



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



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

Département De Biologie

Laboratoire Antibiotiques Antifongiques : Physico-chimie, Synthèse et Activité Biologique

MEMOIRE

Présenté par

Bensalah Asma

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Biochimie

Thème

**Influence des paramètres physico-chimiques sur la formation du biofilm
de *Candida albicans***

Soutenu le, devant le jury composé de :

Présidente	Pr Boucherit-Otmani Zahia	Professeur	Université de Tlemcen
Encadreur	Bekkal Brikci-Benhabib Ouassila	MAB	C.U. Ain Témouchent
Examinatrice	Mme Baba Ahmed-Kazi tani Zahira	MCA	Université de Tlemcen

Année universitaire 2019/2020

ملخص :

Candida albicans هي أحد مسببات الأمراض الفطرية القادرة على الالتصاق بالأسطح الحيوية أو اللاأحيائية وبالتالي تكوين الأغشية الحيوية. هذه الأخيرة عبارة عن كيانات ديناميكية للخلايا الميكروبية مدمجة في مصفوفة بوليمرية ذاتية الإنتاج ، تحميها وتعزز تطورها. يتيح أسلوب الحياة التعاوني هذا ل *Candida albicans* بالانقسام والتفاعل واكتساب خصائص محددة تميزها عن الخلايا العوالت. علاوة على ذلك، لفهم تطور الأغشية الحيوية الخاص ب *Candida albicans* على سطح داعم ، يبدو أن معرفة خصائصها أمر بالغ الأهمية.

ومع ذلك، تتطلب هذه المهمة فهم المعلمات الفيزيائية والكيميائية للسطح الذي يتكون عليه الغشاء الحيوي وكذلك الظروف البيئية المطلوبة لتطويره.

الكلمات المفتاحية : *Candida albicans*، الغشاء الحيوي ، المعايير الفيزيائية والكيميائية ، الظروف البيئية

Résumé :

Candida albicans est un pathogène fongique capable d'adhérer à des surfaces biotiques ou abiotiques et former ainsi des biofilms. Ces derniers sont des entités dynamiques de cellules microbiennes enchâssées dans une matrice polymérique autoproduite, qui les protège et favorise leur développement. Ce mode de vie coopératif, permet à *C. abicans* de se diviser, interagir et acquérir des propriétés spécifiques qui les distinguent des cellules planctoniques.

Par ailleurs, pour comprendre le développement d'un biofilm de *Candida albicans* sur une surface de support, la connaissance de ses caractéristiques apparaît comme cruciale. Cependant, cette tâche requiert une compréhension des paramètres physico-chimiques de la surface sur laquelle le biofilm se forme et aussi les conditions environnementales requises pour son développement.

Mots clés : *Candida albicans*, biofilm, paramètres physico-chimiques, conditions environnementales

Abstract:

Candida albicans is a fungal pathogen capable of adhering to biotic or abiotic surfaces and thus forming biofilms. The latter are dynamic entities of microbial cells embedded in a self-produced polymeric matrix, which protects them and promotes their development. This cooperative lifestyle allows *Candida abicans* to divide, interact and acquire specific properties that distinguish them from planktonic cells.

Moreover, to understand the development of a *Candida albicans* biofilm on a support surface, knowledge of its characteristics appears to be crucial. However, this task requires an understanding of the physicochemical parameters of the surface on which the biofilm forms and also the environmental conditions required for its development.

Keywords: *Candida albicans*, biofilm, physico-chemical parameters, environmental conditions

Remerciement

Je tiens tout d'abord à remercier

DIEU, le tout puissant, maître des cieux et de la terre, qui m'a donné la force, la patience et m'a permis de mener à bien ce travail.

Mes remerciements les plus profonds vont à mon encadreur : **Mme Benhabib-Bekkal Brikci Ouassila**, Maître de conférences classe B au département de Biologie, Centre Universitaire Belhadj Bouchaïb d'Ain Témouchent je la remercie, qui m'a fait l'honneur de réaliser ce travail, pour sa grande patience, pour sa disponibilité, sa gentillesse et ses conseils judicieux.

J'adresse mes sincères remerciements à **Mme Boucherit-Otmani Zahia**, Professeur au département de Biologie, faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, des Sciences de la Terre et de l'Univers, Université Aboubekr Belkaïd Tlemcen, de me faire l'honneur de présider le jury de ma soutenance.

Mes chaleureux remerciements vont à **Mme Baba Ahmed-Kazi Tani Zahira Zakia** Maître de conférences classe A au département de Biologie, faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, des Sciences de la Terre et de l'Univers, université Aboubekr Belkaïd Tlemcen, pour avoir accepté d'examiner ce modeste travail.

Mes vifs remerciements s'adressent également à tous les enseignants durant mon Cours Universitaires et tous les membres du laboratoire LAPSAB .

Dédicaces

C'est avec un énorme plaisir et une immense joie, que je dédie

mon travail :

A mes très chers parents : qui m'ont soutenu durant ce long trajet d'études.

A mes très chères sœurs : Fatima zohra et Zineb ainsi que ses époux, je vous remercie d'être toujours là pour moi.

A mon frère Mohamed pour le soutien, l'attention et l'aide qu'il m'a apporté.

A ma meilleure amie Soumia, ma soeur, avec qui je partage des moments de ma vie, tu es importante pour moi. Merci d'être là pour moi.

A toute la promotion du master Biochimie 2019-2020 avec qui j'ai partagé d'agréables moments.

A tous ceux que je connais de loin ou de près.

ASMA

Sommaire

1. Introduction.....	1
2. Facteurs influençant la formation du biofilm de <i>Candida albicans</i>.....	2
2-1. Facteurs environnementaux.....	2
2-2. Propriétés de la surface du support.....	2
2-3. Propriétés de la cellule de <i>Candida albicans</i>	3
2-4. Interactions <i>Candida albicans</i> - Surface de support.....	4
3. Les étapes de formation du biofilm à <i>Candida albicans</i>.....	6
3.1. Adhérence de <i>Candida albicans</i>	6
3.2. Croissance du biofilm.....	7
3.3. Maturation.....	7
3.4. Dispersion.....	8
4. Conclusion.....	9

Références Bibliographiques

1. Introduction

La formation d'un biofilm est maintenant reconnue comme une caractéristique propre à plusieurs microorganismes notamment *Candida albicans*. Cette levure se développe préférentiellement à l'état sessile fixé à un support abiotique (implants médicaux, lentilles de contact, pacemaker...) ou biotiques (diverses niches du corps humain, y compris la cavité buccale, le tractus gastro-intestinal, la cavité vaginale et la peau) plutôt qu'à l'état planctonique, libre (**Samaranayake et MacFarlane, 1990 ; Cavalheiro et Teixeira, 2018**).

La formation du biofilm implique de nombreux changements dans l'expression des gènes et des protéines (**Stoodly et coll., 2002**). Cependant, ce processus est très sensible aux facteurs environnementaux (composition du milieu et température) et dépend de nombreux facteurs tels que la structure de surface des cellules microbiennes et aussi les caractéristiques de la surface (chimie, topographie, charge et hydrophobicité) sur laquelle le biofilm peut se former (**Donlan, 2002 ; MacKintosh et coll., 2006**).

Une compréhension du comportement du biofilm de *Candida albicans* dans différentes conditions environnementales est essentielle au développement des mesures préventives efficaces contre les infections fongiques.

2. Facteurs influençant la formation du biofilm de *Candida albicans*

L'adhérence de *C. albicans* sur une surface donnée est un phénomène complexe mettant en jeu de nombreux paramètres physico-chimiques et environnementaux (**Baldo et coll., 2007**). D'autres paramètres impliquant les caractéristiques intrinsèques de la levure telles que, l'hydrophobicité et la charge électrostatique de la surface cellulaire font partie des critères qui peuvent modifier l'adhérence cellulaire (**El azzizi et khadori, 1999**).

2.1. Facteurs environnementaux

La formation du biofilm de *C. albicans* nécessite des équipements enzymatiques et des entités structurales particulières, dont l'activation dépend de facteurs environnementaux clefs. A savoir, la disponibilité en nutriments, le pH, température, la salinité du milieu et la quantité d'oxygène (**Donlan, 2002 ; Finkel et Mitchell, 2011 ; Sardi et coll., 2013**).

La température peut avoir un effet significatif sur l'adhérence cellulaire et le développement du biofilm (**Dumas, 2007**).

Kucharíková et ses collaborateurs (2011), ont signalé que la température de 37°C favorise la transition blastospore-hyphe et contribue à une meilleure adhérence de *C. albicans* pour former des biofilms.

L'adhésion de *C. albicans* au support et son développement en biofilms sont fortement influencés par le pH et les niveaux de CO₂ dans l'atmosphère (**Daniels et coll., 2013**).

La composition du milieu de culture peut aussi avoir une influence sur la capacité d'adhérence des levures, puisque **Pizzo et coll (2000)**, ont montré que la présence de fructose, glucose, maltose et saccharose à haute concentration de 500mmol/l favorisent l'adhérence de *C. albicans*. En revanche, les sucres aminés, quant à eux, inhibent l'adhérence de cette levure (**El azzizi et khadori, 1999**).

Par ailleurs, la formation de biofilm de *C. albicans* est modulée par des conditions hydrodynamiques et les gradients d'oxygène ambiant (**Thein et coll., 2007**). Les auteurs **Biswas et Chaffin (2005)** ont signalé l'absence de formation de biofilms à *Candida albicans* en anaérobiose, même si cette levure peut croître dans un environnement anaérobique.

2.2. Propriétés de la surface du support

Les propriétés de surface varient en fonction de la topographie, de la rugosité ou encore de la composition chimique de la surface. Certaines de ces propriétés peuvent influencer défavorablement l'adhérence de

Candida albicans ou au contraire de créer des microniches favorables au développement du biofilm (Mukherjee et coll., 2005).

La topographie de la surface du support est un paramètre important à prendre en compte. Il a été montré que certains supports comme le latex et l'élastomère favorisaient mieux l'adhérence de la levure *C. albicans*, que les supports en polyuréthane, téflon ou silicone (Hawser et Douglas, 1994).

En général, les surfaces les plus hydrophobes sont celles qui favorisent le plus la formation du biofilm avec des biomasses importantes. L'adhérence peut être plus difficile sur les régions où le solide a une courbure similaire à celle du microorganisme (Lagree et coll., 2018).

De-la-Pinta et coll (2019), ont montré qu'une corrélation positive entre la rugosité de la surface du support et la formation de biofilm. Une forte rugosité augmente donc significativement les sites de fixation pour les microorganismes favorisant ainsi leur adhésion (Characklis, 1990). Les surfaces rugueuses sont colonisées de façon préférentielle car les forces répulsives sont moindres et la surface de fixation est augmentée, grâce à la présence d'aspérités (Donlan, 2002).

Un autre facteur qui peut également favoriser l'attachement de *Candida albicans* sur un support, la présence préalable sur un biomatériau d'un film protéique comme le sang, les larmes, l'urine, la salive, le liquide interstitiel et les sécrétions respiratoires. Ces derniers, ont tendance à créer des interactions entre le microorganisme et le substrat (Mittelman, 1996).

2.3. Propriétés de la cellule de *Candida albicans*

La surface cellulaire de *Candida albicans* est composée d'une variété de polysaccharides tels que, le glucane, la chitine et le mannane. Les deux premiers composants assurent principalement la structure, tandis que le mannane, souvent lié de manière covalente à la protéine, qui joue un rôle important dans l'adhérence à la surface d'un support (Calderone et Braun, 1991).

Généralement, les surfaces de nature hydrophobe favorisent l'attachement des cellules à des surfaces hydrophobes. En effet, le caractère hydrophobe de la surface cellulaire de *Candida albicans* est souvent corrélée à une adhésion forte aux supports plastiques, par nature hydrophobes (Kuhn et coll., 2002). Cette hydrophobicité de la surface cellulaire de *Candida albicans* joue un rôle important dans la capacité à former du biofilm (Bujdaková et coll., 2013).

2.4. Interactions *Candida albicans* - Surface de support

L'adhérence de *Candida albicans* à une surface de support inerte peut être exposée d'une part par les interactions physico-chimiques et d'autre part par les interactions moléculaires et cellulaires entre la levure et la surface.

Généralement, les surfaces des cellules microbiennes sont à la fois chimiquement et structurellement plus complexes que la plupart des surfaces de substrat inerte. Ceci peut engendrer des interactions de natures diverses, dues à l'hydrophobicité, polarité ou la charge à la surface du support et/ou du micro-organisme (**Bos et coll., 1999**).

Les interactions adhésives microbiennes entre un micro-organisme et une surface de substrat d'établissent selon la distance qui les sépare (**Figure 1**) (**van Loosdrecht, 1989**).

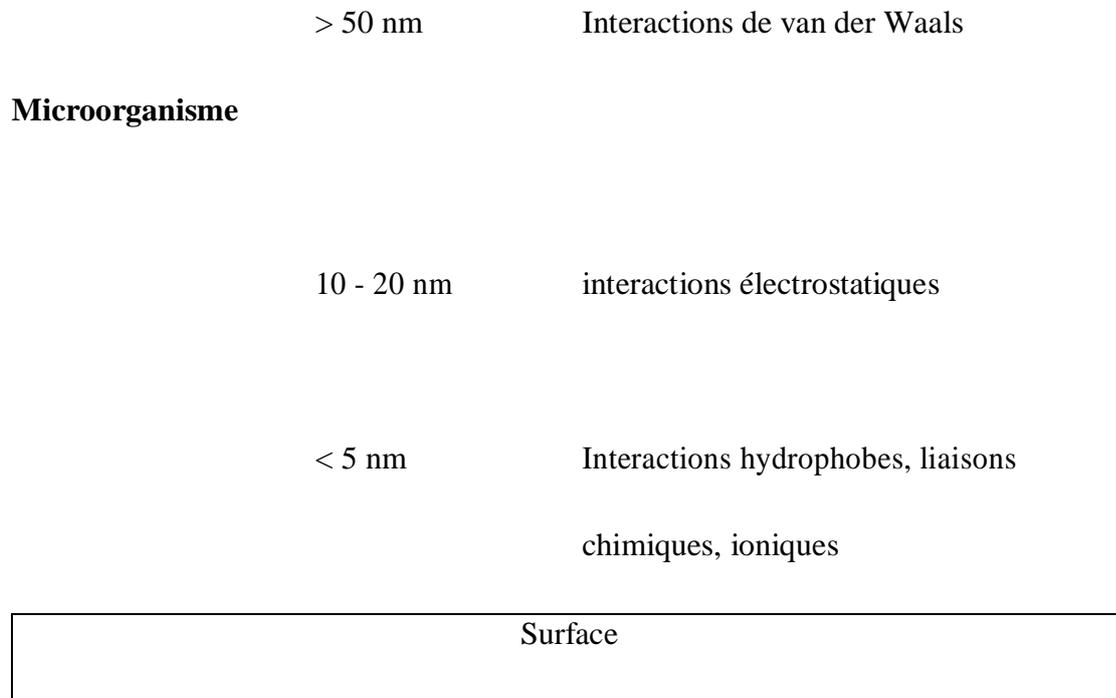


Figure 1 : Différents types d'interactions qui s'exercent entre le microorganisme et la surface du support (**Gottenbos et coll., 2001**).

À des distances de séparation > 50 nm, seules des forces de Van der Waals attractives se produisent. De 10 à 20 nm, Van der Waals et les interactions électrostatiques répulsives influencent l'adhérence de *Candida albicans* (**Klotz et coll., 1985**). A partir d'une distance inférieure à 5 nm entre le micro-organisme et la surface du substrat, des interactions hydrophobes/hydrophiles rentrent également en jeu (**Gottenbos et coll., 2001**).

Gallardo-Moreno et ses collaborateurs (2004), ont souligné qu'il existe également une relation entre la nature du support et le type de forces agissant sur l'adhérence initiale des levures. Par exemple, ces dernières adhèrent un support de verre via des interactions de Lifshitz-van der Waals alors que leur adhérence à la silicone s'effectue par des interactions acide-base de Lewis.

La physico-chimie des surfaces fournit deux approches permettant de prédire l'adhérence de la levure sur une surface solide :

- La théorie DLVO classique (**Derjaguin et Landau, 1941; Verwey et Overbeek, 1948**), une particule qui s'approche à une certaine distance d'une surface donnée va interagir avec cette surface par des forces de type Lifshitz-van der Waals ou électrostatiques répulsives et/ou attractives (**Bos et coll., 1999**).
- La théorie XDLVO (DLVO étendue) (**Van Oss et coll., 1986**), concernent les interactions acide/base de Lewis, qui prennent en compte les forces d'attraction hydrophobes et les forces de répulsion hydrophiles. Pour l'étude de l'adhésion des microorganismes notamment les levures en milieu aqueux, cette théorie semble plus appropriée que la théorie DLVO classique (**Wu et coll., 1999**).

3. Etapes de formation de biofilm

Le mécanisme de formation du biofilm fongique se fait en plusieurs étapes (**Figure 2**).

3.1. Adhérence de *Candida albicans* (Attachement de la levure à une surface)

Cette étape peut être considérée comme étape-clé de la formation des biofilms, vu qu'elle traduit l'affinité des levures *Candida albicans* pour un substrat. L'adhérence est cruciale pour toutes les étapes suivantes du développement du biofilm de *Candida albicans* (**Gulati et Nobile, 2016**).

Les levures sont transportées vers une surface de diverses manières (e.g : diffusion, convection, sédimentation...) (**Gottenbos et coll., 1999**). Une fois à proximité du support, les blastospores s'associent de manière temporaire et réversible à la surface (**Qureshi et coll., 2005 ; Stoodley et coll., 2002**). Les cellules quittent alors la forme solitaire, planctonique et mobile pour devenir des cellules « sessiles » (**Harding et coll., 2009 ; Qureshi et coll., 2005**). La levure adhérente peut, soit se dissocier de la surface et reprendre son statut planctonique, libre, soit s'attacher à cette dernière de façon irréversible (**Qureshi et coll., 2005 ; Stoodley et coll., 2002**).

L'adhérence engendre chez *C. albicans* une perception différente de son environnement. L'expression génique différenciant son état planctonique de l'état sessile. Ce dernier induit des gènes spécifiques du métabolisme, de la communication, de protéines pariétales, très rapidement après s'être fixée (**Gulati et coll., 2016 ; McCall et coll., 2019**).

Plusieurs protéines de la paroi cellulaire, appelées adhésines, favorisent l'attachement à d'autres cellules, à la fois aux cellules épithéliales et à d'autres cellules microbiennes, ou aux surfaces abiotiques. Généralement, les adhésines sont des protéines de paroi cellulaire glycosyl-phosphatidylinositol (GPI-CWP). Chez *C. albicans*, plusieurs adhésines appartiennent à la famille Als (agglutinin-like sequence), appartenant à la famille des protéines à ancre GPI (**Lohse et coll., 2018**).

Parmi les huit membres de la famille Als, Als3 a le rôle le plus important dans la formation du biofilm (**Gulati M, Nobile, 2016**). Une autre famille importante d'adhésines chez *C. albicans*, est la famille des protéines de la paroi hyphale (Hwp). Hwp1 est une mannoprotéine de la paroi cellulaire des tubes germinatifs et des cellules hyphales, qui intervient dans la formation de biofilm (**McCall et coll., 2019**).

3.2. Croissance du biofilm (Phase intermédiaire)

Après l'adhérence ou l'attachement initial, lorsque les levures sont fixées de manière irréversible au support, elles font appel au métabolisme microbien, notamment via la sécrétion d'une matrice auto-synthétisée de substances exopolymères (**Řičicová et coll., 2004**). Cette dernière est principalement composée de protéines et de glycoprotéines (55%), de glucides (25%), de lipides (15%) et d'acides nucléiques (5%). Plus de 500 protéines ont été identifiées dans la matrice (**Nobile et Johnson, 2015**). Cette matrice fournit une barrière entre les cellules du biofilm et l'environnement voisin (**Cavalheiro et Teixeira, 2018**).

Des modifications morphologiques se distinguent par une prolifération cellulaire et un développement des formes mycéliennes (pseudohyphes et hyphes) à partir de blastospores bourgeonnantes (**Lohse et coll., 2018**). Ces formes mycéliennes servent de renfort à la structure et de site d'adhérence pour de nouvelles blastospores (**Ramage et coll., 2009**).

3.3. Maturation

Au cours de cette étape, les biofilms de *Candida albicans* présentent un réseau dense de levures et de cellules filamenteuses (hyphes et pseudo-hyphes), recouvert par une matrice exopolymérique (**Chandra et coll., 2001**).

Par ailleurs, les cellules sessiles de *C. albicans* présentent des caractéristiques différentes de celles des cellules planctoniques libres (**Tobudic et coll., 2012**). En effet, au sein d'un biofilm, les cellules ont des activités métaboliques très variées. Celles en surface ont un meilleur accès à l'oxygène et aux éléments nutritifs et peuvent libérer facilement leurs déchets métaboliques dans le fluide extérieur. Elles ont une croissance plus active que les cellules situées dans les régions enfouies du biofilm dites dormantes (**Brikci-Benhabib et coll., 2016**).

Au sein d'un biofilm fongique notamment à *C. albicans*, un système de communication intercellulaire est essentiel à son développement, à son adaptation et à sa survie. Ce système qu'on appelle quorum sensing est caractérisé par la sécrétion de molécules capables de transférer le signal qui peut être auto-reconnu (**Blankenship et Mitchell, 2006**).

Deux molécules sont impliquées dans ce mode chez *C. albicans*, il s'agit du tyrosol et du farnésol (**Hogan, 2006**). Le farnésol assure son contrôle négatif sur la synthèse du biofilm en inhibant la formation des hyphes. Quant au tyrosol, permet un contrôle positif sur la synthèse du biofilm en stimulant la formation des hyphes (**Finkel et Mitchell, 2011**). Il est à souligner, qu'une autre molécule

« signal », le dodécanol possède des activités similaires à celui du farnésol pour les levures *Candida albicans* (Davis-Hanna et coll., 2008)

3.4. Dispersion

C'est la phase la moins étudiée du développement de biofilm à *C. albicans*. Les cellules de *Candida albicans* peuvent se détacher du biofilm soit par un mécanisme passif sous l'effet de forces de cisaillement engendrées par un flux, soit par une séparation active suite à la dissolution de la matrice par des enzymes hydrolytiques auto-sécrétées par les cellules (Parsek and Singh, 2003).

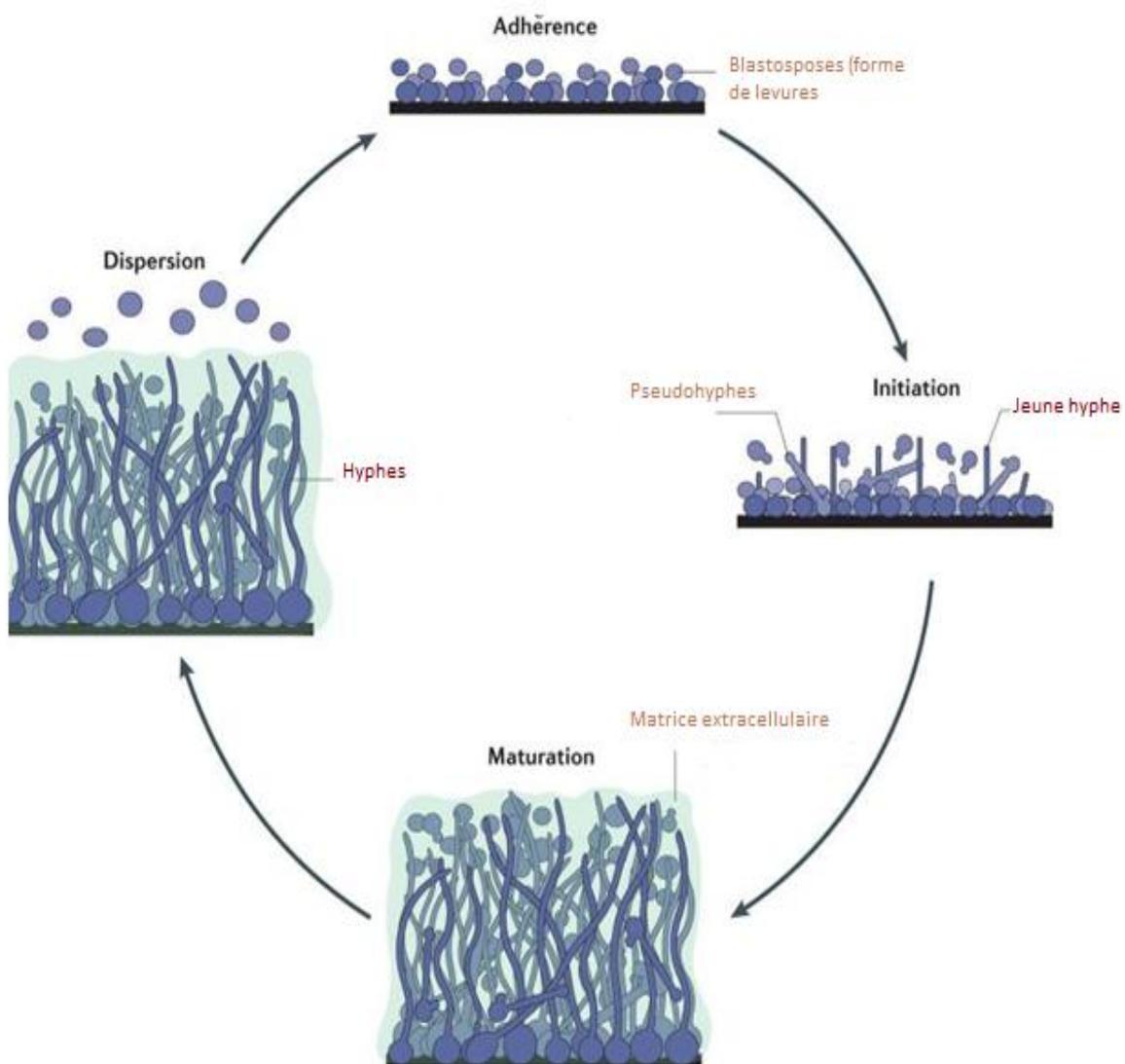


Figure 2: Les étapes de formation d'un biofilm de *Candida albicans* d'après Lohse et coll.,(2018)

4. Conclusion

Les biofilms fongiques peuvent contaminer différentes surfaces qu'elles soient de nature biotique ou abiotique. Cependant, de nombreux facteurs physico-chimiques et environnementaux peuvent influencer l'attachement des levures notamment *Candida albicans* à ces surfaces, et qui comprennent la température, l'osmolarité, la concentration en oxygène, la disponibilité des nutriments, la nature de la surface sur lesquels les biofilms sont formés.

Plusieurs défis non résolus dans ce domaine d'interaction microorganisme /surface, sont à explorer afin de contrôler l'attachement initial (ou l'adhérence) et la formation des biofilms.

Références bibliographiques

- 1. Baldo A , Mathy A , Vermout S, Tabart J , Losson B, Mignon B. (2007)** Les mécanismes d'adhérence des champignons responsables de mycoses superficielles. *Ann. Méd. Vét* , 151, 192-199.
- 2. Bekkal Briki-Benhabib, O Boucherit-Otmani, Z, Boucherit K. (2016)** Biofilms fongiques : confusion entre tolérance et résistance aux antimicrobiens. *Journal de Mycologie Médicale*, 26(3), 286–287.
- 3. Biswas S. K, ,Chaffin W. L. (2005)** Anaerobic Growth of *Candida albicans* Does Not Support Biofilm Formation Under Similar Conditions Used for Aerobic Biofilm. *Current Microbiology*, 51(2), 100–104.
- 4. Blankenship J.R and Mitchell AP. (2006)** How to build a biofilm: a fungal perspective. *Current Opinion in Microbiology*, 9: 588-594.
- 5. Bos R, van der Mei H. C, Busscher H. J. (1999).** Physico-chemistry of initial microbial adhesive interactions – its mechanisms and methods for study. *FEMS Microbiology Reviews*, 23(2), 179–230.
- 6. Bujdáková , Didiášová M, Drahovská H, Černáková L. (2013)** Role of cell surface hydrophobicity in *Candida albicans* biofilm. *Open Life Sciences*, 8(3).
- 7. Cavalheiro M, ,Teixeira M. C. (2018).** *Candida* Biofilms: Threats, Challenges, and Promising Strategies. *Frontiers in Medicine*, 5.
- 8. Chandra J, Kuhn D.M, Mukherjee P.K, et coll.(2001)** Biofilm formation by the fungal pathogen *Candida albicans*: development, architecture, and drug resistance. *J Bacteriol*, 183 : 5385–5394.
- 9. Characklis W. G, Mcfeters G.A, et K.C Marshall. (1999)** physiological ecology in biofilm systems. In *Biofilm*. Characklis W.G., Marshall K.C. (eds). *John, wiley et sons News York*, 265-340.
- 10. Daniels K.J, Park Y.N, Srikantha T, Pujol C, Soll .DR. (2013)** Impact of environmental conditions on the form and function of *Candida albicans* biofilms. *Eukaryotic Cell* 12(10): 1389-1402.
- 11. Davis-Hanna, A Piispanen A. E, Stateva L. I , Hogan D. A. (2007)** Farnesol and dodecanol effects on the *Candida albicans* Ras1-cAMP signalling pathway and the regulation of morphogenesis. *Molecular Microbiology*, 67(1) : 47–62.
- 12. De-la –Pinta I, Cobos M, Ibarretxe, Montoya J.E, Eraso E , Guraya T, Quindós, G. (2019)** Effect of biomaterials hydrophobicity and roughness on biofilm development. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 30(7).
- 13. Donlan R.M .(2002) Biofilms:** Microbial life on surface. *Emerging Infectious Disease journcoll.*,8 (9): 881-890.

Références Bibliographiques

14. **Dumas C. (2007)** Catalyse électro-microbienne dans les piles à combustible. Thèse de Doctorat. *Institut National polytechnique de Toulouse*.
15. **El azzizi et khadori (1999)** . Factors influencing adherence of *Candida* spp to host tissues and plastic surfaces. *Indian journal of experimental biology*,37(10) :941-951.
16. **Finkel J. S, Mitchell A. P. (2010)** Genetic control of *Candida albicans* biofilm development. *Nature Reviews Microbiology*, 9(2), 109–118.
17. **Gallardo-Moreno A. M , González-Martín, M. L, Bruque J. M, Pérez-Giraldo C. (2004)**. The adhesion strength of *Candida parapsilosis* to glass and silicone as a function of hydrophobicity, roughness and cell morphology. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 249(1-3), 99–103.
18. **Gottenbos B, van der Mei H. C,Busscher H. J. (1999)** Models for studying initial adhesion and surface growth in biofilm formation on surfaces. *Methods in Enzymology*, 523–534.
19. **Gottenbos B. (2001)** The development of antimicrobial biomaterial surfaces. *Groningen: s.n.*.120.
20. **Gulati, M, Nobile, C. J. (2016)** *Candida albicans* biofilms: development, regulation, and molecular mechanisms. *Microbes and Infection*, 18(5), 310–321.
21. **Harding M.W, Marques L.L , Howard R.J, Olson M.E. (2009)** Can filamentous fungi form biofilms? *Trends in microbiology*, 17(11), 475-480.
22. **Hawser et Douglas.(1994)**.Biofilm formation by *Candida* species on the surface of catheter materials in vitro, 62(3), 915-921.
23. **Hogan D. A. (2006)** Talking to Themselves: Autoregulation and Quorum Sensing in Fungi: *FIG. 1. Eukaryotic Cell*, 5(4), 613–619.
24. **Kucharikova S, Tournu, H, Lagrou K, Van Dijck P, Bujdakova, H. (2011)** Detailed comparison of *Candida albicans* and *Candida glabrata* biofilms under different conditions and their susceptibility to caspofungin and anidulafungin. *Journal of Medical Microbiology*, 60(9), 1261–1269.
25. **Kuhn D.M, Chandra J, Mukherjee P.K, Ghannoum M.A. (2002a)** Comparison of biofilms formed by *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* on bioprosthetic surfaces. *Infection and immunity*, 70(2), 878-888.
26. **Lagree K., Desai J. V, Finkel J. S, Lanni F. (2018)** Microscopy of fungal biofilms. *Current Opinion in Microbiology*, 43 :100–107.
27. **Lohse M. B, Gulati M, Johnson A. D, Nobile C. J. (2017)** Development and regulation of single- and multi-species *Candida albicans* biofilms. *Nature Reviews Microbiology*, 16(1), 19–3

Références Bibliographiques

- 28. MacKintosh, E. E. Patel, J. D, Marchant, R. E, Anderson, J. M. (2006).** Effects of biomaterial surface chemistry on the adhesion and biofilm formation of *Staphylococcus epidermidis* in vitro. *Journal of Biomedical Materials Research Part A: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, 78(4), 836-842.
- 29. Markéta Řičicová Libuše Váchová, Frederic Devaux, Helena Kučerová , Claude Jacqand Zdena Palková .(2004)** Sok2p Transcription Factor Is Involved in Adaptive Program Relevant for Long Term Survival of *Saccharomyces cerevisiae* Colonies. 279(36), 37973–37981.
- 30. McCall A. D, Pathirana R. U, Prabhakar A, Cullen P. J, Edgerton M. (2019)** *Candida albicans* biofilm development is governed by cooperative attachment and adhesion maintenance proteins. *Npj Biofilms and Microbiomes*, 5(1).
- 31. Mittelman M.W. (1996)** Adhesion to biomaterials. Bacterial adhesion. *Molecular and ecological diversity*. 89- 127.
- 32. Mukherjee S. Subramanian A , Tamayo P, Mootha V. K, Ebert B. L , Gillette, M. A., ...Mesirov, J.P. (2005)** Gene set enrichment analysis: A knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(43), 15545–15550.
- 33. Nobile, C. J, Johnson, A. D. (2015)** *Candida albicans* Biofilms and Human Disease. *Annual Review of Microbiology*, 69(1), 71–92.
- 34. Parsek M. R, Singh P. K. (2003)** Bacterial Biofilms: An Emerging Link to Disease Pathogenesis. *Annual Review of Microbiology*, 57(1), 677–701.
- 35. Pizzo G, Giuliana G Milici , Giangreco M.E.R. (2000)** Effect of dietary carbohydrates on the in vitro epithelial adhesion of *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, and *Candida krusei*. *New Microbiol.*; 23(1):63-71.
- 36. Qureshi , Annous B. A, Ezeji T. C, Karcher P, Maddox I. S. (2005)** Microbial Cell Factories, 4(1),24 .
- 37. Ramage G , Mowat, E, Jones B, Williams C, Lopez-Ribot J. (2009)** Our Current Understanding of Fungal Biofilms. *Critical Reviews in Microbiology*, 35(4), 340–355.
- 38. Richard A, calderone and Phylis C.B. (1991)** Adherence and Receptor Relationships of *Candida albicans* , 55(1) ,1-20.

Références Bibliographiques

- 39. Samaranayake et MacFarlane. (1990)** The relationship between colonisation, secretor status and in-vitro adhesion of *Candida albicans* to buccal epithelial cells from diabetics. *J. Med Microbiol*, 33 : 43-49
- 40. Stephen A. KlotzT, David J. Drutz, AND James E , Zajic .(1985)** Factors Governing Adherence of Candida Species to Plastic Surfaces, 50(1) , 97-101.
- 41. Stoodley P, Sauer K , Davies D. G, Costerton J. W. (2002)** Biofilms as Complex Differentiated Communities. *An-nual Review of Microbiology*, 56(1), 187–209.
- 42. Teodoro V. L. I , Gullo F. P , Sardi J. C. O, Torres E. M, Fusco-Almeida A. M, Mendes-Giannini M. J. S. (2013)** Environmental isolation, biochemical identification, and antifungal drug susceptibility of Cryptococcus species. *Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 46(6), 759–764.
- 43. Thein Z.M , Samaranayake Y.H , Samaranayake L.P. (2007)** Dietary sugars,serum and the biocide chlorhexidine digluconate modify the population and structural dynamics of mixed *Candida albicans* and *Escherichia coli* biofilms. *Apmis*, 115(11), 1241-1251.
- 44. Tobudic S, Kratzer C, Lassnigg A, Presterl E .(2012)** Antifungal susceptibility of *Candida albicans* in biofilms. *Mycoses*, 55:199—204.
- 45. Van Loosdrecht M. C. M, Lyklema J , Norde W, Zehnder A. J. B. (1989).** Bacterial adhesion: A physicochemical approach. *Microbial Ecology*, 17(1), 1–15.
- 46. Van Oss C , Good R , Chaudhury M. (1986)** The role of van der Waals forces and hydrogen bonds in “hydrophobic interactions” between biopolymers and low energy surfaces. *Journal of Colloid and Interface Science*, 111(2), 378–390.
- 47. Wu W, Giese R.F, van Oss C.J. (1999)** Stability versus flocculation of particle suspensions in water. Correlation with the extended DLVO approach for aqueous systems, compared with classical DLVO theory. *Colloids Surfaces B: Biointerfaces*. 14, 47-55.