

République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة أبو بكر بلقايد- تلمسان
Université ABOUBEKR BELKAID – TLEMCEN
كلية علوم الطبيعة والحياة، وعلوم الأرض والكون
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, et des Sciences de la Terre et de l'Univers
Département Biologie



MÉMOIRE

Présenté par

Melle Mohammedi Yousra

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Biochimie

Thème

Traitement des biofilms microbiens en milieu clinique

Soutenu le 15 Juillet 2021, devant le jury composé de :

Président	Boucherit-Otmani Zahia	Professeur	Université de Tlemcen
Encadrant	Baba Ahmed -Kazi Tani Zahira Zakia	MCA	Université de Tlemcen
Examineur	Seghir Abdelfettah	MCA	Université de Tlemcen

Année universitaire 2020/2021

Dédicaces

Sous les auspices d'Allah le tout puissant j'ai pu achever ce modeste travail que je dédie à :

Mes parents

Aucun mot ne saurait exprimer ma profonde gratitude et ma sincère reconnaissance envers les deux personnes les plus chères à mon cœur !

Si mes expressions pourraient avoir quelque pouvoir, j'en serais profondément heureuse. Je vous dois ce que je suis. Vos prières et vos sacrifices m'ont comblé tout au long de mon existence.

Puisse Dieu tout puissant vous procurer santé, bonheur et prospérité.

Mon frère Akram et ma chère sœur Affaf et son mari

Toutes mes expressions de respect et de reconnaissance pour le soutien qu'ils n'ont cessé de me porter.

A mon grand père

Vos prières et vos bénédictions m'ont été un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous.

Ma chère amie Selma

Tu as été pour moi plus qu'une amie! Je ne saurais trouver une expression témoignant de ma reconnaissance et des sentiments de fraternité que je te porte.

Mes amies

Wassila, Rania, Ines, Ghada, Hamida *pour tous les moments qu'on a passé ensemble, à tous nos souvenirs ! Je vous souhaite à toute une longue vie pleine de bonheur et de prospérité.*

A toute la promotion du Master Biochimie 2020-2021

Remerciements

Ce travail a été réalisé au niveau du « Laboratoire Antibiotiques, Antifongiques : Physico-chimie, Synthèse et Activités Biologiques » de l'université Aboubekr Belkaïd de Tlemcen.

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements et ma profonde gratitude à Madame Baba Ahmed - Kazi Tani Z.Z., Maître de conférences classe A, au département de Biologie de la faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la Terre et de l'Univers de l'Université Aboubekr Belkaïd Tlemcen, pour son encadrement, ses encouragements, ses conseils, ses suggestions sur la rédaction de ce mémoire ainsi que la confiance qu'elle m'a témoigné tout au long de ce travail.

Mes vifs remerciements s'adressent aussi à Madame Boucherit-Otmani Z., Professeur au département de Biologie de la faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, des Sciences de la Terre et de l'Univers de l'Université Aboubekr Belkaïd Tlemcen, qui a honoré ce travail en acceptant de présider le jury de ce mémoire. Qu'elle trouve ici l'assurance de mon profond respect. Je la remercie également pour ses encouragements et ses précieux conseils.

J'adresse aussi mes vifs remerciements à Monsieur Seghir A., Maître de conférences classe A, au département de Biologie de la faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, des Sciences de la Terre et de l'Univers de l'Université Aboubekr Belkaïd Tlemcen, pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Mes remerciements s'adressent également à la doctorante Halimi Amel, ainsi qu'aux techniciennes du laboratoire «Antibiotiques, Antifongiques : physico-chimie, synthèse et activité biologique» de l'université Aboubekr Belkaïd de Tlemcen pour leur précieuse aide.

ملخص :

الأغشية الحيوية عبارة عن مجتمعات من الكائنات الحية الدقيقة مرتبطة بالأسطح ومغلقة بمصفوفة خارج الخلية تحميها من الاعتداءات الخارجية. يمكن لهذه الكائنات الحية الدقيقة التعرف على بعضها البعض والتفاعل مع بعضها البعض ، داخل biofilm مختلط بطريقة تآزرية أو عدائية. يرتبط تكوين الأغشية الحيوية على الأجهزة الطبية المزروعة بالعدوى البشرية المتعددة. تشكل مقاومة هذه الأغشية الحيوية للعوامل المضادة للميكروبات مشكلة كبيرة في الصحة العامة ، الأمر الذي يتطلب استراتيجيات معالجة معقدة بمضادات الميكروبات لمكافحة هذه الأغشية الحيوية.

الكلمات المفتاحية: الأغشية الحيوية ، البكتيريا ، الخميرة ، العلاج ، المضادات الحيوية ، مضادات الفطريات ، البروبيوتيك.

Résumé :

Les biofilms sont des communautés de microorganismes associées aux surfaces et enrobées par une matrice extracellulaire qui les protège des agressions extérieures. Ces microorganismes peuvent se reconnaître et interagir les uns avec les autres, au sein d'un biofilm mixte d'une manière synergique ou antagoniste. La formation des biofilms sur les dispositifs médicaux implantés est associée à de multiples infections humaines. La résistance de ces biofilms aux agents antimicrobiens pose un grand problème en santé publique, ce qui nécessite des stratégies complexes de traitements antimicrobiens pour lutter contre ces biofilms.

Mots clés : Biofilms, bactérie, levure, traitement, antibiotiques, antifongiques, probiotiques.

Abstract:

Biofilms are communities of microorganisms associated with surfaces and embedded in an extracellular matrix that protects them from external aggression. These microorganisms can recognise and interact with each other within a mixed biofilm in a synergistic or antagonistic manner. Biofilm formation on implanted medical devices is associated with multiple human infections. The resistance of these biofilms to antimicrobial agents poses a major public health problem, requiring complex antimicrobial treatment strategies to control these biofilms.

Key words: Biofilms, bacteria, yeast, treatment, antibiotics, antifungals, probiotics

Revue de Synthèse

Les biofilms sont l'état préférentiel de croissance de la plupart des microorganismes **(Gulati et Nobile, 2016)**. Leur existence est connue depuis plusieurs siècles mais leur implication en pathologie humaine n'a été démontrée qu'à partir de la fin des années 1970 **(Lebeaux et coll., 2014)**.

Un biofilm est un ensemble de microorganismes, d'une même espèce (mono-espèce) ou de plusieurs espèces (mixte), qui sont attachées à une surface biotique ou abiotique pour s'y développer. Ce mode de vie, dit sessile, confère des avantages pour ses membres, tel la résistance aux médicaments antimicrobiens, aux désinfectants ainsi qu'au système immunitaire **[(Ramage et coll., 2012) ; (Goetz et coll., 2016)]**.

La résistance est due à une matrice exo-polymérique ou substances polymériques extracellulaires (EPS) produite par les microorganismes du biofilm **(Lebeaux et coll., 2014)**. Elle est composée principalement de polysaccharides, de protéines, de lipides et d'acides nucléiques (ARN et ADN extracellulaire) **(Renner, 2011)**. Elle représente près de 90% de la masse sèche du biofilm **(Kundukad et coll., 2016)**.

Chez les patients hospitalisés, les biofilms peuvent se former sur les muqueuses du corps humain ou encore à la surface voir à l'intérieur des dispositifs médicaux implantés dans l'organisme tel les cathéters, les sondes et les valves cardiaques **(Seghir et coll., 2017)**

Les dispositifs médicaux, conçus à base de polymères, sont très facilement colonisés par les microorganismes eucaryotes et procaryotes, avec la formation d'un biofilm épais (de l'ordre du micromètre) en l'espace de seulement 24 h, pour une croissance pouvant aller jusqu'à 0.5 cm par heure **(Guggenbichler et coll., 2011)**.

Les principaux agents pathogènes impliqués dans la formation de ces biofilms sont la levure *Candida albicans*, les bactéries à Gram négatif *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* et à Gram positif *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermidis* **(Ruppe et coll., 2015)**.

Ces microorganismes peuvent se reconnaître et interagir les uns avec les autres, au sein d'un biofilm mixte, d'une manière synergique ou antagoniste **(Molin et coll., 2004)**.

Parmi les combinaisons possibles, *Candida albicans* et *Pseudomonas aeruginosa* semblent avoir une affinité particulière l'un pour l'autre. En effet, plusieurs études cliniques ont suggéré la limitation de croissance de *Candida albicans* par *Pseudomonas aeruginosa* qui exploite à son profit les formes filamenteuses et exerce dessus un pouvoir fongicide. Symétriquement, un traitement antibiotique ciblant *Pseudomonas aeruginosa* a pour conséquence une prolifération de *Candida albicans* **(Ader et coll., 2008)**.

Staphylococcus aureus présente également une affinité élevée pour la forme hyphale de *Candida albicans*, alors que *Staphylococcus epidermidis* se fixe à la fois sur les deux formes (hyphes et levure) **(Harriott, 2010)**.

Les interactions entre ces microorganismes peuvent être la source d'une modulation de la résistance aux agents antimicrobiens comme par exemple le cas de *Staphylococcus aureus* qui devient plus résistant à la vancomycine et de *Candida albicans* au fluconazole **[(Adam et coll., 2002) ; (Harriott, 2010)]**.

Les biofilms peuvent présenter une résistance aux antibiotiques et aux antifongiques supérieures de trois fois ou plus à celle affichée par des cellules planctoniques de la même souche. La diminution de la sensibilité aux agents antimicrobiens n'est pas liée à un seul mécanisme de résistance, mais à une synergie de plusieurs mécanismes **(Ross, 2010)**.

Trois hypothèses peuvent être avancées. La première repose sur le fait que les composés de la matrice extracellulaire peuvent réduire la pénétration des agents antimicrobiens, soit en les ralentissant physiquement soit en réagissant chimiquement avec eux, empêchant ainsi leur diffusion et leur action en profondeur

La seconde est liée à l'environnement spécifique du biofilm dont les zones les plus profondes, riches en résidus acides et pauvres en oxygène et en nutriments, pourraient gêner l'action des agents antimicrobiens

Enfin, la dernière hypothèse s'appuie sur les modifications phénotypiques observées dans certains biofilms et dont les microorganismes constitutifs pourraient présenter des formes plus résistantes **(Mutschler, 2017)**.

Une autre source de difficultés dues aux biofilms dans le traitement des infections est la possibilité de coloniser de plus en plus de supports au cours de la phase de dispersion. En outre, les microorganismes détachés du biofilm peuvent posséder des caractéristiques acquises lors de leur présence au sein du biofilm comme la résistance aux agents antimicrobiens **(French, 2006)**.

De ce fait, les cliniciens sont contraints d'utiliser des doses plus fortes d'agents antimicrobiens que celles initialement évaluées sur des microorganismes planctoniques. Les associations d'agents antimicrobiens pouvant être plus efficaces contre les biofilms, que l'administration individuelle de molécules **(Pamp et coll., 2008)**.

En effet, de multiples données *in vitro* et *in vivo* démontrent que les schémas thérapeutiques intégrant la rifampicine, un antibiotique de la famille des rifamycines, sont plus actifs contre les bactéries au sein du biofilm, en association avec les antibiotiques de la famille des fluoroquinolones **(Zimmerli et coll., 1998)**.

Ces résultats ont été appuyés par des essais cliniques démontrant que le taux de succès du traitement d'une infection associée à une prothèse articulaire à *Staphylococcus aureus* était significativement supérieur en cas d'adjonction de la rifampicine **(Zimmerli et Mosern, 2012)**. Par extension, l'adjonction de la rifampicine a été recommandée pour le traitement des endocardites sur valve prothétique à *Staphylocoque*, bien qu'aucune étude spécifique n'ait été menée **(Habib et coll., 2015)**.

La bonne diffusion de l'antibiotique lipopeptidique, daptomycine, au sein de la matrice extracellulaire ainsi que son action contre des bactéries en phase stationnaire suggèrent qu'il est une option intéressante dans le contexte des infections associées aux biofilms **(Stewart et coll., 2009)**.

En effet, l'action anti-biofilm de l'association daptomycine–rifampicine est comparable à celle de l'association lévofloxacine – rifampicine mais supérieure à celle combinant la vancomycine et la rifampicine contre *Staphylococcus aureus In vivo* **(John et coll., 2009)**.

Les associations fosfomycine - daptomycine ou fosfomycine - rifampicine ont une action importante contre les biofilms formés par une souche de *Staphylococcus aureus* résistante à la méticilline (**Garrigos et coll., 2013**). Dans le même modèle utilisant une souche d'*Escherichia coli* productrice de bêta-lactamase à spectre élargi, le taux de succès le plus élevé était obtenu avec l'association fosfomycine - colistine (**Corvec et coll. ; 2013**).

Ces données suggèrent que la fosfomycine pourrait être intégrée à l'arsenal thérapeutique des infections associées aux biofilms causées par des bactéries multirésistantes (**Lebeaux et coll., 2016**).

Ainsi, l'impact clinique des infections liées aux biofilms a conduit à l'utilisation de nouvelles molécules antimicrobiennes, ainsi qu'au recyclage d'anciens antibiotiques (**Sierra et coll., 2017**).

Ces antibiotiques ne peuvent être utilisés qu'après documentation microbiologique et, idéalement, après réception de l'antibiogramme. La rifampicine et la fosfomycine ne doivent jamais être utilisées en monothérapie, du fait du risque d'émergence rapide de mutants résistants (**Lebeaux et coll., 2016**). Pour ce même motif, l'introduction de la rifampicine doit toujours être retardée, après réduction de l'inoculum bactérien, comme proposé dans le cadre des endocardites sur valve prothétique (**Task et coll., 2015**).

Dans les candidoses, une bithérapie par polyène et *5-fluorocytosine* est justifiée dans le traitement des infections de sites dans lesquels la pénétration des antifongiques est difficile, comme les endocardites, les méningites et les endophtalmies. L'association caspofungine plus *5-fluorocytosine* pourrait s'avérer intéressante comme alternative dans le traitement de certaines infections sévères à *Candida albicans* (**Gellen et coll., 2010**).

Les biofilms polymicrobiens sont plus complexes et plus difficiles à traiter que les biofilms monomicrobiens. Des recherches antérieures ont montré que le fluconazole peut agir de manière synergique avec la minocycline contre *Candida albicans* résistant au fluconazole, et que la minocycline augmente la quantité de fluconazole qui pénètre dans les biofilms de *Candida albicans*. Cette association du fluconazole et de la minocycline produit un effet important contre les cultures planctoniques

mixtes et les biofilms de *Candida albicans* et de *Staphylococcus aureus* (**Li et coll., 2015**).

L'utilisation de verrous d'antibiotiques et/ou antifongiques associée à un traitement systémique comme moyen de prévention des infections a été essentiellement évaluée chez les patients porteurs de cathéters de longue durée (**Wu. H et coll., 2015**).

En effet, chez les patients porteurs de cathéter intravasculaire ou de dialyse, un traitement intra-luminal du cathéter est réalisé sous forme de verrou antimicrobien. Il repose sur le remplissage *in situ* de la lumière du cathéter par un faible volume d'une solution très concentrée en agent antimicrobien laissée en place pendant quelques heures à quelques jours. Le contact prolongé de l'agent antimicrobien à forte concentration a pour objectif d'essayer d'éradiquer l'origine de l'infection au niveau du cathéter, ce qui éviterait de le retirer [(**Cateau et coll., 2012**) ; (**Hoiby et coll., 2015**)].

Plus récemment, un intérêt grandissant est porté aux probiotiques dans la communauté scientifique. Ces microorganismes ont notamment montré leurs bienfaits dans la prévention et le traitement des maladies infectieuses dans le domaine de la gastro-entérologie (**Hill et coll., 2014**).

Les probiotiques les plus couramment utilisés sont des souches de *Bacillus subtilis*, de *Lactobacillus*, de *Bifidobacterium*, de *Butyricoccus* et de *Streptococcus* (**Hill et coll., 2014**). Ces microorganismes sont capables de réduire l'action de nombreux pathogènes comme *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* et *Clostridium perfringens* (**Alagawani et coll., 2018**).

Les probiotiques ont divers mécanismes d'action (**Figure1**) basés sur l'inhibition des microorganismes pathogènes comme la production d'acides organiques et de substances antibactériennes notamment les peroxydes d'hydrogène, les bactériocines et les défensines (**Tiwari et coll., 2012**).

En effet, des études réalisées *in vitro*, ont montré que les acides organiques (lactique, acétique, propionique), les peroxydes d'hydrogène (nisin, acidolina, lacocydyna, lacatcyna, reutryna, entrocine, laktoline) ainsi que les acides gras volatils avaient la capacité d'inhiber la prolifération de certaines cultures bactériennes

pathogènes notamment celles d'*Escherichia coli* et de *Salmonella* spp et ce en définissant un milieu acide inadéquat à leur croissance (**Mehdi et coll., 2018**).

En plus de la production de substances inhibitrices, les probiotiques agissent par un autre mécanisme d'action qui consiste à se fixer sur les récepteurs des cellules de l'épithélium intestinal en faisant ainsi obstacle à la formation de colonies par les entéropathogènes [(**Tiwari et coll., 2012**) ; (**Raghuwanshi et coll., 2015**)].

Cette inhibition compétitive se fait soit en s'adhérant aux sites que les pathogènes ont l'habitude de conquérir notamment les villosités et les cryptes soit en stimulant la sécrétion des mucines par les cellules caliciformes (**Khan et Naz, 2013**).

F.C. Ribeiro et al.

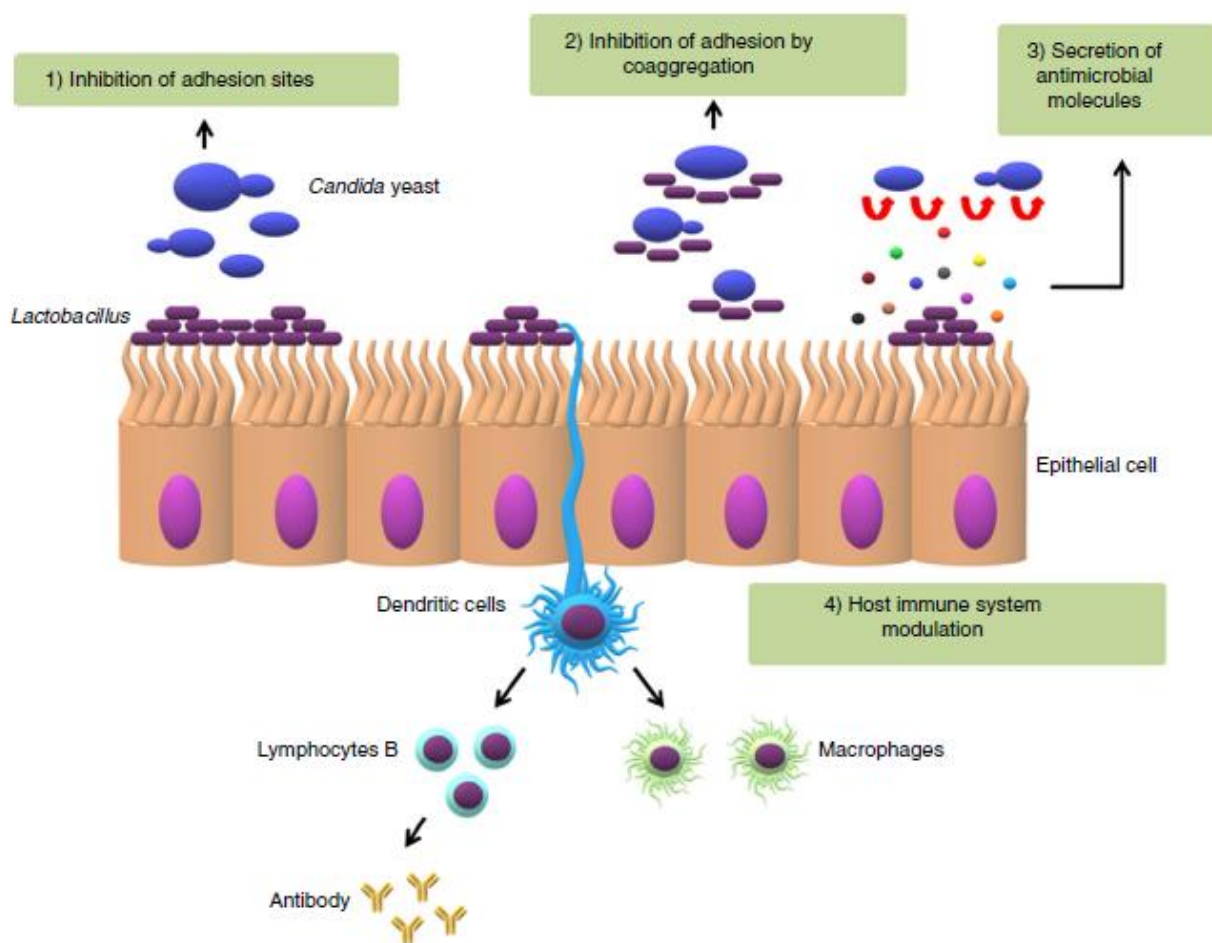
Probiotic affects *Candida* pathogenesis

Figure1. Principaux mécanismes d'action des probiotiques **(Ribeiro et coll., 2019)**

Il a également été rapporté que les probiotiques sont dotés d'un effet protecteur, qui se traduit par un appel à la production des lymphocytes T, des cellules CD + et des cellules productrices d'anticorps **(Fong et coll., 2016)**, associé à la stimulation de l'expression des cytokines, des interleukines, des IFN-gamma, des NK (naturel killer) et de la réaction d'hypersensibilité retardée **[(Yadav et coll., 2016) ; (Alagawani et coll., 2018)]**.

Dans le cas des biofilms, plusieurs études ont suggérées que *Lactobacillus* sp pouvait réduire le nombre d'hyphes de *Candida albicans* par production de composés antimicrobiens **[(Vilela et coll., 2015) ; (Ribeiro et coll., 2017)]**.

Bien que certaines molécules comme les biosurfactants, le peroxyde d'hydrogène, l'acide lactique, l'acide acétique et les bactériocines, soient déjà décrites, d'autres études sont nécessaires pour la caractérisation de leurs activités inhibitrices contre *Candida albicans*, notamment en termes de formation de biofilms, de capacité de filamentation et de potentiel d'infection **[(James et coll., 2016) ; (Matsuda et coll., 2018)]**.

D'autres approches ont été proposées pour disperser les biofilms infectieux comme l'utilisation d'enzymes capables de dissocier les polymères composant la matrice extracellulaire du biofilm **(Flemming, 2010)**, ou l'utilisation de petites molécules comme le monoxyde d'azote (NO), l'acide *cis*-2-decenoid ou les acides aminés dextrogyres **(Davies, 2009)**. Certains bactériophages peuvent aussi produire des enzymes comme le polysaccharide dépolymérase qui peut dégrader la matrice des biofilms **(Donlan, 2011)**.

Une équipe américaine a montré que des sucres (mannitol, fructose) exerçaient un effet adjuvant en association à des antibiotiques. Ces sucres augmentaient l'entrée des aminosides dans des bactéries persistantes, entraînant une plus grande mortalité bactérienne *in vitro* et dans un modèle *in vivo* d'infection liée à un biofilm d'*Escherichia coli* sur matériel implanté. Cette stratégie a permis de diminuer la tolérance du biofilm **(Allison, 2011)**.

La formation de biofilms à la surface et/ou à l'intérieur des dispositifs médicaux représente un élément fondamental dans la survenue d'infections associées aux soins. Ces infections entraînent un surcoût financier important qui est principalement dû aux traitements antimicrobiens, aux rallongements des durées d'hospitalisation, au suivi de l'infection mais aussi aux remplacements des dispositifs médicaux.

En effet, les biofilms engendrent des complications majeures puisque les traitements antimicrobiens deviennent inefficaces en raison de la difficulté pour les molécules d'atteindre le cœur du biofilm

En milieu hospitalier, il existe notamment une pression de sélection forte des microorganismes qui entraîne l'émergence de souches résistantes pour lesquelles les traitements antimicrobiens deviennent inefficace.

La résistance aux traitements antimicrobiens de ce mode de vie dit sessile nécessite le développement de nouvelles stratégies pour la prise en charge et la lutte contre la recrudescence de ces infections.

Références Bibliographiques

1. Adam, B., Baillie, G. S., & Douglas, L. J. (2002). Mixed species biofilms of *Candida albicans* and *Staphylococcus epidermidis*. *Journal of medical microbiology*, 51(4), 344-349.
2. Ader, F., Faure, K., Guery, B., & Nseir, S. (2008). Interaction de *Pseudomonas aeruginosa* avec *Candida albicans* dans les voies respiratoires : de la physiopathologie à une perspective thérapeutique. *Pathologie Biologie*, 56(3), 164-169.
3. Alagawany M., Abd El-Hack M. E, Farag M. R., Sachan S., Karthik K. and Dhama K. 2018. The use of probiotics as eco-friendly alternatives for antibiotics in poultry nutrition. Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature.
4. Allison, KR, Brynildsen, MP, & Collins, JJ (2011). Éradication activée par les métabolites des bactéries persistantes par les aminosides. *Nature* , 473 (7346), 216-220.
5. Burns, J. L., Van Dalfsen, J. M., Shawar, R. M., Otto, K. L., Garber, R. L., Quan, J. M., ... & Smith, A. L. (1999). Effect of chronic intermittent administration of inhaled tobramycin on respiratory microbial flora in patients with cystic fibrosis. *The Journal of infectious diseases*, 179(5), 1190-1196.
6. Corvec S, Furustrand Tabin U, Betrisey B, et al (2013) Activities of fosfomycin, tigecycline, colistin, and gentamicin against extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in a foreign-body infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 57:1421–7.
7. Cugini, C., Calfee, M. W., Farrow III, J. M., Morales, D. K., Pesci, E. C., & Hogan, D. A. (2007). Farnesol, a common sesquiterpene, inhibits PQS production in *Pseudomonas aeruginosa*. *Molecular microbiology*, 65(4), 896-906.
8. Davies, DG, & Marques, CN (2009). Un messenger d'acide gras est responsable de l'induction de la dispersion dans les biofilms microbiens. *Journal de bactériologie* , 191 (5), 1393-1403.
9. Donlan, RM (2008). Biofilms sur cathéters veineux centraux : une éradication est-elle possible ?. *Biofilms bactériens* , 133-161.

10. Flemming, HC et Wingender, J. (2010). La matrice du biofilm. *Nature reviews microbiology* , 8 (9), 623-633.
11. Fong, FLY, Shah, NP, Kirjavainen, P., & El-Nezami, H. (2016). Mécanisme d'action des bactéries probiotiques sur les immunités intestinales et systémiques et les cellules présentatrices d'antigènes. *Revue internationale d'immunologie* , 35 (3), 179-188.
12. French, G. L. (2006). Bactericidal agents in the treatment of MRSA infections—the potential role of daptomycin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 58(6), 1107-1117.
13. Garrigos C, Murillo O, Lora-Tamayo J, et al (2013) Fosfomycindaptomycin and other fosfomycin combinations as alternative therapies in experimental foreign-body infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 57:606–10.
14. Gellen-Dautremer, J., Lanternier, F., Dannaoui, E., & Lortholary, O. (2010). Associations antifongiques dans les infections fongiques invasives. *La Revue de médecine interne*, 31(1), 72-81.
15. Guggenbichler, JP, Assadian, O., Boeswald, M. et Kramer, A. (2011). Incidence et implication clinique des infections nosocomiales associées aux biomatériaux implantables – cathéters, pneumonie associée à la ventilation, infections des voies urinaires. *GMS Krankenhaushygiene interdisziplinär* , 6 (1).
16. Gulati, M., & Nobile, CJ (2016). Biofilms de *Candida albicans* : développement, régulation et mécanismes moléculaires. *Microbes et infection* , 18 (5), 310-321.
17. Habib, G., Lancellotti, P., Antunes, M. J., Bongiorni, M. G., Casalta, J. P., Del Zotti, F., ... & Zamorano, J. L. (2015). 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis: the task force for the management of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *European heart journal*, 36(44), 3075-3128.

- 18.** Harriott, M. M., & Noverr, M. C. (2010). Ability of *Candida albicans* mutants to induce *Staphylococcus aureus* vancomycin resistance during polymicrobial biofilm formation. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 54(9), 3746-3755.
- 19.** Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G. R., Merenstein, D. J., Pot, B., ... & Sanders, M. E. (2014). The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 11(8), 506-514.
- 20.** Hoiby N, Bjarnsholt T, Moser C, et al (2015) ESCMID guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections 2014. *Clin Microbiol Infect* 21:S1–S25.
- 21.** James, KM, MacDonald, KW, Chanyi, RM, Cadieux, PA, & Burton, JP (2016). Inhibition de la formation du biofilm de *Candida albicans* et modulation de l'expression des gènes par les cellules probiotiques et le surnageant. *Journal de microbiologie médicale* , 65 (4), 328-336.
- 22.** John, A. K., Baldoni, D., Haschke, M., Rentsch, K., Schaerli, P., Zimmerli, W., & Trampuz, A. (2009). Efficacy of daptomycin in implant-associated infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: importance of combination with rifampin. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 53(7), 2719-2724.
- 23.** Kerr, J. R. (1994). Suppression of fungal growth exhibited by *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of clinical microbiology*, 32(2), 525-527.
- 24.** Khan, RU et Naz, S. (2013). Les applications des probiotiques dans la production avicole. *World's Poultry Science Journal* , 69 (3), 621-632.
- 25.** Kundukad B, Seviour T, Liang Y, Rice SA, Kjelleberg S, Doyle PS (2016) Propriétés mécaniques du super fibiographie spéciale fi la couche Im détermine l'architecture de la biofilms. *Matière molle* 12 (26) : 5718 – 5726.
- 26.** Lebeaux, D., Ghigo, JM, & Beloin, C. (2014). Infections liées au biofilm : combler le fossé entre la gestion clinique et les aspects fondamentaux de la réticence aux antibiotiques. *Revue de microbiologie et de biologie moléculaire* , 78 (3), 510-543.

- 27.** Lebeaux, D., Lucet, J. C., & Barbier, F. S. (2016). Nouvelles recommandations pour les infections associées au biofilm : implications en réanimation. *Réanimation*, 25(3), 308-317.
- 28.** Li, H., Zhang, C., Liu, P., Liu, W., Gao, Y., & Sun, S. (2015). In vitro interactions between fluconazole and minocycline against mixed cultures of *Candida albicans* and *Staphylococcus aureus*. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 48(6), 655-661.
- 29.** Matsuda, Y., Cho, O., Sugita, T., Ogishima, D., & Takeda, S. (2018). Culture supernatants of *Lactobacillus gasseri* and *L. crispatus* inhibit *Candida albicans* biofilm formation and adhesion to HeLa cells. *Mycopathologia*, 183(4), 691-700.
- 30.** Mehdi, Y., Létourneau-Montminy, député, Gaucher, ML, Chorfi, Y., Suresh, G., Rouissi, T., ... & Godbout, S. (2018). Utilisation d'antibiotiques dans la production de poulets de chair : impacts mondiaux et alternatives. *Nutrition animale* , 4 (2), 170-178.
- 31.** Molin, S., Tolker-Nielsen, T., & Hansen, S. K. (2004). Microbial interactions in mixed-species biofilms. In *Microbial biofilms* (pp. 206-222). American Society of Microbiology.
- 32.** Mutschler, A. (2017). Nouveaux concepts de revêtements antimicrobiens à base de peptides naturels et polypeptides appliqués aux dispositifs médicaux (Doctoral dissertation, Strasbourg).
- 33.** Pamp, SJ, Gjermansen, M., Johansen, HK et Tolker-Nielsen, T. (2008). La tolérance au peptide antimicrobien colistine dans les biofilms de *Pseudomonas aeruginosa* est liée aux cellules métaboliquement actives et dépend des gènes *pmr* et *mexAB-oprM*. *Microbiologie moléculaire* , 68 (1), 223-240.
- 34.** Raghuwanshi, S., Misra, S., & Bisen, P. S. (2015). Indian perspective for probiotics: A review. *Indian J. Dairy Sci*, 68(3), 195-205.
- 35.** Ramage, G., Rajendran, R., Sherry, L. et Williams, C. (2012). Résistance au biofilm fongique. *Revue 12nternational de microbiologie* , 2012 .

- 36.** Renner, L. D., & Weibel, D. B. (2011). Physicochemical regulation of biofilm formation. *MRS bulletin*, 36(5), 347-355.
- 37.** Ribeiro, F. C., De Barros, P. P., Rossoni, R. D., Junqueira, J. C., & Jorge, A. O. C. (2017). *Lactobacillus rhamnosus* inhibits *Candida albicans* virulence factors in vitro and modulates immune system in *Galleria mellonella*. *Journal of applied microbiology*, 122(1), 201-211.
- 38.** Ross, J. F. (2010). La réponse au Farnésol de *Candida albicans* : production de biofilms et Parenté génétique.
- 39.** Ruppé, É., Woerther, PL, & Barbier, F. (2015). Mécanismes de résistance aux antimicrobiens chez les bacilles à Gram négatif. *Annales de soins intensifs*, 5 (1), 1-15.
- 40.** Seghir, A., Boucherit-Otmani, Z., Sari-Belkharroubi, L., & Boucherit, K. (2017). Risque infectieux lié à la formation des biofilms multi-espèces (*Candida*–bactéries) sur cathéters vasculaires périphériques. *Journal de Mycologie Médicale*, 27(1), 20-27.
- 41.** Stewart, P. S., Davison, W. M., & Steenbergen, J. N. (2009). Daptomycin rapidly penetrates a *Staphylococcus epidermidis* biofilm. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 53(8), 3505-3507.
- 42.** Task Force M, Habib G, Lancellotti P, et al (2015) 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 36:3075–128.
- 43.** Tiwari, G., Tiwari, R., Pandey, S., & Pandey, P. (2012). Promising future of probiotics for human health: Current scenario. *Chronicles of Young Scientists*, 3(1).
- 44.** Vilela, S. F., Barbosa, J. O., Rossoni, R. D., Santos, J. D., Prata, M. C., Anbinder, A. L., ... & Junqueira, J. C. (2015). *Lactobacillus acidophilus* ATCC 4356 inhibits biofilm formation by *C. albicans* and attenuates the experimental candidiasis in *Galleria mellonella*. *Virulence*, 6(1), 29-39.

- 45.** Wu, H., Moser, C., Wang, HZ, Høiby, N., & Song, ZJ (2015). Stratégies de lutte contre les infections du biofilm bactérien. *Revue internationale de science orale*, 7 (1), 1-7.
- 46.** Yadav, A. S., Kolluri, G., Gopi, M., Karthik, K., & Singh, Y. (2016). Exploring alternatives to antibiotics as health promoting agents in poultry-a review. *J Exp Biol*, 4(3s), 368-383.
- 47.** Zimmerli, W., & Moser, C. (2012). Pathogenesis and treatment concepts of orthopaedic biofilm infections. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 65(2), 158-168.
- 48.** Zimmerli, W., Widmer, A. F., Blatter, M., Frei, R., & Ochsner, P. E. (1998). Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. *Jama*, 279(19), 1537-1541.