



République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة ابو بكر بلقايد تلمسان

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID – TLEMCEN

كلية علوم الطبيعة والحياة، وعلوم الأرض والكون

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de l'Univers



Département de Biologie

MEMOIRE

Présenté par

BENHAMIDI Wafa

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Microbiologie Fondamentale

Thème

***Les alternatives à l'antibiorésistance :
Interactions moléculaires***

Soutenu le 29/06/2022 , devant le jury composé de :

Encadreur	LAKHAL Abdelhafid	M de conférences	Université Tlemcen
Président	AZZI Rachid	Professeur	Université Tlemcen
Examineur	TEFIANI Choukri	M de conférences	Université Tlemcen

Année universitaire 2021-2022

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Remerciements

Je remercie avant tout Dieu le tout puissant pour m'avoir donné volonté et la santé et de terminer ce mémoire.

Tous mes remerciements à M. LAKHAL Abdelhafid pour la qualité de son encadrement, pour sa bienveillance et sa disponibilité durant la préparation de ce mémoire.

Je remercie par ailleurs vivement les membres du jury de nous avoir fait l'honneur de juger notre travail et d'assister à la soutenance.

Mes remerciements à toutes les personnes qui ont contribué à la concrétisation de ce travail.

Merci

Dédicaces

A mon très cher Papa Kouider,

Merci d'être toujours le papa bienveillant, pour tous les efforts que tu as faits pour nous, je suis très fière d'être ta fille.

Merci pour la bonne éducation, tu es toujours mon exemple dans la vie, que ce travail, soit un faible témoignage de ma profonde affection et tendresse. Qu'ALLAH le tout puissant te préserve, t'accorde Santé, bonheur et te protège de tout mal.

A ma très chère Maman Fatima,

Quoi que je dise je ne saurai te remercier et te montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi.

Ton affection me couvre et ta bienveillance me guide, Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études. Qu'ALLAH te protège et te donne la santé, le bonheur et longue vie.

A ma petite sœur Amina,

Merci d'être toujours à mes côtés, d'être mon amie et ma confidente.

A mon petit frère Mohammed Mustapha,

Merci d'être le frère affectueux et bienveillant.

Je vous aime tant et vous remercie énormément.

A ma chère tante Khadra,

Merci Tata pour ton soutien indéfectible, pour tous tes précieux conseils. Qu'ALLAH t'accorde santé et prospérité.

A mon cher grand- père Allah yrahmou

Merci de m'avoir toujours soutenu et pour ton affection. Qu'ALLAH t'accorde son paradis.

Liste des abréviations

- VIH** : **Virus de l'immunodéficience humaine**
- BLSE** : **Béta-lactamase à spectre étroit**
- SARM** : ***S.aureus* résistante à la méthicilline**
- PTM** : **Modifications post-traductionnelles**
- GISA** : ***S.aureus* de sensibilité intermédiaire aux glycopeptides**
- HSV** : **Virus Herpès simplex**
- PAM** : **Peptides antimicrobiens**
- VRE** : ***Enterococcus* résistante au vancomycine**
- GIT** : **Tractus Gastro-intestinal**
- BALO** : ***Bdellovibrio* and like organisms**
- MST** : **Maladies sexuellement transmises**
- QST** : **Quorum Sensing inhibitors**
- ABC** : **ATP-binding cassette**

Sommaire

Introduction	1
Les bactériocines	3
Généralités	3
Mécanisme d'action	4
Actions antimicrobiennes	6
Les peptides antimicrobiens	8
Classification	9
Mécanisme d'action	12
La phagothérapie	14
Phagothérapie vs antibiothérapie	17
Mécanisme d'action et spécificité	18
Les hydrolases de la paroi bactérienne	19
La modulation du microbiote intestinale	20
Thérapie de transplantation fécale	23
Les bactéries prédatrices	24
Les dispositifs d'hémofiltration	25
Les inhibiteurs de détection de quorum	25
Les nanoantibiotiques	25
<i>Xenorhabdus</i> et <i>Photorhabdus</i> : nouveaux antibactériens	26
Références bibliographiques	27

Introduction

L'émergence de bactéries antibiorésistantes se produit dans le monde entier, mettant en danger l'efficacité des antibiotiques (Golkar et al., 2014). Cette crise est le résultat de la surutilisation et au mauvais usage de ces médicaments (Viswanathan, 2014), ainsi qu'au manque de développement de nouveaux médicaments par l'industrie pharmaceutique (Michael et al., 2014).

L'acquisition des gènes de résistance entre les bactéries par transfert horizontal est la cause majeure de la propagation de l'antibiorésistance (Martinez, 2008). L'émergence et diffusion de la résistance bactérienne est un problème de santé publique qui inquiètent la communauté médicale et scientifique, surtout la résistance à la nouvelle génération d'antibiotiques (Carlet et al., 2011). Les bactéries pathogènes les plus problématiques sont *Enterococcus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, et *Staphylococcus aureus* (Moellering, 2011). Les Gram-négatives sont plus préoccupantes par leur résistance (Ruppé et al., 2015), car ils produisent un spectre étendu de β -lactamases (BLSE) (Nüesch-Inderbinen, and Stephan, 2016). L'antibiorésistance inclut un nombre croissant de souches résistantes aux carbapénèmes, des antibiotiques de nouvelle génération qui sont utilisés comme "la dernière ligne de défense" contre les organismes résistants (Du et al., 2019). La croissance de ces infections pathogènes présente des taux de mortalité et de morbidité plus élevés que ceux du VIH et des cancers de la prostate et du sein combinés (Serwecinska, 2020). Les infections par les bactéries multirésistantes au USA représentent 1,9 milliard de dollars américains en coûts des soins de santé, 400 000 jours d'hospitalisation et causent 10 000 décès parmi les personnes âgées (Nelson et al., 2021).

S. aureus résistant à la méthicilline (SARM) est responsable d'un demi-million de décès, et *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *A. baumannii* et *P. aeruginosa* causent entre 50 000 et 100 000 décès (Murray et al., 2022).

La compréhension des propriétés et des interactions entre les patients et médicaments, les bactéries et les voies métaboliques ouvriront la voie au développement de nouveaux agents antimicrobiens (Rossiter et al., 2017). Les progrès de la biotechnologie, du génie génétique et de la chimie de synthèse ont ouvert de nouvelles voies vers la recherche de thérapies pouvant remplacer les antibiotiques (Gosh et al., 2019). De nombreuses alternatives aux antibiotiques existent pour traiter des maladies spécifiques (Callaway et al., 2021).

Dans la présente revue, nous avons mis en évidence les approches prometteuses et les principales caractéristiques des thérapies complémentaires non antibiotiques.

Les bactériocines

Les bactériocines ont suscité beaucoup d'intérêt en tant qu'agents antimicrobiens potentiels contre différentes espèces bactériennes, fongiques et virales (Hassan *et al.*, 2012, Torres *et al.*, 2013). Ils éliminent d'autres espèces bactériennes, en particulier celles étroitement apparentées (Martínez *et al.*, 2016).

Les bactériocines purifiées ou partiellement purifiées utilisées comme pharmaco-biotiques et/ou comme nouvelles alternatives aux antibiotiques existants (Gillor and Ghazaryan, 2007). Ils sont synthétisés sous forme de prépeptides inactifs qui ont une séquence guide N-terminale (Macwana and Muriana, 2012 ; Kanmani *et al.*, 2013). Leurs mécanismes sont au niveau de l'enveloppe cellulaire ou au sein de la cellule, affectant l'expression des gènes et la production de protéines. (Piper *et al.*, 2009).

Les bactériocines sont une famille hétérogène de petites molécules protéiques synthétisées par les ribosomes avec une forte activité antimicrobienne à des concentrations précises (Chikindas *et al.*, 2018). Les peptides précurseurs peuvent subir des modifications post-traductionnelles (PTM) avant le clivage de la région leader et s'exportent hors de la cellule (Mokoena, 2017). Les cellules productrices mettent en place des mécanismes pour les empêcher d'être tuées par leurs propres bactériocines, en synthétisant des protéines d'auto-immunité, ou par des pompes à efflux. (Bountra *et al.*, 2017).

La diversité des différentes bactériocines parmi les bactéries offre un large spectre d'activité (Yang *et al.*, 2014). L'un des principaux secteurs favorisant l'utilisation des bactériocines est la lutte contre les bactéries résistantes aux antibiotiques (Singh and Abraham, 2014).

Les bactériocines produites par Gram-positives (BGPB) sont divisés en classe I ; des lantibiotiques qui sont de petite taille (<5 kDa), modifiées post-traductionnellement et composés des acides aminés déshydratés (Nishie et al., 2012). La classe II ; non lantibiotiques dépourvu d'acides aminés inhabituels dans leur structure (Rea et al., 2011). Ils sont subdivisées en trois classes : les pédiocine avec la séquence consensus YGNGV, les non pédiocine et les bactériocines à deux peptides. (Soltani et al., 2021).

La classe III sont de gros peptides (> 30 kDa), thermolabiles lytiques ou non lytiques (Nilsen et al., 2003), ils ont une activité antibactérienne enzymatique (ex : endopeptidase), conduisant à la rupture de la paroi cellulaire bactérienne (Sun et al., 2008). Les bactériocines de classe IV sont spécifiées par leur structure, contenant des parties lipidiques ou glucidiques (Savadogo et al., 2006). Comme BGPB, on a la plantaricine S ou la leuconocine S, qui perturbent la membrane bactérienne. (Da Silva Sabo et al., 2014).

Les bactériocines par Gram-négatives (BGNB) ont un spectre d'activité plus étroit limitant leur utilisation (Balciunas et al., 2013). Le premier groupe est les colicines, qui ont un poids moléculaire supérieur à 10 kDa et produites par *E. coli* (Bakkal et al., 2010 ; Cascales et al., 2007). Le deuxième groupe des Colicine-like, produites par *Klebsiella* spp. ; *P. aeruginosa* : S-pyocines. (Michel-Briand and Baysse, 2002).

Mécanisme d'action

Les bactériocines présentent divers mécanismes d'action antimicrobienne selon leurs propriétés physicochimiques et de la présence ou non de modifications post-traductionnelles (Cotter et al., 2013). Voir fig.1

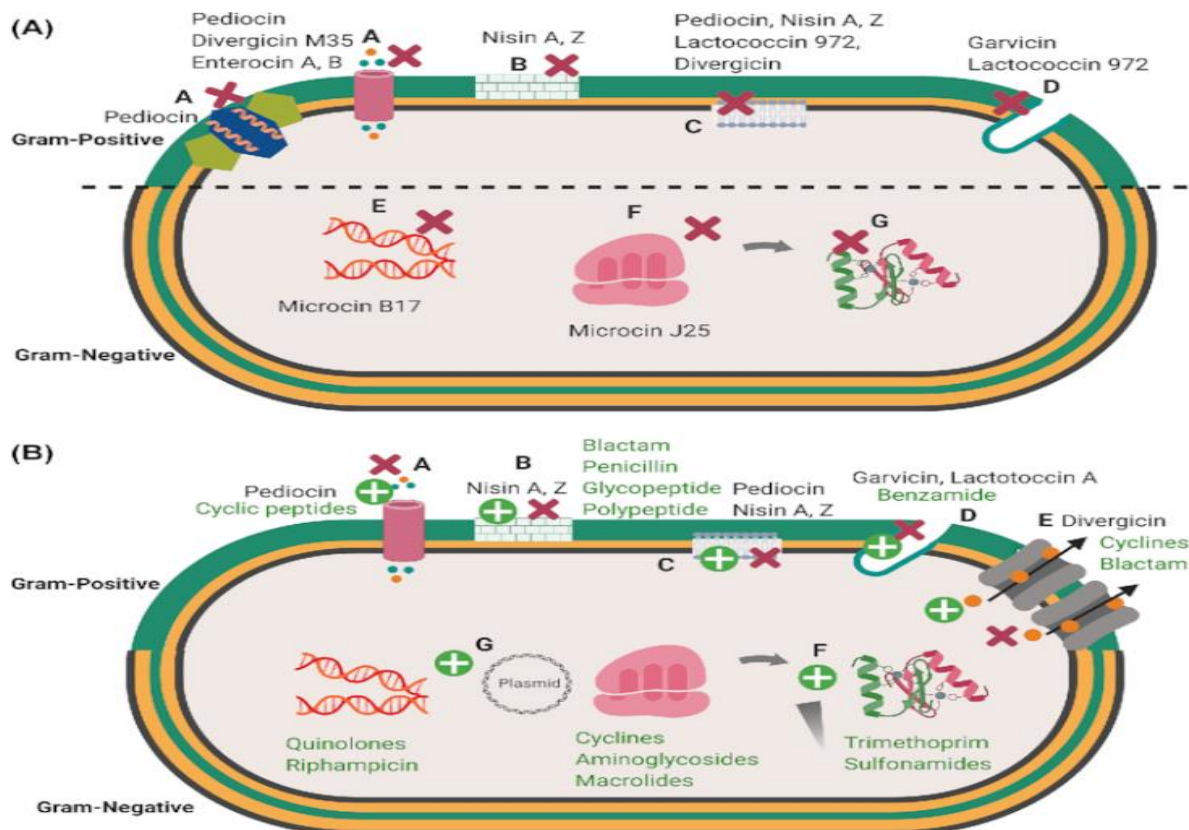


Fig 1-(A). Principales cibles des bactériocines chez les bactéries Gram-positives et Gram-négatives. A. Perturbations de la bicouche membranaire par formation de pores et efflux d'ions et de métabolites ; B. Perturbation de la synthèse de la paroi cellulaire ; C. Dépolarisation membranaire ; D. Perturbation de la formation du septum ; E. Perturbation de la réplication et de la transcription ; F. Inhibition de la fonction ribosomique et perturbation de la synthèse des protéines ; G. Blocage des fonctions chaperonnes nécessaires au bon repliement des protéines. Bactériocines **X**. (B) Mécanisme de résistance bactérienne aux antibiotiques et aux bactériocines. A. Mutation d'un récepteur ; B et C. Modifications de la composition membranaire ; D. Formation de septum E. Expression des pompes d'efflux ; F. Expression des gènes de l'immunité ; G. Dégradation ou inactivation des chaperons. Bactériocines **X**, Antibiotiques **+**. (Biorender, 2021).

Les bactériocines de classe II, présentent un caractère cationique permettant l'interaction et la destruction de la membrane bactérienne (Hécharid and Sahl, 2002), par la formation de pores, suivis d'un efflux passif de métabolites intracellulaires (Todorov, 2009).

Le lipide II, le transporteur ABC du maltose sont récepteurs de bactériocines à Gram positif, comme la nisine, la garvicine ML, la bactériocine de classe II sans leader LsbB et la lactococcine G. (Kouwen et al., 2009). Les

systèmes sucre-phosphotransférase (PTS sont des cibles pour les bactériocines Gram-positives (pédiocine, subblancine) et Gram-négatives (microcine E492) (Wu et al., 2018).

Le ciblage intracytoplasmiques par la microcine B17, la microcine J25 et la microcine C inhibent l'ADN gyrase, l'ARN polymérase et l'Asp-tRNA synthétase, qui sont leurs cibles directes (Dridr et Rebuffat 2011). La ruminococcine C, un sactipeptide produite par *Ruminococcus gnavus* qui interfèrent avec la synthèse des acides nucléiques (Chiumento et al . 2019). Voir fig.2

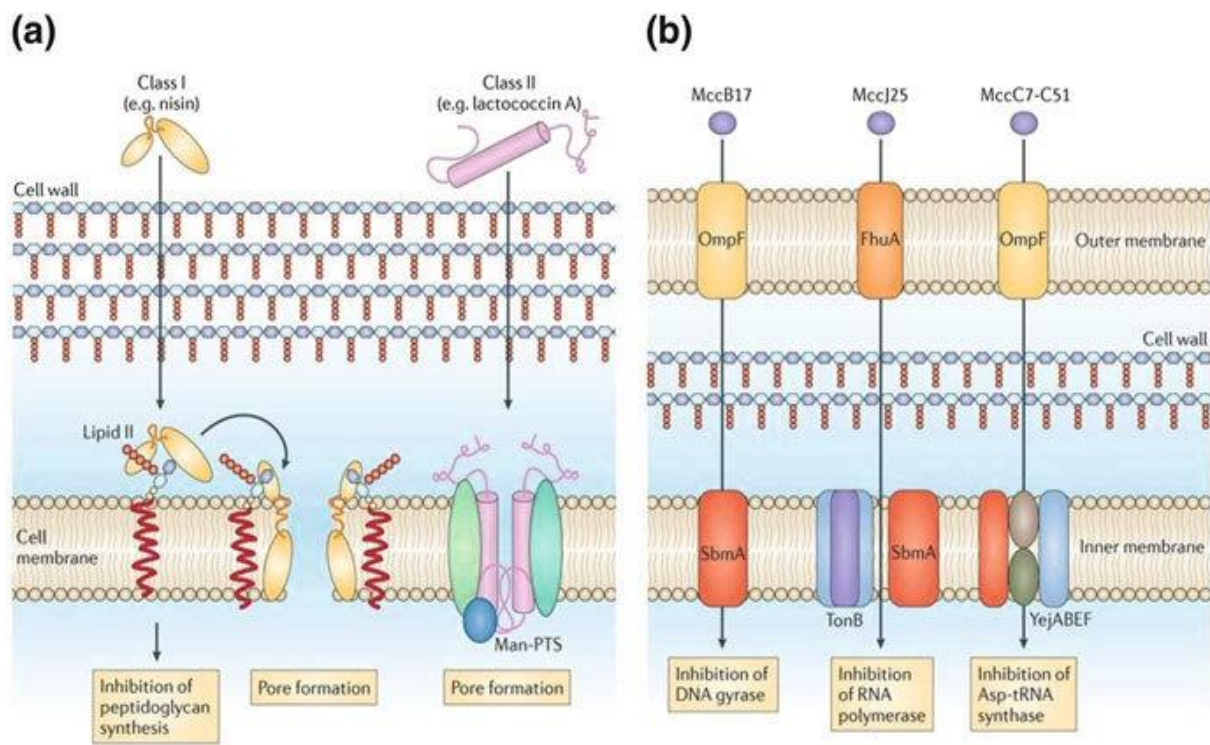


Fig-2 Mécanisme d'action des bactériocines représentatives. (a) Cibles Gram-positives. (b) Cibles à Gram négatif. Source : Cotter et al. (2012).

Actions antimicrobiennes

Concernant l'action antimicrobienne, la possibilité de développement de résistance par les lanthipeptides tels que la nisine est faible, due à leurs multiples modes d'action et de la nature de la fraction pyrophosphate du lipide II (Hasper et al., 2006). La combinaison de bactériocines et d'autres

antimicrobiens ou antibiotiques augmente leur puissance antimicrobienne et réduit le risque de développement de résistance (Cavera et al., 2015).

Les bactériocines ont des effets inhibiteurs contre les pathogènes responsables d'infections nosocomiales, tels que *E. coli* résistant à la vancomycine (Oman and Van Der Darl, 2009), *S. aureus* intermédiaires aux glycopeptides (GISA) (Jabés et al., 2011), *S. aureus* résistant à la méthicilline (SARM) (Hnachi et al., 2017), *C. difficile* (Le Lay et al., 2016). La microcine J25, une bactériocine Gram-négative, a présentée une activité antimicrobienne élevée contre *Salmonella* et *E. coli* multirésistants (Yu et al., 2019). Les bactériocines sont utilisées comme inhibiteurs de *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter spp.* (Falagas et al., 2008).

Les bactériocines ont des effets antiviraux inhibiteurs contre l'herpès HSV comme la subtilosine ciblant le transport intracellulaire des glycoprotéines virales dans les derniers stades du cycle de réplication virale. (Quintana et al., 2014), aussi ils inhibent le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (Férris, 2014), le virus zika et le virus de la dengue (Gordts et al., 2015). Et pour l'activités anticancéreuses ; la nisine induit l'apoptose des cellules cancéreuses (Ahmadi et al., 2017). Après traitement, l'indice d'apoptose des cellules cancéreuses a augmenté, le cycle cellulaire s'est arrêté, l'expression de gènes liés à la prolifération et à la métastase ont été supprimées (Prince et al., 2019). Voir fig.3

La Microcine E492 produite par *K. pneumoniae* entraîne un rétrécissement cellulaire, une fragmentation de l'ADN, inhibant la croissance des lignées cellulaires cancéreuses HeLa sans effet sur les cellules normales (Hetz et al., 2002).

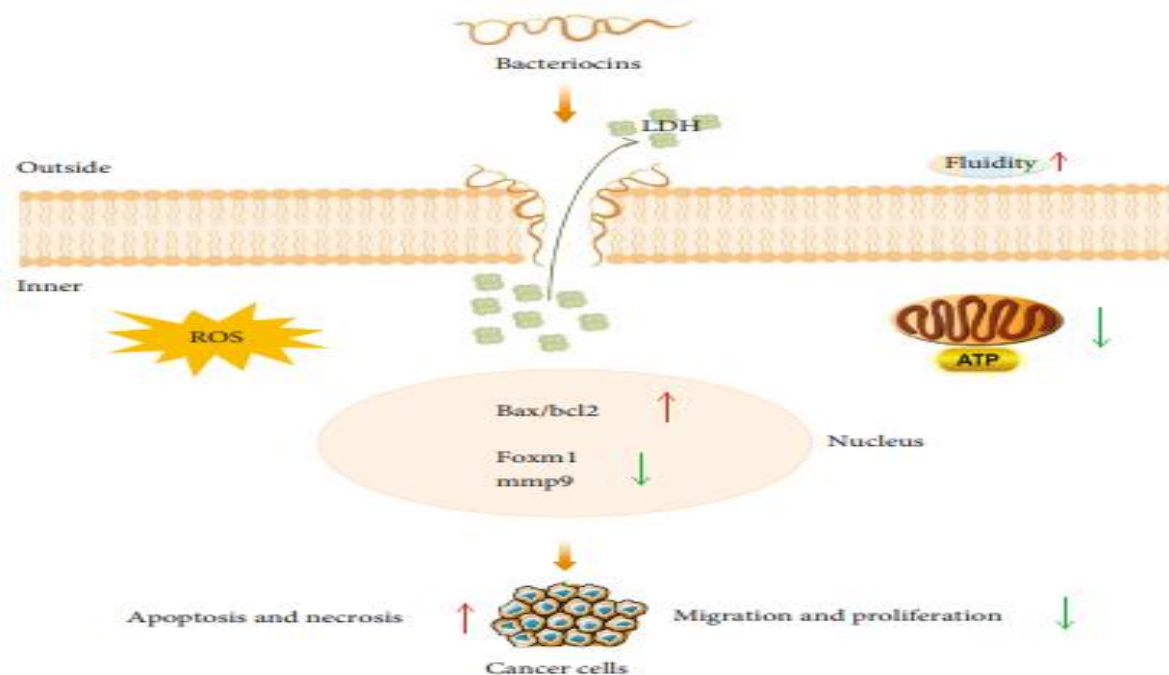


Fig3. Les bactériocines inhibent le développement du cancer en inhibant la croissance des cellules cancéreuses par divers mécanismes. Les bactériocines augmentent la fluidité des membranes cellulaires et forment des canaux ioniques sur les membranes des cellules cancéreuses, augmentant la libération de LDH. Les bactériocines favorisent l'accumulation de ROS intracellulaires, augmentent l'index apoptotique (bax/bcl2), réduisent l'expression de FOXM1 et MMP9, inhibent le métabolisme énergétique mitochondrial et la glycolyse, réduisent son apport énergétique conduisant à l'apoptose et à la nécrose, ou inhibent sa migration et sa prolifération, qui finalement favorise l'apoptose et la nécrose, inhibant la migration et la prolifération des cancers. (*Oxidative medicine and cellular longevity*, 2021).

Les peptides antimicrobiens (PAM)

Plus de 5 000 peptides antimicrobiens sont découverts à partir des sources naturelles procaryotes et eucaryotes ou synthétisés, produits par des cellules spécifiques ([Bahar and Ren, 2013](#)). Les peptides antimicrobiens (PAM), existent chez toutes les espèces de vertébrés, d'invertébrés et de plantes ([Yang et al., 2016](#)). Ils ont un large spectre d'effets inhibiteurs contre les bactéries, les champignons, les parasites et les virus. ([Huan et al., 2020](#)).

Les PAM se composent de moins de 100 résidus d'acides aminés et partagent des caractéristiques communes comme la cationicité, l'hydrophobicité et la structure amphipathique (Brogden, 2005 ; Zhang and Sunkara, 2014).

Classification des PAM

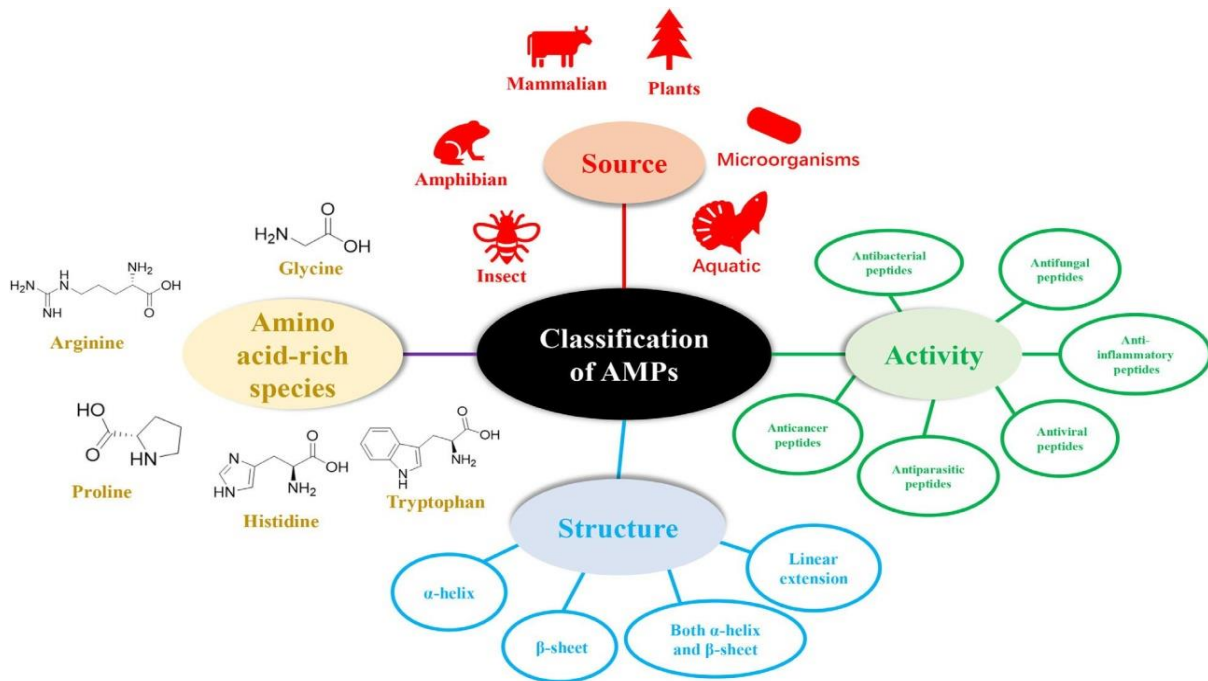


Fig.4. Classification des peptides antimicrobiens. (Frontiersin.org)

Selon la source, Les peptides antimicrobiens proviennent des micro-organismes comme les bactéries et les champignons, tels que la nisine, la gramicidine de *Lactococcus lactis*, *Bacillus subtilis* et *Bacillus brevis* (Cao et al., 2018). Ils sont aussi extraits des tiges, des graines et des feuilles de plantes, et classés en plusieurs groupes, notamment les thionines, les défensines et les snakines. (Tang et al., 2018). Voir fig.4

Les PAM sont synthétisées dans les corps adipeux et les cellules sanguines des insectes, raison de la forte capacité d'adaptation des insectes à la survie

(Vilcinskas, 2013). Les peptides antimicrobiens se trouvent aussi chez l'homme, les moutons, les bovins et d'autres vertébrés, les cathélicidines et les défensines sont les principales familles d'AMP (Reddy et al., 2004), qui sont antimicrobiens et assurent la régulation immunitaire, l'apoptose et la cicatrisation des plaies (Wang, 2014).

Selon l'activité

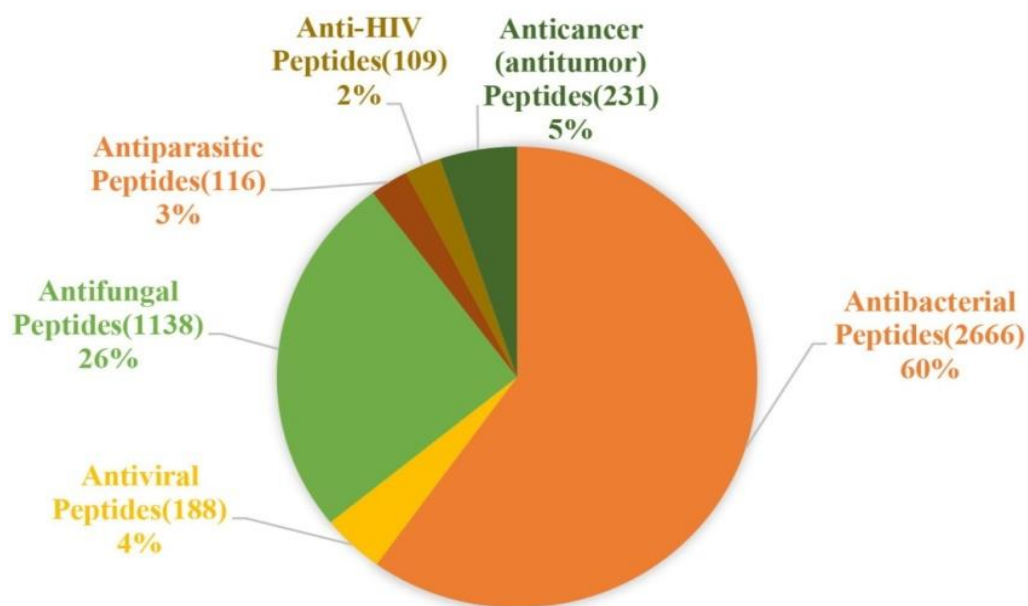


Fig.5. Statistiques des principales fonctions des peptides antimicrobiens. Les peptides antibactériens représentent la plus grande proportion, environ 60 %, suivis des peptides antifongiques, qui représentent 26 %, et les peptides antiviraux, antiparasitaires, anticancéreux et anti-VIH représentent presque la même proportion d'environ 2 à 5 % (la Fig. est basée sur les données dans APD3).

Les PAM sont des antibactériens avec un effet inhibiteur sur les pathogènes, telles que les VRE, *A. baumannii* et MRSA, comme la nisine, les cécropines et les défensines. (Li C. et al., 2019). Ils ont des activités antifongiques, tels que *Aspergillus* et *C. albicans*, les levures, les champignons filamenteux (*A. flavus*). (Madanchi et al., 2020). Deux AMP de radis synthétisés ont un bon effet inhibiteur contre différentes espèces de levures,

telles que *Zygosaccharomyces bailii* et *Zygosaccharomyces rouxii* (Shwaiki et al., 2020). Les PAM inhibent l'attachement des virus, et détruisent l'enveloppe ou arrêtent de la réplication virale. (Jung et al., 2019). Les peptides inhibiteurs de fusion se combinent avec la protéine S et interfèrent avec son repliement et préviennent l'infection. Voir fig.6 (Park and Gallagher, 2017).

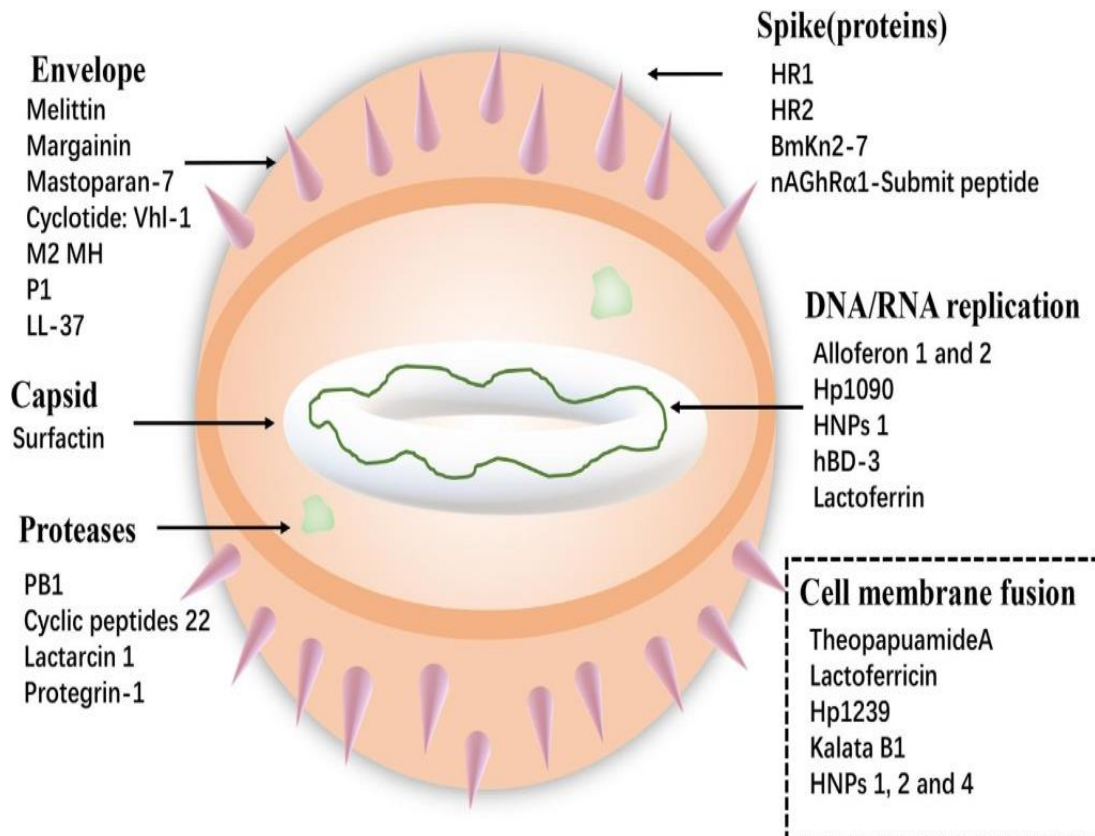


Fig.6. Exemples de cibles spécifiques pour les peptides antiviraux (Frontier in microbiology)

Des peptides antiparasitaires comme la cathélicidine, les temporines-SHd a activité inhibitrice élevée contre les parasites causant le paludisme et la leishmaniose (Abbassi et al., 2013 ; Rhaiem and Houimel, 2016). Action qui depends des cibles proteiques spécifiques. (Rivas and Rojas, 2019).

Mécanismes d'action des peptides antimicrobiens

On peut schématiser ce mécanisme de ciblage membranaire dans la fig.7

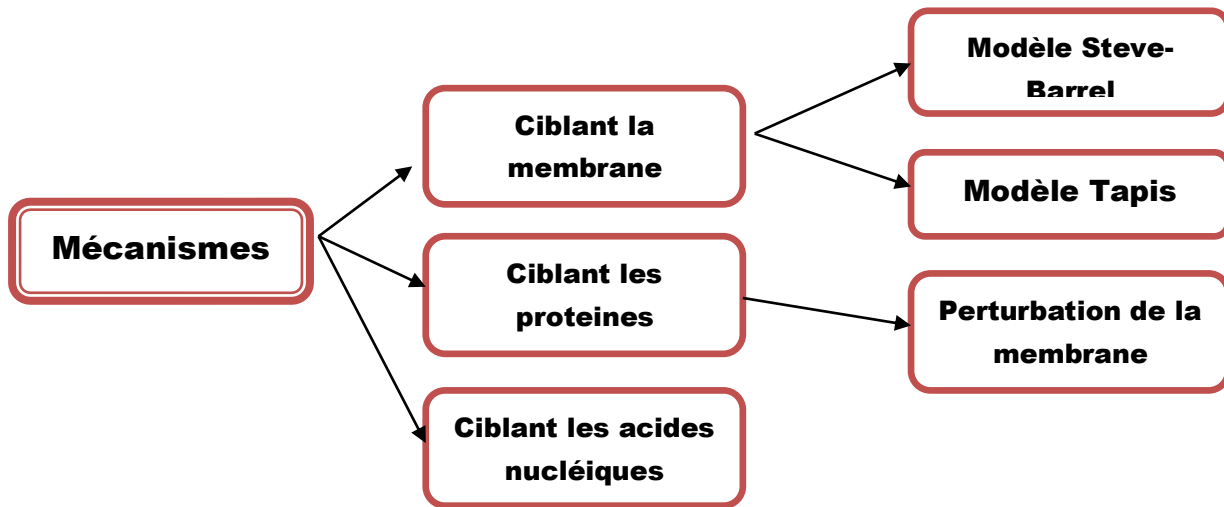


Fig.7 Mécanismes d'action des peptides antimicrobiens

Pour le modèle des pores toroidaux, les PAM s'intègrent verticalement dans la membrane cellulaire, s'accumulent puis se plient pour former un trou annulaire d'un diamètre de 1 à 2 nm (Naito et al., 2000). Les exemples de ce modèle sont la magainine 2, la lacticine Q et l'arénicine, les peptides cationiques qui compromettent la barrière membranaire en créant des domaines fluides (Ouardien et al., 2018).

Concernant le modèle Steve-Barrel, les PAM s'agrègent et pénètrent la bicouche membranaire Voir fig.8 forment des canaux entraînant l'écoulement cytoplasmique et la mort cellulaire (Lohner and Prossnigg, 2009). Et pour le Carpet model, les PAM sont disposés parallèlement à la membrane cellulaire, couvrant la surface comme un tapis et la détruisent à la manière d'un «détergent» (Yeaman and Yount, 2003).

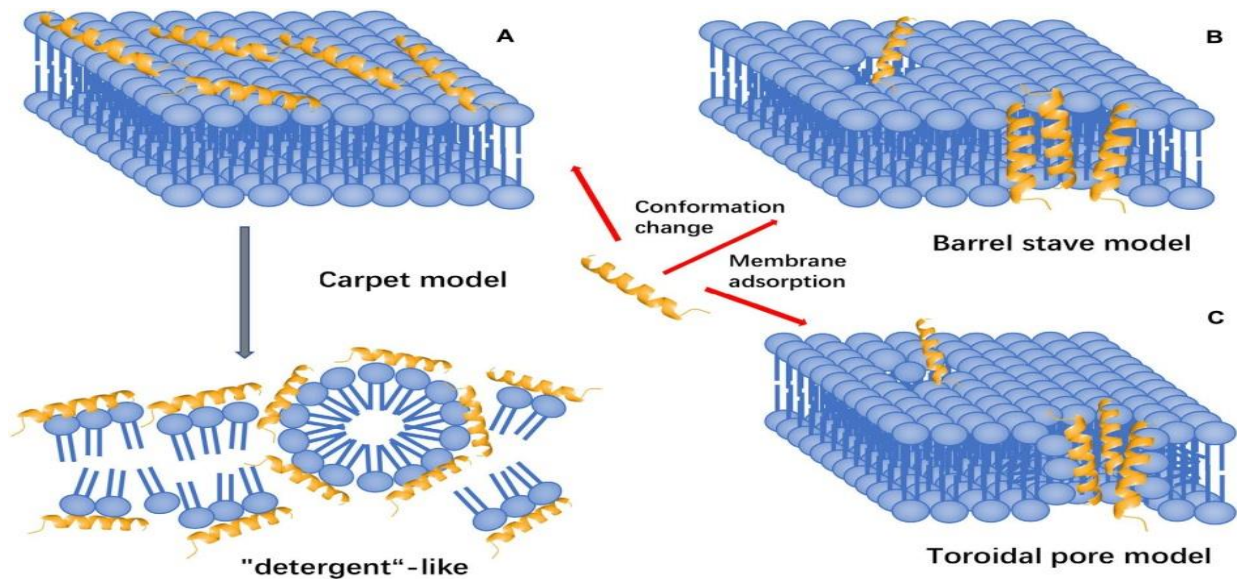


Fig.8. Modèles d'action pour l'activité AMP extracellulaire.

(A) Modèle de tapis : accumulation d'AMP en surface puis destruction de la membrane cellulaire à la manière d'un « détergent ». (B) Modèle de Barrel-Stave : les AMP s'agrègent les uns aux autres et sont insérés dans la bicouche de la membrane cellulaire sous forme de multimères et s'arrangent parallèlement aux phospholipides, puis forment un canal. (C) Modèle de pores toroïdaux : accumulation d'AMP verticalement intégrés dans la membrane cellulaire, puis pliés pour former un trou annulaire. (Huan et al., 2020).

Les PAM inhibent la synthèse protéique, affectant la transcription, la traduction et l'assemblage en peptides fonctionnels par le repliement des chaperons moléculaires (Mardirossian et al., 2014). Api137, un dérivé de l'apidaecine produite par les insectes, inhibe la traduction en arrêtant le facteur de libération sur le ribosome (Florin et al., 2017). Voir fig.9 Concernant l'inhibition de la biosynthèse des acides nucléiques, les PAM tuent les bactéries en interagissant avec l'ADN ou l'ARN et interférant avec leurs processus de synthèse, de réplication et de traduction (Brogden, 2005). La buforine II pénètrent les membranes et inhibent les fonctions cellulaires en se liant à l'ADN et à l'ARN, entraînant une mort cellulaire rapide (Lee and Yang, 2021). Aussi,

ils inhibent l'activité de la protéase ; l'histatine 5 a un effet inhibiteur sur les protéases sécrétées par l'hôte et les bactéries, les eNAP-2 et l'indolicidine inhibent les sérine-protéases microbiennes, l'élastase et la chymotrypsine (Le et al., 2017).

La cathélicidine-BF, peptide isolé du venin de *Bungarus fasciatus* inhibe l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine et bloque le récepteur 4 activé par la protéase (Shu et al., 2019).

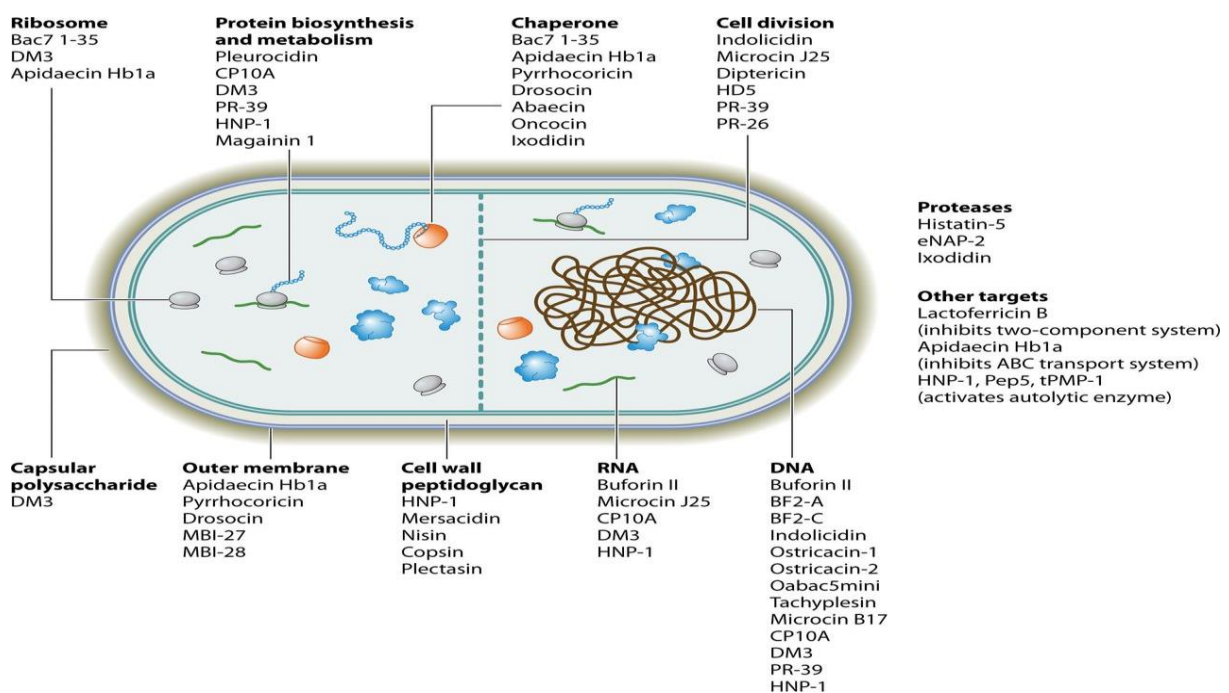


Fig.9. Illustration montrant les principales voies ciblées par les AMP dans les cellules bactériennes. Un certain nombre d'AMP, tels que l'indolicidine, la buforine II, le DM3 et la microcine J25, sont capables d'inhiber plusieurs cibles intracellulaires pour atteindre une efficacité antibactérienne élevée. (Frontiersin.org).

La phagothérapie

Classés en 13 familles selon la morphologie, le type d'acide nucléique, la présence ou l'absence d'enveloppe ou de lipide (Bernhardt et al., 2001).

Et en trois familles selon les caractéristiques morphologiques de la queue: les *Myoviridae* (contractile), les *Siphoviridae* (non contractile), et les *podoviridae* (courte) (Ackermann, 2001), Avec environ 10^{31} phages sur terre et environ 5100 ont été identifiés (Brives and Pourraz, 2020). Une stratégie alternative pour la prophylaxie et le contrôle des infections bactériennes, avec spécificité de l'hôte, auto-amplification, dégradation du biofilm et une faible toxicité pour l'homme (Donlan, 2009 ; Bourdin et al., 2014). Aussi des stratégies utilisant des phages issus de la bio-ingénierie et des protéines lytiques de phage purifiées (Lin et al., 2017).

Les recherches explorent le traitement par les phages contre des agents pathogènes cliniquement significatifs tels *P. aeruginosa* résistant à l'imipénem (Wang et al., 2006), l'administration orale de phage pour une septicémie intestinale par *P. aeruginosa* a sauvé 66,7 % des souris de la mortalité, contre 0 % dans le groupe témoin (Watanabe et al., 2007). Fig.10. Les combinaisons de phages ont également réduit la croissance de *C. difficile in vitro* et limité la prolifération *in vivo* en utilisant un modèle de hamster (Nale et al., 2016).

Des études montrent des résultats antibactériennes pour *Vibrio parahaemolyticus* (Jun et al., 2014), *S.aureus* (Wills et al., 2005) et *A. baumannii* (LaVergne et al., 2018). Les phages sont capables de restaurer la sensibilité aux antibiotiques chez les bactéries résistantes, comme dans le cas de *P. aeruginosa* multirésistant (Chan et al., 2016).

Ils sont utilisés dans le traitement préclinique et clinique des bactéries pathogènes : *Enterococcus* spp, *E.coli*, *S.aureus*, *S.dysenteriae*, *Salmonella* spp et *Streptococcus* spp (Kutateladze and Adamia, 2008). Les applications vont de la chirurgie à la gastro-entérologie, à la fois thérapeutique et prophylactique (Chanishvili and Sharp, 2008), il y a des préparations phagiques pour le contrôle biologique des pathogènes approuvées par la FDA, contre *Salmonella* spp

(Nale et al., 2021), *L. monocytogenes*, *Campylobacter* spp. et *P. syringae* (Schofield et al., 2013). *M. tuberculosis* (Dedrick et al., 2019). *S. flexneri* (Llanos-Chea et al., 2019).

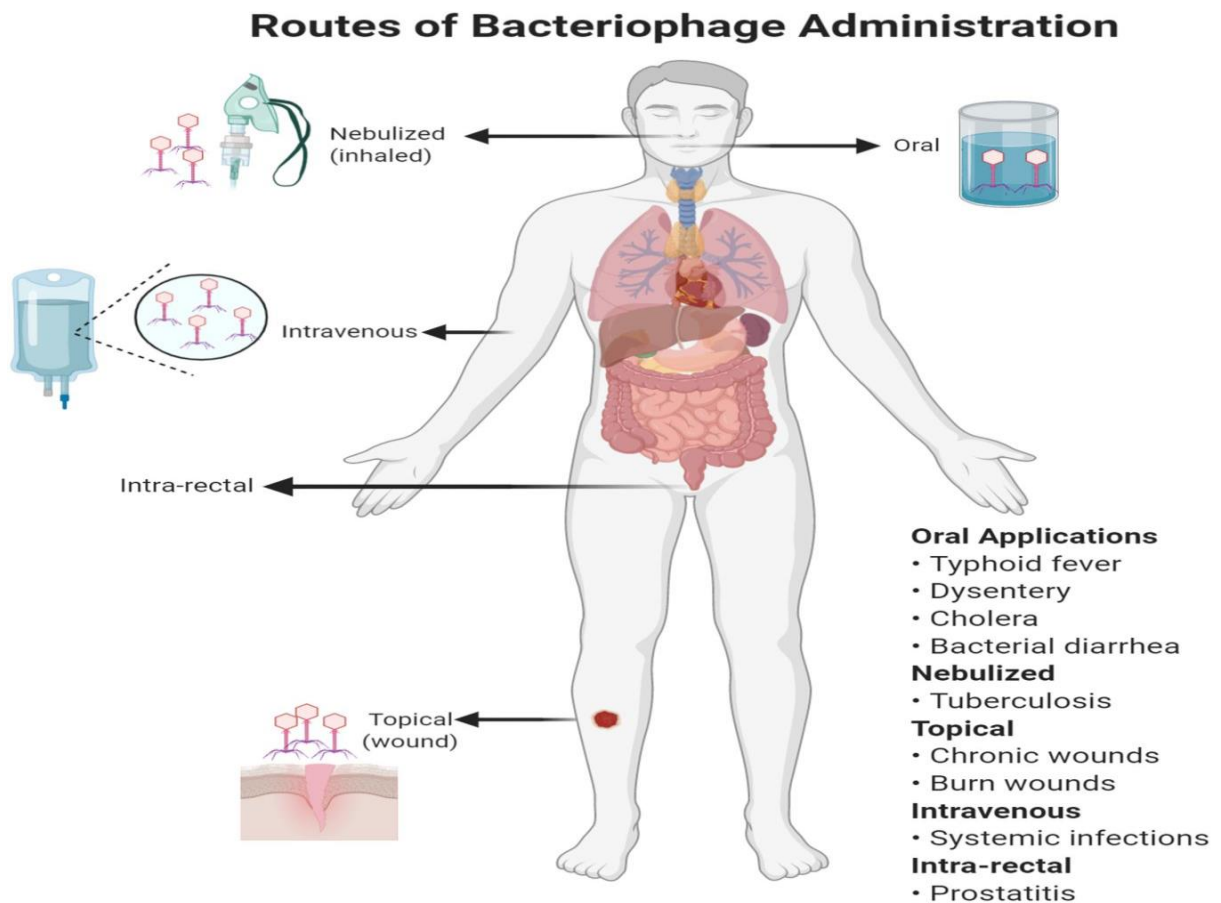


Fig.10. Différentes voies d'administration du bactériophage. Le choix d'une voie dépendra du type d'infection traitée par phagothérapie. (Ruby C Y Lin, 2020).

Les phages sont classés en deux catégories selon les stratégies qu'ils utilisent pour échapper à leurs hôtes : les phages filamenteux et les phages lytiques (Bernhardt et al. 2002), les phages filamenteux s'extrudent en continu de leurs hôtes sans provoquer de lyse de l'hôte (Ugorcakova and Bukovska 2003), Les phages lytiques sont divisés en deux classes : le système virolysiné-holine et le facteur lytique unique pour compromettre la résistance de la paroi cellulaire (Fischett, 2005). La virolysiné hydrolyse le peptidoglycane et la holine

s'oligomérisent dans la membrane pour former des lésions membranaires perturbatrices (Yoon *et al.*, 2008). La lyse par endolysine des cellules Gram-négatives nécessitant une perturbation supplémentaire de la membrane externe par les dépolymérase. (Rajaure *et al.*, 2015). Voir fig.11

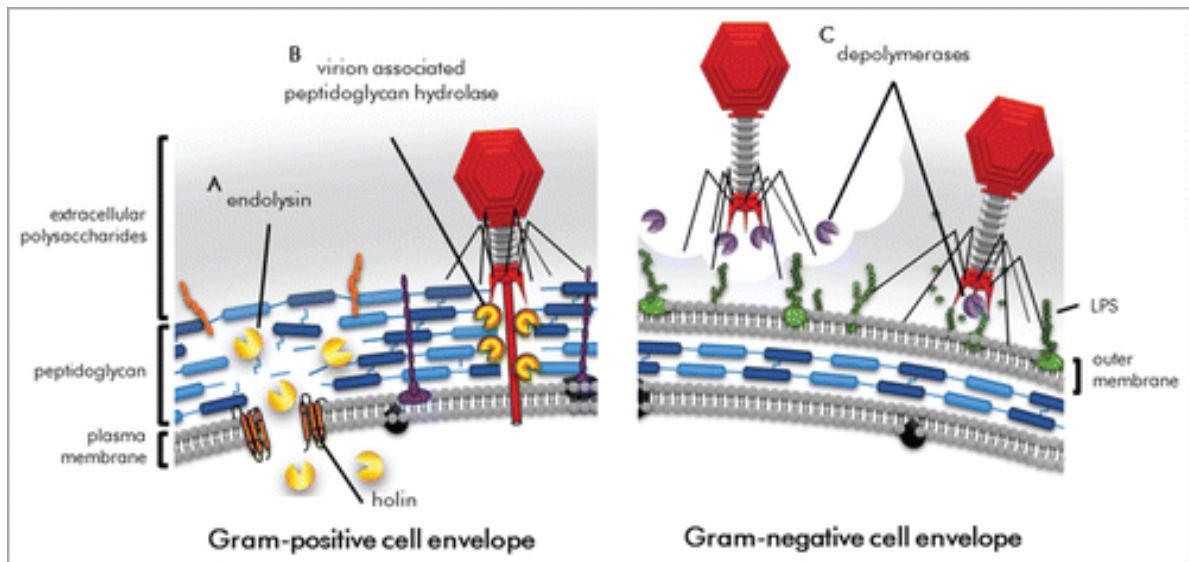


Fig.11. Schéma de l'enveloppe cellulaire bactérienne attaquée par des protéines codées par des phages lors de la réplication lytique. (A) Les endolysines et les holines travaillent de concert pour la lyse cellulaire au cours des dernières étapes de la réplication. (B) Les hydrolases de peptidoglycane associées au virion sont utilisées par certains phages pour percer l'enveloppe cellulaire bactérienne. (C) Les dépolymérase dégradent les polysaccharides extracellulaires et les lipopolysaccharides qui peuvent constituer des barrières à l'adsorption virale à la surface des cellules. (Roach and Donovan, 2015).

Phagothérapie vs antibiothérapie

La diversité du microbiote est moins affectée par la phagothérapie que les antibiotiques (Drulis-Kawa *et al.*, 2012)., l'administration orale de phages provoquent moins d'effet indésirable (Sarker *et al.*, 2016). Pour déterminer l'innocuité des traitements par les phages sur la santé humaine, les enquêtes se

concentre sur les essais cliniques en Europe (Jault et al., 2019). Aux USA pour *A. baumannii* (Gordillo Altamirano et al., 2022).

Les phages sont spécifiques à l'espèce et à la souche, un avantage par rapport aux antibiotiques à large spectre (Rea et al., 2016). L'antibiothérapie est très limitée dans le traitement des infections bactériennes à base de biofilm (Hall and Mah, 2017 ; Sønderholm et al., 2017). Les phages sont équipés d'enzymes EPS dépolymérase qui dégradent et dispersent les biofilms bactériens, permettant au phage d'accéder aux bactéries (Abedon, 2015).

Les traitements par phages ont éliminé les biofilms formés par *L. monocytogenes*, *P. aeruginosa* et *S. epidermidis* à la surface des dispositifs médicaux (Motlagh, 2016). Résultats pertinents pour le problème des infections persistantes causées par ces dispositifs tels que les cathéters, les lentilles et les prothèses où la formation de biofilm est courante. (Maszewska et al., 2018).

Un mélange de 5 phages élimine *A. baumannii* dans les plaies cutanées, un phage provoque la perte de la capsule ainsi sa virulence, d'où sa sensibilité à la lyse des autres 4 phages (Regeimbal et al., 2016). Ce type de mélange représente de nouveaux traitements des infections bactériennes résistantes (Sheth et al., 2016).

Mode d'action et spécificité des bactériophages

Le mode d'action des phages est la bactériolyse, par perturbation de la paroi cellulaire provoquée par le système virolysine-holine ou le facteur lytique unique (Stone, 2002). En remplaçant le gène de transport par un gène d'enzyme de restriction dans les phages filamenteux génétiquement modifiés, qui ne provoquent pas de lyse cellulaire, ils acquièrent la capacité de digérer l'acide

nucléique bactérien. (Hagens and Blasi, 2003), réduisant la libération d'endotoxines associées à la membrane et conduisant à des taux plus élevés de survie par rapport aux thérapies par phages lytiques (Hagens et al., 2011). La spécificité des phages provient de la fixation de leurs queues à un récepteur spécifique à la surface de la cellule bactérienne (adsorption) (Merril et al., 2003).

Hydrolases de la paroi cellulaire bactérienne (BCWH)

Les BCWH sont des enzymes qui dégradent le peptidoglycane, et provoquent une bactériolyse et peuvent être utilisées pour traiter les maladies infectieuses (Masschalck and Michiels 2003). Voir tab.1. Il existe de nombreuses sources de BCWH (les animaux, les insectes, les plantes, les bactéries et les phages) (Parisien et al., 2007). Et on distingue :

Les lyzozymes, Ces enzymes, seules ou en combinaison avec d'autres antimicrobiens, ont de nombreuses applications comme conservateurs alimentaires et pharmaceutiques (Niyonsaba and Ogawa, 2005). Sont BCWH d'origine eucaryote, sont connus pour exercer des activités antimicrobiennes contre un large spectre de pathogènes bactériens, fongiques et viraux (Abdou et al., 2007). **Les autolysines**, BCWH codées par des bactéries, sont des protéines bactériolytiques liées à la membrane, chaque espèce bactérienne contient une ou plusieurs autolysines (Garcia and Dillard, 2006). Ils sont impliqués dans la biosynthèse de la paroi cellulaire, la séparation cellulaire, l'adhésion cellulaire et la virulence (Heilmann et al., 2005). Et **les virolysine ou endolysines**, qui dégradent le peptidoglycane lorsqu'elles sont appliquées sous forme de protéines purifiées sur des cellules bactériennes, (Parisien et al., 2008). Ils possèdent un spectre antibactérien étroit. Les résultats des études

précliniques indiquent que leur utilisation ne provoquent pas des problèmes d'immunogénicité, de toxicité ou de résistance (Borysowski et al., 2006).

Tableau 1 : Les utilisations des endolysines pour traitement des infections bactériennes (Lan,2009)

Phage / Lysin	Targeted Bacteria	Related Health Disorders
C1 phage	Group A or C streptococci bacteria	Pharyngitis, toxic shock syndrome, rheumatic fever [76]
GBS phage	Group B streptococci bacteria	Neonatal infections
	<i>Streptococcus sobrinus</i> and <i>Streptococcus mutans</i>	Cariogenic infections
<i>Actinomyces naeslundii</i> phage / Av-1 lysin	<i>Actinomyces naeslundii</i>	Periodontal disease (gingivitis) and root surface (cementum) caries
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Acute dermatitis
Phage K / LysK	<i>Staphylococcus aureus</i> and 8 other species <i>Staphylococcus</i>	Abscesses, fatal sepsis, endocarditis, pneumonia, mastitis, phlebitis, meningitis and toxinoses
<i>B. anthracis</i> γ -phage / PlyG	<i>Bacillus anthracis</i>	Anthrax
PlyV12 phage	<i>Enterococcus faecalis</i> and <i>Enterococcus faecium</i>	Nosocomial infections, intraabdominal and pelvic infections
HL18 phage	<i>Salmonella typhimurium</i>	Food-borne illness
Phage .phi.3626	<i>Clostridium perfringens</i>	Necrotic enteritis, gas gangrene, food poisoning

Modulation du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal des mammifères est composé de 10^{10} à 10^{12} cellules bactériennes par gramme de contenu intestinal, avec plus de 1000 espèces, et joue un rôle important dans la santé (Ley et al., 2006). Fonctionnant comme un « organe microbien », module le système immunitaire, améliore l'utilisation des nutriments et exclut les agents pathogènes (Zoetendal, et al. 2004). L'altération de la diversité des bactéries intestinales entraîne des troubles du côlon irritable, une infection par des agents pathogènes intestinaux tels que *C. difficile* (Manichanh, et al., 2006), la promotion du transfert horizontal de gènes entre les souches bactériennes et l'altération des réponses immunitaires dans les organes distaux (Ng et al. 2014).

L'utilisation de probiotiques est l'ajout de bactéries exogènes pour modifier la communauté microbienne intestinale améliorant ainsi la santé (Allen et al., 2014). Les plus utilisés dans les suppléments probiotiques sont *Lactococcus*, *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* spp (Marco et al., 2006), et les souches probiotiques doivent survivre au passage dans l'estomac, résistent aux sels biliaires et aux enzymes digestives dans l'intestin grêle et atteignent le côlon en nombre suffisant (Bezkorovainy, 2001). Les souches probiotiques sécrètent des métabolites secondaires et des peptides à activité antimicrobienne qui interagissent avec l'hôte ou les agents pathogènes (Plaza-Diaz et al., 2019). Voir tab.2

Les souches qui colonisent le tractus gastro-intestiale (GIT) ont un effet bénéfique plus important sur l'hôte (Denou et al., 2007), l'adhésion au mucus et aux cellules épithéliales fournit la souche un avantage concurrentiel et forme une interaction avec l'hôte conduisant à la stimulation de la réponse immunitaire de l'hôte (Corr et al., 2009).

Les bifidobactéries produisent une protéine de 100 kDa, qui empêche l'adhérence des *E.coli* pathogènes aux cellules de la muqueuse intestinale (Fujiwara et al., 2001). *Lactobacillus rhamnosus* GG joue un rôle dans la prévention ou le traitement de la diarrhée associée aux antibiotiques, des flatulences, de la gastro-entérite à rotavirus et des douleurs gastriques et abdominales (Basu et al., 2009).

Tableau 2 : Effets sur la santé des bactéries probiotiques et principaux pathogènes ciblés (Barzegari et al., 2020)

Souches probiotiques	Pathogen(s) ^a	Effets signalés
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	<i>Helicobacter pylori</i> , rotavirus, <i>C. difficile</i>	Réduction de la diarrhée et des nausées dans un essai sur l'homme. Renforcement immunitaire. Utilisé pour soulager la dermatite atopique chez les enfants, stabiliser la perméabilité intestinale
<i>L. johnsonii</i> La1	<i>H. pylori</i>	L'ingestion régulière a modulé la colonisation par <i>H. pylori</i> chez les enfants
<i>L. casei</i> DG	<i>H. pylori</i>	Augmentation du taux d'éradication de l'infection à <i>H. pylori</i> lorsqu'elle est complétée par

Review : Les alternatives à l'antibiorésistance : Interactions moléculaires

Souches probiotiques	Pathogène(s) ^a	Effets signalés
		des thérapies de première ligne
<i>L. casei</i> CRL431	<i>Salmonella enterica</i> sérotype Typhimurium	L'administration préventive a protégé les souris contre l'infection
<i>L. rhamnosus</i> HN001	<i>Salmonella enterica</i> sérotype Typhimurium	Renforcement immunitaire conféré et protection contre l'infection à <i>Salmonella</i> chez la souris
<i>Bifidobacterium longum</i> Bb46	<i>Salmonella enterica</i> sérotype Typhimurium	Effet protecteur contre le challenge <i>Salmonella</i> chez les souris gnotobiotiques
<i>L. plantarum</i> 423 et <i>Enterococcus mundtii</i> ST4SA	<i>Salmonella enterica</i> sérotype Typhimurium	Atténuation des symptômes des infections à <i>Salmonella</i> dans une étude de provocation sur des rats
<i>L. casei</i> BL23 et <i>L. paracasei</i> CNCM I-3689	<i>Listeria monocytogenes</i>	Diminution de la dissémination systémique des agents pathogènes chez les souris infectées par voie orale
<i>L. salivaire</i> UC118	<i>L. monocytogenes</i>	Souris protégées contre les infections pathogènes du foie et de la rate
<i>L. plantarum</i> 423 et <i>E. mundtii</i> ST4SA	<i>L. monocytogenes</i>	Exclut l'agent pathogène du tractus intestinal des souris après administration quotidienne de souches probiotiques
<i>Lactococcus lactis</i> MM19 et <i>Pediocin acidilactici</i> MM33	Entérocoques résistants à la vancomycine (ERV)	Microbiote intestinal modulé et colonisation intestinale pathogène réduite chez la souris.
<i>L. rhamnosus</i> R0011	<i>Citrobacter rongeur</i>	Le prétraitement avec les souches probiotiques a atténué l'infection pathogène chez la souris
<i>L. reuteri</i>	<i>C. rodentium</i>	Colite induite par <i>C. rodentium</i> atténuée chez la souris. Diminution significative des symptômes de diarrhée chez les nourrissons et les enfants.
<i>B. brève</i>	<i>Escherichia</i>	Souris protégées contre les <i>E. coli</i> productrices

Souches probiotiques	Pathogen(s) ^a	Effets signalés
	<i>coli</i> O157:H7	de Shiga toxiques .
<i>Pediococcus pentasaceus</i> NB-17	n / A	Stimule efficacement les activités des cellules immunitaires et les effets inhibiteurs allergiques
<i>Oenococcus oeni</i> 9115	n / A	Diminution significative de la colite induite par l'acide chez la souris. Modulation de la réponse immunitaire des cellules immunocompétentes <i>in vitro</i> .
<i>B. infantis</i> UCC 36524	<i>Clostridium</i>	Réduction des niveaux de clostridia et augmentation des lactobacilles et des bifidobactéries. Augmentation de l'activité phagocytaire du sang. Réduction de l'inflammation chez la souris.
<i>Saccharomyces boulardii</i>	<i>C. difficile</i>	Utilisé pour la prévention et le traitement des antibiotiques associés et de la diarrhée aiguë chez les enfants, le traitement de la colite à <i>C. difficile</i> , la prévention de la diarrhée chez les patients alimentés par sonde gravement malades
<i>B. adolescentis</i>	<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	Modulation significative de la réponse immunitaire systémique et intestinale chez les rats sans germes.
<i>L. acidophilus</i>	n / A	Réduit la gravité du syndrome du côlon irritable.

La thérapie de transplantation de microbiote fécale (FMT)

Introduction d'un microbiote intestinal des fèces d'un donneur sains dans le tractus gastro-intestinal d'un patient pour traitement contre des bactéries pathogènes (Borody et al., 2019). Aussi utilisés pour tentatives de traitements du diabète, maladie de Crohn, sclérose en plaque et Alzheimer (Leshem et al., 2019). Les donateurs sont examinés pour absence des MST, maladies auto-immunes et atopiques. (Antushevich, 2020). Voir fig.12

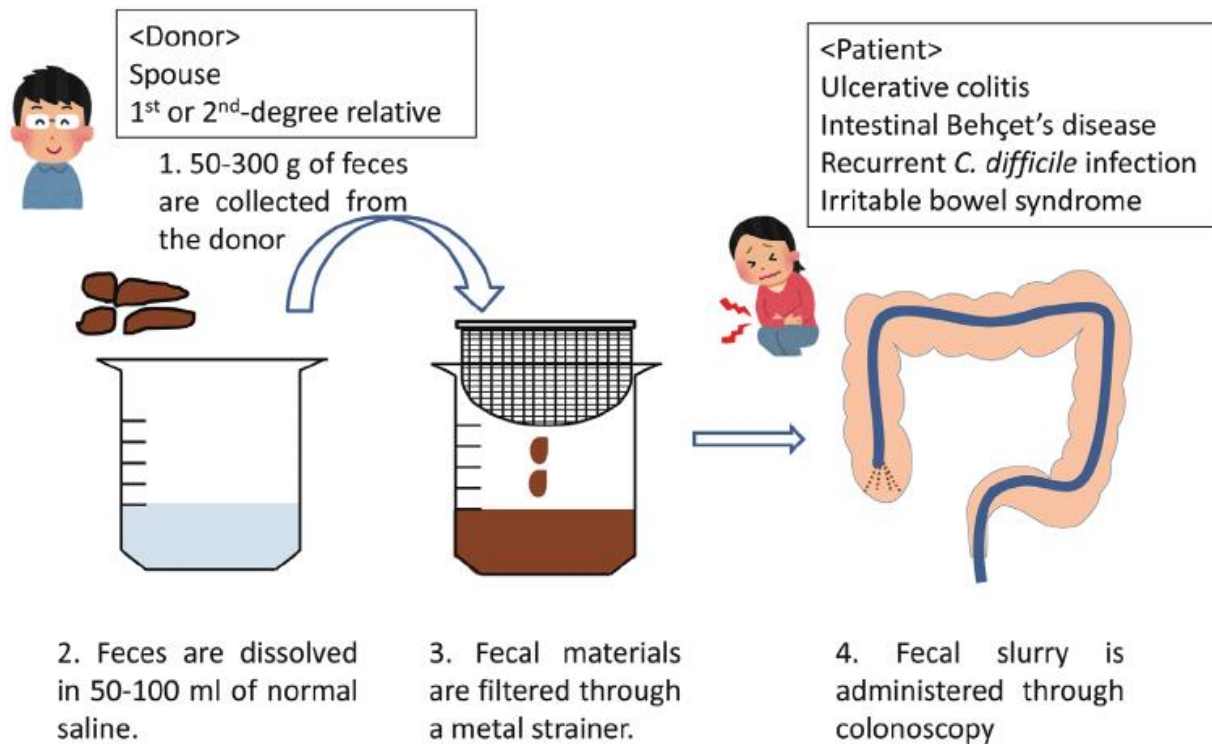


Fig.12. Préparation de matières fécales pour la transplantation de microbiote fécal (Matsuoka, 2014)

Bactéries prédatrices

Les *Bdellovibrio* and like organisms (BALO) sont des deltaprotéobactéries mobiles qui prédatent Gram-négatives pour l'énergie et les nutriments (Dwidar *et al.*, 2012). Leurs génomes codent pour des hydrolases (par exemple, DNases et protéases), pour la digestion des proies, attaquent même les biofilms bactériens (Lambert and Sockett, 2013). Les BALO sont adaptés au contrôle des maladies causées par des communautés ou des structures microbiennes complexes (Sockett and Lambert, 2004), et les communautés microbiennes associées aux maladies parodontales (Van Essche *et al.* 2011). Et en milieu clinique pour cibler un autre groupe d'infections récalcitrantes, les agents

pathogènes multirésistants tels que *A. baumannii*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* et *P. putida* (Kadouri et al., 2013).

Dispositifs d'hémofiltration

Utilisées dans les soins intensifs avec des dispositifs qui se lient aux produits bactériens circulants, aux médiateurs inflammatoires et à des agents pathogènes circulant dans le sang et les éliminent (Liu et al., 2018). Comme des filtres extracorporels d'élimination d'agents pathogènes (Mccrea et al., 2014). Utile pour réduire les effets indésirables des infections chez les nourrissons et les patients âgés, réduit les taux sériques des métabolites microbiens, l'IL-6 chez les patients souffrant de septicémie bactérienne (Cui et al., 2018).

Inhibiteurs de détection de quorum

Les inhibiteurs de détection de quorum (QSI) sont synthétisés chimiquement de furanone halogénée, un composé obtenu des d'algues rouges *Delisea pulchra*, agissant contre *Vibrio* et *Pseudomonas* (Defoirdt et al., 2007). une forte inhibition du mécanisme QS empêche la transcription des gènes de virulence et la synthèse d'autoinducteurs par l'union de la furanone avec le régulateur transcriptionnel QS (Kim et al., 2008). Les QSI ciblent la signalisation cellule-cellule bactérienne et les activités coordonnées requises pour les infections (Li and Thian, 2015).

Les études actuelles consistent à combiner des antibiotiques avec des QSI, observant des effets synergiques avec des antimicrobiens contre *P. aeruginosa* et *B. cenocepacia* (Escobar-Muciño et al., 2022).

Nanoantibiotiques

Les matériaux nanoparticulaires sont utilisés pour délivrer des substances antimicrobiennes, pour leur faible toxicité et leur efficacité antibactérienne,

antivirale et anticancéreuse (Muzammil et al., 2018). Leurs mécanismes sont la perturbation de la paroi bactérienne, l'inhibition du biofilm, la modulation de la réponse immunitaire chez l'hôte (Baptista et al., 2018), les nanoparticules de bismuth présentent une large activité anticandidale et ralentissent la propagation des souches de *Candida auris* multirésistantes dans les établissements de santé (Vazquez-Munoz et al., 2020).

Xenorhabdus et Photorhabdus : nouveaux antibactériens

De la famille des *Enterobacteriaceae*, sont associés aux nématodes entomopathogènes, ils produisent des composés antibactériens et antifongiques (Dreyer et al., 2018). Ils présentent des gènes de synthétase de peptide non ribosomique (NRPS) et de polycétide synthase (PKS) dans leurs génomes (Tobias et al., 2017), responsables de la biosynthèse de métabolites secondaires complexes qui sont source de nouveaux médicaments (Wenski et al., 2022).

Les odilorhabdines (ODL) sont une nouvelle famille d'antibiotiques contre les infections bactériennes à Gram négatif multirésistantes problématiques (Imai et al., 2020), les entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (CRE) et les *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline (SARM) (Racine and Gualtieri 2019). ils inhibent la traduction bactérienne en se liant à la petite sous-unité du ribosome, ces peptides naturels sont produits par *Xenorhabdus nematophila* (Lanois-Nouri et al., 2022).

Références bibliographiques

1. Abbassi, F., Raja, Z., Oury, B., Gazanion, E., Piesse, C., Sereno, D., ... Ladram, A. (2013). Antibacterial and leishmanicidal activities of temporin-SHd, a 17-residue long membrane-damaging peptide. *Biochimie*, 95(2), 388-399.
2. Abdou, A.M., Higashigushi, S., Aboueleinin, A.M., Kim, M. and Ibrahim, H.R. (2007) Antimicrobial peptides derived from hen egg lysozyme with inhibitory effect against *Bacillus* species. *Food Control* 18, 173- 178.
3. Abedon, S. (2015). Ecology of Anti-Biofilm Agents II: Bacteriophage Exploitation and Biocontrol of Biofilm Bacteria. *Pharmaceuticals*, 8(3), 559-589.
4. Ackermann, H.-W. (2001). Frequency of morphological phage descriptions in the year 2000. *Archives of Virology*, 146(5), 843-857.
5. Ahmadi S, M. Ghollasi, and H. M. Hosseini, (2017). "The apoptotic impact of nisin as a potent bacteriocin on the colon cancer cells," *Microbial Pathogenesis*, vol. 111, pp. 193-197.
6. Allen, S. J., Jordan, S., Storey, M., Thornton, C. A., Gravenor, M. B., Garaiova, I., ... Morgan, G. (2014). Probiotics in the prevention of eczema: a randomised controlled trial. *Archives of Disease in Childhood*, 99(11), 1014-1019.
7. Antushevich, H. (2020). Fecal microbiota transplantation in disease therapy. *Clinica Chimica Acta*.
8. Bahar, A., & Ren, D. (2013). Antimicrobial Peptides. *Pharmaceuticals*, 6(12), 1543-1575.
9. Bakkal, S., Robinson, S.M., Ordonez, C.L., Waltz, D.A., Riley, M.A., (2010). Role of bacteriocins in mediating interactions of bacterial isolates taken from cystic fibrosis patients. *Microbiology* 156, 2058-2067.
10. Balciunas, E.M., Castillo Martinez, F.A., Todorov, S.D., Franco, B.D.G. de M., Converti, A., Oliveira, R.P. de S., (2013). Novel biotechnological applications of bacteriocins: A review. *Food Control* 32, 134-142.
11. Baptista, P. V., McCusker, M. P., Carvalho, A., Ferreira, D. A., Mohan, N. M., Martins, M., & Fernandes, A. R. (2018). Nano-Strategies to Fight Multidrug Resistant Bacteria—"A Battle of the Titans." *Frontiers in Microbiology*, 9.
12. Basu, S., Paul, D. K., Ganguly, S., Chatterjee, M., & Chandra, P. K. (2009). Efficacy of High-dose *Lactobacillus rhamnosus* GG in Controlling Acute Watery Diarrhea in Indian Children. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 43(3), 208-213.
13. Bernhardt TG, Struck DK, Young R. (2001). The lysis protein E of phi X174 is a specific inhibitor of the MraY-catalyzed step in peptidoglycan synthesis. *J Biol Chem* 276: 6093-6097.
14. Bernhardt, T.G., Wang, I.N., Struck, D.K. and Young, R. (2002) Breaking free: "protein antibiotics" and phage lysis. *Res Microbiol* 153, 493- 501.
15. Bezkorovainy, A. (2001). Probiotics: determinants of survival and growth in the gut. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 73(2), 399s-405s.
16. Biorender, (2021). Bacteriocins as a new generation of antimicrobials: Toxicity aspects and regulations - Scientific Figure on ResearchGate.

17. Borody, T. J., Eslick, G. D., & Clancy, R. L. (2019). Fecal microbiota transplantation as a new therapy: from *Clostridioides difficile* infection to inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, and colon cancer. *Current Opinion in Pharmacology*, 49, 43-51.
18. Borysowski, J., Weber-Dabrowska, B., Gorski, A. and Gorski, A. (2006) Current status and perspectives of phage therapy. *Adv Clin Exp Med* 15, 575- 580.
19. Bountra, K., Hagelueken, G., Choudhury, H.G., Corradi, V., El Omari, K., Wagner, A., Mathavan, I., Zirah, S., Yuan Wahlgren, W., Tieleman, D.P., Schiemann, O., Rebuffat, S., Beis, K., (2017). Structural basis for antibacterial peptide self-immunity by the bacterial ABC transporter McjD. *EMBO J* 36, 3062-3079.
20. Bourdin G, Navarro A, Sarker SA, Pittet AC, Qadri F, Sultana S, Cravioto A, Talukder KA, Reuteler G, Brüßow H. (2014). Coverage of diarrhoea-associated *Escherichia coli* isolates from different origins with two types of phage cocktails. *Microb Biotechnol*; 7: 165-176.
21. Brives Charlotte, Jessica Pourraz. (2020). Phage therapy as a potential solution in the fight against AMR: obstacles and possible futures. *Palgrave Communications, Nature*, 6, pp.100.
22. Brogden, K. A. (2005). Antimicrobial peptides: pore formers or metabolic inhibitors in bacteria? *Nature Reviews Microbiology*, 3(3), 238-250.
23. Brogden, K. A. (2005). Antimicrobial peptides: pore formers or metabolic inhibitors in bacteria? *Nature Reviews Microbiology*, 3(3), 238-250.
24. Callaway, T. R., Lillehoj, H., Chuanchuen, R., & Gay, C. G. (2021). Alternatives to Antibiotics: A Symposium on the Challenges and Solutions for Animal Health and Production. *Antibiotics*, 10(5), 471.
25. Cao, L., Liang, D., Hao, P., Song, Q., Xue, E., Caiyin, Q., ... Qiao, J. (2018). The increase of O-acetylation and N-deacetylation in cell wall promotes acid resistance and nisin production through improving cell wall integrity in *Lactococcus lactis*. *Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology*, 45(9), 813-825.
26. Carlet, J., Collignon, P., Goldmann, D., Goossens, H., Gyssens, I. C., Harbarth, S., ... Voss, A. (2011). Society's failure to protect a precious resource: antibiotics. *The Lancet*, 378(9788), 369-371.
27. Cascales, E., Buchanan, S.K., Duché, D., Kleanthous, C., Llobès, R., Postle, K., Riley, M., Slatin, S., Cavard, D., (2007). Colicin Biology. *Microbiol Mol Biol Rev* 71, 158-229.
28. Cavera VL, Arthur TD, Kashtanov D et al. Bacteriocins and their position in the next wave of conventional antibiotics. *Int J Antimicrob Agents* 2015;46:494-501.
29. Chan, B. K., Sistrom, M., Wertz, J. E., Kortright, K. E., Narayan, D., & Turner, P. E. (2016). Phage selection restores antibiotic sensitivity in MDR *Pseudomonas aeruginosa*. *Scientific Reports*, 6(1).
30. Chanishvili, N., and Sharp, R. (2008) Bacteriophage therapy: experience from the Eliava Institute, Georgia. *Aust Microbiol* 20: 96-101.
31. Chikindas, M.L., Weeks, R., Drider, D., Chistyakov, V.A., Dicks, L.M., (2018). Functions and emerging applications of bacteriocins. *Current Opinion in Biotechnology* 49, 23-28.
32. Chiumento S, Roblin C, Kieffer-Jaquinod S et al. Ruminococcin C,(2019). A promising antibiotic produced by a human gut symbiont. *Sci Adv*;5:9969.

33. [Corr, S. C., Hill, C., & Gahan, C. G. M.](#) (2009). Chapter 1 Understanding the Mechanisms by Which Probiotics Inhibit Gastrointestinal Pathogens. *Advances in Food and Nutrition Research*, 1-15.
34. [Cui, Y., Xiong, X., Wang, F., Ren, Y., Wang, C., & Zhang, Y.](#) (2018). Continuous hemofiltration improves the prognosis of bacterial sepsis complicated by liver dysfunction in children. *BMC Pediatrics*, 18(1).
35. [Da Silva Sabo, S., Vitolo, M., González, J.M.D., Oliveira, R.P. de S.,](#) 2014. Overview of *Lactobacillus plantarum* as a promising bacteriocin producer among lactic acid bacteria. *Food Research International* 64, 527-536.
36. [Dedrick, R. M., Guerrero-Bustamante, C. A., Garlena, R. A., Russell, D. A., Ford, K., Harris, K., ... Spencer, H.](#) (2019). Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug-resistant *Mycobacterium abscessus*. *Nature Medicine*, 25(5), 730-733.
37. [Defoirdt, T., Boon, N., Sorgeloos, P., Verstraete, W., & Bossier, P.](#) (2007). Quorum sensing and quorum quenching in *Vibrio harveyi*: lessons learned from in vivo work. *The ISME Journal*, 2(1), 19-26.
38. [Denou, E., Berger, B., Barretto, C., Panoff, J.-M., Arigoni, F., & Brussow, H.](#) (2007). Gene Expression of Commensal *Lactobacillus johnsonii* Strain NCC533 during In Vitro Growth and in the Murine Gut. *Journal of Bacteriology*, 189(22), 8109-8119.
39. [Donlan R.M.](#) 2009. Preventing biofilms of clinically relevant organisms using bacteriophage. *Trends Microbiol*; 17: 66-72.
40. [Dreyer, J., Malan, A. P., & Dicks, L. M. T.](#) (2018). Bacteria of the Genus *Xenorhabdus*, a Novel Source of Bioactive Compounds. *Frontiers in Microbiology*, 9.
41. [Drider D, Rebuffat S.](#) 2011. Prokaryotic Antimicrobial Peptides: From Genes to Applications. Berlin/Heidelberg, Germany: Springer Science & Business Media.
42. [Drulis-Kawa, Z., Majkowska-Skrobek, G., Maciejewska, B., Delattre, A.-S., & Lavigne, R.](#) (2012). Learning from Bacteriophages - Advantages and Limitations of Phage and Phage-Encoded Protein Applications. *Current Protein and Peptide Science*, 13(8), 699-722.
43. [Du, X.; Xu, X.; Yao, J.; Deng, K.; Chen, S.; Shen, Z.; Yang, L.; Feng, G,](#) 2019. Predictors of mortality in patients infected with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Infect. Control*, 47, 1140-1145.
44. [Dwidar, M., Monnappa, A. K. and Mitchell, R. J.](#) (2012) "The dual probiotic and antibiotic nature of *Bdellovibrio bacteriovorus*," *BMB Reports*. Korean Society for Biochemistry and Molecular Biology - BMB Reports.45. 71-78
45. [Escobar-Muciño E, Arenas-Hernández MMP, Luna-Guevara ML.](#) 2022. Mechanisms of Inhibition of Quorum Sensing as an Alternative for the Control of *E. coli* and *Salmonella*. *Microorganisms*.; 10(5):884.
46. [Falagas ME, Grammatikos AP, Michalopoulos A.](#) 2008. Potential of old-generation antibiotics to address current need for new antibiotics. *Expert Rev Anti Infect Ther*;6:593-600.
47. [Féris G, M. I. Petrova, G. Andrei et al.,](#) , 2014 "Dual anti-HSV and anti-HIV activity of the lantibiotic labyrinthopeptin A1," *BMC Infectious Diseases*, vol. 14, article P79, Supplement 2.

48. Fischetti, V.A. (2005) Bacteriophage lytic enzymes: novel anti-infectives. *Trends Microbiol* 13, 491- 496.
49. Florin, T., Maracci, C., Graf, M., Karki, P., Klepacki, D., Berninghausen, O., et al. (2017). An antimicrobial peptide that inhibits translation by trapping release factors on the ribosome. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 24, 752-757.
50. Fujiwara, S., Hashiba, H., Hirota, T., & Forstner, J. F. (2001). Inhibition of the binding of enterotoxigenic *Escherichia coli* Pb176 to human intestinal epithelial cell line HCT-8 by an extracellular protein fraction containing BIF of *Bifidobacterium longum* SBT2928: suggestive evidence of blocking of the binding receptor gangliotetraosylceramide on the cell surface. *International Journal of Food Microbiology*, 67(1-2), 97-106.
51. Garcia, D.L. and Dillard, J.P. (2006) AmiC functions as an N-acetylmuramyl-l-alanine amidase necessary for cell separation and can promote autolysis in *Neisseria gonorrhoeae*. *J Bacteriol* 188, 7211- 7221.
52. Ghosh, C., Sarkar, P., Issa, R., & Haldar, J. (2019). Alternatives to Conventional Antibiotics in the Era of Antimicrobial Resistance. *Trends in Microbiology*.
53. Gillor, Osnat & Ghazaryan, Lusine. (2007). Recent Advances in Bacteriocin Application as Antimicrobials. Recent patents on anti-infective drug discovery. 2. 115-22.
54. Golkar Z, Bagazra O, Pace DG. Bacteriophage therapy: a potential solution for the antibiotic resistance crisis. *J Infect Dev Ctries* 2014;13:8(2):129-136.
55. Gordillo Altamirano Fernando L., Xenia Kostoulias, Dinesh Subedi, Denis Korneev, Anton Y. Peleg,* and Jeremy J. Barr. 2022. Phage-antibiotic combination is a superior treatment against *Acinetobacter baumannii* in a preclinical study. *eBioMedicine*;80: 104045.
56. Gordts S, G. Férir, C. Sandra, R. Süßmuth, and M. Brönstrup, 2015, "Labyrinthopeptins, a novel class of lantibiotics, exhibit broad and potent anti-dengue virus activity," in International Scientific Conference on Probiotics and Prebiotics, Budapest, Hungary.
57. Hagens, S., & Blasi, U. (2003). Genetically modified filamentous phage as bactericidal agents: a pilot study. *Letters in Applied Microbiology*, 37(4), 318-323.
58. Hagens, S., De Wouters, T., Vollenweider, P., and Loessner, M. J. (2011). Reporter bacteriophage A511::celB transduces a hyperthermostable glycosidase from *Pyrococcus furiosus* for rapid and simple detection of viable *Listeria* cells. *Bacteriophage* 1, 143-151.
59. Hall, C. W., & Mah, T.-F. (2017). Molecular mechanisms of biofilm-based antibiotic resistance and tolerance in pathogenic bacteria. *FEMS Microbiology Reviews*, 41(3), 276-301.
60. Hanchi H, Hammami R, Gingras H et al. 2017. Inhibition of MRSA and of *Clostridium difficile* by durancin 61A: synergy with bacteriocins and antibiotics. *Future Microbiol*;12:205-12.
61. Hasper HE, Kramer NE, Smith JL et al. 2006. An alternative bactericidal mechanism of action for lantibiotic peptides that target lipid II. *Science*;313:1636-7.
62. Hassan, M., Kjos, M., Nes, I. F., Diep, D. B., & Lotfipour, F. (2012). Natural antimicrobial peptides from bacteria: characteristics and potential applications to fight against antibiotic resistance. *Journal of Applied Microbiology*, 113(4), 723-736.

63. Héchard, Y., & Sahl, H.-G. (2002). Mode of action of modified and unmodified bacteriocins from Gram-positive bacteria. *Biochimie*, 84(5-6), 545-557.
64. Heilmann, C., Hartleib, J., Hussain, M.S. and Peters, G. (2005) The multifunctional *Staphylococcus aureus* autolysin Aaa mediates adherence to immobilized fibrinogen and fibronectin. *Infect Immun* 73, 4793- 4802.
65. Hetz, M. R. Bono, L. F. Barros, and R. Lagos, 2002, "Microcin E492, a channel-forming bacteriocin from *Klebsiella pneumoniae*, induces apoptosis in some human cell lines," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 99, no. 5, pp. 2696-2701.
66. Huan, Y., Kong, Q., Mou, H., & Yi, H. (2020). *Antimicrobial Peptides: Classification, Design, Application and Research Progress in Multiple Fields. Frontiers in Microbiology*, 11.
67. Imai, M., Iwatsuki-Horimoto, K., Hatta, M., Loeber, S., Halfmann, P. J., Nakajima, N., ... Kawaoka, Y. (2020). Syrian hamsters as a small animal model for SARS-CoV-2 infection and countermeasure development. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 202009799.
68. Jabes D, Brunati C, Candiani G ´ et al. 2011. Efficacy of the new lantibiotic NAI-107 in experimental infections induced by multidrug-resistant Gram-positive pathogens. *Antimicrob Agents Chemother*;55:1671-6.
69. Jault, P., Leclerc, T., Jennes, S., Pirnay, J. P., Que, Y.-A., Resch, G., ... Gabard, J. (2018). Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by *Pseudomonas aeruginosa* (PhagoBurn): a randomised, controlled, double-blind phase 1/2 trial. *The Lancet Infectious Diseases*.
70. Jun JW, Shin TH, Kim JH, Shin SP, Han JE, Heo GJ, De Zoysa M, Shin GW, Chai JY, Park SC. 2014. Bacteriophage therapy of a *Vibrio parahaemolyticus* infection caused by a multiple-antibiotic-resistant O3: K6 pandemic clinical strain. *J Infect Dis*; 210: 72-78
71. Jung, Y., Kong, B., Moon, S., Yu, S.-H., Chung, J., Ban, C., ... Kweon, D.-H. (2019). Envelope-deforming antiviral peptide derived from influenza virus M2 protein. *Biochemical and Biophysical Research Communications*.
72. Kadouri, D. E., To, K., Shanks, R. M. Q., & Doi, Y. (2013). *Predatory Bacteria: A Potential Ally against Multidrug-Resistant Gram-Negative Pathogens. PLoS ONE*, 8(5), e63397.
73. Kanmani P, Satish Kumar R, Yuvaraj N et al.. Probiotics and its functionally valuable products - a review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2013;53:641-58.
74. Kim, C., Kim, J., Park, H.-Y., Park, H.-J., Lee, J. H., Kim, C. K., & Yoon, J. (2008). Furanone derivatives as quorum-sensing antagonists of *Pseudomonas aeruginosa*. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 80(1), 37-47.
75. Kouwen TR, Trip EN, Denham EL et al. 2009. The large mechanosensitive channel MscL determines bacterial susceptibility to the bacteriocin sublancin 168. *Antimicrob Agents Chemother*;53:4702-11.
76. Kutateladze, M., & Adamia, R. (2008). Phage therapy experience at the Eliava Institute. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 38(8), 426-430.
77. Lambert, C., & Sockett, R. E. (2013). Nucleases in *Bdellovibrio bacteriovorus* contribute towards efficient self-biofilm formation and eradication of preformed prey biofilms. *FEMS Microbiology Letters*, 340(2), 109-116.

78. Lanois-Nouri Anne, Lucile Pantel, Jun Fu, Jessica Houard, Jean-Claude Ogier, et al. , 2022. The Odilorhabdin Antibiotic Biosynthetic Cluster and Acetyltransferase Self-Resistance Locus Are Niche and Species Specific. *mBio*, American Society for Microbiology, 13 (1), pp.e02826-21.
79. LaVergne, S., Hamilton, T., Biswas, B., Kumaraswamy, M., Schooley, R. T., & Wooten, D. (2018). Phage Therapy for a Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Craniectomy Site Infection. *Open Forum Infectious Diseases*, 5(4).
80. Le Lay C, Dridi L, Bergeron MG et al. 2016. Nisin is an effective inhibitor of *Clostridium difficile* vegetative cells and spore germination. *J Med Microbiol*;65:169-75
81. Le, C.-F., Fang, C.-M., and Sekaran, S. D. (2017). Intracellular targeting mechanisms by antimicrobial peptides. *Antimicrob. Agents Chemother.* 61:e02340-16.
82. Lee, H., & Yang, S. (2021). Dimerization of cell-penetrating buforin II enhances antimicrobial properties. *Journal of Analytical Science and Technology*, 12(1).
83. Leshem, A., Segal, E., & Elinav, E. (2020). The Gut Microbiome and Individual-Specific Responses to Diet. *mSystems*, 5(5).
84. Ley, R. E., Turnbaugh, P. J., Klein, S., & Gordon, J. I. (2006). Human gut microbes associated with obesity. *Nature*, 444(7122), 1022-1023.
85. Li, C., Zhu, C., Ren, B., Yin, X., Shim, S. H., Gao, Y., et al. (2019). Two optimized antimicrobial peptides with therapeutic potential for clinical antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus*. *Eur. J. Med. Chem.* 183:111686.
86. Li, Y.-H., & Tian, X. (2012). Quorum Sensing and Bacterial Social Interactions in Biofilms. *Sensors*, 12(3), 2519-2538.
87. Lin, D. M., Koskella, B., & Lin, H. C. (2017). Phage therapy: An alternative to antibiotics in the age of multi-drug resistance. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*, 8(3), 162.
88. Liu Yanfen, Xinfeng Chen, Dao Wang,‡ Hong Li, Jianmin Huang, Zhen Zhang, Yingjin Qiao, Hongling Zhang, Ying Zeng, Chao Tang, Shuangning Yang, Xiaochun Wan, Youhai H. Chen, and Yi Zhang. (2018). Hemofiltration Successfully Eliminates Severe Cytokine Release Syndrome Following CD19 CAR-T-Cell Therapy. *J Immunother* Volume 41, Number 9
89. Llanos-Chea, A., Citorik, R. J., Nickerson, K. P., Ingano, L., Serena, G., Senger, S., ... Faherty, C. S. (2018). Bacteriophage Therapy Testing against *Shigella flexneri* in a Novel Human Intestinal Organoid-Derived Infection Model. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 1.
90. Lohner, K., & Prossnigg, F. (2009). Biological activity and structural aspects of PGLa interaction with membrane mimetic systems. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, 1788(8), 1656-1666.
91. M. Nuesch-Inderbinen, R. Stephan. (2016) Fresh fruit and vegetables as vehicles of bacterial foodborne disease: A review and analysis of outbreaks registered by proMED-mail associated with fresh produce. *Journal of Food Safety and Food Quality Archiv Fur Lebensmittelhygiene*, 67 , pp. 32-39.
92. Macwana, S., Muriana, P.M., 2012. Spontaneous bacteriocin resistance in *Listeria monocytogenes* as a susceptibility screen for identifying different mechanisms of resistance and modes of action by bacteriocins of lactic acid bacteria. *Journal of Microbiological Methods* 88, 7-13.

93. [Madanchi, H., Sardari, S., Shajiee, H., Taherian, S., Ashkar, M., Johari, B., ... Sharafi, S.](#) (2020). Design of new truncated derivatives based on direct and reverse mirror repeats of first six residues of Caerin 4 antimicrobial peptide and evaluation of their activity and cytotoxicity. *Chemical Biology & Drug Design*.
94. [Manichanh, C.](#) (2006). Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut*, 55(2), 205-211.
95. [Marco, M. L., Pavan, S., & Kleerebezem, M.](#) (2006). Towards understanding molecular modes of probiotic action. *Current Opinion in Biotechnology*, 17(2), 204-210.
96. [Mardirossian, M., Grzela, R., Giglione, C., Meinel, T., Gennaro, R., Mergaert, P., & Scocchi, M.](#) (2014). The Host Antimicrobial Peptide Bac71-35 Binds to Bacterial Ribosomal Proteins and Inhibits Protein Synthesis. *Chemistry & Biology*, 21(12), 1639-1647.
97. [Martínez, B., Rodríguez, A., Suárez, E.,](#) 2016. Antimicrobial Peptides Produced by Bacteria: The Bacteriocins, in: Villa, T.G., Vinas, M. (Eds.), *New Weapons to Control Bacterial Growth*. Springer International Publishing, Cham, pp. 15-38.
98. [Martinez, J. L.](#) (2008). Antibiotics and Antibiotic Resistance Genes in Natural Environments. *Science*, 321(5887), 365-367.
99. [Masschalck, B. and Michiels, C.W.](#) (2003) Antimicrobial properties of lysozyme in relation to foodborne vegetative bacteria. *Crit Rev Microbiol* 29, 191- 214.
100. [Maszewska, M., Florowska, A., Dłużewska, E., Wroniak, M., Marciniak-Lukasiak, K., & Żbikowska, A.](#) (2018). Oxidative Stability of Selected Edible Oils. *Molecules*, 23(7), 1746
101. [McCrea, M., Broshek, D. K., & Barth, J. T.](#) (2014). Sports concussion assessment and management: Future research directions. *Brain Injury*, 29(2), 276-282.
102. [Merril CR, Scholl D, Adhya SL.](#) 2003. The prospect for bacteriophage therapy in Western medicine. *Nat Rev Drug Discov* 2: 489-497.
103. [Michael CA, Dominey-Howes D, Labbate M.](#) The antibiotic resistance crisis: causes, consequences, and management. *Front Public Health* 2014;2:145.
104. [Michel-Briand, Y., Baysse, C.,](#) 2002. The pyocins of *Pseudomonas aeruginosa*. *Biochimie* 84, 499-510.
105. [Moellering, R. C.](#) (2011). Discovering new antimicrobial agents. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 37(1), 2-9.
106. [Mokoena, M.P.,](#) 2017. Lactic Acid Bacteria and Their Bacteriocins: Classification, Biosynthesis and Applications against Uropathogens: A Mini-Review. *Molecules* 22, 1255.
107. [Motlagh, A. M., Bhattacharjee, A. S., & Goel, R.](#) (2016). Biofilm control with natural and genetically-modified phages. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 32(4).
108. [Murray, C.J.; Ikuta, K.S.; Sharara, F.; Swetschinski, L.; Aguilar, G.R.; Gray, A.; Han, C.; Bisignano, C.; Rao, P.; Wool, E.; et al.](#)2019. Global burden of bacterial Antimicrobial resistance: A systematic analysis. *Lancet* 2022.
109. [Muzammil S, Hayat S, Fakhar-E-Alam M, Aslam B, Siddique MH, Nisar MA, Saqalein M, Atif M, Sarwar A, Khurshid A, Amin N, Wang Z.](#) 2018. Nanoantibiotics: Future nanotechnologies to combat antibiotic resistance. *Front Biosci (Elite Ed)*. Mar 1;10(2):352-374.
110. [Naito T, Kaneoke Y, Osaka N, Kakigi R.](#) 2000. Asymmetry of the human visual field in magnetic response to apparent motion. *Brain Res*;865: 221-6

111. [Nale JY, Spencer J, Hargreaves KR, Buckley AM, Trzepiński P, Douce GR, Clokie MR.](#) 2016. Bacteriophage Combinations Significantly Reduce *Clostridium difficile* Growth In Vitro and Proliferation In Vivo. *Antimicrob Agents Chemother*; 60: 968-981.
112. [Nale, J. Y., Vinner, G. K., Lopez, V. C., Thanki, A. M., Phothaworn, P., Thiennimitr, P., et al.](#) (2021). An optimized bacteriophage cocktail can effectively control *Salmonella* in vitro and in *Galleria mellonella*. *Front. Microbiol.* 11:609955.
113. [Nelson RE, Hyun D, Jezek A, Samore MH.](#) 2022 Mortality, Length of Stay, and Healthcare Costs Associated With Multidrug-Resistant Bacterial Infections Among Elderly Hospitalized Patients in the United States. *Clin Infect Dis.* Mar 23;74(6):1070-1080.
114. [Ng, M., Fleming, T., Robinson, M., Thomson, B., Graetz, N., Margono, C., ... Abera, S. F.](#) (2014). *Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013.* *The Lancet*, 384(9945), 766-781
115. [Nilsen, T., Nes, I.F., Holo, H.,](#) 2003. Enterolysin A, a Cell Wall-Degrading Bacteriocin from *Enterococcus faecalis* LMG 2333. *Appl Environ Microbiol* 69, 2975-2984.
116. [Nishie Mami, Jun-Ichi Nagao, Kenji Sonomoto.,](#) 2012. Antibacterial peptides "bacteriocins": an overview of their diverse characteristics and applications. *Biocontrol Science*, Vol 17, No. 1,1-16.
117. [Niyonsaba, F. and Ogawa, H.](#) (2005) Protective roles of the skin against infection: implication of naturally occurring human antimicrobial agents β -defensins, cathelicidin LL-37 and lysozyme. *J Dermatol Sci* 40, 157- 168.
118. [Oman TJ, van der Donk WA.](#) 2009 Insights into the mode of action of the two-peptide lantibiotic haloduracin. *ACS Chem Biol*;4:865-74.
119. [Omaidien, S., Drijfhout, J. W., Vaz, F. M., Wenzel, M., Hamoen, L. W., Zaat, S. A. J., & Brul, S.](#) (2018). *Bactericidal activity of amphipathic cationic antimicrobial peptides involves altering the membrane fluidity when interacting with the phospholipid bilayer.* *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes.*
120. [Oxidative medicine and cellular longevity,](#) (2021). Bacteriocins: Potential for Human Health.
121. [Parisien, A., Allain, B., Zhang, J., Mandeville, R., & Lan, C. Q.](#) (2007). *Novel alternatives to antibiotics: bacteriophages, bacterial cell wall hydrolases, and antimicrobial peptides.* *Journal of Applied Microbiology*, 0(0), 070802123828004
122. [Parisien, A., Allain, B., Zhang, J., Mandeville, R., and Lan, C. Q.](#) (2008). Novel alternatives to antibiotics: bacteriophages, bacterial cell wall hydrolases, and antimicrobial peptides. *J. Appl. Microbiol.* 104, 1-13.
123. [Park, J.-E. and Gallagher, T.](#) (2017) Lipidation increases antiviral activities of coronavirus fusion-inhibiting peptides. *Virology* 511: 9-18.
124. [Paul D Cotter, R Paul Ross, Colin Hill.,](#) 2013. Bacteriocins - a viable alternative to antibiotics?. *Nature Reviews Microbiology*, 11(2), 95-105.
125. [Piper, C., Draper, L. A., Cotter, P. D., Ross, R. P. & Hill, C.](#) (2009) A comparison of the activities of lactacin 3147 and nisin against drug-resistant *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus* species. *J. Antimicrob. Chemother.* 64, 546-551.

126. Plaza-Diaz, J., Ruiz-Ojeda, F. J., Gil-Campos, M., & Gil, A. (2019). Mechanisms of Action of Probiotics. *Advances in Nutrition*, 10(suppl_1), S49-S66.
127. Prince, A. Tiwari, P. Ror et al., , 2019."Attenuation of neuroblastoma cell growth by nisin is mediated by modulation of phase behavior and enhanced cell membrane fluidity," *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 21, no. 4, pp. 1980-1987
128. Rajauri, M., Berry, J., Kongari, R., Cahill, J., & Young, R. (2015). Membrane fusion during phage lysis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(17), 5497-5502.
129. Rea K, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome: A key regulator of stress and neuroinflammation. *Neurobiol Stress* 2016; 4: 23-33.
130. Rea, M.C., Ross, R.P., Cotter, P.D., Hill, C., 2011. Classification of Bacteriocins from Gram-Positive Bacteria, in: Drider, D., Rebuffat, S. (Eds.), *Prokaryotic Antimicrobial Peptides*. Springer New York, New York, NY, pp. 29-53.
131. Reddy, K. V. R., Yedery, R. D., & Aranha, C. (2004). Antimicrobial peptides: premises and promises. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 24(6), 536-547.
132. Regeimbal, J. M., Jacobs, A. C., Corey, B. W., Henry, M. S., Thompson, M. G., Pavlicek, R. L., ... Hall, E. R. (2016). Personalized Therapeutic Cocktail of Wild Environmental Phages Rescues Mice from *Acinetobacter baumannii* Wound Infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 60(10), 5806-5816.
133. Rhaïem, R. B., & Houïmel, M. (2016). Targeting *Leishmania major* parasite with peptides derived from a combinatorial phage display library. *Acta Tropica*, 159, 11-19.
134. Rivas, L., & Rojas, V. (2019). Cyanobacterial peptides as a tour de force in the chemical space of antiparasitic agents. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 664, 24-39.
135. Rossiter, S. E., Fletcher, M. H., & Wuest, W. M. (2017). Natural Products as Platforms To Overcome Antibiotic Resistance. *Chemical Reviews*, 117(19), 12415-12474.
136. Ruppé, É., Woerther, P.-L., & Barbier, F. (2015). Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli. *Annals of Intensive Care*, 5(1).
137. Sarker, S. A., Sultana, S., Reuteler, G., Moine, D., Descombes, P., Charton, F., ... Brüßow, H. (2016). Oral Phage Therapy of Acute Bacterial Diarrhea With Two Coliphage Preparations: A Randomized Trial in Children From Bangladesh. *EBioMedicine*, 4, 124-137.
138. Savadogo Aly*, Ouattara cheik a.t, Bassole imael h. n, Traore s. alfred., 2006. bacteriocins and lactic acid bacteria - a minireview. *african journal of biotechnology* vol. 5 (9), pp. 678-683.
139. Schofield, D.A., Sharp, N.J., Vandamm, J., Molineux, I.J., Spreng, K.A., Rajanna, C., Westwater, C. and Stewart, G.C. (2013) *Bacillus anthracis* diagnostic detection and rapid antibiotic susceptibility determination using "bioluminescent" reporter phage. *J Microbiol Methods* 95, 156-161
140. Serwecińska, L. (2020). Antimicrobials and Antibiotic-Resistant Bacteria: A Risk to the Environment and to Public Health. *Water*, 12(12), 3313.
141. Sheth, R. U., Cabral, V., Chen, S. P., & Wang, H. H. (2016). Manipulating Bacterial Communities by *in situ* Microbiome Engineering. *Trends in Genetics*, 32(4), 189-200.
142. Shu, G., Chen, Y., Liu, T., Ren, S., and Kong, Y. (2019). Antimicrobial peptide cathelicidin-BF inhibits platelet aggregation by blocking protease-activated receptor 4. *Intern. J. Pept. Res. Therap.* 25, 349-358.

143. [Shwaiki, L. N., Sahin, A. W., & Arendt, E. K. \(2020\).](#) Study on the Inhibitory Activity of a Synthetic Defensin Derived from Barley Endosperm against Common Food Spoilage Yeast. *Molecules*, 26(1), 165.
144. [Singh, N., Abraham, J., 2014.](#) Ribosomally synthesized peptides from natural sources. *J Antibiot* 67, 277-289.
145. [Sockett, R. E., & Lambert, C. \(2004\).](#) *Bdellovibrio* as therapeutic agents: a predatory renaissance? *Nature Reviews Microbiology*, 2(8), 669-675.
146. [Soltani, S., Hammami, R., Cotter, P.D., Rebuffat, S., Said, L.B., Gaudreau, H., Bédard, F., Biron, E., Drider, D., Fliss, I., 2021.](#) Bacteriocins as a new generation of antimicrobials: toxicity aspects and regulations. *FEMS Microbiology Reviews* 45, fuaa039.
147. [Sønderholm, M., Bjarnsholt, T., Alhede, M., Kolpen, M., Jensen, P., Kühl, M., & Kragh, K. \(2017\).](#) The Consequences of Being in an Infectious Biofilm: Microenvironmental Conditions Governing Antibiotic Tolerance. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(12), 2688.
148. [Stone, R. \(2002\).](#) BACTERIOPHAGE THERAPY: Stalin's Forgotten Cure. *Science*, 298(5594), 728-731.
149. [Sun, Z., Wang, X., Zhang, X., Wu, H., Zou, Y., Li, P., Sun, C., Xu, W., Liu, F., Wang, D., 2018.](#) Class III bacteriocin Helveticin-M causes sublethal damage on target cells through impairment of cell wall and membrane. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology* 45, 213-227.
150. [Tang, S.-S., Prodhan, Z. H., Biswas, S. K., Le, C.-F., & Sekaran, S. D. \(2018\).](#) Antimicrobial peptides from different plant sources: Isolation, characterisation, and purification. *Phytochemistry*, 154, 94-105.
151. [Tobias, N. J., Wolff, H., Djahanschiri, B., Grundmann, F., Kronenwerth, M., Shi, Y.-M., ... Bode, H. B. \(2017\).](#) Natural product diversity associated with the nematode symbionts *Photorhabdus* and *Xenorhabdus*. *Nature Microbiology*, 2(12), 1676-1685.
152. [Todorov SD. 2009.](#) Bacteriocins from *Lactobacillus plantarum* production, genetic organization and mode of action: produc,ao, ~ organizac,ao gen ~ etica e modo de ac ´ ,ao. ~ *Braz J Microbiol*;40:209-21.
153. [Torres, N.I., Noll, K.S., Xu, S., Li, J., Huang, Q., Sinko, P.J., Wachsman, M.B., Chikindas, M.L., 2013.](#) Safety, Formulation and In Vitro Antiviral Activity of the Antimicrobial Peptide Subtilisin Against Herpes Simplex Virus Type 1. *Probiotics & Antimicro. Prot.* 5, 26-35.
154. [Ugorcakova, J. and Bukovska, G. \(2003\)](#) Lysins and holins: tools of phage-induced lysis. *Biologia - Sect Cell Mol Biol* 58, 327- 334.
155. [V. M. Quintana, N. I. Torres, M. B. Wachsman, P. J. Sinko, V. Castilla, and M. Chikindas, , 2014](#)"Antiherpes simplex virus type 2 activity of the antimicrobial peptide subtilisin," *Journal of Applied Microbiology*, vol. 117, no. 5, pp. 1253-1259.
156. [Van Essche, M., Quirynen, M., Sliepen, I., Loozen, G., Boon, N., Van Eldere, J., & Teughels, W. \(2010\).](#) Killing of anaerobic pathogens by predatory bacteria. *Molecular Oral Microbiology*, 26(1), 52-61.
157. [Vazquez-Munoz, R., & Lopez-Ribot, J. L. \(2020\).](#) Nanotechnology as an Alternative to Reduce the Spread of COVID-19. *Challenges*, 11(2), 15.

158. Vilcinskis, A. (2013). Evolutionary plasticity of insect immunity. *Journal of Insect Physiology*, 59(2), 123-129.
159. Viswanathan VK. Off-label abuse of antibiotics by bacteria. *Gut Microbes* 2014;5(1):3-4.
160. Wang Chunxin *, Peiquan Cai , Dong Chang and Zuhuang Mi (2006). A *Pseudomonas aeruginosa* isolate producing the GES-5 extended-spectrum β -lactamase. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 57(6), 1261-1262.
161. Wang, G. (2014). Human Antimicrobial Peptides and Proteins. *Pharmaceuticals*, 7(5), 545-594.
162. Watanabe R, Matsumoto T, Sano G, Ishii Y, Tateda K, Sumiyama Y, Uchiyama J, Sakurai S, Matsuzaki S, Imai S, Yamaguchi K. 2007. Efficacy of bacteriophage therapy against gut-derived sepsis caused by *Pseudomonas aeruginosa* in mice. *Antimicrob Agents Chemother*; 51: 446-452.
163. Weinbauer, M. G. (2004). Ecology of prokaryotic viruses. *FEMS Microbiology Reviews*, 28(2), 127-181.
164. Wenski, S. L., Cimen, H., Berghaus, N., Fuchs, S. W., Hazir, S., and Bode, H. B. (2020). Fabclavine diversity in *Xenorhabdus* bacteria. *Beilstein J. Org. Chem.* 16, 956.
165. Wills QF, Kerrigan C, Soothill JS. 2005. Experimental bacteriophage protection against *Staphylococcus aureus* abscesses in a rabbit model. *Antimicrob Agents Chemother*; 49: 1220-1221
166. Wu C, Biswas S, Garcia De Gonzalo CV et al. 2018. Investigations into the mechanism of action of sublancin. *ACS Infect Dis*;5:454-9.
167. Yang, S.-C., Lin, C.-H., Sung, C.T., Fang, J.-Y., 2014. Antibacterial activities of bacteriocins: application in foods and pharmaceuticals. *Front. Microbiol.* 5.
168. Yang, Y., Lv, X., Shi, W., Zhou, X., Li, J., & Zhang, L. (2016). Synergistic Inhibition of Enamel Demineralization by Peptide 8DSS and Fluoride. *Caries Research*, 50(1), 32-39.
169. Yeaman, M. R. (2003). Mechanisms of Antimicrobial Peptide Action and Resistance. *Pharmacological Reviews*, 55(1), 27-55.
170. Yoon, J. H., Minzenberg, M. J., Ursu, S., Walters, R., Wendelken, C., Ragland, J. D., & Carter, C. S. (2008). Association of Dorsolateral Prefrontal Cortex Dysfunction With Disrupted Coordinated Brain Activity in Schizophrenia: Relationship With Impaired Cognition, Behavioral Disorganization, and Global Function. *American Journal of Psychiatry*, 165(8), 1006-1014.
171. Yu H, Li N, Zeng X et al. 2019. A comprehensive antimicrobial activity evaluation of the recombinant microcin J25 against the foodborne pathogens *Salmonella* and *E. coli* O157:H7 by using a matrix of conditions. *Front Microbiol*;10:1954.
172. Zhang, G., & Sunkara, L. (2014). Avian Antimicrobial Host Defense Peptides: From Biology to Therapeutic Applications. *Pharmaceuticals*, 7(3), 220-247.
173. Zoetendal, E. G., Collier, C. T., Koike, S., Mackie, R. I., & Gaskins, H. R. (2004). Molecular Ecological Analysis of the Gastrointestinal Microbiota: A Review. *The Journal of Nutrition*, 134(2), 465-472.

Abstract

The discovery of antibiotics is considered one of the most crucial breakthroughs in medicine science in the 20th century. From the very beginning, this type of drug was used as a 'miraculous cure' for every type of infection. In addition to their therapeutic uses, antibiotics were also used for disease prevention. But with the antibiotic resistance, and, in a broader perspective, antimicrobial resistance (AMR), continues to evolve and spread beyond all boundaries. As a result, infectious diseases have become more challenging or even impossible to treat, leading to an increase in morbidity and mortality. This phenomenon requires searching for new strategies to deal with hard-to-treat infections. Clinicians, researchers should jointly come up to develop new strategies to prevent superfluous exposure of pathogens to antibiotics in non-clinical settings. This review highlights the present scenario of increasing antimicrobial-resistance in pathogenic bacteria and the clinical importance of unconventional or non-antibiotic therapies to thwart the infectious pathogenic microorganisms.

Keywords : antibiotics, resistance, infection, antimicrobial. Pathogens.

Résumé

La découverte des antibiotiques est considérée comme l'une des plus grandes découvertes de la science médicale au XXe siècle. Au début, ce type de médicament a été utilisé comme un "remède miraculeux" pour chaque type d'infection. En plus de leurs utilisations thérapeutiques, les antibiotiques ont également été utilisés pour la prévention des maladies. Mais l'émergence de la résistance aux antibiotiques, et, dans une perspective plus large, la résistance aux antimicrobiens (RAM), continue de s'étendre et de se propager dans le monde. En conséquence, les maladies infectieuses sont devenues plus difficiles, voire impossibles à traiter, entraînant une augmentation de la morbidité et de la mortalité. Ce phénomène nécessite la recherche de nouvelles stratégies pour faire face aux infections difficiles à traiter. Les cliniciens et les chercheurs devraient élaborer ensemble des stratégies pour prévenir l'exposition superflue d'agents pathogènes aux antibiotiques dans des contextes non cliniques. Cette revue met en évidence le problème d'augmentation de la résistance aux antimicrobiens chez les bactéries pathogènes et l'importance des nouvelles thérapies non conventionnelles ou non antibiotiques pour contrôler les micro-organismes pathogènes.

Mots clés : antibiotiques, infections, antimicrobiens, résistance, pathogènes.

الملخص

يعتبر اكتشاف المضادات الحيوية احد اهم الانجازات في علم الطب في القرن العشرين . في البداية كانت استخداماتها تشمل جميع انواع الامراض المعدية بالاضافة الى استعمالها كوسيلة وقاية . و لكن مع كثرة الاستعمالات اصبحت البكتيريا مقاومة لهذه المضادات الحيوية و اصبح علاج الامراض المعدية يشكل صعوبة كبيرة مما ادى الى زيادة الاصابات و عدد الوفيات. لذلك اصبح من الضروري ان يلجأ الباحثون و الأطباء الى استخدام استراتيجيات غير المضادات من اجل احتواء البكتيريا المقاومة، لعلاج الامراض المعدية والوقاية من البكتيريا المسببة للامراض.

الكلمات المفتاحية : المضادات الحيوية, المقاومة, الامراض المعدية, بكتيريا