



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

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



Département de Biologie

Laboratoire : Antibiotiques Antifongiques : physico-chimie, synthèse et activité biologique

MEMOIRE

Présenté par

Mme Borsali Fatima Zohra Rania

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Biochimie

Thème

**Biofilms mono et multispèces de *Candida albicans* : formation,
régulation et résistance**

Soutenu le Juillet 2021,

Présidente Kazi Tani-Baba Ahmed Zahira Zakia MCA Université de Tlemcen

Examineur Seghir Abdelfettah MCA Université de Tlemcen

Promoteur Boucherit-Otmani Zahia Professeur Université de Tlemcen

Année universitaire 2020/2021

Résumé :

Candida albicans est une levure ubiquitaire, habituellement retrouvée sur les muqueuses, la peau ou dans le tube digestif. Elle peut devenir rapidement pathogène, causant ainsi des infections superficielles mais qui peuvent devenir invasives voire mortelles chez les sujets immunodéprimés. Sa pathogénicité dépend généralement de sa capacité à former des biofilms mono-espèces et multi-espèces. Le mode de communication également connu sous le nom de quorum sensing chez *C. albicans* utilise, le farnesol qui a un rôle principal dans la transition morphologique, en inhibant la production d'hyphes de manière concentration-dépendante, et le tyrosol qui a une fonction contraire en stimulant la transition des cellules sphériques à la forme de tube germinatif.

Dans cette revue de littérature nous nous sommes intéressés à faire le point sur les biofilms de *Candida albicans*, leurs résistances aux antifongiques, leur régulation et sur les différentes interactions fréquemment retrouvées dans les biofilms mixtes *Candida albicans/candida sp.*, *Candida albicans*/bactéries à gram+ et *Candida albicans*/bactéries à gram-

Mots clés : Biofilms mixtes - *Candida albicans/Candida sp.* - *Candida albicans*/bactéries – formation - résistance- régulation

Summary:

Candida albicans is a ubiquitous yeast, usually found on mucous membranes, skin or in the digestive tract. It can rapidly become pathogenic, causing superficial infections that can become invasive or even fatal in immunocompromised subjects. Its pathogenicity generally depends on its ability to form single and multi-species biofilms. The communication mode also known as quorum sensing in *Candida albicans* uses, farnesol which has a main role in the morphological transition, inhibiting the production of hyphae in a concentration-dependent manner, and tyrosol which has an opposite function by stimulating the transition from spherical cells to germ tube shape.

In this review of the literature, we were interested in reviewing *Candida albicans* biofilms, their resistance to antifungal agents, their regulation and the different interactions frequently found in mixed biofilms *Candida albicans/candida sp.*, *Candida albicans*/gram+ bacteria and *Candida albicans*/gram-bacteria.

Key words: Mixed biofilms - *Candida albicans/candida sp.* - *Candida albicans*/bacteria - formation - resistance- regulation

ملخص

Candida albicans هي خميرة منتشرة في كل مكان، وعادة ما توجد في الأغشية المخاطية، في الجلد أو في الجهاز الهضمي، وتصبح مسببة للأمراض بسرعة، مسببة التهابات سطحية ولكنها يمكن أن تصبح غازية أو حتى قاتلة عند الأشخاص الذين يعانون من نقص في المناعة، تعتمد الأمراض بشكل عام على قدرتها على تكوين أغشية حيوية مفردة ومتعددة الأنواع. يُعرف وضع الاتصال أيضًا باسم استشعار النصاب مع استخدام جزيئات تتمثل في الفارنيزول الذي يلعب دور رئيسي في التحول الصرفي (المرفولوجي)، مما يعرقل إنتاج الوصلة بطريقة تعتمد على التركيز، والتيروزول الذي له وظيفة عكسية التي تتمثل في التحول من شكل خلية كروية إلى شكل أنبوب الجرثومة.

في هذه المراجعة البيولوجية، كنا مهتمين بتقييم الأغشية الحيوية لـ *Candida albicans* ومقاومتها لمضادات الفطريات وتنظيمها والتفاعلات المختلفة التي توجد بشكل متكرر في الأغشية الحيوية المختلطة، *Candida sp/Candida albicans*، *Candida albicans* / البكتيريا غرام-، و *Candida albicans* / البكتيريا غرام+.

الكلمات المفتاحية: الأغشية الحيوية المختلطة - *Candida sp/ Candida albicans*، *Candida albicans* / البكتيريا - التكوين - المقاومة - التنظيم.

Dédicaces

Louange à Dieu tout puissant, qui m'a permis de voir ce jour tant attendu

Avec joie, fierté et respect, je dédie ce modeste travail

A mon adorable maman, SOUMIA mon amour et mon exemple éternel, celle qui a souffert sans nous laisser souffrir, qui a tout sacrifier pour nous voir réussir.

A mon très cher papa, RAOUF l'homme qui a travaillé si dur pour subvenir à nos besoins, celui qui nous a encouragé et toujours cru en nous.

Que ce travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, puisse dieu le tout puissant, vous accorder bonheur, santé et longue vie.

A mes chers frères, Youssef et Amine à qui je souhaite beaucoup de succès dans leurs vies.

A mon cher mari, LOTFI pour le soutien et surtout la patience dont il a fait preuve pendant toute la durée de ce travail et à qui je voudrais exprimer toute mes affections et ma gratitude.

A mon adorable petit garçon Moulay Ahmed, ma source d'amour et d'énergie, mon bonheur, celui qui m'a donné le courage et la volonté de poursuivre mon parcours et qui m'a permis d'arriver jusque-là

A mes très cher grands parents pour leurs encouragements et leurs prières tout au long de mes études, puisse dieu le tout puissant les garder et les protéger inchallah.

A ma très chère belle famille, mes beaux-parents Moulay Ahmed et Malika ainsi que mes belles sœurs Wassila et Mouna pour leur soutien moral et leurs encouragements, A mon beau-frère Amine pour son aide qui m'ai été très précieuse.

A mes amies Ines, Yousra, Selma et à toute la promotion de Master biochimie 2020/2021, merci pour tous les agréables moments passés ensemble, je vous souhaite à tous bonheur, santé ainsi qu'un bel avenir.

A toute la famille Borsali, Benlaldj et Bouabdallah.

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 Boucherit-Otmani Zahia, 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, 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 Baba Ahmed-Kazi Tani Zahira Zakia, 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, 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 Abdelfettah, 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.

Je remercie également mes parents et toute ma famille pour leur soutien et leurs encouragements, merci à toute personne qui a contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Un grand merci à tous.

Table des matières

1. Introduction	1
Revue de littérature	1
2. <i>Candida albicans</i>	2
2.1. Généralités	2
3. Caractères de virulences	3
3.1. Transition morphologique ou Dimorphisme	3
3.2. Production d'adhésines à la surface de la cellule	4
3.3. Sécrétion d'enzymes hydrolytiques	5
3.4. Formation de biofilm	5
4. Biofilm monoespèce de <i>Candida albicans</i>	6
5. Antifongiques systémiques	7
5.1. Les polyènes	8
5.2. Les dérivés azolés	9
5.3. Les échinocandines	9
5.4. Les pyrimidines fluorées	10
6. Mécanismes de résistance des biofilms	10
6.1. Matrice extracellulaire	11
6.2. Pompe à efflux	11
6.3. Densité cellulaire	11
6.4. Persistance	11
7. Régulation du biofilm	12
7.1. Facteurs environnementaux	12
7.2. Quorum sensing	12
8. Biofilms polymicrobiens de <i>Candida albicans</i>	14
8.1. <i>Candida albicans</i> / <i>Candida sp.</i>	15
8.2. <i>Candida albicans</i> / Bactérie Gram+	16
8.2.1. <i>Candida albicans</i> / <i>Staphylococcus aureus</i>	16
8.2.2. <i>Candida albicans</i> / <i>Streptococcus mutans</i>	16
8.3. <i>Candida albicans</i> / bactérie Gram-	18
8.3.1. <i>Candida albicans</i> / <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18
8.3.2. <i>Candida albicans</i> / <i>Acinobacter baumannii</i>	18
Conclusion générale	20
Références bibliographiques	21

Liste des figures

Figure n°1 : Structure de la paroi d'une levure	3
Figure n°2 : Morphologies de <i>Candida albicans</i>	4
Figure n°3 : Etapes du développement du biofilm de <i>Candida albicans</i>	6
Figure n°4 : Principales cibles des antifongiques	8
Figure n°5 : Vue générale de la résistance des cellules sessiles de <i>Candida albicans</i> aux différentes classes d'antifongiques	10
Figure n°6 : Effet des molécules du quorum sensing sur la transition dimorphique chez <i>Candia albicans</i>	14
Figure n°7 : Interaction <i>Candida albicans</i> / <i>Staphylococcus aureus</i> en mode biofilm.	17
Figure n°8 : Interaction entre <i>Candida albicans</i> / <i>Streptococcus mutans</i> en mode biofilm.....	17

Liste des photos

Photo n°1 : Biofilm mature de <i>Candida albicans</i> développé sur la surface interne d'un cathéter vasculaire périphérique.....	7
Photo n°2 : Biofilm mixte de <i>Candida albicans</i> / <i>Candida glabrata</i> formé in vitro sur la face interne d'un cathéter veineux périphérique	15

INTRODUCTION

1. Introduction

L'utilisation en routine de dispositifs médicaux implantés a connue un accroissement considérable depuis quelques décennies. Malgré que ces outils thérapeutiques jouent un rôle essentiel en assurant la survie et en améliorant le quotidien des patients, ils sont des substrats idéaux pour le développement de biofilms pouvant être à l'origine d'infections. De ce fait, les microorganismes ont une tendance naturelle à se rassembler sous la forme de communautés denses et structurées, ancrées sur une surface et recouvertes d'une matrice extracellulaire. Les cellules des biofilms peuvent à tout moment, se disséminer et être à l'origine d'une septicémie mortelle. Ce mode de croissance confère aux microorganismes un certain degré de protection et de résistance aux thérapies médicamenteuses actuelles. Par ailleurs, au cours de ces dernières années, l'incidence des candidoses invasives chez l'homme a augmenté de manière significative si bien qu'elles sont devenues aujourd'hui un vrai problème clinique et économique. Les infections à *Candida* présentent le taux de mortalité brut le plus élevé (> 40%) parmi toutes les infections vasculaires liées aux cathéters (**Nobile et Johnson, 2015**).

Candida albicans est l'espèce majoritairement retrouvée dans les infections invasives, néanmoins, des espèces *Candida non-albicans* sont de plus en plus souvent rapportées. De plus, dans un contexte infectieux, *Candida albicans* cohabite avec d'autres microorganismes tels que les bactéries et les levures. Ils forment ainsi un biofilm mixte ou multi-espèces (**Lohse et coll., 2018**).

Une meilleure connaissance de ces biofilms polymicrobiens permettra de réduire l'incidence et de maîtriser les développements pharmaceutiques et technologiques visant à prévenir ou à éradiquer leur formation. C'est dans ce contexte qu'il nous est apparu important d'établir une revue de littérature sur les biofilms mono et multi-espèces de *Candida albicans*.

Revue de littérature

2. *Candida albicans*

2.1. Généralités

Candida albicans est un champignon levuriforme, opportuniste qui vit à l'état commensal dans le tube digestif de l'homme et peut coloniser par contiguïté les voies génitales et respiratoires. Elle est rarement retrouvée sur la peau saine et sa présence dans le milieu extérieur provient d'une contamination. Ainsi, *C. albicans*, saprophytes de nature, est documentée dans la flore commensale chez 30 à 70% d'individus sains. Dans certaines circonstances cliniques, en cas d'inaptitude de l'hôte à réguler sa multiplication, la rupture de l'équilibre peut conduire à des candidoses invasives, des infections sévères pouvant mettre en jeu le pronostic vital des patients (**Eggimann et coll., 2011**).

Selon **Nucci et Anaissie (2001)**, la principale source de contamination au cours des candidoses invasives est endogène. Les portes d'entrée potentielles sont d'une part le tube digestif et d'autre part la peau et les muqueuses fragilisées par un dispositif invasif. La transmission exogène de la levure, soit à partir de solutés injectables soit à partir des mains du personnel, a été décrite mais ne représente qu'une part infime.

Sur le plan morphologique, *Candida albicans* se présente sous la forme d'éléments unicellulaires ronds ou ovalaires, non capsulés, non pigmentée, aérobie, diploïde mesurant entre 3 et 15µm, avec un matériel génétique qui se répartit en huit chromosomes. Elle se reproduit par bourgeonnement multilatéral d'une cellule mère (blastospore) et produit des pseudo-mycéliums et des vrais mycéliums.

Il s'agit d'une cellule eucaryote avec pour particularité la présence dans leur membrane cellulaire d'un stérol spécifique, l'ergostérol. Elle possède également une paroi représentant environ 15 à 25% du poids sec de la cellule et est composée de protéines et de polysaccharides dont les β -(1-3) et β -(1-6)-D glucanes. Outre leur rôle important dans le maintien de l'intégrité de la membrane et de la paroi fongique respectivement, l'ergostérol, le β -(1-3) et le β -(1-6)-D glucanes sont les cibles des principaux antifongiques utilisés en thérapeutique (**Poulain, 2013**) (**Figure n°1**).

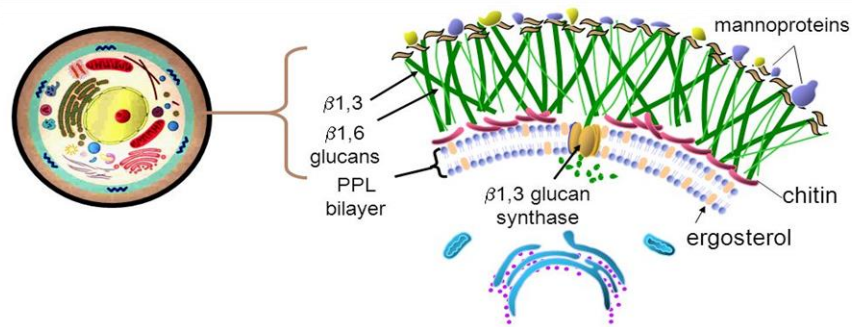


Figure n°1 : Structure de la paroi d'une levure (Pierre, 2011)

3. Caractères de virulences

Candida albicans possède une grande capacité d'adaptation et peut devenir pathogène lorsque les conditions lui sont favorables. Le passage de la forme saprophyte à la forme pathogène est possible grâce à l'activation de différents caractères de virulence parmi lesquels nous pouvons citer, l'adhésion sur les cellules de l'hôte, son polymorphisme et son aptitude à former des biofilms.

3.1. Transition morphologique ou Dimorphisme

Un des déterminants majeurs de la virulence de *Candida albicans*, est sa capacité à pouvoir modifier sa morphologie et de croître sous trois formes morphologiques : levure (blastospore), hyphe ou pseudohyphe et chlamydo-spore (**figure n°2**). Cette transition morphologique, ou dimorphisme, est considérée comme étant une stratégie de survie qui lui permet de se disséminer dans l'hôte (**Nobile et coll., 2017**).

Selon la littérature, la forme hyphes intervient dans la pénétration du pathogène dans les tissus et son échappement aux défenses immunitaires de l'hôte, tandis que la forme blastospore est plus adaptée à la dissémination du microorganisme dans la circulation sanguine et initiation de l'infection. De plus, les hyphes sont intrinsèquement invasifs et sont capables de percevoir et suivre les sillons ou trous dans la surface, lui permettant ainsi une croissance dirigée dans le substrat solide ou les muqueuses, on parle de thigmotropisme [(**Noble et coll., 2010**) ; (**Pande et coll., 2017**)].

Les formes hyphes et blastospores sont nécessaires à la virulence de *C. albicans*. Le rôle des chlamydoformes reste quant à lui inconnu et semble peu important dans la virulence de cette levure (**kummamoto et Vincés, 2005**).

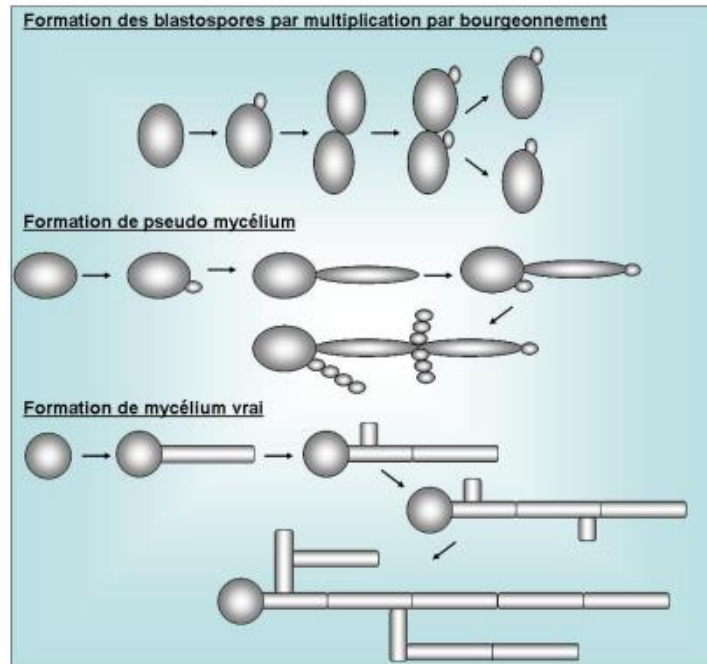


Figure n°2 : Morphologies de *Candida albicans* (Odds, 1988)

3.2. Production d'adhésines à la surface de la cellule

L'adhésion à des surfaces biotiques (tissus, muqueuses...) ainsi qu'à des surfaces inertes (cathéters, sonde...) est essentielle à toute colonisation par un pathogène. Chez *Candida albicans*, cette étape essentielle fait intervenir des mécanismes d'adhésion non spécifiques (charges électrostatiques, forces de Van der Waals) et des interactions spécifiques de type ligand/récepteur avec les mannoprotéines de la paroi de la levure). Il s'agit d'adhésines, telles que celles de la famille de gènes *als* (*agglutinin-like sequence*) de *Candida albicans*, qui code pour des glycoprotéines de surface (**Jacobsen et coll., 2012**).

Les ALs les plus étudiées sont Als1 et Als3 qui permettent l'adhésion de *C. albicans* aux cellules endothéliales et épithéliales. Il est à noter que l'expression d'Als1 dépend de la composition du milieu, alors que celle d'Als3 est spécifique de la forme

pseudo-hyphes et hyphes et n'est pas retrouvée chez la forme levure (Liu et Filler, 2011).

3.3. Sécrétion d'enzymes hydrolytiques

La sécrétion d'enzymes hydrolytiques par *Candida albicans* au cours de l'infection favorise sa virulence en dégradant les surfaces des muqueuses de l'hôte ainsi que ses défenses immunitaires. Trois types d'hydrolases sont secrétées par cette levure, les aspartyl protéinases (Saps), les phospholipases et les lipases (Wächtler et coll., 2012).

3.4. Formation de biofilm

La capacité de *Candida albicans* à former des biofilms est un autre trait de virulence important. En effet, en clinique, les biofilms de *Candida albicans* constituent un problème majeur du fait de la résistance accrue des cellules sessiles aux antifongiques et aux facteurs immunitaires de l'hôte par rapport à leurs homologues planctoniques.

Selon Rajendran et coll., (2016), les biofilms de *Candida albicans* sont corrélés positivement avec une virulence accrue de la levure et une mortalité élevée des patients.

Il est important de signaler qu'*in vivo*, les biofilms sont souvent constitués de plusieurs espèces microbiennes. *Candida albicans* est retrouvé dans des biofilms mixtes avec d'autres espèces du genre *Candida* telles que *Candida glabrata*, *Candida dubliniensis*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida guilliermondii* et *Candida krusei* (Nobile et Johnson, 2015). *Candida albicans* a également la capacité de former des biofilms avec différentes espèces bactériennes telles que *Streptococcus mutans* sur les prothèses dentaires ainsi qu'avec *Pseudomonas aeruginosa* au niveau des poumons des personnes atteintes de fibrose kystique. De plus, les biofilms formés par *Candida albicans* créent un microenvironnement hypoxique qui permet le développement des bactéries anaérobies strictes telles que *Bacteroides fragilis* et *Clostridium perfringens* (Fox et coll., 2014).

Dans la suite de notre travail, nous allons passer en revue la formation des biofilms de *candida albicans* mono et multi-espèces, leur régulation et leur résistance aux traitements antifongiques habituels.

4. Biofilm mono-espèce de *Candida albicans*

Par définition, les biofilms sont des communautés de microorganismes adhérentes à une surface et produisant une matrice exopolymérique (**Blankenship et coll., 2006**). Les biofilms générés par les levures du genre *Candida* constituent un problème clinique émergent.

Les biofilms peuvent se former sur des surfaces naturelles telles qu'un endothélium vasculaire endommagé ou sur une surface synthétique, comme celle d'un cathéter veineux central ou périphérique, une valve cardiaque, une prothèse dentaire, ect [(**Andes et coll., 2004**) ; (**Whiteway et Bachewich, 2007**)].

Chez *Candida albicans*, des expérimentations *in vitro* et plus récemment *in vivo*, ont permis de décrire quatre phases dans le développement du biofilm (**Figure n°3**). Les blastospores doivent adhérer à la surface du support puis commencer à se multiplier pour former des microcolonies, constituant la couche basale du biofilm. La croissance du biofilm se poursuit avec la production de pseudomycélium et de mycélium, et d'une matrice extracellulaire. Après maturation, l'épaisseur du biofilm atteint au moins 200µm. Le cycle de formation des biofilms est bouclé par le détachement de certaines levures du biofilm permettant ainsi la colonisation de nouveaux sites (**Nicole et coll., 2021**). La cinétique et la séquence des événements dépendent du substrat, de l'espèce de *Candida* en cause, voire de la souche (**Fenning et coll., 2012**).

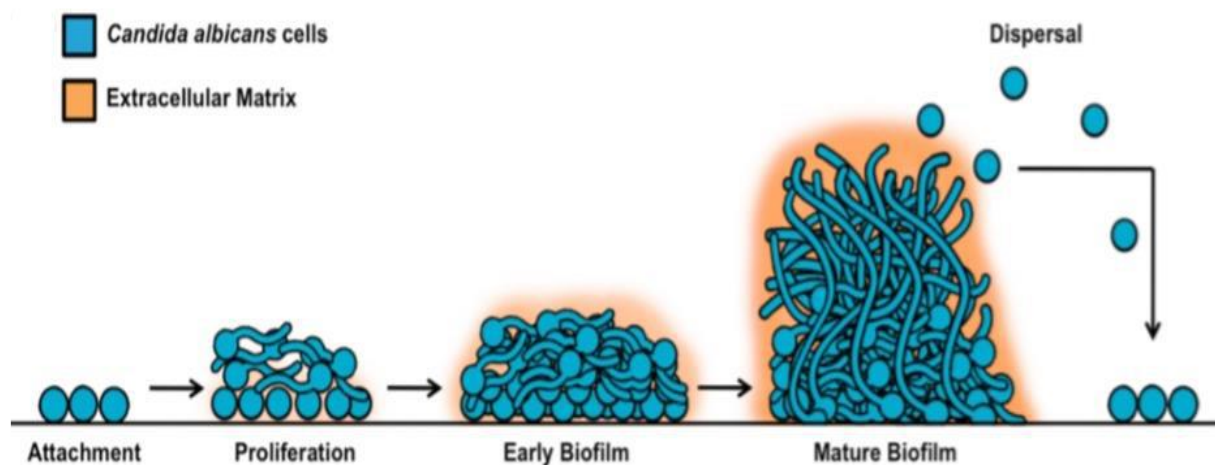


Figure n°3 : Etapes du développement du biofilm de *Candida albicans* (**Christina et coll., 2016**)

Les biofilms matures de *Candida albicans* présentent une structure hétérogène, composée de blastopores et d'hyphes entourés d'une matrice exopolymérique de nature polysaccharidique traversée par des canaux d'eau entourant les microcolonies (**photo n°1**)

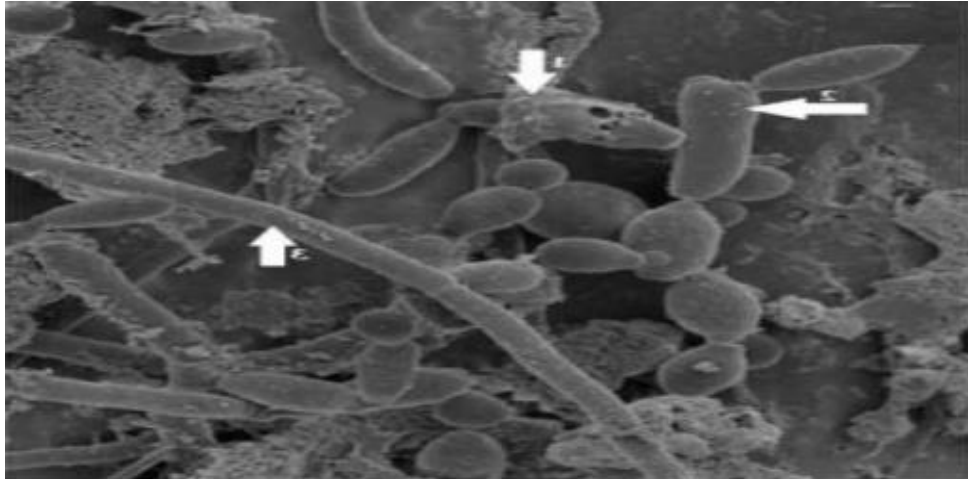


Photo n°1 : Biofilm mature de *Candida albicans* développé sur la surface interne d'un cathéter vasculaire périphérique (**Seddiki et coll., 2013**)

5. Antifongiques systémiques

Les espèces du genre *Candida* sont des organismes eucaryotes ce qui réduit le nombre de cibles thérapeutiques potentielles. Rappelons que l'antifongique idéal est caractérisé par un large spectre d'action, une activité fongicide plutôt que fongistatique vis-à-vis des levures et une cytotoxicité réduite envers la cellule hôte. De ce fait, seules quatre classes d'antifongiques, ciblant trois voies métaboliques distinctes, sont utilisées en clinique, les fluoropyrimidines, les polyènes, les azolés et les échinocandines (**Maubon et coll., 2014**) (**figure n°4**).

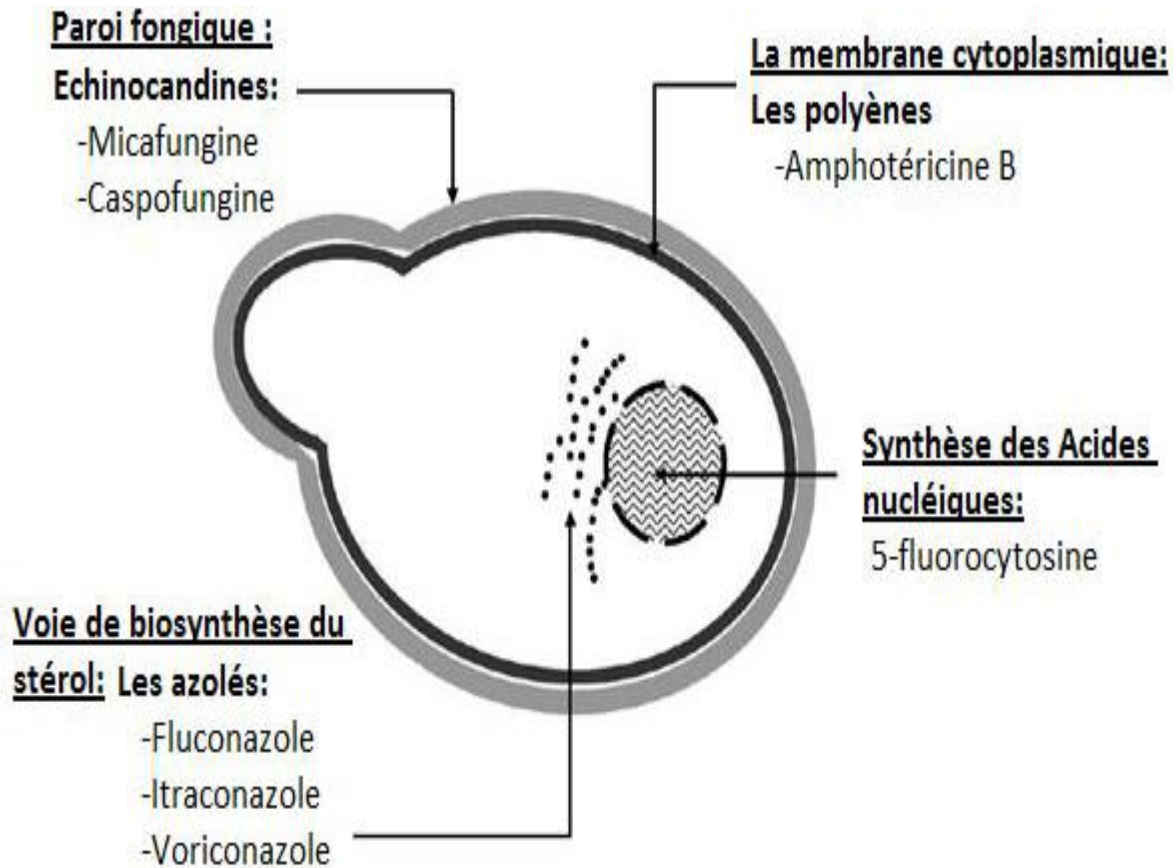


Figure n°4 : Principales cibles des antifongiques (**Robbins et coll., 2016**)

5.1.Les polyènes

Le plus connu des polyènes est l'amphotéricine B (Fungizone®), utilisée depuis 1960 comme chef de file des antifongiques pour le traitement des mycoses invasives. Il s'agit d'un polyène macrolide, produit naturel de *Streptomyces nodusus* qui a une action fongicide et un large spectre d'action.

L'amphotéricine B se lie de façon covalente à l'ergostérol pour former des pores dans la membrane plasmique à travers lesquels les électrolytes vont transiter de façon incontrôlée induisant la mort des cellules. La fréquence de résistance est faible, cependant, la toxicité rénale et les troubles métaboliques qui lui sont associés et qui concernent jusqu'à 80% de patients limitent son utilisation en clinique (**Accoceberry et coll., 2006**).

5.2. Les dérivés azolés

Les dérivés azolés agissent par inhibition de la C14 α -déméthylase (codée par le gène *ERG11*), empêchant ainsi la synthèse de l'ergostérol à partir du lanostérol. Il en résulte une accumulation de stérols toxiques pour les levures et les fungi et une déplétion en ergostérol membranaire. L'activité oxyclastique du cytochrome C30 mitochondrial est également réduite et les peroxydes s'accumulent. Au final, la membrane cytoplasmique fongique est altérée. Le fluconazole (Triflucan®), hydrosoluble, présente une excellente biodisponibilité (90%) et une distribution adéquate dans la plupart des tissus. L'efficacité n'est pas établie dans les infections dues à *Candida glabrata*, et à *Candida krusei* (espèces habituellement résistantes). Le voriconazole (Vfend®) est intrinsèquement plus actif que le fluconazole sur les souches de *Candida sp.* (**Johnson et coll., 2003**). Il conserve également *in vitro* une activité satisfaisante à l'égard des souches de *C. albicans* ou de *C. glabrata* résistantes au fluconazole, ainsi que sur celles de *C. krusei* (**Scott et coll., 2007**).

5.3. Les échinocandines

Les échinocandines représentent une nouvelle classe d'antifongiques administrés par voie parentérale. Elles agissent par inhibition de la glucane synthase, responsable de la synthèse du β -(1,3)-Dglucane, constituant majeur de la paroi fongique. L'intégrité structurale de la cellule fongique est altérée ce qui entraîne un déséquilibre osmotique suivi de la lyse cellulaire (**Datry et coll., 2006**).

Les représentants majeurs de cette classe d'antifongiques sont la caspofungine (Cancidas®) et la micafungine (Mycamine®) qui dérivent respectivement de produits de fermentation de *Glarea lozoyensis* et de *Coleophoma impetri*. Les échinocandines sont métabolisées par acétylation et hydrolysés au niveau du foie. Elles sont fortement liées aux protéines plasmatiques et possèdent une activité fongicide *in vitro* sur *Candida sp.* [(**Pappas et coll., 2016**) ; (**Martin-Loeches et coll., 2019**)].

5.4. Les pyrimidines fluorées

La flucytosine (5-FC, Ancotil®) est un analogue fluoré de la cytosine. Il s'agit d'une prodrogue transportée dans la cellule fongique par une cytosine perméase puis convertie par la cytosine désaminase en fluorouracile (5-FU). Le 5-FU exerce son action antimétabolique selon deux voies. Il peut être soit transformé en 5-fluorodéoxyuridine monophosphate qui inhibe la thymidylate synthétase, enzyme nécessaire à la synthèse de thymidine et donc à la réplication de l'ADN ; soit transformé en 5-fluorouridine triphosphate qui inhibe la synthèse protéique en s'incorporant à l'ARNm à la place de l'uridine (Papon et coll., 2007).

Les résistances étant fréquentes, il est indispensable d'utiliser la 5-FC en association avec l'amphotéricine B ou le fluconazole pour éviter la sélection de mutants résistants (Siau et coll., 1998).

6. Mécanismes de résistance des biofilms

Les cellules sessiles de *Candida albicans* c'est-à-dire en mode biofilm, sont plus résistantes aux antifongiques que leurs homologues planctoniques. Cette résistance présente de multiples facettes, impliquant certaines barrières physiques de base et certains processus réglementaires complexes (Ramage et coll., 2012) (figure n°5).

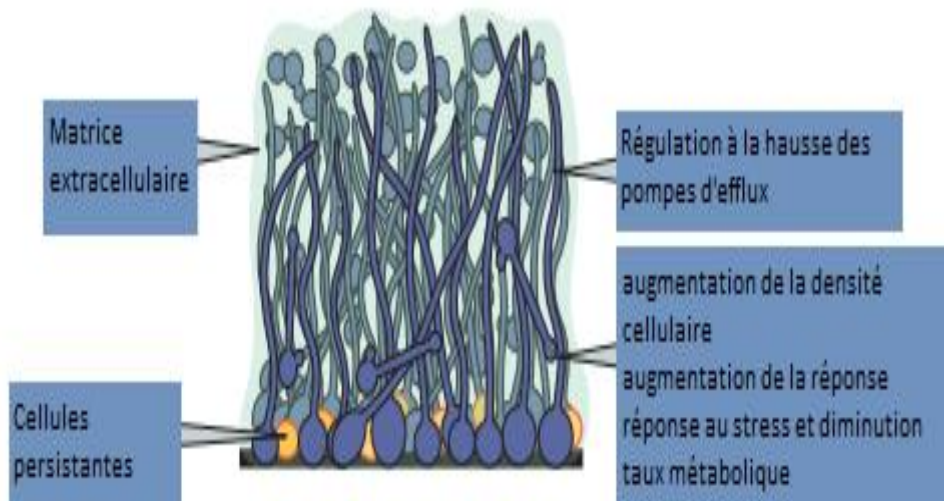


Figure n°5 : Vue générale de la résistance des cellules sessiles de *Candida albicans* aux différentes classes d'antifongiques (Lohse, 2017)

6.1. Matrice extracellulaire

La matrice extracellulaire est une caractéristique du biofilm qui protège les cellules contre les facteurs hostiles tels que l'immunité de l'hôte et les agents antifongiques. La matrice extracellulaire d'un biofilm mature de *Candida albicans* est composée de protéines (55%), de polysaccharides (25%), de lipides (15%) et d'acides nucléiques (5%). Elle assure une stabilité mécanique au biofilm et protège les cellules sessiles des dommages physiques. Elle peut servir de source de nutriments et également de barrière contre la reconnaissance des pathogènes par le système immunitaire de l'hôte (**Pierce et coll., 2017**).

6.2. Pompe à efflux

Durant les phases précoces à intermédiaires de développement du biofilm, les gènes codant pour la pompe à efflux, localisée au niveau des membranes des cellules s'expriment ce qui permet l'expulsion des agents antifongiques. La surexpression des pompes à efflux qui favorisent l'exportation des antifongiques en dehors de la cellule, ne permet pas à la molécule d'atteindre sa cible et réduit, par conséquent, la sensibilité des levures du biofilm aux antifongiques (**Ramage et coll., 2012**).

6.3. Densité cellulaire

La densité cellulaire du biofilm mature peut agir comme une barrière physique qui protège la masse cellulaire de biofilm des agressions environnementales (**Ramage et coll., 2012**).

L'augmentation de la densité cellulaire provoque une limitation en nutriments et un ralentissement de la vitesse de croissance des cellules dans le biofilm. Les cellules sessiles affichent un taux de croissance très lent ce qui réduit leur sensibilité aux antifongiques (**Mah et O'toole, 2001**).

6.4. Persistance

Une particularité d'un biofilm mature est la présence d'un variant phénotypique qui lui est propre, c'est les cellules persistantes. Ce sont des cellules métaboliquement en dormance et très résistantes aux agents antimicrobiens (**LaFleur et coll., 2006**).

La présence des cellules persistances favorise également la survie des biofilms par leur résistance aux agents antifongiques (**Ramage et coll., 2012**).

7. Régulation des biofilms

7.1. Facteurs environnementaux

Les propriétés physico-chimiques (composition, pH, concentrations en ions, en oxygène, en carbone et en azote) du fluide corporel en contact avec le cathéter jouent un rôle non négligeable dans la formation des biofilms (**Pemàn et coll., 2008**). L'architecture du biofilm dépend des conditions hydrodynamiques et des forces de cisaillement (**Donlan, 2002**) les biofilms formés sous cisaillement et flux importants sont en général plus solides, plus fortement attachés, plus denses et avec une activité physiologique plus intense que ceux formés sous faible cisaillement (**Buckingham-Meyer et coll., 2007**). Le nombre de microorganismes adhérents dépend aussi de leur concentration dans l'environnement du cathéter (**Donlan, 2001**).

7.2. Quorum sensing

Le terme quorum sensing désigne l'ensemble des mécanismes impliqués dans la synchronisation de l'expression génique en fonction de la densité d'une population dans un biofilm. La détection du quorum permet, d'une part d'orchestrer le développement du biofilm, de réguler la migration cellulaire, la sporulation, l'adoption de phénotypes résistants, l'expression de toxines et d'autres facteurs de virulence et comportements essentiels à la pathogénèse, d'autre part (**Gupta et coll., 2016**).

Bien que le quorum sensing des eucaryotes ait été caractérisé de façon beaucoup moins exhaustive que celui des bactéries, les régulateurs transcriptionnels qu'ils activent chez les levures du genre *Candida* dans les différentes étapes de la formation du biofilm ont fait l'objet d'une revue de littérature (**Araújo et coll., 2017**).

Pour étudier les molécules de signalisation chez les levures et les fungi mycètes, les chercheurs se sont intéressés aux facteurs influençant la morphogénèse plutôt que le développement du biofilm. En effet, chez les espèces polymorphiques, la formation du biofilm est marquée à chaque étape non seulement par l'adoption de nouveaux phénotypes mais aussi par des morphologies distinctes. Pour cette raison, la régulation de la formation du biofilm fongique et de la morphogénèse emprunte souvent des voies régulatrices qui se chevauchent et utilisent des molécules de signalisation communes. Le quorum sensing fongique le mieux caractérisé est définitivement celui de *Candida albicans* (**Han et coll., 2011**).

Les premières molécules de signalisation à avoir été identifiées chez *C. albicans* sont le tryptophol et l'alcool phényléthylrique qui inhibent la croissance cellulaire et la formation d'hyphes. Néanmoins, c'est le quorum sensing régulé par un sesquiterpène, le farnesol, qui a été le plus étudié.

Chez *Candida albicans*, le farnesol (3,7,11-triméthyl-2,6,10-dodécatriène-1-ol) module l'expression de gènes impliqués dans l'intégrité et l'hydrophobicité membranaire, le métabolisme du fer, la réponse phagocytaire, la résistance aux antifongiques et la tolérance aux stress thermiques et oxydatifs. En présence de proline ou de N'acétyl-glucosamine, le farnesol inhibe la filamentation des levures sans affecter la vitesse de croissance. Par ces différents mécanismes, le farnesol inhibe la formation du biofilm chez plusieurs espèces de *Candida*. En revanche, il ne peut interrompre l'élongation d'hyphes préexistants (**Polke et coll., 2018**). Certaines souches de *Candida albicans* produisent aussi un analogue moins actif, l'acide farnesoïque (**Riekhof et Nickerson, 2017**).

Alors que les molécules précédentes inhibent la formation d'hyphes à des densités de population élevées, le tyrosol (2-[4-hydroxyphényl] éthanol), quant à lui, accélère le processus de morphogénèse dans des conditions environnementales prohyphes. Lors de la dilution d'une culture mature, le tyrosol accélère l'induction de la phase de croissance exponentielle et l'élongation des hyphes. Son effet favorable sur la morphogénèse est donc observé dans les premières phases de formation du biofilm, avant que la croissance ne ralentisse, et pourrait être dû à l'activation de gènes de croissance et de réplication. D'autre part, le tyrosol possède une activité antioxydante qui protège *Candida albicans* de la phagocytose par les neutrophiles (**figure n°6**).

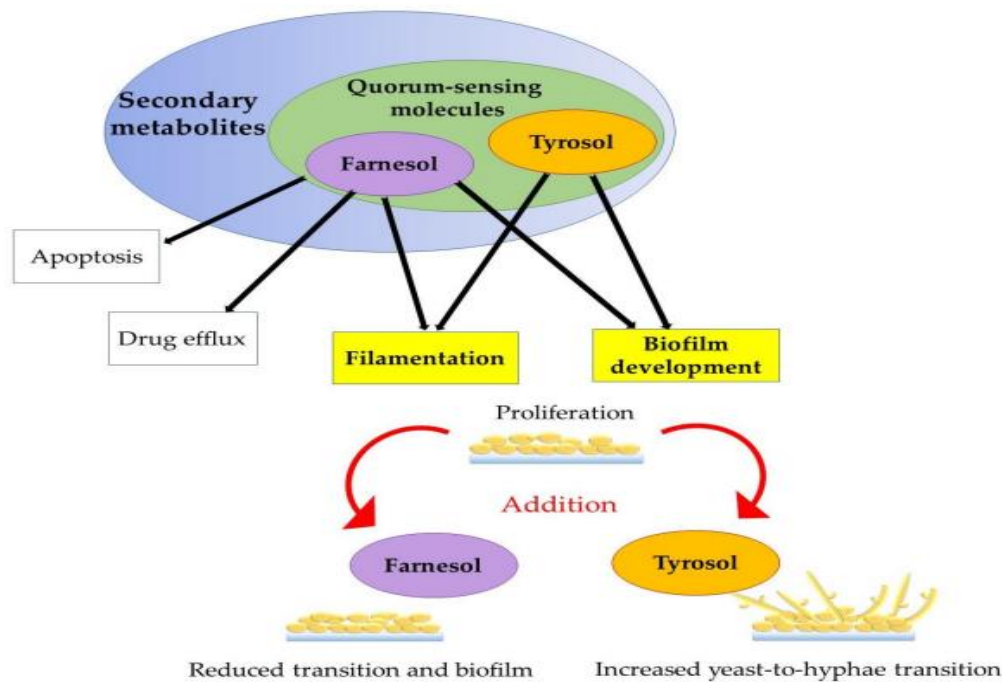


Figure n°6: Effet des molécules du quorum sensing sur la transition dimorphique chez *Candida albicans* (Rodrigues et Černáková, 2020)

8. Biofilms polymicrobiens de *Candida albicans*

Dans l'environnement, les champignons coexistent le plus souvent avec d'autres microorganismes formant des communautés plus complexes connues sous le nom de biofilms multi-espèces ou mixte en entretenant des interactions à caractère synergique et/ou antagoniste (Peters et coll., 2012).

Les interactions synergiques se caractérisent par une coopération métabolique, alors que les interactions de type antagoniste incluent une compétitivité nutritionnelle ainsi qu'une production de composés inhibiteurs et qui sont nettement plus invasifs (Elias et Banin, 2012). *Candida albicans* a la particularité de coexister avec différentes d'autres espèces commensales bactériennes et/ou fongiques et fait souvent l'objet d'une co-isolation avec d'autres pathogènes (Montelongo-Jauregui et Lopez-Ribot, 2018). Les associations les plus rencontrées seront développées dans la partie suivante.

8.1. *Candida albicans/Candida sp.*

Plusieurs biofilms d'espèces mixtes *Candida albicans/Candida non albicans* ont été observés sur des bandes de résine acrylique dentaire, dans lesquels *C. albicans* représentait l'espèce dominante. L'association la plus fréquente est *C. albicans/C. glabrata* souvent co-isolés chez des patients présentant une stomatite due à une prothèse dentaire (Pathak et coll., 2012). Par ailleurs, des agrégats de *Candida albicans* et *Candida dubliniensis* ont été isolées de la cavité buccale de patients immunodéprimés (Kirkpatrick et coll., 2000). De même, en 2020, Bekkal Brikci-Benhabib et ses collaborateurs, ont mis en évidence cette association sur la face interne d'un cathéter veineux périphérique où les cellules *Candida glabrata* sont monomorphiques, de petites tailles et plus abondantes comparées à celles de *Candida albicans* (photo n°2).

Il est à noter que les biofilms mixtes de *Candida albicans* et de *Candida glabrata* présentent une affinité de coagulation, ce qui laisse supposer que des interactions synergiques ont pu être obtenues entre les deux espèces.

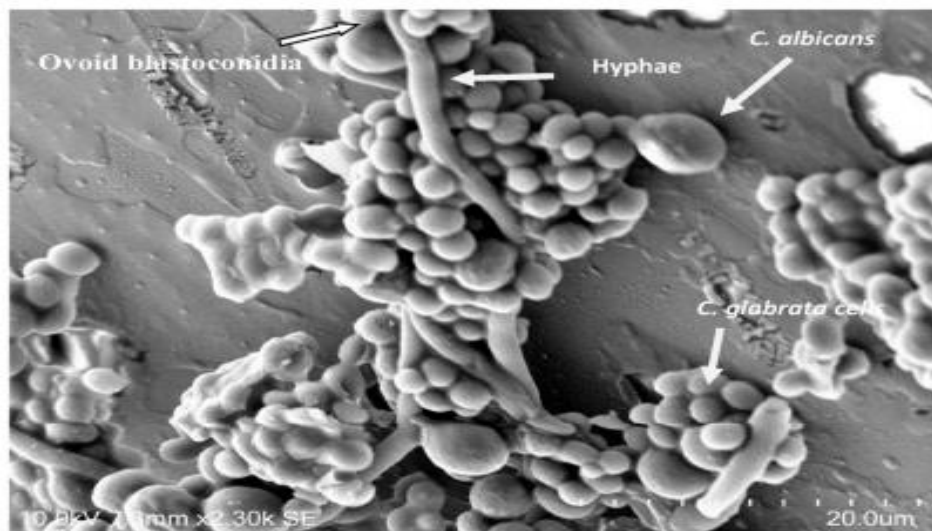


Photo n°2: Biofilm mixte de *Candida albicans/Candida glabrata* formé *in vitro* sur la face interne d'un cathéter veineux périphérique (Bekkal Brikci-Benhabib et coll., 2020)

8.2. *Candida albicans*/ Bactérie à Gram positif

8.2.1. *Candida albicans*/ *Staphylococcus aureus*

L'interaction de *Candida albicans* avec *Staphylococcus aureus* a été dernièrement plus détaillée. Les deux espèces ont la capacité de coopérer pour former un biofilm polymicrobien, et cela même en présence de sérum qui empêche la formation d'un biofilm mono-espèce de *Staphylococcus aureus*. La caractérisation de ces biofilms mixtes a montré qu'ils sont formés par une couche basale de *Candida albicans* fixée à la surface couverte par une monocouche de *Staphylococcus aureus* intégrée dans la matrice exopolymérique contenant des levures de *Candida albicans* (**Carolus et coll., 2019**). La matrice exopolymérique protège *Staphylococcus aureus* des effets destructeurs de la vancomycine (**Hariott et Noverr, 2009**). Cette interaction positive s'est révélée être dépendante de la formation d'hyphes par *Candida albicans* (**Hariott et Noverr, 2010**) (**figure n°7**). Il a également été montré que *Staphylococcus epidermis* que coopère avec *Candida albicans*, formant un biofilm multi-espèces qui permet de protéger *Staphylococcus epidermidis* contre la vancomycine et *C.albicans* contre le fluconazole et l'amphotéricine B [(**Adam et coll., 2002**) ; (**Al-Fattani et Douglas, 2006**)].

8.2.2. *Candida albicans*/ *Streptococcus mutans*

Dans les infections buccales, une interaction a été observée entre *Candida albicans* et *Streptococcus mutans*. En effet, la présence simultanée de ces deux espèces dans le microbiote buccal augmente considérablement la colonisation bactérienne grâce au farnesol produit par *Candida albicans* qui favorise le développement des caries dentaires (**Carvalho et coll., 2006**). L'interaction entre *Candida albicans* et *Streptococcus mutans* est de type synergique. Cette association peut modifier le microbiote oral et représente par conséquent, un des principaux facteurs d'augmentation du risque de pathologies bucco-dentaires (**Khoury et coll., 2020**).

Dans les biofilms de la plaque dentaire, les glucosyl-transférases de *Streptococcus mutans* se fixent aux mannanes de la paroi de des blastospores et des hyphes de *Candida albicans*, ce qui favorise le développement d'une matrice exopolymérique et la formation d'un biofilm mixte [(**Hwang et coll., 2015**) ; (**Ellepola et coll., 2017**)]. De plus, selon **Hwang et coll., (2017)**, le potentiel de ces deux pathogènes à former

des biofilms mixtes est très réduit en présence de souches de *Streptococcus mutans* dépourvus de gènes codants pour les glucosyl-transférases (figure n°8).

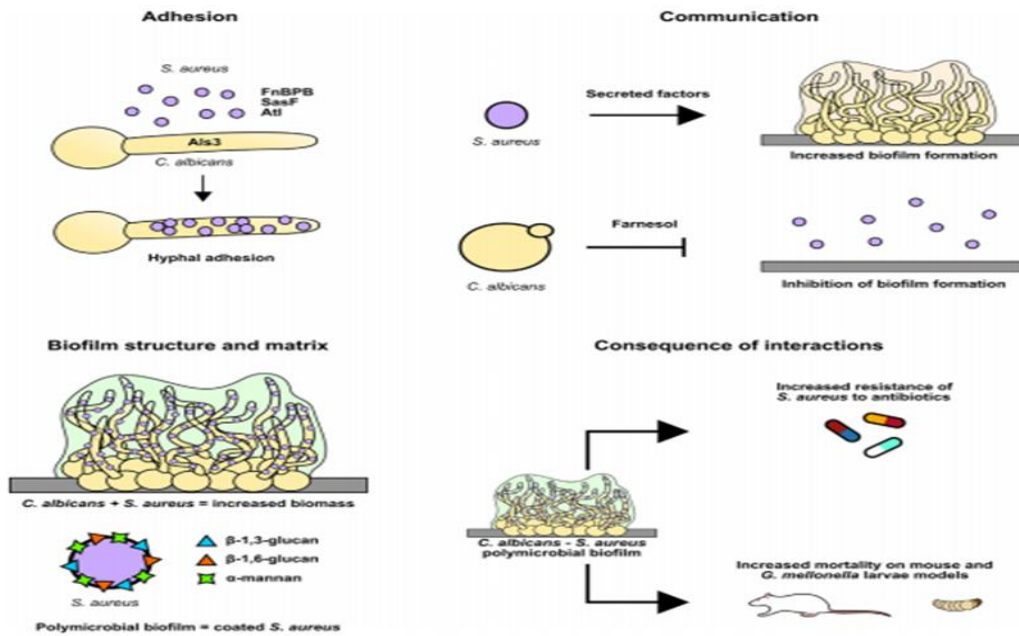


Figure n°7 : Interaction *Candida albicans*/*Staphylococcus aureus* en mode biofilm (Bernard et coll., 2019).

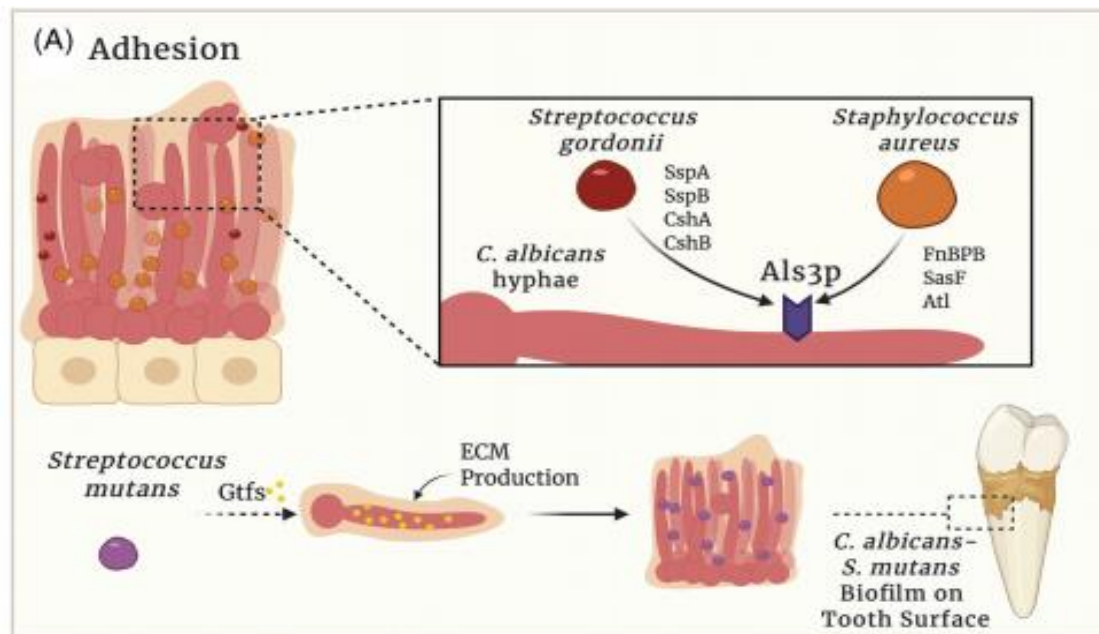


Figure n°8 : Interaction entre *Candida albicans*/*Streptococcus mutans* en mode biofilm (Nicole et coll, 2021).

8.3. *Candida albicans*/ bactérie à Gram négatif

8.3.1. *Candida albicans*/ *Pseudomonas aeruginosa*

La relation antagoniste entre *Candida albicans* et *Pseudomonas aeruginosa* est particulièrement bien défini. Les deux microorganismes sont souvent co-isolés de cathéters contaminés et d'infections pulmonaires chroniques [(El-Azizi et coll., 2004) ; (Williams et Camara 2009)].

En 2002, Hogan et Kotler ont montré que *Pseudomonas aeruginosa* présente la capacité à se fixer sur les hyphes et les formes filamenteuses de *Candida albicans*, formant ainsi un biofilm sur les hyphes et non sur la surface. Le biofilm ainsi formé entraîne la mort des formes filamenteuse de cette levure contrairement à la forme blastospore qui reste viable. Cet effet négatif sur *Candida albicans* est lié à la sécrétion de la 3-oxo-C12 homosérine lactone, une molécule du quorum sensing de *Pseudomonas aeruginosa* (Hogan et coll., 2004).

Par ailleurs, le farnésol produit par *C. albicans* entraîne une réduction du signal de la quinolone de *P. aeruginosa* qui régule la production de protéases extracellulaires, de cyanure d'hydrogène et de phénazines redox-actives (Cugini et coll., 2007).

8.3.2. *Candida albicans* / *Acinetobacter baumannii*

Acinetobacter baumannii interagit avec *Candida albicans* notamment chez les patients soumis à une ventilation mécanique ou porteurs de cathéters vasculaires. L'interaction entre ces deux pathogènes est de type antagoniste dans laquelle *A. baumannii* a pour cible préférentielle les hyphes de *C. albicans* (Peleg et coll., 2008). Selon Gaddy et coll., (2009), la protéine(OmpA) de la membrane externe d'*A. baumannii* est impliquée dans le mécanisme de fixation et de destruction de la forme filamenteuse de *Candida* en déclenchant l'apoptose. Cette interaction a été également étudiée chez un nématode, le *Caerohabditis elegans*. Les résultats obtenus de cette étude ont révélé que *A. baumannii* inhibe la transition morphologique de *Candida albicans* ce qui diminuait la gravité de la maladie (Peleg et coll., 2008). Par ailleurs, en 2016, Kostoulis et ses collaborateurs, ont montré que lorsque le biofilm de *C. albicans* atteint la phase de maturation, sa co-infection par *A. baumannii* n'est plus possible en raison de la production du farnésol par la levure, molécule du quorum sensing qui perturbe l'intégrité membranaire de la bactérie.

Conclusion générale

Candida albicans est connu pour sa capacité à former des biofilms polymicrobiens avec de nombreuses espèces bactériennes et fongiques. Dans cette revue de littérature, nous nous sommes intéressés à faire le point sur les associations les plus rencontrées dans un contexte infectieux à savoir, *Candida albicans* / *Candida sp.*, *Candida albicans* / *Pseudomonas aeruginosa* ; *Candida albicans* / *Acinetobacter baumannii*, *Candida albicans* / *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* / *Streptococcus mutans* et *Candida albicans* / *Streptococcus epidermidis*.

Il ressort de ces observations que la recherche sur les interactions intra et inter-règne au sein des biofilms revêt une importance majeure.

La prise en charge des biofilms polymicrobiens est un réel défi en raison, d'une part, de la diversité et de la résistance accrue des levures et des bactéries qui le composent aux traitements habituels. D'autre part, au type du dispositif médical sur lequel se forment ces structures.

De ce fait, l'étude des mécanismes moléculaires qui permettent la formation des biofilms devrait permettre de mieux maîtriser les développements pharmaceutiques et technologiques visant à prévenir ou à éradiquer leur formation. Ce qui exige un travail transversal utilisant des compétences liées à de nombreux domaines complémentaires : microbiologie, biologie, chimie des solutions, physico-chimie des surfaces et sciences des matériaux.

Références
bibliographiques

- Accoceberry I. and Noël T., (2006)** Cibles cellulaires antifongiques et mécanismes de résistance. *Thérapie*, 61 (3), 195-199.
- Adam B., Baillie G.S. and Douglas L.J., (2002)** Mixed species biofilms of *Candida albicans* and *Staphylococcus epidermidis*. *J Med Microbiol* 51:344–9.
- Al-Fattani M.A. and Douglas L.J., (2006)** Biofilm matrix of *Candida albicans* and *Candida tropicalis*: chemical composition and role in drug resistance. *Journal of medical microbiology*, 55(8), 999-1008.
- Andes D., Nett J., Oschel P. Albrecht R., Marchillo K., and Pitula A., (2004)** Development and characterization of an *in vivo* central venous catheter *Candida albicans* biofilm model. *Infection and immunity*, 72 (10), 6023-6031.
- Araújo D., Henriques M. and Silva S., (2017)** Portrait of *Candida* species biofilm regulatory network genes. *Trends Microbiol.* 25, 62–75.
- Bamford C.V., D'Mello A., Nobbs A.H., Dutton L.C., Vickerman M.M., and Jenkinson H.F. (2009).** *Streptococcus gordonii* modulates *Candida albicans* biofilm formation through intergeneric communication. *Infection and immunity*, 77(9), 3696-3704.
- Bandara H.M., Yau J.Y., Watt R.M., Jin L.J. and Samaranayake L.P. (2009).** *Escherichia coli* and its lipopolysaccharide modulate *in vitro* *Candida* biofilm formation. *Journal of Medical Microbiology* 58, 1623-1631.
- Bernard C., Girardot M., and Imbert C. (2020).** Interaction de *Candida albicans* avec des bactéries Gram-positives dans les biofilms interroyaumes. *Journal de mycologie médicale*, 30 (1), 100909.
- Bekkal-Brikci Benhabib O., Boucherit-Otmani Z., Boucherit K., and Djediat C. (2021).** Interaction in a dual-species biofilm of *Candida albicans* and *Candida glabrata* co-isolated from intravascular catheter. *Microbial Pathogenesis*, 152, 104613.
- Buckingham-Meyer K., Goeres D.M. and Hamilton M.A. (2007).** Évaluation comparative des tests d'efficacité des biofilms désinfectants. *Journal des méthodes microbiologiques*, 70 (2), 236-244.
- Carlson E.U.N.I.C.E. (1983).** Effect of strain of *Staphylococcus aureus* on synergism with *Candida albicans* resulting in mouse mortality and morbidity. *Infection and Immunity*, 42(1), 285-292.
- Carolus H., Van Dyck K., and Van Dijck P. (2019).** *Candida albicans* and *Staphylococcus* Species: A Threatening Twosome. *Front. Microbiol.* 10, 2162.
- Carvalho F.G, Silva D.S, Hebling J., Spolidorio L.C. and Spolidorio D.M.P. (2006).** Présence de *streptocoques mutans* et de *Candida sp.* dans la plaque dentaire/dentine des dents cariées et les caries de la petite enfance. *Archives de biologie orale*, 51 (11), 1024-1028.

- Cugini C., Calfee M.W., Farrow I., Morales D.K., Pesci E.C. and Hogan D.A. (2007).** Le farnésol, un sesquiterpène commun, inhibe la production de PQS chez *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiologie moléculaire*, 65 (4), 896-906.
- Datry A. and Bart-Delabesse E. (2006).** La caspofungine : du mécanisme d'action aux applications thérapeutiques. *La revue de médecine interne*, 27 (1), 32-39.
- David M.Z. and Daum R.S. (2010).** *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline communautaire : épidémiologie et conséquences cliniques d'une épidémie émergente. *Revue de microbiologie clinique*, 23 (3), 616-687.
- Donlan R.M. (2001).** Formation de biofilm : un processus microbiologique cliniquement pertinent. *Maladies infectieuses cliniques*, 33 (8), 1387-1392.
- Donlan R.M. (2002).** Biofilms : vie microbienne sur les surfaces. *Maladies infectieuses émergentes*, 8 (9), 881.
- Eggimann P., Bille J. and Marchetti O. (2011).** Diagnosis of invasive candidiasis in the ICU. *Annals of intensive care*, 1(1), 1-10.
- El-Azizi M.A., Starks S.E. and Khardori N. (2004).** Les interactions de *Candida albicans* avec d'autres *Candida sp.* Et des bactéries dans les biofilms. *Journal de microbiologie appliquée*, 96 (5), 1067-1073.
- Elias S. and Banin E. (2012).** Multi-species biofilms: living with friendly neighbors. *FEMS microbiology reviews*, 36(5), 990-1004.
- Ellepola K., Liu Y., Cao T., Koo H. and Seneviratne C.J. (2017).** La GtfB bactérienne augmente l'accumulation de *Candida albicans* dans les biofilms inter-royaumes. *Journal de recherche dentaire*, 96 (10), 1129-1135.
- Falsetta M.L., Klein M.I., Colonne P.M., Scott-Anne K., Gregoire S., Pai C. H. and Koo H. (2014).** Symbiotic relationship between *Streptococcus mutans* and *Candida albicans* synergizes virulence of plaque biofilms *in vivo*. *Infection and immunity*, 82(5), 1968-1981.
- Fanning S., Xu W., Solis N., Woolford C.A., Filler S.G. and Mitchell A.P. (2012).** Cibles divergentes du régulateur du biofilm de *Candida albicans* Bcr1 *in vitro* et *in vivo*. *Cellule eucaryote*, 11 (7), 896-904.
- Fox E., Cowley E., Nobile C., Hartooni N., Newman, D. and Johnson A. (2014).** Les bactéries anaérobies se développent dans les biofilms de *Candida albicans* et induisent la formation de biofilms dans les cultures en suspension. *Biologie actuelle*, 24 (20), 2411-2416.
- Gaddy J.A., Tomaras A.P. and Actis L.A. (2009).** The *Acinetobacter baumannii* 19606 OmpA protein plays a role in biofilm formation on abiotic surfaces and in the interaction of this pathogen with eukaryotic cells. *Infection and Immunity* 77, 3150-3160.
- Gupta, P., Sarkar, S., Das, B., Bhattacharjee, S., & Tribedi, P. (2016).** Biofilm, pathogenesis and prevention—a journey to break the wall: a review. *Archives of microbiology*, 198(1), 1-15.

- Han T.L., Cannon R.D. ad Villas-Bôas S.G.(2011).** The metabolic basis of *Candida albicans* morphogenesis and quorum sensing. *Fungal Genetics and Biology*, 48(8), 747-763.
- HarriottM.M. and Noverr M.C. (2010).** Capacité des mutants de *Candida albicans* à induire une résistance à la vancomycine de *Staphylococcus aureus* lors de la formation d'un biofilm polymicrobien. *Agents antimicrobiens et chimiothérapie*, 54 (9), 3746-3755.
- Harriott M.M. and Noverr M.C. (2009).** *Candida albicans* et *Staphylococcus aureus* forment des biofilms polymicrobiens : effets sur la résistance aux antimicrobiens. *Agents antimicrobiens et chimiothérapie*, 53 (9), 3914-3922.
- Hogan D.A. and Kolter R. (2002).** *Pseudomonas-Candida* interactions : an ecological role for virulence factors. *Science*, 296(5576), 2229-2232.
- Hogan D.A., Vik Å. And Kolter R. (2004).** A *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing molecule influences *Candida albicans* morphology. *Molecular microbiology*, 54(5), 1212-1223.
- Holcombe L.J., McAlester G., Munro C.A., Enjalbert B., Brown A.J.P. and Gow N.A.R. (2010).** Les facteurs sécrétés par *Pseudomonas aeruginosa* altèrent le développement du biofilm chez *Candida albicans*. *Microbiologie* 156 : 1476-85.
- Hoyer L.L., Payne T.L., Bell M., Myers A.M. and Scherer S. (1998).** *Candida albicans* ALS3 and insights into the nature of the ALS gene family. *Current genetics*, 33(6), 451-459.
- Hwang G., Liu Y., Kim D., Li Y., Krysan D.J. and Koo H. (2017).** *Candida albicans* mannans médie la liaison de l'exoenzyme GtfB à *Streptococcus mutans* pour moduler le développement du biofilm inter-royaume *in vivo* pathogènes *PLoS* , 13 (6), e1006407.
- Hwang G., Marsh G., GaoL., Waugh R. and Koo H. (2015).** Binding force dynamics of *Streptococcus mutans*–glucosyltransferase B to *Candida albicans*. *Journal of dental research*, 94(9), 1310-1317.
- Jack A.A. and al. (2015).** *Streptococcus gordonii* comCDE (competence) operon modulates biofilm formation with *Candida albicans*. *Microbiology*;161:411–421.
- Jacobsen I.D., Wilson D., Wächtler B., Brunke S., Naglik J.R. and Hube B. (2012).** Le dimorphisme de *Candida albicans* comme cible thérapeutique. *Revue d'experts sur le traitement anti-infectieux*, 10 (1), 85-93.
- Khoury Z.H., Vila T., Puthran T.R., Sultan A.S., Montelongo-Jauregui D., Melo M.A.S. and Jabra-Rizk M.A. (2020).** The role of *Candida albicans* secreted polysaccharides in augmenting *Streptococcus mutans* adherence and mixed biofilm formation: *In vitro* and *in vivo* studies. *Frontiers in microbiology*, 11, 307.
- Kirkpatrick W.R., Lopez-Ribot J.L., Mc Atee R.K.and Patterson T.F. (2000).** Compétition de croissance entre *Candida dubliniensis* et *Candida albicans* dans des conditions de culture en bouillon et en biofilm. *Journal de microbiologie clinique*, 38 (2), 902-904.

- Klaerner H.G., Uknis M.E., Acton R.D., Dahlberg P.S., Carlone-Jambor C. and Dunn D.L. (1997).** *Candida albicans* and *Escherichia coli* are synergistic pathogens during experimental microbial peritonitis. *Journal of Surgical Research* 70, 161-165.
- Kong E., and Jabra-Rizk M.A. (2015).** The great escape: pathogen versus host. *PloSPathog.* 11, e1004661.
- Kostoulias X., Murray G.L., Cerqueira G.M., Kong J.B., Bantun F. and Mylonakis E. (2016).** Impact of a cross-kingdom signaling molecule of *Candida albicans* on *Acinetobacter baumannii* physiology. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 60, 161-167.
- Kumamoto C.A. and Vines M.D. (2005).** Contributions of hyphae and hypha-co-regulated genes to *Candida albicans* virulence. *Cellular microbiology*, 7(11), 1546-1554.
- LaFleur M.D., Kumamoto C.A. and Lewis, K. (2006).** *Candida albicans* biofilms produce antifungal-tolerant persister cells. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 50(11), 3839-3846.
- Levison M.E. and Pitsakis P.G. (1987).** Susceptibility to experimental *Candida albicans* urinary tract infection in the rat. *Journal of Infectious -Diseases*, 155(5), 841-846.
- Li Q., Liu J., Shao J., Da W., Shi G., Wang T. and Wang C. (2019).** La diminution de la population cellulaire des espèces individuelles de *Candida* n'altère pas la virulence des biofilms mixtes de *Candida albicans* et *Candida glabrata*. *Frontières en microbiologie* , 10 , 1600.
- Lindsay A.K. and Hogan D.A. (2014).** *Candida albicans*: molecular interactions with *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. *Fungal Biol Rev*;28:85–96.
- Liu Y. and Filler S.G. (2011).** *Candida albicans* Als3, une adhésine et une invasive multifonctionnelles. *Cellule eucaryote*, 10 (2), 168-173.
- Lohse M.B., Gulati M., Johnson A.D. and Nobile C.J. (2018).** Développement et régulation de biofilms mono et multi-espèces de *Candida albicans*. *Nature Reviews Microbiology*, 16 (1), 19-31.
- Mah T.F.C. and O'Toole G.A. (2001).** Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents. *Trends in microbiology*, 9(1), 34-39.
- Martin-Loeches I., Antonelli M., Cuenca-Estrella M., Dimopoulos G., Einav S., De Waele J.J. and Bassetti M. (2019).** ESICM/ESCMID task force on practical management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive care medicine*, 45(6), 789-805.
- Maubon D., Garnaud C., Calandra T., Sanglard D. and Cornet M. (2014).** Résistance de *Candida Sp.* aux antifongiques en réanimation : où en sommes-nous maintenant ? *Médecine de soins intensifs*, 40 (9), 1241-1255.
- McCormack M.G., Smith A.J., Akram A.N., Jackson M., Robertson D. and Edwards G. (2015).** *Staphylococcus aureus* et la cavité buccale : une source méconnue de portage et d'infection ? *Journal américain de contrôle des infections*, 43 (1), 35-37.

Références bibliographiques

- Montelongo-Jauregui D. and Lopez-Ribot J.L. (2018).** Interactions de *Candida* avec le microbiote bactérien buccal. *Journal des champignons*, 4 (4), 122.
- Nobile C.J. and Johnson A.D. (2015).** Biofilms de *Candida albicans* et maladies humaines. *Revue annuelle de microbiologie*, 69, 71-92.
- Noble S.M., French S., Kohn L.A., Chen V. and Johnson A.D. (2010).** Systematic screens of a *Candida albicans* homozygous deletion library decouples morphogenetic switching and pathogenicity. *Nature genetics*, 42(7), 590-598.
- Noble S.M., Gianetti B.A. and Witchley J.N. (2017).** Changement de type cellulaire de *Candida albicans* et plasticité fonctionnelle chez l'hôte mammifère. *Nature Reviews Microbiology*, 15 (2), 96-108.
- Nucci M. and Anaissie E. (2001).** Revisiting the source of candidemia: skin or gut? *Clinical infectious diseases*, 33(12), 1959-1967.
- Odds F.C. (1988).** *Candida et candidose : une revue et une bibliographie.* Baillière Tindall.
- Pammi M., Zhong D., Johnson Y., Revell P. and Versalovic J. (2014).** Les infections sanguines polymicrobiennes dans l'unité de soins intensifs néonataux sont associées à une mortalité accrue : une étude cas-témoins. *Maladies infectieuses BMC*, 14 (1), 1-8.
- Pande K., Chen C. and Noble S.M. (2013).** Le passage dans l'intestin des mammifères déclenche un commutateur phénotypique qui favorise le commensalisme de *Candida albicans*. *Génétique de la nature*, 45 (9), 1088-1091.
- Papon N., Noël T., Florent M., Gibot-Leclerc S., Jean D., Chastin C. and Chapeland-Leclerc F. (2007).** Mécanisme moléculaire de la résistance à la flucytosine chez *Candida lusitanae* : contribution des gènes FCY2, FCY1 et FUR1 à la résistance croisée au 5-fluorouracile et au fluconazole. *Agents antimicrobiens et chimiothérapie*, 51 (1), 369-371.
- Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D.R., Clancy C.J., Marr K.A., Ostrosky-Zeichner L. and Sobel J.D. (2016).** Guide de pratique clinique pour la prise en charge de la candidose : mise à jour 2016 par l'Infectious Diseases Society of America. *Maladies infectieuses cliniques*, 62 (4), e1-e50.
- Pathak A.K., Sharma S. and Shrivastva P. (2012).** Biofilm multi-espèces de *Candida albicans* et autres espèces de *Candida* sur substrat acrylique. *Journal de science orale appliquée*, 20 (1), 70-75.
- Peleg A.Y., Tampakakis E., Fuchs B.B., Eliopoulos G.M., Moellering R.C. and Mylonakis E. (2008).** Interactions procaryotes-eucaryotes identifiées à l'aide de *Caenorhabditis elegans*. *Actes de l'Académie nationale des sciences*, 105 (38), 14585-14590.
- Pemán J., Cantón E. and Valentin A. (2008).** Activité de l'anidulafungine contre les biofilms de *Candida*. *Revista iberoamericana de micología*, 25 (2), 124-128.

- Peters B.M. and Noverr M.C. (2013).** La péritonite polymicrobienne à *Candida albicans*-*Staphylococcus aureus* module l'immunité innée de l'hôte. *Infection et immunité*, 81 (6), 2178-2189.
- Peters B.M., Ovchinnikova E.S., Krom B.P., Schlecht L.M., Zhou H. and Hoyer L.L.(2012).** *Staphylococcus aureus* adherence to *Candida albicans* hyphae is mediated by the hyphal adhesin Als3p. *Microbiology-Sgm* 158.
- Pierce C.G., Vila T., Romo J.A., Montelongo-Jauregui D., Wall G., Ramasubramanian A. and Lopez-Ribot J.L. (2017).** The *Candida albicans* biofilm matrix : composition, structure and function. *Journal of Fungi*, 3(1), 14.
- Polke M., Leonhardt I., Kurzai O. and Jacobsen I.D. (2018).** Farnesol signalling in *Candida albicans*—more than just communication. *Critical reviews in microbiology*, 44(2), 230-243.
- Ponde N.O., Lortal L., Ramage G., Naglik J.R. and Richardson J.P. (2021).** *Candida albicans* biofilms and polymicrobial interactions. *Critical Reviews in Microbiology*, 47(1), 91-111.
- Poulain D. (2013).** *Candida albicans*, plasticité et pathogénie. *Revue Francophone des laboratoires*, 2013(450), 37-46.
- Purschke F.G., Hiller E., Trick I. and Rupp S. (2012).** Flexible survival strategies of *Pseudomonas aeruginosa* in biofilms result in increased fitness compared with *Candida albicans*. *Mol Cell Proteomics*. 11(12):1652–1669.
- Rajendran R., May A., Sherry L., Kean R., Williams C., Jones B.L. and Ramage G. (2016).** Intégration du métabolisme de *Candida albicans* avec l'hétérogénéité du biofilm par cartographie du transcriptome. *Rapports scientifiques*, 6 (1), 1-11.
- Ramage G. and López-Rib J.L. (2005).** Techniques de test de sensibilité antifongique des biofilms de *Candida albicans*. *Agents antifongiques* (pp. 71-79).
- Ramage G., Rajendran R., Sherry L. and Williams C. (2012).** Fungal biofilm resistance. *International journal of microbiology*, 2012.
- Riekhof W.R. and Nickerson K. (2017).** Quorum sensing in *Candida albicans* : farnesol versus farnesoic acid. *FEBS Lett* 591: 1637-1640.
- Robbins N., Wright G.D. and Cowen L.E. (2016).** Médicaments antifongiques : l'arsenal actuel et le développement de nouveaux agents. *Spectre de microbiologie*, 4 (5), 4-5.
- Rodrigues C.F. and Černáková L. (2020).** Farnesol and tyrosol: secondary metabolites with a crucial quorum-sensing role in *Candida* biofilm development. *Genes*, 11(4), 444.
- Ruiz-Herrera J., Victoria Elorza M., Valentín E. and Sentandreu R. (2006).** Molecular organization of the cell wall of *Candida albicans* and its relation to pathogenicity. *FEMS yeast research*, 6(1), 14-29.
- Scott L.J. and Simpson, D. (2007).** Voriconazole. *Médicaments*, 67 (2), 269-298.

- Seddiki S.M.L., Boucherit-Otmani Z., Boucherit K., Bads-Amir S., Taleb M., Kunkel D. (2013)** Assessment of the types of catheter infectivity caused by *Candida* species and their biofilm formation. First study in an intensive care unit in Algeria. *Int. J. Gen. Med.* 6, 1-7.
- Seghir A., Boucherit-Otmani Z., Sari-Belkharroubi L. and 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.
- Siau H. and Kerridge D. (1998).** L'effet des médicaments antifongiques en combinaison sur la croissance de *Candida glabrata* dans les milieux solides et liquides. *Le Journal de la chimiothérapie antimicrobienne*, 41 (3), 357-366.
- Tebji F., Chen Y., Sellam A. and Whiteway M. (2017).** The genomic landscape of the fungus specific SWI/SNF Complex Subunit, Snf6, in *Candida albicans*. *mSphere*;2: e00497-17.
- Tenaillon O., Skurnik D., Picard B. and Denamur E. (2010).** La génétique des populations d'*Escherichia coli* commensal. *Nature reviews microbiology*, 8 (3), 207-217.
- Thomer L., Schneewind O. and Missiakas D. (2016).** Pathogenesis of *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 11, 343-364.
- Wächtler B., Citiulo F., Jablonowski N., Förster S., Dalle F., Schaller M. and Hube B. (2012).** Interactions *Candida albicans*-épithéliales : disséquer les rôles de la pénétration active, de l'endocytose induite et des facteurs de l'hôte sur le processus d'infection. *PloSun*, 7 (5), e36952.
- Whiteway M. and Bachewich C. (2007).** Morphogénèse chez *Candida albicans*. *Annu. Rév. Microbiol.*, 61, 529-553.
- Wilkes G., Barton-Burke M. and Phil D.R.N. (2010).** *Oncology Nursing Drug Handbook*, Jones and Bartlett Ed. ; 1360 :1114-1116.
- Williams P. and Cámara M. (2009).** Détection de quorum et adaptation environnementale chez *Pseudomonas aeruginosa* : une histoire de réseaux de régulation et de molécules signal multifonctionnelles. *Opinion actuelle en microbiologie*, 12 (2), 182-191.
- Xavier K.B. and Bassler B.L. (2005).** Interférence avec la communication cellule-cellule bactérienne médiée par AI-2. *Nature*, 437 (7059), 750-753.