

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



Université Aboubekr Belkaïd 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

Mémoire

Présenté par

Bougrara Soumia

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER en Sciences Biologiques

Option : Biochimie

Thème

**Interaction entre *Candida albicans* et quelques espèces fongiques et bactériennes
au sein d'un biofilm mixte**

Soutenu le 20/10/2020, devant le jury composé de :

Présidente	Boucherit-Otmani Zahia	Professeur	Université de Tlemcen
Encadreur	Benhabib-Bekkal Brikci Ouassila	MCB	C.U. Ain Témouchent
Examineur	Seghir Abdelfettah	MCA	C.U. Ain Témouchent

Année universitaires 2019/2020

Remerciement

*Je voudrai tout d'abord remercier **ALLAH** le plus puissant de m'avoir donné la force pour réaliser ce travail.*

*Je remercie sincèrement mon encadreur : **Madame Benhabib-Bekkal Brikci Ouassila**, Maître de conférences classe B au département de Biologie, Centre Universitaire Belhadj Bouchaïb d'Ain Témouchent je la remercie, d'avoir assuré l'encadrement de mon projet, pour ses conseils et ses suggestions pendant toute la durée de ce travail.*

*Je tiens à exprimer mes remerciements à **Madame 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 , d'avoir accepté de présider le jury de ma mémoire.*

*mes vifs remerciements à **Monsieur Seghir Abdelfatteh** , Maître de conférences classe A au département de Biologie, Centre Universitaire Belhadj Bouchaïb d'Ain Témouchent , de me faire l'honneur d'examiner ce modeste travail.*

Mes remerciement s'adressent également à tous les enseignants durant mon Coursus Universitaires et en particulier les enseignants de la spécialité Biochimie et tous les membres du laboratoires LAPSAB

*Je tiens surtout à exprimer mes sincères reconnaissances à **mes parents** qui m'ont soutenue durant toutes mes études.*

Dédicaces

Je dédie ce mémoire :

A mes très chers parents : Qui m'ont toujours soutenu et encouragé Que DIEU les protège.

A ma chère sœur Naima

A mes frères Ahmed et Mohamed

A ma meilleure amie Asma

A tout la promotion du master Biochimie

2019-2020 avec qui j'ai partagé d'agréables moments.

Soumia

Sommaire

1. Introduction.....	1
2. Développement du biofilm de <i>Candida albicans</i>.....	3
3. Communication de cellule à cellule dans un biofilm.....	4
4. <i>Candida albicans</i> dans les biofilms multi-espèces	5
4.1. Interaction entre <i>Candida albicans</i> et quelque espèces bactériennes.....	6
4.2. Interaction entre <i>Candida albicans</i> – <i>Candida non albicans</i>	8
5. Conclusion.....	9

Références Bibliographiques

ملخص

Candida albicans هي أحد مسببات الأمراض الفطرية القادرة على الالتصاق بأسطح حيوية أو غير حيوية مختلفة. ومع ذلك، قد تكون الأخيرة حاملة مناسبة للكائنات الحية الدقيقة الأخرى من خلال الارتباط مع *Candida albicans*، وبالتالي تكوين أغشية حيوية مختلطة. في الواقع، يتم التعرف على الأغشية الحيوية المختلطة كمجتمعات من الخلايا الميكروبية التي تؤوي اثنين أو أكثر من الكائنات الحية الدقيقة، والتي تعمل في تآزر أو مضادات. بهذا المعنى، أجرينا هذه الدراسة، التي تهتم بالتفاعلات التي تنشأ بين *Candida albicans* وبعض الأنواع الفطرية والبكتيرية داخل biofilm مختلط. **الكلمات المفتاحية:** *Candida albicans*، الأغشية الحيوية المختلطة، تآزرية، مضادات، بكتيريا.

Résumé

Candida albicans est un pathogène fongique capable d'adhérer sur différentes surfaces biotiques ou abiotiques. Cependant, ces dernières peuvent être un support adéquat à d'autres microorganismes en s'associant à *Candida albicans*, formant ainsi des biofilms mixtes.

En effet, les biofilms mixtes sont reconnus comme des communautés de cellules microbiennes abritant deux ou plusieurs microorganismes, agissant en synergie ou d'antagonistes.

C'est dans ce sens que nous avons conduit cette étude, qui s'intéresse aux interactions qui s'établissent entre *Candida albicans* et quelques espèces fongiques et bactériennes au sein d'un biofilm mixte.

Mot clés : *Candida albicans*, biofilms mixtes, synergie, antagonisme, bactéries.

Summary

Candida albicans is a fungal pathogen capable of adhering to various biotic or abiotic surfaces. However, the latter may be an adequate carrier for other microorganisms by associating with *Candida albicans*, thus forming mixed biofilms.

Indeed, mixed biofilms are recognized as communities of microbial cells harboring two or more microorganisms, acting in synergy or antagonists.

It is in this sense that we conducted this study, which is interested in the interactions that are established between *Candida albicans* and some fungal and bacterial species within a mixed biofilm.

Keywords: *Candida albicans*, mixed biofilms, synergy, antagonism, bacteria.

1. Introduction

Au cours de ces dernières décennies, l'incidence des infections fongiques notamment à *Candida* a augmenté de manière significative en raison du nombre élevé de patients immunodéprimés, de patients subissant une greffe d'organe ou une chimiothérapie, de l'application de méthodes invasives ou d'une exposition à des antibiotiques à large spectre, entraînant un taux de mortalité et de morbidité élevé (Eggimann et coll., 2003 ; Williams et coll., 2011).

Les levures *Candida* sont saprophytes, peuvent se comporter en opportunistes entraînant une candidose (Mayer et coll., 2013). Les études sur la pathogénie des candidoses montrent que *Candida albicans* représente à lui seul de 50 à 70% des *Candida* isolés (Pfaller et coll., 2004).

Candida albicans est un pathogène, peut adopter différentes morphologies au cours de sa croissance. A savoir, la forme de levure, de pseudo-hyphe et de véritables hyphes (Figure 1) (Liu, 2001 ; Silva et coll., 2011).

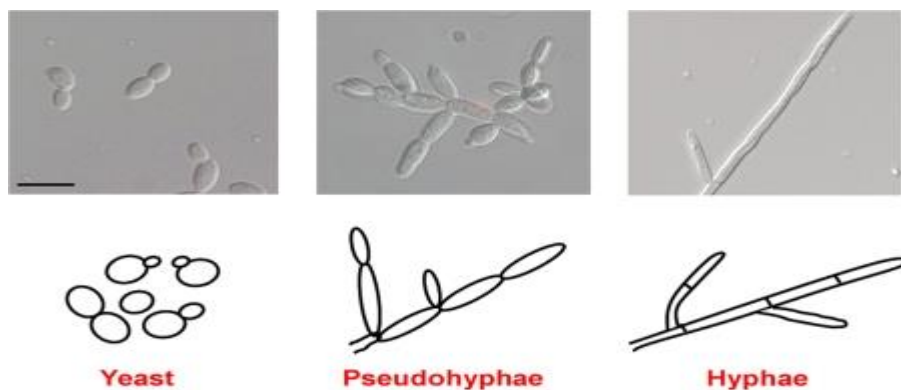


Figure. 1 : Principales morphologies de *Candida albicans* (Thompson et coll., 2011).

La forme hyphale allongée est apte d'échapper aux cellules phagocytaires. En revanche, *C. albicans* sous forme de levure a une plus grande capacité de colonisation et dissémination dans la circulation sanguine (Berman, 2006). En plus de son caractère dimorphique levure-hyphe, cette espèce est capable de former des biofilms (Nobile et Johnson, 2015).

Les biofilms sont des communautés structurées de cellules microbiennes incluses dans une matrice exopolymérique autoproduite. Ils peuvent se former sur des surfaces naturelles ou synthétiques (**Costerton et coll., 1999 ; Blankenship et coll., 2006**).

2. Développement du biofilm de *Candida albicans*

La formation de biofilm chez *Candida albicans* se déroule en quatre étapes. Tout d'abord l'adhérence des cellules, qui est un processus de fixation des blastospores sur un substrat (**figure.2-A**). Suivie d'un attachement irréversible où les cellules adhérentes prolifèrent aboutissant à la formation des microcolonies, qui constituent la couche basale d'ancrage (**figure. 2-B**). L'étape suivante dite de maturation, caractérisée par l'allongement des hyphes, résultant un réseau complexe de plusieurs couches de cellules pseudohyphales, cellules hyphales et de cellules rondes en forme de levure, enfermées dans une matrice extracellulaire. Ce qui donne au biofilm une apparence dense et structuré (**figure.2-C**). Enfin la dispersion, où les cellules sous forme de levures se détachent du biofilm pour coloniser d'autres supports, induisant ainsi un autre biofilm (**figure. 2-D**) (Chandra et coll., 2001 ; Gulati et Nobile, 2016 ; Lohse et coll.,2018 ; Nobile et Johnson, 2015 ; Uppuluri et coll.,2010).

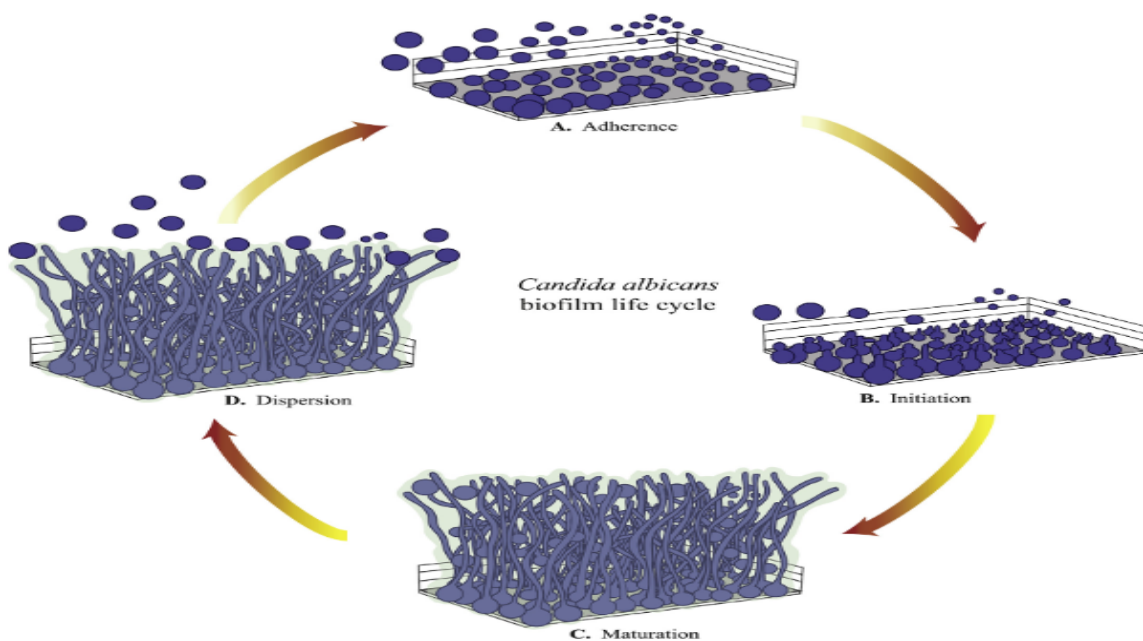


Figure .2 : Cycle de développement du biofilm chez *Candida albicans* (Gulati et Nobile, 2016).

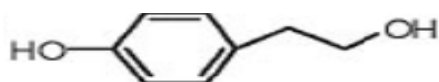
Les biofilms de *Candida albicans* présentent des caractéristiques différentes de celles qui se développent librement sous forme planctonique. Ils peuvent tolérer de fortes concentrations d'agents antimicrobiens et développent différentes stratégies pour échapper à la réponse immunitaire de l'hôte (Høiby et coll., 2010 ; Olsen, 2015).

3. Communication de cellule à cellule dans un bio film

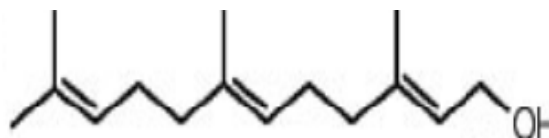
La communication de cellule à cellule est essentielle à la formation et au développement des biofilms. Les mécanismes par lesquels les microorganismes communiquent au sein de ces derniers, comprennent les signaux moléculaires du Quorum-Sensing (QS), Les échanges géniques et les interactions physiques (Foster et Kolenbrander, 2004).

Chez *Candida albicans*, deux molécules sont impliquées dans le quorum sensing, un mécanisme de régulation clé au sein d'un biofilm mono ou multi-espèces. Il s'agit du farnésol et tyrosol (Figure 3) (Soll, 2008 ; Walther et Wendlend, 2008).

La première inhibe la filamentation et le développement d'un biofilm chez *Candida albicans* (Hornby et coll., 2001). Tandis que la deuxième, le tyrosol, stimule la filamentation. Son action est plus marquée au cours des premières étapes de la formation d'un biofilm (Shea et coll., 2006 ; Sebaa et coll., 2019).



B : Tyrosol



A : Farnésol

Figure. 3 : Deux molécules impliquées dans le système de communication chez *Candida albicans* (Hogan, 2006).

Il est à souligner que de nombreux gènes de *C. albicans* sont impliqués dans la formation du biofilm, et qui codent pour des facteurs de transcription prédits ou des protéines kinase. Ces protéines régulatrices doivent agir indirectement pour contrôler les propriétés du biofilm, mais peuvent être des indicateurs informatifs des signaux internes et externes qui influencent le développement du biofilm. Par exemple, le facteur de transcription Bcr1 est requis pour la formation de biofilm et est régulé à la hausse dans les hyphes, suggérant ainsi que les produits géniques dépendants de Bcr1 peuvent être les composants hyphales nécessaires à la formation des biofilms (Nobile et Mitchell, 2005 ; Nobile et coll., 2006). De même, le facteur de

transcription sensible au zinc Zap1 est un régulateur de l'accumulation de matrice extracellulaire, ce qui suggère que les niveaux de zinc ambiants peuvent modifier les niveaux de la matrice (**Nobile et coll., 2009**).

Par ailleurs, les biofilms peuvent agir comme une structure abritant d'autres pathogènes et procurent un microenvironnement qui peut favoriser la co-agrégation et la co-adhésion d'autres microorganismes (**Van Leewen et coll., 2016**).

La co-agrégation et la co-adhésion sont deux formes d'interactions physiques jouant un rôle important dans la formation d'un biofilm mixte.

La liaison entre deux microorganismes en suspension est appelée co-agrégation tandis que la co-adhésion est la liaison d'un microorganisme libre à un autre déjà fixée. Cela se produit par l'intermédiaire des liaisons spécifiques entre une protéine de surface et le récepteur complémentaire d'une autre (**Bonnaure Mallet et coll., 2006**).

Ces deux phénomènes favorisent généralement la formation d'un biofilm multi-espèces (**Seghir, 2015**). En effet, ces interactions ont été observées dans les biofilms mixtes formés par *Candida albicans* et d'autres espèces fongiques, également entre *C. albicans* et certaines bactéries (**Holmes et coll., 1995**).

4. *Candida albicans* dans les biofilms multi-espèces

Les infections microbiennes associées aux biofilms sont souvent considérées et traitées comme si une espèce microbienne agissait seule, mais la plupart de ces infections se produisent en présence de plusieurs espèces (**Gulati et Nobile, 2016**). Ces dernières interagissent dans un biofilm en tant que communauté ayant des relations synergiques et / ou antagonistes. Les interactions synergiques impliquent une coopération métabolique tandis que les interactions antagonistes incluent la compétition pour les nutriments et la génération de composés inhibiteurs (**Cavalheiro et Teixeira, 2018**).

Selon Bernard et coll., (2020), le pathogène *Candida albicans* est capable de former facilement des biofilms mixtes en combinaison avec d'autres microorganismes, à savoir des bactéries et autres levures.

4.1. Interaction entre *Candida albicans* et quelque espèces bactériennes

Dans la nature, les interactions dans un biofilm polymicrobien peuvent être synergiques à ou antagonistes, selon les espèces présentes.

En 2013, **Peters et Noverr**, ont mis en évidence une interaction synergique entre *Candida albicans* et *Staphylococcus aureus*. Ces deux microorganismes sont responsables de la majorité des infections nosocomiales et sont souvent Co-isolées sur les surfaces muqueuses, les prothèses dentaires, les voies urinaires. *Staphylococcus aureus* s'attache fortement aux hyphes de *C. albicans* avec des conséquences importantes sur la virulence de cette dernière (**Scheres et Krom, 2016**).

Selon El Azizi et ses collaborateurs (2004), les protéinases Staphylococciques amélioraient l'adhésion de *Candida albicans* à la surface de muqueuse buccal.

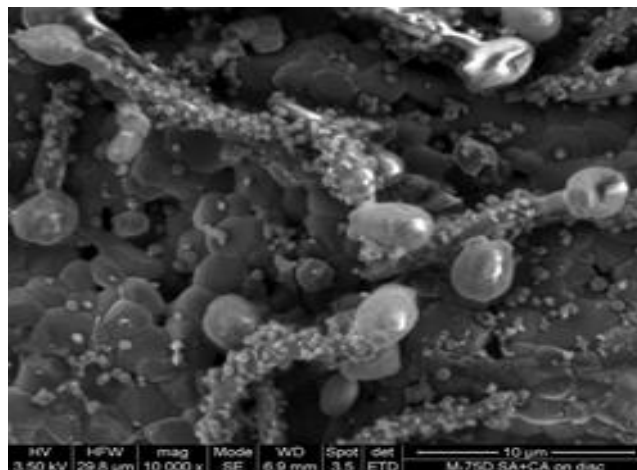


Figure .4 : Microphotographie d'un biofilm mixte de *Candida albicans* et *Staphylococcus aureus* formé sur l'émail dentaire observé au MEB (**Shirtliff et coll., 2009**).

Deux autres espèces bactériennes gastro-intestinales, *Clostridium perfringens* et *Bacteroides fragilis* tirant profit du microenvironnement hypoxique du biofilm de *Candida albicans* pour leur développement dans des conditions aérobies normalement toxiques pour elle. De ce fait, *C. albicans* fournit des niches favorables à la croissance et à la survie bactérienne (**Fox et coll., 2014**).

Par ailleurs, plusieurs pathogènes buccaux sont fréquemment co-isolés avec *C. albicans*. Par exemple, la bactérie *Porphyromonas gingivalis* qui module et améliore la formation du tube germinatif de *C. albicans*. Tandis que *Fusobacterium nucleatum* s'est révélé un inhibiteur de la morphogénèse hyphale de *C. albicans* (Delaney et coll., 2018).

En 2016, une étude menée par **Cavalcanti et son équipe**, a mis en évidence l'interaction de façon synergique de deux bactéries *Actinomyces oris* et *Streptococcus oralis* avec la levure *C. albicans* dans la cavité buccale.

En outre, dans le même environnement, les cellules des biofilms multi-espèces *Candida albicans*-bactéries peuvent également échanger des nutriments. Par exemple, *Candida albicans* peut utiliser les nutriments disponibles au sein d'un biofilm mixte et à son tour produire les nutriments nécessaires aux autres espèces *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus mutans* et *S. salivaris* (Lohse et coll., 2018 ; Pathirana et coll., 2019). Ces biofilms d'espèces mixtes peuvent augmenter la virulence ou protéger une ou plusieurs espèces des dangers environnementaux (Lohse et coll., 2018) .

Bien que les synergies sont impliquées entre la levure *Candida albicans* et bactéries, d'autres types d'interactions peuvent également s'établir entre elles. En effet, des interactions antagonistes ont été observées entre *C. albicans* et *Lactobacillus spp.* Puisque le développement de cette bactérie basée sur la production de l'acide lactique, diminue le pH local. En conséquence, une inhibition de la croissance hyphale de *C. albicans* sur la surface des muqueuses vaginales (Strus et coll., 2005).

En 2008, **Ader et ses collaborateurs**. Ont étudié l'interaction entre *C. albicans* et *Pseudomonas aeruginosa*, deux pathogènes opportunistes fréquemment isolés dans le tractus respiratoire des patients intubés et ventilés. Ils ont montré que cette bactérie exploite les formes filamenteuses de *C. albicans* pour promouvoir sa croissance et son organisation en biofilm, il s'agit d'un antagonisme entre ces deux espèces.

Le développement des hyphes joue un rôle important dans la formation des biofilms, mais aussi dans la production de substrats pour l'adhérence d'autres espèces, induisant des communautés poly-microbiennes (Xu et coll., 2008).

De plus, **Trejo-Hernández**, ont décrit que *P. aeruginosa* est cytotoxique pour *C. albicans* par la sécrétion de toxines. Cette bactérie est capable d'adhérer la forme filamenteuse de

C. albicans. En revanche, elle est incapable lorsque cette dernière est sous forme de levure.

4.2. Interactions entre *Candida albicans* – *Candida non albicans*

Candida albicans peut être engagé également dans des interactions avec d'autres levures. Les connaissances sur les interactions au sein de biofilms mixtes qui se composent de *Candida albicans* et d'autres *Candida spp* sont mal comprises et les études menées jusqu'à présent se sont limitées à quelques espèces du genre *Candida*.

Kirkpatrick et son équipe en **2000**, ont montré que *C. albicans* et *C. dubliniensis* établissent une interaction compétitive entre elles. Cependant en présence d'un support pour le biofilm mixte, *C. dubliniensis* résiste aux pressions concurrentielles rigoureuses pour les éléments nutritifs de *C. albicans*.

Une étude récente réalisée en **2020**, par **De Barros et ses collaborateurs** ont montré que *C. albicans* et *C. glabrata* peuvent former un biofilm mixte responsable de pathologies buccodentaires. La forme de levure *C. glabrata* peut s'attacher aux hyphes de *C. albicans*, ce qui encourage les cellules fongiques à pénétrer les surfaces muqueuses du tissu hôte (**Li et coll., 2019**). De plus, *C. glabrata* était incapable de coloniser et persistait dans la muqueuse buccale sans une colonisation préalable ou une co-colonisation par *C. albicans* (**De Barros et coll., 2020**).

En 2004, El Azizi et coll. ont mis en évidence des interactions antagonistes entre *C. albicans* et *C. guilliermondii* d'une part et une interaction de nature synergique entre *C. albicans* et *C. lipolytica* ou *C. parapsilosis* d'autre part.

D'autres interactions antagonistes ont été observées entre *C. albicans* et *C. krusei* qui suggèrent que l'espèce *C. krusei* exerce une action inhibitrice par la sécrétion des molécules de signalisation qui empêchent la croissance de *C. albicans* (**Santos et coll., 2016**).

En 2018, De Barros et son équipe ont signalé, que le biofilm formé par les espèces *C. albicans* et *C. tropicalis*, peut s'inscrire dans une relation délétère via une réduction de l'expression des gènes de virulence de *C. albicans* en présence de l'autre espèce.

Conclusion

Les données mentionnées dans cette étude, fournissent des preuves convaincantes de l'importance des interactions inter-espèces ou interrègnes via des relations de synergie ou d'antagonisme qui modulent le développement et la virulence d'un biofilm mixte. Ainsi, il serait intéressant d'élucider comment les interactions fongiques-bactériennes ou fongiques-fongiques se produisent et quelles sont les molécules impliquées afin de favoriser la formation des biofilms mixtes en milieu clinique.

Références bibliographiques

1. **Ader F, Faure K, Guery B, Nseir S. (2008)** Interaction de *Pseudomonas aeruginosa* avec *Candida albicans* dans les voies respiratoires: de la physiopathologie à une perspective thérapeutique. *Pathologie Biologie*, 56(3), 164-169.
2. **Berman J. (2006)** Morphogenesis and cell cycle progression in *Candida albicans*. *Current Opinion in Microbiology*, 9:595-601.
3. **Bernard C, Girardot M, Imbert C . (2020)** *Candida albicans* interaction with Gram-positive bacteria within interkingdom biofilms. *Journal de Mycologie Médicale*, 30: 100909.
4. **Blankenship J. R, Mitchell A. P. (2006)** "How to build a biofilm: a fungal perspective." *Curr Opin Microbiol*, 9(6), 588-594.
5. **Bonnaure-Mallet M, Chardin H, Barsotti O. (2006)** Microbiologie en odontostomatologie. *Paris : Maloine*, 132-160.
6. **Cavalcanti I.M.G, Nobbs A.H, Ricomini-Filho A.P, Jenkinson H.F, Del Bel Cury A.A. (2016)** Interkingdom cooperation between *Candida albicans*, *Streptococcus oralis* and *Actinomyces oris* modulates early biofilm development on denture material. *Pathogens and Disease*, 74(3), ftw002.
7. **Cavalheiro M, Teixeira M.C. (2018)** *Candida* biofilms: threats, challenges, and promising strategies. *Frontiers in medicine*, 5: 28.
8. **Chandra J, Kuhn D.M, Mukherjee P.K, Hoyer L.L, McCormick T, Ghannoum M.A. (2001)** Biofilm formation by the fungal pathogen *Candida albicans*: development, architecture, and drug resistance. *J Bacteriol*, 183(18), 5385-5394.
9. **Costerton J.W, Stewart P.S, Greenberg E.P. (1999)** Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*, 284 :1318-1322.
10. **De Barros P.P, Rossoni R.D, de Souza C.M, Scorzoni L, Fenley J.D.C, Junqueira J.C. (2020)** *Candida* Biofilms: An Update on Developmental Mechanisms and Therapeutic Challenges. *Mycopathologia*, 185 : 415 - 424 .
11. **De Barros P.P, Rossoni R.D, Freire F, Ribeiro F de C, Lopes L.A das C, Junqueira J.C, et al. (2018)** *Candida tropicalis* affects the virulence profile of *Candida albicans*: an in vitro and in vivo study. *Pathogens and Disease*, 76(2), fty014.
12. **Delaney C, Kean R, Short B, Tumelty M, McLean W, Nile C.J, et al. (2018)** Fungi at the Scene of the Crime: Innocent Bystanders or Accomplices in Oral Infections? *Current Clinical Microbiology Reports*, 5:190-200.

13. **Eggimann P, Garbino J, Pittet D. (2003)** Epidemiology of *Candida species* infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *The Lancet infectious diseases*, 3: 685-702.
14. **El-Azizi M.A, Starks S.E, Khardori N. (2004)** Interactions of *Candida albicans* with other *Candida spp.* and bacteria in the biofilms. *Journal of Applied Microbiology*, 96(5), 1067-1073.
15. **Foster J.S, Kolenbrander P.E. (2004)** Development of a multispecies oral bacterial community in a saliva-conditioned flow cell. *Applied and environmental microbiology*, 70: 4340-4348.
16. **Fox E.P, Cowley E.S, Nobile C.J, Hartooni N, Newman D.K, Johnson A. D. (2014)** Anaerobic bacteria grow within *Candida albicans* biofilms and induce biofilm formation in suspension cultures. *Current Biology*, 24(20), 2411-2416.
17. **Gulati M, Nobile C.J. (2016)** *Candida albicans* biofilms: development, regulation, and molecular mechanisms. *Microbes Infect*, 18(5), 310-321
18. **Hogan D. A. (2006)** Talking to Themselves: Autoregulation and Quorum Sensing in Fungi: FIG. 1. *Eukaryotic Cell*, 5(4), 613-619.
19. **Høiby N, Bjarnsholt T, Givskov M, Molin S, Ciofu O. (2010)** Antibiotic resistance of bacterial biofilms. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 35(4), 322-332
20. **Holmes A, Cannon R, Jenkinson H. (1995)** Interactions of *Candida albicans* with bacteria and salivary molecules in oral biofilms. *Journal of industrial microbiology*, 15: 208-213.
21. **Hornby J. M, Jensen E. C, Lisek A. D, Tasto J. J, Jahnke B, et al. (2001)** "Quorum sensing in the dimorphic fungus *Candida albicans* is mediated by farnesol. *Appl Environ Microbiol*, 67(7), 2982-2992.
22. **Kirkpatrick W.R, Lopez-Ribot J.L, Mcatee R.K, Patterson T.F. (2000)** Growth competition between *Candida dubliniensis* and *Candida albicans* under broth and biofilm growing conditions. *Journal of Clinical Microbiology*, 38(2), 902-904.
23. **Li Q, Liu J, Shao J, Da W, Shi G, Wang T, et al. (2019)** Decreasing cell population of individual candida species does not impair the virulence of *Candida albicans* and *Candida glabrata* mixed biofilms. *Frontiers in Microbiology*, 10: 1600 .
24. **Liu H. (2001)** Transcriptional control of dimorphism in *Candida albicans*. *Current opinion in microbiology*, 4: 728-735.
25. **Lohse M.B, Gulati M, Johnson A.D, Nobile C. (2018)** Development and regulation of single- and multi-species *Candida albicans* biofilms. *Nat Rev Microbiol*, 16(1), 19-31.
26. **Mayer F.L, Wilson D, Hube B. (2013)** *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. *Virulence*, 4(2), 119-128.

- 27. Nobile C.J, Andes D.R, Nett J.E, Smith F.J, Yue F, Phan Q.T, et al. (2006)** Critical role of Bcr1-dependent adhesins in *C. albicans* biofilm formation in vitro and in vivo. *PLoS Pathog*, 2:e63.
- 28. Nobile C.J, Johnson A.D. (2015)** *Candida albicans* biofilms and human disease. *Annu Rev Microbiol*, 69:71-92.
- 29. Nobile C.J, Mitchell A.P. (2005)** Regulation of cell-surface genes and biofilm formation by the *C. albicans* transcription factor Bcr1p. *Curr Biol*, 15:1150e5.
- 30. Nobile C.J, Nett J.E, Hernday A.D, Homann O.R, Deneault J.S, Nantel A et al. (2009)** Biofilm matrix regulation by *Candida albicans* Zap1. *PLoS Biol*, 7:e1000133. *This paper showed that transcription factor Zap1 is a key regulator of extracellular matrix production by biofilms in vitro and in vivo.*
- 31. Olsen I. (2015)** Biofilm-specific antibiotic tolerance and resistance. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 34(5), 877-886.
- 32. Pathirana R.U, McCall A.D, Norris H.L, Edgerton M. (2019)** Filamentous non-*albicans* *Candida* species adhere to *Candida albicans* and benefit from dual biofilm growth. *Frontiers in Microbiology*, 10:1188.
- 33. Peters B.M, Noverr M.C. (2013)** *Candida albicans*–*Staphylococcus aureus* polymicrobial peritonitis modulates host innate immunity. *Infection and Immunity*, 81 : 278-289.
- 34. Pfaller MA, Diekema D, Group IFSP. (2004)** Twelve years of fluconazole in clinical practice: global trends in species distribution and fluconazole susceptibility of bloodstream isolates of *Candida*. *Clinical Microbiology and Infection*, 10: 11-23.
- 35. Santos J.D.D, Piva E, Vilela S.F.G, Jorge A.O.C, Junqueira J.C. (2016)** Mixed biofilms formed by *C. albicans* and non-*albicans* species: a study of microbial interactions. *Brazilian oral research*, 30(1).
- 36. Scheres N, Krom B.P. (2016)** *Staphylococcus*–*Candida* interaction models: Antibiotic resistance testing and host interactions. *Methods in Molecular Biology*, 151-163.
- 37. Sebaa S, Boucherit-Otmani Z, Courtois P. (2019)** Effects of tyrosol and farnesol on *Candida albicans* biofilm. *Molecular Medicine Reports*, 19(4), 3201-3209.
- 38. Seghir A. (2015)** Recherche de biofilms mixtes sur cathéters veineux périphériques au CHU de Tlemcen. Thèse de doctorat. université de Tlemcen.
- 39. Shea J.M, Del Poeta M. (2006)** Lipid signaling in pathogenic fungi. *Current Opinion in Microbiology*, 9(4), 352-358.
- 40. Shirtliff M.E, Peters B.M, Jabra-Rizk M.A. (2009)** Cross-kingdom interactions: *Candida albicans* and bacteria. *FEMS Microbiology Letters*, 299(1), 1-8.

- 41. Silva S, Henriques M, Martins A, Oliveira R, Williams D, Azeredo J. (2009)** Biofilms of non-*Candida albicans* *Candida* species: quantification, structure and matrix composition. *Medical Mycology*, 47(7), 681-689.
- 42. Soll D.R. (2008)** *Candida* biofilms: Is adhesion *Current Biology*, 18(16), 717-720.
- 43. Strus M, Kucharska A, Kukla G, Brzywczy-Wloch M, Maresz K, Heczko P.B. (2005)** L'activité in vitro de *Lactobacillus* vaginal avec des propriétés probiotiques contre *Candida* . *Infect Dis Obstet Gynecol*, 13 : 69-75.
- 44. Thompson D.S, Carlisle P.L, Kadosh D. (2011)** Coevolution of morphology and virulence in *Candida* species. *Eukaryot Cell*, 10: 1173-1182.
- 45. Trejo-Hernández A, Andrade-Domínguez A, Hernández M, Encarnación S. (2014)** Interspecies competition triggers virulence and mutability in *Candida albicans*-*Pseudomonas aeruginosa* mixed biofilms. *ISME Journal*, 8(10), 1974-1988.
- 46. Uppuluri P, Chaturvedi A.K, Srinivasan A, Banerjee M, Ramasubramaniam A.K, Kohler J.R, et al. (2010)** Dispersion as an important step in the *Candida albicans* biofilm developmental cycle. *PLoS Pathog*, 6:e1000828.
- 47. Van Leewen P.T, van der Peet J.M, Bikker F.J, Hoogenkamp M.A, Oliveira Paiva A.M, Kostidis S, et al. (2016)** Interspecies Interactions between *Clostridium difficile* and *Candida albicans*. *MSphere*, 1(6):e00187-16.
- 48. Walther A, Wendland J. (2008)** Hyphal Growth and Virulence in *Candida albicans*. *Human and Animal relations*, 6: 95-114.
- 49. Williams D. W, Kuriyana T, Silva S, Malic S, Lewis M. A. O. (2011)** *Candida* biofilms and oral candidosis: treatment and prevention. *Periodontol* 2000 , 55: 250-265.
- 50. Xu X.L, Lee R.T.H, Fang H.M, Wang Y.M, Li R, Zou H, et al. (2008)** Bacterial Peptidoglycan Triggers *Candida albicans* Hyphal Growth by Directly Activating the Adenylyl Cyclase Cyr1p. *Cell Host and Microbe*, 4(1), 28-39.

