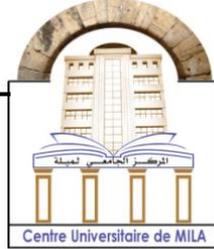


الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Ministère de L'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



N° Ref :.....

**Centre Universitaire Abdelhafid BOUSSOUF- Mila**

Institut des Sciences de la Nature et de la Vie

Département des Sciences Biologiques et Agricoles

**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 :

**Résistance aux antibiotiques chez les lactobacilles  
autochtones**

Présenté par :

- Bioud Amel
- Hamdouni Malak

Devant le jury :

Présidente	M <sup>me</sup> REFES Ines	MAB Centre Universitaire Mila
Examinatrice	M <sup>me</sup> AHMED GAID Kelthoum	MCB Centre Universitaire Mila
Promotrice	M <sup>me</sup> HADEF Sawsen	MAA Centre Universitaire Mila

**Année Universitaire : 2023/2024**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

١٤٣٨



## *Remerciement*

*Au terme de ce travail du mémoire de master, les mots justes sont difficiles à trouver pour exprimer nos remerciements du fond du cœur à « Allah » le tout puissant de nous avoir donné la force pour survivre, qui nous a honorés par ce savoir, en nous portant aide pour achever ce modeste travail.*

*Nous adressons nos plus grands et premiers remerciements Mme **HADEF Sawsen** pour tous vos conseils tout au long de notre cheminement de ce Travail. Merci pour votre patience et votre dévouement avec nous. Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect...!, On a eu vraiment un grand honneur de travailler sous votre direction. Nous vous souhaitons du succès dans vos projets futurs et que Dieu vous récompense. J'espère que Dieu vous donne une longue vie et la bonne santé. Tous nos remerciement et Respect*

*On souhaite aussi remercier tous les membres de jury présents aujourd'hui à commencer par le*

*Mme **REFES Ines** qui nous a fait l'honneur de présider notre jury et Mme **AHMED GAID Keltoum** d'avoir accepté d'examiner ce travail.*

*Nos remerciements les plus sincères à nos très chers parents, pour leurs soutiens indéfectibles, leurs encouragements indispensables et précieux qui nous ont permis d'avancer. Nous espérons un jour, être à la hauteur de vos attentes. Nous exprimons nos vifs remerciements aux techniciens de laboratoires*

*Nos remerciements s'étendent également à tous nos enseignants durant toutes nos années d'études.*

*Enfin, À tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail*



## *Dédicaces*

*Avant toute chose, je remercie ALLAH qui ma donné la patience, le courage pour réaliser ce mémoire Je dédie ce modeste travail à :*

*A mon cher père **Nouar***

*Je remercie le Dieu parce que j'ai la chance d'avoir un papa exceptionnel, ce travail est le tien. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien-être. Ce travail et le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation. Que Dieu te donne longue de vie, santé et bonheur éternel.*

*A ma chère mère **Fatima***

*Maman comment je pourrais t'exprimer toute ma reconnaissance, ma joie et ma fierté de t'avoir comme mère. Ce mémoire je te la dédie, elle est le fruit de ton soutien permanente, ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Puisse Dieu le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.*

*A mes frères et mes Sœur*

***Ammar, Hicham, Abd Elhak, Yassin et Hamza et Selma et Amira** qui m'ont toujours soutenu et encouragé tout au long de mes études, qu'Allah les protègeast et les aider à réaliser tout ce qu'ils veulent et leur offre tout le bonheur.*

*A mon cher mari **Rabeh***

*Qui n'ont pas cessée de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mon mémoire*

*A mes chères amies*

***Aicha ; Afra ; Mériem ; Malak ; Soumia ; Asma ; Hayate ; Roumaïsse,, Ayda . RiHame** merci pour tous les moments qu'on a passé ensemble.*

***AMEL***



## Dédicace

*Avant de dédier ce travail nous remercions **DIEU** le clément, le Miséricordieux pour le courage, la patience et la santé qu'il m'a donné pour Venir à bout de ce travail après Cinq ans d'étude*

*Je dédie ce modeste travail :*

*A la lumière de mes jours, la flamme de mon cœur, la source de mes efforts, ma vie et mon Bonheur, **Ma Mère**, qui me donne toujours l'espoir de vivre et qui n'a jamais cessé de prier Pour moi. Que Dieu la garde pour moi. Je t'aime maman et merci encore !*

*A **Mon Père** Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour lui, rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit des sacrifices qui ont consentis pour mon éducation et ma formation.*

***Mama, papa Que Dieu vous gardes et vous donne santé, longue vie et que de bonheur.***

*A mes très chères sœurs et mes frères **Ali, Ahmed, Abla, Ahlam, Nassira, Wiam** Je leur souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite.*

*Aux fils de Ma Sœur les jumeaux **Jinan, Jihan, Wajdan.** et le petit ange*

***Laith** À mes neveux **Tawba, Moqim, bouchra.***

*À encadreur **HADEF Sawssen**, je vous remercie du fond du cœur. Tous les mots de remerciement ont honte de toi, parce que tu es plus grand qu'eux. J'espère que Dieu vous donne une longue vie et la bonne santé. Tous nos remerciements et notre respect.*

*A mes amis et toute les personnes que j'aime Et tous les personnes qui m'ont aidé durant toute ma vie estudiantine, et à ceux qui m'ont aidé de près ou de loin.*

***Malak***

## Résumé

Les bactéries lactiques sont présentes dans de nombreux milieux naturels, et sont associées aux produits laitiers et aux aliments fermentés à base de céréales, de légumes et de viande. Au fil des décennies récentes, la résistance aux antibiotiques de ces espèces bactériennes bénéfiques a suscité des inquiétudes ; il existe un risque associé à la capacité de ces souches lactiques à transmettre ou à recevoir des gènes de résistance.

Au cours de cette étude, nous avons testé la sensibilité de quelques souches de bactéries lactiques autochtones originaires de produits laitiers locaux, genre *Lactobacillus*, vis-à-vis les antibiotiques. Après la revivification et la confirmation de la pureté de cinq souches de *Lactobacillus*, un antibiogramme a été réalisé en utilisant la méthode de diffusion sur gélose. Les résultats du test ont montré une sensibilité de toutes les souches lactiques envers 6 antibiotiques : l'amoxicilline (25µg), la gentamicine (120µg), doxycycline(30µg), Spiramycine(100µg), Rifamycine (5µg), Chloramphenicol (30µg) Par contre, ces souches ont présenté une résistance totale à la vancomycine (5µg).

Mots clé : Bactéries lactiques, *Lactobacillus*, antibiotique, résistance, antibiogramme.

**Abstract**

Lactic acid bacteria are found in many natural environments, and are associated with dairy products and fermented foods made from cereals, vegetables and meat. In recent decades, antibiotic resistance in these beneficial bacterial species has raised concerns; there is a risk associated with the ability of these lactic strains to transmit or receive resistance genes.

In this study, we tested the antibiotic susceptibility of several strains of autochthonous lactic acid bacteria of origin local dairy products, genus *Lactobacillus*. After reviving and confirming the purity of five *Lactobacillus* strains, an antibiogram was carried out using the agar diffusion method. Test results showed sensitivity of all lactic acid strains to 6 antibiotics: amoxicillin (25µg), gentamicin (120µg), doxycycline (30µg), Spiramycine (100µg), Rifamycin (5µg), Chloramphenicol (30µg). On the other hand, these strains showed complete resistance to vancomycin (5µg).

**Key words:** Lactic acid bacteria, *Lactobacillus*, antibiotic, resistance, antibiogram.

## ملخص

توجد بكتيريا حمض اللاكتيك في العديد من البيئات الطبيعية، وترتبط بمنتجات الألبان والأطعمة المخمرة المصنوعة من الحبوب والخضروات واللحوم. في العقود الأخيرة، أثارت مقاومة المضادات الحيوية في هذه الأنواع البكتيرية المفيدة مخاوف؛ فهناك خطر مرتبط بقدرة هذه السلالات اللبنية على نقل أو استقبال جينات المقاومة.

في هذه الدراسة، قمنا باختبار قابلية العديد من سلالات بكتيريا حمض اللاكتيك ذاتية المنشأ، جنس *اللاكتوباسيلس*، للمضادات الحيوية. بعد إحياء وتأكيد نقاء خمس سلالات من بكتيريا من أصل منتجات الألبان المحلية، *اللاكتوباسيلوس* والتأكد من نقاوتها، تم إجراء اختبار المضادات الحيوية باستخدام طريقة الانتشار بالأجار. أظهرت نتائج الاختبار أن جميع السلالات اللبنية كانت حساسة لـ 6 مضادات حيوية: أموكسيسيلين (25 ميكروغرام)، جنتاميسين (120 ميكروغرام)، دوكسيسيلين (30 ميكروغرام)، سبيراميسين (100 ميكروغرام)، ريفاميسين (5 ميكروغرام)، كلورامفينيكول (30 ميكروغرام)، إلا أن هذه السلالات كانت مقاومة تماماً للفانكوميسين (5 ميكروغرام).

**الكلمات المفتاحية:** بكتيريا حمض اللاكتيك، اللاكتوباسيلس، مضاد حيوي، مقاومة.

Table des matières

Résumé  
Abstract  
ملخص  
Table des matières  
Liste des tableaux  
Liste des figures  
Liste des Abréviations  
**Introduction ..... 1**

**Partie Bibliographique**

**I. Partie Bibliographique ..... 3**  
I.1. Bactéries lactiques ..... 3  
I.1.1. Historique sur les bactéries lactiques ..... 3  
I.1.2. Définition des BL ..... 3  
I.1.3. Caractéristiques générales des BL ..... 4  
I.1.4. Habitat des BL ..... 4  
I.1.5. Classification ..... 6  
I.1.6. Principaux genres des bactéries lactiques ..... 8  
I.1.6.1. Genre *Lactococcus* ..... 8  
I.1.6.2. Genre *Streptococcus* ..... 9  
I.1.6.3. Genre *Bifidobacterium* ..... 10  
I.1.6.4. Genre *Enterococcus* ..... 11  
I.1.6.5. Genre *Leuconostoc* ..... 11  
I.1.6.6. Genre *Lactobacillus* ..... 12  
I.1.6.6.1. Caractères morphologiques ..... 13  
I.1.6.6.2. Caractères biochimiques du genre *Lactobacillus* ..... 14  
I.1.6.6.3. Caractères cultureux ..... 14

I.1.6.6.4. Exigences nutritionnelles des lactobacilles .....	15
I.1.7. Aptitudes technologiques des bactéries lactiques.....	15
I.1.7.1. Aptitude acidifiante.....	15
I.1.7.2. Aptitude protéolytique .....	15
I.1.7.3. Aptitude lipolytique .....	16
I.1.7.4. Aptitude aromatisante .....	16
I.1.7.5. Aptitude texturant .....	17
I.1.8. Propriétés antimicrobiennes des bactéries lactiques.....	17
I.1.9. Intérêt des bactéries lactiques .....	18
I.1.9.1. Dans le domaine alimentaire.....	18
I.1.9.2. Domaine de santé.....	20
I.1.9.3. Domaine industrielle.....	20
I.1.9.4. Domaine cosmétique.....	20
I.1.9.5. Domaine propiotique .....	21
I.2. Résistance bactérienne aux antibiotiques .....	22
I.2.1. Antibiotiques .....	22
I.2.1.1. Définition des antibiotiques .....	22
I.2.1.2. Historique.....	22
I.2.1.3. Types des antibiotiques.....	23
I.2.1.3.1. Antibiotiques naturels .....	23
I.2.1.3.2. Antibiotiques synthétiques .....	24
I.2.1.4. Définition de la CMI et CMB .....	24
I.2.1.4.1. Concentration minimale inhibitrice.....	24
I.2.1.4.2. Concentration minimale bactéricide.....	24
I.2.1.5. Modes d'action des antibiotiques.....	25
I.2.1.5.1. Inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane.....	26
I.2.1.5.2. Antibiotiques agissant sur la membrane cellulaire.....	27

I.2.1.5.3. Inhibition de la synthèse des acides nucléiques .....	27
I.2.1.5.4. Inhibiteurs de la synthèse des protéines .....	28
I.2.1.6. Critères de classification des antibiotiques .....	29
I.2.1.6.1. Selon l'origine .....	29
I.2.1.6.2. Selon le mode d'action .....	29
I.2.1.6.3. Selon le spectre d'activité .....	29
I.2.1.6.4. Selon la structure chimique .....	29
I.2.1.7. Principales familles d'antibiotiques .....	29
I.2.1.7.1. $\beta$ -lactamines .....	29
I.2.1.7.1.1. Pénicillines.....	29
I.2.1.7.1.2. Céphalosporines.....	30
I.2.1.7.1.3. Monobactames.....	30
I.2.1.7.1.4. Carbapénèmes (pénèmes).....	30
I.2.1.7.1.5. Inhibiteurs de $\beta$ -lactamases (oxapénames).....	30
I.2.1.7.2. Aminosides.....	31
I.2.1.7.3. Glycopeptides.....	31
I.2.1.7.4. Quinolones .....	31
I.2.1.7.5. Macrolides .....	32
I.2.1.8. Association des antibiotiques.....	34
I.2.1.9. Usage d'antibiotique .....	34
I.2.1.9.1. Utilisation des antibiotiques en élevage .....	34
I.2.1.9.1.1. Effet thérapeutique curatif des animaux .....	34
I.2.1.9.1.2. Utilisation en métaphylaxie .....	34
I.2.1.9.1.3. Utilisation en antibioprévention .....	35
I.2.1.9.1.4. Utilisation en tant qu'additifs alimentaires.....	35
I.2.1.9.2. Principaux antibiotiques utilisés en vétérinaire en Algérie .....	35
I.2.1.9.2.1. Antibiotiques utilisés à titre curatif .....	35

I.2.1.9.2.2. Antibiotiques utilisés comme facteurs de croissance .....	37
I.2.1.9.3. Utilisation des antibiotiques en santé humaine .....	37
I.2.2. Résistance aux antibiotiques.....	38
I.2.2.1. Définition de la résistance.....	38
I.2.2.2. Types de résistance aux antibiotiques.....	38
I.2.2.2.1. Résistance naturelle.....	39
I.2.2.2.2. Résistance acquise.....	40
I.2.2.2.3. Résistance croisée .....	40
I.2.2.2.4. Résistance Co-résistance .....	40
I.2.2.3. Mécanismes génétiques de la résistance bactérienne.....	40
I.2.2.3.1. Résistance chromosomiques .....	40
I.2.2.3.2. Résistance extra-chromosomique.....	41
I.2.2.3.2.1. Conjugaison .....	41
I.2.2.3.2.2. Transformation .....	42
I.2.2.3.2.3. La transduction .....	42
I.2.2.4. Mécanismes de résistance biochimique .....	42
I.2.2.4.1. Inactivation d'antibiotique .....	43
I.2.2.4.2. Modification de la cible.....	43
I.2.2.4.3. Imperméabilité par la modification des porines.....	44
I.2.2.4.4. Mécanisme d'efflux .....	44
I.2.2.5. Facteurs contribuant à l'émergence et à la propagation de la résistance .....	46
I.2.2.5.1. Usage inapproprié d'antibiotiques .....	48
I.2.2.5.2. Qualité des antibiotiques .....	48
I.2.2.5.3. Utilisation d'antiseptiques et de désinfectants .....	48
I.2.2.5.4. L'antibiothérapie dans le secteur agro-alimentaire .....	48

**Partie Expérimentale**

<b>II. Matériel et méthode .....</b>	<b>50</b>
--------------------------------------	-----------

II.1. Matériel .....	50
II.1.1. Matériel biologique .....	50
II.1.1.1. Les souches bactériennes .....	50
II.1.1.2. Disques d'antibiotiques .....	51
II.1.1.3. Milieux de culture.....	51
II.1.2. Matériel et produit de laboratoire.....	51
II.2. Méthode .....	52
II.2.1. Revivification et purification des souches bactériennes .....	52
II.2.1.1. Revivification des souches .....	52
II.2.1.2. Vérification de la pureté de souches utilisées.....	52
II.2.2. Confirmation de la pureté des souches.....	53
II.2.2.1. Critères morphologiques.....	53
II.2.2.1.1. Examen macroscopique .....	53
II.2.2.1.2. Examen microscopique .....	53
II.2.2.1.2.1. Coloration de Gram.....	53
II.2.2.1.3. Test de catalase .....	54
II.2.3. Conservation des isolats .....	56
II.2.4. Antibiogramme.....	56
II.2.4.1. Préparation du milieu.....	56
II.2.4.2. Préparation et standardisation de l'inoculum .....	56
II.2.4.3. Ensemencement .....	57
II.2.4.4. Application des disques d'antibiotiques.....	57
II.2.4.5. Lecture .....	58
<b>III. Résultats et discussion .....</b>	<b>59</b>
III.1. Revivification et confirmation de la pureté des souches .....	59
III.2. Examen macroscopique et microscopique .....	59
III.2.1. Caractérisation macroscopique .....	59

III.2.2. Caractérisation microscopique.....	60
III.3. Test de catalase.....	61
III.4. Résistance aux antibiotiques.....	62
<b>Conclusion et perspectives.....</b>	<b>68</b>
Références Bibliographiques.....	69
Annexes	

**Liste des tableaux**

<b>Tableau 1 :</b> Milieux d'isolement de bactéries lactiques .....	5
<b>Tableau 2 :</b> Présentation des espèces des bactéries lactiques .....	7
<b>Tableau 3 :</b> Métabolites antimicrobiens de faible masse molaire sécrétés par les bactéries lactiques autres que les bactériocines .....	18
<b>Tableau 4 :</b> Principaux produits issus de la fermentation des bactéries lactiques .....	19
<b>Tableau 5 :</b> Antibiotiques bactériostatiques et bactéricides .....	25
<b>Tableau 6 :</b> Mécanismes d'action des principales familles d'antibiotiques .....	28
<b>Tableau 7 :</b> La structure chimique des familles d'antibiotique .....	32
<b>Tableau 8 :</b> Liste de quelques ATB utilisés en Algérie .....	36
<b>Tableau 9 :</b> Résistance naturelle chez les différentes espèces bactériennes .....	39
<b>Tableau 10 :</b> Mécanismes de résistance bactérienne aux antibiotiques .....	45
<b>Tableau 11 :</b> Facteurs contribuant à la résistance aux antibiotiques .....	47
<b>Tableau 12 :</b> Les souches bactériennes utilisés et leur- origines. ....	50
<b>Tableau 13 :</b> Les diamètres critiques d'antibiotiques .....	51
<b>Tableau 14 :</b> Les produits chimiques, l'appareillage et le petit matériel utilisés. ....	52
<b>Tableau 15 :</b> Résultats de l'observation microscopique et de test catalase des souches lactiques.....	61
<b>Tableau 16 :</b> Valeurs des diamètres d'inhibition des disques d'antibiotiques (mm) .....	63
<b>Tableau 17 :</b> Catégorisation des souches lactiques testées par rapport aux diamètres critiques. ....	63

**Liste des figures**

<b>Figure 1</b> : Schéma montrant l'arbre phylogénique basée sur la comparaison du gène de l'ARN 16S, en groupant les BL à faible pourcentage GC et la relation lointaine avec les germes à Gram positif de haut pourcentage GC du genre <i>Bifidobacterium</i> et <i>Propionibacterium</i> .....	8
<b>Figure 2</b> : Morphologie en microscope électronique de <i>Lactococcus lactis</i> subsp <i>lactis</i> x1000 .....	9
<b>Figure 3</b> : <i>Streptococcus thermophilus</i> au microscope électronique.....	10
<b>Figure 4</b> : <i>Bifidobacterium</i> sp .....	11
<b>Figure 5</b> : <i>Enterococcus faecalis</i> au microscope électronique .....	11
<b>Figure 6</b> : <i>Leuconostoc mesenteroides</i> au microscope électronique.....	12
<b>Figure 7</b> : <i>Lactobacillus acidophilus</i> .....	13
<b>Figure 8</b> : Nouvelle classification de <i>Lactobacillus</i> .....	14
<b>Figure 9</b> : Chronologie de la découverte des différentes classes d'antibiotiques et leur introduction en clinique .....	23
<b>Figure 10</b> : Modes d'action des antibiotiques .....	26
<b>Figure 11</b> : Mode d'action des polymyxines .....	27
<b>Figure 12</b> : Les deux types de la résistance bactérienne aux antibiotiques .....	38
<b>Figure 13</b> : Les trois mécanismes de transfert génétique .....	42
<b>Figure 14</b> : Mécanisme de résistance des bactéries contre les antibiotique .....	43
<b>Figure 15</b> : Sélection de souches résistantes aux antimicrobiens .....	46
<b>Figure 16</b> : Émergence et propagation de souches résistantes .....	47
<b>Figure 17</b> : Etapes de la revivification et la purification des bactéries lactiques. ....	55
<b>Figure 18</b> : Mesure de la densité optique (DO) par un spectrophotomètre. ....	56
<b>Figure 19</b> : Ensemencement par écouvillonnage. ....	57
<b>Figure 20</b> : Application des disques d'antibiotiques. ....	57
<b>Figure 21</b> : Aspect des souches étudiées sur bouillon MRS. ....	59
<b>Figure 22</b> : Purification des souches sur gélose MRS. A: S4 et S2, B : S3 et S5.....	60
<b>Figure 23</b> : Observations microscopiques des bactéries lactiques après une coloration de Gram avec un grossissement (G : x100). A : S2, B : S5 .....	60

<b>Figure 24</b> : Résultat du test de la catalase. ....	61
<b>Figure 25</b> : Zones d'inhibition de quelques souches lactiques sur gélose MRS. ....	62

### Liste des Abréviations

**%** : Pourcentage

**Ac** : Acide

**ADN** :Acide Désoxyribonucléique

**ARN** : Acide ribonucléique

**ARNm** : Acide ribonucléique messenger

**ATB**: Antibiotique

**ATP** : Adénosine Tri Phosphate

**B-lactamines**: bêta-lactamines

**BL** : Bactéries lactiques

**BN**: Bouillon nutritif

**C1G** : Céphalosporine de 1ère génération

**C2G** : Céphalosporine de 2ème génération

**C3G** : Céphalosporine de 3ème génération

**CMI**: Concentration minimale inhibitrice

**CMB** :Concentration minimale bactéricide

**CG** : Cytosine Guanine

**C**: Cytosine

**°C** : Degré celsius

**CO<sub>2</sub>**: Dioxyde de carbone

**DBO** : Diazobicyclooctanes

**DO** : Densité optique

***E. coli*** : *Escherichia coli*

**EPS** : Exopolysaccharides

**FAO**: L'organisation des nations pour l'alimentation et l'agriculture

**FOX** : Cefoxitine

**GRAS** : Generally Recognized As Safe

**g** : gramme

**GC%**: Pourcentage en Guanine et Cytosine

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**: Peroxyde d'hydrogène

**LDH**: Déshydrogénase

**Lb.** : *Lactobacillus*

**Lc.** : *Leuconostocs*

**MICI** : Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales

**MRS**: Man, Rogosa, Sharpe

**OMS**: L'organisation mondiale de la Santé

**Pb** : Paire de bases

**PC** : Pénicilline

**pH**: Potential hydrogène

**PCR** : polymerase chain reaction

**spp** : espèce

**sp** : espèce non précisée

**Ssp** : Sous-espèces

**SARM** : *Staphylococcus aureus* résistantes à la méthicilline

**T°** : Température

**TC** : Tétracycline

**Trp** : Tryptophane (Acide aminé)

**µl**: Microlitre

**µm** :Micromètre

**UV** : ultra-violet

**UI** : unité internationale

**VP** : Réaction de Vogues Proskauer

# **Introduction**

## **Introduction**

Les bactéries lactiques (BL) sont un groupe hétérogène de bactéries, dont beaucoup ont reçu un statut de sécurité généralement reconnu (GRAS) ou de présomption d'innocuité reconnue (QPS). Ces bactéries sont largement présentes dans la nature, y compris dans les voies gastro- Intestinales et urogénitales des humains et des animaux, et sont présentes dans de nombreux aliments fermentés comme les cornichons salés, les olives et différents produits à base de lait comme les fromages et les yaourts (**Mendes et al., 2013 ; De Lacerda et al., 2016 ; da Costa et al., 2019**).

Les BL sont traditionnellement associées aux produits laitiers et aux aliments fermentés à base de céréales, de légumes et de viande, soit en tant qu'intrants intentionnellement ajoutés, soit en raison de leur présence naturelle entraînant une fermentation spontanée. Certaines BL sont également utilisées comme probiotiques ajoutés pour conférer des avantages sanitaires aux consommateurs ou pour améliorer la production Animale. À cet égard, les espèces de BL sont économiquement très importantes pour l'industrie de l'alimentation humaine et animale (**Mendes et al., 2013; de Lacerda et al., 2016; Chiocchetti et al., 2019**).

Comme les BL sont présentes dans le tractus gastro-intestinal en grandes quantités et sont également ajoutées intentionnellement à notre alimentation, la résistance aux antibiotiques de ces espèces bactériennes bénéfiques a suscité des inquiétudes. Par exemple, les BL résistantes à certains antibiotiques pourraient être bénéfiques pour l'hôte (humain ou animal) en contribuant à maintenir l'équilibre du tube digestif en cas de diarrhée causée par un traitement antibiotique (**Vieco-Saiz et al., 2019**).

Au cours des dernières décennies, on s'est inquiété de la possibilité d'une propagation de la résistance aux antibiotiques dans l'environnement. Selon l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA) (2005), on estime qu'entre un et dix millions de tonnes d'antibiotiques ont été libérées dans la biosphère au cours des 60 dernières années. Cela a conduit à une très forte pression sélective pour l'apparition de souches bactériennes résistantes. Les bactéries pathogènes et leur résistance aux antibiotiques ont été au centre des préoccupations, car les infections causées par ces micro-organismes résistants sont non seulement plus compliquées à traiter, mais le traitement est beaucoup plus coûteux en raison des soins plus intensifs et plus longs nécessaires dans ces cas (**Vieco-Saiz et al., 2019**).

Cependant, il existe un risque associé à la capacité des souches de bactéries lactiques résistantes à transmettre leur facteur de résistance (gène) à d'autres bactéries, éventuellement

pathogènes. Cela pourrait compliquer le traitement d'un patient atteint d'une infection ou d'une maladie bactérienne résistante aux antibiotiques (**Semedo-Lemsaddek et al., 2018**).

Donc, l'objectif principal ce travail est l'étude de la sensibilité de quelques souches de bactéries lactiques, du genre *Lactobacillus*, autochtones vis-à-vis des antibiotiques.

Ce manuscrit est structuré en deux parties. La première partie est consacrée à une synthèse bibliographique mettant l'accent d'une part, sur les bactéries lactiques et notamment les lactobacilles, et d'autre part, des généralités sur les antibiotiques et la résistance aux antibiotiques.

La deuxième partie expérimentale est subdivisée en deux chapitres, le chapitre de matériel et méthodes et le chapitre des résultats et discussion. Enfin le manuscrit est achevé par une conclusion générale qui souligne les résultats marquant de ce travail et présente les perspectives et les nouvelles orientations que devraient amener les travaux ultérieurs.

# Partie Bibliographique



## **I. Partie Bibliographique**

### **I.1. Bactéries lactiques**

#### **I.1.1. Historique sur les bactéries lactiques**

Les bactéries lactiques (BL), des micro-organismes ancestraux remontant à environ trois milliards d'années avant les cyanobactéries, ont été exploitées depuis plus de 4000 ans pour la fermentation alimentaire. Bien que leur utilisation ait été pratiquée sans une compréhension scientifique approfondie, l'objectif a toujours été de produire des aliments de qualité supérieure avec une meilleure conservation (**Boudersa et al., 2017**).

Il a fallu attendre les travaux de Pasteur en 1857 pour établir une connexion entre la fermentation lactique et les bactéries. La première culture bactérienne pure, celle de *Lactococcus lactis*, a été obtenue et décrite par Joseph Lister en 1873, cité par Penaud (2006). En 1904, Metchnikoff a isolé le "bacille bulgare" (*Lactobacillus delbrueckii ssp. Bulgaricus*) présent dans le yaourt (**Mechai, 2009**).

Au début du XXe siècle, Elie Metchnikoff observe que la longévité et la bonne santé des paysans bulgares sont associées à leur consommation de produits laitiers fermentés, ce qui l'amène à suggérer que certains micro-organismes pourraient avoir des effets bénéfiques sur la santé humaine (**Daoudi et al., 2018**).

Ces micro-organismes jouent un rôle crucial dans la préservation des aliments, suscitant ainsi un intérêt scientifique croissant au cours des dernières décennies, bien que le concept des BL ait été développé dès le début des années 1900. La première culture pure de *Bacterium lactis*, aujourd'hui connue sous le nom de *Lactococcus lactis*, a été obtenue en 1873 par Lister (**Ketrouci, 2021**).

Actuellement, les BL occupent la deuxième place en termes de production de biomasse, juste après les levures. Elles sont principalement utilisées dans l'industrie alimentaire pour la fermentation des aliments, ainsi que dans l'industrie chimique pour la production d'acide lactique et de biopolymères. Leur importance dans le domaine de la santé humaine et animale est en augmentation depuis quelques années (**Brahimi, 2015**).

#### **I.1.2. Définition des BL**

Les bactéries lactiques sont un groupe hétérogène de micro-organismes, des cocci ou des bâtonnets Gram positif et catalase négative, produisant de l'acide lactique comme produit principal du métabolisme. Elles habitent divers milieux naturels et cohabitent avec l'activité

humaine en tant que bactéries présentes dans la flore commensale des muqueuses, telles que la flore intestinale ou vaginale chez les humains et les animaux, ainsi que dans la flore alimentaire, incluant les produits laitiers, la viande, les végétaux et les céréales. Elles participent à de nombreuses fermentations spontanées de produits alimentaires, ce qui les a fait reconnaître comme sûres (GRAS - Generally Recognized As Safe) (**Dortu et al., 2009 ; Beldjilali, 2021**).

### **I.1.3. Caractéristiques générales des BL**

Les BL sont un ensemble diversifié de micro-organismes procaryotes chimioorganohétérotrophes à Gram-positif, souvent immobiles et non sporulés. Elles ne possèdent ni catalase, ni oxydase, ni nitrate réductase et peuvent être des anaérobies facultatifs ou microaérophiles. Leur capacité principale est de fermenter les glucides en acide lactique (D (-), L (+) ou DL) via les voies cataboliques d'Embden Meyerhof Parnas (EMP) et d'entner doudoroff (**Savadogo et Traore, 2011**). En termes de forme, elles peuvent se présenter sous différentes formes, telles que des coques sphériques (comme *Streptococcus* et *Lactococcus*), des bâtonnets (comme les *bacilles Lactobacillus*), ou des formes ovoïdes (comme les *coccobacilles Leuconostoc sp*) (**Gálvez et al., 2011**).

Du point de vue nutritionnel, elles présentent des besoins complexes en acides aminés, peptides, vitamines, sels minéraux, acides gras et glucides fermentescibles (**Badis et al., 2005**). Elles peuvent se développer dans des plages de température allant de 10°C à 45°C et à des niveaux de pH compris entre 4,0 et 9,5 (**Salminen et al., 2004 ; Galia, 2011**). Leur métabolisme les classe en deux catégories : les bactéries homofermentaires qui ne produisent que de l'acide lactique, et les bactéries hétérofermentaires qui génèrent d'autres composés tels que le CO<sub>2</sub>, l'acide acétique et l'éthanol lors de la fermentation (**Pilet et al., 2005 ; Raynaud, 2006**).

### **I.1.4. Habitat des BL**

Les BL sont des micro-organismes présents partout et peuvent être trouvées dans divers environnements. Elles sont souvent associées aux matières premières végétales et animales, ainsi qu'aux produits alimentaires fermentés tels que les produits laitiers, la viande, les légumes et les céréales, où la fermentation peut se produire (**Belyagoubi, 2014**). Elles croissent en présence de levure dans le vin, la bière et le pain (**Menad, 2018**). Elles existent soit de façon indépendante dans l'environnement, soit en symbiose avec un hôte, comme l'homme ou l'animal (**Belyagoubi, 2014**). Certaines espèces se retrouvent également dans les voies respiratoires, intestinales et génitales des humains et des animaux. (**Bouguerra, 2021**).

Tableau 1 : Milieux d'isolement de bactéries lactiques (Hassaine, 2013)

Bactéries lactiques	Habitat ou milieu d'isolement
<b><i>Lactobacillus</i></b>	
<i>Lb. delbrueckii subsp. delbrueckii</i>	Végétaux
<i>Lb. delbrueckii subsp. bulgaricus</i>	Yaourt, fromage
<i>Lb. delbrueckii subsp. lactis</i>	Lait, fromage
<i>Lb. acidophilus</i>	Bouche, tractus intestinal
<i>Lb. gasseri</i>	Bouche, tractus intestinal
<i>Lb. helveticus</i>	Fromage
<i>Lb. casei subsp. casei</i>	Rumen
<i>Lb. casei subsp. pseudopantarum</i>	Fromage, fourrage
<i>Lb. casei subsp. tolerans</i>	Bouche
<i>Lb. casei subsp. rhamnosus</i>	Tractus intestinal
<i>Lb. sake</i>	Végétaux, produits carnés
<i>Lb. curvatus</i>	Végétaux, produits carnés, lait
<i>Lb. bavaricus</i>	Végétaux
<i>Lb. plantarum</i>	Végétaux, fromage, produits carnés, bouche
<i>Lb. bif fermentans</i>	Fromage
<i>Lb. Brevis</i>	Végétaux, lait, fromage, tractus intestinal
<i>Lb. buchneri</i>	Végétaux, lait, fromage, bouche
<i>Lb. kefir</i>	Kefir .
<i>Lb. reuteri</i>	Tractus intestinal, produits carnés
<i>Lb. Fermentum</i>	Végétaux, fromage, bouche
<i>Lb. confusus</i>	Végétaux
<i>Lb. viridescens</i>	Produits carnés
<i>Lb. Sanfrancisco</i>	Pain
<b><i>Lactococcus</i></b>	
<i>Lc. lactis subsp. lactis</i>	Lait cru, laits fermentés, végétaux
<i>Lc. lactis subsp. lactis biovar diacetylactis</i> ,	Végétaux, lait
<i>Lc. lactis subsp. cremoris</i>	Lait
<i>Lc. raffinolactis</i>	Lait caillé
<i>Lc. Garviae</i>	Lait de mammite
<b><i>Leuconostoc</i></b>	
<i>Ln. oenos</i>	Lait, produits laitiers, fruits, légumes, végétaux en fermentation (choucroute), produits de panification, Solutions visqueuses de sucres Vin (absent dans le lait)
<b><i>Pediococcus</i></b>	
<i>Pc. pentosaceus</i> ,	Végétaux, boissons (bière, cidre et vin) Matières végétales, lait et produits laitiers
<i>Pc. acidilactici Pc. halophilus</i>	Produits de pêche, anchois salé
<b><i>Streptococcus thermophilus</i></b>	Lait, produits laitiers, yaourt, levains artisanaux

### I.1.5. Classification

La classification des BL en divers genres repose principalement sur des caractéristiques telles que leur morphologie, leur mode de fermentation du glucose, leur croissance à différentes températures, la nature de l'acide lactique produit, ainsi que leur tolérance aux concentrations élevées de sel, d'acides ou de bases. De plus, des marqueurs chimiotaxonomiques comme la composition en acides gras et les composants de la paroi cellulaire sont employés dans ce processus de classification (Axelsson, 2004).

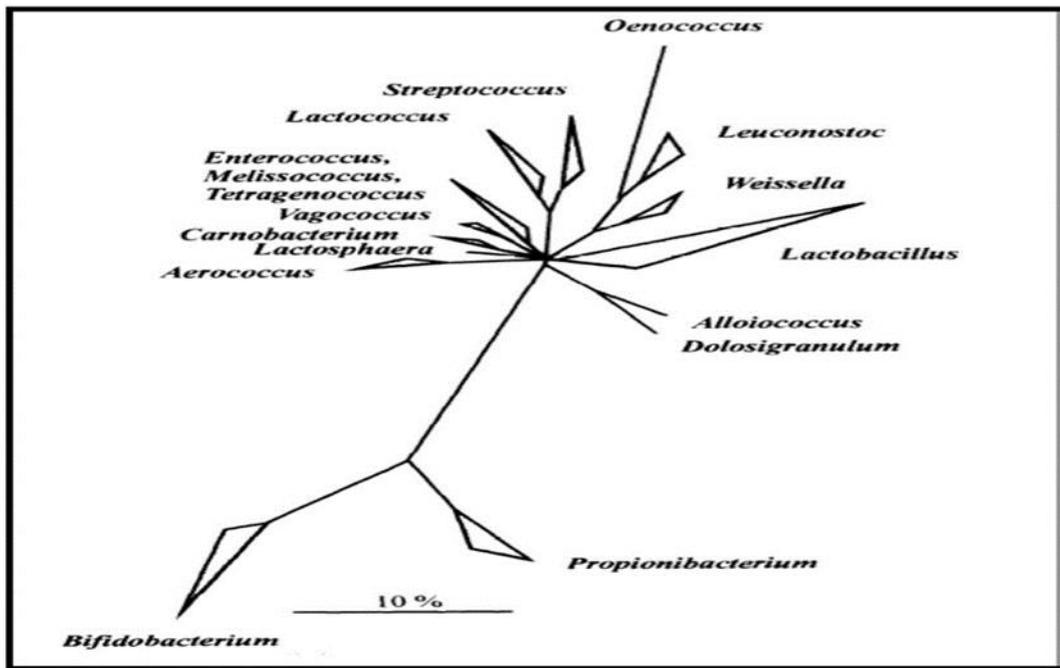
Dans les années 1990, les avancées dans les techniques moléculaires ont permis une caractérisation plus détaillée des LB. En règle générale, ces bactéries ont une faible teneur en GC (<50 mol %), bien que certains lactobacilles aient été observés avec une proportion allant jusqu'à 57 mol % (Sun et al., 2015 ; Papadimitriou et al., 2016).

Les BL appartiennent au phylum des firmicutes, à la classe *bacilli*, et à l'ordre *Lactobacillales*, qui englobe six familles : *Streptococcaceae*, *Enterococcaceae*, *Carnobacteriaceae*, *Lactobacillaceae*, *Leuconostocaceae* et *Aerococcaceae*. Ces familles comptent 38 genres, parmi lesquels 10 sont particulièrement associés aux aliments : *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Pediococcus*, *Leuconostoc*, *Oenococcus*, *Tetragenococcus*, *Carnobacterium* et *Weissella* (Vandamme et al., 2014; Papadimitriou et al., 2016).

Actuellement, il existe plus de 400 espèces lactiques avec plus d'une centaine chez *Lactobacillus* qui est considéré comme le genre le plus large (Papadimitriou et al., 2016; Mokoena, 2017) (Tableau 2).

Tableau 2 : Présentation des espèces des bactéries lactiques (Vandamme et al., 2014)

Famille	Genres	Espèce type	Nombre de Espèces
<b>Aerococcaceae</b>	<i>Abiotrophia</i>	<i>Ab. defectiva</i>	1
	<i>Aerococcus</i>	<i>Ae. viridans</i>	7
	<i>Dolosicoccus</i>	<i>De. paucivorans</i>	1
	<i>Eremococcus</i>	<i>Ere. Coleocola</i>	1
	<i>Facklamia</i>	<i>F. hominis</i>	6
	<i>Globicatella</i>	<i>Glo. sanguinis</i>	2
	<i>Ignavigranum</i>	<i>Ig. ruoffice</i>	1
<b>Carnobacteriaceae</b>	<i>Alkalibacterium</i>	<i>Alk. olivapovlitticus</i>	9
	<i>Allofustis</i>	<i>Af. seminis</i>	1
	<i>Alloiococcus</i>	<i>Ai. otitis</i>	1
	<i>Atopobacter</i>	<i>Ap. phocae</i>	1
	<i>Atopococcus</i>	<i>Ac. tabaci</i>	1
	<i>Atopostipes</i>	<i>At. suicloacalis</i>	1
	<i>Bavariicoccus</i>	<i>B. seileri</i>	1
	<i>Carnobacterium</i>	<i>C. divergens</i>	10
	<i>Desemzia</i>	<i>D. incerta</i>	1
	<i>Dolosigranulum</i>	<i>Dg. pigrum</i>	1
	<i>Granulicatella</i>	<i>Gra. adiacens</i>	3
	<i>Isobaculum</i>	<i>Is. melis</i>	1
	<i>Lacticigenium</i>	<i>Lg. naphtae</i>	1
	<i>Marinilactibacillus</i>	<i>M. psychrotolerans</i>	2
	<i>Trichococcus</i>	<i>Tr. flocculiformis</i>	5
<i>Catelicoccus</i>	<i>Cat. marimammaliium</i>	1	
<b>Enterococcaceae</b>	<i>Enterococcus</i>	<i>E. faecalis</i>	43
	<i>Melissococcus</i>	<i>Me. plutonius</i>	1
	<i>Pilibacter</i>	<i>Pi. termitis</i>	1
	<i>Tetragenococcus</i>	<i>Tet. halophilus</i>	5
	<i>Vagococcus</i>	<i>V. fluvialis</i>	8
<b>Lactobacillaceae</b>	<i>Lacticaseibacillus</i>	<i>Lacticaseibacillus rhamnosus</i>	2
	<i>Lactobacillus</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	2
	<i>Lactiplantibacillus</i>	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i>	1
	<i>Limosilactobacillus</i>	<i>Limosilactobacillus reuteri</i>	1
<b>Leuconostocaceae</b>	<i>Fructobacillus</i>	<i>Fru. fructosus</i>	5
	<i>Leuconostoc</i>	<i>Ln. mesenteroides</i>	13
	<i>Oenococcus</i>	<i>O. oeni</i>	2
	<i>Weissella</i>	<i>W. viridescens</i>	15
<b>Streptococcaceae</b>	<i>Lactococcus</i>	<i>Le. lactis</i>	7
	<i>Lactovum</i>	<i>Lv. miscens</i>	1
	<i>Streptococcus</i>	<i>S. pyogenes</i>	78
<b>Autres</b>	<i>Bifidobacterium</i>	<i>Bif. bifidum</i>	41

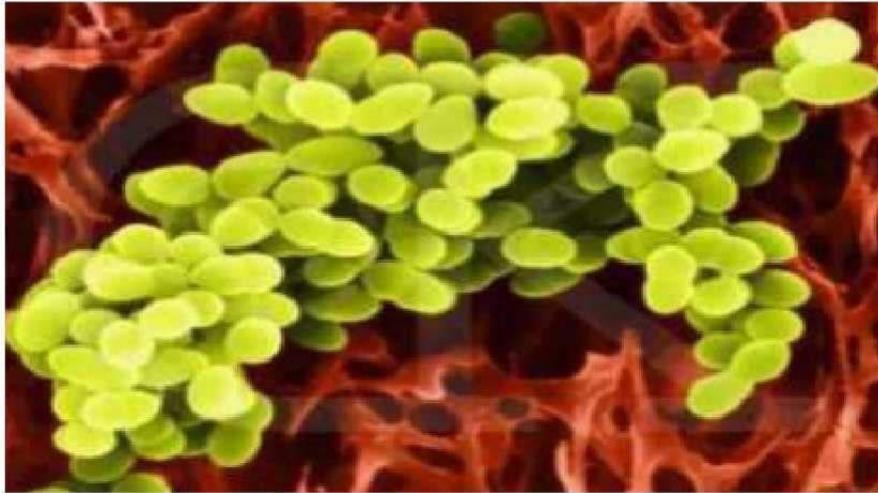


**Figure 1** : Schéma montrant l'arbre phylogénique basée sur la comparaison du gène de l'ARN 16S, en groupant les BL à faible pourcentage GC et la relation lointaine avec les germes à Gram positif de haut pourcentage GC du genre *Bifidobacterium* et *Propionibacterium* (Holzapfel et al., 2001).

## I.1.6. Principaux genres des bactéries lactiques

### I.1.6.1. Genre *Lactococcus*

Le *Lactococcus*, une BL à faible teneur en CG, se présente sous forme d'ovoïdes qui s'associent en paires ou en chaînettes de longueurs variables. Elle prospère à une température mésophile optimale de 30°C et son métabolisme est anaérobie facultatif. En présence d'hème, elle peut se multiplier en aérobiose. Sa surface est revêtue d'une couche de polysaccharides liée de manière covalente au peptidoglycane de la paroi cellulaire, dont la structure varie entre les souches. On retrouve le *Lactococcus* dans la sphère uro-génitale féminine, ainsi que chez divers végétaux tels que les céréales, les pommes de terre, les pois et les haricots. Cette bactérie est abondante dans le lait cru des bovins et est largement utilisée comme levain dans les fermentations lactières (Teuber, 2015 ; Yu et al., 2017).



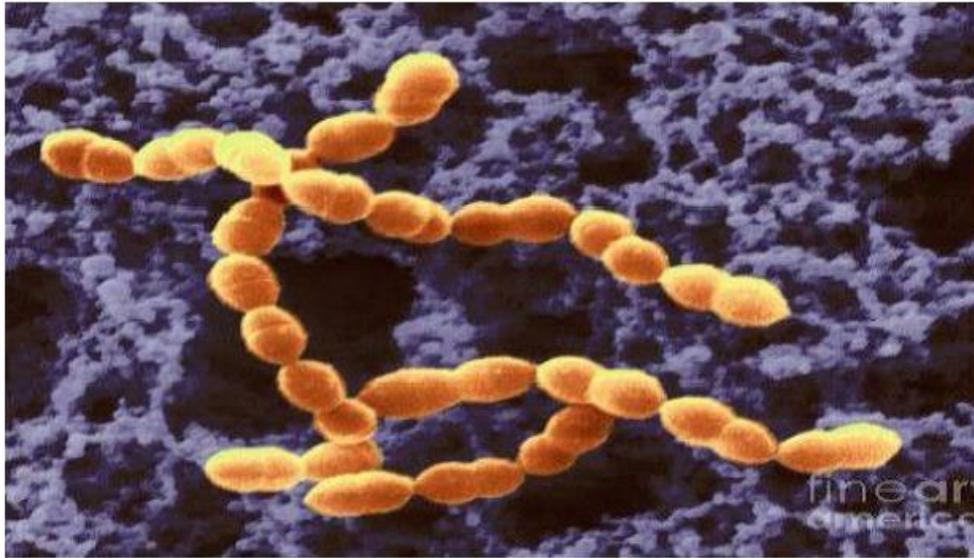
**Figure 2 :** Morphologie en microscope électronique de *Lactococcus lactis* subsp *lactis* x1000 (Menad, 2017).

#### I.1.6.2. Genre *Streptococcus*

Le genre *Streptococcus* comprend la majorité des espèces de *Streptocoques*. Ces organismes ont un contenu en G+C de 35 à 46% (Pilet et al., 2005). Selon Scheilfer (1987), Ce genre est généralement divisé en trois groupes : Pyogène (la plupart des espèces pathogènes et hémolytiques), oral (tel que *St. salivarius*, *St. bovis*) et les autres streptocoques (Bouricha, 2018).

Les cellules de ce genre sont immobiles, sphériques ou ovoïdes qui ont un diamètre inférieur à 2µm avec une disposition en paires ou en chaînes longues. La fermentation des carbohydrates produit principalement de l'acide lactique mais il n'y a pas de production de gaz. Leur température optimale de croissance est 37°C. Elles sont incapables de se développer à 15°C et à pH : 9.6. Beaucoup d'espèces sont commensales ou parasites de l'homme et des animaux et certaines sont hautement pathogènes (Hamar, 2018).

La seule espèce de *streptocoques* qui est utilisée en technologie alimentaire est *Streptococcus thermophilus* (Bouricha, 2018). Ce dernier espèce est présente dans les produits laitiers, se distingue par son absence d'antigènes de Lancefield et son caractère non pathogène. C'est la seule espèce classée comme *Streptocoque lactique* (Pilet et al., 2005).



**Figure 3 :** *Streptococcus thermophilus* au microscope électronique (Furet et al., 2004).

### **I.1.6.3. Genre Bifidobacterium**

Elles sont des bâtonnets à Gram positif, anaérobies strictes et immobiles, ne produisant pas de spores. Leur métabolisme est hétérofermentaire, et elles présentent une variabilité importante dans leur composition en peptidoglycanes, avec un pourcentage de bases GC compris entre 46 et 67%. Leur forme est très variable, prenant des configurations en V, X ou Y, cette dernière étant la plus caractéristique, ressemblant à des branches mais pouvant également être coccoïdes (Jian et al., 2001 ; Turrone et al., 2011). Leur pH optimal de croissance se situe généralement autour de 5,6 à 7, et elles se développent à des températures comprises entre 37°C et 41°C (Axelsson, 2004 ; Biavati et Mattarelli, 2015).

Le genre *Bifidobacterium*, présent dans les produits laitiers, est un groupe probiotique crucial (Issa et Tahergorabi, 2019). Sa production d'acide lactique et d'acétate induit une baisse de pH défavorable qui inhibe la croissance d'autres micro-organismes (Delcenserie et al., 2002). Ces bactéries possèdent la capacité de coloniser l'intestin, ce qui favorise une bonne santé intestinale et renforce le système immunitaire (Bottacini et al., 2010 ; Alegría et al., 2012).

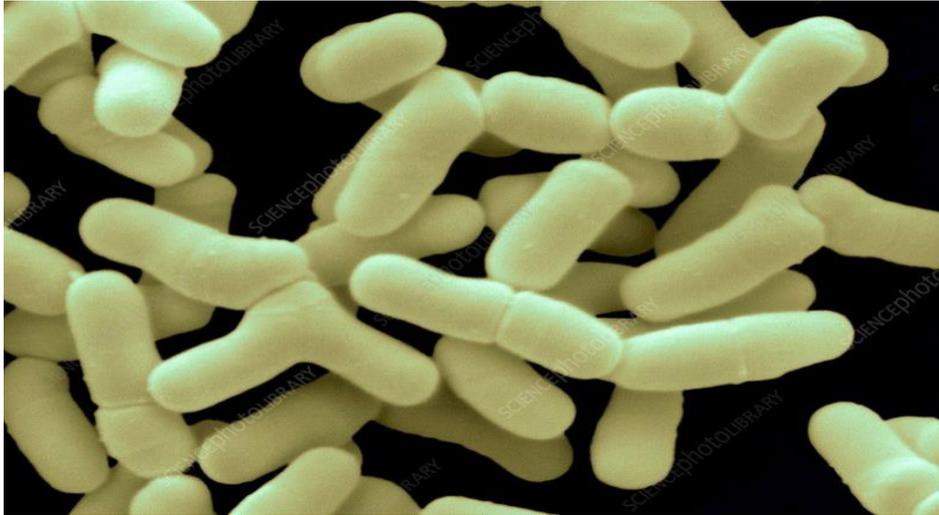


Figure 4 : *Bifidobacterium sp* (Wallace et al., 2003).

#### I.1.6.4. Genre *Enterococcus*

Les Entérocoques sont des bactéries Gram-positif de forme ovoïde, se trouvant soit isolées, en paires, en courtes chaînes ou en groupes, surtout lorsqu'observées à partir de cultures sur un support solide. Leur morphologie montre souvent des cellules allongées dans la direction de la chaîne. Ces bactéries peuvent jouer un rôle bénéfique dans la maturation et le développement de l'arôme de certains aliments traditionnellement fermentés comme le fromage et la charcuterie. De plus, elles sont utilisées comme probiotiques pour traiter les maladies diarrhéiques causées par des pathogènes alimentaires (Svec et Franz, 2014).



Figure 5 : *Enterococcus faecalis* au microscope électronique (Wallace et al., 2003).

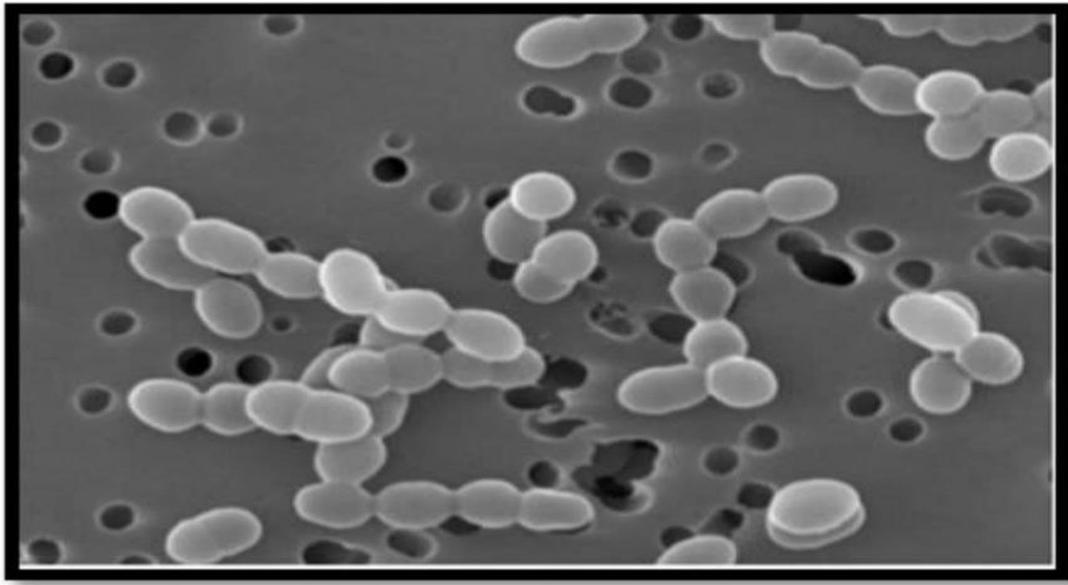
#### I.1.6.5. Genre *Leuconostoc*

Le genre *leuconostoc* a été établi pour la première fois en 1878 par van tieghem. Le terme "*Leuconostoc*" Combine "*Leukos*", signifiant clair, avec "*Nostoc*", une cyanobactérie,

pour former l'expression "*Nostoc incolore*" (**Bendimerad, 2013**). Ces bactéries sont des coques gram positif, mésophiles et hétérofermentaires. Elles sont des aérobies anaérobies facultatifs qui produisent de l'acide D (-) lactique, de l'éthanol et du CO<sub>2</sub>. Ces micro-organismes sont présents dans divers environnements naturels, comme la microflore lactique des végétaux frais, ainsi que dans des produits tels que le lait, les levains, les fromages (**Benreguleg, 2015**).

Les leuconostocs apparaissent comme des cellules sphériques immobiles, généralement lenticulaires lorsqu'elles sont cultivées sur gélose, agencées en paires ou en chaînes (**Figure 6**) (**Bendimerad, 2013**).

Le genre *Leuconostoc* comprend 12 espèces microbiennes, principalement les *L. mesenteroides subsp cremois* sont utilisé pour produire des substances aromatiques telles que diacétyl et acétoïne à partir des citrates du lait. Certains-espèces de *L. carnosum* ont été proposées pour la bioconservation des produits carnés emballés sous vide et entreposés au froid, contre les listéria monocytogenes (**Budde et al., 2003**). Ce genre également important dans les fermentations naturelles des produits d'origines végétales (**Eom et al., 2007**).



**Figure 6 :** *Leuconostoc mesenteroides* au microscope électronique (**Makhloufi, 2011**).

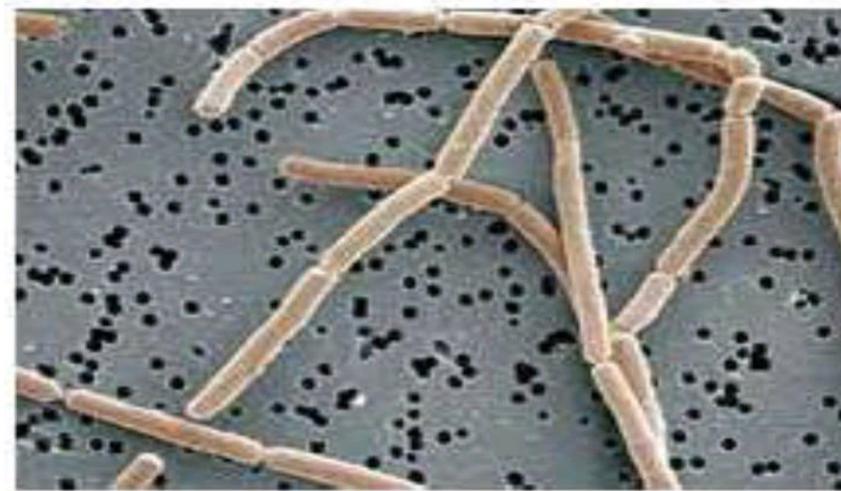
#### **I.1.6.6. Genre Lactobacillus**

Le genre *Lactobacillus* est le plus grand et le plus diversifié de la famille des *Lactobacillaceae*. Ces bactéries utilisent le lactose, le glucose et d'autres sucres comme source de carbone et produisent du lactate par un métabolisme homofermentatif, qui génère plus de 85 % d'acide lactique à partir du glucose, ou par un métabolisme hétérofermentatif, qui produit de l'acide lactique, du CO<sub>2</sub>, de l'éthanol et/ou de l'acide acétique en quantités équimolaires. De

plus, certaines espèces du genre sont capables de réduire les nitrates. Ces bactéries productrices d'acide peuvent prospérer dans des environnements à faible pH et empêchent la croissance d'autres micro-organismes (Herbel et al., 2013 ; Al kassaa et al., 2014). Les *Lactobacilles* jouent un rôle crucial en microbiologie alimentaire, notamment dans le domaine de la nutrition humaine, grâce à leur implication dans la production d'aliments fermentés et à leur utilisation comme probiotiques dans les produits pharmaceutiques (Foschi et al., 2017).

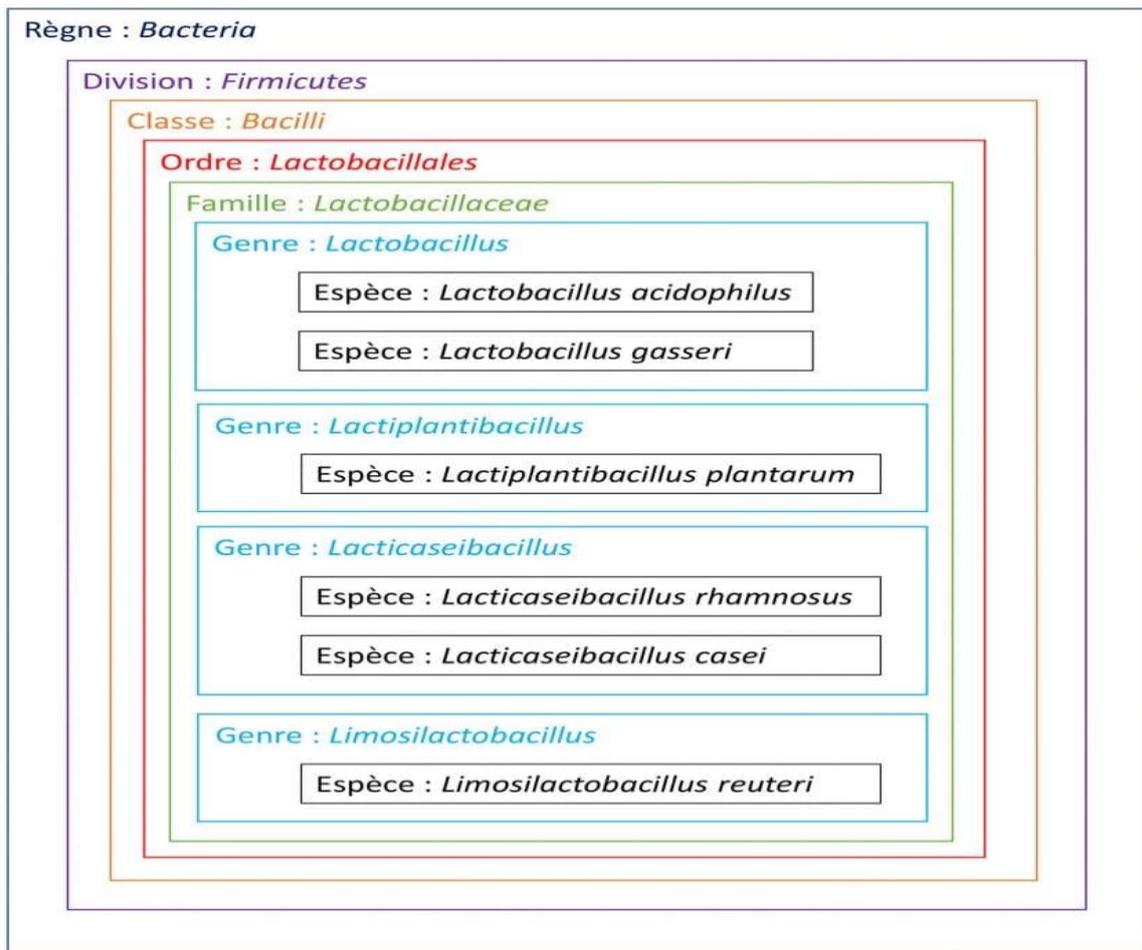
#### **I.1.6.6.1. Caractères morphologiques**

Les LB présentent une diversité de formes, allant du bacille long et fin au coccobacille, en passant par des formes de bâtonnets courts ou légèrement flexueux. Ce sont des bactéries Gram positif, non sporulées, souvent disposées en chaînettes et généralement immobiles (Zohri et Khouzbi, 2019).



**Figure 7 :** *Lactobacillus acidophilus* (Maghnia, 2011).

Il y'a un nouveau redécoupage du genre des *Lactobacilles* (*Lactobacillus*) en 25 genres : 24 nouveaux genre plus l'ancien genre de *Lactobacillus* (Zheng, 2020).



**Figure 8** : Nouvelle classification de *Lactobacillus* (Zheng, 2020).

#### I.1.6.6.2. Caractères biochimiques du genre *Lactobacillus*

Les *Lactobacilles* ne possèdent pas l'enzyme catalase et ne réduisent pas les nitrates. Ils se développent dans des conditions microaérophiles ou anaérobiques. Ces bactéries peuvent présenter une pseudo-catalase et leur métabolisme est fermentaire, aboutissant à la production d'acide lactique. Certaines espèces sont homo-lactiques, tandis que d'autres sont hétéro-lactiques, produisant non seulement de l'acide lactique mais également des acides volatils, de l'éthanol et du CO<sub>2</sub> (Zohri et Khoubzi, 2019).

#### I.1.6.6.3. Caractères cultureux

La majorité des *lactobacilles* se développent à des températures comprises entre 15 et 42°C. Certains types de *lactobacilles* "thermophiles" survivent encore à 55°C, et certaines souches peuvent se développer à des températures allant de 2 à 55°C (Menad, 2017).

Le milieu MRS (Man Rogosa et Sharpe) est optimal pour leur culture, favorisant généralement une croissance dans une plage de pH de 5,4 à 6,4 (bien que certaines espèces,

telles que *Lactobacillus suebicus*, puissent pousser à un pH de 2,8). Leur croissance optimale est obtenue en microaérophilie, bien que la majorité des graines soient généralement obtenues dans des conditions aérobies facultatives (Belkezi, 2020).

#### **I.1.6.6.4. Exigences nutritionnelles des lactobacilles**

Les lactobacilles sont caractérisés par des exigences nutritionnelles nombreuses, à savoir (Bahri, 2014) :

- Exigences en vitamine telles que : la pantothenate (B5), en niacine (B3) et en cobalamine (B12). Les déficiences en vitamine B12 peuvent induire une diminution de la synthèse de l'ADN et entraîner des changements morphologiques et les cellules deviennent filamenteuses.
- Exigences en bases azotées comme la présence d'adénine, de cytosine, de désoxyguanosine, de guanine, de thymidine et d'uracile.
- Exigences en cations notamment les ions  $Mg^{+2}$  et  $Mn^{2+}$  ou  $Fe^{2+}$  qui sont nécessaires pour la croissance des *Lactobacillus* : le manganèse et le magnésium interviennent comme activateurs d'un grand nombre de réactions enzymatiques et comme stabilisateurs de la structure des acides nucléiques, de l'intégrité des ribosomes et de la membrane cellulaire des lactobacilles.

#### **I.1.7. Aptitudes technologiques des bactéries lactiques**

##### **I.1.7.1. Aptitude acidifiante**

La fonction acidifiante des BL est hautement recherchée dans les industries alimentaires car elle permet l'hydrolyse du lactose en glucose et en galactose par l'action de la bêta-galactosidase. Le glucose ainsi produit est généralement fermenté pour générer des composés acides, du gaz carbonique ou de l'alcool, induisant ainsi une baisse du pH. Cette acidification résultante peut influencer les odeurs et les goûts des produits alimentaires. De plus, elle contribue à limiter la croissance de flore pathogène, ce qui est essentiel pour garantir la sécurité alimentaire (Dib, 2015 ; Visintin et al., 2016).

##### **I.1.7.2. Aptitude protéolytique**

Les BL possèdent des protéinases et des peptidases nécessaires à la dégradation des protéines du lait en peptides et acides aminés, ceux-ci peuvent alors être transformés en alcools et en acides. Cette activité protéolytique intervient de ce fait dans les caractéristiques du produit final, technologiquement, l'activité protéolytique constitue un caractère très important qui fait

des BL les seuls agents microbiens d'affinage de la majorité des fromages (**Mahi, 2010**). De nombreuses protéases sont synthétisées par les BL qui peuvent être des aminopeptidases, dipeptidases ou tripeptidases, situées au niveau de la membrane plasmique ou dans le cytoplasme (**Bennama, 2012**).

### **I.1.7.3. Aptitude lipolytique**

Les activités lipolytiques des micro-organismes sont importantes pendant les étapes de maturation de certains produits alimentaires, et ces activités contribuent généralement au développement de différents saveurs (**Béal et al., 2008**). Les BL ont une faible activité lipolytique, mais leur rôle principal est de coopérer avec la lipase naturelle présente dans le lait (lipoprotéine lipase), ainsi qu'avec les autres micro-organismes de la matrice, pour obtenir les caractéristiques organoleptiques désirées (**González et al., 2010**).

Les *Lactocoques* sont réputés pour leur capacité lipolytique supérieure à celle du *Streptococcus thermophilus* et des *Lactobacilles*. Cette lipolyse est attribuée à l'activation des enzymes intracellulaires de type lipase et estérase lors de l'autolyse bactérienne durant le processus de fabrication. Ainsi, les lipases principalement hydrolysent les triglycérides, tandis que les estérases hydrolysent les esters d'alcools, de phénols et d'acides gras (**Atlan et al., 2008**).

### **I.1.7.4. Aptitude aromatisante**

Les BL possèdent la capacité de synthétiser de nombreux composés aromatiques tels que l' $\alpha$ -acétolactate, l'acétaldéhyde, le diacétyl, l'acétoïne et 2,3-butanediol, ainsi que l'éthanol, l'acétate et le formiate, principalement à partir du lactose, du citrate, des acides aminés et des matières grasses. Cette capacité est essentielle dans la fabrication de produits laitiers fermentés tels que les laits fermentés, les fromages frais, les crèmes et le beurre, où l'arôme caractéristique est attribuable à l'activité microbienne (**Cholet, 2006**).

Dans les produits alimentaires fermentés comme le fromage, la production microbienne de composés aromatiques génère des saveurs distinctes. Par exemple, le diacétyl, un élément essentiel de nombreux produits laitiers, confère à même de faibles concentrations une saveur typique et un arôme beurré au fromage (**Ferrari et al., 2016**). Issu du métabolisme du citrate, le diacétyl possède une activité inhibitrice contre les agents pathogènes alimentaires et n'est pas présent dans toutes les bactéries lactiques (**Thierry et al., 2015**).

En plus de son potentiel antimicrobien, le diacétyl (butane 2-3 dione) joue également un rôle clé dans le développement de saveurs aromatiques beurrées distinctives dans les aliments, se trouve naturellement dans les fromages, le beurre et les produits laitiers (**Li et al.,**

2009 ; Joković et al., 2014). Ce composé est synthétisé par le métabolisme du citrate (par exemple, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Lactococcus*) en utilisant le glucose, le lactose et d'autres sources de carbone comme substrats (Rincon-Delgadillo et al., 2012).

En outre, certaines souches de bactéries lactiques, appelées BL non starters, sont également essentielles pour le développement de l'arôme et de la texture des fromages pendant leur affinage, ce qui contribue à leur qualité et à leur caractère distinctif (Kamimura et al., 2019 ; Cuffia et al., 2020).

#### **I.1.7.5. Aptitude texturant**

C'est l'aptitude à synthétiser des éxopolysaccharides (EPS) (Fguiri et al., 2016) qui sont soit excrète dans le milieu environnant, soit liés à la surface de la cellule sous forme de capsule (Ai et al., 2008). De nombreux types de BL, comme les *lactocoques*, *streptocoques*, *lactobacilles* et *leuconostoc*, peuvent produire des polymères. Cette production augmente la viscosité des milieux, épaississant ainsi les pâtes fraîches grâce à la libération de polysaccharides pendant la fermentation lactique, ce qui confère des propriétés texturantes (Chamba, 2008 ; Jamet, 2009).

Les souches de *Lb. delbrueckii ssp. Bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus* qui produisent des EPS sont employées comme starters fonctionnels lors de la fabrication de yaourts, afin d'améliorer la texture, prévenir la séparation du lactosérum et augmenter la viscosité des produits finaux (Amatayakul et al., 2006 ; Durlu-Özkaya et al., 2007).

L'utilisation des EPS produits par les souches *Lactococcus lactis ssp. cremoris* est très prometteuse pour la structure et la viscosité des produits laitiers fermentés (Ruas-Madiedo et al., 2005 ; Fguiri et al., 2016).

#### **I.1.8. Propriétés antimicrobiennes des bactéries lactiques**

Les propriétés antimicrobiennes des BL peuvent être liées à divers éléments et sont le résultat de l'interaction de différents facteurs biologiques issus de leurs activités métaboliques (Chentouf, 2015). Elles produisent des composés ayant des effets bactéricides et bactériostatiques (Bouzaid et al., 2016), tels que des acides organiques comme l'acide lactique, du peroxyde d'hydrogène et des bactériocines (Tableau 3).

**Tableau 3 :** Métabolites antimicrobiens de faible masse molaire sécrétés par les bactéries lactiques autres que les bactériocines (**Leonard, 2013**)

Composés antibactériens	Souches productrices	Spectre antimicrobien
Acide lactique	toutes les bactéries lactiques	Levures Bactéries a Gram+/-
Acide acétique	Bactéries lactiques hétérofermentaires	Levures Bactéries a Gram+/-
Diacétyl	<i>Lactococcus, Leuconostoc</i> <i>,lactobacillus,Pediococcus</i>	Levures Bactéries a Gram+/-
Peroxyde d'hydrogen	Toutes les bactéries lactiques	Levures Bactéries a Gram+/-
Dioxyde de carbone	Bactéries lactiques hétérofermentaires	La plupart des groupes Taxonomiques de microorganismes

### **I.1.9. Intérêt des bactéries lactiques**

Les BL sont utilisées depuis des millénaires pour conserver efficacement de nombreux aliments grâce à leur activité métabolique. Leur rôle s'est également diversifié dans plusieurs domaines, notamment dans les secteurs alimentaire et thérapeutique (**Zergoug, 2017**).

#### **I.1.9.1. Dans le domaine alimentaire**

Les BL jouent un rôle clé dans l'industrie agroalimentaire, principalement dans les processus de fermentation. Actuellement, elles sont en tant que ferments lactiques ou starter pour répondre à la demande croissante des consommateurs pour des aliments de meilleurs qualités, moins transformés et sans conservateurs chimiques (**Berguiga et Khemis, 2014**).

Les BL améliorent la qualité des produits fermentés en développant des caractéristiques

organoleptiques spécifiques, sans altérer le goût ou l'odeur, et en prolongeant la durée de conservation de ces aliments (**Berguiga et Khemis, 2014**).

L'action conservatrice des LAB s'explique souvent par leur capacité à générer des substances inhibitrices, telles que le peroxyde d'hydrogène, l'éthanol, les acides organiques (acide lactique et acétique), le dioxyde de carbone, les bactériocines ou des substances similaires aux antibiotiques (**Ngozi, 2017**).

Les souches utilisées en industrie alimentaire doivent répondre à certains critères :

- Absence de pathogénicité ou activité toxique ;
- capacité d'améliorer les caractéristiques organoleptiques ;
- capacité de dominance ;
- facilité de culture et de conservation et maintenance des propriétés désirables durant le stockage (**Ababsa, 2012**).

**Tableau 4** : Principaux produits issus de la fermentation des bactéries lactiques (**Penaud, 2006**)

Genre	Substrat	Exemples de produits
<b><i>Bifidobacterium</i></b>	Lait	Laits fermentés
<b><i>Lactobacillus</i></b>	Viande Lait Végétaux Céréales	Yaourts, laits fermentés, kéfirs, fromage Saucissons secs, jambons secs, choucroute, olives, "yaourts" au lait de soja pain au levain, bières
<b><i>Lactococcus</i></b>	Lait	Fromages, kéfirs
<b><i>Leuconostoc</i></b>	Lait Végétaux	Choucroute, olives, vin Fromages, kéfirs
<b><i>Pediococcus</i></b>	Végétaux Viande	Choucroute saucisses Semi – séchées
<b><i>Oenococcus</i></b>	Végétaux	Vin
<b><i>Streptococcus</i></b>	Lait	Yaourts, laits fermentés, fromages

### **I.1.9.2. Domaine de santé**

Les BL sont utilisées comme des probiotiques qui sont définis, selon l'organisation des nations pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et l'organisation mondiale de la Santé (OMS), comme des micro-organismes vivants consommés en quantité suffisante dans l'alimentation et offrant des bienfaits pour la santé de l'hôte (**Shehata et al., 2016**).

Des études récentes ont mis en lumière le potentiel des bactéries lactiques pour favoriser la santé de la peau et stimuler la réponse immunitaire nécessaire à sa protection (**Yanyan et al., 2014**). Leur utilisation dans un processus semi-industriel permet de produire d'autres produits fermentés de qualité hygiénique supérieure et à fort potentiel thérapeutique. Ces dernières années, la recherche s'est intensifiée pour explorer les possibilités thérapeutiques des probiotiques dans le traitement de diverses maladies chroniques (**Lairini et al., 2014**).

Les bactéries lactiques sont aussi utilisées pour la production de bactériocines et pourraient être impliquées dans la production de protéines thérapeutiques ou comme vecteurs de vaccins (**Langella et al., 2001**), et interviennent dans le contrôle des infections intestinales comme la prévention des diarrhées par l'introduction d'une nouvelle flore intestinale qui agit sur les entérobactéries responsables de ces désordres intestinaux (**Mermouri, 2018**).

Certaines souches, comme *Lactobacillus crispatus*, ont montré des propriétés protectrices contre les infections. Elles sont utilisées sous forme de suppositoires pour empêcher la colonisation du vagin par des bactéries pathogènes, ce qui aide à prévenir les rechutes chez les femmes qui souffrent d'inflammations fréquentes et répétées de la vessie (**Belaidouni, 2017**).

### **I.1.9.3. Domaine industrielle**

L'acide lactique est utilisé dans divers procédés industriels comme agent de détartrage, dissolvant, nettoyant et mouillant, entre autres applications. Face à l'augmentation des déchets plastiques dans le monde, de nombreux efforts de recherche et de développement ont été entrepris pour remplacer les plastiques conventionnels par des matériaux biodégradables à usage unique (**Reddy et al., 2008**).

### **I.1.9.4. Domaine cosmétique**

Le lactate d'éthyle, qui est un composé dérivé de l'acide lactique produit par les BL, est utilisé dans l'industrie cosmétique comme agent hydratant en raison de sa capacité à retenir l'eau. Il est également utilisé dans les formulations anti-acné pour ses propriétés efficaces de

traitement. (Wee et al., 2006).

#### **I.1.9.5. Domaine propiotique**

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont consommés en quantités appropriées, ont des effets bénéfiques sur la santé de l'hôte. Ils ne contiennent que des micro-organismes non pathogènes, parmi lesquels on trouve des bactéries lactiques telles que *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Lb. Acidophilus*, *Lb. Bulgaricus*, *Lb. Casei* et *streptococcus thermophilus* (*sc. Thermophilus*). *Lb. Bulgaricus* et *sc. Thermophilus* sont les premières souches bactériennes utilisées dans la fabrication du yaourt (Makhloufi, 2012).

La demande de produits fermentés lactiques augmente à mesure que les propriétés probiotiques des bactéries lactiques et leur impact bénéfique sur la santé et la flore intestinale sont mieux connus et appréciés (Gorbach, 1996).

Les souches lactiques sont employées pour traiter diverses conditions telles que les diarrhées, les allergies alimentaires. Elles ont également été associées à la prévention des gastro-entérites nosocomiales chez les nourrissons, des propriétés anticancérogènes, anticholestérolémiantes, ainsi qu'à la lutte contre *clostridium difficile* et *helicobacter pylori*, et à la prévention des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (Belarbi, 2011).

Chez l'homme, les probiotiques peuvent interagir avec le tissu lymphoïde associé à l'intestin (galt) et moduler la réponse immunitaire aux blessures et aux organismes pathogènes (Mattia pia arena et al., 2018).

Les probiotiques jouent un rôle actif dans l'optimisation de la réponse immunitaire humaine contre les dangereux ennemis viraux et fongiques et sont des agents antibactériens et antioxydants (Mattia pia arena et al., 2018 ; Al-hazmi et al., 2023).

## **I.2. Résistance bactérienne aux antibiotiques**

### **I.2.1. Antibiotiques**

#### **I.2.1.1. Définition des antibiotiques**

Les antibiotiques (du grec *anti* : contre et *bios* : la vie) sont des substances chimiques produits par des micro-organismes ou par synthèse chimique. Ils sont capables d'inhiber la croissance des micro-organismes pathogènes *in vivo* (effet bactériostatique), comme les sulfamides et les tétracyclines ou de provoquer leur destruction (effet bactéricide), comme les  $\beta$ -lactamines et les aminosides (**Hallouët, 2022**).

Les antibiotiques sont donc des médicaments qui permettent de lutter efficacement contre des infections bactériennes. En médecine vétérinaire, ils sont par exemple utilisés en cas de mammite chez la vache ou encore pour certaines infections respiratoires ou digestives chez les veaux. Chez l'homme comme chez l'animal, les antibiotiques n'ont en revanche aucun effet sur les virus (**Chardon et Brugere, 2014**). Les ATB sont caractérisés par (**Yala, 2001**) :

- Activité antibactérienne (spectre d'activité) ;
- Toxicité sélective (mode d'action) ;
- Activité en milieu organique (pharmacocinétique) ;
- Bonne absorption et diffusion dans l'organisme.

#### **I.2.1.2. Historique**

Paul Gerhard Domagk découvre l'activité antibactérienne des sulfamides synthétiques dans les années 1930. Il a été un événement important dans l'histoire des ATB (**Hamdani et al., 2021**). Ces produits sont donc les premiers ATB de synthèse à être utilisés en clinique depuis 1936. Cependant, la véritable naissance de l'âge des ATB a été marquée par la découverte de Alexander Fleming qui acquiert la pénicilline, un ATB naturel, en 1929 via des moisissures du genre *penicillium*. Cependant, Fleming n'a pas été en mesure de générer des quantités considérables n'ont pas non plus élucidé la structure de ce composé, il faudra donc attendre jusqu'à ce que 1945 pour mettre cette  $\beta$ -lactamine à la disposition du grand public (**Van Bambeke et Tulkens, 2008 ; Hamdani et al., 2021**).

Cet événement a ouvert la voie à l'identification de plusieurs autres classes ATB d'origine naturelle, dont les phénols, les tétracyclines, les aminoglycosides, les macrolides, la streptomycine, les céphalosporines, et enfin les carbapénèmes à la fin des années 1970. Dans

les années 1980, une autre substance découverte de l'ATB naturel daptomycine, produit par *streptomyces roseospora*, avec une activité spécifique contre les bactéries gram positif. Il est en depuis les années 2000 (Moher K.I, 2016).

La période de 1940 à 2005 présente la chronologie depuis la découverte jusqu'à la mise sur le marché de nouveaux ATB et elle est présentée dans la (Figure 9) (Bedrane et al., 2020).

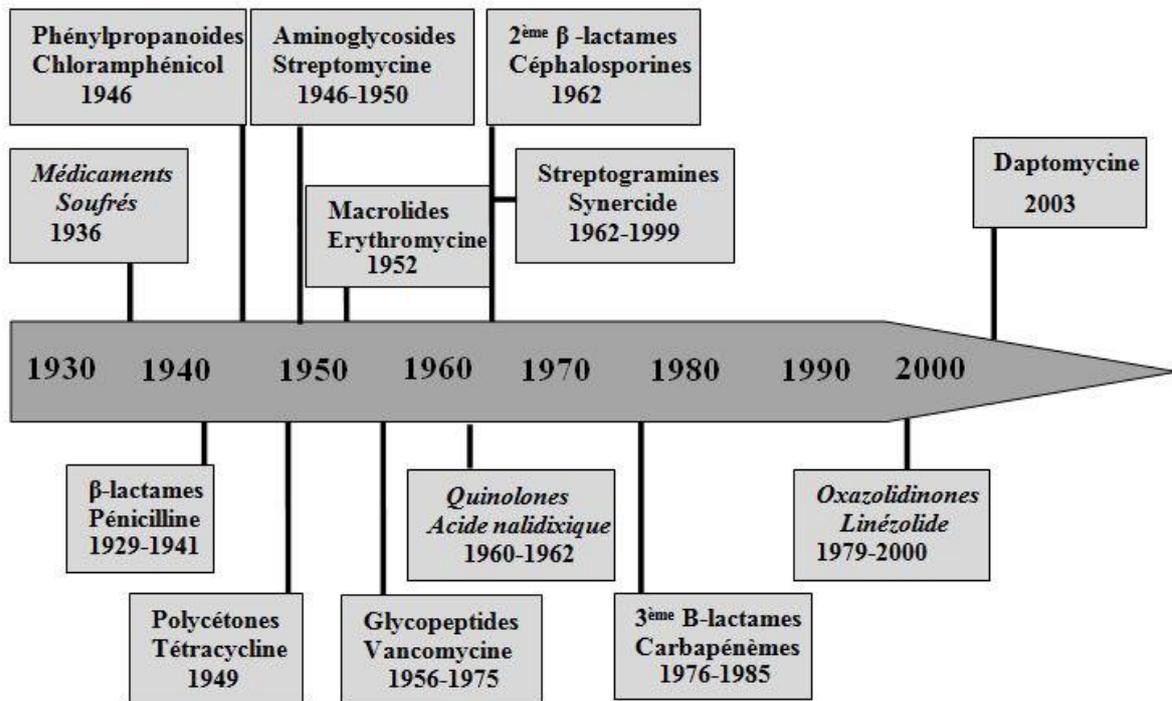


Figure 9 : Chronologie de la découverte des différentes classes d'antibiotiques et leur introduction en clinique (Singh et Barrett, 2006).

### I.2.1.3. Types des antibiotiques

Il existe des ATB d'origines naturelle ou synthétique (Mehdi, 2008).

#### I.2.1.3.1. Antibiotiques naturels

Parmi les 10 000 ATB d'origine naturelle recensés dans le monde, 20 % proviennent de champignons (*Penicillium*, *Cephalosporium*, *Aspergillus*), 70 % proviennent d'actinomycètes microfilaments dont le genre *Streptomyces* est un producteur majeur d'ATB : (tétracyclines, aminoglycosides) et 10 % proviennent des bactéries (non actinomycètes), en particulier des genres *Bacillus* et *Pseudomonas* (Mehdi, 2008).

Ils sont fabriqués par fermentation : après avoir sélectionné des souches bactériennes capables de produire de fortes quantités d'ATB, celles-ci sont mises en culture dans de grands fermenteurs avec des précurseurs chimiques particuliers pour orienter la fabrication naturelle

d'un ATB précis. Ex : l'ail, certains champignons, l'extrait de pépins de pamplemousse, certaines huiles essentielles et certaines plantes (comme le thym) (**Mehdi, 2008**).

#### **I.2.1.3.2. Antibiotiques synthétiques**

Les ATB synthétiques peuvent être obtenus de deux manières soit en modifiant artificiellement des dérivés chimiques, soit en synthétisant des substances qui étaient initialement extraites de micro-organismes. Parmi les exemples d'ATB synthétiques, on compte les sulfamides, le métronidazole, l'isoniazide, l'acide nalidixique, les fluoroquinolones et les pénèmes. Il existe également des ATB semi-synthétiques, qui sont créés en laboratoire par modification chimique de substances produites naturellement par des micro-organismes (**Madigan et Martinko, 2007**).

#### **I.2.1.4. Définition de la CMI et CMB**

L'activité antibactérienne est caractérisée in vitro par (**Calop et al., 2008**)

##### **I.2.1.4.1. Concentration minimale inhibitrice**

La concentration minimale inhibitrice (CMI) d'un ATB représente la plus faible concentration nécessaire pour empêcher toute croissance visible des bactéries d'un inoculum de taille prédéfinie (10<sup>4</sup> à 10<sup>5</sup> bactéries), dans un milieu de culture spécifique et dans des conditions standardisées telles qu'une incubation de 18 à 24 heures, à pression atmosphérique et à une température de 35 à 37°C pour les bactéries aérobies et aéro-anaérobies conformément aux normes de l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) (**Andrews, 2001**).

##### **I.2.1.4.2. Concentration minimale bactéricide**

La concentration minimale bactéricide (CMB) d'un ATB désigne la concentration la plus basse capable d'éliminer 99,99 % des bactéries d'un inoculum préalablement défini, dans un milieu de croissance spécifique et selon des conditions de culture standardisées (incubation de 18 à 20 heures, à pression atmosphérique, et à une température comprise entre 35 et 37 °C pour les bactéries aérobies et aéro-anaérobies) (**Andrews, 2001**). Selon le Rapport CMB/CMI On peut déterminer : un antibiotique bactéricide si la  $CMB/CMI \leq 2$ , ou un antibiotique bactériostatique, si le rapport CMB/CMI est de 4 à 16 (**Demoré et al., 2018**). La connaissance de l'effet bactéricide ou bactériostatique d'un ATB est essentielle en antibiothérapie : la prescription d'un ATB bactéricide ou bactériostatique sera fonction de la gravité de l'infection et de l'état du malade. Elle permet aussi de faire une association judicieuse d'ATB (**Petit, 2012**).

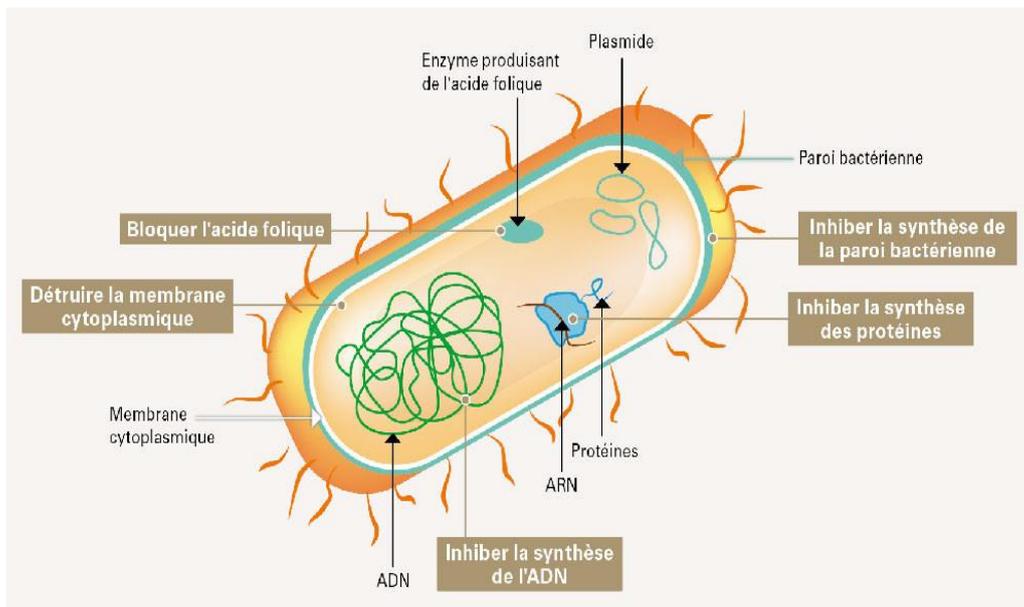
Un germe est considéré comme « sensible » à un ATB si la CMI est inférieure aux concentrations de l'ATB obtenues dans l'organisme avec les posologies usuelles. Si la CMI est supérieure à ces concentrations, le germe est dit « résistant ». Si elle est voisine de ces concentrations, la souche est dite « Intermédiaire » (**Koné, 2007**).

**Tableau 5 :** Antibiotiques bactériostatiques et bactéricides (**Joffine et Leyral, 2001**)

Bactéricides	Bactériostatiques
B-lactamines (sur bactéries en croissance)	Phénicolés
Vancomycine	Tétracycline
Polypeptides	Macrolides et lincosamides
Aminosides	Acides fusidique
Streptogramines	Sulfamides
Quinolones	Rifampicine (plus ou moins bactéricide)
Nitro-imidazoles	Synergistines
Polymyocines	Fosfomycine

#### **I.2.1.5. Modes d'action des antibiotiques**

Les ATB agissent en général de façon très spécifique sur certaines structures de la cellule bactérienne (**Figure 10**), leur mode d'action varie d'une classe à une autre (**Smaoui, 2010**).



**Figure 10** : Modes d'action des antibiotiques (Julie et Géraldine, 2022).

#### I.2.1.5.1. Inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane

De nombreux ATB entravent la création du peptidoglycane, un élément crucial de la paroi des bactéries Gram+ et Gram-. la synthèse de cette paroi se déroule en trois étapes successives : La première consiste à former les unités de base, l'UDP-n-acétyl-glucosamine et l'UDP-n-acéthylmuramylpentapeptide à l'intérieur de la bactérie. Ensuite, ces précurseurs passent à travers la membrane cytoplasmique et se combinent pour former un disaccharide-pentapeptide. Enfin, ce disaccharide-pentapeptide s'intègre au peptidoglycane existant avec l'aide de deux enzymes essentielles : Une transglycosylase qui assemble les chaînes polysaccharidiques et une transpeptidase qui les relie entre elles. Les ATB tels que les  $\beta$ -lactamines, la cyclosérine et la fosfomycine peuvent perturber chacune de ces étapes, par exemple, les inhibent la  $\beta$ -lactamines dernière étape de la synthèse du peptidoglycane (Smaoui, 2010).

Bacitracine, pénicilline, et céphalosporines sont des ATB qui agissent sur les bactéries en croissance en inhibant la dernière étape de la biosynthèse du peptidoglycane, un composant essentiel de la paroi bactérienne. Cette paroi est responsable de la forme et de la rigidité de la bactérie, ainsi que de sa capacité à résister à la pression osmotique intracellulaire (Zeba, 2005). Par conséquent, la pénicilline empêche la synthèse du peptidoglycane, ce qui affaiblit considérablement la paroi cellulaire et conduit finalement à la lyse de la cellule. La pénicilline est efficace uniquement sur les cellules en croissance active (Emmanuel, 2003).

### I.2.1.5.2. Antibiotiques agissant sur la membrane cellulaire

La membrane plasmique agit comme une barrière contre les changements osmotiques et est essentielle pour le bon fonctionnement cellulaire. De plus, elle abrite des enzymes impliquées dans les processus respiratoires et le transport actif, tels que les perméases. Sa composition comprend une double couche de phospholipides (Shacoori, 2018). Certains médicaments antibactériens se lient à ces micro-organismes, provoquant un changement dans la perméabilité de leur membrane. Ils agissent de manière similaire aux agents tensioactifs chargés positivement. En conséquence, les composants cellulaires s'échappent du cytoplasme bactérien, entraînant la mort de la cellule. Parmi ces médicaments, on trouve les polymyxines et les lipopeptides (Senhadji, 2019).

Par exemple, les polymyxines se lient à la membrane cytoplasmique. Leurs parties hydrophobes s'introduisent à l'intérieur et fusionnent avec la couche lipidique de la membrane, tandis que l'autre extrémité hydrophile reste dirigée vers l'extérieur (voir Figure 11), ce qui entraîne une perturbation de la structure membranaire. De plus, les polymyxines possèdent une charge électropositive, contrairement à la membrane qui est négative, ce qui altère l'intégrité de la membrane, entraînant la fuite de substances intracellulaires et conduisant à la mort de la bactérie (Shacoori, 2018).

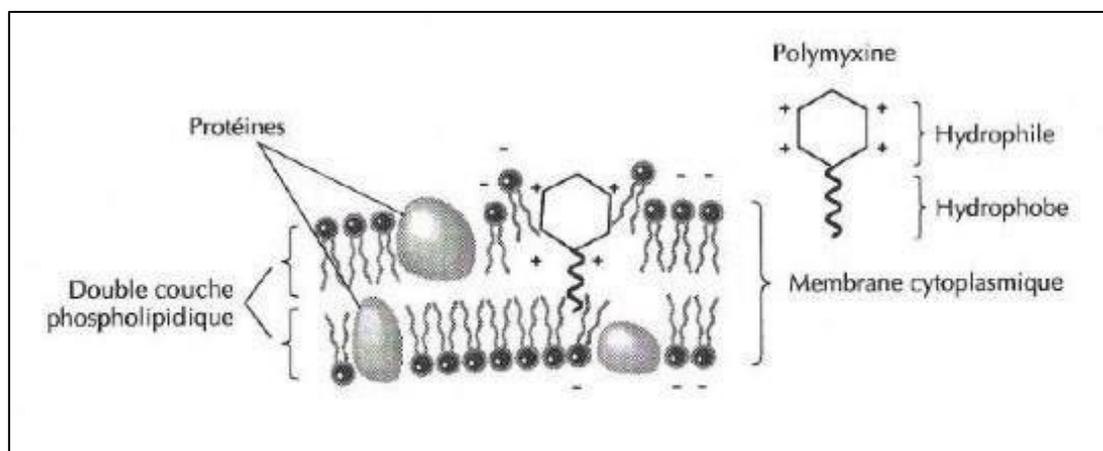


Figure 11 : Mode d'action des polymyxines (Shacoori, 2018).

### I.2.1.5.3. Inhibition de la synthèse des acides nucléiques

Les ATB peuvent également empêcher la réplication de l'ADN bactérien ou la transcription de l'ADN en ARN, selon divers mécanismes. Pour ce faire, ils doivent pénétrer dans la cellule et interrompre un aspect de la chaîne de réplication (Opatowski, 2020).

Les ATB qui inhibent la synthèse des acides nucléiques sont les fluoroquinolones et

rifampine (**Guinoiseau, 2010**). Les quinolones de première génération sont appelées acide nalidixique et tous les dérivés synthétisés par la suite sont appelés fluoroquinolones. Les quinolones inhibent l'ADN gyrase bactérien. Cette inhibition interfère avec la réplication et la réparation d'ADN, la transcription, la ségrégation des chromosomes bactériens lors de la division et d'autres processus cellulaires impliquant l'ADN. Les fluoroquinolones inhibent également la topoisomérase IV, une autre enzyme qui décode l'ADN lors de la réplication (**Prescott et al., 2003**).

#### **I.2.1.5.4. Inhibiteurs de la synthèse des protéines**

Divers types d'ATB, tels que les tétracyclines, les aminosides, les macrolides, les phénicolés et les lincosamides, bloquent la production des protéines au niveau des ribosomes en quatre phases : Activation, initiation, élongation et terminaison. Les ribosomes des bactéries se composent de deux sous-unités, 30s pour l'initiation et 50s pour l'élongation/terminaison. Certains ATB ciblent la sous-unité 30s, comme les tétracyclines et les aminosides. Par exemple, la streptomycine se lie à une protéine spécifique de la sous-unité 30s, bloquant ainsi l'initiation et provoquant des erreurs dans la lecture du code génétique, ce qui conduit à la formation de protéines anormales létales pour les bactéries. D'autres ATB, tels que les phénicolés, les macrolides et les lincosamides, se fixent spécifiquement à la sous-unité 50s, inhibant principalement la formation de liaisons peptidiques entre les acides aminés et interrompant ainsi l'élongation de la chaîne peptidique (**Shacoori, 2018**).

**Tableau 6 : Mécanismes d'action des principales familles d'antibiotiques (Savard, 2008)**

<b>Familles d'antibiotiques</b>	<b>Mécanismes d'action</b>
Pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes, daptomycine, monobatames, glycopeptides	Inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire
Tétracyclines, aminoglycosides, oxazolidonnes, streptogramines, kétolides, macrolides, lincosamides	Inhibition de la synthèse protéique
Fluoroquinolones	Inhibition de la synthèse de l'ADN
Sulfonamides, triméthoprime	Inhibition compétitive de la synthèse de l'acide folique (folates)
Rifampine	Inhibition de la synthèse de l'ARN

### **I.2.1.6. Critères de classification des antibiotiques**

Les ATB peuvent être classés selon plusieurs critères : L'origine, le mécanisme d'action, le spectre d'activité, la structure chimique (Yala et al., 2001).

#### **I.2.1.6.1. Selon l'origine**

Les ATB sont élaborés par un organisme vivant ou produits par synthèse (Yala et al., 2001).

#### **I.2.1.6.2. Selon le mode d'action**

Les différentes classes d'ATB agissent à différents niveaux chez la bactérie. Ils agissent notamment au niveau de la biosynthèse de la paroi bactérienne et des protéines, du métabolisme des acides nucléiques, et au niveau de la membrane cytoplasmique (Russell, 2002 ; Walsh, 2003).

#### **I.2.1.6.3. Selon le spectre d'activité**

Les ATB peuvent être classés selon leur spectre d'activité en deux classes ; les ATB à spectre étroit qui sont actifs uniquement sur certaines bactéries à gram positif ou négatif. Tandis que, les ATB à large spectre touchent un plus large éventail de bactéries (la majorité des bactéries à Gram positif et négatif) (Brink et al., 2014).

#### **I.2.1.6.4. Selon la structure chimique**

Les ATB sont classés en plusieurs familles sur la base de leur structure chimique dont les plus importantes dans le domaine clinique sont : La famille des  $\beta$ - lactamines, les aminosides, les quinolones, les polypeptides et les phénicoles (Aminov, 2017).

### **I.2.1.7. Principales familles d'antibiotiques**

#### **I.2.1.7.1. $\beta$ -lactamines**

Les  $\beta$ -lactamines, également connues sous le nom d'ATB à noyau  $\beta$ -lactame, sont largement utilisées en médecine en raison de leurs caractéristiques : Elles sont bactéricides, présentent une faible toxicité avec peu d'effets secondaires, ont un large spectre d'action, de bonnes propriétés pharmacocinétiques et sont relativement économiques pour certaines classes. Cette famille comporte les classes suivantes (Decousser et al., 2017) :

##### **I.2.1.7.1.1. Pénicillines**

Il s'agit d'un ensemble de composés moléculaires qui partagent le même noyau péname. Ce noyau est caractérisé par un pentacycle saturé (cycle thiazolidine) associé au noyau  $\beta$ -

lactame. Plusieurs sous-classes ont été définies en fonction de la nature de la chaîne latérale, parmi lesquelles les aminopénicillines (ampicilline, amoxicilline), les carboxypénicillines (ticarcilline), les uréidopénicillines (pipéracilline) et les amidinopénicillines (pivmécillinam) sont les plus couramment utilisées (**Ruppé, 2010**).

#### **I.2.1.7.1.2. Céphalosporines**

En fonction de leur spectre d'action, et particulièrement de leur réaction aux céphalosporinases, les céphalosporines sont généralement classées en quatre générations (**Bibbal, 2008 ; Buxeraud et Faure, 2021**).

- ✓ **Céphalosporines de la 1ère génération (C1G)** : (céfalotine, céfazoline, céfapirine).
- ✓ **Céphalosporines de la 2ème génération (C2G)** : (céfuroxime, céfamandole, céfoxitine).
- ✓ **Céphalosporines de la 3ème génération (C3G)** : (céfotaxime, ceftazidime, ceftriaxone).
- ✓ **Céphalosporines de la 4ème génération (C4G)** : (cefpirome, céfépime).

#### **I.2.1.7.1.3. Monobactames**

Ce sont des ATB bactéricides de la classe de l'aztréonam est  $\beta$ -lactamines. Le seul médicament de cette catégorie utilisé en pratique clinique, caractérisé par un spectre d'action restreint (**Soroka, 2016**).

#### **I.2.1.7.1.4. Carbapénèmes (pénèmes)**

Les carbapénèmes restent les  $\beta$ -lactamines avec le spectre d'action le plus large. Ils sont utilisés pour traiter un large éventail d'infections causées par des entérobactéries, *pseudomonas aeruginosa* et *acinetobacter baumannii* (**Touati et Mairi, 2020**). Ces ATB dérivent de la thiénamycine, isolée pour la première fois en 1979 à partir d'actinomycètes. Contrairement aux pénicillines, les carbapénèmes ont une double liaison dans leur cycle de base et ne contiennent pas d'atomes de soufre (**Nordmann, 2010**).

#### **I.2.1.7.1.5. Inhibiteurs de $\beta$ -lactamases (oxapénames)**

Les inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases présentent une activité antibactérienne intrinsèque limitée malgré leur similitude avec le cycle  $\beta$ -lactame des  $\beta$ -lactamines. Cependant, ils agissent en tant qu'inhibiteurs contre diverses  $\beta$ -lactamases sécrétées par la bactérie (**Nordmann et al., 2012**).

Le premier inhibiteur de  $\beta$ -lactamase découvert était l'acide clavulanique (en 1972), suivi du sulbactam (en 1978) et du tazobactam (en 1984). De nouveaux groupes d'inhibiteurs

ont émergé ces dernières années, certains ayant été approuvés par la FDA pour étendre l'activité antimicrobienne des  $\beta$ -lactamines. Parmi ces nouveaux groupes, on trouve les diazobicyclooctanes (DBO), dont l'avibactam et le relebactam ont été approuvés par la fda, ainsi que les dérivés de l'acide boronique, dont le vaborbactam est actuellement le seul inhibiteur approuvé (Vázquez-Ucha et al., 2020).

#### **I.2.1.7.2. Aminosides**

Les aminosides, des ATB naturels largement utilisés pour leur effet bactéricide, sont souvent combinés avec d'autres ATB tels que les  $\beta$ -lactamines et les quinolones en raison de leur efficacité. Trois aminoglycosides, à savoir la gentamicine, la tobramycine et l'amikacine, sont couramment utilisés de manière systémique pour leur activité contre les bactéries à gram négatif telles que *Escherichia coli*, *Klebsiella* et *Pseudomonas*. Ces aminoglycosides ciblent les ribosomes bactériens en se liant à la sous-unité 30s, ce qui perturbe la traduction des protéines en empêchant une correspondance adéquate entre les codons de l'ARNm et ceux des protéines (Hauser, 2013 ; Walsh et Wencewicz, 2016).

#### **I.2.1.7.3. Glycopeptides**

Les glycopeptides sont des médicaments antibactériens utilisés pour traiter les infections causées par des bactéries Gram+ résistantes, telles que *staphylococcus aureus*, *enterococcus spp* et *clostridium difficile*. Ils sont souvent considérés comme une option de traitement de dernier recours contre les souches de *staphylococcus aureus* résistantes à la méthicilline (SARM). Ces composés, des heptapeptides, sont produits par des actinomycètes. La vancomycine, qui a été introduite en clinique en 1958, et la teicoplanine, en 1988, sont les représentants de la première génération de ces médicaments (Binda et al., 2014).

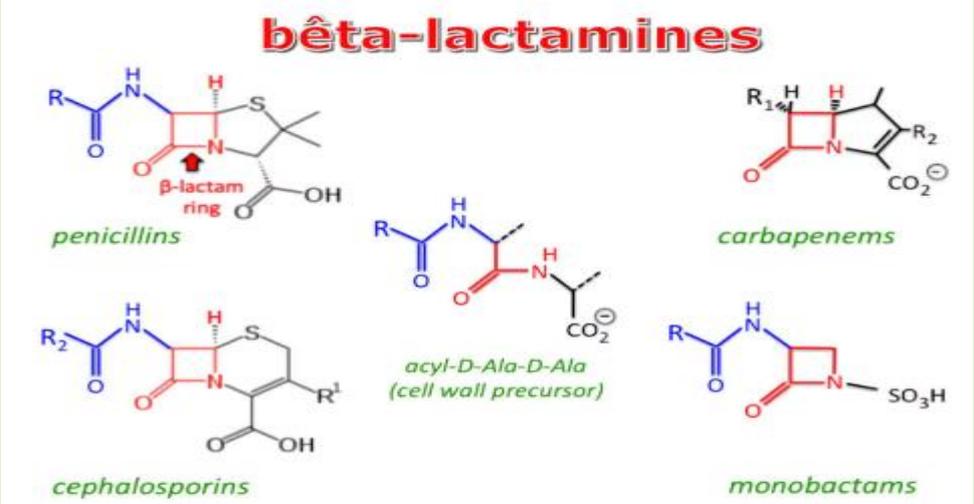
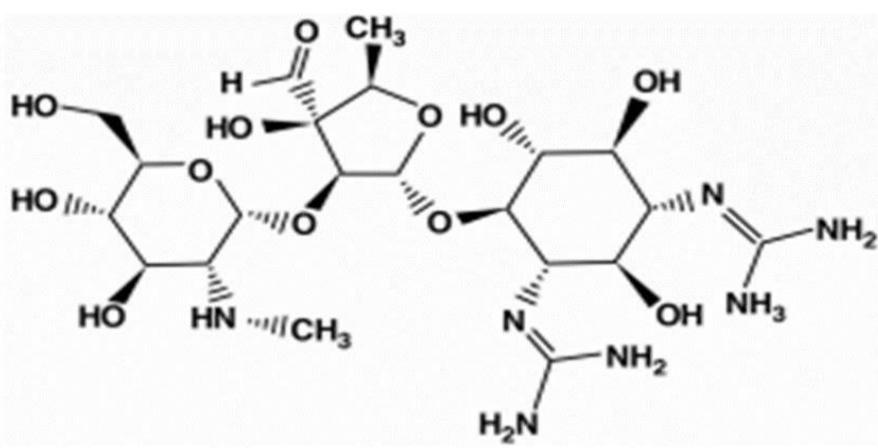
#### **I.2.1.7.4. Quinolones**

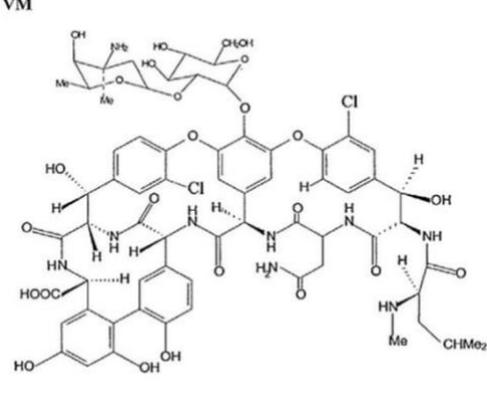
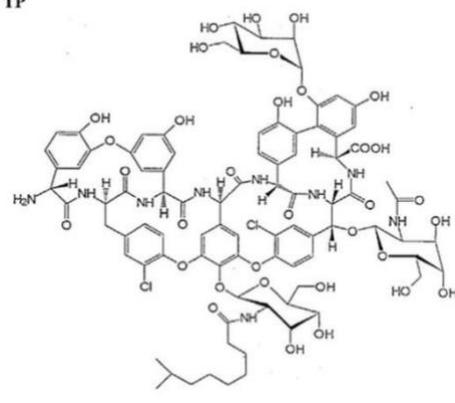
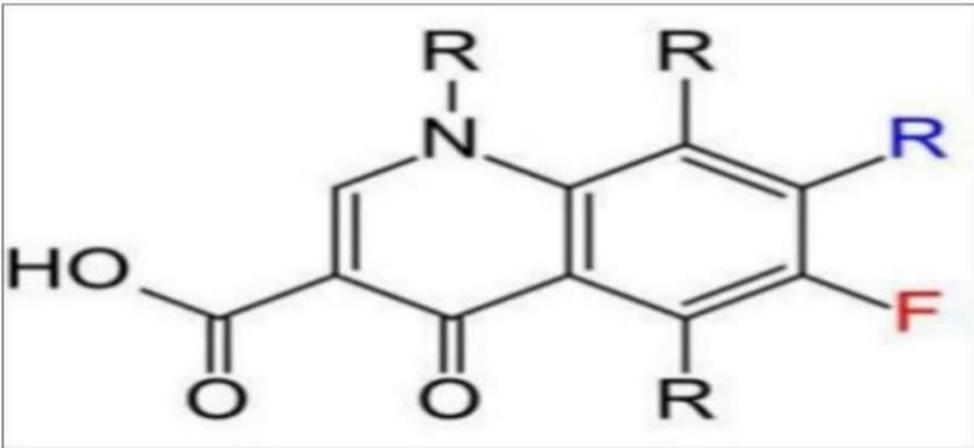
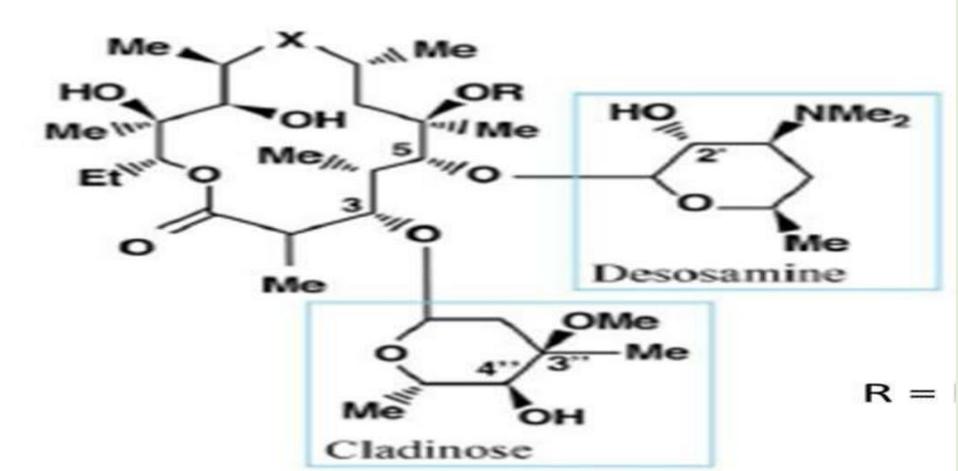
Les quinolones sont des médicaments ATB synthétiques classés en différentes catégories : Les quinolones de 1ère génération, principalement utilisées pour les infections urinaires, et les fluoroquinolones (ou quinolones de 2ème génération), qui ont un spectre antibactérien plus large et des caractéristiques pharmacocinétiques adaptées à de nombreuses infections systémiques (Ellatifi, 2011). Les fluoroquinolones antipneumococciques sont une sous-catégorie spécifique des fluoroquinolones. Ces médicaments dérivent des quinolones et contiennent toutes un atome de fluor (Cazes, 2017).

I.2.1.7.5. Macrolides

Les macrolides sont des médicaments antibactériens efficaces contre certaines bactéries à Gram positif. Leur utilisation est recommandée pour traiter les infections du nez, de la gorge et des oreilles (en particulier lorsqu'il n'est pas possible d'utiliser des pénicillines), ainsi que les infections des bronches, des poumons, de la peau, des organes génitaux et de la bouche (Vidal, 2020). Les macrolides possèdent un noyau lactone central qui est à la base de leur classification, selon le nombre d'atomes de carbone et sont des molécules lipophiles (Yala et al., 2001). L'érythromycine, est le macrolide le plus fréquemment employé, est synthétisée par *streptomyces erythraeus* (Ouissat et Bakini, 2009).

Tableau 7 : La structure chimique des familles d'antibiotique (Fares et Djeddai, 2018 ; Kwiatkowska et al., 2013 ; Sayet et al., 2014 ; Aldred et al., 2014).

Familles d'antibiotiques	Structure chimique
β-lactamines	<p style="text-align: center;"><b>bêta-lactamines</b></p>  <p>The image displays five chemical structures of beta-lactam antibiotics. At the top center, the title 'bêta-lactamines' is written in red. Below it, five structures are shown:          <ul style="list-style-type: none"> <li><b>penicillins</b>: A four-membered beta-lactam ring fused to a five-membered thiazolidine ring, with a side chain on the nitrogen and a methyl group on the thiazolidine ring.</li> <li><b>carbapenems</b>: A four-membered beta-lactam ring fused to a five-membered imidazolidine ring, with a side chain on the nitrogen and a methyl group on the imidazolidine ring.</li> <li><b>cephalosporins</b>: A four-membered beta-lactam ring fused to a six-membered dihydrothiazine ring, with a side chain on the nitrogen and a methyl group on the dihydrothiazine ring.</li> <li><b>acyl-D-Ala-D-Ala (cell wall precursor)</b>: A linear structure consisting of two amino acid residues, D-alanine and D-alanine, linked by a peptide bond.</li> <li><b>monobactams</b>: A four-membered beta-lactam ring with a side chain on the nitrogen and a sulfonamide group (-SO<sub>2</sub>H) attached to the ring.</li> </ul> </p>
Aminosides	 <p>The image shows the chemical structure of an aminoglycoside antibiotic, which is a complex molecule consisting of three linked rings: a 2-deoxystreptamine ring, a 2-deoxyadenosine ring, and a 2-deoxystreptamine ring. The structure is highly polar due to the presence of multiple hydroxyl groups and amino groups.</p>

<p><b>Glycopeptides</b></p>	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>VM</p>  </div> <div style="text-align: center;"> <p>TP</p>  </div> </div>
<p><b>Quinolones</b></p>	
<p><b>Macrolides</b></p>	 <p style="text-align: right;">R =</p>

### I.2.1.8. Association des antibiotiques

Il y'a quatre possibilité d'interaction (**Gourvalin et Leclerco, 2011**) :

- ✓ **Indifférence** : L'activité de l'un des ATB n'est pas affectée par la présence de l'autre.

- ✓ **Addition** : L'effet de l'association est égal à la somme des effets de chaque ATB étudié isolément à la même concentration que dans l'association.
- ✓ **Synergie** : L'effet est significativement supérieur à la somme des effets de chaque ATB étudié isolément à la même concentration.
- ✓ **Antagonisme** : L'association diminue l'activité de l'un ou l'autre des ATB, son activité est inférieure à la somme des effets de chaque ATB pris indépendamment.

#### **I.2.1.9. Usage d'antibiotique**

Depuis leur découverte, l'usage des ATB n'a cessé de croître et de se diversifier. Il traduit le rôle précieux de ces substances dans la lutte contre les bactéries pathogènes ; afin de réduire les effets des maladies dont elles sont responsables (**Barak, 2012**).

##### **I.2.1.9.1. Utilisation des antibiotiques en élevage**

Il existe 4 grandes modalités d'utilisation des ATB :

###### **I.2.1.9.1.1. Effet thérapeutique curatif des animaux**

Les ATB sont tout d'abord utilisés à titre thérapeutique curatif. L'objectif majeur est d'obtenir la guérison des animaux cliniquement malades et d'éviter la mortalité. Le traitement aussi pour l'effet de réduire la souffrance et de restaurer la production (lait, viande). Il réduit l'excrétion bactérienne, permettant dans certains cas d'obtenir une guérison bactériologique et lors d'infection zoonotique, il peut éviter la contamination humaine (**Mckellar, 2001**).

###### **I.2.1.9.1.2. Utilisation en métaphylaxie**

Une procédure à suivre lorsqu'une infection de groupe hautement contagieuse a été auto-déclarée (dans une culture) et qu'une grande proportion d'animaux malades a des éléments identiques suffisants pour incriminer la bactérie (l'ensemble du groupe est traité). Combien de fois les personnes qui ont été infectées mais sans symptômes de signes cliniques. Sont traitées en même temps que celles qui sont déjà malades, car il est également probable qu'elles développeront des symptômes dus au contact avec des animaux malades (**Millemann, 2002 ; Stoltz, 2008**).

###### **I.2.1.9.1.3. Utilisation en antibioprévention**

Elle repose sur l'utilisation d'ATB pour prescrire un traitement aux personnes avant qu'une infection ne se produise, comme en cas d'exposition à un risque élevé d'infection. Cela

inclut des mesures telles que la vaccination, le transport et le regroupement d'animaux, ou la chirurgie pour prévenir les infections bactériennes. Ainsi, la principale différence entre la métaphylaxie et la prévention est que lors d'un traitement préventif, aucun microbe n'est impliqué, mais seulement un facteur de risque (**Maillard, 2002**).

#### **I.2.1.9.1.4. Utilisation en tant qu'additifs alimentaires**

L'utilisation d'agents antimicrobiens pour promouvoir la croissance des animaux qui fournissent des denrées alimentaires est une pratique d'une importance majeure (**Schwarz et al., 2001**). L'administration d'un ATB peut modifier la composition de la flore intestinale, ce qui entraîne une amélioration de la digestion chez les animaux et une augmentation de leur taux de croissance (**Djemli et Fadel, 2021**).

#### **I.2.1.9.2. Principaux antibiotiques utilisés en vétérinaire en Algérie**

##### **I.2.1.9.2.1. Antibiotiques utilisés à titre curatif**

La nomenclature algérienne est établie en 2004, les molécules suivantes sont les plus utilisées sur le terrain (**Tableau 8**).

**Tableau 8 : Liste de quelques ATB utilisés en Algérie (Kechih-Bounar, 2011)**

Antibiotique	Espèce Animal	Observations particulières
<b>1. B- lactamine</b>		
Ampicilline	Aviaire, bovine, caprine, équine, ovins, piscicole.	Ces antibiotiques sont utilisés pour traiter le cas de septicémie, d'infection respiratoire et urinaire chez nombreux animaux et sont utilisés pour le traitement des infections mammaires.
- Pénicilline	Aviaire, bovine, caprine, équine, ovins, cunicole, cameline.	
Céftiofur	Bovine, caprine, équine, ovins, aviaire, cunicole.	
<b>2. Aminoside</b>		
Aminocyclitoles		
Spectinomycine	Aviaire, bovine, caprine, équine, ovins, cunicole, piscicole.	
Aminoglycosides		
Spectinomycine	Apicole, aviaire, bovine, caprine, équine, ovins, cunicole et piscicole.	Les aminoglycosides sont utilisés dans le traitement des septicémies, des affections digestives, respiratoires et urinaires.
Streptomycine	Apicole, aviaire, bovine, caprine, équine, ovins, cunicole.	
Néomycine	Apicole, aviaire, bovine, caprine, équine, ovins, cunicole.	
<b>3. Cycline</b>		
Doxycycline	Aviaire, bovine, caprine, cameline, équine, ovins, cunicole et piscicole.	Antibiotiques très utilisées dans le traitement de nombreuses maladies bactériennes chez beaucoup d'espèces animales.
Tétracycline	Apicole, aviaire, bovine, cameline, caprine, équine, ovins, cunicole et piscicole	
<b>4. Sulfamides et associés</b>		
4.1. Sulfonamides		
Sulfadimérazine	Aviaire, bovine, caprine, équine, ovins, cunicole.	Les Sulfamides seuls ou en combinaison avec les Diaminopyrimidines sont très utilisés pour le traitement de beaucoup de pathologie et chez de nombreuses espèces animales.
4.2. Sulfonamide + Diaminopyrimidine		
Triméthoprime+ Sulfamide	Aviaire, bovine, caprine, équine, ovins, cunicole et piscicole.	
<b>5. Quinolones</b>		
5.1 Quinolones de 1ere génération		
Acide oxolinique	Aviaire, bovine, cunicole et piscicole	Les Quinolones de 1ere et 2ème génération sont utilisées dans le cas des colibacilloses et de septicémie. Les fluoroquinolones sont très utilisées dans le traitement des maladies respiratoires chronique chez la volaille.
5.2 Quinolones de 2eme génération (fluoroquinolones)		
Danoflaxacine	Aviaire, bovine, cunicole et piscicole	
<b>6. macrolides</b>		
Erythromycine	Aviaire, bovine, Apicole, équine, ovins, cunicole et piscicole.	Antibiotique utilisés pour traiter les infections à mycoplasmes chez la volaille, les maladies digestives hémorragiques et les infections chez les bovins.
Spiramycine	Aviaire, bovine, caprine, équine, ovins, cunicole et piscicole.	

#### **I.2.1.9.2.2. Antibiotiques utilisés comme facteurs de croissance**

Tous les ATB utilisés comme facteurs de croissance ne sont plus incorporés dans l'alimentation animale car ils sont interdits depuis avril 2007. Seules les spécialités relatives aux coccidiostatiques bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché algérien, sont autorisées à être utilisés comme additifs. Les substances médicamenteuses appartenant au groupe des coccidiostatiques, senduramycine autorisées à être incorporées dans l'alimentation animale sont les suivantes : la salinomycine, le narasin, le monensin de sodium, la maduramycine, la robenidine, l'association du narasin et de nicarbazine (**Rehal, 2008**).

#### **I.2.1.9.3. Utilisation des antibiotiques en santé humaine**

Les antibiotiques sont les "Balles magiques" Pour lutter contre les bactéries et sont considérés comme la découverte médicale la plus remarquable du 20e siècle. L'introduction des antibiotiques a changé le paradigme thérapeutique et continue de sauver des millions de vies des infections bactériennes. Les antibiotiques ont été une véritable bénédiction pour l'humanité ; ils n'ont pas seulement un usage médical, mais sont également exploités à diverses fins, y compris l'élevage et la production animale, en tant que mesures préventives dans de nombreux pays non développés et en développement depuis des décennies (**Abdus Salam.et al., 2023**).

Les antibiotiques sont des médicaments utilisés pour lutter contre les maladies infectieuses chez les humains et les animaux. Ils sont dérivés à l'origine de substances naturelles produites comme systèmes de défense par les micro-organismes pour inhiber la croissance ou la multiplication (reproduction) d'autres micro-organismes. Ces micro-organismes ont ensuite été identifiés et cultivés naturellement ou synthétiquement pour créer les médicaments que nous connaissons aujourd'hui en médecine humaine et vétérinaire. La grande majorité des antibiotiques sont utilisés pour tuer ou inhiber la croissance des bactéries. Ils ne sont pas efficaces contre les infections virales (**Vicky et Jemima, 2014**).

Les antibiotiques sont aujourd'hui largement disponibles et leur utilisation a apporté des avantages significatifs en termes de lutte contre des infections autrefois banales et d'amélioration de la qualité de vie des patients de combattre des infections autrefois banales et de permettre des interventions chirurgicales de plus en plus complexes et invasives. Cependant, chaque fois qu'une dose d'antibiotique est administrée, elle donne aux bactéries présentes l'occasion de développer une résistance à toute bactérie présente la possibilité de développer une résistance au médicament (**Vicky et Jemima, 2014**).

## I.2.2. Résistance aux antibiotiques

### I.2.2.1. Définition de la résistance

Il existe plusieurs définitions de la résistance bactérienne aux ATB, qui reposent sur divers critères (génétiques, biochimiques, microbiologiques et cliniques). Les plus couramment utilisées sont basées sur des critères microbiologiques (résistance *in vitro*) et cliniques (résistance *in vivo*) (Muylaert et Mainil, 2012).

Selon la définition microbiologique, une souche est considérée comme résistante si elle se développe en présence d'une concentration d'ATB plus élevée que d'autres souches phylogénétiquement liées. Selon la définition clinique, une souche est qualifiée de résistante si elle survit à la thérapie ATB. En outre, en conditions *in vivo*, la résistance ou la sensibilité d'une souche à la thérapie antimicrobienne dépend de divers paramètres tels que la localisation de la bactérie, le dosage et le mode d'administration de l'ATB, et l'état du système immunitaire de l'individu traité (Muylaert et Mainil, 2012).

### I.2.2.2. Types de résistance aux antibiotiques

La résistance bactérienne à un ATB est d'origine génétique. Les gènes de résistance se trouvent soit dans le chromosome (résistance chromosomique), soit dans un élément mobile comme les plasmides, les éléments transposables ou les intégrons (résistance extra chromosomique). La résistance peut être soit naturelle, soit acquise (Bennett et al., 2019).

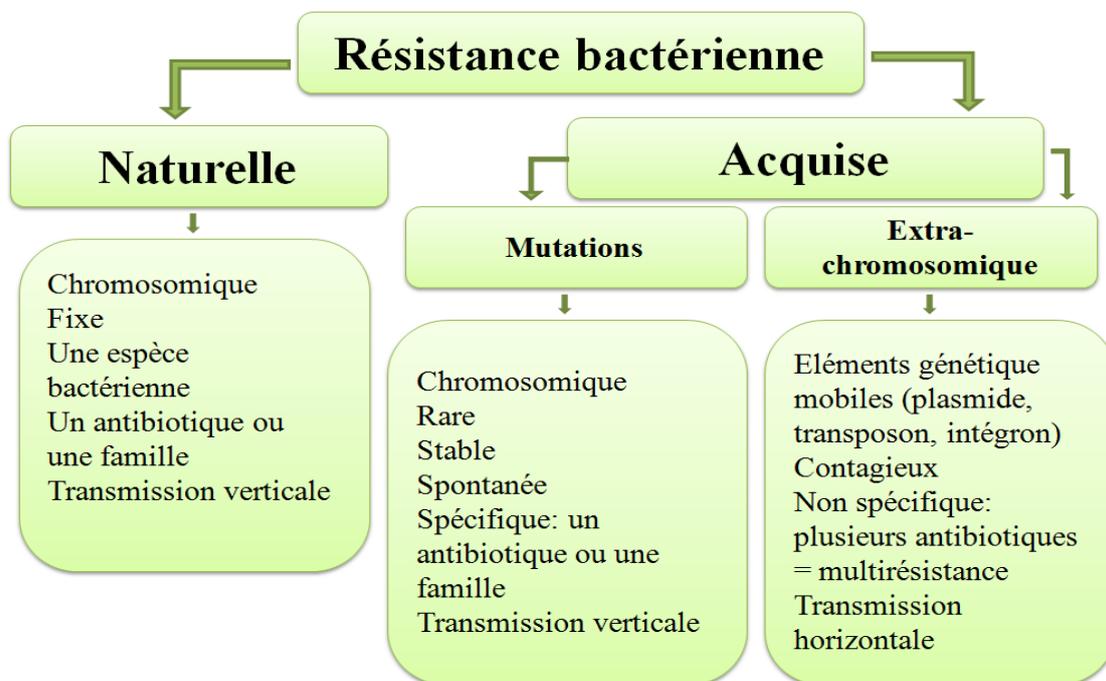


Figure 12 : Les deux types de la résistance bactérienne aux antibiotiques (Azmon, 2016).

### I.2.2.2.1. Résistance naturelle

Les gènes de résistance font partie du patrimoine génétique de la bactérie. La résistance naturelle est un caractère présent chez toutes les souches appartenant à la même espèce (Courvalin, 2016). Cette résistance peut être due à l'inaccessibilité de la cible ou encore son absence pour l'ATB. Par exemple, la résistance des *entérobactéries* et du *pseudomonas* aux macrolides ou des bactéries à Gram négatif à la vancomycine est naturelle. La résistance bactérienne naturelle est permanente et d'origine chromosomique (Andersson et al., 2020).

Le tableau suivant présente des exemples de la résistance naturelle chez certaines bactéries.

**Tableau 9** : Résistance naturelle chez les différentes espèces bactériennes (Reygaert, 2018)

Organismes	Résistance naturelle
<i>Bactéroides (anaérobies)</i>	aminoglycosides, de nombreux $\beta$ -lactames, quinolones
Tous les Gram positives	aztreonam
<i>Entérocoques</i>	aminoglycosides, céphalosporines, lincosamides
<i>Listeria monocytogenes</i>	céphalosporines
Tous les Gram négatives	glycopeptides, lipopeptides
<i>Escherichia coli</i>	macrolides
<i>Klebsiella spp.</i>	Ampicilline
<i>Serratia marcescens</i>	macrolides
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	sulfamides, ampicilline, céphalosporines de 1ère et 2ème génération, chloramphenicol, tétracycl
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	aminoglycosides, $\beta$ -lactames, carbapénèmes, quinolones
<i>Acinetobacter spp</i>	ampicilline, glycopeptides.

#### **I.2.2.2.2. Résistance acquise**

La résistance est acquise lorsqu'une ou plusieurs souches d'une espèce bactérienne intrinsèquement sensibles aux ATB deviennent résistantes à ceux-ci. Il s'agit essentiellement d'une mutation dans un gène bactérien qui lui permet d'éviter partiellement ou complètement les effets des ATB. Certains facteurs de résistance acquis peuvent également être transférés entre bactéries d'une même espèce (ou parfois d'espèces différentes) (**Buard, 2013**).

#### **I.2.2.2.3. Résistance croisée**

La résistance croisée est un phénomène où une bactérie qui a développé une résistance à un ATB d'une classe devient également résistante aux autres membres de cette même classe, même si elle n'a jamais été exposée à ces molécules. Cette capacité de résistance croisée permet aux  $\beta$ -lactamases à spectre étendu (BLSE) chez les bactéries à Gram négatif de présenter une résistance étendue aux  $\beta$ -lactamines et aux céphalosporines, ce qui pose un véritable défi en matière de santé humaine (**Julie, 2014**).

#### **I.2.2.2.4. Résistance Co-résistance**

Dans le phénomène de co-résistance, divers mécanismes de résistance coexistent au sein d'une même bactérie, parfois stabilisés par leur intégration dans le chromosome. Chaque mécanisme confère une résistance croisée à une classe spécifique d'ATB, conduisant finalement à un phénotype de résistance étendu chez la bactérie hôte. Cette organisation génétique favorise également la co-sélection, où la résistance à une classe d'ATB peut entraîner la sélection de la résistance à des classes d'ATB non apparentées. Ce phénomène est observable, par exemple, chez les pneumocoques (**Couvralin, 2008**).

#### **I.2.2.3. Mécanismes génétiques de la résistance bactérienne**

Une bactérie peut acquérir une résistance aux ATB par deux grands mécanismes génétiques. L'un a pour support le chromosome et définit une résistance chromosomique l'autre a pour support les plasmides ou les éléments transposables ou les intégrons et ils définissent une résistance extra-chromosomique (**Lozniewski et al., 2010**).

##### **I.2.2.3.1. Résistance chromosomiques**

La mutation chromosomique induit la résistance bactérienne en altérant la structure des cellules, ce qui peut conduire à une perméabilité réduite à certains ATB ou à une indifférence des cibles des ATB spécifiques (**Azmoun, 2016**). Ce type de résistance présente plusieurs caractéristiques remarquables :

- **La rareté :** Une mutation se produit en moyenne toutes les  $10^5$  à  $10^{10}$  divisions cellulaires, mais étant donné la taille des populations bactériennes dans un foyer infectieux, il est probable qu'une bactérie résistante à un ATB puisse émerger.
- **La spécificité :** La mutation habituellement concerne un seul trait, et la résistance se limite généralement à un ATB ou à une classe d'ATB ayant le même mécanisme d'action. Cependant, il existe des exceptions notables à cette règle, telles que chez *serratia marcescens* et *pseudomonas aeruginosa*, où une seule mutation peut conduire à une résistance simultanée aux  $\beta$ -lactamines et aux aminoglycosides.
- **L'indépendance :** La probabilité de deux mutations simultanées est égale au produit du taux de mutation et elle est donc très faible. Cette indépendance des mutations constitue un des meilleurs arguments pour justifier l'association des ATB.
- **La transmissibilité :** Une mutation résulte de la modification d'un gène, elle est permanente, sauf mutation reverse et elle a un caractère héréditaire (transmissible sur un mode vertical de la bactérie mère aux bactéries filles) (**Mehdi, 2008**).

#### **I.2.2.3.2. Résistance extra-chromosomique**

Ce type de résistance peut résulter de l'intégration d'ADN étranger via des plasmides, des bactériophages ou des transposons, ce qui entraîne un transfert horizontal de gènes de résistance. Ce processus implique des mécanismes tels que la conjugaison, la transduction et la transformation. Les plasmides et les transposons jouent un rôle clé dans la transmission de la résistance aux ATB, notamment en déterminant la présence de nombreuses lactamases. En effet, une  $\beta$ -lactamase spécifique à une bactérie peut se propager à d'autres espèces via le transfert relativement simple de matériel génétique entre différentes bactéries (**Mirabaud, 2003**).

Trois principaux mécanismes de transfert horizontal d'éléments génétiques sont connus entre bactéries donneuses et réceptrice d'une même espèce ou d'espèces de genres différents (**Cordaux et al., 2012**) :

##### **I.2.2.3.2.1. Conjugaison**

La conjugaison implique le transfert de matériel génétique entre des bactéries différenciées de manière "Sexuelle", nécessitant un contact étroit entre une bactérie donneuse (ou mâle) et une bactérie receveuse (ou femelle) (**Boulhbal, 2009**). Pendant ce processus, deux bactéries physiquement distinctes échangent des informations génétiques, souvent situées dans

des plasmides (Lina et al., 2010).

#### I.2.2.3.2. Transformation

C'est un processus où de l'adn est transféré d'une bactérie donneuse à une bactérie réceptrice compétente. Ce transfert partiel du chromosome, spécifique à certaines espèces bactériennes, conduit à l'acquisition par la bactérie réceptrice de nouveaux caractères génétiques stables et transmissibles (Boulhbal, 2009).

#### I.2.2.3.3. La transduction

La transduction implique le passage du matériel génétique (ADN) à travers des bactériophages ou des virus spécifiques à une espèce bactérienne donnée (lina et al., 2010). Ce transfert de gènes peut se produire de deux manières : La transduction généralisée et la transduction spécialisée (Michael et John, 2007).

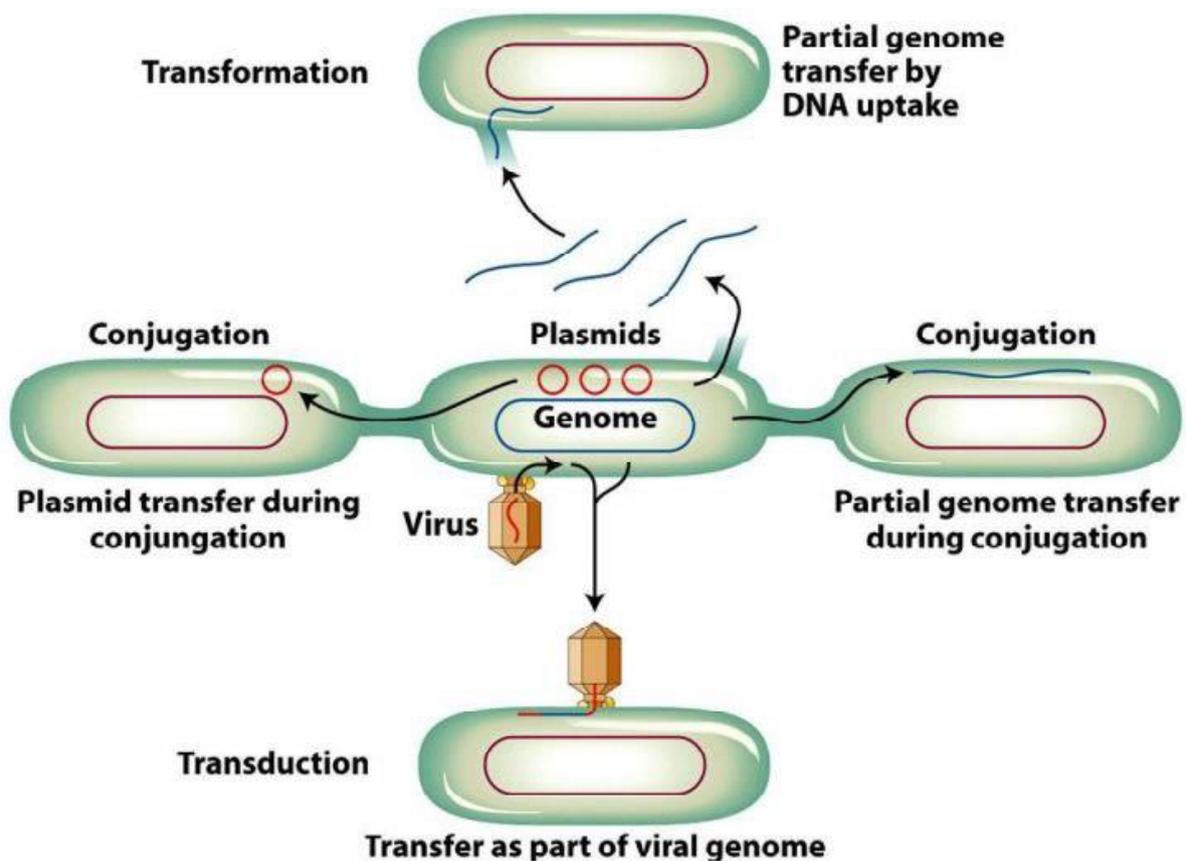
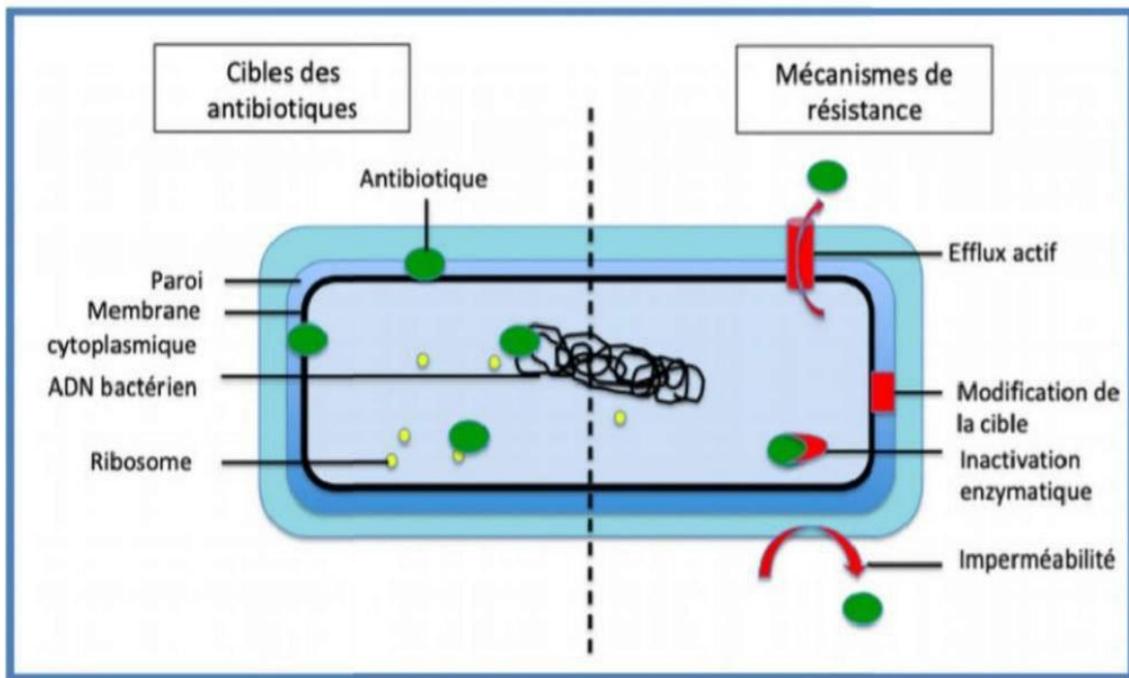


Figure 13 : Les trois mécanismes de transfert génétique (Carattoli, 2001).

#### I.2.2.4. Mécanismes de résistance biochimique

Un ATB agit du fait de son affinité pour une cible vitale pour la bactérie. Sa fixation spécifique inhibe le fonctionnement de cette cible qui est en général une enzyme ou une

structure clé impliquée dans la synthèse de la paroi, des acides nucléiques, des protéines ou de la membrane cytoplasmique (**Figure 14**) (**Turner et al., 2016**).



**Figure 14** : Mécanisme de résistance des bactéries contre les antibiotiques (**Cardot et al., 2019**).

#### I.2.2.4.1. Inactivation d'antibiotique

C'est le processus le plus fréquent chez les bactéries à Gram négatif. Cette capacité à résister est liée à la production d'enzymes qui soit détruisent l'ATB, soit ajoutent des radicaux libres, ce qui entrave ou diminue la liaison de l'ATB à sa cible (**Pons, 2022 ; Lanotte et Pasquier, 2022**).

- Production des enzymes inactivant les ATB : Certaines bactéries synthétisent des enzymes  $\beta$ -lactamases capables d'hydrolyser les  $\beta$ -lactamines.
- Production des enzymes qui modifient les antibiotiques : L'immobilisation enzymatique des résidus sur les aminoglycosides réduit leur affinité pour les cibles (**Pons, 2022 ; Lanotte et Pasquier, 2022**).

#### I.2.2.4.2. Modification de la cible

Lorsque la cible d'action d'un ATB est modifiée ou remplacée, l'antimicrobien perd son affinité pour celui-ci et ne peut plus être actif au niveau bactérien. La modification peut s'opérer par l'acquisition d'un nouveau matériel génétique codant pour une enzyme altérant la cible ou

par une mutation au sein même de la séquence nucléotidique de la cible (**Mangin, 2016**). Dont la conséquence est la baisse de sensibilité à cet ATB (**Grohs, 2017**).

#### **I.2.2.4.3. Imperméabilité par la modification des porines**

La modification des porines entraîne un défaut de passage et donc une absence de concentration intracellulaire. Cette résistance peut concerner plusieurs familles simultanément :  $\beta$ -lactamines, tétracycline, quinolones hydrophiles... etc (**Fernández et Hancock, 2012**).

#### **I.2.2.4.4. Mécanisme d'efflux**

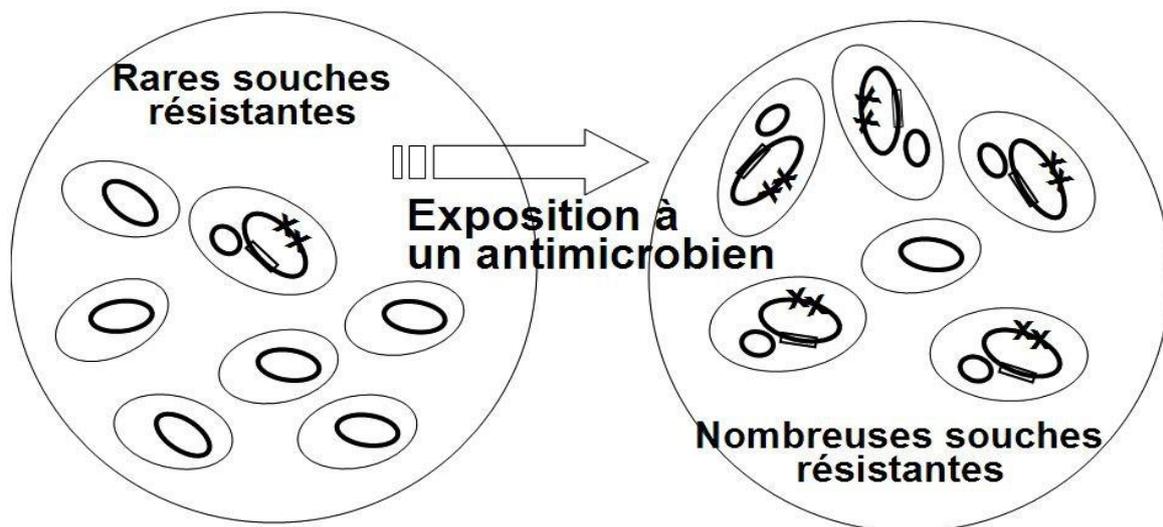
Il s'agit d'un mécanisme actif d'excrétion des ATB de l'intérieur de la bactérie vers le milieu extérieur. L'ATB n'a pas le temps d'agir sur sa cible et devient donc inactif (**Grohs, 2017**). Cet efflux actif nécessite de l'énergie sous forme d'ATP (adénosine tri phosphate) ou d'un gradient électrochimique transmembranaire, utilisé par des pompes à efflux ou transporteurs actifs qui réduisent la concentration intracellulaire de l'ATB limitant l'accès à sa cible (**Tableau 10**) (**Mangin, 2016**).

Tableau 10 : Mécanismes de résistance bactérienne aux antibiotiques (Li et Nikaido, 2004)

Antibiotique	Cible bactérienne	Mécanismes de résistance			
		Inactivation enzymatique	Modification de cible	Imperméabilité cellulaire	Efflux actif
<b>Initiation de la synthèse de la paroi ( peptidoglycane )</b>					
B.lactamines	PLP	+++	++	++	++
Glycopeptides	Précurseur D- Ala-D-Ala		+++		
<b>Inhibition de la synthèse protéique</b>					
Aminosides	ARN ribosomal 30S	+++	++	+	+
MLS	ARN ribosomal 50S	+	+++		++
Tétracyclines	ARN ribosomal 30S		++		+++
Phénicolés	ARN ribosomal 50S	++			++
Oxazolidinones	ARN ribosomal 50S		++		
<b>Inhibition de la synthèse ou de fonctionnement de l'ADN</b>					
Fluroquinolones	Topoisomérase		+++		++
Rifamycines	ARN polymères		+++		+
Sulfamides	DHFS		++		+
Triméthoprimes	DHFR		++		+

### I.2.2.5. Facteurs contribuant à l'émergence et à la propagation de la résistance

L'émergence et la propagation de la résistance aux ATB résultent de la pression sélective exercée par les agents antimicrobiens et de la transmission de micro-organismes résistants (Simonsen et al., 2004). L'exposition à un antimicrobien favorise la survie des souches bactériennes résistantes présentes dans une population. La réduction de la pression sélective des ATB est cruciale pour prévenir l'émergence d'une résistance microbienne et préserver l'efficacité des médicaments disponibles. La (Figure 15) illustre comment la pression sélective de la résistance s'opère (Carle, 2009), décrivant les événements consécutifs à une mutation spontanée dans une population bactérienne. Si la mutation favorise l'émergence d'une résistance à un ATB, celui-ci éliminera les autres bactéries et sélectionnera la souche mutante, qui se multipliera alors pour devenir prédominante (Carle, 2009).



**Figure 15** : Sélection de souches résistantes aux antimicrobiens (Carle, 2009).

Lorsque les mesures de lutte contre les infections sont inadéquates, telles que le lavage des mains, les clones résistants peuvent se propager d'un patient à l'autre en produisant une éclosion monoclonale ou oligoclonale, où toutes les bactéries résistantes sont identiques à la souche originale mutante ou présentent un nombre restreint de clones. Par opposition, la pression de sélection aux ATB favorise une épidémiologie polyclonale, avec la présence de multiples clones. La (Figure 16) illustre l'interaction de ces deux facteurs sur l'émergence et la propagation de souches bactériennes résistantes (Ahmad et al., 1999). Les principaux facteurs contribuant à l'émergence et à la propagation de la résistance bactérienne sont présentés dans le (Tableau 6) (Murthy, 2001 ; Rybak, 2004).

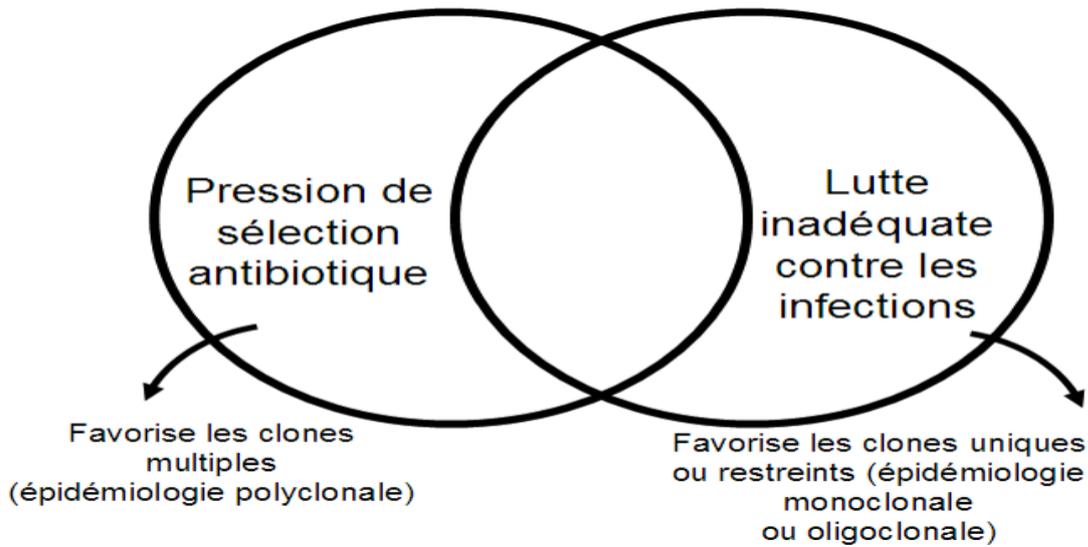


Figure 16 : Émergence et propagation de souches résistantes (Ahmad et al., 1999).

Tableau 11 : Facteurs contribuant à la résistance aux antibiotiques (Murthy, 2001 ; Rybak, 2004)

Facteurs	Exemple (liste non exhaustive)
- Emergence de la résistance	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Usage abusif d’antibiotique</li> <li>- Gravité accrue de l’état des maladies hospitaliers</li> <li>- Manque de fidélité au traitement</li> <li>- Durée trop courte ou dose sous-thérapeutique</li> <li>- Diagnostique non confirme d’infection bactérienne</li> <li>- Utilisation inadéquate d’antibiotiques</li> </ul>
Propagation des souches résistance	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mesure d’hygiène inadéquates dans les hôpitaux</li> <li>- Non-respect des directives de lutte contre les infections</li> <li>- Promiscuité des patients hospitalisée</li> <li>- Réduction de personnel infirmier et de soutien</li> <li>- Déplacement accru des patients (transferts de patients infectés entre hôpitaux et milieu communautaire)</li> <li>- Voyages internationaux</li> </ul>
- Utilisation d’antibiotique dans le secteur agro-alimentaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Animaux destinés à la consommation</li> <li>- Agriculture et aquaculture</li> </ul>
-Utilisation d’antibiotique et de désinfectants	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Agents antibactériens dans les produits d’entretien ménager, le dentifrice, les pastilles contre le mal de gorge, les savons, etc .</li> </ul>

#### **I.2.2.5.1. Usage inapproprié d'antibiotiques**

L'abus ou la mauvaise utilisation des ATB est principalement responsable de l'émergence de la résistance microbienne, un problème qui prend de l'ampleur à l'échelle mondiale. Le nombre croissant de patients âgés ou immuno déficients, ainsi que la complexité croissante des interventions chirurgicales, contribuent à une utilisation fréquente et parfois inappropriée d'ATB à large spectre. Les traitements des patients simplement contaminés ou colonisés illustrent bien cette utilisation abusive des ATB. Dans les pays en développement, de multiples facteurs peuvent également conduire à une utilisation irrationnelle de ces médicaments (**Rybak, 2004**).

#### **I.2.2.5.2. Qualité des antibiotiques**

La qualité des ATB, ainsi que celle de nombreux autres médicaments dans les pays en développement, souvent ne respecte pas les normes requises. Cette situation entraîne non seulement un risque accru d'échec thérapeutique, mais aussi une augmentation de la sélection de souches résistantes. Les principaux facteurs de cette qualité médiocre sont liés à la quête de profits par les entreprises pharmaceutiques, qui commercialisent parfois des médicaments sous-dosés en principe actif ou contrefaits dans ces pays. Malheureusement, peu de pays disposent d'une agence de régulation chargée de surveiller la qualité des médicaments. L'utilisation de ces ATB inefficaces favorise la résistance, ce qui nécessite souvent de recourir à des ATB plus coûteux et plus toxiques (**Planta, 2007**).

#### **I.2.2.5.3. Utilisation d'antiseptiques et de désinfectants**

Les substances antibactériennes, qui se trouvent dans les dentifrices et sont présentes dans de nombreux produits d'entretien domestique, augmentent la pression sélective sur les souches bactériennes pour devenir résistantes à ces agents. Une fois cette résistance établie, elle peut également conduire à une résistance croisée à d'autres antimicrobiens (**Murthy, 2001**). De plus, l'utilisation d'ATB topiques a également été liée au développement de la résistance aux agents utilisés (**Graham, 1980**).

#### **I.2.2.5.4. L'antibiothérapie dans le secteur agro-alimentaire**

L'usage d'ATB dans l'industrie agroalimentaire amplifie le problème de la résistance, car il entraîne la libération de populations bactériennes comportant de multiples souches résistantes dans les excréments. De plus, le transfert d'agents pathogènes résistants des animaux aux humains peut se produire par contact direct ou par le biais de l'eau ou de la nourriture contaminées, favorisant ainsi le transfert de gènes de résistance aux bactéries humaines. L'usage

d'ATB dans l'industrie agroalimentaire amplifie le problème de la résistance, car il entraîne la libération de populations bactériennes comportant de multiples souches résistantes dans les excréments. De plus, le transfert d'agents pathogènes résistants des animaux aux humains peut se produire par contact direct ou par le biais de l'eau ou de la nourriture contaminées, favorisant ainsi le transfert de gènes de résistance aux bactéries humaines (**Morley et al., 2005**).

# Partie Expérimentale



# **Matériel et Méthodes**

## II. Matériel et méthode

Les travaux de notre partie expérimentale sont effectués au sein des laboratoires de biologie au niveau de la faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, centre université Abdelhafide Boussouf-Mila, Pendant une période de 30 jours allant du 17/04/2024 jusqu'au 17/05/2024.

Il a comme objectif l'étude de la sensibilité de quelques souches de bactéries lactiques, genre *Lactobacillus* autochtones \, vis-à-vis les 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 bactériennes

Cinq souches de bactéries lactiques ont été utilisées pour la réalisation de cette étude. Ces souches ont été identifiées par les techniques de microbiologie classique. Le nom des espèces et leurs origines sont portés sur le (**Tableau 12**).

**Tableau 12** : Les souches bactériennes utilisés et leurs origine.

Souche	Code	Origine
<i>Lactobacillus plantarum</i> (L1M)	S1	Produits laitiers locaux
<i>Lactobacillus plantarum</i> (LC2)	S2	Produits laitiers locaux
<i>Lactobacillus plantarum</i> (LC3)	S3	Produits laitiers locaux
<i>Lactobacillus plantarum</i> (LC4)	S4	Produits laitiers locaux
<i>Lactobacillus casei</i> (BM10)	S5	Produits laitiers locaux

**II.1.1.2. Disques d'antibiotiques**

Les antibiotiques utilisés lors des antibiogrammes sont présentés dans le (**Tableau 13**) :

**Tableau 13** : Les diamètres critiques d'antibiotiques.

Streptococcus pneumoniae	Charges du disque ( $\mu\text{g}$ )	Diamètres critiques (mm)	
		S $\leq$	R $>$
Amoxicilline	25 $\mu\text{g}$	20	20
Vancomycine	5 $\mu\text{g}$	16	16
Chloramphenicol	30 $\mu\text{g}$	21	21
Rifamycine	5 $\mu\text{g}$	21	15
Doxycycline	30 $\mu\text{g}$	25	22
Spiramycine	100 $\mu\text{g}$	15	15
Gentamicine	120 $\mu\text{g}$	17	17

**II.1.1.3. Milieux de culture**

Le milieu de culture utilisé est le MRS (de Man-Rogosa et Sharp), bouillon et gélose enrichis avec du lait écrémé. La stérilisation des milieux est effectuée par autoclavage à 121°C pendant 10 minutes.

**II.1.2. Matériel et produit de laboratoire**

Le matériel de laboratoire utilisé pour la réalisation de notre travail est représenté dans le (**Tableau 14**)

**Tableau 14** : les produits chimiques, l'appareillage et le petit matériel utilisés.

Réactif	Appareillage	Petit matériel
Acide scorbique	Agitateur électrique (Stuart)	Anse de platine
Agar agar	;	Bec bunsen
Alcool	Autoclave (Pbibrand) ;	Béchers
Chlorure de sodium	Bain Marie (Memmert) ;	Boîtes de pétri
Eau distillée	Balance (Kern) ;	Entonnoirs
Eau oxygénée	Etuves (Memmert) ;	Flacons
Eau physiologique	Microscope optique (Optika)	L'écouvillon
Extrait de levure		Lames
Fuch sine	PH mètre (Hanna) ;	Micropipettes
Fushine	Pied à coulisse	Pinces
Glycérol	Réfrigérateur (Samsung) ;	Portoirs
Lait	Spectrophotomètre (Shimadzu, UV1800) ;	Spatule
Lugol		Tubes à essai
Violet de gentiane	Vortex électrique (Topmix).	

## II.2. Méthodes

### II.2.1. Revivification et purification des souches bactériennes

#### II.2.1.1. Revivification des souches

Les souches de bactéries lactiques ont été revivifiées par repiquage dans de bouillon MRS et incubation à 30 °C pendant 48 h. Par la suite, ensemencée par des stries dans des boites de Pétri contenant la gélose MRS (pH 6,8) Les cultures sont incubées à une période de 48 heures à 30°C (Guirand, 1998).

#### II.2.1.2. Vérification de la pureté de souches utilisées

Cette technique consiste à effectuer des repiquages sur bouillon MRS. Après la croissance des bactéries on procède à la purification sur milieux solides MRS.

Après l'incubation à 37°C pendant 24h, les colonies présentent des aspects

morphologiquement différents (de 4 à 6 colonies), ont été purifiées par les méthodes des stries sur milieux solides MRS (**Badis et al., 2005**).

## **II.2.2. Confirmation de la pureté des souches**

La pureté des souches a été vérifiée en réalisant une coloration de Gram et une recherche de la catalase.

### **II.2.2.1. Critères morphologiques**

#### **II.2.2.1.1. Examen macroscopique**

Ce test permet de mettre en évidence la morphologie des colonies obtenues sur des milieux solides, à partir de l'observation à l'œil nu pour déterminer l'aspect, la taille, la forme et la couleur des colonies (**Benyoucef, 2019**). L'observation macroscopique est faite après 24 heures d'incubation à 37°C sur gélose MRS pour les BL.

#### **II.2.2.1.2. Examen microscopique**

L'aspect microscopique consiste à observer la forme, taille, le mode d'association et le type de Gram des cellules après coloration de Gram. Cette dernière est une coloration classique en microbiologie, elle permet de différencier sur la base de la composition de la paroi cellulaire entre les bactéries à Gram positif de celles à Gram négatif (**Benbou, 2012**).

##### **II.2.2.1.2.1. Coloration de Gram**

La coloration de Gram est une technique en plusieurs étapes utilisée pour différencier les bactéries en fonction de leur réaction à la coloration. Tout d'abord, un frottis bactérien est préparé sur une lame de microscope à partir d'une suspension de bactéries. Le frottis est ensuite fixé en passant la lame dans la flamme du bec Bunsen. Ensuite, la lame est plongée dans une solution de coloration au violet de gentiane pendant quelques minutes, ce qui colore toutes les bactéries en violet. Après rinçage, le mordantage au lugol est réalisé pour stabiliser la coloration violette. Ensuite, une décoloration à l'alcool est effectuée, ce qui entraîne la disparition de la coloration violette chez les bactéries Gram négatives, tandis que les bactéries Gram positives conservent leur coloration. Une contre-coloration avec de la fuchsine ou de la safranine est ensuite réalisée, colorant les bactéries Gram négatives en rose. En résumé, la coloration de Gram permet de différencier les bactéries en bactéries Gram positives (retenant la coloration violette) et bactéries Gram négatives (colorées en rose)(**Annex 3**).

##### **II.2.2.1.3. Test de catalase**

Pendant leur respiration aérobie certaines bactéries produisent du peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) celui-ci est très toxique. Certaines bactéries sont capables de le dégrader grâce aux enzymes qu'elles synthétisent et notamment la catalase. Cette enzyme est capable de décomposer l'eau oxygénée selon la réaction :



**Ahirwar et al. (2017)** décrivent un test permettant de distinguer les bactéries lactiques, qui sont catalase négative, des autres bactéries qui sont catalase positives. Ce test, caractérisé par une réaction positive qui se manifeste par l'émission immédiate de bulles d'oxygène, s'effectue en plusieurs étapes : Tout d'abord, une goutte d'eau oxygénée est déposée sur une lame ; ensuite, à l'aide d'une anse de platine, une colonie isolée de la souche à tester est placée sur la lame et dissociée ; enfin, l'observation de l'apparition de bulles indique le résultat du test.

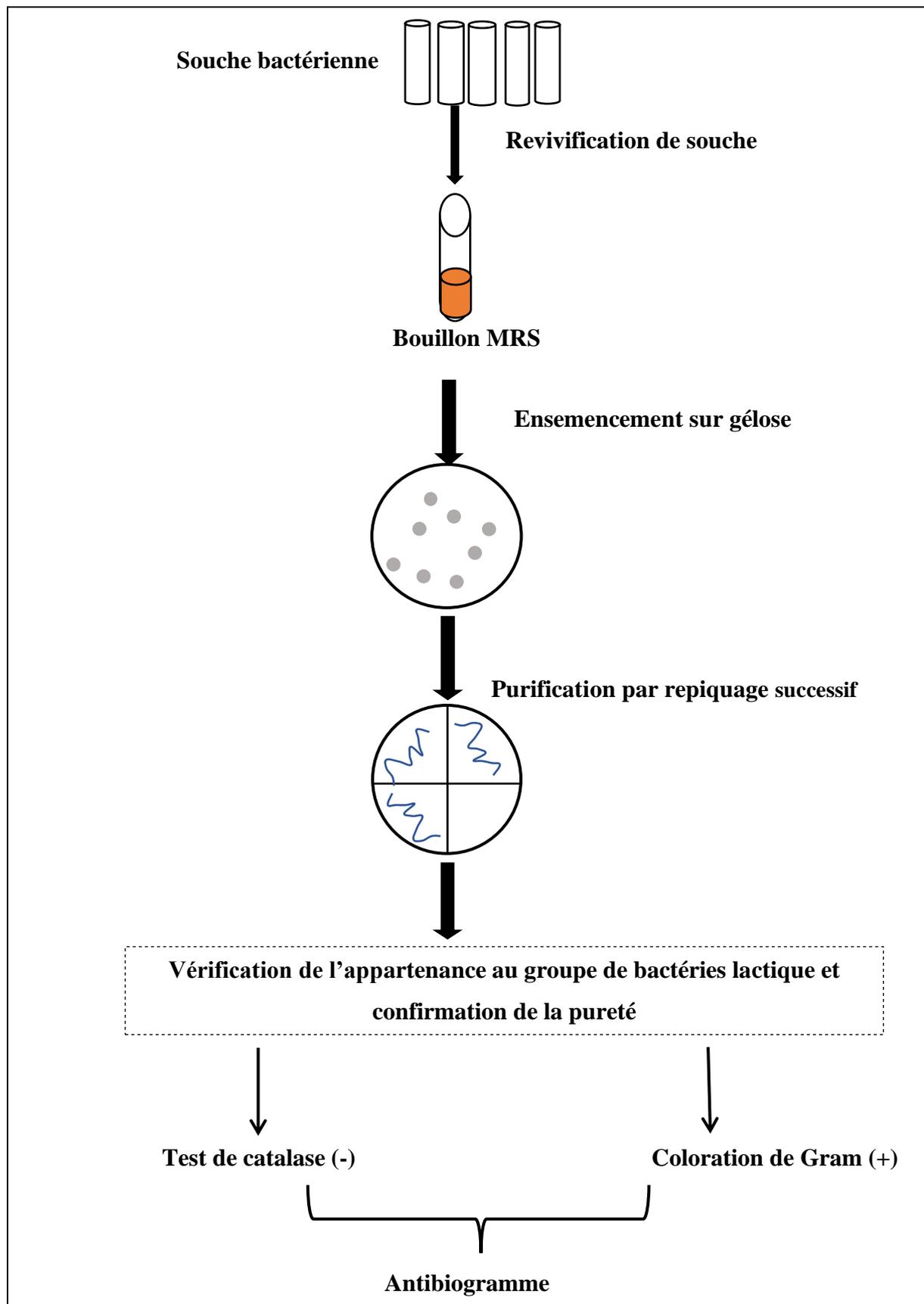


Figure 17 : Etapes de la revivification et la purification des bactéries lactiques.

### II.2.3. Conservation des isolats

La conservation à long terme des isolats purifiés est réalisée dans un milieu contenant 700  $\mu$ l de lait écrémé (enrichi par 0.2 % d'extrait de levure) et 300  $\mu$ l de glycérol. Les cultures sont conservées en suspension dense et en tubes Eppendorf à une température de -20 °C au congélateur (Badis et al., 2005).

### II.2.4. AntibioGramme

Pour déterminer la sensibilité des souches *Lactobacillus* aux ATB, on réalise l'antibiogramme selon la méthode de l'antibiogramme standard de diffusion de disques imprégnés d'ATB sur gélose MRS et la mesure des diamètres, selon les recommandations du Comité Français de l'Antibiogramme vétérinaire de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM, 2015).

#### II.2.4.1. Préparation du milieu

Le milieu MRS qui est utilisé pour l'antibiogramme doit être coulé dans des boîtes de pétri sur une épaisseur de 4 mm. La gélose doit être séchée avant utilisation.

#### II.2.4.2. Préparation et standardisation de l'inoculum

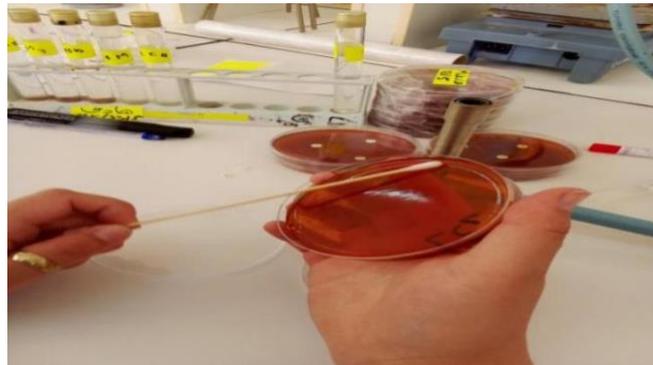
À partir d'une culture pure de 18 à 24 h sur milieu d'isolement approprié et à l'aide d'une anse de platine, on racle quelques colonies bien isolées et parfaitement identiques, décharger dans un tube à essais contenant 10 ml d'eau physiologique stérile et homogénéiser jusqu'à l'obtention d'une suspension bactérienne d'une turbidité de 0,5 Mc Farland ou une densité à 600 nm de 0,08 à 0,1 (Figure 18). L'inoculum peut être ajusté, en ajoutant soit de la culture s'il est trop faible ou bien de l'eau physiologique stérile s'il est trop dense.



Figure 18 : Mesure de la densité optique (DO) par un spectrophotomètre.

### II.2.4.3. Ensemencement

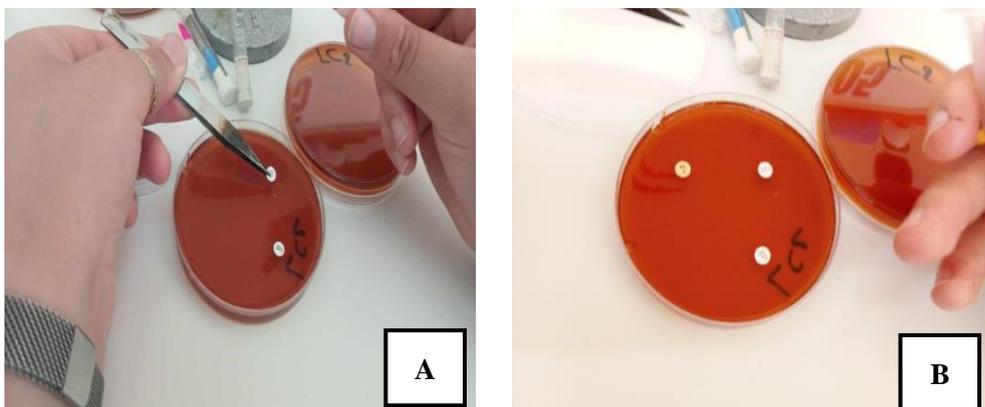
Tromper l'écouvillon stérile dans la suspension bactérienne et l'essorer en le pressant contre la paroi interne de tube. Frotter l'écouvillon sur la surface de la gélose du haut vers le bas en stries très serrées, répétez ce processus trois fois en tournant la boîte 60° à chaque fois sans oublier de pivoter l'écouvillon sur lui-même. Enfin, en passant l'écouvillon deux fois sur la périphérie de la gélose, laisser sécher l'inoculum quelques minutes à température ambiante avec le couvercle fermé. Si nous devons ensemencer plusieurs boîtes de pétri, il est crucial de changer l'écouvillon à chaque utilisation.



**Figure 19 :** Ensemencement par écouvillonnage.

### II.2.4.4. Application des disques d'antibiotiques

Nous avons déposé les disques ATB sur une boîte de Pétri à l'aide d'une pince stérile, en laissant une distance de 30 mm entre les disques (Figure 20). Chaque disque doit être pressé doucement pour assurer un contact uniforme avec le milieu. Une fois appliqué, le disque ne doit pas être déplacé. Enfin, les boîtes sont incubées à 37°C pendant 24 heures.



**Figure 20 :** Application des disques d'antibiotiques.

**II.2.4.5. Lecture**

À l'aide d'un pied à coulisse, les différents diamètres des zones d'inhibition obtenus formées autour des disques d'antibiotiques ont été mesurés. Classer la bactérie dans l'une des catégories suivantes : S/sensible, R/résistante, I/intermédiaire.

- ✧ **Sensible (s)** : Si le diamètre d'inhibition est supérieur au diamètre de la concentration critique inférieure.
- ✧ **Résistante (r)** : Si le diamètre d'inhibition est inférieur au diamètre de la concentration critique supérieure.
- ✧ **Intermédiaire (i)** : Si le diamètre d'inhibition est compris entre les deux diamètres des concentrations critiques.

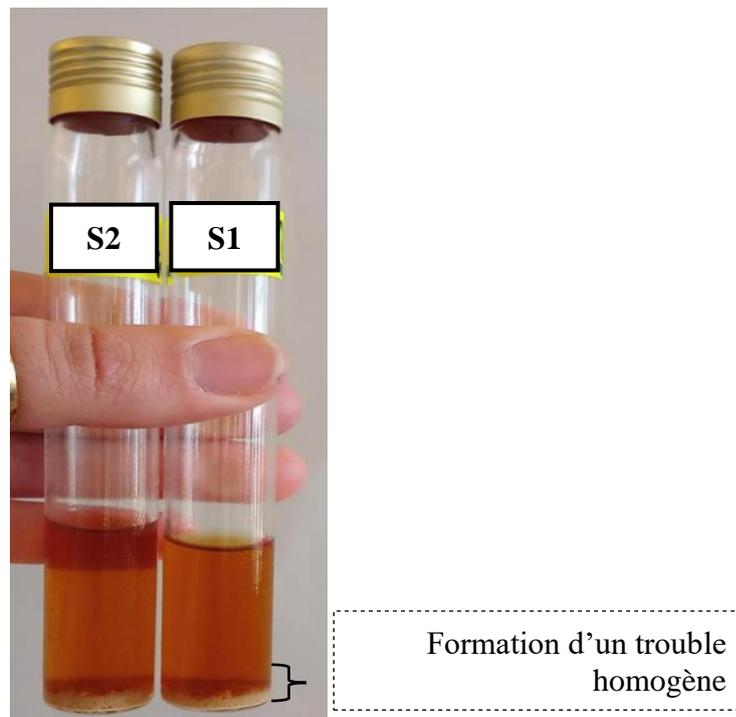
# Résultats et discussion



### III. Résultats et discussion

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

La revivification des cinq souches lactiques a été réalisée sur le bouillon MRS. La présence de trouble homogène avec une pastille blanche au fond de tube désigne la viabilité de la souche lactique (**Figure 21**).



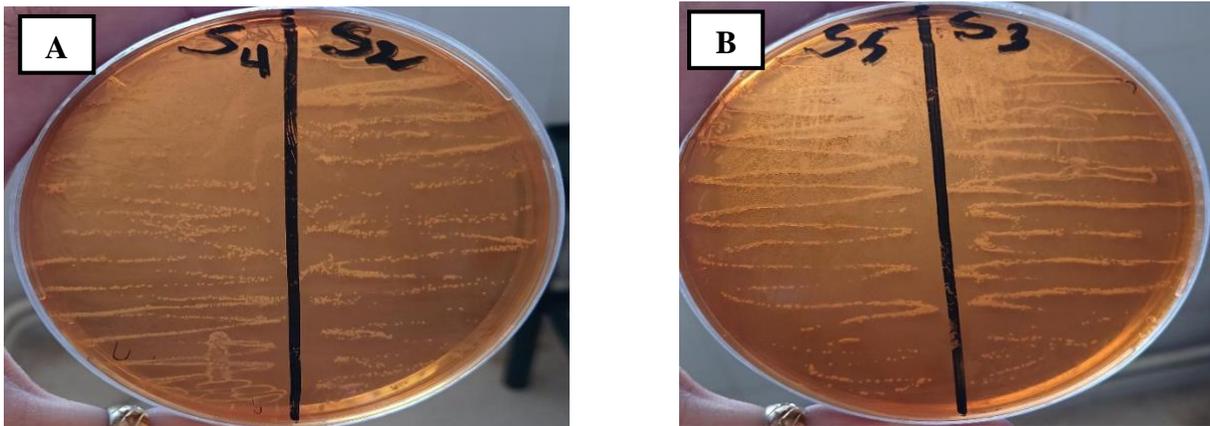
**Figure 21** : Aspect des souches étudiées sur bouillon MRS.

#### III.2. Examen macroscopique et microscopique

##### III.2.1. Caractérisation macroscopique

Un total de cinq souches a été purifié 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 BL (taille, pigmentation, contour, aspect, 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), dont le diamètre varie de 0.5 à 2mm (**Figure 22**).

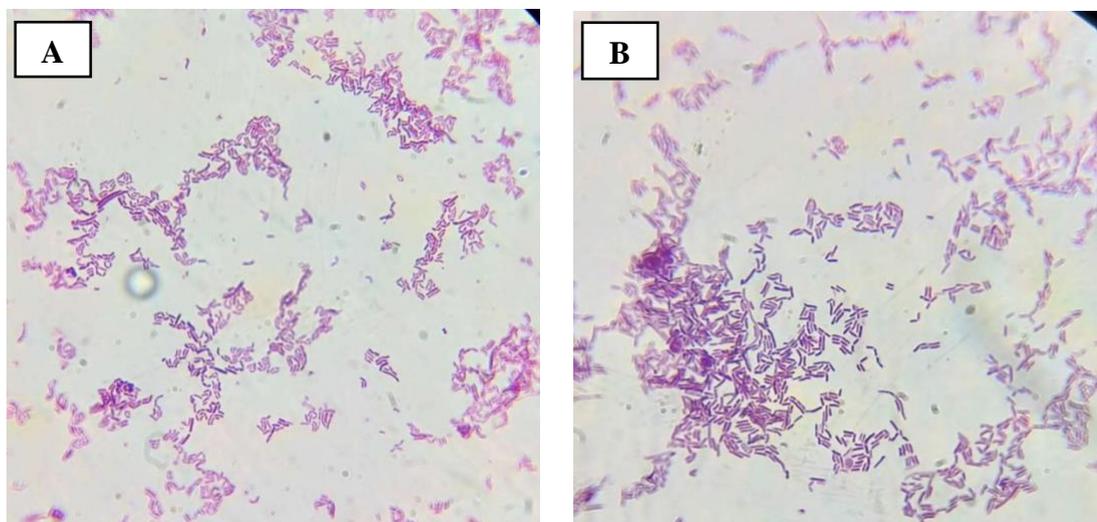


**Figure 22** : Purification des souches sur gélose MRS. **A** : S4 et S2, **B** : S3 et S5

### 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.

Les bactéries sous forme de bacillaire sont sous forme de grandes chaînes régulières. Toutes les souches, asporulés et de Gram positifs (**Figure 23**).



**Figure 23** : Observations microscopiques des bactéries lactiques après une coloration de Gram avec un grossissement (G : x100). **A** : S2, **B** : S5

Les résultats de la caractérisation microscopique sont réunis dans le tableau suivant.

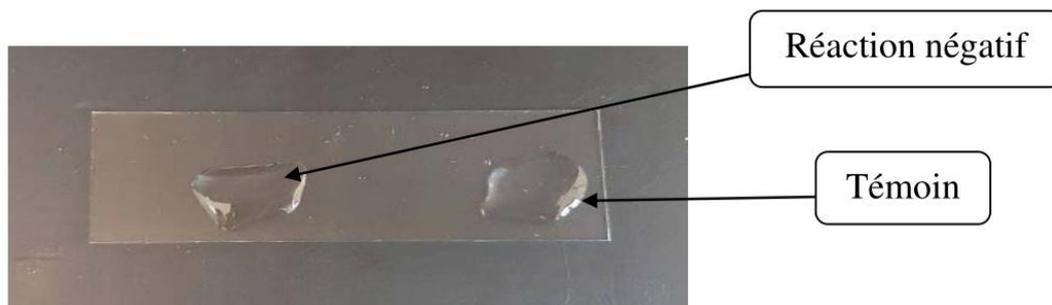
**Tableau 15 :** Résultats de l'observation microscopiques et de test catalase des souches lactiques.

Souches	Température de croissance	Gram	Forme	Catalase
S1	37°C	+	Bacille	-
S2	37°C	+	Bacille	-
S3	37°C	+	Bacille	-
S4	37°C	+	Bacille	-
S5	37°C	+	Bacille	-

### III.3. Test de catalase

Le test de catalase a révélé que les souches sont catalase négative. Toutes les souches étudiées ne représentaient pas d'effervescence lors de l'ajout d'une goutte de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (**Figure 24**) (**Tableau 15**). Ce résultat reflète l'incapacité des souches à dégrader le peroxyde d'hydrogène. La majorité des bactéries lactiques sont des anaérobies facultatifs et n'ont pas besoin de synthétiser la peroxydase (**Larpent, 1997**).

L'analyse de ces résultats démontre que toutes les souches appartiennent au groupe des bactéries à Gram positif et à catalase négative, caractéristique des bactéries lactiques (**Belyagoubi, 2014 ; Kassas, 2017**).

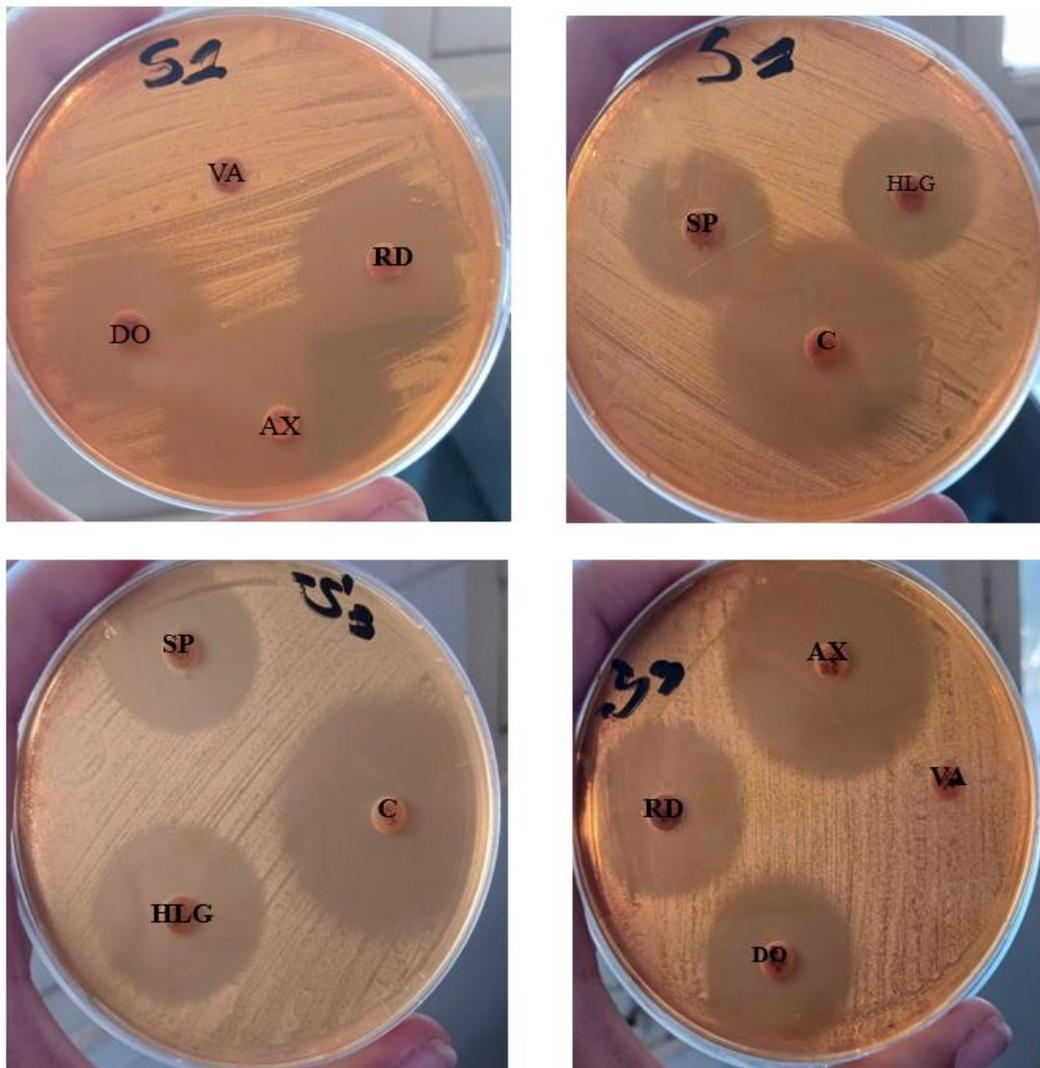


**Figure 24 :** Résultat de test de la catalase.

La coloration de Gram a confirmé que les souches sont Gram positif et le test de catalase était négatif. Ces caractéristiques confirment l'appartenance des souches aux bactéries lactiques.

#### III.4. Résistance aux antibiotiques

La procédure et les critères de la catégorisation des souches afin d'interpréter un antibiogramme se fait sur la base des diamètres critiques, en fonction de la concentration minimale d'inhibition (CMI) d'un antibiotique et le diamètre d'action d'un antibiotique sur l'activité des souches à tester exprimer phénotypiquement par une zone de lyse autour de l'antibiotique (CAS-FM, 2012). La figure 25, illustre l'expression phénotypique de l'antibiogramme pour cinq souches testées.



**Figure 25 :** Zones d'inhibition de quelques souches lactiques sur gélose MRS.

AX : Amoxicilline; C: Chloramphenicol; DO: Doxycycline; HLG: Gentamicine; RD: Rifampicine;  
SP: Spiramycine; VA: Vancomycine.

Les résultats de l'antibiogramme réalisé sur nos 05 souches lactiques vis-à-vis les sept antibiotiques testés de différentes familles, nous ont permis de les catégoriser comme étant sensible (S), intermédiaire (I) ou résistante (R). Les résultats sont groupés dans les (**Tableaux 16 et 17**).

**Tableau 16** : Valeurs des diamètres d'inhibition des disques d'antibiotiques (les diamètres sont exprimés en millimètre).

Antibiotiques testés				Souches étudiées				
Classe d'antibiotiques	Antibiotique		Charge/disques	S1	S2	S3	S4	S5
B-lactamines	Amoxicilline	AX	25 µg	40,81	38,66	39,21	38,41	36,33
Glycopeptides	Vancomycine	VA	5 µg	00	00	00	00	00
Phénicolés	Chloramphénicol	C	30 µg	37,35	34,94	36,51	31,92	35,12
Rifamycines	Rifampicine	RD	5 µg	30,31	26,81	27,18	33,05	28,73
Tétracyclines	Doxycycline	DO	30 µg	27,38	28,54	24,99	30,89	27,70
Macrolides	Spiramycine	SP	100 µg	24,46	26,49	26,46	28,54	29,70
Aminosides	Gentamicine	HLG	120 µg	23,42	26,63	28,54	22,63	27,27

**Tableau 17** : Catégorisation des souches lactiques à testées par rapport aux diamètres critiques.

Antibiotiques testés				Souches étudiées				
Classe d'antibiotiques	Antibiotique		Charge/disques	S1	S2	S3	S4	S5
B-lactamines	Amoxicilline	AX	25 µg	S	S	S	S	S
Glycopeptides	Vancomycine	VA	5 µg	R	R	R	R	R
Phénicolés	Chloramphénicol	C	30 µg	S	S	S	S	S
Rifamycines	Rifampicine	RD	5 µg	S	S	S	S	S
Tétracyclines	Doxycycline	DO	30 µg	S	S	S	S	S
Macrolides	Spiramycine	SP	100 µg	S	S	S	S	S
Aminosides	Gentamicine	HLG	120 µg	S	S	S	S	S

S : Catégorie sensible

R : Catégorie résistante

Les résultats de cet examen pour chaque souche étudiée par rapport aux ATB utilisés ont permis de faire les remarques suivantes :

Toutes les souches lactiques, présentent une sensibilité envers 6 antibiotiques testés de différentes familles qui sont : Amoxicilline, chloramphénicol, rifampicine, doxycycline (tétracyclines), spiramycine, gentamicine. Cependant, la totalité des souches ont présenté une résistance vis à vis la vancomycine (glycopeptide).

En général, les lactobacilles ont une résistance naturelle élevée à la vancomycine, à la bacitracine, à la céfoxitine, au métronidazole, à la nitrofurantoïne et à la sulfadiazine, ainsi qu'aux ATB qui inhibent la synthèse des protéines comme le chloramphénicol, l'érythromycine, la quinupristine/dalfopristine, la lincomycine, la dindamycine et les tétracyclines (**Abriouel et al., 2015**). **Guo et al. (2017)** ont observé 85 % d'incidence de la résistance à la vancomycine dans les souches de LB isolées dans les aliments, en particulier chez *Lb. plantarum* et *Lb. casei*, la fréquence étant plus faible chez *Lb. helveticus*, mais ces résistances ne sont pas transférables, car les gènes sont situés dans le chromosome. En outre, des gènes codant pour la résistance à la tétracycline et à l'érythromycine ont été détectés dans différentes espèces de LB isolées dans des probiotiques et des aliments (**Mathur et al., 2005 ; Gueimonde et al., 2013 ; Devirgiliis et al., 2013**).

Il est bien connu que les lactobacilles sont généralement sensibles aux ATB inhibant la synthèse des acides nucléiques (à l'exception de la ciprofloxacine) et la synthèse des protéines (à l'exception des aminoglycosides), ainsi qu'aux inhibiteurs de la synthèse de la paroi cellulaire (à l'exception de la vancomycine) (**Elizaveta et al., 2019**).

Nos résultats sont en accord avec l'étude **Huiling et al. (2017)**, où leurs souches de *Lactobacillus* se sont révélées résistantes à la vancomycine, mais sensibles à la gentamicine, au linézolide, à la néomycine, à l'érythromycine et à la clindamycine. Leur sensibilité à la tétracycline, à la kanamycine, à la ciprofloxacine, à la streptomycine, à la quinupristine/dalfopristine, au triméthoprime, à l'ampicilline, à la rifampicine et au chloramphénicol était différente.

Au cours des 15 dernières années, des études de **Delgado et al. (2005)**, **Abriouel et al. (2015)** et **Campedelli et al. (2018)** ont été publiées indiquant que les lactobacilles et les bifidobactéries étaient généralement sensibles à la tétracycline, à l'érythromycine, au chloramphénicol, à la pénicilline, à l'ampicilline, à la clindamycine, à la quinupristine-dalfopristine, au linézolide et à la rifampicine.

La résistance aux ATB des BL isolées du kéfir était à 100% à la céftazidime, ceftriaxone, clindamycine, lincomycine, rifampicine et tobramycine. Certains isolats étaient sensibles au sulfaméthoxazole-triméthoprimine et à la tétracycline avec des pourcentages de (60), (40) respectivement (**Budiati et al., 2022**).

Jusqu'à 60 % des BL isolées du kéfir fabriqué à partir de lait de chèvre Etawah étaient résistantes à la tétracycline. La résistance acquise à la tétracycline a été attribuée à l'utilisation extensive d'ATB dans l'élevage de chèvres Etawah dans certains pays pour traiter la maladie. 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 de la sous-unité  $\beta$  de l'ARN polymérase. Par conséquent, l'initiation et l'élongation de la chaîne d'ARN et l'élongation de la chaîne d'ARN sont inhibées et les isolats peuvent diminuer l'affinité de la rifampicine (**Budiati et al., 2022**).

Une forte résistance à la vancomycine est une caractéristique intrinsèque de certains phylo-groupes de *Lactobacillus* et d'autres espèces de LB telles que *Leuconostoc* spp. (**Goldstein et al., 2015**), causée par le remplacement d'un acide aminé dans le site actif de la ligase ddla (f261y), comme cela a été démontré expérimentalement pour *Ln. mesenteroides* et *Lb. reuteri* (**Van pijkeren et Britton., 2012**).

Par contre, **Devika et al. (2019)** ont montré une résistance intrinsèque des lactobacilles à la vancomycine. La résistance à la vancomycine chez les lactobacilles est attribuée à la présence d'enzymes liées à la d-alanyl-d alanine ligase, un autre mécanisme est initié lorsque le médicament entre en contact avec les précurseurs du peptidoglycane de la paroi cellulaire bactérienne. La vancomycine se lie à l'extrémité d-alanine du pentapeptide, bloquant ainsi la polymérisation des récepteurs du peptidoglycane chez les bactéries sensibles. Cependant, chez LB et d'autres bactéries résistantes, la d-alanine est remplacée par du d-lactate ou de la d-sérine, qui empêchent la fixation de la vancomycine et favorisent la synthèse de la paroi cellulaire.

Par contre, **Auttawit et al. (2020)** ont détecté des résistances acquises à la kanamycine, à la streptomycine, au chloramphénicol, à la gentamicine et à l'ampicilline. La résistance aux aminoglycosides peut reposer sur plusieurs mécanismes, dont la modification enzymatique et l'inactivation des ATB par les acétyltransférases, nucléotidyltransférases ou phosphotransférases des aminoglycosides, l'augmentation de l'efflux, la diminution de la perméabilité et les modifications de la sous-unité ribosomale 30s qui interfèrent avec la liaison

de cette classe d'ATP (Auttawit et al., 2020).

Aussi, les études de **Jai-mee et al. (2016)** ont prouvé que *Lb. plantarum* présentait le gène aac (6'je-aph (2 "Ja et aph (3) lla modifiant l'amino-glycoside, qui indique une résistance à la gentamicine et à la kanamycine, respectivement.

Le genre BL est un excellent récepteur de gènes exogènes par conjugaison, comme l'ont démontré **Abriouel et al., (2015)** Pour le plasmide conjugatif pam $\beta$ 1 présent chez *Lb. plantarum*, qui pouvait être obtenu à partir d'entérocoques et de streptocoques. Les LB sont généralement sensibles aux ATB, tels que les pénicillines (ampicilline, oxacilline et pipéracilline), les inhibiteurs de  $\beta$ -lactamase, et les céphalosporines (céphalothine et céfuroxime, ceftriaxone et céfoxitine). Cependant, ces dernières années, certains auteurs ont rapporté une résistance à la pénicilline G chez certaines souches de *Lb. rhamnosus*, *Lb. reuteri* et *Lb. plantarum*. D'autres études ont montré que *Lb. rhamnosus* peut être utilisé en toute sécurité comme culture starter ou probiotique, même s'il possède des gènes de résistance à la vancomycine, car cette résistance est codée dans le chromosome.

Par contre, **Promiselynd et al., (2023)**. La résistance à la tétracycline, lévofloxacine, l'érythromycine, daptomycine, streptomycine, gentamicine, ciprofloxacine, gatifloxacine et vancomycine a été fréquemment observée chez les espèces de Lactobacilles. Ce résultat est cohérent avec les études de **Ma et al., (2018)**. a étudié les profils de résistance aux antimicrobiens des espèces LAB provenant d'aliments fermentés et de l'intestin humain. Leur rapport est en accord avec les résultats actuels où toutes les espèces de LB étaient résistantes à la gentamicine et à la streptomycine. De même, **Erginkaya et al., (2018)**, a déclaré que les LB isolées des produits laitiers fermentés turcs traditionnels étaient résistantes à la tétracycline, à la lévofloxacine, à l'érythromycine, à la daptomycine, à la gentamicine, à la ciprofloxacine, à la gatifloxacine et à la vancomycine, ce qui est contraire aux résultats actuels où toutes les espèces de lactobacilles étaient résistantes à la gentamicine et à la streptomycine.

Les lactobacilles, couramment utilisés comme cultures starter dans les produits laitiers fermentés, présentent une résistance généralisée aux pénicillines. Des études ont identifié une résistance acquise à la tétracycline, à l'érythromycine, à la clindamycine et au chloramphénicol chez des Lactobacilles isolés d'aliments fermentés. La résistance est médiée par des gènes spécifiques tels que tetM et tetS (associés à la résistance à la tétracycline) et erm(B) (associé à la résistance à l'érythromycine) (**Danielsen et Wind, 2003 ; Çataloluk et Gogebakan, 2004**).

Les bactéries peuvent également acquérir des caractères de résistance par l'acquisition

de gènes de résistance par transfert horizontal (plasmides et transposons) ou par mutation spontanée de gènes indigènes transmis aux générations suivantes par transfert vertical (Davies, 2010). Dans cette étude, la résistance phénotypique à la tétracycline pourrait s'expliquer par la présence de tet(S) et tet(M) chez *En. thailandicus* et *S. infantarius*. La présence de gènes codant pour la résistance à la tétracycline et à la streptomycine est fréquemment rapportée chez les lactobacilles. Ma et al. (2018) ont rapporté que tet(M) et tet(W/N/W) sont les gènes de résistance à la tétracycline les plus répandus dans les BL. Les chercheurs Capita et Alonso-Calleja, (2013) et Thumu et Halami, (2012) ont démontré la présence des gènes tet(S), tet(M), tet(L), tet(W), tet(K) et tet(O) dans les espèces *Enterococcus* et *Streptococcus* provenant d'aliments fermentés et d'autres types d'aliments. En ce qui concerne la résistance à la streptomycine, la détection du gène *aad(E)* dans la présente étude est similaire aux résultats obtenus par Gaglio et al. (2016), qui a démontré la présence du gène dans des *Entérocoques* résistants à la streptomycine provenant de fromages.

Álvarez-Cisneros et Ponce-Alquicira, (2018), ont démontré que les gènes de résistance ne sont pas toujours exprimés mais peuvent être transférés à d'autres bactéries si les conditions environnementales stimulent l'expression de ces gènes. Un gène de résistance extrinsèque, qu'il soit exprimé ou non, peut être transféré au microbiote. De nombreuses études ont rapporté que divers LAB possèdent différents gènes de résistance qui peuvent être transférés à d'autres bactéries. Par exemple, *err(A)*, *erm(B)*, *tet(M)*, *tet(W)*, et *tet(M)* ont été identifiés dans plusieurs espèces de LB (Mayrhofer et al., 2010). Des gènes de résistance à la tétracycline (*tet(M)*, *ter(S)*) pour les protéines de protection des ribosomes et *ter(L)* pour les pompes d'efflux ont été trouvés dans les BL (Flórez et al., 2017). Des souches phénotypiquement sensibles contenant des gènes de résistance à la tétracycline (*tet(K)*, *tet(L)*) et à l'érythromycine (*erm(B)*, *mef(A)*) ont également été signalées (Anisimova et Yarullina, 2019). Ma et al. (2021) ont montré que la présence d'un gène de résistance aux antimicrobiens n'entraîne pas toujours l'expression d'une résistance.

# Conclusion



### Conclusion et perspectives

Les bactéries lactiques sont des micro-organismes de bactéries généralement bénéfiques, largement utilisées dans la production alimentaire et la fermentation. Elles jouent un rôle crucial dans la transformation des aliments et la production de probiotiques. Cependant, malgré leur réputation souvent positive, certaines bactéries lactiques peuvent également présenter des défis, notamment en ce qui concerne leur résistance aux antibiotiques. Soulevant des questions sur l'impact potentiel sur la santé publique et l'environnement.

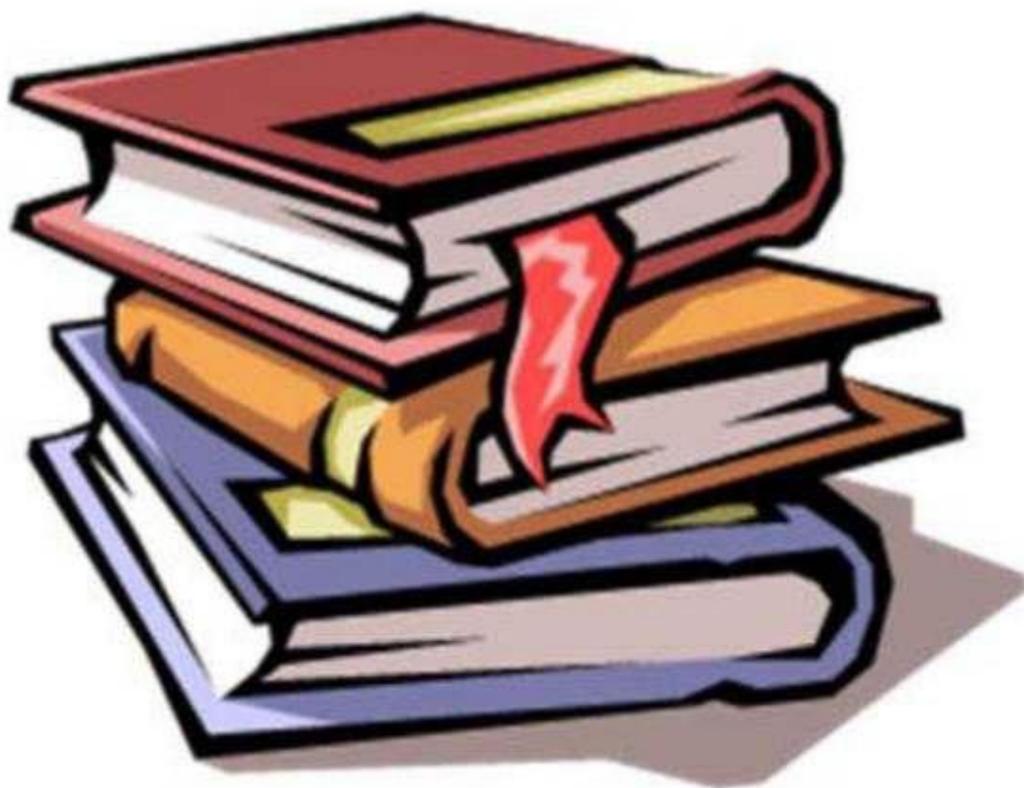
L'objectif de ce travail était l'étude de la sensibilité de quelques souches de bactéries lactiques, genre *Lactobacillus* autochtones, vis-à-vis les antibiotiques.

Une revivification et une confirmation de la pureté de cinq souches de *Lactobacillus* ont été effectués par des cultures successifs sur milieu MRS, une coloration de Gram et un test de catalase. Après, un antibiogramme a été réalisé en utilisant la méthode de diffusion sur gélose. Les antibiotiques testés appartiennent à différentes familles : l'amoxicilline, la gentamicine, doxycycline, spiramycine, rifamycine, chloramphenicol.

Les résultats du test ont montré une sensibilité de toutes les souches lactiques envers 6 antibiotiques : l'amoxicilline (25µg), la gentamicine (120µg), doxycycline (30µg), spiramycine (100µg), rifamycine (5µg), chloramphenicol (30µg) Par contre, ces souches ont présenté une résistance totale à la vancomycine (5µg).

Les résultats obtenus au cours de notre étude restent préliminaires et méritent d'être exploités et complétés par : l'étude d'un plus grand nombre de souches ; et l'utilisation de la biologie moléculaire pour identifier les gènes qui codent pour les résistances

# Références Bibliographiques



Références Bibliographiques

« A »

**Ababsa, A. (2012).** Recherche de bactériocines produites par les bactéries lactiques du lait (Mémoire de magister non publiée). Université de Sétif, Sétif.

**Abriouel, H., Casado Munoz, M. D. C., Lavilla Lerma, L., Perez Montoro, B., Bockelmann, W., Pichner, R., ... Gálvez, A. (2015).** New insights in antibiotic resistance of *Lactobacillus* species from fermented foods. *Food Research International*, 78, 465–481.

**Ahirwar, S. S., Gupta, M. K., Gupta, G., & Singh, V. (2017).** Dépistage, isolement et identification des espèces de lactobacilles des caries dentaires des enfants. *International Journal Of Current Microbiology and Applied Sciences*, 6(1), 497-503.

**Ahmad, M., Urban, C., Mariano, N., Bradford, P. A., Calcagni, E., Projan, S. J., Bush, K., & Rahal, J. J. (1999).** Clinical characteristics and molecular epidemiology associated with imipenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Clinical infectious diseases*

**Ai, L., Zhang, H., Guo, B., Chen, W., Wu, Z., & Wu, Y. (2008).** Preparation, partial characterization and bioactivity of exopolysaccharides from *Lactobacillus casei* LC2W. *Carbohydrate Polymers*, 74(3), 353-357.

**Al Kassaa, I., Hamze, M., Hober, D., & et al. (2014).** Identification of vaginal lactobacilli with potential probiotic properties isolated from women in North Lebanon. *Microbial Ecology*, 67, 722–734.

**Aldred, KJ., Kerns, RJ., Osheroff, N. (2014).** Mechanism of quinolone action and Resistance. *Biochemistry*, 53, 1565–1574.

**Alegria, Á., Szczesny, P., Mayo, B., Bardowski, J., & Kowalczyk, M. (2012).** Biodiversity in Oscypek, a traditional Polish cheese, determined by culture-dependent and -independent approaches. *Applied and Environmental Microbiology*, 78(6), 1890-1898.

**Al-Hazmi, N., et Naguib, D. (2023).** Antioxidant and antibacterial activities of nano-probiotics versus free probiotics against gastrointestinal pathogenic bacteria. *Indian Journal of Microbiology*.

**Álvarez-Cisneros, Y. M., et Ponce-Alquicira, E. (2018).** Antibiotic resistance in lactic acid bacteria. In *Antimicrobial Resistance – A Global Threat* (IntechOpen).

**Amatayakul, T., Halmos, A. L., Sherkat, F., & Shah, N. P. (2006).** Physical characteristics of yoghurts made using exopolysaccharide-producing starter cultures and varying casein to whey protein ratios. *International Dairy Journal*, 16(1), 40-51.

**Aminov R. (2017).** History of antimicrobial drug discovery: Major classes and health impact. *Biochemical pharmacology*, 133, 4–19.

**Andersson, D. I., Balaban, N. Q., Baquero, F., Courvalin, P., Glaser, P., Gophna, U., Kishony, R., Molin, S., & Tønjum, T. (2020).** Antibiotic resistance: turning evolutionary principles into clinical reality. *FEMS Microbiology Reviews*, 44(2), 171–188.

**Andrews, J. M. (2001).** Determination of minimum inhibitory concentrations. *Journal of antimicrobial Chemotherapy*, 48(suppl\_1), 5-16.

**Anisimova, E. A., & Yarullina, D. R. (2019).** Antibiotic resistance of *Lactobacillus* strains. *Current Microbiology*, 76, 1407-1416.

**Atlan, D., Béal, C., Champonier-Vergès, M. C., Chapot-Chartier, M. P., Chouayekh, H., Coccagn-Bousquet, M., Deghorain, M., Gadu, P., Gilbert, C., Goffin, P., Guédon, E., Guillouard, I., Guzzo, J., Juillard, V., Ladero, V., Lindley, N., Lortal, S., Loubière, P., Maguin, E., Monnet, C., Monnet, V., Rul, F., Tourdot-Maréchal, R., & Yvon, M. (2008).** Métabolisme et ingénierie métabolique. In G. Corrieu & F. M. Luquet (Eds.), *Bactéries lactiques de la génétique aux ferments* (pp. 271-447). Tec & Doc, Lavoisier, Paris.

**Auttawit, S., Flórez, A. B., Vázquez, L., Buppasiri, P., Marutpong, P., Viraphong, L., & Baltasar, M. (2019).** Antibiotic susceptibility profiles of lactic acid bacteria from the human vagina and genetic basis of acquired resistances.

**Axelsson, L. (2004).** Lactic acid bacteria: Classification and physiology. In S. Salminen, A. von Wright, & A. Ouwehand (Eds.), *Lactic Acid Bacteria, Microbiological and Functional Aspects* (Vol. 139, pp. 1-66). Marcel Dekker, Inc.

**Azmoun, S. (2016).** *Épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques au CHU de Marrakech* (Thèse de doctorat en médecine). Université Cadi Ayyad de Marrakech.

« B »

**Badis, A., Laouabdia-Sellami, N., Guetarni, D., Kihal, M., & Ouzrout, R. (2005).** Caractérisation phénotypique des bactéries lactiques isolées à partir de lait cru de chèvre de deux populations caprines locales « Arabia et Kabyle ». *Sciences et Technologie*, 23, 30-37.

- Badis, A., Laouabdia-Sellami, N., Guetarni, D., Kihal, M., & Ouzrout, R. (2005).** Caractérisation phénotypique des bactéries lactiques isolées à partir de lait cru de chèvre de deux populations caprines locales "Arabia et Kabyle". *Sciences et Technologie*, 23, 30-37.
- Bahri, F. (2014).** Isolement et caractérisation des souches de Lactobacilles à caractères probiotiques à partir de selles d'enfants : Microbiologie Appliquée. Thèse de doctorat en science, Université Constantine I, Algérie.
- Béal, C., Marin, M., Fontaine, E., Fonseca, F., & Obert, J. P. (2008).** Production et conservation des ferments lactiques et probiotiques. In G. Corrieu & F. M. Luquet (Eds.), *Bactéries lactiques, de la génétique aux ferments* (pp. 661-765). Tec & Doc, Lavoisier, Paris.
- Bedrane, R., Delleci, H., Kehloul, K., & Labaci, A. (2020).** Antibiorésistance des souches d'*Escherichia coli* chez les patients hospitalisés au niveau du service de réanimation polyvalente du CHU Nedir Mohamed Tizi-Ouzou Unité Balloua. pp. 20.
- Belarbi, F. (2011).** Isolement et sélection des souches de bactéries lactiques productrices des métabolites antibactériennes (Thèse de Magister, Université d'Oran Es Senia, Algérie, pp. 8-25).
- Beldjilali, A. (2021).** Toxicologie et Sécurité Microbiologique des Aliments. USTO, FSNV, Biotech, Cours de Toxicologie et Sécurité Microbiologique des Aliments, p. 32.
- Belkhezi, L. (2020).** Les Lactobacilles: Rôle physiologique et intérêt en santé humaine. Thèse de doctorat en pharmacie, Université Mohammed V de Rabat, Maroc, pp. 13-14.
- Belkhir, K. (2017).** Caractérisation technologique de nouvelles souches de bactéries lactiques isolées du lait de chamelle d'Algérie. Réalisation de ferments lactiques (Thèse de doctorat, Université d'Oran1 Ahmed Ben Bela, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Département de Biotechnologie, 198 p).
- Belyagoubi, L. (2014).** Antibiotiques produits par des bactéries (actinomycètes et bactéries lactiques) issus de différents écosystèmes naturels Algériens. Thèse de doctorat : Substances naturelles, Activités Biologiques et Synthèse. Tlemcen : Université Aboubakr Belkaïd, 170.
- Benabbou, A. (2012).** Antibiorésistance des bactéries lactiques isolées de produits artisanaux Algériens. Mémoire de magister, Université d'Oran.
- Bendimerad, N. (2013).** Caractérisation phénotypique technologique et moléculaire d'isolats de bactéries lactiques de laits crus recueillis dans les régions de l'Ouest Algérien. Essai de fabrication de fromage frais type Jben (Thèse de Doctorat: Microbiologie, Microbiologie

Alimentaire, Université Aboubeker Belkaid de Tlemcen, Algérie, 255 p).

**Bennama, R. (2012).** *Streptococcus thermophilus* : Isolement et recherche systématique de souches indigènes productrices d'exopolysaccharides. Thèse de doctorat, Université d'Oran.

**Bennett, J. E., Dolin, R., & Blaser, M. J. (2019).** *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases E-Book*. Elsevier Health Sciences.

**Benreguieg, M. (2015).** Propriétés antibactériennes et probiotiques de bactéries lactiques isolées à partir du lait de vache, de chèvre et de brebis dans la région de l'ouest algérien (Thèse de Doctorat: Microbiologie, Université Abdelhamid Ibn Badis de Mostaganem, 181 p).

**Benyoucef, A. (2019).** Etude des propriétés fonctionnelles des bactéries lactiques produisant des substances antibactériennes. Thèse de doctorat, Ahmed Ben Bella University, Oran, 112 p.

**Berguiga, N., et Khemis, I. (2014).** L'utilisation des bactéries lactiques dans la fermentation industrielle. *Microbiologie Fondamentale et Appliquée*, 132p.

**Biavati, B., et Mattarelli, P. (2015).** *Bifidobacterium*. In W. Whitman, F. R. P. Kämpfer,

**Bibbal, D. (2008).** Impact des bêta-lactamines sur l'émergence d'entérobactéries résistantes dans la flore digestive chez le porc: caractérisation et stratégie de prévention (Thèse de doctorat, Université Toulouse III).

**Binda, E., Marinelli, F., & Marccone, G. (2014).** Old and new glycopeptide antibiotics: action and resistance. *Antibiotics*, 3, 572–594.

**Bottacini, F., Medini, D., Pavesi, A., Turrone, F., Foroni, E., Riley, D., Giubellini, V., et al. (2010).** Comparative genomics of the genus *Bifidobacterium*. *Microbiology*, 156(11), 3243-3254.

**Boudersa, W., et Nekkaa, R. (2017).** Étude de l'activité antibactérienne de bactéries lactiques isolées à partir d'un produit laitier fermenté : le Yaourt brassé (Thèse de doctorat, Université des Frères Mentouri Constantine, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, 84 p).

**Bouguerra, A. (2021).** Evaluation du potentiel probiotique des souches lactiques isolées à partir du lait de chamelle (Thèse de doctorat, Université Ferhat Abbas, Sétif 1, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, pp. 15, 16, 51, et 141).

**Boulahbal, F. (2009).** *Manuel de microbiologie, les antibiotiques* (4e réimpression). pp. 105-119.

**Boulouf, A. (2016).** *Etude du pouvoir technologique de quelques bactéries lactiques du Fromage traditionnel "Bouhezza"* (Mémoire de magister en science alimentaire). Université des Frères Mentouri Constantine, Constantine. Magister : 135.

**Bouricha, H. (2018).** Caractérisation du lait cru de la ferme expérimentale de Hassi Mamèche : Précisement la flore thermophile et mésophile. Mémoire de master en biologie, Université de Mostaganem, Mostaganem.

**Bousmaha-Marroki, L., et Marroki, A. (2015).** Antibiotic susceptibility and heterogeneity in technological traits of lactobacilli isolated from Algerian goat's milk. *Journal of Food Science and Technology*, 52(8), 4708-4723.

**Bouzaid, M., Chatoui, R., Latrache, H., & Hasib, A. (2016).** Activité antimicrobienne des souches de bactéries lactiques isolées de viande hachée de dromadaire et du lait crû de vache (Maroc). *Microbiologie Industrielle, Santé et Environnement*, 10(1), 112.

**Brahimi, S. (2015).** Isolement et caractérisation biotechnologiques des bactéries lactiques isolées à partir des margines d'olives "AMOREDJ" fermentés. Thèse de doctorat, Université d'Oran 1 Ahmed Ben Bella, Faculté de science, Département de biologie, 203 p.

**Brink, A. J., Richards, G. A., Colombo, G., Bortolotti, F., Colombo, P., & Jehl, F. (2014).** Multicomponent antibiotic substances produced by fermentation: implications

**Buard, E. (2013).** Dynamiques des interactions espèces – espace: mise en relation des pratiques de déplacement des populations d'herbivores et de l'évolution de l'occupation du sol dans le parc de Hwange (Zimbabwe) (Thèse de doctorat, Université Panthéon- Sorbonne – Paris I).

**Budde, B. B., Hornbæk, T., Jacobsen, T., Barkholt, V., & Koch, A. G. (2003).** *Leuconostoc carnosum* 4010 has the potential for use as a protective culture for vacuum-packed meats: Culture isolation, bacteriocin identification, and meat application experiments. *International Journal of Food Microbiology*, 83, 171-184.

**Budiati, T., Suryaningsih, W., & Yudiastuti, S. (2022).** The antibiotic resistance of lactic acid bacteria isolated from kefir made from Etawah goat milk.

**Buxeraud, J., et Faure, S. (2021).** Les céphalosporines. *Actualités Pharmaceutiques*, 60(607), S24–S27.

« C »

- Calop, J., Limat, S., Fernandez, C., & Gimenez, F. (2008).** Chapitre 45. Principes d'utilisation des antibiotiques. In *Pharmacie clinique et thérapeutique* (3e éd.). Masson.
- Campedelli, I., Mathur, H., Salvetti, E., Clarke, S., Rea, M. C., Torriani, S., ... O'Toole, Capita, R., et Alonso-Calleja, C. (2013).** Antibiotic-resistant bacteria: A challenge for the food industry. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 53, 11–48.
- Carattoli, A. (2001).** Importance of integrons in the diffusion of resistance. *Veterinary Research*, 32, 243-259.
- Cardot Martin, E., Dumitrescu, O., & Lesprit, P. (2019).** La résistance aux antibiotiques.
- Carle, S. (2009).** La résistance aux antibiotiques: un enjeu de santé publique important! *Pharmacienne et adjointe aux soins pharmaceutiques au Centre universitaire de santé*, (42), 6-21.
- Carr, F. J., Chill, D., & Maida, N. (2002).** The lactic acid bacteria: A literature survey.
- Çataloluk, O., et Gogebakan, B. (2004).** Presence of drug resistance in intestinal lactobacilli of dairy and human origin in Turkey. *FEMS Microbiology Letters*, 236, 7–12.
- Cazes, M. (2017).** *La dispensation des fluoroquinolones par le pharmacien d'officine* (thèse de doctorat, Université Toulouse III Paul Sabatier, Faculté des sciences pharmaceutiques).
- Chamba, J.-F. (2008).** Application des bactéries lactiques lors des fabrications fromagères. In G. Corrieu & F. M. Luquet (Eds.), *Bactéries lactiques de la génétique aux ferments* (pp. 787-813). Tec & Doc, Lavoisier, Paris.
- Chardon, H., et Brugere, H. (2014).** *Usages des antibiotiques en élevage et filières Viandes*. Cahiers sécurité sanitaire santé animale. Centre d'information des Viandes.
- Chentouf, H. (2015).** Effet des substances antimicrobiennes produites par *Leuconostoc mesenteroides* isolées à partir du lait de chamelle algérien sur *Listeria spp.* dans les produits alimentaires. Thèse de doctorat en microbiologie non publiée, Université d'Oran, Oran. *Chest*, 119(2 Suppl), 405-411.
- Chiocchetti, G. M., et al. (2019).** Use of lactic acid bacteria and yeasts to reduce exposure to chemical food contaminants and toxicity. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59(10), 1534-1545.
- Cholet, O. (2006).** Étude de l'écosystème fromager par une approche biochimique et

moléculaire. Institut National Agronomique Paris-Grignon, École Doctorale ABIES.

**Cordaux, R., Pichon, S., Hatira, H. B. A., Doublet, V., Grève, P., Marcadé, I., Braquart-Varnier, C., Souty-Grosset, C., Charfi-Cheikhrouha, F., & Bouchon, D. (2012).** Widespread Wolbachia infection in terrestrial isopods and other crustaceans. *Zookeys*,(176), 123.

**Courvalin, P. (2008).** La résistance des bactéries aux envisager : Combinaisons de mécanismes biochimiques et génétiques. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*,161(1), 8.

**Courvalin, P. (2016).** Why is antibiotic resistance a deadly emerging disease? *Clinical Microbiology and Infection*, 22(5), 405–407.

**Cuffia, F., Bergamini, C. V., Hynes, E. R., Wolf, I. V., & Perotti, M. C. (2020).** Evaluation of autochthonous cultures to improve cheese flavor: A case study in hard cheese model. *Food Science and Technology International*, 26(2), 173-184.

« D »

**Da Costa, R. J., et al. (2019).** Preservation of meat products with bacteriocins produced by lactic acid bacteria isolated from meat. *Journal of Food Quality*, 1-12.

**Danielsen, M., et Wind, A. (2003).** Susceptibility of *Lactobacillus spp.* To antimicrobial agents. *International Journal of Food Microbiology*, 82, 1–11.

**Daoudi, H., et Khelef, C. (2018).** *Contribution à l'étude de l'activité antimicrobienne des bactéries lactiques isolées à partir du lait cru* (Thèse de doctorat). Université Echahid Hamma Lakhdar -El Oued.

**Davies, J., et Davies, D. (2010).** Origins and evolution of antibiotic resistance.

**De Lacerda, J. R. M., et al. (2016).** Generally recognized as safe (GRAS) *Lactococcus lactis* strains associated with *Lippia sidoides* Cham. are able to solubilize/mineralize phosphate. *SpringerPlus*, 5(1), 1-7.

**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  $\beta$ -lactam resistance. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 17(4), 327–350.

**Delcenserie, V., China, B., Gavini, F., Beerens, H., & Daube, G. (2002).** Proposition pour

un nouveau standard indicateur de la contamination d'origine fécale dans les aliments: le genre *Bifidobacterium*. *Annales de Médecine Vétérinaire*, 146, 279-294.

**Delgado, S., Flórez, A. B., & Mayo, B. (2005).** Antibiotic susceptibility of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* species from the human gastrointestinal tract. *Current Microbiology*, 50, 202–207.

**Delgado, S., Flórez, A. B., & Mayo, B. (2005).** Antibiotic susceptibility of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* species from the human gastrointestinal tract. *Current Microbiology*, 50, 202–207.

**Demoré, B., Grare, M., & Duval, R. (2018).** Généralités sur les antibiotiques par voie systémique et principes d'utilisation. In *Pharmacie clinique et thérapeutique* (5e éd., pp. 755-788).

**Devirgiliis, C., Zinno, P., & Perozzi, G. (2013).** Update on antibiotic resistance in foodborne *Lactobacillus* and *Lactococcus* species. *Frontiers in Microbiology*, 4, 301.

**DeVos, P., Garrity, G. M., Jones, D., Krieg, N. R., Ludwig, W., Rainey, F. A., Schleifer, D., W. (2015).** Caractéristique et rôle probiotique des bactéries lactiques isolées à partir du lait de chèvre : effet immunomodulateur chez la souris Balb/c, ORAN. Thèse de doctorat non publiée, Université d'Oran.

**Djemli, S., et Fadel, D. (2021).** Résidus d'antibiotiques dans la viande du poulet de chair. *Mémoire de master: Sécurité agro-alimentaire et assurance qualité*. Tizi-Ouzou

**Dortu, C., et Thonart, P. (2009).** Les bactériocines des bactéries lactiques: caractéristiques et intérêts pour la bioconservation des produits alimentaires. *Biotechnologie, Agronomie, Société et Environnement*, 13(1).

**Drider et H. Prevost(Eds.),** *Bactéries lactiques : physiologie, métabolisme, génomique et applications industrielles* (pp. 319-343). Economica, Paris.

**Durlu-Özkaya, F., Aslim, B., & Ozkaya, M. T. (2007).** Effect of exopolysaccharides (EPSs) produced by *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* strains on bacteriophage and nisin sensitivity of the bacteria. *LWT-Food Science and Technology*, 40(3), 564-568.

« E »

**Ellatifi, O. (2011).** Place des fluoroquinolones dans le traitement des infections urinaires dans

les établissements de santé lorrains (Thèse de doctorat en pharmacie, Université Henri Poincaré – Nancy 1).

**Emmanuel, E. (2003).** Evaluation des risques sanitaires et ecotoxicologiques liés aux effluents hospitaliers. Mémoire présenté à l'Institut national des sciences appliquées de Lyon pour l'obtention du grade de docteur, Formation doctorale: science et technique du déchet, École doctorale de chimie de Lyon (pp. 59-60).

**Eom, H., Seo, D. M., & Han, N. S. (2007).** Selection of psychrotrophic *Leuconostoc spp.* producing highly active dextransucrase from lactate fermented vegetables. *International Journal of Food Microbiology*, 117(1), 61-67.

**Erginkaya, Z., Turhan, E. U., & Tatli, D. (2018).** Determination of antibiotic resistance of lactic acid bacteria isolated from traditional Turkish fermented dairy products. *Iranian Journal of Veterinary Research*, 19, 53–56.

« F »

**Frs. S. (2016).** Selection of autochthonous lactic acid bacteria from goat dairies and their addition to evaluate the inhibition of *Salmonella typhi* in artisanal cheese. *Food Microbiology*, 60, 29-38.

**Fares, N., et Djeddai, S. (2018).** Caractérisation phénotypique de la résistance aux  $\beta$ -lactamines à large spectre des bacilles à Gram négatifs isolés à partir des produits pathologiques. Université Laarbi Tebessi, Tébessa.

**Fernández, L., et Hancock, R. E. W. (2012).** Adaptive and mutational resistance: Role of porins and efflux pumps in drug resistance. *Clinical Microbiology Reviews*, 25(4), 661-681.

**Ferrari, I. da S., de Souza, J. V., Ramos, C. L., da Costa, M. M., Schwan, R. F., & Dias, Fguiri, I., Ziadi, M., Atigui, M., Ayeb, N., Arroum, S., Assadi, M., & Khorchani, T. (2016).** Isolation and characterisation of lactic acid bacteria strains from raw camel milk for potential use in the production of fermented Tunisian dairy products. *International Journal of Dairy Technology*, 69(1), 103-113.

**Flórez, A. B., Vázquez, L., & Mayo, B. (2017).** A functional metagenomic analysis of tetracycline resistance in cheese bacteria. *Frontiers in Microbiology*, 8, 907-919.

for regulatory authorities, critically ill patients and generics. *International journal of*

*antimicrobial agents*, 43(1), 1–6.

**Foschi, C., Laghi, L., Parolin, C., Giordani, B., Compri, M., Cevenini, R., et al. (2017).** Novel approaches for the taxonomic and metabolic characterization of lactobacilli: Integration of 16S rRNA gene sequencing with MALDI-TOF MS and <sup>1</sup>H-NMR. *PloS ONE*, 12(2), e0172483.

**Furet, J. P., Quénée, P., & Tailliez, P. (2004).** Molecular quantification of lactic acid bacteria in fermented milk products using real-time quantitative PCR. *International Journal of Food Microbiology*, 97(2), 197-207.

« G »

**Gaglio, R., Couto, N., Marques, C., de Fatima Silva Lopes, M., Moschetti, G., Pomba, C., & Settanni, L. (2016).** Evaluation of antimicrobial resistance and virulence of *enterococci* from equipment surfaces, raw materials, and traditional cheeses.

**Galia, W. (2011).** Caractérisation de la variabilité du système protéolytique de surface de la bactérie lactique *Streptococcus thermophilus*. Thèse de Doctorat, Institut Polytechnique de Lorraine, Département des Sciences Agronomiques, 16-32.

**Gálvez, A., Abriouel, H., Ben Omar, N., & Lucas, R. (2011).** Food application and Regulation. In D. Drider & S. Rebuffat (Eds.), *Prokaryotic Antimicrobial Peptides: From Genes to Applications* (pp. 253-390). Springer Verlag, Jaen, Spain.

**Goldstein, E. J., Tyrrell, K. L., & Citron, D. M. (2015).** *Lactobacillus species*: Taxonomic complexity and controversial susceptibilities. *Anaerobe*, 60, S98–S107.

**González, L., Sacristán, N., Arenas, R., Fresno, J.-M., & Tornadijo, M.-E. (2010).** Enzymatic activity of lactic acid bacteria (with antimicrobial properties) isolated from a traditional Spanish cheese. *Food Microbiology*, 27(5), 592-597.

**Gorbach, S. L. (1996).** The discovery of *Lactobacillus GG*. *Nutrition Today*, 31(6), 2S-4S.

**Gourvalin, P., et Leclercq, R. (2011).** Antibiogramme: 3ème édition. Paris: ESKA.

**Graham, D. R., Correa-Villasenor, A., Anderson, R. L., Vollman, J. H., & Baine, W. B. (1980).** Epidemic neonatal gentamicin-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection associated with nonspecific topical use of gentamicin. *Journal of Pediatrics*, 97, 972-978.

**Grohs, P. (2017).** Impact politique proactive de surveillance et de gestion des risques infectieux dans un centre hospitalo-universitaire parisien, sur la diffusion des bactéries

multirésistantes aux antibiotiques: épidémiologie (Thèse de doctorat, Université Paris-Saclay, France).

**Guéimonde, M., Sánchez, B., de los Reyes-Gavilán, C. G., & Margolles, A. (2013).** Antibiotic resistance in probiotic bacteria. *Frontiers in Microbiology*, 4, 202.

**Guinoiseau, E. (2010).** Molécules antibactériennes issues d'huiles essentielles: séparation, identification et mode d'action. Université de Corse.

**Guirand, J. P. (1998).** *Microbiologie alimentaire* (1e éd.). Dunod, Paris, pp. 136-144.

**Guiraud, J. P. (2003).** *Microbiologie alimentaire*. Dunod.

**Guo, H., Pan, L., Li, L., Lu, J., Kwok, L., Menghe, B., et al. (2017).** Characterization of antibiotic resistance genes from *Lactobacillus* isolated from traditional dairy products. *Journal of Food Science*, 3, 724-730.

« H »

**Hallouët, P. (2020).** *Toute l'année 2 du DEI : le cahier de l'étudiant infirmier*. France

**Hamar, H. (2018).** *Potentialité technologique des lactocoques isolées du lait cru de chèvre* (Mémoire de master en biologie). Université Abdelhamid Ibn Badis, Mostaganem.

**Hamdani, F., Ziri, S., Benallou, A., Djani, H., & Belkacemi, A. (2021).** Fort potentiel antifongique des Huiles essentielles de *Thymus vulgaris* et *Tetraclinis articulata*.

**Hassaine, O. (2013).** Caractéristiques d'intérêts technologiques de souches de bactéries lactiques isolées de lait camelin du sud algérien, thèse de doctorat. Université d'Oran Esenia, 180 p.

**Hauser, A. R. (2013).** *Antibiotic Basics for Clinicians: The ABCs of Choosing the Right Antibacterial Agent* (3rd ed.). Wolters Kluwer Health.

**Herbel, S., Vahjen, W., Wieler, L. H., & Guenther, S. (2013).** Timely approaches to identify probiotic species of the genus *Lactobacillus*. *Gut Pathogens*, 5(27).

**Holzappel, W. H., Haberer, P., Geisen, R., Björkroth, J., & Schillinger, U. (2001).** Taxonomy and important features of probiotic microorganisms in food and nutrition. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 73(2), 365s-373s.

**Huang, M. K., Choi, Y. J., Houde, R., Lee, J. W., Lee, B., & Zhao, X. (2004).** Effects of

Lactobacilli and an acidophilic fungus on the production performance and immune responses in broiler chickens. *Poultry Science*, 83(5), 788-795.

**Huiling, G., Lin, P., Lina, L., Jie, L., Laiyu, K., Bilige, M., Zhang, H., & Zhang, W. (2017).** Characterization of antibiotic resistance genes from *Lactobacillus* isolated from traditional dairy products. *Journal of Dairy Science*, 3, 724-730.

« I »

**Issa, A. T., et Tahergorabi, R. (2019).** Milk bacteria and gastrointestinal tract: Microbial composition of milk. In R. Watson & V. Preedy (Eds.), *Dietary interventions in gastrointestinal diseases* (pp. 265-275). Academic Press, Elsevier.

« J »

**Jagadeesh, K. S. (2015).** Lactic acid bacteria as a source of functional ingredients. *South Indian Journal of Biological Sciences*, 1(2), 70-71.

**Jaimee, G., et Halami, P. M. (2016).** High level aminoglycoside resistance in *Enterococcus*, *Pediococcus* and *Lactobacillus* species from farm animals and commercial meat products, 66, 101–110.

**Jamet, E. (2009).** Application alimentaire : produits fermentés. Les bactéries lactiques

**Jian, W., Zhu, L., & Dong, X. (2001).** New approach to phylogenetic analysis of the genus *Bifidobacterium* based on partial HSP60 gene sequences. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 51(5), 1633-1638.

**Joffin, J. N., et Leryal, G. (1996).** *Microbiologie technique*. Centre Régional de Documentation Pédagogique d'Aquitaine Bordeaux, France, pp. 219-223.

**Joffine, J., et Leyral, G. (2001).** Bordeaux. *Microbiologie-technique-1: dictionnaire des techniques*. 58-69-102-152-254 p.

**John Wiley & Sons, Ltd.: an official publication of the Infectious Diseases Society of America,** 29(2), 352–355.

**Joković, N., Rajković, J., Veljović, K., Tolina, M., & Topisirović, L. (2014).** Screening of lactic acid bacteria isolated from Serbian kajmak for use in starter cultures. *Biologica Nyssana*, 5, 37-46. *Journal of Applied Microbiology*, 92, 1S–3S.

**Julie, B. (2014).** Utilisation raisonnée des antibiotiques en élevage porcin, démarche d'accompagnement dans sept élevages. *Science Vétérinaire, École Nationale Vétérinaire d'Alfort*, 11 p.

**Julie, G., et Géraldine, R. (2022).** Les antibiotiques en odontologie, bon usage et antibiorésistance en toute simplicité. *Biomatériaux Cliniques, n°1*, 70-77.

« K »

**K. H., & Whiteman, W. B. (2009).** *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology: The firmicutes*. Springer Dordrecht Heidelberg London, New York.

**Kamimura, B., Magnani, M., Luciano, W. A., Campagnollo, F. B., Pimentel, T. C., Alvarenga, V. O., Pelegrino, B. O., Cruz, A. G., & Sant'Ana, A. S. (2019).** Brazilian artisanal cheeses: An overview of their characteristics, main types and regulatory aspects. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 18(6), 1636-1662.

**Kechih-Boumar, S. (2011).** Standardisation de l'antibiogramme à l'échelle nationale. In *Médecine humaine et vétérinaire* (6th ed., p. 133-135). Organisation Mondiale de la Santé.

**Ketrouci, L. (2021).** *Etude physico-chimique et microbiologique du lait de brebis collecté dans différentes régions d'Algérie, détermination de la flore lactique et des caractéristiques technologiques des bactéries lactiques* (Thèse de doctorat en biologie). Université de Mostaganem.

**Kihal, M. (1996).** Etude de la production du dioxyde de carbone par *Leuconostoc mesenteroides*, élément d'application en technologie fromagère type fromage bleu. Thèse de doctorat d'État, Université d'Oran.

**Koné, M. S. (2007).** *Evaluation de la prescription des antibiotiques en consultation externe au Service de pédiatrie de l'hôpital Gabriel Touré* [Thèse de doctorat, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako]. Bamako.

**König, H., et Fröhlich, J. (2017).** Lactic acid bacteria. In H. König (Ed.), *Biology of Microorganisms on Grapes, in Must and in Wine* (pp. 3-41).

**Kowalczyk, M., Mayo, B., Fernández, M., & Aleksandrak, P. T. (2015).** Updates on Metabolism in Lactic Acid Bacteria in Light of Omic Technologies. In F. Mozzi, R. R. Raya, & G. M. Vignolo (Eds.), *Biotechnology of Lactic Acid Bacteria: Novel Applications* (2nd ed.).

Wiley-Blackwell.

**Kwiatkowska, B., Maslinska, M., Przygodzka, M., Dmowska-Chalaba, J., Dabrowska, J., & Sikorska-Siudek, K. (2013).** Immune system as a new therapeutic target for antibiotics. *Advances in Bioscience and Biotechnology*, 4, 91-101.

« L »

**Lairini, S., Beqqali, N., Bouslamti, R., Belkhou, R., & Zerrouq, F. (2014).** Isolement des bactéries lactiques à partir des produits laitiers traditionnels marocains et formulation d'un lait fermenté proche du kéfir. *Afrique SCIENCE*, 10(4), 267-277.

**Langella, P., Nouaille, S., Commissaire, J., Bolotine, A., Gruss, A., & Le Loir, Y. (2001).** Characterization of host factors affecting heterologous protein secretion in *Lactococcus lactis*. *Lait*, 81, 19-28.

**Lanotte, P., et Pasquier, C. (Eds.). (2022).** Bactériologie virologie : Association des enseignants-chercheurs de microbiologie des facultés de pharmacie (AEMIP). France: Elsevier Health Science.

**Larpent, S. P. (1997).** *Microbiologie alimentaire. Techniques de laboratoire*. Ed. Techet Doc, Lavoisier, Paris.

**Leonard, L. (2013).** *Evaluation du potentiel bioprotecteur de bactéries lactiques confinées dans une matrice polymérique* (Thèse de doctorat en sciences de l'alimentation non publiée). Université de Bourgogne, France.

**Li, X., Duerkop, A., & Wolfbeis, O. S. (2009).** A fluorescent probe for diacetyl detection. *Journal of Fluorescence*, 19(4), 601-606.

**Li, X.-Z., et Nikaido, H. (2004).** Efflux-mediated drug resistance in bacteria. *Drug Resistance Updates*, 7(4-5), 159-204.

**Lina, G., Quaglia, A., Reverdy, M. E., Leclercq, R., Vandenesch, F., & Etienne, J. (2010).** Distribution of genes encoding resistance to macrolides, lincosamides, and streptogramins among staphylococci. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(3), 1062-1066.

**Lozniewski, A., Rabaud, C., & Nancy. (2010).** Résistance bactérienne aux antibiotiques. Infections associées aux soins. *Cclin Sud-Est*.

« M »

**M. Trujillo, J. Chun, P. DeVos, B. Hedlund, S. Dedysh (Eds.),** *Bergey's Manual of Systematics of Archaea and Bacteria* (pp. 1-57).

Ma, Q., Fu, Y., Sun, H., Huang, Y., Li, L., Yu, Q., Dinnyes, A., & Sun, Q. (2018).

**Ma, Q., Pei, Z., Fang, Z., Wang, H., Zhu, J., Lee, Y. K., et al. (2021).** Evaluation of tetracycline resistance and determination of the tentative microbiological cutoff values in lactic acid bacterial species. *Microorganisms*, 9, 2128.

**Madigan, M. T., et Martinko, J. M. (2007).** Brock biology of microorganisms (11th ed.). Pearson Prentice Hall.

**Maghnia, D. (2011).** *Etude du potentiel technologique des bactéries lactiques isolées des aliments fermentés traditionnels algériens* (Thèse de magister en microbiologie non publiée). Université d'Oran, Oran.

**Mahi, M. (2010).** Étude technologique des bactéries lactiques isolées à partir du lait de brebis. Oran. Magister: 107.

**Maillard, R. (2002).** Antibiothérapie respiratoire. *La Dépêche Vétérinaire*, 80, 15-17.

**Makhloufi, K. M. (2011).** *Caractérisation d'une bactériocine produite par une bactérie lactique *Leuconostoc pseudomesenteroides* isolée du boza* (Thèse de doctorat en microbiologie, biochimie). Université Pierre et Marie Curie de Paris.

**Makhloufi, K. M. (2012).** Caractérisation d'une bactériocine produite par une bactérie lactique *Leuconostoc mesenteroides* isolée du boza. Thèse de doctorat, Université Pierre et Marie Curie – Paris, 229 p.

**Mangin, L. (2016).** Antibiotiques et résistances enquête sur les connaissances et les comportements du grand public. Thèse de doctorat, Université de Lorraine.

**Mashura, M., et Monjure Alam, P. (2016).** Impact of overuse of antibiotics on human health.

**Mathur, S., et Singh, R. (2005).** Antibiotic resistance in food lactic acid bacteria—A review. *International Journal of Food Microbiology*, 105, 281-295.

**Mattia, P. A., Capozzi, V., Russo, P., Drider, D., Spano, G., & Fiocco, D. (2018).** Immunobiosis and probiosis: Antimicrobial activity of lactic acid bacteria with a focus on their antiviral and antifungal properties. In D. Drider & G. Spano (Eds.), *Proceedings of the 11<sup>th</sup> International Probiotics, Prebiotics and New Foods Conference* (pp. 9949-9958).

- Mayrhofer, S., Van Hoek, A. H., Mair, C., Huys, G., Aarts, H. J., Kneifel, W., et al. (2010).** Antibiotic susceptibility of members of the *Lactobacillus acidophilus* group using broth microdilution and molecular identification of their resistance determinants.
- McKellar, Q. A. (2001).** Veterinary use of antibiotics, resistance and consequences for human health. *Veterinary Record*, 148(22), 649-651.
- Mechai, A. (2009).** *Isolement, caractérisation et purification de bactériocines produites par des bactéries lactiques autochtones: études physiologiques et biochimiques* (Thèse de doctorat en sciences). Université Badji-Mokhtar, Annaba.
- Médecine/Sciences (Paris)*, 26, 950-959.
- Mehdi, S. (2008).** La fréquence des bactéries multi résistantes à l'hôpital Hassan II de Settat [Doctoral dissertation, Université Mohammed V, Faculté de Médecine et de Pharmacie]. Rabat, Morocco.
- Menad, N. (2017).** Effet antagoniste des bactéries lactiques isolées à partir du lait de vache vis-à-vis de *Salmonella sp.* Thèse de doctorat, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université Abdelhamid Ibn Badis Mostaganem.
- Menad, N. (2018).** *Effet antagoniste des bactéries lactiques isolées à partir du lait de vache vis-à-vis de Salmonella sp.* (Thèse de doctorat). Université Abdelhamid Ibn Badis, Mostaganem, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie.
- Mendes, R., Garbeva, P., & Raaijmakers, J. M. (2013).** The rhizosphere microbiome: Significance of plant beneficial, plant pathogenic, and human pathogenic microorganisms. *FEMS Microbiology Reviews*, 37(5), 634-663.
- Mermouri, L. (2018).** Étude de l'effet de souches probiotiques de bactéries lactiques (*Lactobacillus spp.*) isolées de produits fermentés sur la valeur nutritive de fourrages conservés par ensilage. Thèse de doctorat, Université des Sciences et de la Technologie d'Oran Mohamed-Boudiaf, 177 p.
- Michael, J., et John, M. (2007).** Brock biology of microorganisms (11th ed.). Pearson Education. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 74, 417-433.
- Millemann, Y. (2002).** Antibiorésistances et prescription antibiotique. *La Dépêche Technique*, 80(5), 25-29.
- Mirabaud, M. I. (2003).** Entérobactéries à bêta-lactamases à spectre élargi en pédiatrie en

1996 [Doctoral dissertation, University of Geneva].

**Mohr, K. I. (2016).** History of antibiotics research. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 398, 237-272.

**Mokoena, M. P. (2017).** Lactic Acid Bacteria and Their Bacteriocins: Classification, Biosynthesis And Applications against Uropathogens: A Mini-Review. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 22(8), 1255.

**Monnet, V., Latrille, E., Beal, C., & Corrieu, G. (2008).** Croissance et propriétés fonctionnelles des bactéries lactiques. In G. Corrieu & F. M. Luquet (Eds.), *Bactéries lactiques de la génétique aux ferments* (pp. 512-592). Tec & Doc, Lavoisier.

**Morley, P. S., Apley, M. D., Besser, T. E., Burney, D. P., Fedorka-Cray, P. J., Papich, M.G., et al. (2005).** Antimicrobial drug use in veterinary medicine. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19(6), 617-629.

**Moumene, M. (2016).** Isolement et identification des bactéries lactiques et étude de l'effet antagoniste vis-à-vis des germes pathogènes. Thèse de doctorat, Université 8 Mai 1945-Guelma, Guelma.

**Mozzi, F., et Vignolo, G. M. (Eds.). (2010).** *Biotechnology of Lactic Acid Bacteria: Novel Applications* (1st ed.). John Wiley & Sons.

**Murthy, R. (2001).** Implementation of strategies to control antimicrobial resistance.

**Muylaert, A., et Mainil, J. (2012).** Bacterial antimicrobial resistances: The mechanisms and their contagiousness. *Annales de Médecine Vétérinaire*, 156(1), 1-29.

« N »

**Ngozi, I. (2017).** Comparative Application of Different Strategies of Bacteriocins Produced by *Carnobacterium maltaromaticum* MMF-32 for Inhibition of *Listeria monocytogenes* ATCC 19114 in Cold-Smoked Haddock. *American Scientific Research Journal for Engineering, Technology, and Sciences*, 38(2), 311-340.

**Nordmann, P. (2010).** Gram-negative bacteriae with resistance to carbapenems.

**Nordmann, P., Dortet, L., & Poirel, L. (2012).** Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm! *Trends in Molecular Medicine*, 18, 263-272.

« O »

**Opatowski, M. (2020).** Résistance bactérienne aux antibiotiques, apport du système national des données de santé. Université Paris-Saclay.

**Ouissat, M., et Bakini, A. (2009).** Antibiotiques anti-staphylococcues. *Des en Microbiologie. univ. Kasdi merbah Ourgl.a.l, P91.*

« P »

**P. W. (2018).** Genus-wide assessment of antibiotic resistance in *Lactobacillus spp.* *Applied and Environmental Microbiology*, 85(7), e01738-18.

**Papadimitriou, K., Alegría, Á., Bron, P. A., Angelis, M. De, Gobbetti, M., Kleerebezem, M., ... Kok, J. (2016).** Stress physiology of lactic acid bacteria. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 80(3), 837–890.

**Peñaud, S. (2006).** Analyse de la séquence génomique et étude de l'adaptation à l'acidité de *Lb. Delbrueckii SSP. Bulgaricus ATCC11842*. Thèse de Doctorat, Institut National Agronomique de Paris-Grignon, France.

**Petit, A. (2012).** Cours de microbiologie. Cours présenté en 2012; Université François-Rabelais Tours. 7p.

**Pilet, M.-F., Mográs, C., & Federighi, M. (2005).** Bactéries lactiques. In M. Federighi(Ed.), *Bactériologie Alimentaire* (pp. 219-242). Economica. *Planet-Vie*, 1-10.

**Planta, MB. (2007).** The role of poverty in antimicrobial resistance. In MB. Planta(Ed.), pp. 533-539.

**Pons, S. (2022).** *Mon stage infirmier en Maladies infectieuses : Mes notes de stage IFSI.* Elsevier Masson SAS.

**Prescott, L.M., Hareley, J.P., & Klein, D.A. (2003).** *Microbiologie de Prescott* (2ème éd.). Bruxelles : Boeck.

**Promiselynd, O., Amarachukwu, A., Brigitte, A., Hamid, G., & Labia Irene I. O. (2023).** Antimicrobial resistance of Lactic Acid Bacteria from Nono, Naturally Fermented Milk Product.

« R »

**Raynaud, S. (2006).** Régulation métabolique et transcriptionnelle de l'autoacidification chez *Lactococcus lactis*. Thèse de Doctorat, Université de Toulouse.

**Reddy, G., Altaf, M. D., Naveena, B. J., Venkateshwar, M., & Kumar, E. V. (2008).** Amylolytic bacterial lactic acid fermentation—a review. *Biotechnology Advances*, 26 (1), 22-34.

**Rehal. (2008).** Standardisation de l'antibiogramme en médecine humaine à l'échelle nationale selon les recommandations de l'OMS (Ed 4). P95.

*Reviews in Biology and Biothechnology*, 3, 2-15.

**Reygaert, W. C. (2018).** An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of Bacteria. *AIMS Microbiology*, 4(3), 482.

**Rincón-Delgado, M. I., López-Hernández, A., Wijaya, I., & Rankin, S. A. (2012).** Diacetyl levels and volatile profiles of commercial starter distillates and selected dairy foods. *Journal of Dairy Science*, 95, 1128–1139.

**Ruas-Madiedo, P., Alting, A. C., & Zoon, P. (2005).** Effect of exopolysaccharides and proteolytic activity of *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* strains on the viscosity and structure of fermented milks. *International Dairy Journal*, 15(2), 155-164.

**Ruppé, E. (2010).** Épidémiologie des bêta-lactamases à spectre élargi: l'avènement des CTX-M. *Antibiotiques*, 12(1), 3–16.

**Russell, A.D. (2002).** Antibiotic and biocide resistance in bacteria: Introduction.

**Rybak, MJ. (2004).** Resistance to antimicrobial agents: an update. *Pharmacotherapy*, 24(suppl 12), 203-215.

« S »

**Salam, M. A., Al-Amin, M. Y., Salam, M. T., Pawar, J. S., Akhter, N., Rabaan, A. A., & Alqumber, M. A. A. (2023).** Antimicrobial Resistance: A Growing Serious Threat for Global Public Health. *Healthcare (Basel, Switzerland)*, 11(13), 1946.

**Salminen, S., Wright, A. V., & Ouwehand, A. (Eds.). (2004).** *Lactic Acid Bacteria: Microbiology and Functional Aspects*. Marcel Dekker, Inc.

**Savadogo, A., et Traoré, A. S. (2011).** La flore microbienne et les propriétés fonctionnelles des yaourts et laits fermentés. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 5(5), 2057-2075.

**Savard, P. (2008).** Caractérisation structurale et dynamique de la Bêta-lactamase TEM-1 de la bactérie *Escherichia coli* par RMN liquide (Thèse de doctorat en biochimie). Université Laval.

**Savijoki, K., Ingmer, H., & Varmanen, P. (2006).** Proteolytic systems of lactic acid bacteria. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 71, 394-406.

**Sayet, G., Sinigre, M., & Ben Reguiga, M. (2014).** Development of a Fourier transform infrared spectroscopy coupled to UV-Visible analysis technique for aminoglycosides and glycopeptides quantitation in antibiotic locks. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 72, 41-50.

**Schwarz, S., Kehrenberg, C., & Walsh, T. R. (2001).** Use of antimicrobial agents in veterinary medicine and food animal production. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 17(6), 431-437.

**Semedo-Lemsaddek, T., et al. (2018).** Otter fecal enterococci as general indicators of antimicrobial resistance dissemination in aquatic environments. *Ecological Indicators*, 85, 1113-1120.

**Senhadji, I. (2019).** Cours de pharmacologie. Les antibiotiques : Généralités (38p). Faculté de médecine, Université Oran 1.

**Shacoori. (2018).** Cours en microbiologie : les antibiotiques (mécanisme d'action) (10p).

**Shehata, M., El Sohaimy, S., El-Sahn, M., & Youssef, M. (2016).** Screening of isolated potential probiotic lactic acid bacteria for cholesterol lowering property and bile salt hydrolase activity. *Annals of Agricultural Science*, 61(1), 65–75.

**Simonsen, G. S., Tapsall, J. W., Allegranzi, B., Talbot, E. A., & Lazzari, S. (2004).** The antimicrobial resistance containment and surveillance approach – a public health tool. *Bulletin of the World Health Organization*, 82, 928-934.

**Singh, S. B., et Barrett, J. F. (2006).** Empirical antibacterial drug discovery--foundation in natural products. *Biochemical pharmacology*, 71(7), 1006–1015.

**Smaoui, S. (2010).** Purification et caractérisation de Biomolécules à partir de micro-organismes nouvellement isolés et identifiés (Thèse de doctorat). Institut National

Polytechnique de Toulouse.

**Soroka, D. (2016).** Rôle du motif SDN dans l'inhibition et l'activité des  $\beta$ -lactamases des mycobactéries. Université Pierre et Marie Curie-Paris VI.

**Stoltz, R. (2008).** Les résidus d'antibiotiques dans les denrées d'origine animale: Évaluation et maîtrise de ce danger (Thèse de doctorat). Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon, p50.

strains.

**Sumarsih, S., Sulistiyanto, B., & Sutrisno, C. I. (2012).** Characteristics, Stability and antimicrobial activity of lactic acid bacteria (*Leuconostoc sp*) isolated from broiler's caecum during storage. *Journal of the Indonesian Tropical Animal Agriculture*, 37(1),70-76.

**Sun, Z., Harris, H. M., McCann, A., Guo, C., Argimón, S., Zhang, W., ... O'Toole, P. Svec, P., et Franz, C. M. A. P. (2014).** The genus *Enterococcus*: Biodiversity and taxonomy. In N. A. Logan et al. (Eds.), *Bergey's Manual of Systematics of Archaea and Bacteria* (pp. 340-346). Wiley.

« T »

**Tahlaiti, H. (2019).** Etude 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, p. 16).

**Teuber, M. (2015).** *Lactococcus*. In W. B. Whitman et al. (Eds.), *Bergey's Manual of Systematics of Archaea and Bacteria* (pp. 1-21). Wiley.

**Thierry, A., Valence, F., Deutsch, S.-M., Even, S., Falentin, H., Le Loir, Y., Jan, G., & Gagnaire, V. (2015).** Strain-to-strain differences within lactic and propionic acidbacteria species strongly impact the properties of cheese—A review. *Dairy Science & Technology*, 95, 895–918.

**Thumu, S. C., et Halami, P. M. (2012).** Presence of erythromycin and tetracycline resistance genes in lactic acid bacteria from fermented foods of Indian origin. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 102, 541–551.

**Touati, A., et Mairi, A. (2020).** Epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacterales in the Middle East: A systematic review. *Expert Review of Anti- Infective Therapy*, 18, 241-250.

**Turner, P., Pol, S., Soeng, S., Sar, P., Neou, L., Chea, P., Day, N. P., Cooper, B. S., & Turner, C. (2016).** High Prevalence of Antimicrobial-resistant Gram-negative Colonization in Hospitalized Cambodian Infants. *The Pediatric infectious disease journal*, 35(8), 856–861.

**Turrone, F., Van Sinderen, D., & Ventura, M. (2011).** Genomics and ecological overview of the genus *Bifidobacterium*. *International Journal of Food Microbiology*, 149(1), 37-44.

« V »

**Van Bambeke, F., et Tulkens, P. (2008).** Syllabus national belge de pharmacologie et pharmacothérapie anti-infectieuse. 202 p.

**Van Pijkeren, J. P., et Britton, R. A. (2012).** High efficiency recombineering in lactic acid bacteria. *Nucleic Acids Research*, 40, e76.

**Vandamme, P., De Bruyne, K., & Pot, B. (2014).** Phylogenetics and systematics. In W.

Vázquez-Ucha, J. C., Arca-Suárez, J., Bou, G., & Beceiro, A. (2020). New carbapenemase inhibitors: Clearing the way for the  $\beta$ -lactams. *International Journal of Molecular Sciences*, 21.

**Vicky, B., et Jemima, J. (2014).** Business Benchmark on Farm Animal Welfare

**Vidal, R. (2020).** Bien utiliser les bêta-lactamines: L'intelligence médicale au service du soin.

**Vieco-Saiz, N., et al. (2019).** Benefits and inputs from lactic acid bacteria and their bacteriocins as alternatives to antibiotic growth promoters during food-animal production. *Frontiers in Microbiology*, 10, Article 57.

**Visintin, S., Alessandria, V., Valente, A., Dolci, P., & Cocolin, L. (2016).** Molecular identification and physiological characterization of yeasts, lactic acid bacteria and acetic acid bacteria isolated from heap and box cocoa bean fermentations in West Africa. *International Journal of Food Microbiology*, 216, 69-78.

« W »

**W. (2015).** Expanding the biotechnology potential of lactobacilli through comparative genomics of 213 strains and associated genera. *Nature Communications*, 6(1), 8322.

**Wallace, T. D., Bradley, S., Buckley, N. D., & Green-Johnson, J. M. (2003).** Interactions of lactic acid bacteria with human intestinal epithelial cells: Effects on cytokine production.

*Journal of Food Protection*, 66(3), 466-472.

**Walsh, C. (2003).** Natural and produced immunity versus acquired resistance. In C. Walsh (Ed.), *Antibiotics: Actions, origins, resistance* (pp. 91-106). ASM Press.

**Walsh, C., et Wencewicz, T. (2016).** *Antibiotics: Challenges, mechanisms, opportunities* (2nd ed.). ASM Press.

**Wee, Y. J., Yun, J. S., Kim, D., & Ryu, H. W. (2006).** Batch and repeated batch production of L(+)-lactic acid by *Enterococcus faecalis* RKY1 using wood hydrolyzate and corn steep liquor. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 33(6), 431.

« Y »

**Yala, M., Mered, A. S., Mohamdi, D., & OuarKorich, M. N. (2001).** Classification et modes d'action des antibiotiques. *Médecine du Maghreb*, 91, 13-14.

**Yan Yan, H., et Mintez, L. (2014).** Use of extracellular extracts of lactic acid bacteria and *bifidobacteria* for the inhibition of dermatological pathogen *Staphylococcus aureus*. *Dermatologica Sinica*, 32, 141-147.

**Younes, T., et Diouri, A. (2004).** Antibiorésistance et consommation de viande.

**Yu, J., Song, Y., Ren, Y., Qing, Y., Liu, W., & Sun, Z. (2017).** Genome-level comparisons provide insight into the phylogeny and metabolic diversity of species within the genus *Lactococcus*. *BMC Microbiology*, 17(1), 1-10.

« Z »

**Zeba, B. (2005).** Overview of  $\beta$ -lactamase incidence on bacterial drug resistance.

**Zergoug, A. (2017).** Effet des probiotiques et bactériocines vis-à-vis des pathogènes responsables des infections urinaires (Thèse de doctorat, Université Abdelhamid Ibn Badis Mostaganem, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, p. 53).

**Zheng, J., Wittouck, S., Salvetti, E., Franz, C. M., Harris, H., Mattarelli, P., ... & Lebeer, Zohri, W., et Khouzbi, S. (2019).** Etude du potentiel probiotique de *Lactobacillus* isolées du lait de chamelle : Microbiologie appliquée (Mémoire de magister, Université de Biskra, Algérie, p. 15-1).

# **Annexes**

## Annexes

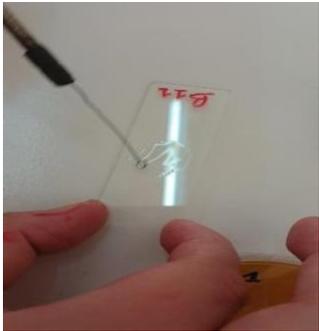
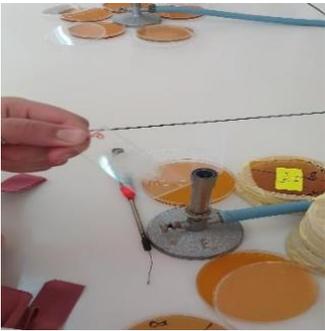
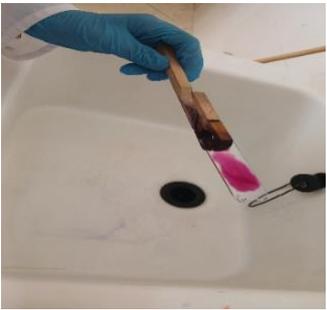
## Annexe 1 : Composition du milieu MRS

Composant	Quantité
Peptone	10 g
Extrait de viande	10 g
Extrait de levure	5 g
Glucose	20 g
Tween 80	1 ml
Acétate de sodium	5g
Citrate d'ammonium	2g
Phosphate bipotassique	2 g
Sulfate de magnésium, 7H <sub>2</sub> O	0,2 g
Sulfate de manganèse, 4H <sub>2</sub> O	0,5 g
Agar Agar	15g
Eau distillée	100 ml
PH=6.5/ Autoclaver à 120°C pendant 20 minutes	

**Annex 2 : Milieu lait écrémé enrichi**

<b>Composant</b>	<b>Quantité</b>
Lait écrémé	10g
Extrait de levure	0.5g
Eau distillée	100ml
pH	6.8

## Annex 3 : Coloration de Gram

		
Colonie bactérienne	Dilution	Fixation du frottis
		
Coloration avec le violet de gentiane	Recouvrir avec Lugol	Rinçage avec l'alcool
		
Recouvrir de la Fuschine	Lavage	Observation microscopique

