

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



N° Réf :

Centre Universitaire Abdelhafid Boussouf-Mila

Institut des Sciences et de la Technologie

Département des Sciences de la Nature et de la Vie

**Mémoire préparé en vue de l'obtention du diplôme de
Master**

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie Appliquée

Thème

***La résistance des probiotiques aux
antibiotiques***

Présenté par :

- **CHERAFMA Maïssa**
- **SIFOUNE Roqiya**

Devant le jury composé de :

Président :	BOUSBIA Sabri	(MCA)	Centre universitaire de Mila.
Examinatrice :	MEDJANI Somia	(MAB)	Centre universitaire de Mila.
Promotrice :	HADEF Sawsen	(MAA)	Centre universitaire de Mila.

Année Universitaire : 2023/2024

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Handwritten Arabic calligraphy in black ink on a white background. The text is the Basmala (Bismillah), a common opening for Islamic texts. The script is highly stylized and decorative, featuring thick, bold lines and intricate flourishes. The calligraphy is arranged in a roughly circular or oval shape, with the words "Bismillah" (In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful) written in a cursive style. The letters are interconnected, and there are many small decorative elements and dots scattered around the main text, particularly in the upper and lower portions. The overall appearance is that of a traditional Islamic calligraphic work.

Remerciement



Avant tout nous remercions "Allah" tout puissant qui nous a donné le courage, la volonté et la force pour accomplir ce modeste travail.

Merci de nous avoir éclairé le chemin de la réussite.

*Nous remercions par ailleurs vivement les membres du jury : **Mr. BOUSBIA Sabri** qui nous a fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire.*

*Nous remercions **Ms. MEDJANI Somia** d'avoir accepté de faire partie du jury et d'examiner ce modeste travail.*

*Nous remercions vivement notre encadreur **Ms. HADEF Sawsen** pour sa confiance, son soutien, son attention, ses bons conseils et pour avoir accepté de nous encadrer.*

Nos sentiments de reconnaissance et nos remerciements vont également de toute personne qui a contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.





Dédicace

A ma très chère mère

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon très cher père

Je te rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour. Que Dieu tout puissant te garde et te procure santé, bonheur et longue vie.

A mes très chers frères et sœurs

Khadidja Hadjer Aissa Sameh En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous. Je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité

A mes très chers amis

Razika Roqiya Mofida Douaa Meryem Asmaa Hayat loqman et youssouf Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées. Vous êtes pour moi des sœurs et des amis sur qui je peux compter.

Merci !!

Maïssa





Dédicace

A ma très chère mère

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon très cher père

Je te rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour. Que Dieu tout puissant te garde et te procure santé, bonheur et longue vie.

A mes très chers frères et sœurs

Oussama Abir Nour Elhouda et Abd esamie En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous. Je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité

A mes très chers amis

Razika Maïssa Sawsen et Nouha , Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées. Vous êtes pour moi des sœurs et des amis sur qui je peux compter.

Merci !!

Roqíya



La résistance des probiotiques aux antibiotiques

Résumé

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants bénéfiques présents dans certains aliments et compléments alimentaires, qui peuvent avoir un impact significatif sur la santé globale. Cependant, la résistance des probiotiques aux antibiotiques est un problème complexe et préoccupant en matière de santé publique. Cette étude visait à évaluer la résistance de probiotiques lactiques, tant commerciaux qu'autochtones, à sept antibiotiques spécifiques (la vancomycine 5 µg, la spiramycine 100 µg, l'amoxicilline 25 µg, la rifampicine 5 µg, la gentamicine 120 µg, le chloramphénicol 30 µg et le doxycycline 30 µg). Un antibiogramme a été réalisé par la méthode de diffusion sur gélose MRS. Les résultats ont montré que les souches de probiotiques commerciaux étaient sensibles à la plupart des antibiotiques testés, à l'exception de la rifampicine, pour laquelle elles étaient résistantes. La souche du probiotique autochtone était également sensible à la plupart des antibiotiques, mais résistante à la vancomycine. En effet, les probiotiques commerciaux peuvent transférer les gènes de résistance à la rifampicine à d'autres souches probiotiques et micro-organismes environnementaux, contribuant ainsi à l'augmentation de la résistance au sein de la population bactérienne.

Mots clés : Probiotiques, antibiotiques, résistance, santé, antibiogramme.

Probiotic resistance to antibiotics

Abstract

Probiotics are beneficial live micro-organisms found in certain foods and dietary supplements, which can have a significant impact on overall health. However, resistance of probiotics to antibiotics is a complex and worrying public health issue. The aim of this study was to assess the resistance of both commercial and indigenous lactic probiotics to seven specific antibiotics (vancomycin 5 µg, spiramycin 100 µg, amoxicillin 25 µg, rifampicin 5 µg, gentamicin 120 µg, chloramphenicol 30 µg and doxycycline 30 µg). An antibiogram was performed using the diffusion method on MRS agar. The results showed that the commercial probiotic strains were sensitive to most of the antibiotics tested, with the exception of rifampicin, for which they were resistant. The native probiotic strain was also sensitive to most antibiotics, but resistant to vancomycin. In fact, commercial probiotics can transfer rifampicin resistance genes to other probiotic strains and environmental microorganisms, contributing to increased resistance within the bacterial population.

Key words: Probiotics, antibiotics, resistance, health, antibiogram.

مقاومة البروبيوتيك للمضادات الحيوية

ملخص

البروبيوتيك هي كائنات حية دقيقة مفيدة موجودة في بعض الأطعمة والمكملات الغذائية، والتي يمكن أن يكون لها تأثير كبير على الصحة العامة. ومع ذلك، تعد مقاومة البروبيوتيك للمضادات الحيوية مشكلة صحية عامة معقدة ومقلقة. وكان الهدف من هذه الدراسة هو تقييم مقاومة كل من البروبيوتيك اللبنية التجارية والمحلية لسبعة مضادات حيوية محددة (فانكوميسين 5 ميكروغرام، وسبيراميسين 100 ميكروغرام، وأموكسيسيلين 25 ميكروغرام، وريفاميسين 5 ميكروغرام، وجنتاميسين 120 ميكروغرام، وكلورامفينيكول 30 ميكروغرام، ودوكسيسيكليين 30 ميكروغرام). تم إجراء التحليل الحيوي للمضادات الحيوية باستخدام طريقة الانتشار على أجار MRS. أظهرت النتائج أن سلالات البروبيوتيك التجارية كانت حساسة لمعظم المضادات الحيوية التي تم اختبارها، باستثناء الريفاميسين الذي كانت مقاومة له. كانت سلالة البروبيوتيك الأصلية حساسة أيضًا لمعظم المضادات الحيوية، ولكنها كانت مقاومة للفانكوميسين. في الواقع، يمكن للبروبيوتيك التجاري أن ينقل جينات مقاومة الريفاميسين إلى سلالات بروبيوتيك أخرى وكائنات دقيقة بيئية، مما يساهم في زيادة المقاومة داخل المجموعة البكتيرية.

الكلمات المفتاحية: البروبيوتيك، المضادات الحيوية، المقاومة، الصحة، التحليل الحيوي للمضادات الحيوية.

Remerciement	
Dédicace	
Résumé	
Abstract	
ملخص	
Table des matières	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Les abréviations	
Introduction.....	1

Synthèse Bibliographique

I.Synthèse Bibliographique.....	3
I.1. Probiotiques	3
I.1.1. Historique et définition	3
I.1.2. Nomenclature des probiotiques	4
I.1.3. Microorganismes probiotiques	4
I.1.3.1. Les bactéries lactiques	4
I.1.3.2. Les bactéries non lactiques	7
I.1.4. Sources des probiotiques	9
I.1.5. Effets bénéfiques des probiotiques	10
I.1.6. Mécanisme d'action des probiotiques.....	12
I.1.7. Critères de sélection des souches probiotiques.....	14
I.1.7.1. Critères de sécurité	14
I.1.7.2. Critères fonctionnels.....	14
I.1.7.3. Critères technologiques	15
I.1.8. Applications des probiotiques	16
I.1.8.1 Utilisation des probiotiques dans le domaine médical	16
I.1.8.2. Utilisation des probiotiques dans le domaine alimentaire	17
I.2. Les antibiotiques	18
I.2.1. Généralités	18
I.2.1.1. Découvert des antibiotiques	18
I.2.1.2. Définition	19
I.2.1.3. Origine des antibiotiques	19

I.2.1.4. Classification des antibiotiques	20
I.2.1.5. Principales familles d'antibiotiques	22
I.2.1.6. Mode d'action des antibiotiques.....	26
I.2.1.7. Mécanisme d'action des antibiotiques	26
I.2.1.8. Les critères d'efficacité d'un antibiotique	28
I.2.1.9. Critères de choix d'antibiotiques.....	29
I.2.2. La résistance bactérienne aux antibiotiques	30
I.2.2.1. Définition d'antibiorésistance	30
I.2.2.2. Types de résistance	30
I.2.2.3. Supports génétiques de la résistance	30
I.2.2.4. Facteurs d'émergence de la résistance aux antibiotiques	31
I.2.2.5. Mécanisme de résistance	32
I.2.3. Multirésistance.....	33
I.2.3.1. Les principales bactéries multirésistantes.....	34
Etude expérimentale	
Matériels et méthodes	
II. Matériel et méthodes	35
II.1. Matériel	35
II.1.1. Matériel biologique.....	35
II.1.1.1. Les souches probiotiques.....	35
II.1.1.2. Les disques d'antibiotiques.....	35
II.1.2. Milieux de culture.....	36
II.1.3. Produits chimiques	36
II.1.4. Appareillage	36
II.2. Méthodes	37
II.2.1. Revivification et purification des souches bactériennes	37
II.2.2. Confirmation de la pureté des souches	37
II.2.2.1. Examen macroscopique	37
II.2.2.2. Examen microscopique.....	37
II.2.2.3. Test de catalase	38
II.2.3. Test de résistance des souches bactériennes aux antibiotiques	39

Résultat et discussions	
III.Résultat et discussions	40
III.1. Revivification et confirmation de la pureté des souches.....	40
III.2. Examen macroscopique et microscopique	40
III.2.1. Caractérisation macroscopique	40
III.2.2. Caractérisation microscopique	41
III.2.3. Test de catalase	41
III.3. Etude de la résistance des probiotiques aux antibiotiques	42
Conclusion et perspectives.....	47
Références bibliographiques	49
Annexes	

Liste des figures

Figure 1: <i>Lactobacillus acidophilus</i>	5
Figure 2: (A) : <i>Lactobacillus casei</i> , (B): <i>Streptococcus thermophilus</i> , (C): <i>Enterococcus faecalis</i> , (D) : <i>Lactococcus lactis</i>	6
Figure 3 : La souche <i>E. coli</i> sous microscope électronique.....	7
Figure 4: (A): <i>Saccharomyces cerevisiae</i> observée au microscope électronique, (B) : <i>Saccharomyces boulardii</i> observée au microscope électronique à balayage.....	8
Figure 5: Mécanismes d'action majeurs des probiotiques.....	13
Figure 6 : Principaux mécanismes d'action des antibiotiques.....	27
Figure 7 : Revivification des souches étudiées sur bouillon MRS.....	40
Figure 8: Aspect macroscopique des colonies sur gélose MRS après 24h d'incubation à 37°C.	41
Figure 9 : Aspect microscopique des souches (grossissement x100).....	41
Figure 10: Zone d'inhibition des probiotiques sur gélose MRS, (A et B) pour PC ; (C et D) pour PA.....	44

Liste des tableaux

Tableau 1: Principales espèces microbiennes utilisées comme probiotiques.....9

Tableau 2: Principaux effets bénéfiques associés à la prise de probiotiques et mécanismes supposés d’après.....10

Tableau 3: Découverte de quelques molécules antibiotiques18

Tableau 4: Antibiotiques bactériostatiques et bactéricides22

Tableau 5: Principales familles d’antibiotiques.....25

Tableau 6: Les antibiotiques utilisés.36

Tableau 7: Résultats de l’observation microscopiques et de test catalase des souches lactiques probiotiques.....42

Tableau 8 : Résultats du test de la résistance et sensibilité des probiotiques testés aux antibiotiques.....43

Les abréviations

Unités de mesures

C° :	Dégré Celsius
g :	Gramme
h :	Heure
ml :	Millilitre
mm:	Millimètre
µl :	Microlitre
µm :	Micromètre
% :	Pour cent
L :	Litre
Min :	Minute
µg :	Microgramme

Autres abréviations

ABR :	Acinetobacter baumannii multirésistant.
ADN :	Acide désoxyribonucléique
AESA :	Autorité Européenne de la Sécurité Alimentaire
ARN :	Acide ribonucléique
ATB :	Antibiotiques
AX :	Amoxicilline
BAL:	Bactéries lactiques
B :	<i>Bifidobacterium</i>
BMR :	Bactérie multirésistante
C :	Chloramphénicol
CD :	Cellules dendritiques
CMI :	Concentration minimale inhibitrice
CO2 :	Dioxyde d'hydrogène
DO :	Densité optique
DO :	Doxycycline
<i>E.coli</i> :	<i>Escherichia coli</i>
EBLSE :	Entérobactéries productrices de Bêtalactamases à spectre étendu.
ERV :	Entérocoques résistants à la vancomycine

FAO :	Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture
H ₂ O ₂ :	Peroxyde d'hydrogène
HLG :	Gentamicine
ICE :	Eléments intégratifs conjugatifs
IGA :	La sécrétion d'immunoglobuline A (iga)
L:	<i>Lactobacillus</i>
MRS :	Milieu de Man Rogosa and Sharpe
NaCl :	Chlorure de sodium
OMS :	Organisation mondiale de la santé
PA :	Probiotiques autochtones
PAR :	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> multirésistant
PC :	Probiotiques commerciales
PH:	Potential d'hydrogène
RD :	Rifampicine
SARM :	<i>Staphylococcus aureus</i>
SP :	Spiramycine
TGI :	Tractus gastro-intestinal
VA :	Vancomycine
WHO :	World health organisation

Introduction



Introduction

La résistance aux antimicrobiens est désormais l'un des principaux problèmes de sécurité pour l'humanité. Plusieurs organisations, telles que l'organisation mondiale de la santé (OMS), l'organisation des nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO), l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA) et l'autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA), ont sensibilisé à ce problème. La résistance aux antimicrobiens se produit lorsque des micro-organismes (bactéries, champignons, virus et parasites) sont continuellement exposés à des antimicrobiens, permettant à certains de survivre et de se développer en présence de ces substances **(Yenizey et al., 2018)**.

Les antibiotiques ont été salués comme l'une des avancées médicales les plus importantes du XXe siècle, offrant un immense bénéfice à l'humanité en permettant le traitement efficace de nombreuses infections bactériennes et en réduisant considérablement les taux de mortalité qui y étaient associés. Cependant, cette utilisation généralisée a rapidement conduit à l'émergence de la résistance bactérienne aux traitements, présentant ainsi un défi majeur pour la médecine moderne **(Ziai, 2014)**.

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates, confèrent un bénéfice pour la santé de l'hôte, notamment en ce qui concerne le métabolisme, la fonction immunitaire et la nutrition. Toute perturbation de ces microbes bénéfiques peut entraîner une dysbiose intestinale, déclenchant divers troubles du système gastro-intestinal. Les probiotiques jouent un rôle clé dans la résolution de la dysbiose causée par des facteurs externes tels que les antibiotiques. La supplémentation en probiotiques avec des antibiotiques est favorable pour réduire les effets néfastes des antibiotiques sur la flore intestinale. Ces micro-organismes possèdent également des mécanismes spécifiques de résistance intrinsèque aux médicaments, facilitant leur survie dans l'environnement interne **(Devika et al., 2019)**.

Les probiotiques sont essentiels pour la santé intestinale car ils maintiennent un équilibre sain des bactéries, améliorent la digestion et l'absorption des nutriments, et préviennent diverses maladies gastro-intestinales telles que la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse et l'obésité. Ils améliorent le métabolisme du lactose, réduisent la diarrhée associée aux antibiotiques, renforcent le système immunitaire, et aident à abaisser le cholestérol sérique. Les bienfaits des probiotiques sont spécifiques aux souches, avec certaines souches

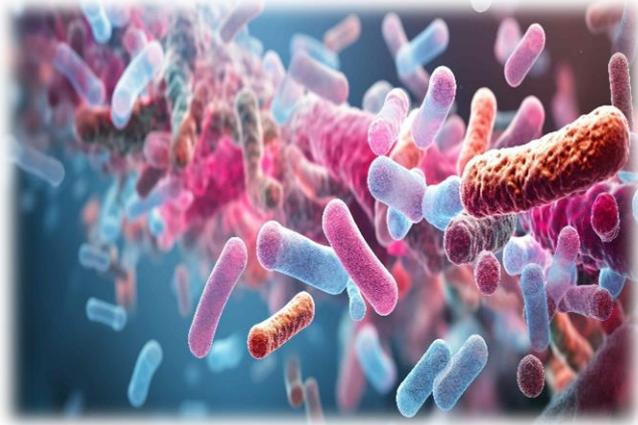
retardant la progression du diabète, réduisant le risque de maladies allergiques, et prévenant les caries dentaires. De plus, la consommation de probiotiques peut améliorer l'humeur, montrant leur impact potentiel sur la santé mentale. Consommer régulièrement des aliments fermentés ou des suppléments de probiotiques peut offrir de nombreux avantages pour la santé globale (Seda et al., 2023).

Selon les rapports de l'organisation FDA, les espèces appartenant aux genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* sont les probiotiques les plus couramment consommés par les humains à travers des produits commerciaux. Cependant, diverses études récentes ont rapporté la tendance des microbes à acquérir une résistance spécifique aux médicaments par divers mécanismes. Les rapports sur la résistance transférable parmi les probiotiques sont une préoccupation majeure, dont les informations disponibles à ce jour sont minimales (Devika et al., 2019).

Le but de notre travail est de tester la résistance de quelques probiotiques lactiques, commerciale et autochtone, vis-à-vis des antibiotiques. Pour approfondir cette démarche, nous avons structuré ce mémoire en deux parties :

La première partie est consacrée à une synthèse bibliographique mettant l'accent d'une part, sur les probiotiques, leurs modes d'action et leurs importances ; et d'autre part, des généralités sur les antibiotiques, les types et les différents mécanismes de résistances aux antibiotiques.

La deuxième partie expérimentale est dédiée à l'étude de la résistance des probiotiques lactiques testés, autochtone et commerciale, vis-à-vis les antibiotiques. Elle commence par la présentation des méthodes utilisées, suivie des résultats obtenus et des discussions engendrées par ces résultats. Enfin, nous concluons cette étude par une conclusion, ainsi que les perspectives et les nouvelles orientations qui devraient être explorées dans les travaux futurs.



Synthèse Bibliographique



I. Synthèse Bibliographique

I.1. Probiotiques

I.1.1. Historique et définition

La définition du terme probiotique a évolué au fil du temps, en tenant compte des réflexions des chercheurs, des avancées scientifiques et technologiques (**Vasiljevic Et Shah, 2008**).

Dans les années 1900, Elie Metchnikoff, lauréat du prix Nobel, a observé que les habitants des zones rurales en Bulgarie, qui consommaient régulièrement des produits laitiers fermentés comme le yaourt, présentaient une longévité accrue. Metchnikoff a émis l'hypothèse que les lactobacilles présents dans ces produits pourraient contrer les effets délétères du métabolisme gastro-intestinal (**Martirosyan et Leem, 2019**).

En 1906, le pédiatre français Henry Tissier a constaté une corrélation entre la diminution des bifidobactéries dans les selles des enfants atteints de diarrhée et leur état de santé. Il a donc proposé l'administration de ces bactéries aux patients souffrant de diarrhée afin de favoriser la restauration d'un microbiote intestinal sain (**Liévin-Le Moal et Servin, 2014**).

En 1989, Fuller propose une nouvelle définition des probiotiques en les décrivant comme des suppléments alimentaires ayant un impact positif sur l'équilibre microbien intestinal de l'animal hôte. Cette définition met l'accent sur le rôle bénéfique des probiotiques dans la santé intestinale, soulignant ainsi leur potentiel en tant que compléments alimentaires (**Burns et Rowland, 2000**).

Le terme probiotique, provenant du grec "pro bios" signifiant littéralement "en faveur de la vie", a été officiellement défini en 2002 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) afin d'éviter toute confusion. Selon cette définition, les probiotiques sont des organismes vivants qui, lorsqu'ils sont consommés en quantité suffisante, ont un effet bénéfique sur la santé de l'hôte. Cette approche met en évidence l'importance des probiotiques en tant qu'agents favorisant la santé, et leur utilisation potentielle dans divers domaines tels que la santé digestive et immunitaire (**Markowiak et Śliżewska, 2017**).

L'histoire met en évidence la possibilité d'une évolution continue de la définition actuelle des probiotiques, étant donné qu'il existe encore de nombreux domaines de recherche visant à mieux connaître et comprendre leur action (**Yan et Goldman, 2020**).

I.1.2. Nomenclature des probiotiques

Selon l'OMS et la FAO (2001), les probiotiques sont classifiés en fonction de leur genre, qui est ensuite composé d'espèces et de souches, exemple : *Lactobacillus acidophilus* LA 401.

La souche bactérienne est identifiée en suivant des méthodes précises qui nécessitent la réalisation de tests phénotypiques avant d'effectuer une identification génétique. Une fois cette identification terminée, il est essentiel de nommer les probiotiques conformément au code international de nomenclature, afin de garantir une compréhension universelle lors de leur consultation. Les souches doivent être déposées dans une collection de cultures internationalement reconnue pour leur conservation (**Colarelli, 2010**).

I.1.3. Microorganismes probiotiques

I.1.3.1. Les bactéries lactiques

Les bactéries lactiques, comprenant les genres *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc* et *Pediococcus*, sont des organismes à Gram positif. Elles sont généralement immobiles, asporulées, anaérobies ou microaérophiles. La composition en bases guanine et cytosine (% GC) de leur ADN varie selon les espèces présentes dans ces genres, ce qui entraîne une diversité. Les bactéries lactiques peuvent être classées en trois catégories en fonction de leur morphologie : les lactobacilles, les coques et les bifidobactéries (**Claesson et al., 2007 ; Corrieu et Luquet, 2008**).

A. Les lactobacilles

Les lactobacilles sont des bactéries anaérobies à Gram positif, qui ne forment pas de spores. Ils font partie de la famille des lactobacillus et se développent de manière optimale dans un environnement ayant un pH compris entre 5,5 et 5,8. Leur croissance est favorisée par un milieu nutritionnel complexe contenant des acides aminés, des peptides, des vitamines, des minéraux, des acides gras et des glucides (**Goldstein et al., 2015**).



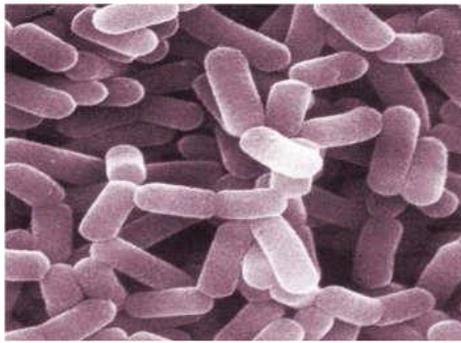
Figure 1: *Lactobacillus acidophilus* (Abdellaoui et Amor, 2021).

B. Les coques

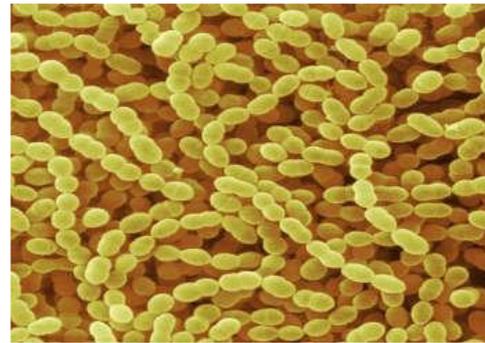
Les seules bactéries utilisées comme probiotiques sont les *Streptococcus*, les *Enterococcus* et, dans certains cas, les *Lactococcus*. Tous ces genres font partie du phylum des *Firmicutes*, de la classe des *Bacilli*, de l'ordre des *Lactobacillales* et de la famille des *Streptococcaceae* (Bendjedi et Barkati, 2020).

Le *Streptococcus thermophilus*, une espèce couramment trouvée dans le lait et les produits laitiers pour son rôle d'agent d'acidification, bénéficie du statut GRAS (Generally Recognized As Safe) et est fréquemment utilisé dans la production de certains produits probiotiques [figure 01 (B)] (Guiraud, 2003).

Les espèces *Enterococcus faecalis* [figure 01 (C)] et *Enterococcus faecium*, autrefois appelées "streptocoques fécaux", sont couramment utilisées comme probiotiques. D'autre part, les espèces du genre *Lactococcus* ne présentent aucun caractère pathogène et sont largement présentes dans le lait et les produits laitiers, bien que les produits végétaux constituent leur réservoir principal. Parmi les espèces du genre *Lactococcus*, seule *Lactococcus lactis* [Figure 01 (D)] est utilisée pour ses effets probiotiques (Corrieu et Luquet, 2008).



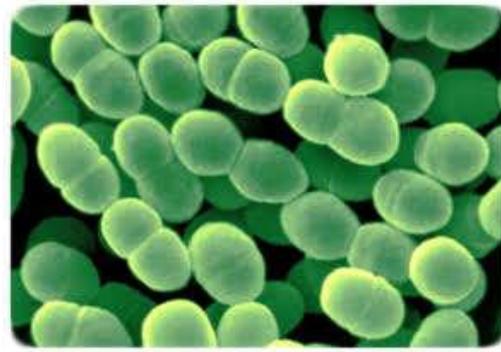
A



B



C



D

Figure 2: (A) : *Lactobacillus casei*, (B): *Streptococcus thermophilus*, (C): *Enterococcus faecalis*, (D) : *Lactococcus lactis* (Corrieu et Luquet, 2008).

C. Les bifidobactéries

Au début du 20ème siècle, Henri Tissier a été le premier à isoler et décrire les bifidobactéries. En 1906, il a observé que les enfants nourris au lait maternel présentaient une flore microbienne intestinale plus diversifiée, avec une abondance de bactéries de forme Y et irrégulières. En revanche, les enfants nourris au biberon ne présentaient pas cette richesse bactérienne intestinale (Leahy et al., 2005).

Le genre *Bifidobacterium*, représenté par la figure 02 (A), fait partie du Phylum des *Actinobacteria*. Il est classé dans la Classe des *Actinobacteria* et la Sous-classe des *Actinobacteridæ*, appartenant à l'Ordre des *Bifidobacteriales* et à la famille des *Bifidobacteriaceæ* (The universal protein Resource, 2015).

I.1.3.2. Les bactéries non lactiques

Escherichia coli est une bactérie en forme de bâtonnet, classée comme gram négatif et dépourvue de spores. Sa taille, généralement d'environ $1\mu\text{m}$ de long sur $0,35\mu\text{m}$ de large, peut toutefois varier en fonction des souches et des conditions environnementales (**Blount, 2015**).

La bactérie en question est généralement dotée d'un flagelle pour se déplacer ou de pili pour adhérer à diverses surfaces ou cellules. Elle est classée comme une bactérie aérobie facultative, ce qui signifie qu'elle peut se développer aussi bien en présence qu'en absence d'oxygène (**Sehibi et Laouasna, 2022**).

Le TGI de mammifère est l'habitat principal des organismes étudiés, mais il peut également être rencontré de manière moins courante chez les oiseaux, les reptiles, et même dans des environnements abiotiques tels que le sol ou l'eau (**Leimbach et al., 2013**).

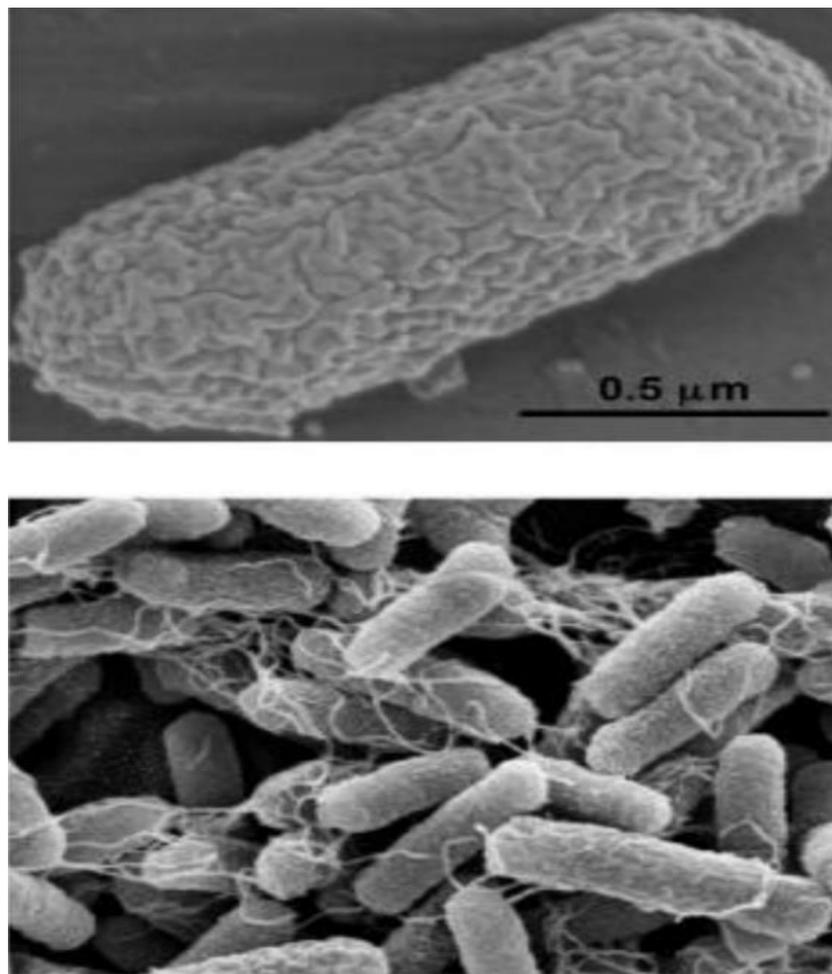


Figure 3 : La souche *E. coli* sous microscope électronique (**Blount, 2015**).

A. Les levures

Certaines souches de levures, telles que *Saccharomyces cerevisiae* (figure 03 (A)), sont utilisées comme probiotiques, notamment une souche spécifique appelée *Saccharomyces boulardii* (figure 03(B)) (Rofle, 2000 ; Dalmasso et al., 2006).

L'histoire de *Saccharomyces boulardii* remonte à sa découverte en Indochine par Henri Boulard en 1920, qui lui a donné son nom. Pendant longtemps, sa classification a été un sujet de débat. Initialement considérée comme une espèce distincte, elle a été ultérieurement déclarée indistincte de *Saccharomyces cerevisiae* grâce aux premières méthodes moléculaires. Cependant, des études approfondies de leurs génomes ont finalement permis de différencier à nouveau ces deux espèces, qui présentent des différences notables en termes de métabolisme et de physiologie (Czerucka et al., 2007).

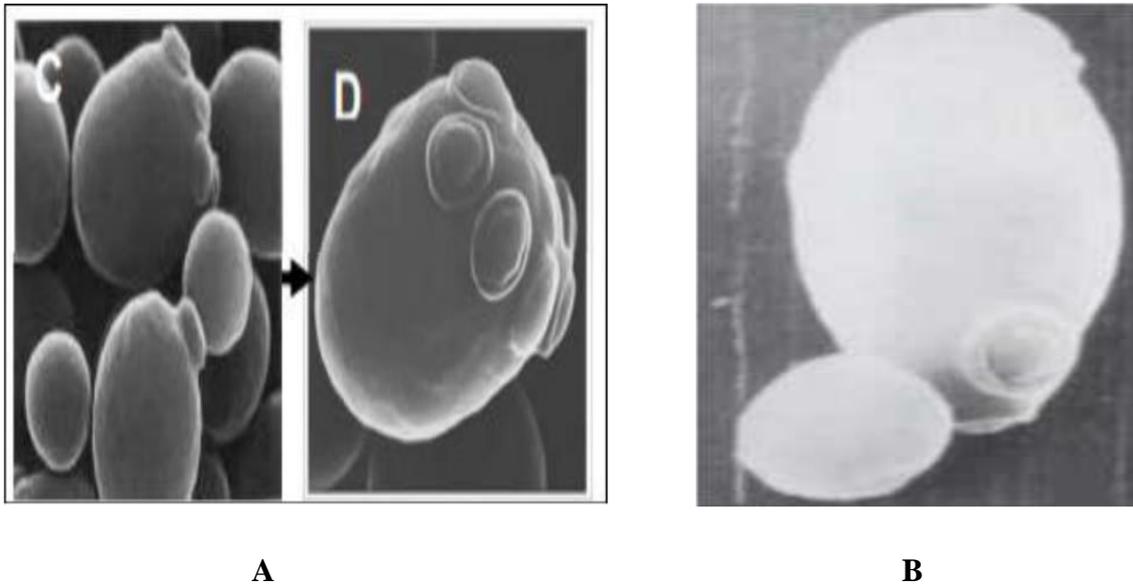
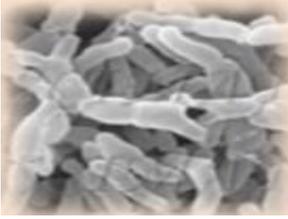
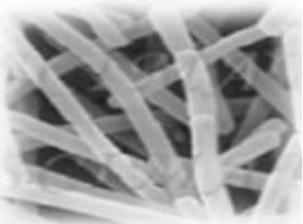
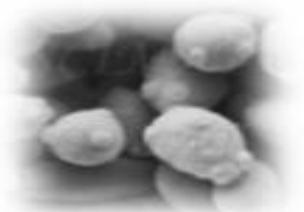


Figure 4: (A): *Saccharomyces cerevisiae* observée au microscope électronique, (B) : *Saccharomyces boulardii* observée au microscope électronique à balayage. (Kimse, 2009 ; Rambaud et al., 2004).

Ce tableau présente les principales espèces microbiennes utilisées comme probiotiques.

Tableau 1: Principales espèces microbiennes utilisées comme probiotiques (Alegre, 2009).

Genre	Espèces
<p><i>Bifidobacterium</i></p> 	<p><i>B. longum</i> BB536 <i>B. breve</i> <i>B. Lactis</i> Bb12 <i>B. Lactis</i> HNO19 <i>B. Animalis</i> DNI 73010 <i>B. Infantis</i> 35264</p>
<p><i>Lactobacillus</i></p> 	<p><i>L. acidophylus</i> La5 <i>L. casei</i> DN114001 <i>L.renteri</i> ATTCC55730 <i>L.delbreckii subsp. bulgaricus</i> 2038 <i>L.gasseri</i> K7 <i>L. johnsoni</i> <i>L.paracasei</i> F19 <i>L.paracasei</i> 299V <i>L. rhamnosus</i> GG</p>
<p>Autres bactéries lactiques</p> 	<p><i>Streptococcus thermophilus</i> 1131 <i>Enterococcus faecalis</i> symbioflor <i>E.faecium</i> SF68 <i>Pediococcus acidolactici</i></p>
<p>Microorganismes non lactiques</p> 	<p><i>Bacillus subtilis</i> <i>B. cereus</i> <i>Saccaromyces boulardii</i> <i>S. cerevisiae</i></p>

I.1.4. Sources des probiotiques

Selon les recommandations de la FAO/OMS, la principale source conventionnelle de probiotiques pour une utilisation chez l'homme est le tractus gastro-intestinal (TGI). Plusieurs souches probiotiques ont été identifiées dans l'intestin humain, notamment *L. salivarius sub*

sp. salicinius et *L.acidophilus*. Des souches telles que *B. longum* et *L. acidophilus* ont également été isolées à partir des matières fécales humaines, tandis que des souches moins courantes ont été trouvées dans l'estomac humain, notamment *L. fermentum*, *L. gasseri*, *L. vaginalis*, *L.reuteri* et *L.salivarius* (Zielinska et Kolozyn-Krajewska, 2018).

Les probiotiques peuvent être dérivés de diverses sources, y compris des sources non conventionnelles telles que le tractus gastro-intestinal (TGI) d'un animal, le lait maternel humain, l'air, le sol et les aliments (qu'ils soient fermentés ou non). Cependant, parmi ces sources, les aliments sont les plus fréquemment utilisés pour obtenir des probiotiques (Yadav et Shukla, 2017).

Les yaourts et les laits fermentés sont les principales sources alimentaires de probiotiques, créant un environnement favorable avec un pH permettant la survie des bactéries probiotiques. Cependant, des recherches ont démontré que les souches probiotiques peuvent également être présentes dans des aliments fermentés non laitiers tels que les céréales, les légumineuses, les choux, les légumes, et bien d'autres (Anandharaj et al., 2014).

I.1.5. Effets bénéfiques des probiotiques

Les probiotiques sont censés offrir de nombreux bienfaits pour la santé de l'hôte, bien que des recherches supplémentaires soient nécessaires pour confirmer scientifiquement ces revendications (Kechagia et al., 2013). Les effets principaux, démontrés par des études cliniques en double aveugle, sont bien établis. Certains effets supplémentaires sont supposés, car ils se fondent sur des essais *in vitro* qui nécessitent une validation *in vivo* (Nagpal et al., 2012).

Le Tableau 2 présente les effets bénéfiques majeurs des probiotiques, ainsi que les mécanismes qui leur sont associés.

Tableau 2: Principaux effets bénéfiques associés à la prise de probiotiques et mécanismes supposés d'après (Nagpal et al., 2012).

Effets sur la santé	Mécanismes supposés
Aide à la digestion du lactose	✓ Les lactases bactériennes permettent le clivage du lactose en glucose et galactose assimilables
	✓ Activité antagoniste (compétition pour les nutriments et

<p>Protection contre les pathogènes entériques</p>	<p>les récepteurs, production de composés antimicrobiens)</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Stimulation du système immunitaire systémique ✓ Résistance à la colonisation et diminution de l'accès aux pathogènes (modification du pH, production de bactériocines, de peptides anti-microbiens et de métabolites toxiques)
<p>Lute contre l'hypertension</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ L'action de peptidases bactériennes sur les protéines du lait engendre des tripeptides anti-hypertensifs ✓ Des composants de l'enveloppe bactérienne agissent comme inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
<p>Effet anti-cancéreux</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Activité antimutagène ✓ Altération de l'activité enzymatique pro-cancéreuse de microorganismes du côlon ✓ Neutralisation de carcinogènes alimentaires
<p>Lutte contre l'hypercholestérolémie</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Assimilation du cholestérol par les enzymes bactériennes ✓ Diminution de l'activité des hydrolases de sels biliaires ✓ Effet antioxydant
<p>Lutte contre les infections à <i>Helicobacter pylori</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Inhibition compétitive pour les sites de colonisation
<p>Amélioration des rendements nutritionnels</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Production de vitamines et absorption de minéraux

Modulation du système immunitaire	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Renforcement de l'immunité spécifique et non-spécifique contre les infections et tumeurs par l'immunomodulation des tissus lymphoïdes associés au tractus ✓ Modulation de l'activité des macrophages et lymphocytes ✓ Stimulation de la production de cytokines pro- et anti-inflammatoires ✓ Augmentation de la production d'anticorps
-----------------------------------	--

I.1.6. Mécanisme d'action des probiotiques

Les probiotiques ont un large éventail d'effets sur l'organisme hôte, avec les principaux mécanismes d'action comprenant une augmentation de l'adhésion à la muqueuse intestinale et une inhibition simultanée de l'adhésion des pathogènes. Ils exercent également une exclusion compétitive des microorganismes pathogènes, produisent des substances antimicrobiennes, améliorent la barrière épithéliale et modulent le système immunitaire (**Bermudez-Brito et al., 2012**). La colonisation du tractus gastro-intestinal (TGI) par des probiotiques repose principalement sur leur capacité à se fixer aux récepteurs cellulaires présents sur place, ce qui leur permet de rivaliser avec les bactéries pathogènes pour l'adhésion aux sites et l'accès aux nutriments disponibles (**Pintado et al., 2014**).

Les probiotiques, lors de leur colonisation et de leur croissance, libèrent des substances antimicrobiennes telles que les bactériocines et les acides organiques (comme l'acide lactique et acétique). Ces composés acides créent un environnement peu propice à la prolifération des microorganismes pathogènes en abaissant le pH local. De plus, les probiotiques produisent des substances antimicrobiennes qui ont une large activité contre les champignons, les bactéries pathogènes et les virus, empêchant ainsi leur établissement dans le tractus gastro-intestinal. Les probiotiques contribuent également à améliorer la barrière épithéliale, un mécanisme de défense essentiel qui maintient l'intégrité de l'épithélium et protège l'organisme de l'environnement extérieur. Cependant, les mécanismes précis par lesquels les probiotiques renforcent cette barrière intestinale ne sont pas complètement élucidés (**Bermudez-Brito et al., 2012**).

De plus, les probiotiques peuvent favoriser l'inhibition des agents pathogènes en stimulant le système immunitaire. Ils accomplissent cela en induisant la production de cytokines et en augmentant la sécrétion d'immunoglobuline A (IgA) localement (**Pintado et al., 2014 ; Yadav et Shukla, 2017**).

Les probiotiques possèdent un autre mécanisme d'action important lié à leur capacité à influencer le système immunitaire. Cette action se manifeste par l'activation des cellules du tissu lymphoïde associé à l'intestin, qui se trouvent dans la lamina propria et la sous-muqueuse (**Pintado et al., 2014**).

L'interaction des probiotiques avec diverses cellules du système immunitaire dans l'intestin, telles que les entérocytes, les cellules dendritiques (CD), les cellules Th1, Th2 et les cellules T régulatrices, régule la réponse immunitaire en favorisant une action pro ou anti-inflammatoire (**Rosson et al., 2020**). Certains probiotiques ont démontré des effets antiallergiques en stimulant la production de cytokines immunosuppressives telles que l'IL-10 et le TGF- β , ou en réduisant la prolifération des cellules T (**Papadimitriou et al., 2015**).

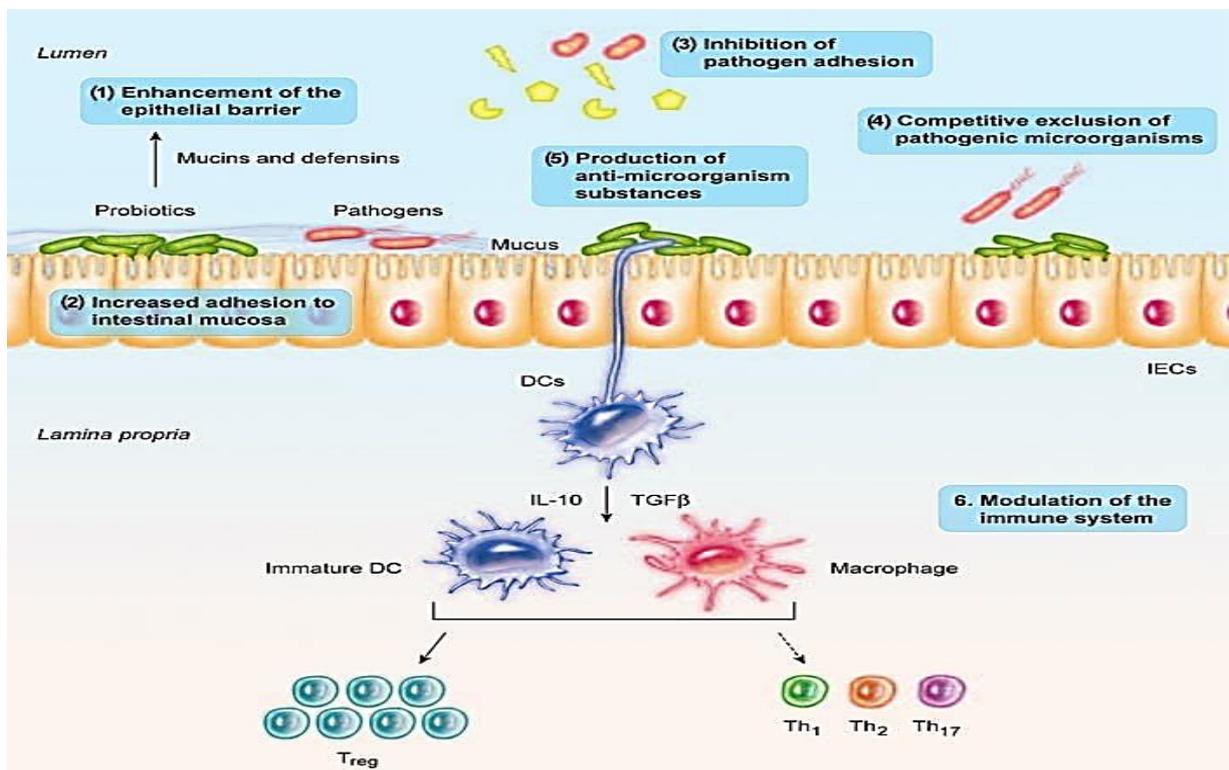


Figure 5: Mécanismes d'action majeurs des probiotiques (**Bermudez-Brito et al., 2012**).

I.1.7. Critères de sélection des souches probiotiques

Pour assurer leur efficacité, les microorganismes probiotiques doivent satisfaire à des critères de sélection stricts, qui garantissent leur arrivée au site d'action prévu et leur capacité à agir et à apporter des bienfaits spécifiques (Shewale et al., 2014 ; Fesseha, 2019).

Ces critères sont regroupés en trois catégories distinctes :

I.1.7.1. Critères de sécurité

A. Identification taxonomique et caractérisation par des techniques génotypiques et phénotypiques de la souche

La première étape essentielle dans l'étude des microorganismes consiste à les identifier de manière précise sur le plan taxonomique. Cette identification est réalisée à l'aide de techniques moléculaires fiables, telles que l'hybridation ADN-ADN ou le séquençage de l'ADN codant pour l'ARN 16S ribosomal. Pour renforcer la validité de ces méthodes, des tests phénotypiques sont également associés. Ces approches combinées permettent de confirmer de manière plus approfondie la possibilité d'utiliser ces microorganismes dans divers contextes (FAO/OMS, 2002 ; Binda et al., 2020).

- **La non pathogénicité**

La sécurité des microorganismes utilisés est primordiale, et il est essentiel qu'ils ne présentent aucun risque de maladie. De plus, il est crucial qu'ils ne puissent pas acquérir facilement des gènes de résistance aux antibiotiques. Il est donc nécessaire de vérifier que la souche utilisée n'est pas pathogène, en particulier si elle n'est pas naturellement présente dans le microbiote intestinal de l'hôte (FAO/OMS, 2002).

I.1.7.2. Critères fonctionnels

A. Résistance aux sécrétions du tube digestif

La définition actuelle des probiotiques met l'accent sur leur viabilité, c'est-à-dire leur capacité à survivre au passage à travers le système digestif et à atteindre l'intestin dans un état vivant (González-Rodríguez et al., 2013; Sagheddu et al., 2019). Pour être considérés comme probiotiques, ils doivent surmonter les obstacles tels que l'environnement acide de l'estomac des poulets de chair, avec un pH variant entre 4,33 et 4,40 dans le proventricule et

entre 2,46 et 2,79 dans le gésier (Farner, 1942). De plus, ils doivent résister aux effets bactéricides des sels biliaires présents à des concentrations de 0,5 à 3 %, qui augmentent la perméabilité membranaire grâce à leur action détergente, ainsi qu'aux sucs pancréatiques et aux enzymes digestives (Tuomola et al., 2001; González-Rodríguez et al., 2013).

B. Colonisation du tractus digestif et adhésion aux cellules intestinales

Afin d'assurer une colonisation efficace du tube digestif, il est essentiel que les souches probiotiques aient la capacité de se fixer aux cellules de la paroi intestinale. Pour garantir une colonisation durable, il est recommandé de les administrer de manière continue ou semi-continue, et à des concentrations élevées (Reuben et al., 2019).

C. Activité antimicrobienne

Les probiotiques ont un double rôle essentiel : améliorer la digestibilité de la nourriture et maintenir des conditions sanitaires optimales. En plus de favoriser une meilleure absorption des nutriments, les probiotiques doivent également être capables de prévenir la croissance des microorganismes pathogènes (Shokryazdan et al., 2017).

D. Résistance aux antibiotiques

Les bactéries lactiques possèdent une résistance naturelle à de nombreux antibiotiques en raison de leur structure et de leur physiologie. Des études ont révélé que 68,4 % des probiotiques isolés présentent une résistance à au moins un antibiotique. Une analyse plus approfondie a révélé que les souches de *Lactobacillus* sont principalement résistantes à la kanamycine (81 %), à la tétracycline (29,5 %), à l'érythromycine (12 %) et au chloramphénicol (8,5 %). De plus, il a été constaté que 38 % des isolats d'*Enterococcus faecium* étaient résistants à la vancomycine.

La transmission de la résistance aux antibiotiques n'est généralement pas observée, mais il existe la possibilité que le plasmide porteur de cette résistance soit transmis à d'autres espèces et genres. C'est pourquoi il est important de sélectionner des souches qui ne présentent pas de potentiel de transfert de résistance (Hadeif, 2012).

I.1.7.3. Critères technologiques

La souche probiotique doit parvenir à son site d'activité digestive dans une forme viable et en quantité suffisante, ce qui implique sa survie pendant le traitement des aliments, y

compris la granulation par la chaleur, qui expose les températures dépassant les 80°C. Il est crucial que la souche probiotique conserve ses propriétés biologiques tout au long du processus de fabrication et demeure stable pendant l'entreposage. Parmi les différentes souches probiotiques, celles appartenant au genre *Bacillus* sont considérées comme les plus stables. En effet, leurs spores résistent à la chaleur et restent viables même pendant le stockage à long terme (**Simon, 2005**).

I.1.8. Applications des probiotiques

Les probiotiques sont des substances utilisées à des fins médicales ou alimentaires. Ils sont principalement présents dans les aliments fonctionnels ou sont consommés sous forme de compléments alimentaires. Ces produits, connus comme des "aliments santé", se trouvent à la convergence entre les médicaments et les aliments traditionnels, et sont soumis à la réglementation alimentaire en vigueur (**Ezzariga, 2015**).

Les probiotiques destinés à la consommation humaine ou animale se présentent sous différentes formes et compositions. Ils peuvent être composés d'un seul microorganisme (mono-souches) ou d'une combinaison de plusieurs espèces (pluri-souches). Actuellement, les produits probiotiques disponibles sur le marché se déclinent en trois principales formes :

- Un concentré de culture ajouté à des aliments et boissons préparés à partir de produits laitiers, de fruits et de céréales.
- Un ingrédient ajouté à un aliment à base de lait ou de soja, qui atteint une concentration élevée grâce à la fermentation.
- Des cellules séchées, concentrées, disponibles sous forme de poudre, de capsules ou de comprimés (**Tahlaiti, 2019**).

I.1.8.1 Utilisation des probiotiques dans le domaine médical

En 2018, l'Europe a établi un cadre réglementaire pour les médicaments microbiotiques. À cette époque, la Commission de la Pharmacopée Européenne a pris des mesures en définissant des normes de qualité pour les médicaments microbiotiques destinés à être utilisés par les êtres humains. Ces normes garantissent des exigences de qualité élevées pour ces médicaments (**Sehibi et Laouasna, 2022**):

- Une monographie complète portant sur la biothérapie vivante destinée à l'utilisation chez les êtres humains.

- Le test de dénombrement des contaminants microbiens est utilisé pour effectuer un examen microbien des produits biothérapeutiques vivants.
- L'examen microbiologique des produits biothérapeutiques vivants comprend des tests spécifiques visant à détecter la présence d'un micro-organisme précis.

Les médicaments microbiotiques sont considérés comme des médicaments biologiques en raison de leur composition en micro-organismes vivants, qui sont des substances biologiques. Actuellement, il n'existe pas de catégorie spécifique ni de cadre réglementaire dédié aux médicaments microbiotiques. Par conséquent, ils doivent se conformer aux réglementations en vigueur pour les médicaments biologiques. En l'absence de réglementation spécifique, les fabricants doivent se référer aux concepts réglementaires pertinents applicables aux sous-catégories de médicaments biologiques existantes (**Sehibi et Laouasna, 2022**).

Bien que les médicaments microbiotiques ne correspondent pas parfaitement au champ d'application de ces lois et directives spécifiques (comme les médicaments thérapeutiques ou les thérapies cellulaires), l'esprit de plusieurs de ces lignes directrices peut être appliqué et s'avère utile pour les médicaments microbiotiques (**Sehibi et Laouasna, 2022**).

I.1.8.2. Utilisation des probiotiques dans le domaine alimentaire

Au cours des deux dernières décennies, l'intérêt pour les bactéries probiotiques et leur utilisation dans les produits alimentaires a considérablement augmenté. Cela s'explique par la popularité croissante des aliments fonctionnels, où les produits probiotiques jouent un rôle essentiel.

Les bactéries probiotiques sont couramment présentes dans deux formes de produits : les compléments alimentaires tels que les comprimés ou les gélules, ainsi que les produits alimentaires tels que le yogourt et le lait fermenté. La gamme des produits disponibles ne cesse de s'élargir, et d'importants progrès ont été réalisés dans le domaine des produits laitiers contenant des probiotiques. Ces avancées comprennent des produits tels que les laits fermentés, les crèmes glacées, différents types de fromages, les formules pour bébés, le lait en poudre, les desserts lactés glacés, les boissons à base de lactosérum, la crème sure, le babeurre, ainsi que les laits liquides normaux et aromatisés (**Belhamra, 2017**).

I.2. Les antibiotiques

I.2.1. Généralités

I.2.1.1. Découvert des antibiotiques

En 1877, Pasteur et Joubert ont posé les fondements de la lutte antimicrobienne en démontrant qu'en injectant à un animal des bactéries responsables de la maladie du charbon, *Bacillus anthracis*, ainsi que des bactéries communes, ces dernières empêchaient le développement des premières. Cette découverte a introduit le concept d'antibiose, opposé à celui de symbiose. En 1928, Fleming a clarifié ce concept en contaminant involontairement des cultures de staphylocoques avec des souches de *Penicillium notatum*. Ces travaux ont jeté les bases de la recherche sur les antibiotiques et leur utilisation en médecine (**Philippon, 2010**)

En 1941, Ernst Boris Chain et Howard Walter Florey abordent le problème majeur de l'extraction et de la purification de la pénicilline. Ils parviennent à développer une forme stable et utilisable en thérapie, mais la Seconde Guerre mondiale crée une forte demande en pénicilline pour les soldats et les civils. Pour répondre à cette demande, les États-Unis développent des méthodes de production à grande échelle (**Battared, 2017**).

Avec le soutien de leur gouvernement, les sociétés pharmaceutiques américaines surmontent les défis de la production industrielle de pénicilline. En 1945, l'équipe composée de Fleming, Florey et Chain reçoit le prix Nobel de Médecine pour leur découverte (**Mangin, 2016**). Le tableau 3 montre la découverte de quelques molécules antibiotiques

Tableau 3: Découverte de quelques molécules antibiotiques (**Maillard, 2002**)

Micro-organisme	Famille	Molécule	Date de découverte
<i>Penicillium</i>	Pénicillines	Pénicilline	1929
<i>Cephalosporum</i>	Phénicolés	Chloramphénicol	1946
	Macrolides	Erythromycine	1952
	Céphalosporines	Céphalotine	1954
<i>Streptomyces</i>	Aminoglycosides	Streptomycine	1944

		Néomycine	1949
		Kanamycine	1957
		Tobramycine	1967
		Amikacine	1975
	Tétracyclines	Chlortétracycline	1948
		Oxytétracycline	1949
	Quinolones	Acide nalidixique	1962

I.2.1.2. Définition

Les antibiotiques sont des substances naturelles ou synthétiques utilisées pour combattre les infections bactériennes. Ils ont un effet soit bactéricide en déstabilisant la paroi bactérienne par l'attaque du peptidoglycane, entraînant la mort de la bactérie, ou un effet bactériostatique par l'inhibition de la synthèse protéique en se fixant sur la sous-unité 50s du ribosome bactérien, empêchant ainsi la croissance et la multiplication des bactéries. La capacité d'un antibiotique à inhiber la croissance bactérienne est mesurée par sa concentration minimale inhibitrice (CMI), déterminée par la plus petite concentration nécessaire pour inhiber la croissance bactérienne *in vitro* (Battrand, 2017).

I.2.1.3. Origine des antibiotiques

Les antibiotiques se divisent en deux catégories : ceux d'origine naturelle et ceux de synthèse :

A. Origine naturelle

Environ 10 000 antibiotiques d'origine naturelle ont été répertoriés dans le monde. Parmi eux, environ 70 % sont produits par des actinomycètes microfilamenteux, en particulier par le genre *Streptomyces*, qui est un producteur majeur d'antibiotiques tels que les tétracyclines et les aminoglycosides. Environ 20 % des antibiotiques naturels sont produits par des champignons, notamment le *Penicillium*, le *Céphalosporium* et l'*Aspergillus*. Environ

10 % sont produits par d'autres bactéries, notamment les genres *Bacillus* et *Pseudomonas*. La bacitracine, utilisée dans certains traitements locaux, en est un exemple (Mehdi, 2008).

B. L'origine synthétique

Les antibiotiques synthétiques peuvent être obtenus de deux manières : soit à partir de dérivés artificiels, soit en recréant des substances initialement extraites de micro-organismes. Les exemples d'antibiotiques synthétiques incluent les sulfamides, le métronidazole, l'isoniazide, l'acide nalidixique et les fluoroquinolones. D'autre part, les antibiotiques semi-synthétiques sont produits organisme (Mehdi, 2008).

I.2.1.4. Classification des antibiotiques

Leur classification est multiple, elle peut se faire selon leur origine, leur nature chimique, leur site d'action, leur spectre antibactérien (Belhaddad et al., 2019).

A. Selon leur origine

Les antibiotiques sont essentiellement des substances naturelles produites par divers micro-organismes lors de leur métabolisme azoté. Environ 20 % proviennent de champignons, 70 % d'actinomycètes, et 10 % de bactéries (autres que les actinomycètes), notamment des genres *Bacillus* et *Pseudomonas* (Newman et al., 2003 ; Singh et Barrett, 2006).

Les antibiotiques synthétiques sont produits soit à partir de substances chimiques artificielles, soit en recréant des composés provenant initialement de micro-organismes. D'autre part, les antibiotiques semi-synthétiques sont obtenus par la modification en laboratoire de substances naturellement produites par les micro-organismes (Guinoiseau et al., 2010).

B. Selon la nature chimique

La classification des antibiotiques selon leur nature chimique est basée sur la présence d'une structure de base qui subit généralement une hémisynthèse, aboutissant ainsi à des familles spécifiques d'antibiotiques, telles que les β -lactamines. Cette approche permet une catégorisation claire des antibiotiques en fonction de leurs propriétés chimiques distinctes (Gogny et al., 2001).

C. Selon le site d'action spécifiques

Chaque antibiotique agit de manière spécifique en ciblant différentes étapes du processus bactérien (**Demoré et al., 2012**) :

- Certains empêchent la construction de la paroi bactérienne, comme les β -lactamines, les glycopeptides et la fosfomycine.
- D'autres interfèrent avec la synthèse des protéines, comme les aminoglycosides, les macrolides, les cyclines, les phénicolés, l'acide fusidique, les oxazolidinones, la mupirocine et les synergistines.
- Certains affectent la synthèse des acides nucléiques, comme les quinolones, les nitroimidazolés, les rifamycines et les sulfamides triméthoprime.
- Enfin, d'autres ciblent les membranes bactériennes, comme les polymyxines et la daptomycine.

D. Selon le spectre d'action

Le spectre d'action des antibiotiques représente l'ensemble des bactéries sur lesquelles ils sont efficaces, et il permet d'évaluer leur potentiel ainsi que leurs limites (**Demoré et al., 2012**) :

- Les antibiotiques à large spectre sont efficaces contre un large éventail d'agents pathogènes, agissant sur la plupart des cocci et des bacilles. Ils sont utilisés lorsque l'agent pathogène n'est pas identifié ou lorsque la maladie peut être causée par divers types d'agents pathogènes.
- En revanche, les antibiotiques à spectre étroit sont efficaces contre un nombre restreint d'agents infectieux, ce qui leur permet de cibler spécifiquement une pathologie particulière.

E. Selon le mod d'action

Deux types d'effets sont observés avec les antibiotiques :

- L'effet bactériostatique inhibe temporairement la croissance de l'organisme cible de manière réversible.
- L'effet bactéricide, quant à lui, provoque la mort de l'organisme cible.

Le tableau 4 montrée les différents types des antibiotiques bactériostatiques et bactéricides.

Tableau 4: Antibiotiques bactériostatiques et bactéricides (Paul et al., 2008).

Bactériostatique	Bactéricide
Macrolides	β -lactamines
Sulfamides	Fluoroquinolones
Tétracyclines	Aminoglycosides
Lincosamides	Nitroimidazoles
Nitrofuranes	Glycopeptides (bactéricidie lente)
Phénicolés	Polymyxines
Ethambutol	Synergistines
Cyclosérine	Ansamycines
Rifamycines	Acide fusidique
	Isoniazide
	Pyrazinamide

I.2.1.5. Principales familles d'antibiotiques

A. Les β -lactamines

Les β -lactamines, ou antibiotiques à noyau β -lactame, sont largement préférés en médecine pour plusieurs raisons importantes. Leur caractère bactéricide les rend efficaces pour éliminer les infections. De plus, ils présentent une faible toxicité et engendrent peu d'effets indésirables, ce qui les rend sûrs pour de nombreux patients. Leur spectre d'action étendu leur permet de combattre diverses infections. Leurs propriétés pharmacocinétiques supérieures en font des agents thérapeutiques efficaces, et enfin, leur coût relativement bas les rend accessibles à un large éventail de patients (Decousser et al., 2017).

Cette famille comporte les classes suivantes : Pénicillines ; Céphalosporines ; Monobactames et les Carbapénèmes.

B. Les aminosides ou les aminoglycosides

Les aminoglycosides sont fréquemment choisis comme traitement pour les infections bactériennes en raison de leur efficacité contre une variété de bactéries, qu'elles soient à Gram négatif ou positif, ainsi que contre certains streptocoques et mycobactéries. Leur action

bactéricide rapide et leur spectre d'activité étendu en font des agents thérapeutiques polyvalents et efficaces (**Yala et al., 2001**).

Cette famille comporte les classes suivantes : la kanamycine, la gentamycine, la nétilmycine, l'amikacine et la tobramycine, font partie de la famille des aminoglycosides. (**Bouyahya et al., 2017**)

C. Les phénicoles

Ces antibiotiques, comme les chloramphénicols et les thiamphénicols, ont un spectre d'action étendu, incluant même les anaérobies stricts. Ils sont principalement utilisés dans le traitement de la fièvre typhoïde (**Yala et al., 2001**).

D. Les glycopeptides

Ce sont des antibiotiques bactéricides avec un spectre d'action limité aux bactéries Gram positif. Les molécules les plus importantes que renferme cette famille sont la vancomycine et la teicoplanine (**Fauchère et Avril, 2002**).

E. Les quinolones

Les quinolones sont des antibiotiques bactéricides à spectre large, largement employés pour traiter les infections du système urinaire (**Prescott et al., 2018**).

On distingue les quinolones de :

- **1 ère génération** : Acide nalidixique ;
- **2 ème génération** : fluoroquinolones : norfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacine
- **3 ème génération** : lévofloxacine, moxifloxacine (**Prescott et al., 2018**).

F. Les macrolides

Les macrolides agissent largement de manière similaire aux aminoglycosides en bloquant la synthèse protéique via une liaison au ribosome. Cependant, ils ont un effet principalement bactériostatique, bien qu'à des doses élevées, ils puissent également être bactéricides. (Gaynor et al, 2005). L'érythromycine, produite par *Streptomyces erythraeus*, est le macrolide le plus utilisé en pratique clinique (**Dinos, 2017**).

G. Les tétracyclines

Ces molécules, produites soit par *Streptomyces spp*, soit par hémisynthèse, sont des antibiotiques à large spectre, efficaces contre une grande diversité de bactéries Gram positif et Gram négatif. Leur caractéristique principale réside dans leur capacité à agir contre différents types de bactéries avec peu d'effets secondaires. (**Boutal, 2017**).

H. Les polymyxines

Les polymyxines sont des antibiotiques dérivés de *Paenibacillus polymyxa*. Bien qu'il existe plusieurs classes, seules deux, la polymyxine B et la colistine (polymyxine E), sont couramment utilisées en clinique. Ces médicaments sont naturellement produits et sont efficaces contre un large éventail de bactéries, offrant ainsi des options importantes pour le traitement des infections (**Dortet et al., 2016**).

Les polymyxines se composent d'un noyau de 7 acides aminés assorti d'une chaîne latérale à laquelle est attaché un acide gras. Leur capacité à être hydrophiles et lipophiles à la fois les rend similaires à des détergents, ce qui sous-tend leur efficacité dans le traitement des infections bactériennes (**Boutal, 2017**).

I. Les rifamycines

Cet antibiotique est un fort inducteur enzymatique : il accélère la dégradation des autres médicaments. De ce fait, les associations médicamenteuses sont contre-indiquées, déconseillées ou à utiliser avec précaution. De plus, pour éviter d'inquiéter les patients, il est recommandé de préciser que la prise de ces antibiotiques entraîne systématiquement la coloration en orange des urines, des selles et des larmes (**Stettler et Trampuz, 2014**).

J. Les sulfamides

Ces composés sont similaires dans leur structure à l'acide para-amino-benzoïque, ce qui en fait un bon moyen d'inhiber ou de tuer les micro-organismes pathogènes. Ils agissent comme des agents bactériostatiques en ciblant les germes en phase de multiplication, en utilisant un mécanisme d'inhibition compétitive (**Ouissat et Bakini, 2009**). Le tableau 5 résume les principales familles d'antibiotiques.

Tableau 5: Principales familles d'antibiotiques (**Enriquez et al., 2002**).

Famille	Sous-famille	Origine	Molécule(s)
Bêta- Lactamines	Pénicillines	Naturelle	Pénicillines G
		Semi- Synthétique	Oxacilline et Cloxacilline (groupe M)
			Ampicilline et amoxicilline (groupe A)
	Céphalosporines	Naturelle ou semi synthétique	Céfaloine, Cefalexine (1ère génération)
			Céfalonium (2ème génération)
			Céfopérazone, Cefotiofur (3ème génération)
			Cefquinome (4ème génération)
	Polypeptides		Naturelle
Bacitracine			
Aminosides	Naturelle ou semi synthétique		Streptomycine, kanamycine, apramycine, gentamicine, éomycine...
			Spectinomycine
Macrolides	Naturelle ou semi synthétique		Erythromycine, spiramycine, tylosine Tilmicosine
Tétracycline	Naturelle ou semi synthétique		Oxytétracycline, chlortétracycline
Phénicolés	semi synthétique		Florfénicol
Apparentés aux Macrolides	Lincosamides		Naturelle

Sulfamides		Synthétique	Sulfaguanidine, sulfadimidine, sulfadiméthoxine...
Quinolones		Synthétique	Acides nalidixique et oxolinique (1ère génération)
			Fluméquine (2ème génération)
			Enro-, dano-, marbo-, difloxacin (3ème génération)

I.2.1.6. Mode d'action des antibiotiques

Il existe deux types de modes d'action des antibiotiques :

A. Action bactériostatique

Ils empêchent le développement des bactéries ou germes microbiens (**Mehdi, 2008**).

B. Action bactéricide

Les antibiotiques agissent en ciblant et détruisant les bactéries ou les germes microbiens en affectant leur paroi, leur ADN, leur membrane cytoplasmique et la synthèse des protéines. Les bêta-lactamines, par exemple, peuvent agir de deux manières : de manière ciblée, en ne détruisant qu'un seul type de bactéries, ou à large spectre, en détruisant plusieurs types de bactéries. Leur action se concentre généralement sur des structures spécifiques des bactéries (**Mehdi, 2008**).

I.2.1.7. Mécanisme d'action des antibiotiques

Les principaux mécanismes d'action des antibiotiques sont présentés dans la figure 6.

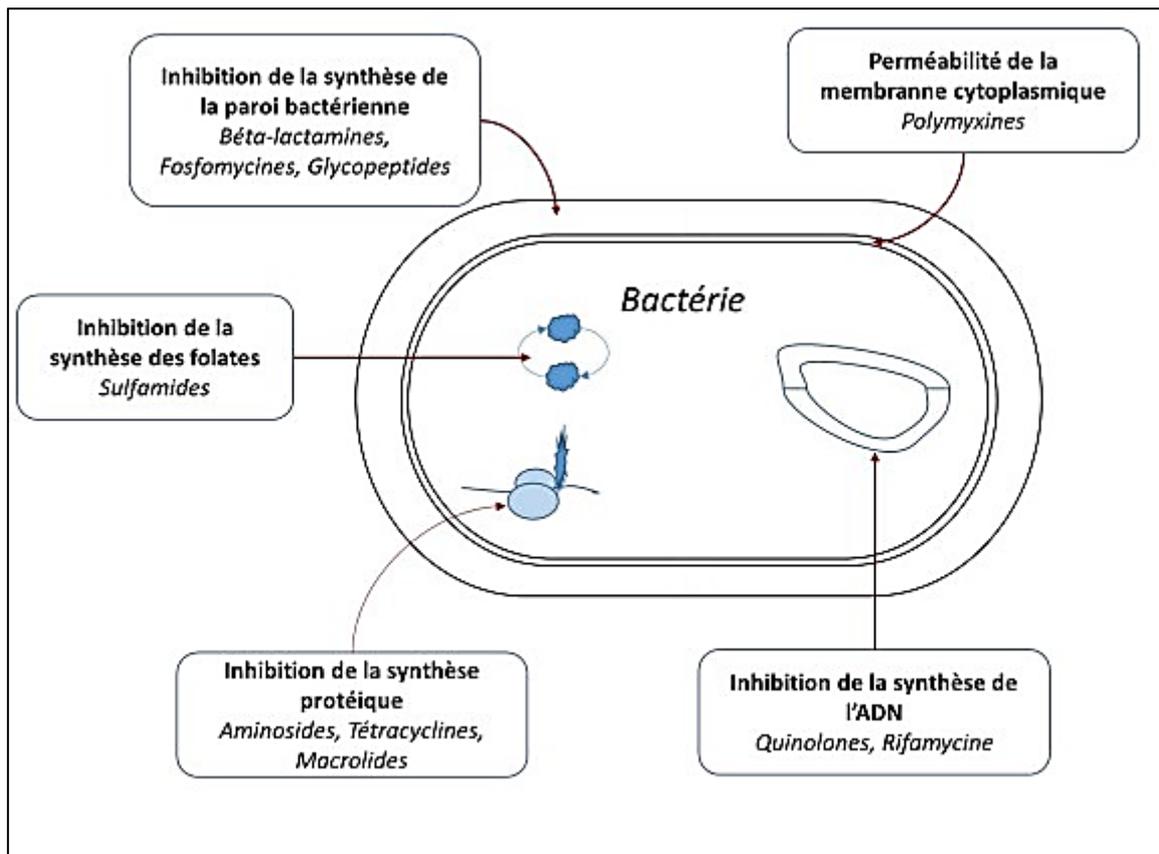


Figure 6 : Principaux mécanismes d'action des antibiotiques (Opatowski, 2020).

A. Action sur la paroi membranaire

En inhibant la dernière étape de la biosynthèse du peptidoglycane, composant essentiel de la paroi bactérienne, les nouvelles bactéries perdent leur protection. Cela conduit à leur lyse car elles ne peuvent plus résister à la forte pression osmotique intracellulaire lors de la multiplication cellulaire.

Les antibiotiques concernés sont : Les pénicillines, les céphalosporines, les glycopeptides, la fosfomycine le monobactam et les carbapénèmes agissent sur la synthèse du peptidoglycane. (Battared, 2017).

B. Action sur la membrane cytoplasmique

Ces antibiotiques agissent en ciblant les membranes lipidiques des bactéries, commençant par la membrane externe avant de perturber la membrane cytoplasmique. L'interaction de l'antibiotique avec ces membranes perturbe leur structure et leur fonctionnement, les rendant perméables. Cela conduit à une mort rapide de la bactérie (Mehdi, 2008).

C. Action Sur l'ARN des ribosomes

Ces antibiotiques agissent en bloquant la synthèse des protéines, en se liant spécifiquement à la sous-unité 30S des ribosomes bactériens. À des concentrations subthérapeutiques, ils induisent des erreurs de lecture dans la traduction de l'ARN messager, tandis qu'à des doses thérapeutiques, ils inhibent l'élongation de la chaîne peptidique en bloquant le complexe d'inhibition. De plus, ils perturbent la barrière de perméabilité de la membrane cytoplasmique en diminuant l'AMP cyclique intracellulaire, ce qui entraîne la fuite des constituants intracellulaires vers l'extérieur. Les aminosides et les phénicoles sont connus pour agir selon ce mode d'action (**Mehdi, 2008**).

D. Action sur l'ADN bactérien

Les antibiotiques agissent en entravant la synthèse ou le fonctionnement des acides nucléiques de diverses manières, selon leur famille. Cela peut se faire en bloquant la réplication de l'ADN, en inhibant la transcription par l'ARN polymérase, ou en réduisant la synthèse des précurseurs nucléotidiques. Ces mécanismes variés contribuent à l'efficacité des antibiotiques contre les bactéries (**Emilie et al., 2019**).

La famille la plus connue c'est : Fluoroquinolones

E. Action sur la synthèse protéique

L'antibiotique se lie à une sous-unité des ribosomes bactériens, indispensables à la synthèse protéique. Cela conduit à la production de protéines anormales qui, une fois incorporées à la membrane cytoplasmique, altèrent sa structure, nuisant ainsi à la bactérie. Les antibiotiques appartiennent à différentes familles : certains ciblent la sous-unité 30S, d'autres la sous-unité 50S des ribosomes.

Les antibiotiques concernés sont : les aminosides ; les linézolides ; les Macrolides (incluant les lincosamides et les streptogramines) ; lesTétracyclines et l'Acide fusidique (**Battrand, 2017**).

I.2.1.8. Les critères d'efficacité d'un antibiotique

Pour qu'un antibiotique soit efficace contre les bactéries responsables de l'infection, plusieurs critères doivent être remplis (**Vidal, 2018**) :

- Il doit posséder un mode d'action capable d'agir spécifiquement sur ces bactéries.
- Il doit atteindre le site de l'infection à des concentrations adéquates.

- Il doit maintenir ces concentrations pour une durée suffisante, permettant ainsi soit la destruction des bactéries (bactéricidie), soit l'arrêt de leur multiplication (bactériostase).

I.2.1.9. Critères de choix d'antibiotiques

Il existe cinq principales caractéristiques pour choisir un antibiotique (Vidal, 2018) :

A. Traitements standard ("première intention")

Ce sont les traitements initiaux recommandés pour chaque infection et germe, basés sur l'expérience médicale et les pratiques courantes. Ils sont choisis en fonction des connaissances disponibles sur l'efficacité des médicaments contre les infections spécifiques.

B. Résistance bactérienne et ajustement du traitement

Parfois malgré la prescription correcte, les antibiotiques peuvent échouer en raison de la résistance développée par les bactéries. Dans de tels cas, les médecins doivent ajuster la prescription, par exemple en optant pour des antibiotiques de "seconde intention" ou des traitements réservés aux infections multirésistantes.

C. Évaluation de la sensibilité bactérienne via l'antibiogramme

L'antibiogramme est un test réalisé à partir d'un échantillon du patient pour déterminer la sensibilité des bactéries aux antibiotiques. Il guide le médecin dans le choix du traitement le plus efficace en fonction des résultats du test.

D. Caractéristiques pharmacocinétiques des antibiotiques

Les propriétés pharmacocinétiques des antibiotiques, telles que leur absorption, leur distribution et leur élimination dans le corps, sont cruciales pour assurer leur efficacité. Ces caractéristiques aident les médecins à choisir le médicament et la forme posologique les plus appropriés pour chaque cas.

E. Formes et disponibilité des antibiotiques

Les antibiotiques sont disponibles sous différentes formes, telles que les comprimés, les gélules, les sirops et les formes injectables, en fonction de la gravité de l'infection et de sa localisation dans le corps. Les médicaments génériques offrent également une alternative aux produits originaux, bien que leur forme et leur goût puissent différer

I.2.2. La résistance bactérienne aux antibiotiques

I.2.2.1. Définition d'antibiorésistance

La gestion des antibiotiques est directement liée à la résistance des bactéries à ces médicaments. La résistance aux antibiotiques se produit lorsque les agents pathogènes développent la capacité de contrer l'action d'un médicament. Une souche bactérienne est considérée comme résistante à un antibiotique si la concentration minimale inhibitrice (CMI) de cet antibiotique dépasse les concentrations normalement atteintes dans le sérum d'un patient traité avec des doses standards de cet antibiotique (**Turner et al, 2016**).

La résistance aux antibiotiques peut se manifester par plusieurs mécanismes, tels que la production d'enzymes qui altèrent ou dégradent l'antibiotique, des changements dans la cible de l'antibiotique, ou encore le renforcement de la membrane de la bactérie pour empêcher l'entrée de l'antibiotique (**Turner et al, 2016**).

I.2.2.2. Types de résistance

A. Résistance naturelle

La résistance naturelle intrinsèque est une caractéristique spécifique à une espèce bactérienne, affectant toutes les bactéries de cette espèce. Elle est stable, héritée par la descendance (car elle est génétiquement portée par le chromosome bactérien) et n'est pas transmissible horizontalement. Par exemple, la *Klebsiella sp.* Présente une résistance naturelle en produisant des β -lactamases contre les pénicillines A (**Serge ,2017**).

B. Résistance acquise

Les résistances sont le produit de changements génétiques, soit par mutation, soit par l'incorporation de matériel génétique externe. Elles se manifestent chez certaines souches de l'espèce en question. Identifier ces résistances acquises permet de définir les phénotypes résistants (**Gaudy et Buxeraud, 2005**).

I.2.2.3. Supports génétiques de la résistance

Les bacilles à Gram négatif, notamment les entérobactéries, sont très habiles dans l'échange d'information génétique. Leur résistance aux antibiotiques est souvent le fruit de l'acquisition de gènes étrangers, prélevés sur différents chromosomes. Cette acquisition implique deux types principaux d'éléments génétiques mobiles : ceux qui transfèrent ou captent des gènes entre les molécules d'ADN, comme les séquences d'insertion, les transposons ou les cassettes des intégrons, et ceux qui facilitent le transfert d'ADN entre les

cellules, tels que les plasmides conjugatifs et mobilisables, ou les éléments intégratifs conjugatifs (ICE) (Belbel, 2017).

Les bactéries lactiques (LAB), largement utilisées comme cultures de départ dans l'industrie alimentaire, sont généralement considérées comme sûres par les autorités réglementaires telles que la FDA aux États-Unis et l'EFSA en Europe. Cependant, malgré leur statut de sécurité, les LAB peuvent être des réservoirs de gènes de résistance aux antibiotiques (AR), ce qui soulève des préoccupations en matière de sécurité alimentaire. Bien que le transfert vertical de ces gènes ne soit pas intrinsèquement préoccupant, l'incorporation d'éléments génétiques externes peut favoriser la transmission horizontale de la résistance, provenant tant des pathogènes que de la microbiote intestinale humaine.

Des genres courants de LAB AR comprennent enterococcus, lactobacillus, lactococcus, leuconostoc, pediococcus et streptococcus, isolés de produits laitiers et carnés fermentés. Pour maintenir la sécurité alimentaire, l'OMS recommande que les LAB utilisées dans l'industrie alimentaire soient exemptes de résistance. Ainsi, il est crucial de comprendre la résistance aux antibiotiques chez les LAB et d'adopter des méthodes pour son évaluation. (Yenizey et al.,2018).

I.2.2.4. Facteurs d'émergence de la résistance aux antibiotiques

Il existe plusieurs facteurs d'émergence et de diffusion de résistance aux antibiotiques (Reghis et Baghdad, 2019).

A. Usage inapproprié d'antibiotiques

- L'abus et l'utilisation inappropriée des antibiotiques sont les principaux facteurs responsables de l'émergence de la résistance microbienne à l'échelle mondiale.
- Le vieillissement de la population et l'augmentation des cas de déficits immunitaires contribuent à une utilisation accrue, parfois inappropriée, d'antibiotiques à large spectre.
- Les interventions chirurgicales de plus en plus complexes favorisent également cette utilisation fréquente d'antibiotiques.
- Les traitements administrés aux patients simplement contaminés ou colonisés représentent un exemple flagrant d'abus d'antibiotiques.
- Dans les pays en développement, divers facteurs peuvent conduire à une utilisation non rationnelle de ces médicaments.

B. Qualité des antibiotiques

Dans les pays en développement, la qualité des antibiotiques, ainsi que celle de nombreux autres médicaments, est souvent inférieure aux normes requises. Cette mauvaise qualité entraîne un risque accru d'échec thérapeutique et favorise la sélection de mutants résistants. Les principales causes de cette situation sont liées à la recherche de profits par les firmes pharmaceutiques, qui commercialisent parfois des médicaments sous-dosés en principe actif ou contrefaits. Malheureusement, très peu de pays disposent d'agences de régulation chargées de surveiller la qualité des médicaments. L'utilisation de ces antibiotiques inefficaces aggrave le problème de la résistance, nécessitant ainsi le recours à des antibiotiques plus coûteux et plus toxiques.

C. Le manque d'infrastructure pour le diagnostic étiologique et l'évaluation de la résistance aux antibiotiques est un obstacle majeur

Pour prescrire efficacement des antibiotiques, un bon diagnostic est essentiel, impliquant l'identification de l'agent infectieux par isolement ou des tests sérologiques. Cependant, dans les pays à faibles ressources, les options diagnostiques sont limitées en raison du manque d'infrastructures médicales et de laboratoires appropriés. En conséquence, les traitements sont souvent présomptifs, basés sur des données provenant de pays développés, ce qui peut ne pas correspondre à l'écologie microbienne locale et entraîner des prescriptions inadaptées.

I.2.2.5. Mécanisme de résistance

Les antibiotiques exercent leur effet en se liant spécifiquement à une cible cruciale pour la survie de la bactérie. Cette liaison inhibe le fonctionnement de la cible, qui est généralement une enzyme ou une structure essentielle impliquée dans la synthèse de composants vitaux tels que la paroi cellulaire, les acides nucléiques, les protéines ou la membrane cytoplasmique (Turner et al., 2016). Il existe plusieurs mécanismes de résistances, chacun ayant une conséquence déférente (Abdessamad, 2015).

A. Modification de la cible

La résistance aux antibiotiques peut survenir lorsque la cible de l'antibiotique est modifiée ou remplacée structurellement, empêchant ainsi le composé antibactérien de se lier et d'agir efficacement sur la bactérie. Ce mécanisme de résistance est observé pour presque tous les antibiotiques, notamment pour les pénicillines, les glycopeptides, et les molécules du

groupe MLS (macrolides, lincosamides, streptogramines) chez les bactéries Gram positives, ainsi que pour les quinolones chez les bactéries Gram positives et Gram négatives. Le remplacement de la cible est également décrit pour les sulfamidés, les diaminopyrimidines (triméthoprime) et les bêta-lactames, y compris pour *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) (Alekhshun et Levy, 2007).

B. Modification de l'antibiotique

Une enzyme est produite par la bactérie pour modifier la molécule de l'antibiotique, la rendant ainsi inactivée. En altérant la structure de l'antibiotique, la bactérie peut le rendre inefficace contre elle. (Abdessamad, 2015)

C. Diminution de la perméabilité de la membrane

Une diminution de la perméabilité, souvent due à une mutation affectant la structure ou la synthèse des porines, est particulièrement significative chez *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Klebsiella spp.*, et *Pseudomonas aeruginosa*. Cette modification des porines entraîne une résistance acquise aux bêtalactamines, aux quinolones, au chloramphénicol, aux sulfamides, au triméthoprime et aux tétracyclines. Pour les aminosides, l'imperméabilité résulte d'un mécanisme différent impliquant des mutations qui altèrent le système de transport actif de ces molécules, réduisant ainsi l'efficacité de tous les aminosides (Mehdi, 2008).

D. Efflux actif

L'élément bactérien responsable de l'efflux actif, appelé "transporteur" ou "pompe d'efflux," est une protéine intégrée dans la membrane cytoplasmique. Ce transporteur limite l'accumulation de certaines molécules substrats en les exportant activement hors de la cellule bactérienne (Julien, 2013).

I.2.3. Multirésistance

Une bactérie multirésistante (BMR) aux antibiotiques est celle qui, du fait de l'accumulation de résistances naturelles et/ou acquises, devient insensible à la plupart des antibiotiques habituellement efficaces en thérapie. Cette résistance se manifeste concrètement lorsque la bactérie n'est sensible qu'à moins de trois familles d'antibiotiques (Skali, 2016).

La remarquable efficacité des antibiotiques s'accompagne de leur utilisation extensive et répétée en médecine humaine et vétérinaire. Cette utilisation généralisée a exercé une

pression de sélection, favorisant l'émergence de résistances bactériennes. La mauvaise utilisation des antibiotiques, qu'il s'agisse de traitements trop courts, trop longs, parfois mal dosés, est souvent pointée du doigt comme un facteur majeur contribuant à la propagation des résistances. (Who, 2014 ; Nathan et al., 2014). Initialement sporadiques, ces résistances sont désormais devenues courantes et inquiétantes, avec certaines souches multirésistantes intégrées dans l'écologie bactérienne. Certains patients sont désormais porteurs à long terme de ces bactéries multirésistantes (Cattoen, 2015). De plus, certaines de ces souches sont devenues pan-résistantes, ce qui signifie qu'elles résistent à tous les antibiotiques disponibles. Bien que ces cas restent rares, leur incidence est croissante, confrontant les cliniciens à des dilemmes thérapeutiques, où ils se retrouvent sans solution pour traiter l'infection (Mérens et al., 2011)

I.2.3.1. Les principales bactéries multirésistantes

Le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) est un cocci à Gram positif, souvent responsable d'infections nosocomiales, représentant 32,9 % des infections à bactéries multirésistantes (Nauciel et Vildé 2005).

Le *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant (PAR), un bacille Gram négatif trouvé dans divers environnements humides, est associé à des infections pulmonaires, urogénitales, ostéoarticulaires, cutanées et oculaires, et représente 23,3 % des infections à bactéries multirésistantes (Mokrani et Hamdani 2017).

Les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE), comme *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*, sont couramment responsables d'infections urinaires et sanguines, représentant respectivement 32,3 % et 10,8 % des infections résistantes aux médicaments (Mokrani et Hamdani 2017).

Certaines entérobactéries, telles qu'*Enterobacter cloacae* et *Serratia marcescens*, résistent aux bêta-lactamines par hyperproduction de céphalosporinases, bien que leur diffusion clonale soit moindre que celle des BLSE (Janin, 2010).

Acinetobacter baumannii multirésistant (ABR) est capable de survivre longtemps sur des surfaces sèches, responsable d'infections graves comme les pneumonies et les chocs septiques, bien que ne représentant que 0,5 % des infections à BMR (Mokrani et Hamdani 2017).

Enfin, les entérocoques résistants à la vancomycine (ERV), principalement *Enterococcus faecium*, sont peu fréquents en France mais constituent environ 1 % des souches isolées en milieu hospitalier (Janin, 2010).

Etude expérimentale



Matériels et méthodes



II. Matériel et méthodes

Notre travail a été réalisé au laboratoire de biologie du Centre Universitaire Abdelhafid Boussouf- Mila, durant la période Avril – Mai de l'année 2024. Il comme objectif l'étude de la résistance des souches lactiques probiotiques à certains antibiotiques.

II.1. Matériel

Pour la réalisation des différentes parties expérimentales, nous nous sommes servis du matériel suivant :

II.1.1. Matériel biologique

II.1.1.1. Les souches probiotiques

Deux probiotiques ont été utilisés : commercial codé P1 et l'autre autochtone codé P2 :

- Le probiotique commercial choisi est un complément alimentaire vendu en pharmacie sous le nom de ' Suprabiotique' et qui contient les bactéries suivantes :
 - *Bifidobacterium lactis* B1-04
 - *Lactobacillus acidophilus* La-14
 - *Lactobacillus salivarius* Ls-33
 - *Lactobacillus plantarum* Lp-115
 - *Lactobacillus casei* Lc-11
- Le probiotique autochtone est une souche de *Lactobacillus plantarum* B19 d'origine laitier locale.

II.1.1.2. Les disques d'antibiotiques

Nous nous sommes servi des disques d'antibiotiques présentés dans le tableau suivant :

Tableau 6: Les antibiotiques utilisés.

Antibiotique	Code	Concentration (µg)
Vancomycine	VA	5
Amoxicilline	AX	25
Gentamicine	HLG	120
Doxycycline	DO	30
Spiramycine	SP	100
Rifampicine	RD	5
Chloramphénicol	C	30

II.1.2. Milieux de culture

Deux milieux de culture ont été utilisés au cours de cette étude expérimentale, il s'agit des milieux suivants : le bouillon MRS enrichi au lait écrémé (de Man-Rogosa et Sharp) et la gélose MRS.

La stérilisation des milieux et du matériel nécessaire pour la culture s'effectuée par autoclavage à 121°C pendant 10 minutes.

II.1.3. Produits chimiques

Les produits chimiques utilisés au cours de cette étude sont les suivants :

- **Les colorants** : le violet de Gentiane, la fuschine.
- **Alcool et autres** : le lugol, l'alcool, l'eau physiologique, l'huile à immersion.

II.1.4. Appareillage

L'appareillage utilisé est le suivant :

- Agitateur électrique (Stuart).
- Autoclave (Pbibrand).
- Bain Marie (Memmert).
- Balance (Kern).
- Balance analytique (Kern).

- Etuves (Memmert).
- Micropipettes (Socorex).
- Microscope optique (Optika).
- Pied à coulisse
- Réfrigérateur (Samsung).
- Spectrophotomètre (Shimadzu, UV1800).
- Vortex électrique (Topmix).

II.2. Méthodes

II.2.1. Revivification et purification des souches bactériennes

Les souches lactiques ont été cultivées sur bouillon MRS enrichi au lait écrémé et placées en incubation à une température de 37°C pendant une durée de 24 à 48 heures. Cette étape favorise la croissance des bactéries. Un indicateur visuel du développement bactérien est observé : le milieu de culture devient trouble et une pastille blanche se forme au fond du tube. Ces modifications visuelles témoignent de la croissance et de la viabilité des souches lactiques dans le bouillon MRS.

La purification des souches lactiques a été réalisée par une série de repiquages successifs sur gélose et bouillon MRS. Pour ce faire, des plaques de gélose préalablement coulées et solidifiées ont étéensemencées en utilisant la méthode des stries. Les plaques ont ensuite été incubées à une température de 37°C pendant 24 heures jusqu'à ce que des colonies homogènes, présentant la même forme, la même taille et la même couleur, soient obtenues (Idoui et al., 2009).

II.2.2. Confirmation de la pureté des souches

II.2.2.1. Examen macroscopique

L'analyse de la morphologie des colonies et de leur taille est réalisée en cultivant des échantillons sur la gélose MRS. Cette méthode permet d'observer et de décrire la forme, l'apparence, la bordure, la texture et la teinte des colonies se développant sur le milieu MRS.

II.2.2.2. Examen microscopique

Après avoir réalisé une coloration de Gram, une étude microscopique des souches lactiques a été effectuée. Cette étude a été menée en examinant un frottis bactérien préparé à partir de colonies suspectes cultivées en pure culture.

A. Coloration de Gram

La coloration de Gram est une coloration complexe et différentielle est utilisée pour visualiser la composition chimique de la paroi des bactéries étudiées. Elle permet également de déterminer la forme des cellules, leur mode de regroupement, ainsi que de classer les bactéries en deux grands groupes : les Gram positifs et les Gram négatif. Grâce à cette coloration double, les bactéries Gram-positif sont observées en violet foncé, tandis que les bactéries Gram-négatif apparaissent en rose ou en rouge. Nous avons suivi la méthode suivante pour la réaliser :

- Réaliser un frottis et le fixer à la flamme.
- Verser le Violet de Gentiane sur la lame ; laisser en contact 1 minute.
- Ajouter le colorant et finir de la chasser par la solution de lugol ; laisser agir environ 1 min.
- laver à l'eau et faire couler de l'alcool sur la préparation ; rincer immédiatement à l'eau.
- Recolorer la préparation avec la fushine, laissé agir environ 30secondes et laver abondamment.
- Sécher au-dessus de la flamme d'un bec Bunsen.
- Observer au microscope à l'immersion (X100) après avoir déposé une goutte de l'huile à immersion au centre de la lame (**Oudina et Saioudi, 2013**).

II.2.2.3. Test de catalase

La catalase, une enzyme respiratoire, est synthétisée par les bactéries aérobies strictes ou facultatives. Son rôle primordial est de décomposer le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), un sous-produit toxique du métabolisme, en eau (H_2O) et en oxygène (O_2).

Pour déterminer la production de l'enzyme catalase, une méthode consiste à prélever avec une anse de platine une colonie bien isolée provenant d'une culture pure jeune de moins de 24 heures. Cette colonie est ensuite étalée sur une lame propre et sèche préalablement déposée avec une goutte de peroxyde d'hydrogène à 10%. Si la bactérie possède l'enzyme catalase, une effervescence instantanée se produit, marquée par la formation de bulles d'air résultant de la dégradation du H_2O_2 . Dans ce cas, la bactérie est considérée comme catalase positive (+). En revanche, si aucune réaction n'est observée, la bactérie est considérée comme catalase négative (-) (**Tayeb, 2018**).

II.2.3. Test de résistance des souches bactériennes aux antibiotiques

Pour effectuer ce test, la méthode de l'antibiogramme en milieu solide a été utilisée. Une culture jeune de 24h des deux probiotiques P1 et P2 a été utilisée pour la préparation d'une suspension d'inoculation. Chaque inoculum bactérien a été standardisé à une densité optique (DO600) comprise entre 0,08 et 0,1, puis ensemencé par étalement à l'aide d'un écouvillon sur la surface de la gélose MRS, préalablement coulée et solidifiée. Les boîtes ont été laissées à sécher à la température ambiante du laboratoire.

Chaque deux boîtes de la même souche reçoivent sept disques d'antibiotiques à savoir : la vancomycine (VA 5µg), l'amoxicilline (AX 25µg), la gentamicine (HLG 120µg), la doxycycline (DO 30µg), la spiramycine (SP 100µg), la rifampicine (RD 5µg) et le chloramphénicol (C 30µg). Les boîtes sont laissées au réfrigérateur pendant 30min avant incubation.

Après une incubation de 24 heures à 37°C, les zones d'inhibition autour des disques d'antibiotiques ont été mesurées. Les résultats obtenus ont été classés en catégories : sensible (S) et résistant (R). (**Leroy et al., 2007 ; Kouidhi et al., 2016**).

Résultat et discussions



III. Résultat et discussions

III.1. Revivification et confirmation de la pureté des souches

La revivification des deux probiotiques, autochtone PA et commercial PC, a été réalisée sur bouillon MRS. La présence de trouble homogène avec une pastille blanche au fond de tube désigne la viabilité de la souche probiotique (Figure 7).

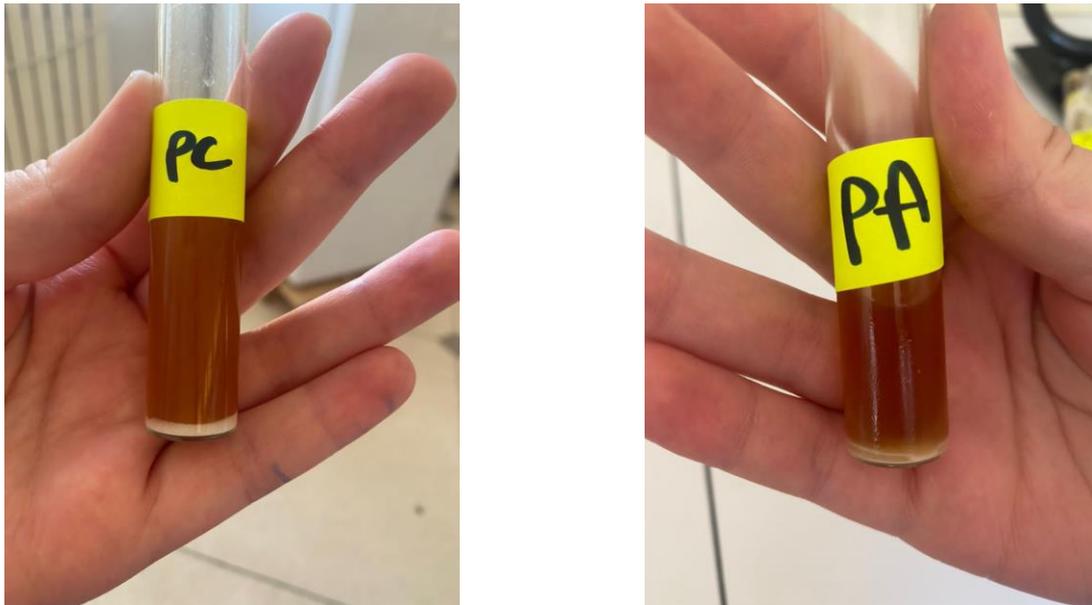


Figure 7 : Revivification des souches étudiées sur bouillon MRS.

III.2. Examen macroscopique et microscopique

III.2.1. Caractérisation macroscopique

Les souches des probiotiques PA et PC étudiés ont été purifiées sur milieu MRS. La caractérisation macroscopique, permet de décrire l'aspect des colonies obtenues sur gélose MRS après 24h d'incubation à 37°C et de déterminer les critères relatifs aux colonies des probiotiques étudiés (taille, pigmentation, contour, viscosité).

Les caractères des colonies se diffèrent d'une souche à une autre. Les colonies sont blanchâtres, crèmes et parfois translucides, à contour régulier ou irrégulier et de forme ronde ou lenticulaire avec de différentes tailles (grande, moyennes et petites) (figure 8).



Figure 8: Aspect macroscopique des colonies sur gélose MRS après 24h d'incubation à 37°C.

III.2.2. Caractérisation microscopique

L'étude de l'aspect microscopique après coloration de Gram permet d'éliminer d'éventuels contaminants surtout les champignons dans notre cas et différencier entre les coques et les bacilles.

Dans notre recherche, l'observation microscopique a révélé que la forme des cellules est bacillaire. Il s'agit des lactobacilles à Gram positifs (+) (figure 9).

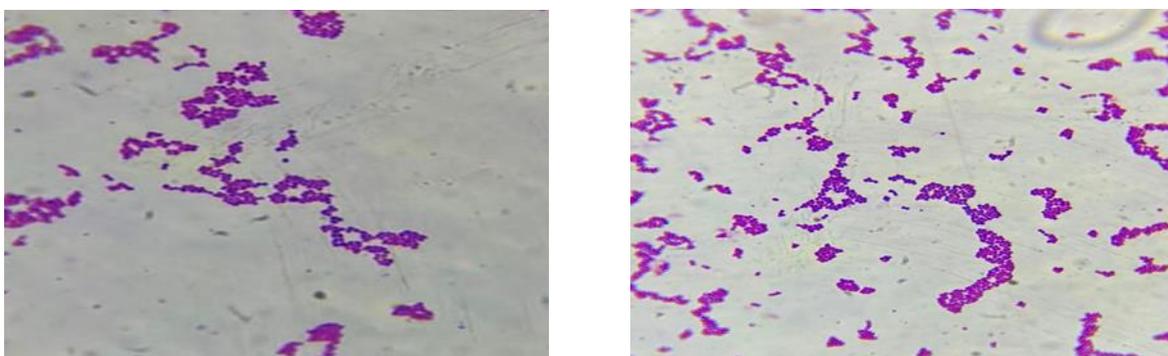


Figure 9 : Aspect microscopique des souches (grossissement x100).

III.2.3. Test de catalase

Lors du test de catalase, il a été observé l'absence de production de gaz (O_2), ce qui confirme que les souches concernées sont catalase négatives.

L'analyse des résultats confirme que toutes les souches étudiées sont des bactéries lactiques, appartenant au groupe des bactéries à Gram positif et catalase négative (Belyagoubi, 2014 ; Kassas, 2017). Les résultats de la caractérisation microscopique sont

réunis dans le tableau 07 et ils sont conforme avec la composition mentionnée pour le probiotique commercial PC qui est constitué des souches: *Lactobacillus acidophilus* La-14, *L. salivarius* Ls-33, *L. plantarum* Lp-115, *L. casei* Lc-11 et *Bifidobacterium lactis* BI-04.

Le genre *Lactobacillus* est largement reconnu comme étant le groupe prédominant parmi les bactéries lactiques (LAB) et est fréquemment employé comme probiotique dans divers aliments, en particulier les produits laitiers fermentés (Djemai, 2021).

Tableau 7: Résultats de l'observation microscopiques et de test catalase des souches lactiques probiotiques.

Souches	Température de croissance	Gram	Forme	Catalase
PA	37 °C	+	Bacille	-
PC	37 °C	+	Bacille	-

III.3. Etude de la résistance des probiotiques aux antibiotiques

La résistance aux antibiotiques est l'un des critères de sécurité les plus importants pour la sélection des souches probiotiques (Bouacha et al., 2021). L'antibiogramme a été effectué sur les deux souches probiotiques vis à vis 7 antibiotiques, en utilisant la méthode de diffusion sur gélose MRS. Après une culture de 24h, nous avons mesuré les diamètres des auréoles (zones d'inhibition de croissance de la souche microbienne). Les résultats de ce test sont résumés dans le tableau 8 et la figure 14, et ils ont été interprétés conformément aux recommandations du comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie (2007). Ces recommandations attribuent une signification spécifique à chaque résultat obtenu : R pour une bactérie résistante, S pour une bactérie sensible.

Tableau 8 : Résultats du test de la résistance et sensibilité des probiotiques testés aux antibiotiques.

Antibiotiques		Concentration (μg)	Zone d'inhibition (mm) PC	Zone d'inhibition (mm) PA
Inhibiteurs de la biosynthèse de la paroi bactérienne	VA	5	S (16,76)	R (0)
	AX	25	S (26,48)	S (24,53)
Inhibiteurs de la synthèse des protéines	HLG	120	S (19,02)	S (22,71)
	DO	30	S (38,02)	S (24,93)
	SP	100	S (17,78)	S (22,16)
Inhibiteur de la transcription	RD	5	R (12,77)	S (24,55)
Antibiotiques agissant sur l'ARN des ribosomes	C	30	S (34,47)	S (33,58)

*VA : Vancomycine ; SP : Spiramycine ; AX : Amoxicilline ; RD : Rifampicine ; HLG : Gentamicine ; C : Chloramphénicol ; DO : Doxycycline

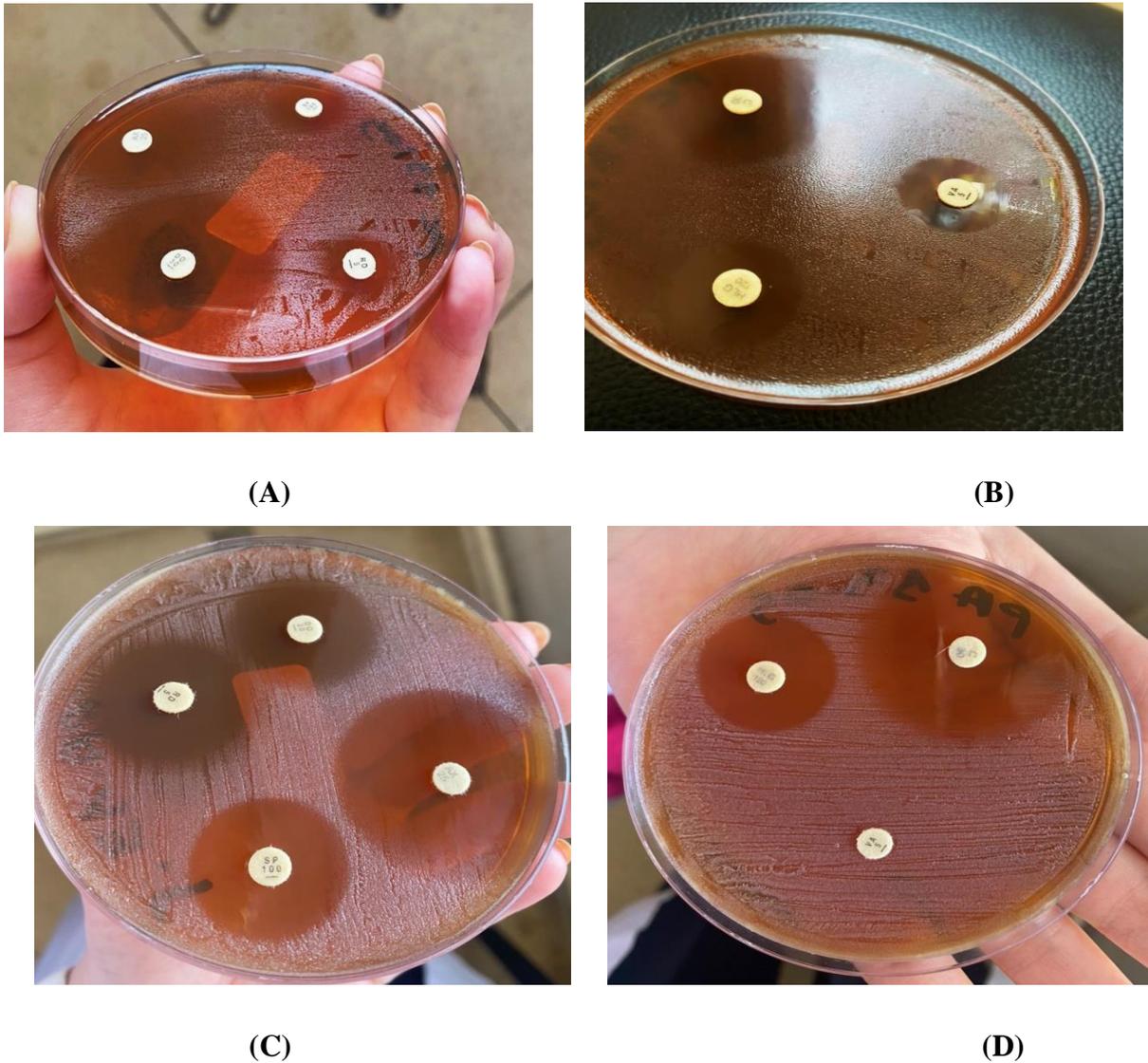


Figure 10: Zone d'inhibition des probiotiques sur gélose MRS, (A et B) pour PC ; (C et D) pour PA.

D'après les résultats du test, les souches probiotiques (PC et PA) ont établi une sensibilité presque à tous les antibiotiques, la résistance est observée à rifampicine pour le probiotique commerciale et à la vancomycine pour le probiotique autochtone.

En général, les espèces de *Lactobacillus* sont sensibles aux antibiotiques, tels que la tétracycline, l'érythromycine et le chloramphénicol, qui inhibent la synthèse des protéines (Fraqueza, 2015). Une autre étude a également détecté la sensibilité de la souche *L. plantarum* à la tétracycline, à l'érythromycine, au chloramphénicol et à la gentamicine (Gupta et Tiwari, 2014).

Andriani et al. (2021) ont montré que les souches de *Lactobacillus* étaient résistantes à la ciprofloxacine et aux aminoglycosides, ainsi qu'à des degrés divers de chloramphénicol et de tétracycline, mais qu'elles étaient sensibles à l'érythromycine, à l'amoxicilline et à la clindamycine.

Koçak et Çifci (2020) ont constaté que les souches de *L. acidophilus* étaient résistantes à l'ampicilline, à l'enrofloxacin, à l'oxytétracycline, à l'érythromycine, à la lincomycine, à la néomycine et au triméthoprime/sulfaméthoxazole. Cependant, toutes ces souches étaient sensibles à l'amoxicilline.

Les résultats obtenus dans cette étude concernant les probiotiques autochtones sont compatibles avec **Goldstein et al. (2015)**, qui ont montré que y'a de nombreuses souches appartenant au genre *Lactobacillus* sont intrinsèquement résistantes à la vancomycine et sont largement utilisées comme probiotiques pour prévenir l'infection à *Clostridium difficile*. Par exemple, **Nawaz et al. (2011)** ont déterminé que même si les souches de *Lactobacillus* ne portaient pas le gène de résistance acquise *van(B)*, elles étaient intrinsèquement résistantes à la vancomycine.

Une autre recherche de **Ünal Turhan et Enginkaya (2016)** est compatible avec notre étude, où ils ont rapporté que les *Bifidobacterium* isolés des aliments probiotiques étaient résistants à la vancomycine, à la tétracycline, à l'ampicilline et à la ciprofloxacine, mais sensibles à l'érythromycine, à la gentamicine, au chloramphénicol et à la nitrofurantoïne. **Ku et al. (2020)** ont montré que les espèces de *Bifidobacterium* seraient également résistantes à la gentamicine.

Au contraire pour les probiotiques commerciales nos résultats ne sont pas d'accord avec l'étude de **Wong et al. (2015)** qui ont étudié cinq compléments alimentaires probiotiques disponibles dans le commerce et ont rapporté que les probiotiques de l'ensemble du groupe de produits étaient résistants à la vancomycine, tandis que quelques-uns étaient résistants à la streptomycine, à l'aztréonam, à la gentamicine et à l'orciprofloxacine en fonction de leur groupe.

Pour la résistance du probiotique commerciale à la rifampicine, notre résultat est compatible avec **Wehrli (1983)** qui a montré que tous les isolats du kéfir fabriqué à partir de lait de chèvre Etawah étaient résistants à la rifampicine. L'action de la rifampicine consiste à se lier au site spécifique de la polymérase de l'ARN dépendant de l'ADN. D'autres études ont

révélé que la résistance à cet antimicrobien était due à une mutation sur la sous-unité de l'ARN polymérase (**Brandis et al., 2012**).

La sensibilité significative de ces souches aux antibiotiques offre la possibilité de les combiner afin de développer un ferment ou de les utiliser comme probiotiques dans l'industrie laitière. Selon **Ammor et Mayo (2007)**, il est essentiel de vérifier que les souches lactiques utilisées dans la production de probiotiques ne possèdent aucun gène de résistance aux antibiotiques. La transmission possible de la résistance aux antibiotiques des probiotiques vers des souches pathogènes représente une préoccupation sérieuse. Les travaux de **Zago et al. (2011)** ont conduit l'Autorité Européenne de la Sécurité Alimentaire (AESA) à suggérer que les probiotiques ne devraient pas présenter de résistance acquise aux antibiotiques.

Conclusion et perspectives



Les probiotiques sont devenus un sujet de plus en plus populaire dans le domaine de la santé et de la nutrition. Ces micro-organismes vivants bénéfiques présents dans certains aliments et compléments alimentaires peuvent avoir un impact significatif sur notre santé globale.

La résistance des probiotiques aux antibiotiques représente un problème majeur de santé publique et d'une extrême complexité en raison de leur fréquence et de leur gravité. Selon la littérature, il est essentiel de vérifier que les souches lactiques utilisées dans l'élaboration de probiotiques ne possèdent aucun gène de résistance aux antibiotiques.

L'objectif de cette étude a été de tester la résistance de quelques probiotiques lactiques, commerciale et autochtone, vis-à-vis sept (07) antibiotiques : la vancomycine 5µg, la spiramycine 100µg, l'amoxicilline 25µg, la rifampicine 5µg, la gentamicine 120µg, le chloramphénicol 30µg, et la doxycycline 30µg. Un antibiogramme a été réalisé par la méthode de diffusion sur gélose MRS.

Selon les résultats obtenus, les souches du probiotique commerciale ont montré une sensibilité élevée pour la vancomycine ; la spiramycine ; l'amoxicilline ; la gentamicine et le chloramphénicol. Par contre elles ont montré une résistance pour l'antibiotique rifampicine.

Les souches du probiotique autochtone ont présenté une sensibilité élevée pour les antibiotiques : la rifampicine. ; la spiramycine ; l'amoxicilline ; la gentamicine et le chloramphénicol, par contre elles ont montré une résistance pour l'antibiotique vancomycine.

A cet effet, nous pouvons dire que les probiotiques commerciaux peuvent transférer les gènes de résistance à la rifampicine entre les souches probiotiques et d'autres micro-organismes dans l'environnement. Ce phénomène contribue à augmenter la résistance au sein de la population bactérienne.

La résistance observée chez les probiotiques autochtones à la vancomycine et chez les probiotiques commerciaux à la rifampicine suscite des inquiétudes quant à leur utilisation dans les domaines thérapeutiques et alimentaires. Cela met en lumière l'importance cruciale d'une surveillance constante de leur sensibilité aux antibiotiques, ainsi que des répercussions potentielles sur la santé publique découlant de leur utilisation.

Les résultats préliminaires de notre étude nécessitent des approfondissements et des compléments, notamment par l'étude d'un échantillon plus important de souches probiotiques

et l'utilisation de techniques de biologie moléculaire, la PCR (réaction de polymérisation en chaîne) ou le séquençage de l'ADN, pour identifier spécifiquement les gènes responsables des résistances. Ainsi, la confirmation de la transmission de la résistance aux antibiotiques chez ces bactéries peut se faire en utilisant des tests comme le test de transfert de conjugaison, test de transformation et test de transduction.

Références bibliographiques

A

Abdellaoui, B., & Amor, K. (2021). *Microbiote intestinal et probiotiques : effets sanitaires et nutritionnels chez l'homme* (Unpublished doctoral dissertation). Université Ziane Achour de Djelfa.

Abdessamad, D. A. (2015). *Infections nosocomiales à bactéries multirésistantes (BMR) en réanimation adulte à l'EHU: Profil épidémiologique, Facteurs de risque et Facteurs pronostiques* (Doctoral dissertation).

Ammor, M. S., & Mayo, B. (2007). Selection criteria for lactic acid bacteria to be used as functional starter cultures in dry sausage production. *Meat Science*, 76, 138-146.

Anandharaj, M., Sivasankari, B., & Parveen Rani, R. (2014). Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on hypercholesterolemia: a review. *Chinese Journal of Biology*, (1), 572754.

Andriani, D., Hasan, P. N., Utami, T., Suroto, D. A., Wikandari, R., & Rahayu, E. S. (2021). Genotypic and phenotypic analyses of antibiotic resistance in Indonesian indigenous *Lactobacillus* probiotics. *Applied Food Biotechnology*, 8(4), 267-274.

Avril, J. L., Dabernat, H., Denis, F., & Monteil, H. (2003). *Bactériologie Clinique*. 3ème édition. Ellipses. Pp 8-28.

B

Bahri, F. (2014). *Isolement et caractérisation des souches de lactobacilles à caractères probiotiques à partir de selles d'enfants* [Doctoral dissertation, Université Constantine I].

Battraud, P. (2017). *La résistance aux antibiotiques, un mythe ou une réalité* [Thèse de doctorat, Université de Lille 2].

Béal, C., Marin, M., Fontaine, E., Fonseca, F., Obert, J. P., Corrieu, G., & Luquet, F. M. (2008). *Bactéries lactiques, de la génétique aux ferments*. Paris: Lavoisier.

Belbel, Z. (2017). *Etude Bactériologique et Moléculaire de Klebsiella pneumoniae: Support génétique de la résistance aux antibiotiques des souches isolées en Algérie*. Éditions universitaires européennes.

- Belhaddad, A., & Khelifi, F. E. Z. (2019). *Etude des mécanismes de résistance aux antibiotiques chez des souches de bactéries isolées au niveau de l'hôpital de Mohamed Boudiaf de Ouargla* (Doctoral dissertation) Université Kasdi Merbah Ouargla.
- Belhamra, Z. (2017). Croissance et survie des probiotiques en présence des édulcorants et des additifs alimentaires, thèse de doctorat. Université Ferhat Abbas Sétif 1 Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, 147p.
- Belyagoubi, L. (2014). *Antibiotiques produits par des bactéries (actinomycètes et bactéries lactiques) issus de différents écosystèmes naturels algériens* [Doctoral dissertation, Université Aboubakr Belkaid-Tlemcen]. 170p.
- Bendjedi, D., & Barkati, N. (2020). Intérêt et importance biotechnologiques des probiotiques. Université Mohamed El Bachir El Ibrahimi- B.B.A., 19.
- Bermudez-Brito, M., Plaza-Díaz, J., Muñoz-Quezada, S., Gómez-Llorente, C., & Gil, A. (2012). Probiotic mechanisms of action. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 61(2), 160-174.
- Binda, S., Hill, C., Johansen, E., Obis, D., Pot, B., Sanders, M. E., ... & Ouwehand, A. C. (2020). Criteria to qualify microorganisms as “probiotic” in foods and dietary supplements. *Frontiers in microbiology*, 11, 1662.
- Blount Z., (2015). The unexhausted potential of *E.coli*. *Elife* 4.
- Bouacha, C., Alouache, S., Benkhaled, A., & Zaidat, L. M. (2021). Etude du potentiel probiotique des bactéries. *Algerian Journal of Arid Environments*, 11(10).
- Boutal, H. (2017). *Développement et validation de tests de détection rapide de la résistance aux antibiotiques* (Doctoral dissertation, Université Paris-Saclay).
- Bouyahya, A., Bakri, Y., Et-Touys, A., Talbaoui, A., Khouchlaa, A., Charfi, S., ... & Dakka, N. (2017). Résistance aux antibiotiques et mécanismes d'action des huiles essentielles contre les bactéries. *Phytothérapie*, 16(S1), 173-183.
- Brandis, G., Wrände, M., Liljas, L., & Hughes, D. (2012). Fitness-compensatory mutations in rifampicin-resistant RNA polymerase. *Molecular Microbiology*, 85-142.
- Burns, A. J., & Rowland, I. R. (2000). Anti-carcinogenicity of probiotics and prebiotics. *Current issues in intestinal microbiology*, 1(1), 13-24.

C

- Cardot Martin, E., Dumitrescu, O., & Lesprit, P. (2019). La résistance aux antibiotiques.
- Cazaubon, Y. (2018). *Évaluation par méthode in silico du risque d'émergence de la résistance bactérienne des antibiotiques: exemple des fluoroquinolones et des glycopeptides en gériatrie* (Doctoral dissertation, Université de Lyon).
- Claesson, M. J., Li, Y., Leahy, S., Canchaya, C., van Pijkeren, J. P., Cerdeño-Tárraga, A. M., ... & O'Toole, P. W. (2006). Multireplicon genome architecture of *Lactobacillus salivarius*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(17), 6718-6723.
- Colarelli M. (2010). *Les probiotiques, du conseil officinal à la prise en charge micronutritionnelle*. Thèse Doctorat en pharmacie. Université Henri Poincaré -Nancy 1. 199p.
- Czerucka, D., Piche, T., & Rampal, P. (2007). Yeast as probiotics—*Saccharomyces boulardii*. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 26(6), 767-778.

D

- Decousser, J. W., Poirel, L., & Nordmann, P. (2017). Recent advances in biochemical and molecular diagnostics for the rapid detection of antibiotic-resistant Enterobacteriaceae: a focus on β -lactam resistance. *Expert Review Of Molecular Diagnostics*, 17(4), 327-350.
- Delarras, C. (2007). Microbiologie pratique pour le laboratoire d'analyses ou de contrôle sanitaire: Aliments, produits cosmétiques, eaux, produits pharmaceutiques. *Éditions Médicales Internationales, Lavoisier*. p320.
- Djemai, R. (2021). Comparaison entre potentiel probiotique des bactéries lactiques isolées à partir de lait chèvre et lait de chamelle [Master's thesis, Université Mohamed Khider de Biskra]. P30.
- Dortet, L., Bonnin, R., Jousset, A., Gauthier, L., & Naas, T. (2016). Émergence de la résistance à la colistine chez les entérobactéries: une brèche dans le dernier rempart contre la pan-résistance!. *Journal des Anti-infectieux*, 18(4), 139-159.
- Dubois, M. (2013). *Pseudomonas aeruginosa*: Réservoir, virulence et résistance*. Laboratoire de Microbiologie, UMR CNRS 5234 « Microbiologie Fondamentale et Pathogénicité ».

E

Enriquez, B. (2002). Sulfamides, quinolones, nitrofuranes et nitroimidazolés à propriétés antibactériennes. Polycopié. École Nationale Vétérinaire d'Alfort, Unité Pédagogique de Pharmacie et Toxicologie.p70.

Ezzariga, N. (2015). Probiotiques : applications thérapeutiques et effets secondaires (Thèse de doctorat, Université Mohammed V de Rabat, Faculté de médecine et de pharmacie).

F

FAO/OMS. (2002). Guidelines for the evaluation of probiotics in food: Working group report. London, Ontario, 1–11.

Farner, D. S. (1942). The hydrogen ion concentration in avian digestive tracts. *Poultry Science*, 21(5), 445-450.

Fauchère, J. L., & Avril, J. L. (2002). *Bactériologie générale et médicale*. Ellipses.

Fesseha, H. (2019). Probiotics and its potential role in poultry production: A review. *Veterinary Medicine-Open Journal*, 4(2), 69-76.

Fraqueza, M. J. (2015). Antibiotic resistance of lactic acid bacteria isolated from dry-fermented sausages. *International Journal of Food Microbiology*, 212, 76-88.

G

Goldstein, E. J., Tyrrell, K. L., & Citron, D. M. (2015). *Lactobacillus* species: Taxonomic complexity and controversial susceptibilities. *Clinical Infectious Diseases*, 60, 98-107.

González-Rodríguez, I., Ruiz, L., Gueimonde, M., Margolles, A., & Sánchez, B. (2013). Factors involved in the colonization and survival of bifidobacteria in the gastrointestinal tract. *FEMS microbiology letters*, 340(1), 1-10.

Guiraud, J.-P. (2003). *Microbiologie alimentaire*. Paris: Dunod. *Probiotique : application thérapeutique et effet secondaire* [Thèse de doctorat, Université de Mohammed V de Rabat].

Gupta, A., & Tiwari, S. K. (2014). Probiotic potential of *Lactobacillus plantarum* LD1 isolated from batter of dosa, a South Indian fermented food. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 6(2), 73-81.

H

Hadef, S. (2012). *Évaluation des aptitudes technologiques et probiotiques des bactéries lactiques locales* (Thèse de magister, Université Kasdi Merbah-Ouargla, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de l'Univers, Département des Sciences de la Nature et de la Vie). 135 p.

I

Idoui, T., Boudjerda, J., Leghouchi, E., & Karam, N. E. (2009). Lactic acid bacteria from "Sheep's Dhan," a traditional butter from sheep's milk: Isolation, identification, and major technological traits. *Grasas y Aceites*, 60(2), 177-183.

J

Janin, V. (2010). *Evaluation de l'antibiothérapie au Centre Hospitalier de Neufchâteau (France) et à la Polyclinique du Sud de Marrakech (Maroc)* (Doctoral dissertation, UHP-Université Henri Poincaré).

K

Kassas, Z. (2017). *Croissance de souches de bactéries lactiques d'intérêts technologiques et/ou probiotiques sur MRS végétal modifié* [Master's thesis, Université de Badji Mokhtar – Annaba]. 158 p.

Kechagia, M., Basoulis, D., Konstantopoulou, S., Dimitriadi, D., Gyftopoulou, K., Skarmoutsou, N., & Fakiri, E. M. (2013). Health Benefits of Probiotics: A Review. *ISRN Nutrition*, 2013, 481651.

Kimse, M. (2009). *Caractérisation de l'écosystème caecal et santé digestive du lapin : Contrôle nutritionnel et interaction avec la levure probiotique *Saccharomyces cerevisiae** [Doctoral dissertation, Institut National Polytechnique de Toulouse-INPT].

Koçak, Y., & Çiftci, A. (2020). Tavuk kökenli *Enterococcus faecium* ve *Lactobacillus* türlerinin probiyotik özelliklerinin araştırılması. *Journal of Anatolian Environmental and Animal Sciences*, 5(3), 356-365.

Krammer, H. J., Kämper, H., von Büнау, R., Zieseniss, E., Stange, C., Schlieger, F., ... & Schulze, J. (2006). Probiotic drug therapy with *E. coli* strain Nissle 1917 (EcN): results of a

prospective study of the records of 3,807 patients. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 44(8), 651-656.

Ku, S., Yang, S., Lee, H. H., Choe, D., Johnston, T. V., Ji, G. E., & Park, M. S. (2020). Biosafety assessment of *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* AD011 used for human consumption as a probiotic microorganism. *Food Control*, 117, 106985.

L

Leahy, S. C., Higgins, D. G., Fitzgerald, G. F., & Van Sinderen, D. (2005). Getting better with *bifidobacteria*. *Journal Of Applied Microbiology*, 98(6), 1303-1315.

Leimbach, A., Hacker, J., & Dobrindt, U. (2013). In between pathogenicity and commensalism. In U. Dobrindt, J. H. Hacker, & C. Svanborg (Eds.), *Current Topics in Microbiology and Immunology*. pp 3-32.

Leroy, S., Lebert, I., Chacornac, J. P., Chevalier, I., & Talon, R. (2007). Identification et caractérisation de la flore d'intérêt technologique : *bactéries lactiques* et *staphylocoques à coagulase négative* [Identification and characterization of technologically relevant flora: *lactic acid bacteria* and *coagulase-negative staphylococci*]. *Sciences et Techniques de la Viande*, 25(5), 172.

Liévin-Le Moal, V., & Servin, A. L. (2014). Anti-infective activities of *lactobacillus* strains in the human intestinal microbiota: from probiotics to gastrointestinal anti-infectious biotherapeutic agents. *Clinical microbiology reviews*, 27(2), 167-199.

M

Maillard, R. (2002). L'âge d'or des antibiotiques : la légende du siècle passé. In J.-P. Lafont, J.-L. Martel, R. Maillard, et al., *Antibiothérapie bovine. Acquis et consensus* (pp. 37-46). Maisons-Alfort : Éditions du Point Vétérinaire, Pfizer.

Markowiak, P., & Śliżewska, K. (2017). Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients*, 9(9), 1021.

Marti, S. M. (2008). *Molecular bases of antimicrobial resistance to Acinetobacter spp. clinical isolates* [Doctoral dissertation, Universitat de Barcelona].p281.

Martirosyan, D. M., & Leem, C. (2019). The bioactive compounds of *probiotic* foods/supplements and their application in managing mental disorders. *Bioactive Compounds in Health and Disease*, 2(10), 206-220.

Mehdi, S. (2008). *La fréquence des bactéries multirésistantes à l'hôpital Hassan II de Settat* [Thèse de doctorat]. Université Mohammed V, Faculté de Médecine et de Pharmacie. pp 48-51.

Mérens, A., Delacour, H., Plésiat, P., Cavallo, J. D., & Jeannot, K. (2011). *Pseudomonas aeruginosa* et résistance aux antibiotiques. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2011(435), 49-62.

Mokrani, S., & Hamdani, S. (2017). Evaluation de la consommation des antibiotiques au service de Réanimation Médicale du CHU de Tizi-Ouzou.

N

Nagpal, R., Kumar, A., Kumar, M., Behare, P. V., Jain, S., & Yadav, H. (2012). Probiotics, their health benefits and applications for developing healthier foods: a review. *FEMS Microbiology Letters*, 334(1), 1-15.

Nathan, C., & Cars, O. (2014). Antibiotic resistance—problems, progress, and prospects. *New England Journal of Medicine*, 371(19), 1761-1763.

Nauciel, C., & Vildé, J. L. (2005). *Bactériologie médicale*. Elsevier Masson.

Nawaz, M., Wang, J., Zhou, A., Ma, C., Wu, X., Moore, J. E., Millar, B. C., & Xu, J. (2011). Characterization and transfer of antibiotic resistance in *lactic acid bacteria* from fermented food products. *Current Microbiology*, 62(3), 1081-1089.

O

Oudina, R., & Saioudi, S. (2013). Étude de la qualité microbiologique des surfaces et des ustensiles dans les restaurants collectifs [Study of the microbiological quality of surfaces and utensils in collective restaurants]. Université De 8 Mai 1945 Guelma, p. 31.

Ouissat, M., & Bakini, A. (2009). *Antibiotiques anti-staphylococciques*. DES en Microbiologie. Université Kasdi Merbah Ourgla, p. 91.

P

Papadimitriou, K., Zoumpopoulou, G., Foligné, B., Alexandraki, V., Kazou, M., Pot, B., & Tsakalidou, E. (2015). Discovering *probiotic* microorganisms: in vitro, in vivo, genetic and omics approaches. *Frontiers in Microbiology*, 6, 129543.

Pintado, M. M., Gomes, A. M., & Freitas, A. C. (2014). Probiotics and their therapeutic role. *Probiotic Bacteria: Fundamentals, Therapy and Technological Aspects*, 1st edn. Pan Stanford Publishing Pte. Ltd., Singapore, 47-94.

Prescott, L. M., Willey, J. M., Sherwood, L. M., & Woolverton, C. J. (2018). *Microbiologie*. De Boeck Supérieur.

R

Reghis, S., & Beghdad, I (2019). *Evaluation de La résistance aux antibiotiques des souches bactériennes communautaires dans la région d'Ouargla* [Doctoral dissertation, Université KASDI MERBAH-Ouargla].

Reuben, R. C., Roy, P. C., Sarkar, S. L., Alam, R. U., & Jahid, I. K. (2019). Isolation, characterization, and assessment of *lactic acid bacteria* toward their selection as poultry probiotics. *BMC Microbiology*, 19, 1-20.

Rolfe, R. D. (2000). The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health. *The Journal Of Nutrition*, 130(2), 396S-402S.

Rossoni, R. D., de Camargo Ribeiro, F., de Barros, P. P., Mylonakis, E., & Junqueira, J. C. (2020). A prerequisite for health: probiotics. In *Microbiomics* (pp. 225-244). Academic Press.

S

Sagheddu, V., Guidesi, E., Galletti, S., & Elli, M. (2019). Selection and Characterization Criteria of Probiotics Intended for Human Use from the Past to the Future. *Food Science and Nutrition Studies*, 3(2), 73.

Sehibi, A., & Laouasna, A. (2022). Les bactéries lactiques comme probiotiques : propriétés, critères de sélection et bienfaits. Centre Universitaire Abdelhafid Boussouf- Mila, p. 41-42.

Serge, K. (2017). Guide de chimie médicinale et médicament (conception, structure, synthèse, pharmacochimie, mode d'action et activité des médicaments) (p. 665).

Shewale, R. N., Sawale, P. D., Khedkar, C. D., Singh, A., & Sahib, S. F. (2014). Selection criteria for *probiotics*: a review. *International Journal of Probiotics and Prebiotics*, 9(1/2), 17.

Shokryazdan, P., Faseleh Jahromi, M., Liang, J. B., & Ho, Y. W. (2017). *Probiotics*: from isolation to application. *Journal of the American College of Nutrition*, 36(8), 666-676.

Simon, O., Vahjen, W., & Scharek, L. (2005). Micro-organisms as feed additives-*probiotics*. *Advances in Pork Production*, 16(2), 161.

Skali, Z. (2016). Antibiothérapie des *bactéries multirésistantes* [Thèse de doctorat, Université Mohammed V_Rabat, Faculté de Médecine et de Pharmacie]. Rabat, Maroc.

Steensels, J., Snoek, T., Meersman, E., Nicolino, M. P., Voordeckers, K., & Verstrepen, K. J. (2014). Improving industrial yeast strains: exploiting natural and artificial diversity. *FEMS Microbiology Reviews*, 38(5), 947-995.

Stettler, R., & Trampuz, A. (2014). The "second life" of rifampicin. *Revue Medicale Suisse*, 10(422), 670-672.

T

Tahlaiti, H. (2019). Étude des propriétés technologiques et inhibitrices de *bactéries lactiques* isolées à partir de blé fermenté [Thèse de doctorat, Université Abdelhamid ibn badis Mostaganem, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie].

Tayeb, Ch. (2018). Étude des aptitudes technologiques de souches lactiques issues du j'ben de chèvre [Study of the technological abilities of *lactic acid strains* derived from j'ben made from goat's milk]. Université Abdelhamid Ibn Badis-Mostaganem, pp. 30-31.

The Universal Protein Resource. (2015, 9 janvier). *Bifidobacterium*. UniProt

Tuomola, E., Crittenden, R., Playne, M., Isolauri, E., & Salminen, S. (2001). Quality assurance criteria for *probiotic bacteria*. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 73(2), 393s-398s.

Turner, P., Pol, S., Soeng, S., Sar, P., Neou, L., Chea, P., ... & Turner, C. (2016). High prevalence of antimicrobial-resistant gram-negative colonization in hospitalized Cambodian infants. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 35(8), 856-861.

U

Ünal Turhan, E., & Enginkaya, Z. (2016). Probiyotik gıdalardan izole edilen *laktik asit bakterilerinin* antibiyotik dirençliliklerinin belirlenmesi. *Pamukkale University Journal of Engineering Sciences*, 22(7), 620-624.

V

Vasiljevic, T., & Shah, N. P. (2008). Probiotics—from Metchnikoff to bioactives. *International Dairy Journal*, 18(7), 714-728.

W

Walters, K. A., Bialik, W., & BRAIN, K. R. (1993). The effects of surfactants on penetration across the skin. *International Journal of Cosmetic Science*, 15(6), 260-271.

Wehrli, W. (1983). Rifampin: Mechanisms of Action and Resistance. *Clinical Infectious Diseases*, 53.

Wong, A., Ngu, D. Y., Dan, L. A., Ooi, A., & Lim, R. L. (2015). Detection of antibiotic resistance in probiotics of dietary supplements. *Nutrition Journal*, 14(95), 1-6.

World Health Organization. (2015). Global action plan on antimicrobial resistance.

Y

Yadav, R., & Shukla, P. (2017). Probiotics for human health: current progress and applications. *Recent Advances in Applied Microbiology*, 133-147.

Yala, D., et al. (2001). Classification et mode d'action des antibiotiques. *Médecine du Maghreb*, n° 91.

Yan, T., & Goldman, R. D. (2020). Les probiotiques pour la diarrhée liée aux antibiotiques chez l'enfant. *Canadian Family Physician*, 66(1), e9-e11.

Z

Zago, M., Fornasari, M. E., Carminati, D., Burns, P., Suarez, V., Vinderola, G., Reinheimer, J., & Giraffa, G. (2011). Characterization and probiotic potential of *Lactobacillus plantarum* strains isolated from cheeses. *Food Microbiology*, 28, 1033-1040.

Zielińska, D., & Kolożyn-Krajewska, D. (2018). Food-origin *lactic acid bacteria* may exhibit probiotic properties. *BioMed Research International*, 2018(1), 5063185.

Annexes

Annexe 1 : Composition du milieu MRS (de Man Rogosa et Sharpe)

Glucose	20g
Extrait de levure	5g
Extrait de viande.....	5g
Peptone	10g
Acétate de sodium	5g
Citrate de sodium.....	2g
KH ₂ PO ₄	2g
MgSO ₄	0, 1g
MnSO ₄	0, 05g
Agar	20g
Tween 80.....	1ml
Eau distillée.....	1000ml

PH=5,6

Autoclavage à 120 °C pendant 20 min

Annexe 2 : Tableau des diamètres critiques des zones d'inhibition (Extrait de l'EUCASTFévrier 2018) Pour *Streptococcus pneumoniae* :

Antibiotiques	Abréviation	Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)	
			S ≥	R <
Vancomycine	VA	5	16	16
Amoxicilline	AX	25	20	20
Gentamicine	HLG	120	17	17
Doxycycline	DO	30	15	15
Spiramycine	SP	100	15	15
Rifampicine	RD	5	21	15
Chloramphénicol	C	30	21	21