

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF - M'SILA

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE & BIOCHIMIE

N°:



DOMAINE : SCINCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

FILIERE : SCIENCES ALIMENTAIRES

OPTION : NUTRITION ET SCIENCES DES ALIMENTS

**Mémoire présenté pour l'obtention
Du diplôme de Master Académique**

Par :

BEKRI IBTISSAM

BOUDJELLAL RIHAB

SEKKAI IMANE

Intitulé

**Résistance des bactéries probiotiques
aux antibiotiques**

Soutenu devant le jury composé de

Dr. AMINE BELBAHI	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Président
Dr. NOUI HENDEL	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Rapporteur
Pr. SAMIR MEDJEKAL	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Examineur

Année universitaire : 2023 /2024

Dédicace

Je remercie, en premier lieu, ALLAH pour m'avoir donnée la force et la résolution pour réaliser ce travail.

Je dédie ce mémoire à mes chers parents

*A Celui qui m'a donné le gout du vié et le sens de la responsabilité.....merci
mère.*

A celui qui a été toujours la source de courage merci père.

*A mes Sœurs et mes Frère : Avec tous mes vœux de réussite et de bonheur « leyla »
– « Nada » – « khalil» - « Raid »*

À mes beautés « Miral» –«Asmaa»

À mes binomes «ibtissam» et « imane»

RIHAB

Dédicace

Je dédie ce mémoire

A mes chers parents qui m'ont toujours soutenu et qui ont tout sacrifié

Pour mes études, tout le mérite leur revient.

Puissent-ils trouver ici ma sincère gratitude mon amour .

À toute ma famille : mes chers frères et sœurs

Mes neveux, à mon cher "Abrar"

À mes chers amis et à tous ceux qui me sont chers.

Au professeur superviseur, N. Hendel

IBTISSAM

Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

À mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études,

A mes chers frères et ma sœur pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral

A mon mari et mes enfants pour leur soutien et leur aide à faire ce travail

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infaillible,

Merci d'être toujours là pour moi.

IMANE

Remerciements

*Au début et avant tout, nos remerciements et louanges
à Dieu le tout puissant, de nous avoir donné le courage
et la santé pour finaliser ce travail.*

*Nous tenons à remercier notre encadreur
Dr. Noui HENDEL pour son soutien permanent,
pour son aide et surtout pour sa patience énorme.*

*Nos vifs remerciements aux membres de jury
pour avoir accepté de juger ce travail :*

** Dr Amine BELBAHI pour l'aide
à choisir le sujet de ce mémoire*

** Pr. Samir MEDJEKAL*

*Un grand merci à nos parents, vous nous avez
soutenu et encouragé tout au long de nos études
et permis d'arriver jusque-là...sans vous rien n'aurait été possible.*

*Enfin, tout ceci n'aurait pas été possible sans le soutien
de nos familles et de nos amis, merci pour tous.*

SOMMAIRE

Introduction	1
---------------------------	----------

CHAPITRE I : LES PROBIOTIQUES

1. Concept probiotique.....	2
2. Historique	2
3. Définition de probiotique	3
4. Rôle des probiotiques.....	3
5. Lignes directrices pour l'évaluation des probiotiques.....	4
6. Paramètres importants pour sélectionner un probiotique.....	4
7. Divers genres de probiotiques	5
8. Mécanismes d'action des probiotiques.....	8
9. Effets des probiotiques sur la santé	9

CHAPITRE II: ANTIBIOTIQUES

1. Définition des antibiotiques.....	11
2. Bref historique.....	12
3.Types d'antibiotiques et mécanisme d'action	12
4. Résistance aux antibiotiques.....	14
5. Effets secondaires des antibiotiques.....	15

CHAPITRE III: RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

1. Hypothèse du réservoir de gènes de résistance.....	17
2. Phénotypes de résistance.....	18
3. Mécanisme de résistance.....	20
4. Résistance intrinsèque aux antibiotiques.....	20
5. Résistance extrinsèque.....	21
6. Cas de résistance aux antibiotiques des probiotiques.....	21
6.1. Résistance des Lactobacilles.....	21
6.2. Résistance des bifidobactéries.....	22
6.3. Résistance des Bacillus.....	22

Conclusion	23
-------------------------	-----------

Références bibliographiques

Résumé

Après avoir étudié théoriquement la résistance des probiotiques aux antibiotiques, il a été constaté que les probiotiques présentent une résistance variable aux antibiotiques, avec une résistance notable chez les lactobacilles, réduisant ainsi leur impact sur le microbiote. Toutefois, face à des antibiotiques couramment utilisés, les probiotiques montrent une sensibilité variée. Les antibiotiques à haute efficacité pourraient éliminer les probiotiques à haute concentration intestinale. Les concentrations intestinales des antibiotiques dépassant souvent les seuils cliniques posent un défi à la survie des probiotiques, même ceux initialement résistants *in vitro*. Une souche probiotique idéale devrait donc être insensible aux antibiotiques pour maintenir son efficacité. Le transfert de gènes mobiles de résistance peut développer une dynamique de la résistance aux antibiotiques des microorganismes présents dans le tube digestif humain. Ainsi, les souches utilisées comme probiotiques doivent être testées pour leur résistance aux antibiotiques, et en particulier pour leur capacité à transférer ces gènes.

Mots clés - probiotiques, antibiotiques, bactéries, lactobacilles, résistance aux antibiotiques.

ملخص

بعد دراسة مقاومة البروبيوتيك للمضادات الحيوية نظريًا، وجد أن البروبيوتيك يُظهر مقاومة متفاوتة للمضادات الحيوية، مع مقاومة ملحوظة في العصيات اللبنية، وبالتالي تقليل تأثيرها على ميكروبات الأمعاء. ومع ذلك، عند مواجهة المضادات الحيوية المستخدمة بشكل شائع، تُظهر البروبيوتيك حساسية متفاوتة. يمكن للمضادات الحيوية عالية الفعالية القضاء على البروبيوتيك بتركيزات عالية في الأمعاء. غالبًا ما تتجاوز التركيزات المعوية للمضادات الحيوية العتبات السريرية وتشكل تحديًا لبقاء البروبيوتيك، حتى تلك المقاومة في البداية في المختبر. لذلك يجب أن تكون سلالة البروبيوتيك المثالية غير حساسة للمضادات الحيوية للحفاظ على فعاليتها. يمكن أن يؤدي نقل جينات المقاومة المتنقلة إلى تطوير ديناميكيات مقاومة المضادات الحيوية للكائنات الحية الدقيقة الموجودة في الجهاز الهضمي البشري. وبالتالي، يجب اختبار السلالات المستخدمة كبروبيوتيك لمقاومتها للمضادات الحيوية، وخاصة قدرتها على نقل هذه الجينات.

الكلمات المفتاحية - البروبيوتيك، المضادات الحيوية، البكتيريا، العصيات اللبنية، مقاومة المضادات الحيوية.

Liste des figures

Fig. 1 Morphologie de <i>Lactobacillus rhamnosus</i> à Microscope électronique à balayage.....	5
Fig. 2 Morphologie de <i>Lactobacillus rhamnosus</i> provenant d'une matrice de yaourt au microscope électronique à balayage	5
Fig. 3 Morphologie de <i>Bifidobacterium</i> spp. au microscope électronique à balayage, des terias qui constituent une partie majeure de la microflore intestinale normale chez les animaux et les humains	5
Fig. 4. Mécanismes d'action majeurs des probiotiques	9
Fig. 5. Quelques effets bénéfiques des probiotiques sur la santé	10
Fig. 6. La plupart des classes d'antibiotiques cliniquement pertinentes proviennent de produits naturels.....	11
Fig. 7. Illustration des modes d'action des antibiotiques (côté gauche) et des mécanismes de résistance aux antibiotiques(côté droit) des agents pathogènes.....	14
Fig. 8 Hypothèse du réservoir de gènes de résistance.....	18
Fig. 9 Résistance des probiotiques aux antibiotiques et son mécanisme.....	20

Liste des tableaux

Tableau 1. Microorganismes considérés comme probiotiques.....	6
Tableau 2. Résistance des probiotiques aux antibiotiques.....	19

INTRODUCTION

Introduction

Les probiotiques sont largement utilisés dans différentes formes d'aliments ou de compléments alimentaires en raison de leurs bienfaits pour la santé. La consommation de probiotiques a augmenté au fil des années. Les principales espèces utilisées dans les probiotiques sont *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*, ainsi que d'autres espèces de *Bacillus*. En général, les microorganismes probiotiques sont considérés comme sûrs même s'ils sont résistants à plusieurs antibiotiques. Certaines souches de probiotiques présentant une résistance intrinsèque aux antibiotiques peuvent être bénéfiques pour la régénération intestinale microbiote pendant une antibiothérapie (Seyirt et al., 2023)

Le thème « résistance des bactéries probiotiques aux antibiotiques » est un sujet important dans le domaine de la santé publique et de la microbiologie, car les aspects biologiques et médicaux de ce sujet jouent un rôle essentiel dans la recherche scientifique et le développement de traitements modernes. Le terme « bactéries probiotiques » fait référence aux bactéries bénéfiques qui vivent dans le système digestif humain et contribuent à améliorer la santé des systèmes digestif et immunitaire. D'un autre côté, la résistance des bactéries aux médicaments constitue un défi majeur en médecine, car elle peut conduire à l'échec du traitement et à la propagation de l'infection.

En résumé, la « sensibilité des bactéries probiotiques aux antibiotiques » est un sujet complexe qui nécessite des études approfondies et complètes pour comprendre ses implications sur la santé publique et développer des stratégies thérapeutiques efficaces.

Ce travail présente une revue bibliographique traitant de la sensibilité des probiotiques aux antibiotiques. Il comprend un chapitre sur les probiotiques, un deuxième sur les antibiotiques, et un troisième chapitre relatif à la résistance aux antibiotiques

Chapitre I
LES PROBIOTIQUES

Chapitre I : les probiotiques

Les probiotiques sont "des microorganismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités suffisantes, confèrent un avantage pour la santé de l'hôte". Ils jouent un rôle clé dans le maintien de la santé digestive, la protection contre les agents pathogènes nuisibles et le renforcement du système immunitaire (Reid, 2016).

1. Concept "probiotique"

Le terme probiotique vient du grec "*pro bios* qui signifie "pour la vie". L'histoire des probiotiques a commencé avec l'histoire de l'homme ; le fromage et le lait fermenté étaient bien connus des Grecs et des Romains, qui en recommandaient la consommation, en particulier pour les enfants et les convalescents. Les probiotiques sont définis comme les micro-organismes administrés en nombre suffisant pour survivre dans l'écosystème intestinal. Ils doivent avoir un effet positif sur l'hôte (Gismondo et al., 1999).

2. Historique

Le terme "probiotique" a été utilisé pour la première fois par Lilly et Stillwell (Lilly & Stillwell, 1965) pour décrire les "substances sécrétées par un microorganisme qui stimulent la croissance d'un autre". Une évolution importante de Parker en 1974 (Parker, 1974), qui a proposé que les probiotiques soient "des organismes et des substances qui contribuent à l'équilibre microbien intestinal" (Fioramonti et al., 2003). Dans les définitions plus modernes, le concept d'action sur la microflore intestinale, et même celle de microorganismes vivants, a disparu. (Seppo Salminen et al., 1998) définissent les probiotiques comme "les aliments qui contiennent des bactéries vivantes bénéfiques pour la santé", tandis que Marteau et al. (2001) les définissent comme des "préparations de cellules microbiennes ou des composants de cellules microbiennes qui ont un effet bénéfique sur la santé et le bien-être". Certaines définitions modernes incluent plus précisément une action préventive ou thérapeutique des probiotiques. Charteris et al. (1997), par exemple, définissent les probiotiques comme des "microorganismes qui, lorsqu'ils sont ingérés, peuvent avoir un effet positif dans la prévention et le traitement d'un état pathologique spécifique". Enfin, étant donné que les probiotiques se sont avérés efficaces dans le traitement de certaines maladies gastro-intestinales, ils peuvent être considérés comme des thérapeutiques (Marteau et al., 2001). Il est clair qu'un certain nombre de définitions du terme "probiotique" ont été utilisées au fil des ans, mais celle de l'Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture / Organisation Mondiale de la Santé et approuvée par

l'association scientifique internationale pour les probiotiques et les prébiotiques illustre le mieux l'étendue et la portée des probiotiques tels qu'ils sont connus aujourd'hui : "des microorganismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates, confèrent un bénéfice pour la santé de l'hôte" (Lee, 2014). Cette définition conserve des éléments historiques de l'utilisation d'organismes vivants à des fins de santé, mais ne limite pas l'application du terme aux seuls probiotiques oraux à effet intestinal ayant des effets sur l'intestin (Reid, 2006).

3. Définition de probiotique

- Le terme probiotique se définit comme un organisme vivant qui exerce un effet bénéfique en modifiant la flore intestinale. Les espèces utilisées sont des souches de *Lactobacillus* de *Bifidobacterium*, de *Bacillus* ou encore la levure *Saccharomyces cerevisiae* (Allaert et al., 2010).
- Sont "des microorganismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates, confèrent un bénéfice de santé pour l'hôte" (Ouwehand et al., 2016).
- La définition précise des probiotiques établit par l'Organisation des Nations unies pour l'Alimentation et l'Agriculture, et l'Organisation mondiale de la santé (FAO / OMS) en 2001 est : "Microorganismes vivants qui, une fois ingérés en quantité adéquate, confèrent un bénéfice de santé à l'hôte" (Joly et al., 2017)

4. Rôle des probiotiques

Les probiotiques ont pour but d'aider la flore microbienne naturelle intestinale et par conséquent, leur plus grande évidence, sur la santé humaine, concerne leur rôle sur l'intestin par l'inhibition des germes pathogènes et la prévention et/ou le traitement des diarrhées infectieuses (Bahri, 2014).

Selon l'évaluation du comité d'experts FAO/OMS, les probiotiques ont principalement les fonctions physiologiques suivantes (Li et al., 2020) :

- Régulation des troubles gastro-intestinaux et maintien de l'homéostasie microenvironnementale intestinale ;
- Amélioration de la fonction immunitaire intestinale ;
- Contrôle des réactions allergiques ;
- Influence sur la prolifération des cellules cancéreuses, réduction des symptômes dépressifs, etc.

5. Lignes directrices pour l'évaluation des probiotiques

Les lignes directrices proposées pour l'évaluation des probiotiques destinés à l'alimentation humaine sont présentées dans les étapes suivantes (FAO/OMS, 2002) :

- Identification du genre/espèce/souche de bactérie,
- Tests de dépistage *in vitro* des probiotiques,
- Études *in vivo* utilisant des modèles animaux et humains,
- Allégations santé et étiquetage,

6. Paramètres importants pour sélectionner un probiotique

Certains critères stricts ont été proposés pour sélectionner un probiotique (Havenaa et al., 1992).

- Une sécurité totale pour l'hôte ;
- Une résistance à l'acidité gastrique et aux sécrétions pancréatiques ;
- L'adhésion aux cellules épithéliales ;
- L'activité antimicrobienne ;
- L'inhibition de l'adhésion des bactéries pathogènes ;
- L'évaluation de la résistance aux antibiotiques ;
- La tolérance aux additifs alimentaires ;
- La stabilité dans la matrice alimentaire ;

Les probiotiques utilisés aujourd'hui n'ont pas été sélectionnés sur la base de tous ces critères, mais les probiotiques les plus couramment utilisés sont les souches de bactéries lactiques telles que *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* et *Streptococcus* (*S. thermophilus*). Les deux premières sont connues pour résister à l'acide gastrique, aux sels biliaires et aux enzymes pancréatiques, pour adhérer à la muqueuse colique et pour coloniser facilement le tractus intestinal (Fioramonti et al., 2003).

Selon Schneider (2008), un bon probiotique doit :

- Être non toxique ;
- Ne pas être dégradé par la digestion (acidité gastrique, bile) ;
- Pouvoir survivre ;
- Ne pas être sensible aux antibiotiques ;
- Avoir un bénéfice clinique ;

7. Divers genres de probiotiques

La majorité des microorganismes probiotiques appartiennent aux genres *Lactobacillus* (Fig. 1, Fig.2) et *Bifidobacterium* (Fig. 3). Il existe également d'autres genres de bactéries et certaines levures largement utilisées et signalées dans le Tableau 1. Les lactobacilles et les bifidobactéries sont des bacilles à Gram positif producteurs d'acide lactique.

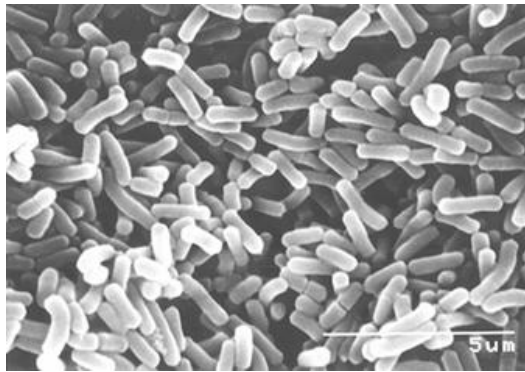


Fig.1 Morphologie de *Lactobacillus rhamnosus* à Microscope électronique à balayage. (Malago et al., 2011)

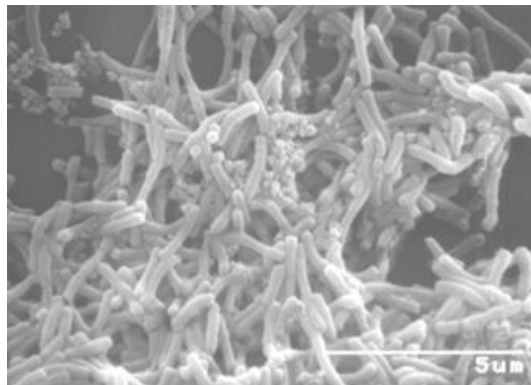


Fig. 2 Morphologie de *Lactobacillus rhamnosus* provenant d'une matrice de yaourt au microscope électronique à balayage (Malago et al., 2011)

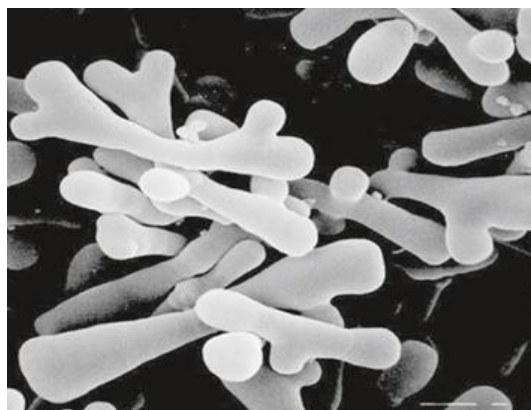


Fig. 3 Morphologie de *Bifidobacterium* spp. au microscope électronique à balayage, des terias qui constituent une partie majeure de la microflore intestinale normale chez les animaux et les humains (Malago et al., 2011).

Tableau 1. Microorganismes considérés comme probiotiques (Malago et al., 2011).

Lactobacillus	Bifidobacterium	Enterococcus	Streptococcus	Lactococcus	Propionibacterium	Levures	autres
<i>L. acidophilus</i>	<i>B. adolescentis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>S. thermophilus</i>	<i>L. lactis subsp. cremoris</i>	<i>P. freudenreichii</i>	<i>Kluyveromyces lactis</i>	<i>Leuconostoc mesenteroides</i>
<i>L. brevis</i>	<i>B. animalis</i>	<i>E. faecium</i>		<i>L. lactis subsp. lactis</i>	<i>P. freudenreichii subsp. shermanii</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i>	<i>Pediococcus acidilactici</i>
<i>L. casei</i>	<i>B. bifidum</i>				<i>P. jensenii</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	
<i>L. curvatus</i>	<i>B. breve</i>						
<i>L. fermentum</i>	<i>B. infantis</i>						
<i>L. gasseri</i>	<i>B. longum</i>						
<i>L. johnsonii</i>	<i>B. thermophilum</i>						
<i>L. reuteri</i>							
<i>L. rhamnosus</i>							
<i>L. salivarius</i>							

8. Mécanismes d'action des probiotiques

Selon Oelschlaeger (2010), les effets des probiotiques peuvent être classés en trois modes d'action :

- Les probiotiques pourraient être capables de moduler les défenses de l'hôte, y compris le système immunitaire inné et acquis. Ce mode d'action est très probablement important pour la prévention et la thérapie des maladies infectieuses, mais aussi pour le traitement de l'inflammation (chronique) du tube digestif ou de certaines de ses parties.
- Les probiotiques peuvent également avoir un effet direct sur d'autres microorganismes, commensaux et/ou pathogènes. Ce principe est, dans de nombreux cas, important pour la prévention des maladies infectieuses et la thérapie des infections et le rétablissement de l'équilibre microbien dans l'intestin
- Enfin, les effets des probiotiques peuvent être basés sur des actions affectant les produits microbiens tels que les toxines et les produits de l'hôte.

Le même auteur a également déclaré que le type d'effet(s) d'un probiotique donné dépend de ses propriétés métaboliques, des molécules présentes à sa surface ou des composants sécrétés (Fig. 4). Même les parties intégrantes de la cellule bactérienne, comme l'ADN ou le peptidoglycane, peuvent être d'importance pour son efficacité probiotique. La combinaison individuelle de ces propriétés dans une certaine souche probiotique détermine une action probiotique spécifique et, par conséquent, son application efficace pour la prévention des maladies infectieuses (Oelschlaeger, 2010).

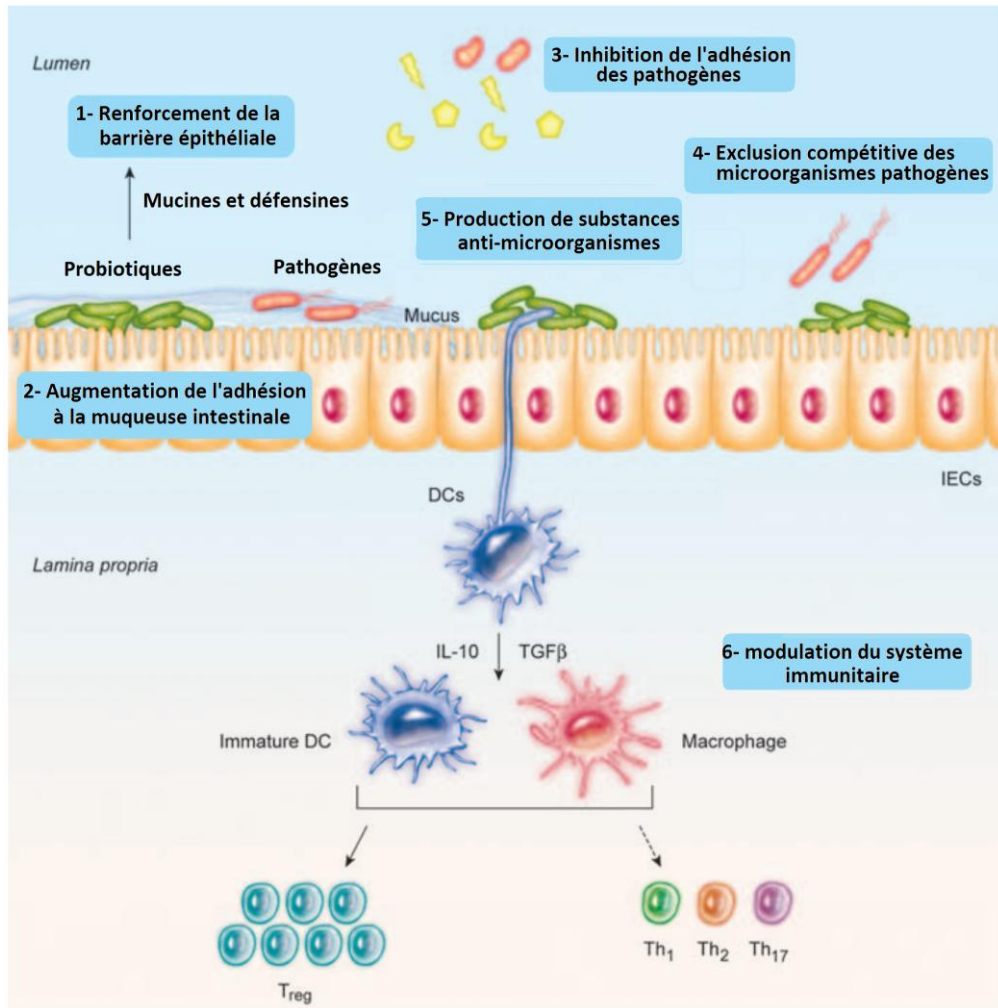


Fig. 4. Mécanismes d'action majeurs des probiotiques (Bermudez-Brito et al., 2012).

9. Effets des probiotiques sur la santé

Plusieurs avantages pour la santé sont attribués à l'ingestion des probiotiques dont certains ont été prouvés scientifiquement et d'autres nécessitent encore des études plus approfondies chez l'homme (Fig. 5). Les principaux avantages associés à la consommation des probiotiques sont les suivants (Granato et al., 2010 ; Yadav et Shukla, 2017) :

- Activités antimicrobiennes et antimutagènes,
- Propriétés anticancérigènes et antihypertensives,
- Amélioration de l'état nutritionnel de l'individu et du système immunitaire,

- Augmenter la disponibilité des vitamines, des minéraux et des oligo-éléments pour l'organisme,
- Diminuer les symptômes de l'intolérance au lactose,
- Prévention et traitement de la diarrhée due à une infection, de la diarrhée du voyageur, de la diarrhée virale aiguë chez l'enfant, de la diarrhée associée à un surdosage d'antibiotiques et de la diarrhée due à une exposition à l'irradiation,
- Augmentation de la motilité du gros intestin qui aide à soulager la constipation,
- Atténuation des symptômes intestinaux et du syndrome de Crohn,
- Réduction des symptômes d'allergies alimentaires et du taux de cholestérol LDL.

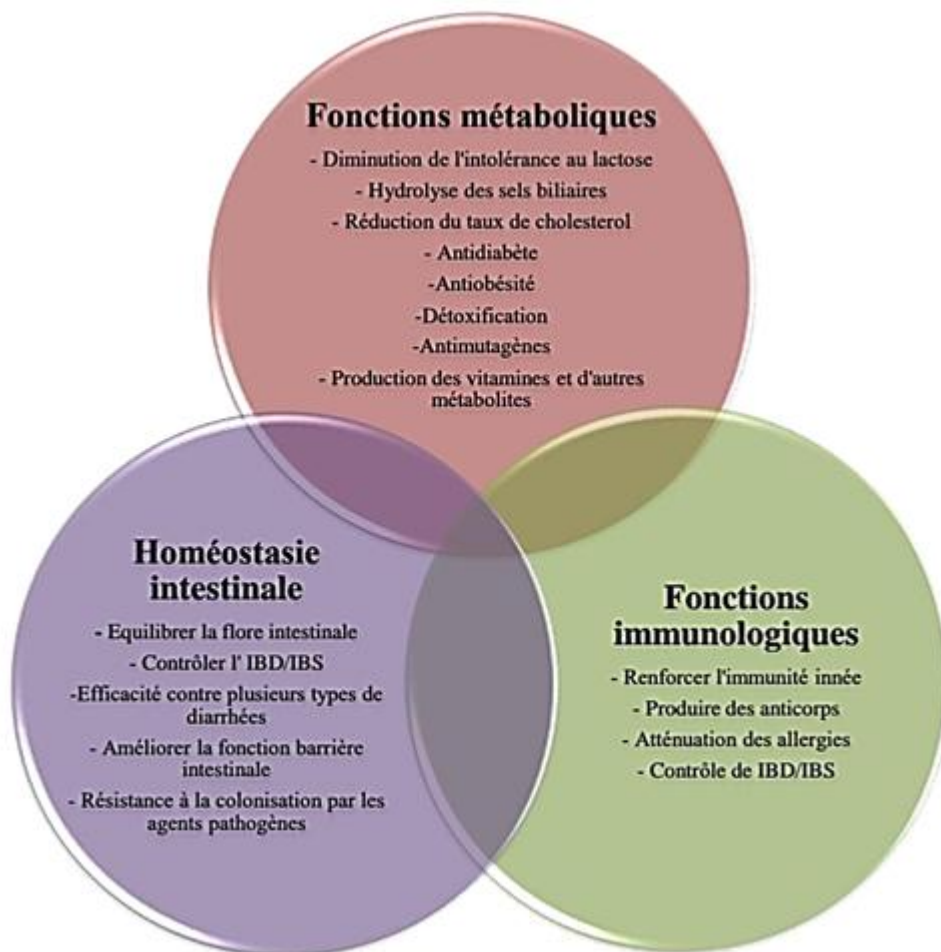


Fig. 5. Quelques effets bénéfiques des probiotiques sur la santé (Bajaj et al., 2015).

CHAPITRE II

LES ANTIBIOTIQUES

Chapitre II : Les antibiotiques

1. Définition des antibiotiques

Les antibiotiques, sont de puissants agents médicamenteux qui révolutionnent la lutte contre les infections bactériennes depuis près d'un siècle. Depuis la découverte de la pénicilline par Alexander Fleming en 1928, les antibiotiques ont sauvé des vies et ont transformé la pratique médicale (Walsh, 2003).

Les antibiotiques comptent parmi les avancées les plus marquantes dans le domaine de médecine et ont apporté de grands avantages dans le traitement et le contrôle des maladies infectieuses autrement mortelles. Cependant, leur large utilisation et surtout leur utilisation inappropriée ont conduit à la propagation accrue de la résistance aux antibiotiques (Ouweland et al., 2016)

Le terme « antibiotiques » désigne des substances naturelles ou dérivées qui inhibent ou tuent les bactéries, alors que les « antimicrobiens » sont apparus avec le développement de substances naturelles, semi-synthétiques et synthétiques capables d'inhiber la prolifération de bactéries, de virus, de champignons et de parasites. Les antibiotiques sont des substances de faible poids moléculaire produites par des microorganismes vivants et les plantes, capables de tuer sélectivement ou d'entraver la croissance d'autres organismes à faibles concentrations. Les antibiotiques peuvent être classés selon leur structure moléculaire, leur mode d'action, spectre d'activité, origine ou voie d'administration. La plupart des antibiotiques sont produits par les actinomycètes filamenteux (*Streptomyces* spp.). D'autres bactéries (*Bacillus* et *Pseudomonas*) et champignons (*Penicillium*) synthétisent également des molécules antibiotiques (Fig.6) (Alfatlawi et al., 2021 ; Rabetafika et al., 2023)

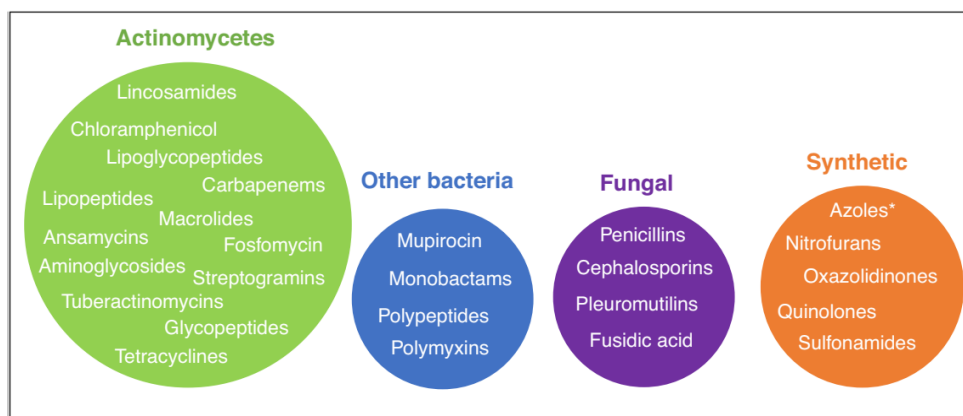


Fig. 6. La plupart des classes d'antibiotiques cliniquement pertinentes proviennent de produits naturels (Hutchings et al., 2019).

2. Bref historique

Le premier antibiotique, le salvarsan, a été déployé en 1910. En 100 ans, les antibiotiques ont radicalement changé la modernité médecine et prolongé la durée de vie humaine moyenne de 23 années. La découverte de la pénicilline en 1928 a marqué le début de l'ère d'or de la découverte d'antibiotiques naturels qui a culminé dans le milieu des années 1950. Dès lors, un déclin progressif de la découverte d'antibiotiques et le développement et l'évolution de la résistance aux médicaments dans de nombreux pathogènes humains a conduit à la crise de résistance actuelle des antimicrobiens.

L'utilisation de microbes producteurs d'antibiotiques pour prévenir la maladie remonte à des millénaires et des cataplasmes traditionnels à base de pain moisi ont été utilisés pour traiter les plaies ouvertes en Serbie, Chine, Grèce et Egypte depuis plus de 2000 ans. Cependant, le développement de médicaments anti-infectieux et le concept de la chimiothérapie est largement accrédité à Paul Ehrlich, qui a développé le salvarsan, un promédicament synthétique à base d'arsenic (salvation arsenic) et néo-salvarsan, il y a environ 100 ans pour traiter *Treponema pallidum*, l'agent causal de la syphilis. Le Salvarsan a été remplacé par le promédicament sulfamide Prontosil, découvert par le bactériologiste Gerhard Domagk. Les sulfamides ont été les premiers véritables antimicrobiens efficaces à large spectre en usage clinique et sont encore utilisés aujourd'hui, mais ils ont été largement remplacés par la découverte de la pénicilline par Alexander Fleming en 1928. Celle-ci a ensuite été purifiée et devenue comme médicament. Dorothy Hodgkin résolu la structure bêta-lactam de la pénicilline en 1945. Il s'agissait d'une avancée importante car elle a permis le développement de dérivés semi-synthétiques pour contourner la résistance à la pénicilline (Hutchings et al., 2019)

3. Types d'antibiotiques et mécanisme d'action

Les antibiotiques sont classés en plusieurs catégories en fonction de leur structure chimique, de leur mécanisme d'action et de leur spectre d'activité. La figure 7 (Fig.7) montre le mode d'action des antibiotique et le mécanisme de résistance du pathogène.

- **Bêta-lactamines** : Ce groupe comprend les pénicillines, les céphalosporines, les carbapénèmes et les monobactames. Ils agissent en inhibant la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne, ce qui affaiblit la structure de la cellule et conduit à sa mort. Exemples : amoxicilline, ceftriaxone, imipénème (Brown & Wright, 2016).
- **Macrolides** : Ces antibiotiques agissent en inhibant la synthèse des protéines bactériennes en se liant aux ribosomes, interférant ainsi avec la synthèse des protéines nécessaires à la

croissance et à la survie bactériennes. Exemples : érythromycine, clarithromycine, azithromycine (Wainwright, 1989).

- **Tétracyclines** : Ils agissent en bloquant la liaison des acides aminés aux ribosomes bactériens pendant la synthèse des protéines. Exemples : tétracycline, doxycycline, minocycline (Brown & Wright, 2016).
- **Aminoglycosides** : Ces antibiotiques inhibent la synthèse des protéines en se liant aux ribosomes et en entraînant la détection précoce des codons stop. Exemples : gentamicine, amikacine, streptomycine (Wainwright, 1989).
- **Quinolones et fluoroquinolones** : Ils agissent en inhibant l'ADN-gyrase et la topoisomérase IV, ce qui entraîne des lésions de l'ADN, perturbant ainsi le processus de réplication de l'ADN ou de la transcription de l'ARN, ce provoque la mort cellulaire. Exemples : ciprofloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine (Brown & Wright, 2016).
- **Sulfonamides et triméthoprime** : Ces médicaments agissent en inhibant des voies métaboliques spécifiques dans les cellules bactériennes, telle que la synthèse de l'acide folique bactérien nécessaire à la production d'ADN et d'ARN, perturbant ainsi leur fonctionnement et entraînant leur mort. Exemples : sulfaméthoxazole, triméthoprime. (Wainwright, 1989).
- **Glycopeptides** : Ils agissent en inhibant la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne en se liant aux précurseurs du peptidoglycane. Exemples : vancomycine, teicoplanine. (Wainwright, 1989).
- **Oxazolidinones** : Ce groupe comprend des antibiotiques qui inhibent la formation du complexe d'initiation de la traduction bactérienne. Exemples : linézolide, tedizolid. (Brown & Wright, 2016).

Certains antibiotiques, comme les polymyxines, perturbent la structure et la perméabilité de la membrane cellulaire bactérienne, ce qui conduit à la fuite des composants cellulaires essentiels et à la mort cellulaire.

Ces catégories d'antibiotiques sont souvent utilisées pour traiter différents types d'infections bactériennes. Il est important de noter que certains antibiotiques peuvent agir de manière spécifique sur certains types de bactéries, tandis que d'autres ont un large spectre d'activité contre différents types de bactéries. Il est important aussi de noter que leur utilisation

doit être guidée par des considérations telles que le spectre d'activité, la résistance bactérienne locale et les caractéristiques individuelles du patient.

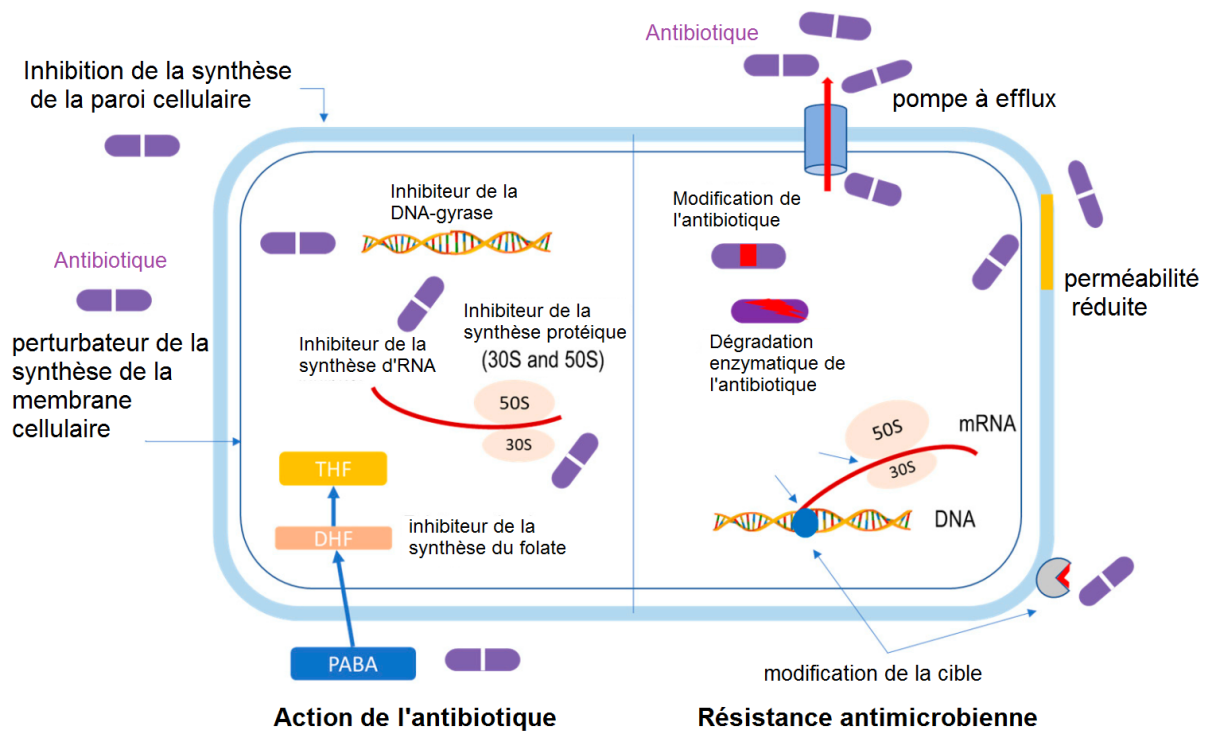


Fig. 7 Illustration des modes d'action des antibiotiques (côté gauche) et des mécanismes de résistance aux antibiotiques (côté droit) des agents pathogènes (Rabetafika et al., 2023).

4. Résistance aux antibiotiques

La résistance aux antibiotiques est un problème mondial croissant qui menace la santé publique et la pratique médicale moderne. Des stratégies de lutte contre la résistance aux antibiotiques sont nécessaires, notamment la promotion de l'utilisation rationnelle des antibiotiques, le développement de nouveaux antibiotiques, l'amélioration de la surveillance de la résistance et l'investissement dans la recherche. Ci-dessous quelques points clés sur la résistance aux antibiotiques (Ventola, 2015).

- **Évolution de la résistance :** Les bactéries développent des mécanismes de résistance aux antibiotiques par mutation génétique ou acquisition de gènes de résistance par transfert horizontal. Ce processus est favorisé par une utilisation excessive et inappropriée d'antibiotiques.
- **Impacts de la résistance :** La résistance aux antibiotiques rend les infections bactériennes plus difficiles, voire impossibles, à traiter, prolonge les séjours

hospitaliers, augmente les coûts de santé et augmente le taux de morbidité et de mortalité associé aux infections.

- **Facteurs contributifs :** La surutilisation et la mauvaise utilisation des antibiotiques en médecine humaine et animale, ainsi que la présence d'antibiotiques dans l'environnement, contribuent à la propagation de la résistance aux antibiotiques.

5. Effets secondaires des antibiotiques

Les antibiotiques peuvent provoquer divers effets secondaires, allant de légers à graves. Ci-dessous quelques effets secondaires courants associés à l'utilisation d'antibiotiques (Cunha, 2001 ; Ventola, 2015).

- **Troubles gastro-intestinaux :** Les antibiotiques peuvent perturber l'équilibre de la flore intestinale, entraînant des symptômes tels que diarrhée, nausées, vomissements et douleurs abdominales.
- **Réactions allergiques :** Certains antibiotiques, tels que les pénicillines et les sulfamides, peuvent déclencher des réactions allergiques allant de l'éruption cutanée et de l'urticaire à des réactions plus graves telles que l'anaphylaxie.
- **Toxicité hépatique :** Certains antibiotiques, tels que les macrolides et les tétracyclines, peuvent causer des lésions hépatiques et entraîner une toxicité hépatique.
- **Néphrotoxicité :** Certains antibiotiques, comme les aminoglycosides et la vancomycine, peuvent endommager les reins et causer une insuffisance rénale.
- **Effets sur les probiotiques :** Les antibiotiques à large spectre peuvent perturber l'équilibre de la flore bactérienne normale du corps, ce qui peut favoriser la croissance de bactéries résistantes et d'autres infections opportunistes, telles que les infections à *Candida*.

En conclusion, les antibiotiques ont révolutionné la médecine moderne en permettant le traitement efficace des infections bactériennes, mais leur utilisation excessive et inappropriée a conduit à une augmentation alarmante de la résistance aux antibiotiques, menaçant ainsi notre capacité à traiter les infections courantes et graves. Pour aborder ce défi mondial, il est impératif de promouvoir une utilisation responsable des antibiotiques, de développer de nouvelles stratégies de traitement et de prévention des infections, et d'investir dans la recherche de nouveaux agents antimicrobiens. La collaboration entre les

professionnels de la santé, les chercheurs, les décideurs politiques et la société dans son ensemble est essentielle pour relever ce défi majeur pour la santé publique (Ventola, 2015).

CHAPITRE II

RESISTANCE

AUX ANTIBIOTIQUES

CHAPITRE III: Résistance aux antibiotiques

La sensibilité aux antibiotiques est un critère prérequis auquel les probiotiques doivent se conformer pour assurer leur innocuité. Des gènes de résistance aux antibiotiques, peuvent être transférés des probiotiques au microbiote intestinal, mais aussi de ce microbiote aux probiotiques. Il est donc nécessaire de contrôler les souches de probiotiques pour être sûr qu'elles ne contiennent pas de gènes de résistance (Malbezin, 2019). Il a été démontré que la plupart des souches de Lactobacilles (LAB) testées sont résistantes à la céfoxitine, à la bacitracine, à la gentamicine, à la furantoïne, à la kanamycine, au métronidazole, à la streptomycine, à la norfloxacine, à la sulfadiazine, à la teicoplanine, au triméthoprim et à la vancomycine. De nombreuses espèces de *Lactobacillus* telles que *L. casei*, *L. plantarum* et *L. acidophilus* présentent une résistance naturelle (résistance intrinsèque) aux glycopeptides ; elles sont également résistantes à d'autres antibiotiques, notamment la pénicilline G, la norfloxacine, la ciprofloxacine, l'ofloxacine. L'application généralisée des antibiotiques a conduit à la résistance des probiotiques aux antibiotiques, ce qui constitue un problème urgent à l'échelle mondiale, car les probiotiques peuvent transférer des gènes de résistance aux agents pathogènes (Li et al., 2020).

1. Hypothèse du réservoir de gènes de résistance

Les bactéries normales du côlon agissent comme des réservoirs de gènes de résistance qui peuvent être acquis à partir de bactéries ingérées (Fig. 8). Selon l'hypothèse du réservoir, « les bactéries commensales du côlon, y compris celles qui pourraient agir comme des pathogènes opportunistes et celles qui ne sont vraiment pas pathogènes, échangent de l'ADN entre elles ». L'hypothèse du réservoir suggère que les bactéries résistantes aux antibiotiques sont apparues en raison des pressions sélectives exercées par les médicaments antibiotiques. Après un traitement antibiotique, on observe un déclin des populations de bactéries sensibles, les bactéries naturellement résistantes commencent à prospérer, créant un réservoir de bactéries résistantes aux antibiotiques. Les bactéries qui résident normalement dans le côlon humain, dont la plupart sont normalement bénignes, transfèrent des gènes de résistance entre elles. Le transfert de gènes devient un problème si les commensaux, dont beaucoup sont des pathogènes opportunistes, continuent à provoquer des infections. Les bactéries qui ne font que traverser le côlon humain y resteront suffisamment longtemps pour transférer ou acquérir des gènes par conjugaison. Ces bactéries pourraient retourner aux endroits où elles se trouvent habituellement (par exemple, la bouche et la peau) par contamination de ces endroits par des bactéries excrétées. Le transfert de gènes pourrait se produire dans la bouche, où se trouvent d'épais biofilms (Salyers et al., 2004).

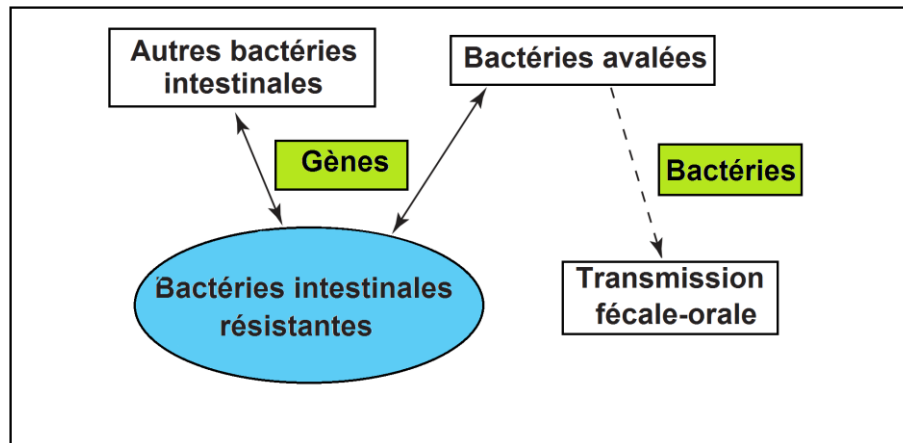


Fig. 8 Hypothèse du réservoir de gènes de résistance (Salysers et al., 2004).

2. Phénotypes de résistance

Les phénotypes de résistance des probiotiques sont principalement identifiés par le Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), International Organization of Standardization/International Dairy Federation (ISO/IDF) (l'Organisation internationale de normalisation/Fédération internationale de laiterie) et plusieurs autres méthodes expérimentales courantes de sensibilité aux antibiotiques, notamment la méthode de dilution, la concentration minimale inhibitrice (CMI), la méthode de disque de diffusion de Kirby-Bauer (méthode K-B), le E-test (test Epsilometer) et les méthodes moléculaires telles que les puces à ADN et la PCR (Gueimonde et al., 2013).

Des études sur les phénotypes de résistance aux médicaments de certains probiotiques ont découvert que la plupart des LAB sont résistants aux médicaments aminoglycosides tels que la kanamycine, la gentamicine et la streptomycine ; de plus, presque toutes les souches de *Lactobacillus* sont résistants aux inhibiteurs de la synthèse de l'ADN et de la paroi cellulaire (tels que l'ampicilline et les céphalosporines) et à la vancomycine (Tableau 2). Les espèces de *Bacillus*, *Streptococcus* et *Enterococcus* sont résistants à la plupart des antibiotiques, ce qui peut être lié à leurs gènes de résistance aux antibiotiques transférables. *Bifidobacterium* et *Lactococcus lactis* présentent des phénotypes similaires, avec les niveaux les plus faibles de résistance aux antibiotiques, ce qui peut être lié au fait qu'ils portent des gènes non transférables. Ainsi, on peut voir que différents probiotiques présentent leurs propres caractéristiques complexes de résistance aux médicaments, ce qui peut être dû au statut des gènes de résistance aux antibiotiques (Gueimonde et al., 2013).

Il a été démontré que la plupart des souches LAB testées sont résistants à la céfoxitine, à la bacitracine, à la gentamicine, à la furantoïne, à la kanamycine, au métronidazole, à la

streptomycine, à la norfloxacine, à la sulfadiazine, à la teicoplanine, au triméthoprime et à la vancomycine. De nombreuses espèces de *Lactobacillus* telles que *L. casei*, *L. plantarum* et *L. acidophilus* présentent une résistance naturelle (c'est-à-dire une résistance intrinsèque) aux glycopeptides ; Ils sont également résistants à d'autres antibiotiques dont la pénicilline G, la norfloxacine, la ciprofloxacine, l'ofloxacine (Klein et al., 2000).

Tableau 2 Résistance des probiotiques aux antibiotiques (Li et al., 2020).

Antibiotiques	<i>Lactobacillus</i>	<i>Bacillus</i>	<i>Bifidobacterium</i>	<i>Lactococcus lactis</i>	<i>Streptococcus thermophilus</i>	<i>Enterococcus</i>
Vancomycine	R/S	S	R/S	S	R	R/S
Kanamycine	R	S	R	R/S	R	R
Gentamicine	R	R/S	R	R	R	R/S
Streptomycine	R	R	R	R	R	R
Metronidazole	R	-	R	R	-	R
Acide fusidique	R	R	R	-	-	R
Norfloxacine	R	-	R	R	-	R
Acide pipemidique	R	-	-	R	-	-
Acide nalidixique	R	R	R	R	R	R
Sulfamethoxazole-triméthoprime	R	S	R	R	R	R
Nisine	R	R	-	R	-	R
Bacitracine	R	R	S	S	S	R
Colistine	-	-	R	R	-	R
Polymyxine	-	-	R	R	R	R
Nystatine	-	-	-	R	-	-
Lincomycine	R	R	S	R/S	R	R
Cephalosporine	R	R	S	S	-	R
Clindamycine	S	R/S	S	R/S	R	R
Erythrocyne	S	S	S	R/S	R	R
Chloramphenicol	S	-	S	S	R	R
Ciprofloxacine	R	R/S	R/S	S	S	R
Nitrofurantoïne	R	R/S	S	S	S	S
Sulfadiazine	R	-	-	R	R	-
Sulfathiazole	-	-	-	-	-	R
Teicoplanine	R	S	S	S	-	R/S
Rifampicine	R	R	S	R/S	-	R
Penicilline G	S	R	S	R/S	R/S	R/S
Tétracycline	S	R	R	R/S	R	R
Fosfomycine	R	-	R	R/S	-	R
Oxacilline	R	-	R/S	R/S	R	R

Note: “**R**”: résistant à l’antibiotique; “**S**”: sensible à l’antibiotique; “-”: pas de données;

3. Mécanisme de résistance

La résistance aux antibiotiques des probiotiques peut être divisée en « intrinsèque » ou « acquise ». La résistance intrinsèque est inhérente à une espèce bactérienne, ce qui peut être une caractéristique souhaitable car les probiotiques peuvent aider à restaurer la microflore intestinale de l'hôte pendant ou après une cure d'antibiotiques ; la résistance acquise se produit par mutation de son propre ADN ou par transmission horizontale (Fig. 9).

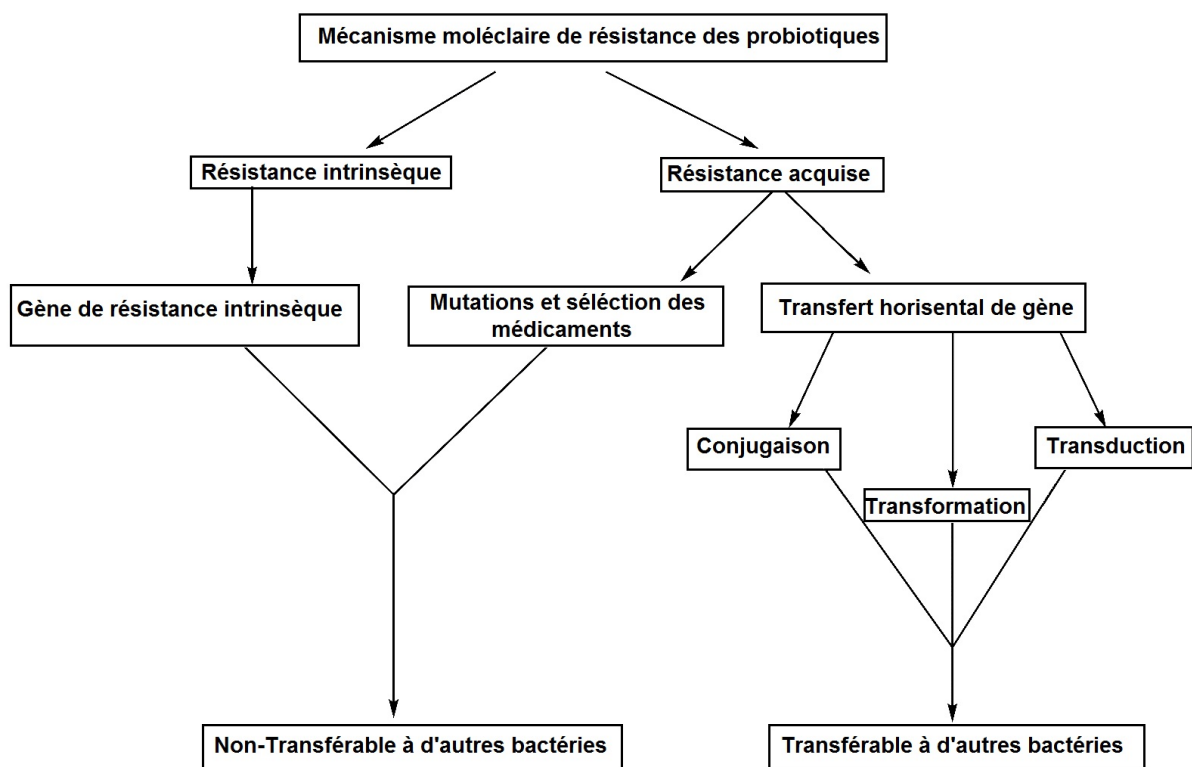


Fig. 9 Résistance des probiotiques aux antibiotiques et son mécanisme.

4. Résistance intrinsèque aux antibiotiques

La résistance intrinsèque, également appelée résistance naturelle, est une caractéristique naturelle de certains probiotiques. Elle est codée par les chromosomes et elle n'est pas transférable à d'autres bactéries (Fig. 9). La résistance à la vancomycine est bien connue chez les genres *Enterococcus*, *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*. Les bactéries lactiques telles que *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Lactococcus lactis* et *Streptococcus thermophilus* partagent une résistance intrinsèque à la kanamycine, à la gentamicine et à la streptomycine. Parallèlement, des profils de résistance spécifiques sont également connus chez *Lactobacillus* (résistance au métronidazole et à

l'acide nalidixique), *Bifidobacterium* (résistance au métronidazole, à la norfloxacine, à la polymyxine B et à l'acide nalidixique), *Lactococcus lactis* (résistance à la norfloxacine et à la polymyxine B) et *Streptococcus thermophilus* (résistance à la néomycine) (Tableau 2). La résistance intrinsèque peut être décrite par quatre mécanismes différents, notamment l'inactivation enzymatique, l'altération de la perméabilité de la membrane externe par un système de pompe d'efflux actif, le changement de l'emplacement de la cible bactérienne et la régulation du métabolisme intracellulaire (Seyirt et al., 2023).

5. Résistance extrinsèque

La résistance extrinsèque ou acquise est celle dans laquelle les bactéries peuvent incorporer dans leur structure cellulaire du matériel génétique mobile capable de conférer une résistance à certains antibiotiques. Contrairement à la résistance intrinsèque, la résistance acquise ne se trouve que dans certains caractères ou sous-populations bactériennes. La propagation des gènes peut se produire entre des bactéries de genres différents. Le transfert horizontal de gènes se produit lorsque les bactéries sont capables d'acquérir de nouveaux gènes qui peuvent augmenter leur spectre de résistance intrinsèque, ou qu'elles peuvent transférer la résistance à d'autres micro-organismes, ce qui est déjà considéré comme un risque sanitaire, selon l'OMS. La conjugaison est le transfert de matériel génétique mobile à partir de plasmides ou de transposons à travers un tube de protéines, appelé pilus sexuel. Les plasmides peuvent conférer une résistance aux micro-organismes contre les antibiotiques et représentent l'un des principaux éléments mobiles pour la dissémination des gènes résistants aux antibiotiques contre les β -lactamines, les aminoglycosides, les tétracyclines, le chloramphénicol, les sulfamides, le triméthoprim, les macrolides et les quinolones. Certains transposons conjugatifs utilisés comme véhicule des gènes de résistance aux antibiotiques dans les LAB comprennent Tn916, Tn918, Tn920, Tn925, Tn2702 (*E. faecalis*), Tn5233 (*E. faecium*), Tn5276 et Tn5301 (*Lactococcus lactis*) (Álvarez-Cisneros & Ponce-Alquicira, 2018).

6. Cas de résistance aux antibiotiques des probiotiques

6.1. Résistance des Lactobacilles

En général, les bactéries *Lactobacillus* sont sensibles à l' α -lactamase et à la pénicilline ciblant la paroi cellulaire, mais sont généralement résistantes aux céphalosporines. De plus, les lactobacilles sont plutôt sensibles à de faibles concentrations de nombreux inhibiteurs de la synthèse des protéines, tels que les macrolides, le chloramphénicol, les lincosamides et la tétracycline, mais ils sont souvent résistants aux aminoglycosides. La sensibilité ou la résistance à d'autres antibiotiques varie selon les genres de *Lactobacillus*. Parmi les espèces de *Lactobacillus*, 11 gènes différents de résistance à la tétracycline ont été trouvés. Beaucoup moins fréquemment, des gènes de résistance

aux α -lactamines ainsi que des gènes de résistance aux aminoglycosides ont été découverts. Aucun des gènes de résistance à la vancomycine chez les lactobacilles n'a été identifié (Gueimonde et al., 2013).

6.2. Résistance des bifidobactéries

Les espèces de *Bifidobacterium* sont généralement sensibles à de faibles concentrations de macrolides, tels que le chloramphénicol, la vancomycine, la rifampicine, les bêta-lactamines et la spectinomycine. Seules quelques souches résistantes à la streptomycine ont été trouvées. Le phénotype de résistance des souches de *Bifidobacterium* ne représente pas un risque potentiel de transférabilité, en raison de mutations chromosomiques, ni de l'acquisition de gènes de résistance aux antibiotiques (Sato et Iino, 2010). De plus, de nombreux gènes de résistance à la tétracycline ont été trouvés dans quelques espèces de *Bifidobacterium*, dont *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis*, *B. longum* subsp. *longum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, *B. bifidum* et *Bifidobacterium thermophilum*. Le gène tet(W) a été détecté dans les souches *B. longum* et *B. animalis* subsp. *lactis* à des fréquences élevées. Sachant que les souches *B. animalis* subsp. *lactis* sont largement utilisées sur le marché, en particulier dans les produits laitiers fermentés, les dernières découvertes sont très pertinentes (Gueimonde et al., 2013).

6.3. Résistance des Bacillus

Les espèces du genre *Bacillus* n'appartiennent pas au microbiote commensal du tube digestif, mais certaines souches du genre sont caractérisées comme probiotiques et sont utilisées en nutrition humaine et sont incluses dans les aliments et compléments alimentaires. Certaines espèces de *Bacillus* possèdent des gènes de résistance aux macrolides, qui sont situés sur des éléments extrachromosomiques, trouvés dans des éléments mobiles (plasmides), tels que le gène de résistance à l'érythromycine erm(C) et le gène de résistance à la tétracycline tet(L) présents dans *B. subtilis*. (Zielińska et al. 2018)

CONCLUSION

Conclusion

Le problème de la résistance aux antibiotiques des bactéries peut constituer un risque pour la santé publique. Les bactéries naturellement présentes dans les aliments ou ajoutées volontairement aux aliments comme les cultures de démarrage ou les probiotiques peuvent être une source ou un réservoir de facteurs génétiques résistants aux antibiotiques. Les bactéries lactiques (LAB) produisent de nombreux mécanismes de résistance. Le plus dangereux est probablement le transfert de gènes de résistance situés sur des éléments mobiles de l'ADN par conjugaison à d'autres bactéries. Cela implique le risque d'un développement dynamique de la résistance aux antibiotiques des micro-organismes présents dans le tube digestif humain. Dans ce contexte, les souches utilisées comme cultures de démarrage ou probiotiques doivent être testées pour leur résistance aux antibiotiques, et en particulier pour leur capacité à transférer ces gènes.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

1. Alfatlawi, I. O., & Jawad, A. Review on Antibiotics and their Positive and Negative Impact on Health.
2. Allaert, F. A., & Pillon, F. (2010). Rôles des probiotiques, prébiotiques et produits de fermentation au niveau du microbiote intestinal. *Actualites pharmaceutiques*, 501(49), 43-44.
3. Álvarez-Cisneros, Y. M., & Ponce-Alquicira, E. (2018). Antibiotic resistance in lactic acid bacteria. In *Antimicrobial resistance-a global threat*. IntechOpen.
4. Bahri, F., Lejeune, A., Dubois-Dauphin, R., El Mejdoub, T., Boulahrouf, A., & Thonart, P. (2014). Characterization of *Lactobacillus* strains isolated from Algerian children faeces for their probiotic properties. *African Journal of Microbiology Research*, 8(3).
5. Bermudez-Brito, M., Plaza-Díaz, J., Muñoz-Quezada, S., Gómez-Llorente, C., & Gil, A. (2012). Probiotic mechanisms of action. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 61(2), 160-174.
6. Brown, E. D., & Wright, G. D. (2016). Antibacterial drug discovery in the resistance era. *Nature*, 529(7586), 336-343.
7. Charteris, W. P., Kelly, P. M., Morelli, L., & Collins, J. K. (1997). Selective detection, enumeration and identification of potentially probiotic *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* species in mixed bacterial populations. *International journal of food microbiology*, 35(1), 1-27.
8. Cunha, B. A. (2001). Antibiotic side effects. *Medical Clinics of North America*, 85(1), 149-185.
9. Fioramonti, J., Theodorou, V., & Bueno, L. (2003). Probiotics: what are they? What are their effects on gut physiology?. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 17(5), 711-724.
10. Fioramonti, J., Theodorou, V., & Bueno, L. (2003). Probiotics: what are they? What are their effects on gut physiology?. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 17(5), 711-724.
11. Fuller, R., Havenaar, R., Brink, B. T., & Huis In't Veld, J. H. (1992). Selection of strains for probiotic use. *Probiotics: The scientific basis*, 209-224.
12. Gismondo, M. R., Drago, L., & Lombardi, A. (1999). Review of probiotics available to modify gastrointestinal flora. *International journal of antimicrobial agents*, 12(4), 287-292.
13. Granato, D., Branco, G. F., Cruz, A. G., Faria, J. D. A. F., & Shah, N. P. (2010). Probiotic dairy products as functional foods. *Comprehensive reviews in food science and food safety*, 9(5), 455-470.
14. Gueimonde, M., Sanchez, B., de los Reyes-Gavilán, C. G., & Margolles, A. (2013). Antibiotic resistance in probiotic bacteria. *Frontiers in Microbiology*, 4, 202.

15. Hutchings, M. I., Truman, A. W., & Wilkinson, B. (2019). Antibiotics: past, present and future. *Current opinion in microbiology*, 51, 72-80.
16. Hutchings, M. I., Truman, A. W., & Wilkinson, B. (2019). Antibiotics: past, present and future. *Current opinion in microbiology*, 51, 72-80.
17. Joly, F., Nuzzo, A., Kapel, N., & Thomas, M. (2017). Lien entre les probiotiques et le microbiote: vision du clinicien. *Cahiers de nutrition et de diététique*, 52, S5-S12.
18. Klein, G., Hallmann, C., Casas, I. A., Abad, J., Louwers, J., & Reuter, G. (2000). Exclusion of vanA, vanB and vanC type glycopeptide resistance in strains of *Lactobacillus reuteri* and *Lactobacillus rhamnosus* used as probiotics by polymerase chain reaction and hybridization methods. *Journal of Applied Microbiology*, 89(5), 815–824.
19. Kumar Bajaj, B., Claes, I. J., & Lebeer, S. (2015). Functional mechanisms of probiotics. *Journal of microbiology, biotechnology and food sciences*., 4(4), 321-327.
20. Lee, Y. K. (2014). What could probiotic do for us?. *Food science and human Wellness*, 3(2), 47-50.
21. Li, T., Teng, D., Mao, R., Hao, Y., Wang, X., & Wang, J. (2020). A critical review of antibiotic resistance in probiotic bacteria. *Food Research International*, 136, 109571.
22. Lilly, D. M., & Stillwell, R. H. (1965). Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms. *Science*, 147(3659), 747-748.
23. Malago, J. J., Koninkx, J. F. J. G., & Marinšek-Logar, R. (2011). Probiotic bacteria and enteric infections. *Business Media BV, doi | Springer science*, 10(978), 94.
24. Marteau, P. R., de Vrese, M., Cellier, C. J., & Schrezenmeir, J. (2001). Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics. *The American journal of clinical nutrition*, 73(2), 430s-436s.
25. Oelschlaeger, T. A. (2010). Mechanisms of probiotic actions—a review. *International journal of medical microbiology*, 300(1), 57-62.
26. Ouwehand, A. C., Forssten, S., Hibberd, A. A., Lyra, A., & Stahl, B. (2016). Probiotic approach to prevent antibiotic resistance. *Annals of Medicine*, 48(4), 246-255.
27. Ouwehand, A. C., Forssten, S., Hibberd, A. A., Lyra, A., & Stahl, B. (2016). Probiotic approach to prevent antibiotic resistance. *Annals of Medicine*, 48(4), 246-255.
28. Parker, R. (1974). Probiotics, the otherhalf of the antibiotic story. *AnimNutrHealth*, 29, 4-8.
29. Rabetafika, H. N., Razafindralambo, A., Ebenso, B., & Razafindralambo, H. L. (2023). Probiotics as antibiotic alternatives for human and animal applications. *Encyclopedia*, 3(2), 561-581.
30. Reid, G. (2006). Safe and efficacious probiotics: what are they?. *TRENDS in Microbiology*, 14(8), 348-352.
31. Reid, G. (2016). Probiotics: definition, scope and mechanisms of action. *Best practice & research Clinical gastroenterology*, 30(1), 17-25.

32. Salminen, S., Ouwehand, A. C., & Isolauri, E. (1998). Clinical applications of probiotic bacteria. *International Dairy Journal*, 8(5-6), 563-572.
33. Salyers, A. A., Gupta, A., & Wang, Y. (2004). Human intestinal bacteria as reservoirs for antibiotic resistance genes. *Trends in microbiology*, 12(9), 412-416.
34. Sato, T., Iino, T., 2010. Genetic analyses of the antibiotic resistance of *Bifidobacterium bifidum* strain Yakult YIT 4007. *Int. J. Food Microbiol.* 137 (2), 254–258.
35. Seyirt, S., Şanlıbaba, P., & Tezel, B. U. (2023). Antibiotic Resistance in Probiotic Microorganisms. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*, 11(4), 746-757.
36. Seyirt, S., Şanlıbaba, P., & Tezel, B. U. (2023). Antibiotic Resistance in Probiotic Microorganisms. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*, 11(4), 746-757.
37. Ventola, C. L. (2015). The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *Pharmacy and therapeutics*, 40(4), 277.
38. Wainwright, M. (1989). Moulds in ancient and more recent medicine. *Mycologist*, 3(1), 21-23.
39. Walsh, C. (2003). Where will new antibiotics come from?. *Nature Reviews Microbiology*, 1(1), 65-70.
40. Yadav, R., & Shukla, P. (2017). Probiotics for human health: current progress and applications. *Recent advances in applied microbiology*, 133-147.
41. Zielińska, D., Sionek, B., & Kołożyn-Krajewska, D. (2018). Safety of probiotics. In *Diet, microbiome and health* (pp. 131-161). Academic Press.

Résumé

Après avoir étudié théoriquement la résistance des probiotiques aux antibiotiques, il a été constaté que les probiotiques présentent une résistance variable aux antibiotiques, avec une résistance notable chez les lactobacilles, réduisant ainsi leur impact sur le microbiote. Toutefois, face à des antibiotiques couramment utilisés, les probiotiques montrent une sensibilité variée. Les antibiotiques à haute efficacité pourraient éliminer les probiotiques à haute concentration intestinale. Les concentrations intestinales des antibiotiques dépassant souvent les seuils cliniques posent un défi à la survie des probiotiques, même ceux initialement résistants *in vitro*. Une souche probiotique idéale devrait donc être insensible aux antibiotiques pour maintenir son efficacité. Le transfert de gènes mobiles de résistance peut développer une dynamique de la résistance aux antibiotiques des microorganismes présents dans le tube digestif humain. Ainsi, les souches utilisées comme probiotiques doivent être testées pour leur résistance aux antibiotiques, et en particulier pour leur capacité à transférer ces gènes.

Mots clés - probiotiques, antibiotiques, bactéries, lactobacilles, résistance aux antibiotiques.

Abstract

After theoretically studying the resistance of probiotics to antibiotics, it was found that probiotics exhibit variable resistance to antibiotics, with notable resistance in lactobacilli, thus reducing their impact on the microbiota. However, when confronted with commonly used antibiotics, probiotics show varied sensitivity. Highly effective antibiotics could eliminate probiotics with high intestinal concentrations. Intestinal concentrations of antibiotics often exceeding clinical thresholds pose a challenge to the survival of probiotics, even those initially resistant *in vitro*. An ideal probiotic strain should therefore be insensitive to antibiotics to maintain its efficacy. The transfer of mobile resistance genes can develop dynamics of antibiotic resistance of microorganisms present in the human digestive tract. Thus, strains used as probiotics must be tested for their resistance to antibiotics, and in particular for their ability to transfer these genes.

Keywords- probiotics, antibiotics, bacteria, lactobacilli, antibiotic resistance.

ملخص

بعد دراسة مقاومة البروبيوتيك للمضادات الحيوية نظريًا، وجد أن البروبيوتيك يُظهر مقاومة متفاوتة للمضادات الحيوية، مع مقاومة ملحوظة في العصيات اللبنية، وبالتالي تقليل تأثيرها على ميكروبات الأمعاء. ومع ذلك، عند مواجهة المضادات الحيوية المستخدمة بشكل شائع، تُظهر البروبيوتيك حساسية متفاوتة. يمكن للمضادات الحيوية عالية الفعالية القضاء على البروبيوتيك بتركيزات عالية في الأمعاء. غالبًا ما تتجاوز التركيزات المعوية للمضادات الحيوية العتبات السريرية وتشكل تحديًا لبقاء البروبيوتيك، حتى تلك المقاومة في البداية في المختبر. لذلك يجب أن تكون سلالة البروبيوتيك المثالية غير حساسة للمضادات الحيوية للحفاظ على فعاليتها. يمكن أن يؤدي نقل جينات المقاومة المتنقلة إلى تطوير ديناميكيات مقاومة المضادات الحيوية للكائنات الحية الدقيقة الموجودة في الجهاز الهضمي البشري. وبالتالي، يجب اختبار السلالات المستخدمة كبروبيوتيك لمقاومتها للمضادات الحيوية، وخاصة قدرتها على نقل هذه الجينات.

الكلمات المفتاحية - البروبيوتيك، المضادات الحيوية، البكتيريا، العصيات اللبنية، مقاومة المضادات الحيوية.