

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

جامعة محمد الصديق بن يحيى – جيجل

Faculté des sciences de la nature et  
de la vie

Département : Microbiologie appliquée  
et sciences alimentaires



كلية علوم الطبيعة والحياة

قسم : الميكروبيولوجيا التطبيقية

وعلوم التغذية

## Mémoire de fin de cycle

En vue de l'obtention du diplôme : **Master académique en Biologie**

**Filière** : Sciences Biologiques

**Option** : Microbiologie Appliquée

**Thème**

### **La multi-résistance bactérienne : Effet antibactérien de *Lactobacillus plantarum***

#### **Membres de jury :**

**Président** : Dr. Lilia BOUSSOUF

**Examineur** : Dr. Tarek KHENNOUF

**Encadreur** : Dr . Sagia MOUSSAOUI

#### **Présenté par :**

**M<sup>elle</sup>** : Imene BOUFERROUM

**M<sup>elle</sup>** : Meriem BOULAHIA

**M<sup>elle</sup>** : Selma BRINET

**Année universitaire : 2019 – 2020**

**Numéro d'ordre (bibliothèque) :.....**

# ***Remerciements***

*Touts d'abord, nous tenons à remercier « Dieu »*

*De nous avoir donné la santé, la volonté et la patience pour mener à terme notre formation de Master et pouvoir réaliser ce travail de recherche.*

*Nous tenons à exprimer nos profonds remerciements à notre encadreur **Dr : Sagia MOUSSAOUI** qui nous a proposée le sujet de ce mémoire et nous a guidée de ses précieux conseils et suggestions ainsi que la confiance qu'elle nous a témoignée tous le long de ce travail.*

*Nous tenons particulièrement à remercier les membres de jury **Dr.Lilia BOUSSOUF** et **Dr. Tarek KHENNOUF** d'avoir accepté de juger ce travail.*

*En fin, on adresse nos sincères sentiments de gratitude et de reconnaissance à toutes les personnes qu'ont participés de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*



# **Sommaire**

Liste des abréviations.....i

Liste des figures.....ii

Liste des tableaux.....iii

**Introduction..... 1**

**Chapitre I : Résistance bactérienne**

1. Définition.....3

2. Origine génétique de la résistance aux antibiotiques.....3

    2.1. Résistance naturelle (intrinsèque).....3

    2.2. Résistance acquise.....3

3. Mécanismes de résistance aux antibiotiques.....3

    3.1. Inhibition enzymatique.....3

    3.2. Réduction de la perméabilité cellulaire.....3

    3.3. Pompes à efflux.....4

    3.4. Modification de la cible de l'antibiotique.....4

    3.5. Protection de la cible de l'antibiotique.....4

    3.6. Piégeage de l'antibiotique.....4

4. Facteurs contribuant à la résistance aux antibiotiques.....4

5. Conséquences de la résistance bactérienne .....5

6. Problèmes liés à l'utilisation des antibiotiques .....6

    6.1. Résistance bactérienne et l'apparition des infections .....7

    6.2. Perturbation du microbiote intestinal.....7

    6.3. Mortalité et coût .....8

7. Exemple des souches résistantes aux antibiotiques.....8

8. Choix d'autres alternatives aux antibiotiques .....9

9. Exemples des alternatives aux l'antibiotiques.....10

    9.1. Peptides antimicrobiens .....10

    9.2. Phagothérapie .....10

    9.3. Probiotiques.....11

    9.4. Utilisations des anticorps .....13

    9.5. Vaccination..... 13

## Chapitre II : Généralités sur les bactéries lactiques

1. Définition .....	14
2. Caractères généraux des bactéries lactiques .....	14
3. Classification des bactéries lactiques .....	14
4. Genre <i>Lactobacillus</i> .....	15
5. Rôle des lactobacilles et leurs utilisations dans différents domaines .....	15
5.1. Domaine de l'agriculture .....	15
5.2. Domaine alimentaire.....	15
5.3. Domaine médicale.....	16

## Chapitre III : Effet antibactérien de *Lactobacillus plantarum*

1. Espèce <i>Lactobacillus plantarum</i> .....	18
2. Propriétés probiotiques de <i>Lactobacillus plantarum</i> .....	18
3. Méthodes de détection de l'activité antibactérienne des lactobacilles.....	20
4. Effet antibactérien de <i>Lactobacillus plantarum</i> .....	21
5. Associations biologiques « <i>Lactobacillus</i> – substance antimicrobienne ».....	26
Conclusion générale.....	28
Liste bibliographique.....	30

### Liste des abréviations

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**ATB** : Antibiotique

**ATP** : Adénosine triphosphate

**°C** : Degré Celsius

**CMI** : Concentration minimale inhibitrice

**CO<sub>2</sub>** : Le dioxyde de carbone

**EDTA** : Acide éthylène diamine tétra-acétique

**EPS** : Exopolysaccharides

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

**IgA** : Immunoglobuline A

**IgE** : Immunoglobuline E

***L.plantarum*** : *Lactobacillus plantarum*

**MRS** : Gélose de Man , Rogosa et Scharpe

**mg/ml** : milligramme par millilitre

**mm** : millimètres

**NK** : Cellule « Natural Killer »

**NO** : Nitroxoline

**pH** : Le potentiel d'hydrogène

**PVAM** : Pneumopathie Acquise Sous Ventilation Mécanique

**Th1 / Th2** : T helpers 1 / T helpers 2

**t/min** : Tours par minute

**µl** : microlitre ; **µg/ml** : microgramme par millilitre

**VIH** : Virus de l'immunodéficience humaine

**Liste des figures**

**Figure 1** : Auto-agrégation de *L. plantarum* après 24 heures de culture en bouillon.....20

**Figure 2** : Activité antimicrobienne des souches de Lactobacilles thermophiles sélectionnées vis-à-vis de *Staphylococcus aureus* 209 P et *Bacillus subtilis* par la méthode de diffusion des puits .....21

### Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : Facteurs contribuant à la résistance aux antibiotiques .....	5
<b>Tableau 2</b> : Principaux exemples d'effets indésirables décrits pour les antibiotiques évoqués.....	6
<b>Tableau 3</b> : Bactéries lactiques considérés comme probiotiques .....	11
<b>Tableau 4</b> : Principaux effets cellulaires des probiotiques .....	12





# **Introduction**

La prévalence des infections associées aux soins causées par des bactéries multi-résistantes est en augmentation. Ce phénomène pathologique et microbiologique constitue un challenge dans le contrôle des infections et une menace pour les patients. Ces dernières sont associées à des conséquences néfastes dont la durée d'hospitalisation plus longue, des taux de mortalités plus élevés et une augmentation des dépenses de soins. Elles sont responsables de difficultés, voire d'impasses et des échecs thérapeutiques pouvant devenir rapidement incontrôlables (**Maamar et al., 2019**).

En effet, le mauvais usage des agents antimicrobiens et leur large utilisation ont eu pour conséquence l'apparition de certaines souches multi-résistantes contrebalançant les effets des antibiotiques et provoquant l'apparition de plusieurs maladies infectieuses (**Bouyahya et al., 2017**).

Pour faire face à ce problème de santé publique, des stratégies complémentaires ou alternatives à l'administration d'antibiotiques ont été développées pour le traitement préventif et curatif des infections bactériennes, tels que l'utilisation des bactéries lactiques en tant que probiotiques (**Caballero et Figueiredo, 2018**).

Les bactéries lactiques sont un groupe hétérogène des microorganismes produisant de l'acide lactique comme produit principal du métabolisme. Elles colonisent de nombreux produits alimentaires, principalement utilisées comme starter dans les produits alimentaires fermentés et produisent de nombreux métabolites aux propriétés antimicrobiennes tels que les acides organiques, le peroxyde d'hydrogène, le dioxyde de carbone, la reutéline, le diacétyl et les bactériocines (**Dortu et Thaonart, 2009**).

Parmi les lactobacilles, l'espèce *Lactobacillus plantarum* est une bactérie polyvalente qui peut s'adapter à diverses conditions environnementales, car elle fermente différents types de glucides et de sucres, capable de résister et de se développer dans des conditions difficiles du tractus gastro-intestinal et par conséquent est utilisé comme probiotique bénéfique pour la santé humaine (**Al-Tawaha et Meng, 2018**).

*Lactobacillus plantarum* produit spécifiquement des protéines extracellulaires, des exopolysaccharides, des bactériocines et des acides lipotéichoïques qui ont une influence sur la santé et la physiologie de l'hôte, interagissant avec les cellules épithéliales et renforçant le système immunitaire de l'hôte. *Lactobacillus plantarum* ne présente aucun danger pour les consommateurs en raison de leur présence dans les aliments et leur rôle dans les mécanismes de défense intestinale.

Les propriétés antibactériennes, antifongiques et probiotiques de *Lactobacillus plantarum* ont été largement étudiées, elles sont capables de se développer dans des conditions difficiles dans l'estomac et d'autres sécrétions complexes de sels biliaires chez l'homme et d'autres mammifères. En outre, *Lactobacillus plantarum* a de larges applications dans l'industrie pharmaceutique sans aucun effet secondaire. Récemment, *L. plantarum* est utilisé dans les domaines médicaux pour le traitement de diverses maladies chroniques et cardiovasculaires telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, le diabète, l'obésité, le cancer, l'hypertension, les complications urinogènes et les troubles hépatiques (Arasu et al., 2016).

Plusieurs travaux ont montrés l'efficacité de *Lactobacillus plantarum* pour lutter contre plusieurs infections microbiennes. Des substances antimicrobiennes produites par celles-ci sont déjà considérées comme responsables de l'activité antibactérienne dont le spectre d'activité est large ou étroit selon plusieurs critères reliés à la souche cible comme la sensibilité et la nature du produit antibactérien. Tous les critères des substances antimicrobiennes produites par *Lactobacillus plantarum* suggèrent que l'utilisation de cette souche peut être un substituant idéal des traitements par les antibiotiques (Grosu-Tudor et al., 2014).

L'objectif de ce travail thématique est de réaliser une recherche bibliographique sur *Lactobacillus plantarum* comme un agent antibactérien et de montrer à travers les travaux déjà réalisés son efficacité contre le développement des bactéries résistantes voir multi-résistantes en tant que probiotique.

### Chapitre I : Résistance bactérienne

#### 1. Définition :

- Selon la définition microbiologique du terme, une souche est dite résistante lorsqu'elle se cultive en présence de concentration plus élevée en antibiotique comparativement à d'autres souches qui sont phylogénétiquement liées.
- Selon la définition clinique, une souche est qualifiée de résistante lorsqu'elle survit à la thérapie antibiotique mise en place (Muylaert et Mainil , 2013).

#### 2. Origine génétique de la résistance aux antibiotiques :

##### 2.1. Résistance naturelle (intrinsèque) :

La résistance naturelle est un caractère présent chez toutes les souches appartenant à la même espèce. Cette résistance peut être due à l'inaccessibilité de la cible pour l'antibiotique, à une faible affinité de la cible pour l'antibiotique ou encore à l'absence de cette dernière (Carle , 2009).

##### 2.2. Résistance acquise :

La résistance acquise se définit comme une caractéristique propre à quelques souches bactériennes d'un genre ou d'une espèce particulière, provoquant l'émergence et la diffusion de résistances au sein de populations de germes normalement sensibles. On décrit deux phénomènes majeurs de l'acquisition de résistances : soit par modifications du génome bactérien à savoir, les mutations responsables des résistances endogènes, soit par l'acquisition horizontale de matériel génétique étranger (Carle, 2009).

#### 3. Mécanismes de résistance aux antibiotiques :

Il existe six mécanismes principaux par lesquels les microorganismes neutralisent l'action des agents antibactériens à savoir :

##### 3.1. Inhibition enzymatique :

Certaines bactéries synthétisent des enzymes qui inhibent l'action des antibiotiques en dégradant ou en modifiant ce dernier. La modification des antibiotiques peut se faire par différentes façons selon les réactions chimiques (l'acétylation, la glycosylation, la nucléotidylation, la substitution, la ribosylation et/ou la phosphorylation). Cette modification induite par ces enzymes peut inactiver certains antibiotiques (Bouyahya *et al.*, 2017).

##### 3.2. Réduction de la perméabilité cellulaire :

Le passage d'antibiotique se fait par diffusion passive à travers des canaux nommées les porines. La réduction de la perméabilité cellulaire se produit par diminution de l'entrée de l'antibiotique.

En effet, une altération des porines dans la paroi des bactéries permet de réduire ou de bloquer la pénétration de l'antibiotique jusqu'à son site d'action (Carle, 2009).

### 3.3. Pompes à efflux :

Certaines souches bactériennes empêchent les antibiotiques de rentrer dans la cellule bactérienne grâce à un mécanisme de transport particulier dit pompe à efflux qui leur permet d'exporter les antibiotiques à l'extérieur de la cellule (Bouyahya *et al.*, 2017).

### 3.4. Modification de la cible de l'antibiotique :

La cible de l'antibiotique peut être structurellement modifiée ou remplacée, de telle sorte que le composé antibactérien ne puisse plus se lier et exercer son activité au niveau de la bactérie (Muylaert et Mainil, 2013).

Dans certaines situations, la bactérie modifie l'affinité de ses protéines de liaison à des antibiotiques spécifiques. Par exemple, certaines souches pathogènes telles que *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis* et *Shigella dysenteriae* modifient l'affinité des protéines de liaison à la pénicilline ce qui leur permet de résister à des antibiotiques de la famille des  $\beta$ -lactamines (Bouyahya *et al.*, 2017).

### 3.5. Protection de la cible de l'antibiotique :

La protection de la cible de l'antibiotique est un mode de résistance bien connu pour la famille des tétracyclines, elle est plus récemment décrite pour les quinolones et les fluoroquinolones. En effet, on dénombre huit protéines de protection ribosomiale qui confèrent une résistance aux tétracyclines. Cette résistance est notamment due à la présence de gènes plasmidiques *qnr* (pour *quinolone resistance*) (Muylaert et Mainil, 2013).

### 3.6. Piégeage de l'antibiotique :

Les bactéries sont capables de piéger un antibiotique en produisant une molécule possédant une affinité pour ce dernier, et par conséquent il y a une diminution de fixation de l'antibiotique à l'état libre au niveau de la cible (Muylaert et Mainil, 2013).

## 4. Facteurs contribuant à la résistance aux antibiotiques :

Les antibiotiques constituent une découverte thérapeutique importante pour la santé humaine, leur utilisation permet de diminuer le taux de mortalité et de morbidité mondiale depuis longtemps. Cependant, le mauvais usage de ces agents antimicrobiens et leur utilisation provoque l'apparition de certaines formes de résistances des souches microbiennes contrebalançant les effets des antibiotiques (Bouyahya *et al.*, 2017).

Les facteurs contribuant à la multi-résistance bactérienne sont mentionnés dans le tableau 1.

**Tableau 1 : Facteurs contribuant à la résistance aux antibiotiques (Carle, 2009)**

Facteurs	Exemples
- Emergence de la résistance	<ul style="list-style-type: none"><li>- Usage abusif d'antibiotiques</li><li>- Gravité accrue de l'état des malades hospitalisés</li><li>- Manque de fidélité au traitement</li><li>- Durée trop courte ou dose sous-thérapeutique</li><li>- Diagnostique non confirmé d'infection bactérienne</li><li>- Utilisation inadéquate d'antibiotiques</li></ul>
- Propagation des souches résistantes	<ul style="list-style-type: none"><li>- Mesures 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 du 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'antibiotiques 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'antiseptiques 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>

### 5. Conséquences de la multi-résistance :

Les antibiotiques ont généralement un rapport bénéfice/risque favorable. Cependant, comme tout médicament, ils peuvent être responsables d'effets indésirables graves dont certains n'émergent

qu'après la mise sur le marché (tableau 2). Il est donc indispensable de suivre leur sécurité d'emploi lors de leur utilisation en pratique courante.

Les principaux exemples d'effets indésirables des ATB sont représentés dans le tableau 2:

**Tableau 2 : Principaux exemples d'effets indésirables décrits pour les antibiotiques évoqués (Polard , 2006)**

Classe de l'antibiotique	Effets indésirables
Bétalactamines • Pénicillines • Céphalosporines	Possibilité d'une Réaction d'hypersensibilité croisée immédiate Maladie pseudo-sérique
Fluoroquinolones	Troubles neuropsychiatriques Atteintes tendineuses Photosensibilisation Réactions d'hypersensibilité
Macrolides	Troubles gastro-intestinaux Potentiel d'interactions médicamenteuses
Kétolides	Aggravation de myasthénie Potentiel d'interactions médicamenteuses
Tétracyclines • Minocycline • Doxycycline	Atteintes auto-immune (lupus) Syndrome d'hypersensibilité Ulcérations œsophagiennes

L'émergence de la résistance aux antibiotiques engendre des conséquences sanitaires et économiques. Elle est responsable d'une augmentation de la morbidité, la mortalité, la durée d'hospitalisation et conduit à utiliser des médicaments plus onéreux et souvent plus toxiques. Cependant la conséquence sur le plan économique est traduite par une augmentation des coûts des soins de santé (Ouedraogo *et al.*, 2017).

### 6. Problèmes liés à l'utilisation des antibiotiques :

L'initiation précoce par un traitement antibiotique est la pierre angulaire pour traiter une infection bactérienne associée à une amélioration du devenir clinique des patients. Cependant, l'exposition et l'utilisation massive des antibiotiques entraîne des effets indésirables impliquant un problème de santé publique (Moutaouakkil *et al.*, 2018).

### 6.1. Résistance bactérienne et l'apparition des infections :

Les mauvaises habitudes en matière de prescription et de l'augmentation de la consommation des antibiotiques entraînent une modification des profils de résistance des espèces bactériennes et l'émergence d'infections à bactéries multi-résistantes (BMR) et principalement les infections nosocomiales. Les plus fréquentes sont les souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méticilline (SARM) et les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE) (Serragui *et al.*, 2013).

Les entérobactéries sont habituellement résistantes aux macrolides, lincosamides et synergistines, tandis que la plupart des espèces de *Proteus*, *Morganella*, *Providencia* et *Serratia* sont résistantes aux tétracyclines, nitrofuranes et polymyxine. En plus de la résistance naturelle, les entérobactéries peuvent développer une résistance acquise à un ou plusieurs antibiotiques, par mutations chromosomiques ou acquisition de plasmides de résistance qui entraînent par la suite l'apparition des infections nosocomiales et urinaires graves chez les patients avec un échec thérapeutique remarquable (Gallah *et al.*, 2014).

### 6.2. Perturbation du microbiote intestinal :

Le microbiote intestinal est une collection de plus de 100 millions de micro-organismes résidant dans le tractus gastro-intestinal. Leur génome collectif, le microbiome, code 100 fois plus de gènes que le génome humain, la relation microbiote-hôte est mutualiste (Jamie *et al.*, 2017).

Le rôle le plus important du microbiote intestinal est la digestion des substrats non digérés par l'hôte, ce processus métabolique permet de fournir jusqu'à 10 % des besoins énergétiques de l'homme.

D'autres rôles bénéfiques du microbiote intestinal pour l'organisme notamment sont la mise en place et la maturation du système immunitaire ainsi que la protection contre les micro-organismes pathogènes (El Kaoutari *et al.*, 2014).

L'utilisation des antibiotiques perturbe fortement le microbiote intestinal, ces derniers ciblent à la fois les agents pathogènes et la flore normale des patients. Un microbiote déséquilibré ne remplit pas de fonctions vitales telles que l'apport de nutriments, de vitamines, et protection contre les agents pathogènes. Par conséquent, la dysbiose du microbiote intestinal est associée à un grand nombre de problèmes de santé notamment : les troubles métaboliques, immunologiques et développementaux ainsi que la sensibilité au développement des maladies infectieuses (Langdon *et al.*, 2016).



Différentes études ont montré que les probiotiques ont la capacité d'améliorer le déséquilibre du microbiote, de l'intolérance au lactose, stimulation / modulation du microbiote intestinal, réduisant ainsi les maladies inflammatoires, les troubles intestinaux, les réactions allergiques et la réduction des diarrhées associées au traitement des antibiotiques notamment les diarrhées provoquées par les Rotavirus et par *Clostridium difficile* (**Kenfack et al., 2018**).

### 6.3. Mortalité et coût:

La résistance aux antibiotiques ainsi que l'utilisation massive de ces derniers sont actuellement considérées comme les principales menaces pour la santé publique. En 2015, les agents pathogènes résistants aux antibiotiques provoquent plus de 50 000 décès par an en Europe et aux USA. Le bilan devrait atteindre 10 millions de décès par an dans le monde d'ici 2050 (**Langdon et al., 2016**).

Les antibiotiques utilisés pour le traitement des maladies bactériennes peuvent coûter des millions de dollars et est considéré comme un problème économique (**Golkar et al., 2014**).

### 7. Exemples de souches résistantes aux antibiotiques :

Parmi les bactéries multi-résistantes, *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline, est connu pour son caractère pathogène grave. Il est responsable de nombreuses maladies chez l'homme. Il provoque une infection cutanée légère, une septicémie mortelle entraînant une défaillance de plusieurs organes ainsi que l'augmentation du taux de morbidité et de mortalité dans le monde. Auparavant, les infections causées par *S. aureus* étaient souvent désastreuses, en particulier chez les patients ayant subi des interventions chirurgicales ou des hospitalisations prolongées (**Gill et al., 2019**).

Le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) est particulièrement résistant aux antibiotiques du type bêtalactamines (Clamoxyl, Floxapen, Augmentin, Rocéphine, etc.). Certaines souches de SARM sont devenues résistantes à tous les antibiotiques comme la vancomycine qui est une référence pour le traitement des infections à staphylocoques résistants à la méthicilline. Cependant cette résistance aux bêtalactamines et à la vancomycine à la fois présente des échecs cliniques dans le traitement des infections causées par *Staphylococcus aureus* (**Gibert et Trouillet, 2001**).

Les entérobactéries sont un groupe de bactéries fréquemment isolées dans les laboratoires de bactériologie, *E. coli* et *Klebsiella sp* étant les espèces les plus étudiées (**Calandra et Lew, 2012**). *Escherichia coli* est l'agent causal le plus courant de la cystite aiguë (**Can et al., 2015**).

L'incidence des infections humaines causées par *E.coli* résistant aux céphalosporines de troisième génération augmente dans le monde entier. Des études récentes montrent que ces souches d'*E. Coli* et leurs gènes de résistance aux antibiotiques peuvent se propager chez les animaux destinés à l'alimentation humaine à travers la chaîne alimentaire (**De Been et al., 2014**).

De plus, *Klebsiella pneumoniae* est la cause importante des infections nosocomiales comme la septicémie. Les céphalosporines de troisième génération sont une option thérapeutique pour traiter ces infections, cependant *Klebsiella pneumoniae* peut être résistante aux céphalosporines à spectre étendu en raison de la production de  $\beta$ -lactamase (**Endimiani et al., 2004**).

En plus les entérocoques sont résistants aux glycopeptides qui sont responsables d'infections humaines, principalement dues à *Enterococcus faecalis* (80 % à 90 % des cas) et à *Enterococcus faecium* (5 à 10 % des cas) tandis que les autres espèces occasionnellement retrouvées sont : *Enterococcus gallinarum*, *Enterococcus casseliflavus*, *Enterococcus durans*, *Enterococcus avium* et *Enterococcus hirae*. Toutes ces espèces sont résistantes aux glycopeptides (**Cattoir et Leclercq, 2010**).

*Streptococcus pneumoniae* multi-résistant est responsable d'infections cutanées. Cette bactérie augmente le problème de la résistance lors de l'utilisation de macrolides et de  $\beta$ -lactamines comme traitement empirique d'infections causées par des souches résistantes. En conséquence, les fluoroquinolones à activité accrue contre *S. pneumoniae* sont recommandées et utilisées pour le traitement de ces infections. Cependant, l'émergence de souches résistantes aux fluoroquinolones pose un problème croissant et des échecs thérapeutiques (**Fuller et Low, 2005**).

### 8. Choix d'autres alternatives aux antibiotiques :

Au vu des taux croissants de résistances aux antibiotiques, le choix d'autres approches thérapeutiques alternatives pour le traitement des maladies infectieuses bactériennes gagnent de plus en plus d'importance à cause de : (**Dublanche , 2014**).

- Un antibiotique à large spectre est actif sur plusieurs espèces bactériennes donc non-respect des flores commensales (diarrhée mycoses).
- Nombreux effets secondaires (digestifs, allergiques, neurologiques, rénaux, cardiaques, tendineux...).
- La résistance des bactéries aux antibiotiques sont en augmentation pour toutes les espèces et pour toutes les classes d'antibiotiques partout dans le monde.
- La mise sur le marché d'un nouvel antibiotique est très longue et très coûteuse

- Spécificité étroite qui interdit les traitements « probabilistes ».
- Protéines étrangères qui peuvent provoquer des réactions de sensibilisation

L'augmentation des infections causées par des bactéries multi-résistantes et le nombre limité de nouvelles substances antibiotiques mises sur le marché, forcent la recherche à s'orienter vers de possibles alternatives aux antibiotiques.

### 9. Exemples des alternatives aux antibiotiques :

#### 9.1. Peptides antimicrobiens :

Les peptides antimicrobiens sont des molécules de défense produites par une multitude d'organismes et pourraient représenter une source de substances antibactériennes qui pourraient être utilisées en clinique.

Les peptides antimicrobiens sont en général positivement chargés et amphipathiques. Cela leur permet d'interagir avec la surface chargée négativement des bactéries. Ces peptides agissent par divers mécanismes:

- En formant des pores dans la membrane bactérienne
- En solubilisant cette membrane ou en ciblant des mécanismes essentiels à la bactérie, comme la synthèse de la paroi cellulaire ou la synthèse des protéine (**Hargraves et al., 2020**).

#### 9.2. Phagothérapie :

Les bactériophages (ou phages) sont des virus qui infectent naturellement et spécifiquement les bactéries. Ils sont de ce fait incapables d'infecter les cellules eucaryotes. Par les fibres de queue assurant la reconnaissance de l'hôte, les phages ont un fonctionnement analogue à celui des autres virus (**Dufour et Debarbieux, 2017**).

L'utilisation thérapeutique des bactériophages présente des avantages et des limites. Compte tenu de la rapidité de leur multiplication et du nombre de clones issus de chaque cycle lytique, il est logique d'attendre de la phagothérapie une bactéricidie intense et rapide. Celle-ci est plus rapide que celle obtenue par les antibiotiques. Elle sera d'autant plus importante que les populations bactériennes sont élevées, à la différence des antibiotiques.

Du fait de la spécificité des phages pour une espèce bactérienne donnée, la pression de sélection est sans doute réduite et leur impact sur les écosystèmes sera en principe limité. Par ailleurs, la résistance bactérienne aux phages est connue comme rare *in vivo* et surtout particulièrement labile (**Ravat et al., 2015**).

**9.3. Probiotiques :**

Les probiotiques sont définis comme étant des « micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, exercent des effets positifs sur la santé ».

Parmi les mécanismes d'action des différents probiotiques, on peut mentionner qu'ils servent d'obstacles physiques aux pathogènes, favorisent la sécrétion de mucus par les cellules caliciformes, maintiennent l'intégrité des jonctions serrées des cellules épithéliales de l'intestin, produisent des facteurs antimicrobiens et stimulent le système immunitaire (Yan et Goldman, 2020).

Les bactéries lactiques considérées comme probiotiques sont représentées dans le tableau 3.

**Tableau 3 : Bactéries lactiques considérés comme probiotiques (Holzapfel et al., 2001)**

Espèces de <i>Lactobacillus</i>	Espèces de <i>Bifidobacterium</i>	Les bactéries lactiques	Les bactéries non lactiques
<i>L. acidophilus</i>	<i>B. adolescentis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Bacillus cereus</i> var. <i>toyoï</i>
<i>L. amylovorus</i>	<i>B. animalis</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Escherichia coli</i> strain nissle
<i>L. casei</i>	<i>B. bifidum</i>	<i>Lactococcus lactis</i>	<i>Propionibacterium freudenreichii</i>
<i>L. crispatus</i>	<i>B. breve</i>	<i>Leuconostoc mesenteroides</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<i>L. delbrueckii</i>	<i>B. infantis</i>	<i>Pediococcus acidilactici</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i>
subsp. <i>bulgaricus</i>	<i>B. lactis</i>	<i>Sporolactobacillus inulinus</i>	
<i>L. gallinarum</i>	<i>B. longum</i>	<i>Streptococcus thermophilus</i>	
<i>L. gasseri</i>			
<i>L. johnsonii</i>			
<i>L. paracasei</i>			
<i>L. plantarum</i>			
<i>L. reuteri</i>			
<i>L. rhamnosus</i>			

Les probiotiques affectent l'écosystème intestinal en stimulant les mécanismes immunitaires muqueux par une interaction avec des microbes commensaux ou potentiellement pathogènes, en produisant des produits métaboliques tels les acides gras à chaîne courte et en communiquant avec les cellules hôtes par des signaux chimiques. On pense que ces phénomènes induisent la plupart des effets cellulaires immunologiques et non-immunologiques qui sont représentés dans le tableau 4 (Barraud et Gibot, 2016).

**Tableau 4: Principaux effets cellulaires des probiotiques (Barraud et Gibot, 2016)**

Effets non immunologiques	Effets immunologiques
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stimulation de la production de NO</li> <li>- Stimulation de la production d'antioxydants</li> <li>- Stimulation de la production d'acide</li> <li>- Exclusion compétitive des pathogènes</li> <li>- Réduction de l'adhésion épithéliale des pathogènes</li> <li>- Renforcement des jonctions serrées et de l'intégrité de la barrière épithéliale</li> <li>- Réduction de la production d'endotoxines</li> <li>- Stimulation de la sécrétion de mucus</li> <li>- Stimulation de la production de nutriments</li> <li>- Réduction de la mutagénicité</li> <li>- Modulation neuroendocrinienne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stimulation de la production d'IgA</li> <li>- Inhibition de la production d'IgE</li> <li>- Modulation de la réponse cytokinique (Th1/Th2)</li> <li>- Stimulation de la production de peptides antimicrobiens et de défensines</li> <li>- Stimulation de l'activité des macrophages</li> <li>- Stimulation de l'activité des cellules NK</li> <li>- Modulation de l'activité des cellules dendritiques</li> <li>- Modulation de la différenciation des lymphocytes T helpers (Th1/Th2)</li> <li>- Promotion de la croissance et de la régénération</li> <li>- Promotion de l'apoptose</li> </ul>

Les probiotiques ont été principalement utilisés dans la prévention de pneumonies nosocomiales. La majeure partie de la littérature traite les effets bénéfiques des probiotiques en réanimation et particulièrement dans la prévention des pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) (**Barraud et Gibot, 2016**).

D'après les travaux initiaux de plusieurs chercheurs, une étude de contrôle a testé les effets de l'administration biquotidienne de *Lactobacillus rhamnosus* GG pendant toute la durée de la période d'intubation de 138 patients ventilés plus de trois jours principalement dans un contexte post-traumatique ; l'objectif principal était la survenue de PAVM microbiologiquement. La conclusion de cette étude, était que l'administration de cette souche permettait une réduction des PAVM cliniquement ou microbiologiquement confirmées (**Barraud et Gibot, 2016**).

En **2016**, **Lau et Chamberlain** ont montré aussi que les probiotiques peuvent diminuer le risque de développer une diarrhée à *Clostridium difficile* chez les patients sous traitement antibiotique.

### 9.4. Utilisation des anticorps :

Les anticorps se lient directement aux antigènes de la surface cellulaire des bactéries qui ont le potentiel d'inhiber une colonisation bactérienne et déclenchent leur destruction ; leur objectif étant d'attaquer directement la bactérie.

Une approche alternative consiste à utiliser des anticorps dirigés contre les facteurs de virulence des bactéries ou les toxines. Leur utilisation a pour but de faire face à l'effet pathogène des bactéries. Les traitements par anticorps monoclonaux ont des avantages : n'induisent pas le développement de résistances majeures et ne perturbent pas le microbiote naturel en raison de leur sélectivité élevée (Tschudin-Sutter , 2018).

### 9.5. Vaccination :

L'utilisation de la vaccination reste toujours un outil majeur de lutte contre les infections. Elle est une piste de plus en plus envisagée pour lutter contre les infections associées aux soins. Les principaux vaccins actuellement en cours de développement sont dirigés contre *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile* et *Pseudomonas aeruginosa* (Caballero et Figueiredo, 2018).

En 2003, Chang a utilisé une souche recombinante de *Lactobacillus jensenii*, une bactérie commensale du vagin, pour exprimer et sécréter un domaine de la protéine de liaison à la protéine gp120 du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), CD<sub>4</sub> et ils ont démontré que la co-incubation de cette bactérie recombinante avec un virus VIH entraîne une diminution significative de l'entrée de ce virus dans des cellules *in vitro*.

### Chapitre II : Généralités sur les bactéries lactiques

#### 1. Définition :

Les bactéries lactiques sont un groupe d'organismes à Gram positif, non sporulés, cocci ou bâtonnets. Ils se caractérisent par la production d'acide lactique comme produit majeur de la fermentation des glucides (**De Vuyst et Leroy, 2007**).

Les groupes des bactéries lactiques sont classés dans le phylum Firmicutes, classe Bacilli, ordre Lactobacillales, incluant les principaux genres *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus* et *Weissella* (**Mokoena, 2017**).

Les bactéries lactiques se trouvent dans les matières végétales, les produits laitiers, les boissons fermentés, les céréales, les jus et dans les cavités humaines et animales (**Papadimitriou et al., 2016**).

#### 2. Caractères généraux des bactéries lactiques :

Les bactéries lactiques forment un groupe de cocci ou bâtonnets, Gram positifs, non sporulés, immobiles, dont la principale caractéristique est la production d'acide lactique à partir de la fermentation des sucres. Non pathogènes, anaérobie facultatif ou aéro-tolérants, ont un métabolisme anaérobie facultatif avec un type de fermentation homolactique ou hétérolactique.

Ils ont des besoins nutritionnels complexes en acides aminés, peptides, vitamines, minéraux, glucides, acides gras, ne produisent pas de catalase, oxydase négatif, nitrate réductase négative. Ils colonisent des milieux naturels variés tel que la surface des végétaux et les muqueuses des mammifères (intestin, bouches, vagin et surface de la peau) (**Mokoena, 2017**).

#### 3. Classification des bactéries lactiques :

La classification des bactéries lactiques en différents genres est largement basée sur la morphologie, le mode de fermentation du glucose, la croissance à différentes températures, la configuration de l'acide lactique produit, la capacité de croître à des concentrations élevées en sel et la tolérance aux acides ou aux alcalins. Des marqueurs chimiotaxonomiques tels que la composition en acides gras et les constituants de la paroi cellulaire sont également utilisés dans la classification.

De plus, la taxonomie actuelle repose sur de véritables relations phylogénétiques, qui ont été révélées par des travaux approfondis sur la détermination des séquences d'ARNr ou le séquençage direct du gène d'ARNr 16S (**Axelsson, 2004**).

### 4. Genre *Lactobacillus* :

Les espèces du genre *Lactobacillus* sont des bacilles à Gram positif, isolés, groupés en paires ou en chaînette, immobiles, catalase négative. Ils produisent l'acide lactique comme principal produit métabolique lors de la fermentation des glucides, ne produisent pas de spores, sont caractérisés par un faible GC%, ont un métabolisme fermentaire avec production des acides organiques autre que l'acide lactique (acide acétique, éthanol, CO<sub>2</sub> et succinate).

Généralement aéro-tolérants ou anaérobies facultatives, acidophiles, la température et le pH de croissance optimaux sont généralement de 30 à 40 °C et 5,5– 6,2 respectivement. Ils ont des besoins nutritionnels complexes en termes d'acides aminés, peptides, vitamines, sels, acides gras ou les esters d'acides (Salveti et al., 2012).

### 5. Rôle des lactobacilles et leurs utilisations dans différents domaines :

Grace à leurs effets bénéfiques, les lactobacilles sont utilisés dans plusieurs secteurs d'activités, notamment dans le domaine de l'agriculture, le domaine alimentaire et le domaine de santé.

#### 5.1. Domaine de l'agriculture :

Les lactobacilles sont utilisés comme agents biologiques de conservation du fourrage par fermentation acidifiante. L'utilisation des lactobacilles dans les ensilages permet de limiter ou d'inhiber certaines voies métaboliques indésirables telles que l'acétogénèse et la protéolyse, conduisant à l'amélioration de la qualité nutritive du fourrage (khuntia et Chaudhary, 2012).

#### 5.2. Domaine alimentaire :

Plusieurs espèces des lactobacilles sont utilisées dans l'industrie alimentaire surtout pour les produits laitiers soit comme un starter ou non (Al-Tawaha et Meng, 2018).

Leur contribution dans les processus de fermentation consiste principalement à la formation d'acide lactique à partir des sources de carbone, entraînant une acidification rapide de la matière première alimentaire qui est un paramètre de la conservation des produits.

Ils existent d'autres composés antimicrobiens produits par les bactéries lactiques tels que les acides organiques, le peroxyde d'hydrogène, le diacétyl et les bactériocines, qui jouent un rôle essentiel pour assurer la sécurité alimentaire et prolonger la durée de vie des produits alimentaires, en exerçant un effet antagonisme contre de nombreux micro-organismes, y compris les agents pathogènes d'altération des aliments (Jagadeesh, 2015).



En effet, les lactobacilles sont caractérisés par une activité lipolytique et protéolytique respectivement qui conduit à l'hydrolyse des triglycérides pour produire les acides gras, le glycérol et les intermédiaires comme les mono et diglycérides. Ces intermédiaires émulsifient d'autres composants alimentaires, ce qui aide au développement de la texture du produit final et la production d'arômes dans les produits laitiers fermentés. (García-Cano *et al.*, 2019).

En plus l'activité protéolytique des lactobacilles se traduit par l'hydrolyse des liaisons peptidiques dans les protéines pour générer des peptides et des acides aminés libres qui jouent un rôle essentiel dans la détermination de la saveur des aliments, amélioration de la digestibilité des produits laitiers, la modification de la texture et de l'activité de l'eau de certains produits tels que les fromages. Parmi les espèces des bactéries lactiques qui ont une activité lipolytique : *L. helveticus*, *L. delbrueckii*, *L. bulgaricus*, *L. casei*, *L. plantarum* et *L. acidophilus* (García-Cano *et al.*, 2019).

Certaines espèces des lactobacilles sont capables au cours de leur métabolisme de produire des exopolysaccharides (EPS), libérés dans le milieu de culture qui peuvent être fonctionnels pour améliorer la texture, la rhéologie et le goût des produits laitiers fermentés tels que le yaourt et le fromage (Al-tawaha et Meng, 2018).

En 2019, Wei *et al.*, ont isolé et identifié des espèces de bactéries lactiques productrices des exopolysaccharides: *Streptococcus thermophilus*, *Lactococcus lactis*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus curvatus*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus johnsonii* et *Lactobacillus fermentum*.

### 5.3. Domaine médicale :

Dans les dernières décennies, les probiotiques notamment les espèces de lactobacilles jouent un rôle important dans le traitement des maladies.

#### 5.3.1. Utilisation comme probiotiques :

Il existe plusieurs espèces des lactobacilles qui jouent le rôle de probiotique qui sont principalement: *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus reuteri* et *Lactobacillus rhamnosus* (Al-Tawaha et Meng, 2018).

En effet, toute souche bactérienne isolée considérée comme probiotique devrait résister à des conditions très variées : l'exposition aux enzymes digestives des cavités buccales et gastriques, au

pH acide de l'estomac, à la teneur réduite de l'O<sub>2</sub> dans l'intestin et à une température pas toujours optimale. De nos jours, les lactobacilles occupent une place primordiale dans le domaine de la santé et sont considérés comme une alternative aux antibiotiques afin de traiter certaines infections bactériennes causées principalement par des bactéries résistantes voire multi-résistantes (**Yan et Goldman, 2020**).

### 5.3.2. Utilisation comme vecteurs vaccinaux :

L'utilisation des bactéries lactiques en tant que vecteurs d'antigènes constitue une stratégie plus sûre et moins onéreuse. Certaines espèces de lactobacilles peuvent coloniser certaines régions de la muqueuse et induire une réponse immunitaire locale, un avantage pour le développement d'un vaccin (**Tonetti et al., 2020**).

En effet, le genre du *Lactobacillus* contient plus de 200 espèces qui diffèrent au niveau de leurs propriétés biochimiques, écologiques et immunologiques. Toutefois, la capacité de ce dernier à produire des antigènes a été démontrée (**Tonetti et al., 2020**).

Les vaccins muqueux offrent l'avantage d'induire une réponse immunitaire à la fois muqueuse et systémique, dépourvus d'effets secondaires, faciles à administrer (spray nasal ou par voie orale), d'un moindre coût et donc plus accessibles aux pays en voie de développement (**Bermudez et Langella, 2009**).

En 2009, **Bermudez et Langella** ont montré l'importance de l'utilisation des souches recombinantes de *Lactobacillus casei* et *Lactobacillus plantarum* en tant que vecteur vaccinal pour délivrer des protéines d'intérêt médical à la surface des muqueuses avec une forte stimulation de la réponse immunitaire.

À la fin des années 1970, *Lactobacillus plantarum* a été décrite comme un adjuvant immunologique potentiel. Actuellement, de nombreuses études soutiennent l'opinion selon laquelle *L. plantarum* améliore la réponse immunitaire au niveau de la muqueuse sans influencer l'homéostasie immunitaire (**Al-Tawaha et Meng, 2018**).

### Chapitre III : Effet antibactérien de *Lactobacillus plantarum* :

#### 1. Espèce *Lactobacillus plantarum* :

L'espèce *Lactobacillus plantarum* est une bactérie à Gram positif, sous forme de bâtonnet court, non sporulé, non pathogène, aéro-anaérobie facultative, catalase négative, micro-aérophile, caractérisé par une faible teneur en GC %.

Se trouve généralement dans le tractus gastro-intestinal humain et d'autres mammifères ainsi que la salive et divers produits alimentaires. Elle pousse à des températures comprises entre 15 et 45 °C. Tolère les acides et les sels biliaires. On distingue trois groupes fonctionnels en fonction de leurs capacités de fermentation : groupe I les homofermentaires obligatoires, groupe II les hétérofermentaires facultatifs et groupe III les hétérofermentaires obligatoires (Al-Tawaha et Meng, 2018).

Cette espèce se diffère des autres espèces du même genre par :

- *L. plantarum* possède un génome relativement important par rapport aux nombreux autres *Lactobacillus* sp. Cela indique une capacité d'adaptation à de nombreuses conditions (Molin, 2015).
- Elle peut fermenter de nombreux glucides selon la source de carbone. A un métabolisme hétérofermentaire ou homofermentaire (Al-Tawaha et Meng, 2018).
- A un besoin élevé pour le manganèse et peut l'accumuler à forte concentration. Ce dernier protège *L. plantarum* contre la toxicité de l'oxygène en réduisant les radicaux libres de l'oxygène en peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) (Al-Tawaha et Meng, 2018).
- *L. plantarum* peut posséder une activité tannase et capable de métaboliser les acides phénoliques (Molin, 2015).
- *L. plantarum* a une tolérance élevée à pH bas et prédomine fréquemment dans les aliments fermentés à l'acide lactique (Molin, 2015).

#### 2. Propriétés probiotiques de *Lactobacillus plantarum*:

Actuellement, *L. plantarum* est appliqué dans le domaine médicale pour le traitement des maladies chroniques et cardiovasculaires sans aucun effet secondaire (Arasu et al., 2016).

- *L. plantarum* est capable de résister à l'acide et aux sels biliaires.  
D'après Yadave et al., 2016 le pourcentage de survie des lactobacilles a été déterminé après exposition à 0,3% de sel biliaire et à l'acide pendant 3 heures, et les résultats montrent que il y a une bonne survie.
- *L. plantarum* peut diminuer l'absorption des métaux lourds intestinaux, réduire l'accumulation de métal dans les tissus et atténuer le stress oxydatif hépatique.

- Capable de sécréter des composés antimicrobiens tels que les acides organiques provoquant la réduction du pH dans l'environnement et l'inhibition de plusieurs microorganismes.
- Possède une activité antifongique entraînant un dysfonctionnement de la croissance et la germination des spores des champignons.
- Capable de coloniser le tractus gastro-intestinal et joue un rôle essentiel dans la protection contre les radicaux libres, contribue à la préservation des divers troubles (diabète, maladies cardiovasculaires, ulcères du tractus gastro-intestinal) et inhibe la croissance de cellules cancéreuses du côlon humain (Sudhanshu *et al.*, 2018).

Grâce à ces propriétés, *L. plantarum* C37 est approprié à être utilisé comme cultures dans les fromages car elle augmente l'effet bénéfique des probiotiques dans le fromage, mais n'a eu aucun effet indésirable sur la composition de ce dernier (Zhang *et al.*, en 2014).

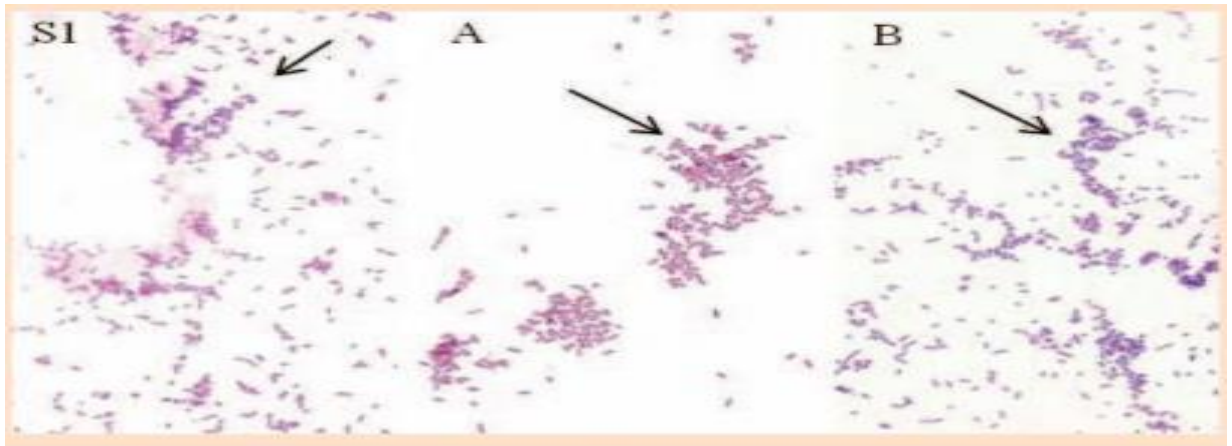
Al-Tawaha et Meng en 2018 montre que le lait fermenté de consommation contenant *Lactobacillus plantarum* apporte une activité probiotique à l'hôte car elle empêche la croissance de cinq pathogènes alimentaires : *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella typhimurium* et *Shigella flexneri* qui peuvent contaminer les produits alimentaires.

En outre, les résultats montrent une activité antagoniste plus intermédiaire contre *Helicobacter pylori*, et un fort effet inhibiteur *in vitro* contre *Streptococcus mutans* et *Candida albicans*, qui sont tous deux associés à des caries.

Parmi aussi les propriétés les plus importantes des souches probiotiques, l'auto-agrégation et la coaggrégation (Dias *et al.*, 2013).

Selon Salari *et al.*, 2020 les espèces *Lactobacillus plantarum* ont une capacité de coaggrégation avec différentes espèces de *Candida*, dans lesquelles la proportion de coaggrégation la plus élevée de *L. plantarum* a été observée avec *C. krusei* (72%), suivi de *C. albicans* (63%) et *C. glabrata* (60%).

En plus en 2012 Jankovic *et al.*, ont montrés que l'espèce *L. plantarum* donne un pourcentage d'autoaggrégation ( $\geq 80\%$ ) et regroupement microscopique de cellules qui peuvent augmenter l'adhésion aux cellules épithéliales intestinales (figure1). Cette espèce montre des degrés similaires de coaggrégation avec des agents pathogènes d'origine alimentaire : *Salmonella typhimurium*, *Listeria monocytogenes* et *Escherichia coli* entéro-hémorragique (EHEC), ce qui leur permet de libérer des substances antimicrobiennes à proximité très étroite des bactéries pathogènes.



**Figure 1: Autoagrégation de *L. plantarum* après 24 heures de culture en bouillon (Jankovic *et al.* , 2012)**

### 3. Méthodes de détection de l'activité antibactérienne des lactobacilles :

La recherche d'une éventuelle production des substances inhibitrices par les lactobacilles est réalisée selon deux méthodes:

#### 1- Méthode directe : c'est le test de spot.

Cette méthode consiste à préparer une pré-culture de la souche test (*Lactobacillus* sp) et ensemencée sur une gélose MRS (Gélose de Man , Rogosa et Scharpe) sous forme de spots, une incubation est alors réalisée permettant le développement des colonies. Une gélose de Muller Hinton ensemencée par un volume de la souche indicatrice (la souche pathogène). Les boîtes sont incubées en aérobie ou anaérobie et les zones d'inhibitions sont lus.

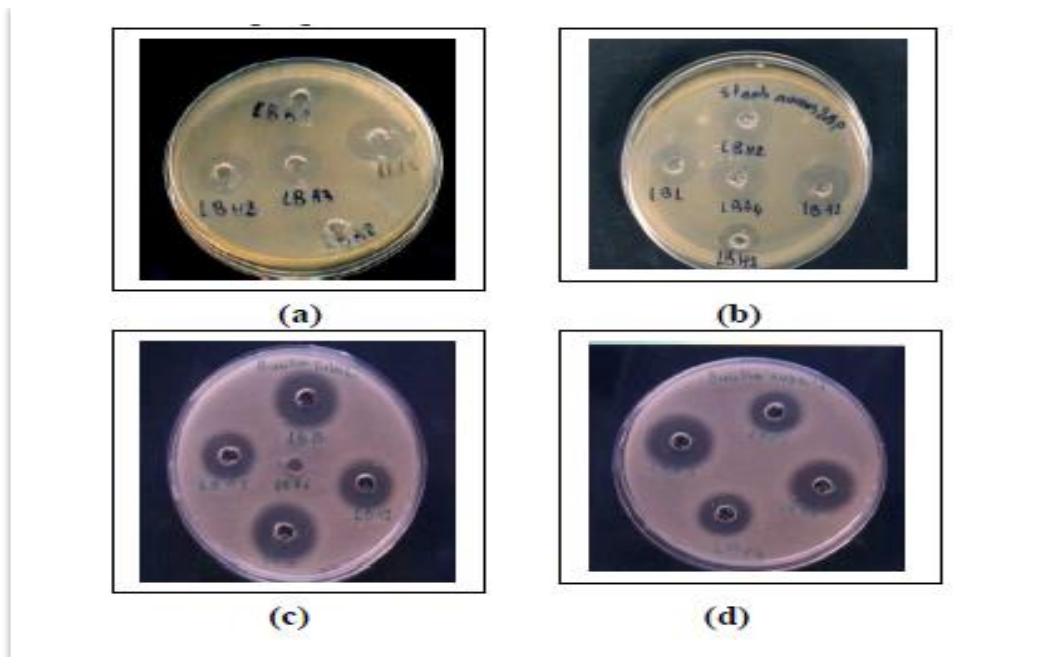
L'activité antimicrobienne de *Lactobacillus* sp et la sensibilité de la souche pathogène sont alors évaluées en recherchant des zones claires autour des colonies (Fijan, 2016).

#### 2- Méthode indirecte : c'est le test de puits.

Cette méthode consiste à mettre en contact le surnageant des souches de *Lactobacillus* qui produisent des substances antimicrobiennes avec les souches pathogènes. Des souches productrices de substances inhibitrices sont cultivées en milieu liquide MRS et incubées pendant 18 heures. Après croissance, la culture est centrifugée à 8000 t / min pendant 10 min et le surnageant est stocké à 4°C. Ce surnageant (100 µl) est placé dans les puits dans les quelles le milieu est ensemencé par les souches pathogènes puis incubés pendant 24 heures. L'inhibition de la croissance est déterminée par la présence d'une zone d'inhibition entourant chaque puits ( Anas *et al.*, 2008).

En 2010, Allouche *et al.*, ont montrés dans leur travail sur des souches de Lactobacilles utilisées en industrie laitière, une activité antimicrobienne à l'égard de *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia coli*. Cette activité est révélée par l'apparition de zones d'inhibition allant de 12 à 22 mm, 14,5 à 22 mm, 17 à 22 mm et 18 mm à 19 mm respectivement (figure2).

L'inhibition est notée positive lorsqu'elle est supérieure à 1 mm ( Schillinger *et al.*, 1989).



**Figure 2 : Activité antimicrobienne des souches de Lactobacilles thermophiles sélectionnées vis-à-vis de *Staphylococcus aureus* 209 P (a et b) et *Bacillus subtilis* (c et d) par la méthode de diffusion des puits (Allouche, *et al.*, 2010)**

#### **4. Effet antibactérien de *Lactobacillus plantarum* :**

Les bactéries lactiques présentent des propriétés inhibitrices envers la flore d'altération et la flore pathogène, grâce à la production de plusieurs composés antimicrobiens naturels, à savoir : les acides organiques, le peroxyde d'hydrogène, le dioxyde de carbone, le diacétyl et les bactériocines (Dortu et Thonart, 2009).

Les souches de *Lactobacillus plantarum* peuvent produire une variété d'acides organiques principalement, l'acide lactique, sachant que les principaux acides organiques qui possèdent un comportement antimicrobien sont les acides acétiques et lactiques (Huihu *et al.*, 2019).

**Zalan et al., 2010** ont montré que la plus grande production d'acide lactique 400 –851 mmol est observé dans le milieu complexe de bouillon MRS. Il existe une différence au niveau de la quantité d'acide lactique produite entre les espèces, ainsi qu'entre les souches d'une même sous-espèce.

En **2010 Rattanachaikunsopon et Phumkhachorn** ont montré que l'activité des acides organiques est basée sur la réduction de pH du milieu qui exercent son effet antimicrobien, en inhibant le transport actif et par conséquent une variété de fonctions métaboliques à la fois chez les bactéries Gram positifs et les Gram négatives.

Selon **Privat et Thonart** en **2011**, des substances comme l'acide phényllactique et l'acide 4-hydroxy-phényllactique, des souches de *Lactobacillus plantarum* montrent une activité inhibitrice contre *Aspergillus*, *Penicillium* et *Monilia* . Ces acides agissent de manière synergique.

**Privat et Thonart** en **2011**, ont montré aussi que l'abaissement du pH dans le milieu favorise l'oxydation des lipides, modifiant ainsi leur état d'ionisation .Le même phénomène est observé pour les protéines pour lesquelles une baisse de pH va entraîner une augmentation des charges positives, donc une modification de leur état d'ionisation qui va modifier leur configuration spatiale et altérer leur fonctionnalité. En effet, la modification de l'état d'ionisation des lipides et des protéines perturbe la transcription des gènes. Lorsque le pH est acide, l'ADN lui-même est fragmenté par altération des bases puriques et pyrimidiques.

**zalan et al., 2010** ont démontré que les acides organiques produits par *Lactobacillus plantarum* pourraient inhiber des espèces du *Fusarium* comme *Fusarium culmorum* et *Fusarium graminearum*.

*Lactobacillus plantarum* est capable de produire des gaz tel que le dioxyde de carbone. Leur activité antimicrobienne est inconnue mais selon **Ammor et al., 2006** le CO<sub>2</sub> peut jouer un rôle dans la création d'un environnement anaérobie qui inhibe les décarboxylations enzymatiques, et son accumulation dans la bicouche lipidique de la membrane entraînant un dysfonctionnement de la perméabilité et inhibent efficacement la croissance de nombreux micro-organismes d'altération des aliments, en particulier les bactéries psychrotrophes à Gram négatif.

Leurs résultats prouvent que le degré d'inhibition par le CO<sub>2</sub> varie considérablement entre les organismes. Le CO<sub>2</sub> à 10% pourrait réduire le nombre total de bactéries.

Plusieurs auteurs découvrent que les lactobacilles produisent des arômes possédant une activité contre les pathogènes comme le diacétyle, produit par la fermentation du citrate. Ce dernier inhibe la croissance des bactéries à Gram négatif.

En outre, *Lactobacillus plantarum* produit le peroxyde d'hydrogène qui est reconnu comme un agent majeur de l'activité antimicrobienne des bactéries lactiques (Anas *et al.*, 2010).

L'activité antimicrobienne du peroxyde d'hydrogène pourrait être le résultat de l'oxydation des groupes sulfhydryques provoquant la dénaturation d'un certain nombre d'enzymes, la peroxydation des lipides membranaires conduisant à une perméabilité membranaire accrue. Le peroxyde d'hydrogène peut être un précurseur pour la production de radicaux libres bactéricides (les radicaux superoxyde et hydroxyle) qui peuvent endommager l'ADN des pathogènes (Ammor *et al.*, 2006).

En 2010 Suskovic *et al* confirment que l'activité antimicrobienne du peroxyde d'hydrogène est attribuée à son fort effet oxydant sur la cellule bactérienne, à la destruction des molécules à base de protéine. De ce fait, la production de peroxyde d'hydrogène est considérée comme le principal métabolite, qui pourrait protéger contre les infections urogénitales, en particulier en cas de vaginose bactérienne.

*Lactobacillus plantarum* produit également des exopolysaccharides (EPS) ; c'est un composant des différents sucres monomère comme le fructose, glucose et galactose. Ces EPS obtenus à partir du surnageant acellulaire possèdent de grandes activités biologiques.

En 2019 Silva *et al.* confirment que les EPS produits par *Lactobacillus plantarum* sont impliqués dans l'activité antioxydante et montrent une forte activité de piégeage des radicaux libres *in vitro* contre les lésions induites par H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dans les cellules. La composition des monosaccharides et la liaison glycosidique, jouent un rôle dans les activités anti-tumorales pour le traitement du cancer gastrique et du colon.

Cette même étude a montré que les EPS présentent une activité antimicrobienne. En effet, ces derniers modifient la surface des cellules bactériennes en inhibant la liaison des cellules bactériennes à la surface, ou en agissant comme signalisation moléculaires qui régulent l'expression des gènes impliqués dans la formation des biofilms.

*Lactobacillus plantarum* présente un large spectre d'activité contre la formation des biofilms par quatre pathogènes: *Escherichia coli* O157, *Shigella flexneri*, *Staphylococcus aureus* et *Salmonella typhimurium*, où une augmentation d'inhibition est observée lorsque la concentration d'EPS est de 0,2



à 5,0 mg / ml. Les EPS montrent une inhibition plus élevée de *Staphylococcus aureus* (45,13%), *Shigella flexneri* (44,67%) et *Salmonella typhimurium* (44,04%) ,*Escherichia coli* O<sub>157</sub> (12,71%).

Parmi aussi les substances inhibitrices produites par *Lactobacillus plantarum*, les bactériocines. Différentes définitions des bactériocines ont été données au cours du temps.

Les bactériocines sont définis comme des protéines ou complexes de protéines qui ont une activité bactéricide contre des espèces proches de la souche productrice (**Dortu et Thonart, 2009**).

Les bactériocines représentent une large classe de substances antagonistes qui varient considérablement en fonction de leur poids moléculaire, leurs propriétés biochimiques, leurs spectres d'action et de leurs modes d'action (**Dortu et Thonart, 2009**).

Les bactériocines ne sont pas des antibiotiques mais elles possèdent des propriétés antibiotiques ; car elles peuvent être bactéricides ou bactériostatiques. Ces derniers se diffèrent des antibiotiques par une synthèse ribosomale contrairement à la synthèse enzymatique des antibiotiques ; une activité à des concentrations plus faibles que celles des antibiotiques et un spectre d'activité généralement plus restreint que celui des antibiotiques (**Taale et al., 2016**).

Toutes les bactériocines produites par des bactéries lactiques décrites jusqu'à présent ont une activité dirigée contre les bactéries à Gram positif. (**Dortu et Thonart, 2009**).

Les bactériocines peuvent avoir un effet bactériostatique, ou un effet bactéricide au cours duquel les bactéries meurent tout en gardant leur intégrité physique (pas de lyse cellulaire) et un effet bactériolytique conduisant à une dissolution de la cellule bactérienne.

L'état physiologique de la bactérie productrice et les conditions expérimentales (concentration et pureté de la bactériocine, concentration de la cellule cible et milieu de culture) peuvent influencer l'action des bactériocines.

Le mode d'action diffère d'une bactériocine à une autre. Par contre, le mécanisme d'action des bactériocines se décompose en trois étapes :

1. Fixation du peptide (bactériocine) sur la membrane de la cellule cible (durant cette étape le peptide adopte sa conformation tridimensionnelle afin d'exprimer son activité).
2. Insertion de la bactériocine dans la membrane cytoplasmique avec recrutement de plusieurs peptides antibactériens pour former un pore.
3. Formation des pores au niveau de la membrane conduisant l'entrée des composés intracellulaires vitaux.

Ce mode d'action entraîne des effets néfastes pour la cellule cible, se traduit par un ralentissement simple de la vitesse de croissance bactérienne et favorise la mort cellulaire (Taale *et al.*, 2016).

L'espèce *Lactobacillus plantarum* produisent au moins quatre bactériocines différentes de classe IIB : la plantaricine EF, la plantaricine JK qui est bien étudiée, la plantaricine NC8 et la plantaricine C (Ekblad et Kristiansen, 2019).

Florez et Mayo en 2018 montrent que *Lactobacillus plantarum* produit une bactériocine nommée la plantaricine C, qui provoque une dissipation de la force motrice des protons et engendre la libération immédiate des solutés pré-accumulés dans le cytoplasme chez les bactéries sensibles. Cette dernière inhibe la biosynthèse de la paroi cellulaire en formant un complexe avec le lipide II, précurseur du peptidoglycane ce qui induit la lyse cellulaire.

Todorov en 2009 suppose que le flux d'ions transmembranaires induit par la bactériocine entraîne des effets cytotoxiques provoquant une baisse du pH intracellulaire et inhibant les processus enzymatiques.

Ming *et al.*, en 2015 ont prouvé que les produits antimicrobiens et les bactériocines isolés de *Lactobacillus plantarum* sont capables d'inhiber la croissance de *Staphylococcus aureus*, *Sterptococcus sanguis*, *Pseudomonas aeruginosa*, et *Listeria monocytogenes*.

En 2013 Mami a montré que l'espèce *Lactobacillus plantarum* présente une activité inhibitrice à l'égard de *Staphylococcus aureus*, *Listeria ivanovii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica* et *Bacillus cereus*. Cette activité est attribuée à des bactériocines.

Grâce à la méthode indirecte (test des puits) Anas *et al.*, 2008, montre que il y a une forte inhibition de *Staphylococcus aureus* par *Lb. Plantarum*. D'autres souches de lactobacilles ont exprimé une inhibition de la croissance de *Staphylococcus aureus*, *Bacillus sp* et *E.coli*. *Lactobacillus plantarum* donne un diamètre d'inhibition de 20 mm pour *Staphylococcus aureus*, 11 mm pour *Bacillus sp* et 10 mm pour *E. coli*. Cette souche a été retenue comme productrice de bactériocine.

Selon Menad en 2017, dans son étude sur l'effet antagoniste des bactéries lactiques, isolées à partir du lait de vache vis-à-vis de *Salmonella sp* a montré que *Lactobacillus plantarum* présente une activité inhibitrice, plus ou moins prononcée vis-à-vis de cette bactérie pathogène.

L'étude entreprise par **Yang et al** en **1992** montre que la production de bactériocine par les bactéries lactiques est fortement dépendante de la souche, de la composition du milieu de culture, du pH final du milieu, du temps d'incubation, de la température optimale de croissance.

**Allouche , et al** en **2010** confirment que l'activité antimicrobienne des bactériocines est entièrement détruite sous l'action des enzymes protéolytiques, ceci suggère que la partie biologiquement active de la bactériocine est de nature protéique .

#### 5. Associations biologiques « *Lactobacillus* – substance antimicrobienne » :

Afin d'augmenter l'effet antimicrobien des agents antimicrobiens produit par *Lactobacillus plantarum* , plusieurs chercheurs ont eu recours à des combinaisons antimicrobiennes, utilisées dans le traitement des infections bactériennes causées essentiellement par des souches bactériennes multi-résistantes.

En effet, les travaux de **Rishi et al., 2011** montrent que le cotrimoxazole connu pour interférer avec la synthèse bactérienne du folate utilisé en association avec des probiotiques est utile, parce que la fréquence de développement de la résistance microbienne est plus faible en comparaison avec l'utilisation des agents seuls, car le surnageant contient plusieurs composés antimicrobiens tel que les acides lactiques et le peroxyde d'hydrogène qui inhibent les agents pathogènes. Ces deux mécanismes agissent en coopération les uns avec les autres conduisant à un effet bactéricide plus élevé contre *Salmonella thyphymurium*.

Selon **Sadrizadeh et al., en 2018** l'association des lactobacilles avec les huiles essentielles de *Teucrium polium* permet de réduire la population d'*Escherichia coli* dans les systèmes alimentaires, en particulier dans les aliments à faible pH. L'effet complexe de *Teucrium polium* et les lactobacilles est plus fort que leur utilisation seul.

En plus, l'association de *Lactobacillus plantarum* avec le thé vert qui contient des polyphénols se caractérise par de nombreuses propriétés pharmacologiques et antioxydantes, et peut avoir un rôle protecteur dans la prévention de la formation de tumeurs et de lésions hépatiques. Cette association donne un large spectre antibactérien notamment contre : *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Lactobacillus sp* et *Vibrio cholerae* ainsi que sur les bactéries pathogènes de l'intestin.

Les résultats de **Xu et al., 2018** ont montré que l'association des polyphénols de thé avec les bactériocines de *L.plantarum* ST8SH est très efficace pour un traitement prometteur des infections nosocomiales causées par *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) .

**Todorov et al., 2018** ont montré que l'association de *L.plantarum* avec la vancomycine – l'acide éthylène diamine tétraacétique (EDTA) – la propolis permet de réduire le risque de contamination des produits finaux et le contrôle de la formation des biofilms par *Listeria monocytogenes* :

- L'association de bactériocines produites par *L.plantarum* ST8SH avec la vancomycine, glycopeptidique qui inhibe la synthèse de la paroi cellulaire, provoque une activité antimicrobienne synergique contre *L. monocytogenes* avec une CMI de 0,075 µg / ml. Cette combinaison est plus efficace par rapport à l'utilisation de vancomycine seul.
- La combinaison de bactériocines produit par *L. plantarum* avec EDTA ; un agent chimique qui perturbe la structure lipopolysaccharidique de la membrane bactérienne, permet une amélioration de leur activité inhibitrice contre les bactéries à Gram négatif en induisant un effet synergique plus fort.
- Cette même étude à montré que l'association de bactériocines produit par *L .plantarum* avec la propolis qui possède des propriétés antibactériennes et antifongiques en raison de la présence des composés actifs comme les flavonoïdes et l'acide caféique, présente une activité inhibitrice contre *L. monocytogenes* même lorsqu'elle était diluée 16 fois à partir du produit commercialisé utilisé avec un effet antibactérien fort par rapport à l'utilisation seul de *L.plantarum*.

Cet effet obtenu est exploité afin de réduire l'utilisation des produits chimiques dans les procédures d'hygiène dans les industries alimentaires et l'inhibition de la formation de biofilms par *L. monocytogenes*



# **Conclusion**

Les infections microbiennes causées par des bactéries multi-résistantes occupent une place primordiale dans le milieu sanitaire. En effet, avec l'apparition des traitements par des antibiotiques traditionnels, l'usage abusif des antibiotiques est le principal facteur épidémiologique responsable de l'émergence de la résistance chez plusieurs espèces bactériennes pathogènes. Ces derniers sont responsables des échecs thérapeutiques et posent un problème de santé publique difficile à contrôler.

L'émergence de nouvelles stratégies «non antibiotiques», comme l'utilisation de probiotiques notamment des espèces de *Lactobacillus*, pourrait être un axe de traitement intéressant en tant qu'alternative thérapeutique avec une large activité antibactérienne afin de traiter certaines maladies infectieuses.

L'effet bénéfique des lactobacilles est démontré notamment chez *Lactobacillus plantarum*, une espèce polyvalente qui joue un rôle essentiel dans le domaine alimentaire ainsi que dans le domaine de santé. Cette dernière est considérée comme un agent antibactérien efficace contre le développement des bactéries multi-résistantes, causant des infections bactériennes graves notamment : les infections urinaires, les infections nosocomiales, les septicémies ainsi que des infections cutanées aiguës, ce qui permet de l'utiliser comme une approche thérapeutique à la place des antibiotiques pour le traitement des infections bactériennes.

Plusieurs travaux sur les probiotiques montrent que *Lactobacillus plantarum* peut résister aux conditions gastro-intestinal à savoir l'acidité, les sels biliaires, avec une forte agrégation et coagrégation avec les microorganismes pathogènes.

Des études se sont intéressées à cette bactérie qui a la capacité aussi de sécréter des substances antibactériennes comme : les acides organiques, le dioxyde de carbone, le peroxyde d'hydrogène, les bactériocines, qui exercent un effet bactéricide ou bactériostatique sur des souches bactériennes résistantes aux antibiotiques en inhibant aussi la croissance et le développement des microorganismes pathogènes et d'altération des aliments.

De plus, des études ont montré l'effet bénéfique de *Lactobacillus plantarum* sur la santé de l'homme et leur utilisation comme probiotique, dont les effets principaux sont : Équilibrage et restauration du microbiote intestinal, protection contre les agents pathogènes, immunomodulation, la production des composés antimicrobiens et le maintien de l'intégrité de la barrière intestinale. Elle joue un rôle essentiel dans le traitement de diverses maladies, principalement les maladies gastro-intestinales, diarrhées infectieuses aiguës, diarrhée associée aux antibiotiques, colite

ulcéreuse, syndrome du côlon irritable, troubles gastro-intestinaux fonctionnels et les troubles extra-intestinaux, comme l'encéphalopathie hépatique.

L'utilisation des probiotiques offre aussi des avantages importants en diminuant le risque de transmission de gènes résistants aux antibiotiques.

Les associations biologiques « bactérie-substance » occupent une place primordiale dans différents domaines et jouent un rôle essentiel. D'une part, dans les industries agro-alimentaires, les combinaisons biologiques permettent de réduire l'utilisation des agents antimicrobiens et les substances chimiques dans la transformation et la conservation des aliments, et par conséquent l'éradication du risque de contamination de ces derniers. D'autre part, elles sont utilisées afin d'améliorer et d'augmenter l'effet antibactérien des agents antimicrobiens produits par une souche bactérienne appropriée.

L'association de *Lactobacillus plantarum* avec une substance telle que : le cotrimoxazole, les huiles essentielles, les polyphénols de thé, la vancomycine, la propolis et EDTA présente un effet inhibiteur élevé et aboutit à une synergie entre la bactérie – substance, permet de réduire la croissance des pathogènes et des bactéries multi-résistantes grâce à un effet synergique élevé.

Les résultats obtenus et relatés dans les articles scientifiques permettent d'ouvrir de nouvelles perspectives:

- ✓ Utilisation de *Lactobacillus plantarum* dans l'éradication des infections causées par des bactéries multi-résistantes à la place de l'utilisation des antibiotiques.
- ✓ Elargir l'étude de l'activité antibactérienne de *Lactobacillus plantarum* sur une large gamme de microorganismes.
- ✓ Approfondir les études pour faciliter l'extraction et l'isolement des molécules antimicrobiennes responsables des activités bénéfiques chez *Lactobacillus plantarum* afin d'élargir l'activité thérapeutique des médicaments à base de cette bactérie.
- ✓ Rechercher la nature exacte des facteurs inhibiteurs (acide lactique, bactériocines ...) à l'égard des souches multi-résistantes.
- ✓ Développer les combinaisons entre deux substances antimicrobiennes pour améliorer l'activité antibactérienne surtout dans le cas des bactériocines produites par *Lactobacillus plantarum*.
- ✓ Enfin, une évaluation *in vivo* du pouvoir antimicrobien de *Lactobacillus plantarum*.



# Références



**A**

- Allouche, F. N., Hellal, A., & Laraba, A. (2010).** Etude de l'activité antimicrobienne des souches de lactobacilles thermophiles utilisées dans l'industrie laitière. *Nature & Technology*, (3), 13-20.
- Al-Tawaha, R., & Meng, C. (2018).** Potential benefits of *Lactobacillus plantarum* as probiotic and its advantages in human health and industrial applications: a review. *Advances in Environmental Biology*, 12(1), 16-27.
- Ammor, S., Tauveron, G., Dufour, E., Chevallier, I. (2006).** Antibacterial activity of lactic acid bacteria against spoilage and pathogenic bacteria isolated from the same meat small-scale facility1—Screening and characterization of the antibacterial compounds. *Food Control*, 17(2), 454 – 461.
- Anas, M., Jamal Eddine, H., & Mebrouk, K. (2008).** Antimicrobial Activity of *Lactobacillus* Species Isolated from Algerian Raw Goat's Milk Against *Staphylococcus aureus*. *World Journal of Dairy & Food Sciences*, 3(2), 39-49.
- Anas, M. A. M. I., Amine, R.H., Henni, J.E., Kerfouf, A., & Kihal, M. (2010).** Activité Anti-Bactérienne de *Lactobacillus plantarum* isolée du lait cru de chèvre d'Algérie vis à vis de *Staphylococcus aureus*. *Les technologies de laboratoire*, 5(21) ,1-8.
- Arasua, M., Al-Dhabi, N., Ilavenil, S., Ki Choon, C., Srigopalram, S. (2016).** *In vitro* importance of probiotic *Lactobacillus plantarum* related to medical field. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 23(1), 6-10.
- Axelsson, L. (2004).** Lactic acid bacteria: classification and physiology. *Food Science And Technology-New York-Marcel Dekker*, 139, 1-66.

**B**

- Barraud, D., & Gibot, S. (2016).** Probiotiques en réanimation. *Réanimation*, 25(3), 328-339.
- Bermudez-Humaran, L.G., & Langella,P. (2009).** Utilisation des bactéries lactiques comme vecteurs vaccinaux. *Revue Francophone des Laboratoires*, 41(3), 79-89.
- Bouyahya, A., Bakri, Y., Et-Touys, A., Talbaoui, A., Khouchlaa, A., Charfi, S., & Dakka, N. (2017).** Résistance aux antibiotiques et mécanismes d'action des huiles essentielles contre les bactéries. *Phytothérapie*, 1-11.

**C**

**Caballero, M- J., & Figueiredo, S. (2018).** Traitement d'une infection bactérienne: quelles alternatives aux antibiotiques? Département d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale. Hôpital de Bicêtre, Hôpitaux Universitaires Paris-Sud, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris.106-114.

**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.

**Calandra, T., & Lew,D. (2012).** Microbiome digestif, gastroentérite à *Escherichia coli* et entérobactéries résistantes ou l'art de vivre avec notre intestin. *Revue Médical Suisse* ,8(1), 875-876.

**Can,F., Azap, O., Seref, C., Ispir, P., Arslan, H., Ergonul ,O. (2015).** Emerging *Escherichia coli* O25b /ST131 Clone Predicts Treatment Failure in Urinary Tract Infections. *Clinical Infectious Diseases* , 60(4) , 523–527.

**Cattoir,V., & Leclercq, R. (2010).** Les entérocoques résistants aux glycopeptides *.médecine/sciences*, 26(11), 936-942.

**Chang, T.L.Y., Chang, C.H., Simpson, D.A., Xu, Q., Martin, P. K., Lagenaur, L.A., & Lewicki, J.A. (2003).** Inhibition of HIV infectivity by a natural human isolate of *Lactobacillus jensenii* engineered to express functional two-domain CD4. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(20), 11672-11677.

**D**

**De Been, M., Lanza, V.F., de Toro, M., Scharringa, J., Dohmen, W., Du,Y., & Heederik, D. J. (2014).** Dissemination of cephalosporin resistance genes between *Escherichia coli* strains from farm animals and humans by specific plasmid lineages. *PLOS Genetics* , 10(12) , 1-17.

**De Vuyst , L., & Leroy, F. (2007).** Bacteriocins from lactic acid bacteria: Production, purification and food applications. *Journal of Molecular Microbiology and Biotechnology*, 13(4), 194 –199.

**Dias, F., Duarte,W., & Schwan, R. (2013).** Evaluation of Adhesive Properties of Presumptive Probiotic *Lactobacillus plantarum* strains. *Uberlândia*, 29(1), 1678 -1686.

**Dortu, C., & Thonart, Ph. (2009).** Les bactériocines des bactéries lactiques: caractéristiques et intérêts pour la bioconservation des produits alimentaires. *Biotechnologie, Agronomie, Société et Environnement*, 13(1), 349-356.

**Dublanchet, A. (2014).** Qu'est-ce que la phagothérapie. [document.irevue.inist.fr/Hegel](http://document.irevue.inist.fr/Hegel) , 4(4),354-370.

**Dufour,N., Debarbieux, L. (2017).** La phagothérapie Une arme crédible face à l'antibiorésistance. *médecine/sciences*, 33(4), 410 - 416.

### **E**

**El Kaoutari, A., Armougom, F., Raoult, D., Henrissat, B. (2014).** Le microbiote intestinal et la digestion des polysaccharides. *médecine/sciences*, 30(3), 259-265.

**Ekblad, B., & Kristiansen, P.E. (2019).** NMR structures and mutational analysis of the two peptides constituting the bacteriocin plantaricin S. *Scientific reports*, 9(1), 1-10.

**Endimiani,A., Luzzaro,F., Perilli, M., Lombardi,G., Coli ,A., Tamborini, A., Amicosante,G., & Toniolo, A. (2004).** Bacteremia Due to *Klebsiella pneumonia* Isolates Producing the TEM-52 Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase: Treatment Outcome of Patients Receiving Imipenem or Ciprofloxacin. *Clinical infectious diseases*, 38(2), 243-251.

### **F**

**Fijan,S. (2016).** Antimicrobial Effect of Probiotics against Common Pathogens.In Antimicrobial Effect of Probiotics against Common Pathogens, probiotics and prebiotic in human nutrition and health.Venketeshwer, R., et Leticia G,R. 191-221,Janeza Trdine9,51000 Rijeka,Croatia.

**Florez, A. B., & Mayo, B. (2018).** Genome analysis of *Lactobacillus plantarum* LL441 and genetic characterisation of the locus for the lantibiotic plantaricin C. *Frontiers in microbiology*, 9(1), 1-11.

**Fuller,J.,& Low,D. (2005).** A Review of *Streptococcus pneumoniae* Infection Treatment Failures Associated with Fluoroquinolone Resistance. *Clinical infection diseases*, 41(1), 118-121.

**G**

**Gallah, S., Decré, D., Genel, N., & Arlet, G. (2014).** The  $\beta$ -Lacta test for direct detection of extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in urine. *Journal of clinical microbiology*, 52(10), 3792-3794.

**Garcia-Cano, I., Rocha-Mendoza, D., Ortega-Anaya, J., Wang, K., Kosmerl, E., & Jiménez-Flores, R. (2019).** Lactic acid bacteria isolated from dairy products as potential producers of lipolytic, proteolytic and antibacterial proteins. *Applied microbiology and biotechnology*, 103(13), 5243–5257.

**Gibert, C., & Trouillet, J.L. (2001).** Traitement des infections à staphylocoques résistants à la méticilline: optimisation des traitements disponibles ou utilisation de nouvelles molécules?. *Réanimation*, 10(3), 329-335.

**Gill, A. A., Singh, S., Thapliyal, N., & Karpoormath, R. (2019).** Nanomaterial-based optical and electrochemical techniques for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a review. *Microchimica Acta*, 186(2), 114-120.

**Golkar, Z., Bagasra, O., & Pace, D.G. (2014).** Bacteriophage therapy: a potential solution for the antibiotic resistance crisis. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 8(2), 129-136.

**Grosu-Tudor, S.S., Stancu, M.M., Pelinescu, D., & Zamfir, M. (2014).** Characterization of some bacteriocins produced by lactic acid bacteria isolated from fermented foods. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 30(9), 2459-2469.

**H**

**Hargraves, S., Greub, G., & Jacquier, N. (2020).** Peptides antimicrobiens: une alternative aux antibiotiques?. *pipette – swiss laboratory medicine*, 14-16.

**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), 365-373.

**Huihu, C.H., Ren, L.Q., Zhou, Y., & Ye, B.C. (2019).** Characterization of antimicrobial activity of three *Lactobacillus plantarum* strains isolated from Chinese traditional dairy food. *Food science & nutrition*, 7(6), 1997-2005.

### J

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

**Jankovic,T., Frece,J., Abram,M., & Gobin,I. (2012).**Aggregation ability of potential probiotic *Lactobacillus plantarum* strains. *International Journal of sanitary engineering research* , 6(1),19-24.

### K

**Kenfack, C.H.M., Kaktcham, P. M., Ngoufack, F. Z., Wang, Y. R., Yin, L., & Zhu, T. (2018).** Screening and Characterization of Putative Probiotic *Lactobacillus* Strains from Honey Bee Gut (*Apis mellifera*), *Journal of Advances in Microbiology*, 10(1), 1-18.

**Khuntia, A., & Chaudhary, L.C. (2012).** Performance of male crossbred calves as influenced by substitution of grain by wheat bran and the addition of lactic acid bacteria to diet. *Asian-Australasian journal of animal sciences*, 15(2), 188-194.

### L

**Langdon1, A., Crook1, N., & Dantas ,G. (2016).** The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation.*Genome Medicine*, 8(1), 1-16.

**Lau, C. S., & Chamberlain, R. S. (2016).** Probiotics are effective at preventing *Clostridium difficile* associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *International journal of general medicine*, 9(1), 27-37.

### M

**Maamar, B., Abdelmalek, R., Messadi, A.A., & Thabet, L. (2019).** Étude épidémio-clinique des infections à entérobactéries productrices de carbapénémases chez les brûlés. *Annals of Burns and Fire Disasters*, 32(1), 10-16.

**Mami , S. (2013).** Recherche des bactéries lactiques productrices de bactériocines à large spectre d'action vis-à-vis des germes impliquées dans les toxi-infections alimentaires en Algérie. Thèse de Doctorat de Microbiologie appliquée. Université d'Oran. P 121.

**Menad, N. (2017).** Effet antagoniste des bactéries lactiques isolées à partir du lait de vache vis-à-vis de *Salmonella* sp. Thèse de Doctorat de Microbiologie. Université Abdelhamid ibn Badis Mostaganem.P 72-73.

**Mokoena, M.P. (2017).** Lactic acid bacteria and their bacteriocins: classification, biosynthesis and applications against uropathogens: a mini-review. *Molecules*, 22(8), 1255.

**Molin, G. (2015).** *Lactobacillus plantarum* 299v .Food Technology, Engineering and Nutrition, Lund University –10-29.

**Moutaouakkil, Y., Siah, S., Bennana, A., Tadlaoui, Y., Makram, S., Cherrah, Y., & Lamsaouri, J. (2018).** Réévaluation clinico-biologique de l'antibiothérapie probabiliste en réanimation des brulés. *Annals of burns and fire disasters*, 31(1), 35- 41.

**Ming, L., Zhang, Q., & Le Yang, J.A.H. (2015).** Comparison of antibacterial effects between antimicrobial peptide and bacteriocins isolated from *Lactobacillus plantarum* on three common pathogenic bacteria. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 8(4), 5806-5811.

**Muylaert, A., & Mainil, J. (2013).** Résistance bactériennes aux antibiotiques, les mécanismes et leur " contagiosité". In *Annales de Médecine vétérinaire*, 156, 109-123. Université de Liège.

## O

**Ouedraogo, A. S., Pierre, H. J., Banuls, A.L., Ouédraogo, R., & Godreuil, S. (2017).** Émergence et diffusion de la résistance aux antibiotiques en Afrique de l'Ouest: Facteurs favorisant et évaluation de la menace. *Médecine et Santé Tropicales*, 27(2), 147-154.

## P

**Papadimitriou, K., Alegria, A., Bron, P. A., de Angelis, M., Gobbetti, M., Kleerebezem, M., Lemos, J. A., Linares, D. M., Ross, P., Stanton, C., Turrioni, F., van Sinderen, D., Varmanen, P., Ventura, M., Zuniga, M., Tsakalidou, E., & Kok, J. (2016).** Stress Physiology of Lactic Acid Bacteria. *Microbiology and molecular biology reviews :MMBR*, 80(3),837–890.

**Polard, E. (2006).** La pharmacovigilance des antibiotiques : Exemples de quelques effets indésirables rapportés avec les bêta-lactamines, les fluoroquinolones, les macrolides et les cyclines. *Lettre Infectiol.* 20(4) ,142-148.

**Privat, K., & Thonart, P. (2011).** Action des cultures protectrices: cas des germes lactiques sur la flore alimentaire indésirable. *Biotechnologie, Agronomie, Société et Environnement*, 15(2),339-348.

### R

**Ravat, F., Jault, P., & Gabard, J. (2015).** Bactériophages et phagothérapie: Utilisation de Virus Naturels pour traiter les infections bactériennes. *Annals of Burns and Fire Disasters*, 28(1), 13-20.

**Rattanachaikunsopon,P., & Phumkhachorn, P. (2010).** Lactic acid bacteria: their antimicrobial compoundsand their uses in food production.*Annals of Biological Research*, 1(4), 218-228.

**Rishi, P., Preet, S., & Kaur, P. (2011).** Effect of *L. plantarum* cell-free extract and co-trimoxazole against *Salmonella Typhimurium*: a possible adjunct therapy. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, 10(1), 1-8.

### S

**Sadrizadeh, N., Khezri, S., Dehghan, P., & Mahmoudi, R. (2018).** Antibacterial Effect of *Teucrium polium* Essential oil and *Lactobacillus casei* Probiotic on *Escherichia coli* O157:H7 in Kishk .*Applied food biotechnology*, 5(3), 131-140.

**Salari, S., & Ghasemi Nejad Almani, P. (2020).** Antifungal effects of *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus plantarum* against different oral *Candida* species isolated from HIV/AIDS patients: an *in vitro* study. *Journal of Oral Microbiology*, 12(1),1-10.

**Salvetti, E., Torriani, S., & Felis, G.E. (2012).** The genus *Lactobacillus*: a taxonomic update. *Probiotics and antimicrobial proteins*, 4(4), 217-226.

**Schillinger, U., & Lucke, F.K. (1989).** Antibacterial activity of *Lactobacillus sake* isolated from meat. *Applied and environmental microbiology*, 55(8), 1901-1906

**Serragui, S., Derraji, S., Mahassine, F., & Cherrah, Y. (2013).** Résistance bactérienne: états des lieux au Maroc. *Maroc Médical*, 35(3), 1-7.

**Silva,L., Neto, J., & Cardarelli, H. (2019).** Exopolysaccharides produced by *Lactobacillus plantarum* :technological, and potential application in the food industry. *Annals of microbiology*, 69(4), 321-328.

**Sudhanshu S. Behera, Ramesh C. Ray, & Nevijo Zdolec. (2018).** *Lactobacillus plantarum* with Functional Properties: An Approach to Increase Safety and Shelf-Life of Fermented Foods. *BioMed Research International*, 2018(1), 1-18.

**Suskovic, J., Kos, B., Beganovic, J., Lebos Pavunc, A., Habjanic, K., & Matosic, S. (2010).** Antimicrobial activity—the most important property of probiotic and starter lactic acid bacteria. *Food Technology and Biotechnology*, 48(3), 296-307.

### T

**Taale, E., Savadogo, A., Zongo, C., Tapsoba, F., Karou, S.D., & Traore, A. S. (2016).** Les peptides antimicrobiens d'origine microbienne: cas des bactériocines. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 10(1), 384-399.

**Todorov, S.D. (2009).** Bacteriocins from *Lactobacillus plantarum* production, genetic organization and mode of action. *Brazilian journal of microbiology*, 40(2), 209-221.

**Todorov, S.D., de Paula, O.A., Camargo, A.C., Lopes, D. A., & Nero, L.A. (2018).** Combined effect of bacteriocin produced by *Lactobacillus plantarum* ST8SH and vancomycin, propolis or EDTA for controlling biofilm development by *Listeria monocytogenes*. *Revista Argentina de microbiologia*, 50(1), 48-55.

**Tonetti, F. R., Arce, L., Salva, S., Alvarez, S., Takahashi, H., Kitazawa, H., & Villena, J. (2020).** Immunomodulatory properties of bacterium-like particles obtained from immunobiotic Lactobacilli: prospects for their use as mucosal adjuvants. *Frontiers in Immunology*, 11, 1-13.

**Tschudin-Sutter, S. (2018).** Infectiologie: Traitements par anticorps pour les infections bactériennes: exemple du bezlotoxumab. In *Forum Médical Suisse* , 5152(18) ,1093-1094.

### W

**Wei, Y., Li, F., Li, L., Huang, L., & Li, Q. (2019).** Genetic and Biochemical Characterization of an Exopolysaccharide With *in vitro* Antitumoral Activity Produced by *Lactobacillus fermentum* YL-11. *Frontiers in microbiology*, 10(1), 2898-2908.



### X

**Xu, Z., Li, J., Zhou, X., Dai, J., Zhang, J., Huang, Y., & Xu, N. (2019).** The combined use of tea polyphenols and *Lactobacillus plantarum* ST8SH bacteriocin in a rabbit model of infection following femoral fracture with internal fixation. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 25(1), 312-317

### Y

**Yadav, R., Puniya, A.K., & Shukla, P. (2016).** Probiotic properties of *Lactobacillus plantarum* RYPR1 from an indigenous fermented beverage Raabadi. *Frontiers in microbiology*, 7(1), 1-9.

**Yan, T., & Goldman, R.D. (2020).** Les probiotiques pour la diarrhée liée aux antibiotiques chez l'enfant. *Canadian Family Physician*, 66(1), 9-11.

**Yang, R., Johnson, M.C., & Ray, B.I. (1992).** Novel method to extract large amounts of bacteriocins from lactic acid bacteria. *Applied and environmental microbiology*, 58(10), 3355-3359.

### Z

**Zalan, Z., Hudacek, J., Stetina, J., Chumchalova, J., & Halasz, A. (2010).** Production of organic acids by *Lactobacillus* strains in three different media. *European Food Research and Technology*, 230(3), 395- 404.

**Zhang, J., Zhang, X., Zhang, L., Zhao, Y., Niu, C., Yang, Z., & Li, S. (2014).** Potential probiotic characterization of *Lactobacillus plantarum* strains isolated from Inner Mongolia "Hurood" cheese. *Journal of Microbiology and Biotechnologie*, 24(2), 225-235.

<p><b>Réalisé par :</b> Imene BOUFERROUM Meriem BOULAHIA Selma BRINET</p>	<p><b>Encadreur :</b> Dr. Sagia MOUSSAOUI <b>Date de soutenance :</b> 07/10/2020</p>
<p><b>Thème : La multi-résistance bactérienne : Effet antibactérien de <i>Lactobacillus plantarum</i></b></p>	
<p><b>Résumé :</b></p> <p>Dans les dernières décennies, les infections bactériennes causées par des bactéries résistantes aux antibiotiques constituent un problème de santé publique, provoquant des échecs thérapeutiques. Pour faire face à ce problème, des recherches scientifiques se sont dirigées vers l'utilisation de nouvelles alternatives thérapeutiques comme : l'utilisation des Lactobacilles en tant que probiotiques.</p> <p>L'objectif de cette recherche bibliographique consiste à présenter l'effet bénéfique de <i>Lactobacillus plantarum</i> et leur efficacité contre le développement des bactéries résistantes aux antibiotiques.</p> <p>Les résultats obtenus par les différentes études montrent que l'espèce <i>Lactobacillus plantarum</i> produit des substances antimicrobiennes exerçant un effet bactéricide, bactériostatique ou inhibiteur sur des souches résistantes. Cette bactérie pourrait être utilisée comme probiotique et possède un large spectre d'activité contre le développement des pathogènes responsables des septicémies, des infections urinaires, des infections nosocomiales et cutanées.</p> <p>De plus, les associations biologiques jouent un rôle important permettant de réduire l'utilisation des agents antimicrobiens et chimiques dans les industries et d'augmenter l'effet antibactérien des lactobacilles.</p> <p><b>Mots clés :</b> bactéries résistantes aux antibiotiques, infections bactériennes, probiotiques, <i>Lactobacillus plantarum</i>, effet antibactérien.</p>	
<p><b>Abstract :</b></p> <p>In recent decades, bacterial infections caused by antibiotic resistant bacteria became a public health problem resulting failures in treatment. To face this problem, scientific research has been directed to the use of new therapeutic alternatives such as: the use of Lactobacilli as probiotics.</p> <p>The objective of this bibliographical research is to know the beneficial effect of <i>Lactobacillus plantarum</i> and their effectiveness against the development of antibiotic resistant bacteria.</p> <p>The results obtained by different studies show that <i>Lactobacillus plantarum</i> strain produces antimicrobial substances with a bactericidal, bacteriostatic or inhibitory effect on antibiotic resistant strains. These bacteria could be used as a probiotic and has a broad spectrum of activity against the development of pathogens responsible for septicemia, urinary tract infections, nosocomial and skin infections.</p> <p>In addition, biological combinations play an important role in reducing the use of antimicrobial and chemical agents in industries and increasing the antibacterial effect of Lactobacilli.</p> <p><b>Key words:</b> antibiotic resistant bacteria, bacterial infections, probiotics, <i>Lactobacillus plantarum</i>, antibacterial effect.</p>	
<p><b>المخلص:</b></p> <p>في العقود الأخيرة ، أصبحت العدوى البكتيرية التي تسببها البكتيريا متعددة المقاومة للمضادات الحيوية مشكلة صحية تؤدي إلى فشل علاجي. لمواجهة هذه المشكلة ، اتجه البحث العلمي نحو استخدام بدائل علاجية جديدة مثل: استخدام العصيات اللبنية على شكل بروبيوتيك. الهدف من هذا البحث هو معرفة التأثير المفيد لـ <i>Lactobacillus plantarum</i> ومدى فعاليتها ضد تطور البكتيريا متعددة المقاومة للمضادات الحيوية.</p> <p>تظهر النتائج التي تم الحصول عليها من خلال دراسات مختلفة أن <i>Lactobacillus plantarum</i> تنتج مواد مضادة للميكروبات مسببة تأثير مبيد أو مثبت للجراثيم والسلالات متعددة المقاومة للمضادات الحيوية. يمكن استخدام هذه البكتيريا على شكل بروبيوتيك ولها طيف واسع من النشاط ضد تطور الكائنات الممرضة المسؤولة عن عدوى الدم ، التهابات المسالك البولية ، عدوى المستشفيات والتهابات الجلد. بالإضافة إلى ذلك ، يلعب الجمع بين البكتيريا ومادة معينة دورًا مهمًا في الحد من استخدام العوامل الكيميائية والمضادة للميكروبات في المصانع وزيادة التأثير المضاد للميكروبات للعصيات اللبنية.</p> <p><b>الكلمات المفتاحية :</b> العدوى البكتيرية ، البكتيريا متعددة المقاومة للمضادات الحيوية ، بروبيوتيك ، <i>Lactobacillus plantarum</i> ، التأثير المضاد للميكروبات.</p>	