Our work has focused on how antibiotics act by affecting our body and its defense weapon, which is the immune system. Normally, an antibiotic treatment should help the body eliminate the bacteria responsible for an infection; they considered compliments of immunity by their abilities to strengthen the immune defenses. But according to our research, we found that despite their efficiency, they negatively affect our defense, Take for example, the effects on specific and non specific immune defense through the systematic modification of polynuclear functions such as chemotactism, phagocytosis, cytokines...etc. The decrease in the production of lymphocytes with a depression in the synthesis of antibodies which allows to disrupt our protection against foreign aggression.

In this context, according to the information we have obtained in our research on antibiotics and their effects; their effectiveness and the avoidance of incontinent by the proper use and increased awareness of the risks expected from the uncontrolled use of its medicinal products.

Keywords: immune system, antibiotics, bacteria, side effects.

ملخص

إن المضادات الحيوية قد اعتبرت واحدة من الثورات الطبية في القرن العشرين التي جلبت نفعا هائلا للإنسانية من خلال علاج العديد من الإصابات الجرثومية ومع زيادة الاستعمال هناك مخاوف عديدة من الأضرار التي يسببها استهلاك المضادات الحيوية على صحة البشرية

حيث تطرقنا في بحثنا عن كيفية تأثير المضادات الحيوية على جسم الإنسان و جهازه المناعي , فمن المفروض العلاج بالمضادات الحيوية يقوم بمساعدة الجسم للقضاء على الجراثيم المسببة للعدوى باعتبارهم مكملات مناعية لها القدرة على تعزيز أجهزة الدفاع المناعي ولكن وفقا لبحثنا وجدنا أنه على الرغم من كفاءتها فإنها تؤثر سلبا على مناعة الجسم أخذنا على سبيل المثال المناعة النوعية واللا نوعية و هذا عن طريق التعديل المنهجي لوظائف خلايا الدم متعددة النوى كعملية الجذب الكيميائي للخلايا و عملية البلعمة و السيتوكينات, كما يؤدي انخفاض إنتاج الخلايا اليمفاوية و تذبذب تركيب الأجسام المضادة المصاحب لاستعمال هذه الادوية الى تعطيل حماية الجسم من الهجمات الجرثومية.

في هذا السياق ووفقا للمعلومات التي تحصلنا عليها في بحثنا عن المضادات الحيوية وأثارها يجب علينا الاستفادة من منافعها و تجنب أضرارها من خلال الاستعمال العقلاني و المراقب مع زيادة الحس التوعوي لدى المستهلك بالمخاطر المرفقة بالاستعمال اللعقلاني لهذه الأدوية.

الكلمات المفتاحية : الجهاز المناعي, المضادات الحيوية, البكتيريا, الاثار الجانبية.