



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

Thèse

En vue de l'obtention du diplôme de

Doctorat de troisième cycle

Domaine : Science de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Biochimie Appliquée

Présenté par

Mme HALIMI Amel

Thème

**Etude des biofilms multi-espèces *Candida* spp./bactéries Gram négatives
au service d'anesthésie-réanimation du CHU de Tlemcen**

Soutenu le : 12/04/2026

Devant le jury composé de

Président	Pr	Rahmoun Mohammed Nadjib	Université de Tlemcen
Directeur	Dr	Baba Ahmed-Kazi Tani Zahira Zakia	Université de Tlemcen
Examineurs	Pr	Seghir Abdelfettah	Université de Tlemcen
	Pr	Seddiki Sidi Mohammed Lahbib	Université de Naama
	Pr	Ghellai Lotfi	Université de Saida

Année universitaire : 2025-2026



Au nom d'Allah, le Tout Miséricordieux, le Très Miséricordieux :

"Louange à Allah à qui appartient tout ce qui est dans les cieux et tout ce qui est sur la terre.

Et louange à lui dans l'au-delà. Et c'est lui le Sage, le Parfaitement Connaisseur"

Seigneur; accorde ta prière, ta paix et tes bénédictions, à notre Prophète Mohammed, ainsi qu'à sa famille et ses compagnons, une prière et une paix permanentes

C'est avec un profond plaisir et une immense gratitude que je dédie ce travail
A ma petite princesse Nihel et à mes chers parents, qui m'ont soutenue tout au long de ma vie
A mes frères et à ma sœur
A toute ma famille ainsi qu'à toutes mes amies

Amel

Remerciements

Ce travail a été effectué au laboratoire « Antibiotiques Antifongiques : physico-chimie, synthèse et activité biologique » (LapSab), de l'Université Aboubekr Belkaïd (Tlemcen).

La concrétisation de ce projet n'aurait pas été possible sans le soutien de nombreuses personnes à qui je tiens à exprimer toute ma reconnaissance

À **Madame 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, de l'Université Aboubekr Belkaïd de Tlemcen, pour m'avoir offert l'opportunité d'effectuer ce travail et d'avoir mis à ma disposition les moyens nécessaires à son bon déroulement. Je la remercie de m'avoir fait bénéficier de ses précieux conseils, de son sens critique, de sa rigueur dans le travail ainsi que de sa curiosité scientifique. Qu'elle trouve ici le témoignage de mon profond respect et de ma sincère gratitude.

À **Monsieur Rahmoun Mohammed Nadjib**, Professeur au Département de Biologie, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, des Sciences de la Terre et de l'Univers, de l'Université Aboubekr Belkaïd de Tlemcen, qui a honoré ce travail en acceptant de présider le jury de cette thèse. Qu'il trouve ici l'expression de mon profond respect.

À **Monsieur Seghir Abdelfettah**, Professeur au Département de Biologie, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, des Sciences de la Terre et de l'Univers, de l'Université Aboubekr Belkaïd de Tlemcen, pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de faire partie du jury de cette thèse. Je le remercie également pour ses encouragements et ses précieux conseils. Qu'il trouve ici l'expression de ma sincère reconnaissance

À **Monsieur Seddiki Sidi Mohammed Lahbib**, Professeur au Département de Biologie du Centre Universitaire Salhi Ahmed de Nâama, pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de faire partie du jury de cette thèse. Qu'il trouve ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

À **Monsieur Ghellai Lotfi**, Professeur au Département de Biologie de l'Université de Moulay Tahar-Saida, pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de faire partie du jury de cette thèse. Qu'il trouve ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

À **Monsieur Aissaoui Mohammed**, Maître de conférences classe B pour ses précieux conseils, son aide et ses encouragements, ainsi que tout le temps qu'il a bien voulu m'accorder. Qu'il trouve ici l'expression de mon profond respect.

Je tiens aussi à remercier **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 de l'Université Aboubekr Belkaïd de Tlemcen, pour l'intérêt qu'elle a montré à ce travail.

Je souhaite remercier également le Directeur du Centre Hospitalo-Universitaire de Tlemcen, le chef de service d'anesthésie-réanimation ainsi que tous les infirmiers avec qui j'ai eu le plaisir de travailler. Je les remercie de m'avoir facilité le recueil des prélèvements sans lesquels ce travail n'aurait pu être réalisé.

Mes vifs remerciements s'adressent aussi à l'ensemble des techniciens et membres du laboratoire « Antibiotiques Antifongiques : physico-chimie, synthèse et activité biologique (LapSab) » pour leur aide et leur gentillesse.

Résumé

Cette étude porte sur la recherche des altérations mixtes, associant *Candida* spp. et bactéries Gram négatives, chez des patients hospitalisés au service d'anesthésie-réanimation du CHU de Tlemcen. Entre juin et août 2018, 100 prélèvements sont réalisés chez 16 patients ayant subi une procédure invasive depuis plus de 48 heures. Le taux d'altération mixte est de 36% avec une prédominance des associations *Candida albicans*/*Acinetobacter baumannii* et *Candida albicans*/*Proteus mirabilis*. Ces altérations sont principalement observées chez les patients de sexe féminin au niveau des aspirations trachéales et sondes endotrachéales. L'étude des profils de résistance aux antimicrobiens, montre que l'antifongique amphotéricine B et l'antibiotique colistine conservent leurs activités respectives vis-à-vis de l'ensemble des souches de *Candida* spp. et de bactéries Gram négatives étudiées. En revanche, une résistance élevée est observée pour les autres antibiotiques y compris à l'imipénème (CMI ≥ 256 $\mu\text{g}/\text{MI}$). L'évaluation du potentiel des levures *Candida* spp. et des bactéries Gram négatives étudiées à former des biofilms multi-espèces se révèle différente, d'une part d'une association à une autre et d'autre part des biofilms mono-espèces. Le traitement de ces biofilms par une bithérapie associant amphotéricine B/imipénème ou amphotéricine B/colistine n'a pas d'effet significatif. Cependant, l'utilisation de la colistine en monothérapie réduit efficacement la biomasse des biofilms multi-espèces à *Candida albicans*/bactéries Gram négatives. Néanmoins, la dose efficace dépasse celle actuellement approuvée en pratique clinique, ce qui souligne la nécessité d'optimiser son utilisation thérapeutique.

Mots clés : Altérations mixtes, *Candida* spp, Bactéries Gram négatives, Biofilms, Résistance, Traitement.

Abstract

This study investigates mixed alterations involving *Candida* spp. and Gram-negative bacteria in patients hospitalized in the Anesthesiology and Intensive Care Unit of the University Hospital Center (CHU) of Tlemcen.

Between June and August 2018, 100 samples were collected from 16 patients who had undergone invasive procedures for more than 48 hours. The rate of mixed alterations was 36%, with a predominance of *Candida albicans*/*Acinetobacter baumannii* and *Candida albicans*/*Proteus mirabilis* associations. These alterations were mainly observed in female patients, particularly in tracheal aspirates and endotracheal tube samples. The analysis of antimicrobial resistance profiles showed that the antifungal agent amphotericin B and the antibiotic colistin retained their respective activities against all *Candida* spp. and Gram-negative bacterial isolates tested. Conversely, a high level of resistance was observed for other antibiotics, including imipenem (MIC \geq 256 μ g/mL). The evaluation of the ability of the studied *Candida* spp. and Gram-negative bacteria to form multi-species biofilms revealed variations both between different associations and compared to mono-species biofilms. Treatment of these biofilms with combination therapy using amphotericin B/imipenem or amphotericin B/colistin showed no significant effect. However, colistin monotherapy effectively reduced the biomass of multi-species biofilms formed by *Candida albicans* and Gram-negative bacteria. Nevertheless, the effective dose exceeds the level currently approved in clinical practice, highlighting the need to optimize its therapeutic use.

Keywords: Mixed alterations, *Candida* spp., Gram-negative bacteria, Biofilms, Resistance, Treatment.

الملخص

تهدف هذه الدراسة إلى البحث في الاختلالات المزوجة التي تشمل أنواع *Candida spp.* والبكتيريا سالبة الغرام لدى المرضى المقيمين في مصلحة التخدير والإنعاش بالمستشفى الجامعي لتلمسان. بين شهري جوان وأوت 2018، تم جمع 100 عينة من 16 مريضاً خضعوا لإجراءات طبية لمدة تجاوزت 48 ساعة. بلغت نسبة الاختلالات المزوجة 36%، مع غلبة للتآلفات *Candida albicans/Acinetobacter baumannii* و *Candida albicans/Proteus mirabilis*. وقد لوحظت هذه الاختلالات بشكل رئيسي لدى المرضى الإناث، خاصة على مستوى الشفطات الرغامية والأنابيب داخل الرغامية. أظهرت دراسة أنماط المقاومة للمضادات الميكروبية أن العامل المضاد للفطريات الأمفوتيريسين B والمضاد الحيوي الكوليسيتين احتفظا بفعاليتهما تجاه جميع عزلات *Candida spp.* والبكتيريا سالبة الغرام المدروسة. في المقابل، لوحظت مقاومة مرتفعة لباقي المضادات الحيوية، بما في ذلك الإيمبيينيم (بتركيز مثبط أدنى ≤ 256 ميكروغرام/مل).

كشفت دراسة قدرة أنواع *Candida spp.* والبكتيريا سالبة الغرام على تكوين الأغشية الحيوية متعددة الأنواع عن وجود اختلافات واضحة، سواء بين التآلفات المختلفة أو بالمقارنة مع الأغشية الأحادية النوع. لم يُظهر علاج هذه الأغشية بمزيج أمفوتيريسين/B إيمبيينيم أو أمفوتيريسين/B كوليسيتين تأثيراً ذا دلالة إحصائية. ومع ذلك، فإن استخدام الكوليسيتين كعلاج أحادي أدى إلى انخفاض فعّال في الكتلة الحيوية للأغشية الحيوية متعددة الأنواع المكوّنة من *Candida albicans* والبكتيريا سالبة الغرام. غير أن الجرعة الفعّالة تتجاوز المستوى المعتمد حالياً في الممارسة السريرية، مما يبرز ضرورة تحسين استخدامه العلاجي.

الكلمات المفتاحية: اختلالات مزوجة، *Candida spp.*، بكتيريا سالبة الغرام، أغشية حيوية، مقاومة، علاج.

Sommaire

Première partie : Synthèse bibliographique	1
1. Introduction.....	2
2. Interactions <i>Candida</i> spp. - bactéries au sein des biofilms.....	3
3. Resistance.....	16
4. Traitement.....	18
Problématique.....	21
Deuxième partie : Matériel et méthodes	22
1. Cadre d'étude.....	23
2. Prélèvements.....	23
3. Identification.....	23
4. Antibiogramme.....	24
5. Détermination des Concentrations Minimales Inhibitrices.....	24
6. Evaluation du potentiel de formation de biofilms.....	25
7. Quantification de la biomasse des biofilms.....	26
8. Détermination des Concentrations Minimales Inhibitrices Sessiles.....	26
8.1. Technique du Carré-échiquier-damier.....	27
8.2. Technique de réduction au tétrazolium (MTT).....	27
Troisième partie : Résultats et discussion.....	28
1. Caractéristiques des patients de l'étude.....	29
2. Détermination des taux d'altérations.....	32
2.1. Altérations mono-microbiennes et mixtes.....	33
2.2. Altérations par nature de prélèvements, âge et sexe des patients.....	34

3. Identification.....	36
4. Répartition des associations <i>Candida</i> spp./bactéries Gram négatives.....	38
5. Profil de résistance des souches de <i>Candida</i> spp. co-isolées avec les bactéries Gram négatives.....	41
6. Profil de résistance des bactéries Gram négatives co-isolées avec les levures <i>Candida</i> spp.....	43
7. Potentiel des souches de <i>Candida</i> spp. et de bactéries Gram négatives co-isolées à former des biofilms <i>in vitro</i>	46
8. Traitement des biofilms mono-espèces par des antimicrobiens à effet immunomodulateurs.....	51
9. Traitement des biofilms multi-espèces par des antimicrobiens à effet immunomodulateurs.....	54
Quatrième partie : Conclusion générale.....	59
Cinquième partie : Références bibliographiques.....	64
Annexes	102

Liste des figures

Figure 1.	Répartition des prélèvements effectués.....	32
Figure 2.	Répartition des prélèvements positifs selon le type d'altération.....	33
Figure 3.	Taux d'altération selon la nature du Prélèvement.....	35
Figure 4.	Répartition des associations <i>Candida</i> spp./bactéries Gram négatives selon le type de prélèvement.....	40
Figure 5.	CMI de l'amphotéricine B (AmB) vis-à-vis des souches de <i>Candida</i> spp. co-isolées.	42
Figure 6.	Biomasse des biofilms mono et multi-espèces formées <i>in vitro</i> par <i>Candida albicans</i> et bactéries Gram négative par la méthode du crystal violet.....	47
Figure 7.	Biomasse des biofilms mono et multi-espèces formées <i>in vitro</i> par <i>Candida non-albicans</i> et bactéries Gram négative par la méthode du crystal violet.....	48

Liste des tableaux

Tableau 1.	Interactions <i>Candida</i> spp./bactéries au sein des biofilms polymicrobiens.....	11
Tableau 2.	Caractéristiques des patients inclus dans l'étude (1 ^{er} Juin - 31 Aout 2018).....	30
Tableau 3.	Répartition des prélèvements positifs en fonction du sexe et de l'âge.....	35
Tableau 4.	Répartition des souches isolées au service de réanimation du CHU de Tlemcen.....	36
Tableau 5.	Répartition des associations <i>Candida</i> spp./bactéries Gram négatives.....	39
Tableau 6.	CMI de l'imipénème et de la colistine vis à vis les bactéries Gram-négatives co- isolées.....	43
Tableau 7.	CMI vs SCMI ₅₀ de l'amphotéricine B, de l'imipénème et de la colistine.....	53
Tableau 8.	SCMI ₅₀ de l'amphotéricine B, de l'imipénème et de la colistine, seuls et en association vis-à-vis les biofilms multi-espèces de <i>Candida</i> spp. et de bactéries Gram négative.....	55

Liste des abréviations

AmB : Amphotéricine B

AK: Amikacine

CIP: Ciprofloxacine

CLSI: *Clinical and Laboratory Standards Institute*

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

DO : Densité Optique

DMSO : Diméthylsulfoxyde

GN : Gentamycine

MOPS : Acide morpholinepropanesulfonique

MTT : bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl) -2,5-diphényltétrazolium

PBS: Phosphate-buffered saline

RPMI: *Roswell Park Memorial Institute medium*

SCMI : Concentration Minimale Inhibitrice Sessile

Première partie

Synthèse bibliographique

1. Introduction

Les infections fongiques provoquent environ 1,7 million de décès par an dans le monde [(Kainz et coll., 2020) ; (Macias-Paz et coll., 2023)]. Près de 90 % d'entre elles sont attribuées aux levures opportunistes du genre *Candida*. Ces infections figurent parmi les principales causes d'infections associées aux soins et représentent un enjeu majeur de santé publique [(Marak et Dhanashree, 2018) ; (Nami et coll., 2019) ; (Gajdacs et coll., 2019) ; (Malinovská et coll., 2023)]. Le groupe de population le plus vulnérable à ces infections comprend les patients atteints de maladies graves ou immunodéprimés, ceux qui ont reçu une antibiothérapie à large spectre, les nouveau-nés prématurés ainsi que les personnes porteuses de dispositifs médicaux (Tsay et coll., 2017). Les levures *Candida* ont la capacité d'adhérer et de coloniser les surfaces de ces dispositifs et d'offrir un environnement favorable à la croissance d'autres microorganismes, tels que les bactéries, engendrant ainsi la formation de communautés microbiennes appelées biofilms [(Flemming et coll., 2016) ; (koo et coll., 2017) ; (Vitális et coll., 2020) ; (Ponde et coll., 2021) ; (Pohl, 2022)]. Ce mode de vie, dit sessile, par opposition au mode de vie planctonique (libre), se caractérise par la formation de structures tridimensionnelles complexes de microorganismes enfermés dans une matrice protectrice auto-synthétisée dont la nature peut considérablement varier en fonction des microorganismes impliqués et de l'environnement dans lequel se trouve le biofilm [(Percival, 2017) ; (Verderosa et coll., 2019)]. Cette matrice extracellulaire est essentiellement constituée d'eau (jusqu'à 97 %), répartie selon un schéma hétérogène, et principalement responsable du mouvement des nutriments à l'intérieur du biofilm [(Batoni et coll., 2016) ; (Nazir et coll., 2019)]. Elle est également constituée d'exopolysaccharides, d'acides nucléiques, de nutriments, de métabolites, de produits de lyse cellulaire, de protéines, de lipides et d'autres éléments du milieu environnant [(Allison, 2003) ; (Coughlan et coll., 2016) ; (Flemming et coll., 2016)]. Elle peut aussi contenir des éléments de l'hôte, tels que la fibrine, les plaquettes ou les immunoglobulines

[(Hoiby et coll., 2014) ; (Batoni et coll., 2016) ; (Nazir et coll., 2019)]. La diversité des agents pathogènes impliqués dans les biofilms varie en fonction du dispositif et de la durée de son implantation, et peut contribuer de manière significative à de graves complications cliniques. En effet, les biofilms constituent une source permanente de microorganismes qui échappent, à la fois, aux défenses immunitaires de l'hôte et aux thérapies antimicrobiennes, ce qui augmente les difficultés des traitements des infections liées aux biofilms [(Brauner et coll., 2016) ; (Muhsin et coll., 2018) ; (Mulani et coll., 2019)]. Devant ces difficultés, le retrait du dispositif est une option définitive pour guérir une infection. Cependant, cette procédure n'est pas toujours envisageable et peut être suivie par des complications associées à des coûts importants [(Bispo et coll., 2015) ; (Yu Mi Wi et coll., 2018) ; (Carolus et coll., 2019) ; (Zhong et coll., 2020)]. Les microorganismes peuvent également coloniser les tissus environnants autour des dispositifs permettant la réinfection des dispositifs remplacés. Il est estimé que ces infections représentent 80% de toutes les infections microbiennes chez l'homme faisant des biofilms un sujet de recherche particulièrement pertinent [(Srinivasan et coll., 2017) ; (Muhsin et coll., 2018) ; (Rodrigues et coll., 2020)].

2. Interactions *Candida* spp. - bactéries au sein des biofilms

Les espèces *Candida* sont les agents pathogènes fongiques les plus fréquemment observés, établissant des biofilms polymicrobiens au niveau inter-règne avec différentes bactéries pathogènes (Allison et coll., 2016). Il est estimé que plus de 25% des infections à *Candida* spp. sont polymicrobiennes, avec un co-isolement de *Candida* et de bactéries à partir de surfaces vivantes (peau, poumons, cavité buccale, tractus gastro-intestinal) ou non vivantes (instruments biomédicaux, dispositifs médicaux) [(Pammi et coll., 2014) ; (Tsui et coll., 2016) ; (Montelongo-Jauregui et Lopez-Ribot, 2018) ; (Zhong et coll., 2020) ; (khan et coll., 2021)]. Les *Candida* spp. interagissent avec les bactéries dans différents habitats, soit physiquement, soit chimiquement [(Fourie et coll., 2016) ; (Koo et coll., 2018)]. L'interaction

Première partie : Synthèse bibliographique

physique est obtenue à l'aide des récepteurs de la surface cellulaire /protéines (**Xu et coll., 2014**). En revanche, les interactions chimiques se produisent en raison de l'implication de plusieurs molécules sécrétoires ou intermédiaires métaboliques libérés par des cellules fongiques ou bactériennes dans l'environnement. Ces produits métaboliques facilitent la communication entre les cellules de manière synergique ou antagoniste. Les interactions s'établissent en réponses à plusieurs facteurs de stress tel que l'espace limité, la disponibilité des nutriments, la présence de déchets métaboliques et des antimicrobiens [(**Flemming et coll., 2016**) ; (**Fisher et coll., 2017**)]. Elles sont essentielles à la régulation directe ou indirecte de la croissance cellulaire, à la formation de biofilms et à la production de facteurs de virulence (**Zago et coll., 2015**). De même, ces interactions peuvent accélérer et aggraver la progression de la maladie [(**Allison et coll., 2016**) ; (**Hotterbeekx et coll., 2017**) ; (**Maisetta et coll., 2020**)].

Les interactions synergiques conduisent à la co-agrégation des *Candida* et des bactéries, à l'induction mutuelle de la résistance aux médicaments antifongiques/antibiotiques, à la modulation réciproque des propriétés invasives, à l'expression de facteurs de virulence ainsi qu'au développement des mécanismes de protection contre la réponse immunitaire de l'hôte [(**Allison et coll., 2016**) ; (**Orazi et O'Toole, 2020**)]. En revanche, les interactions antagonistes inhibent des espèces en modulant la structure et l'organisation spatiale du biofilm. En effet, la colonisation, de biofilms mixtes établis, par d'autres microorganismes peut parfois entraîner la rupture de la synergie entre les espèces du biofilm en perturbant l'accès aux nutriments [(**Negrini et coll., 2019**) ; (**Huffines et Scofield, 2020**)].

***Candida* spp. – *Streptococcus* spp.**

L'interaction de *Candida albicans* avec les streptocoques (par exemple, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus gordonii*) est signalée comme étant principalement synergique. Ces deux pathogènes forment une architecture de biofilm complexe [(**Montelongo-Jauregui et Lopez-**

Première partie : Synthèse bibliographique

Ribot, 2018) ; (Koo et coll., 2018)]. Il est signalé que *Candida albicans* n'a pas la capacité de métaboliser efficacement le saccharose. Cependant, elle peut utiliser les produits de dégradation du saccharose, tels que le glucose et le fructose, générés par *Streptococcus mutans* dans un biofilm [(Sztajer et coll., 2014) ; (He et coll., 2017) ; (Ellepola et coll., 2019)]. Des interactions antagonistes entre *Candida albicans* et *Streptococcus mutans* ont également été documentées. Le changement morphologique de la levure unicellulaire à la forme d'hyphes filamenteux est crucial pour la virulence de *Candida albicans*. *Streptococcus mutans* inhibe la transformation hyphale de la levure par la sécrétion de certaines molécules telles que l'acide trans 2-décanoïque et la mutanobactine A [(Jarosz et coll., 2009) ; (Vilchez et coll., 2010) ; (Jacobsen et Hube, 2017)]. En revanche, les streptocoques du groupe Mitis (MGS), tels que *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus oralis* et *Streptococcus sanguinis* améliorent l'expression des gènes associés aux hyphes ce qui conduit à une virulence accrue. De même, *Candida albicans* favorise la formation de biofilms de ces bactéries. Cette synergie a été détectée *in vitro* à la surface de matériaux utilisés dans l'industrie biomédicale, comme le titane [(Montelongo Jauregui et coll., 2018) ; (Souza et coll., 2020)]. À l'opposé de cette coopération favorisant la virulence, *Streptococcus dentisani*, une bactérie probiotique orale, présente un effet antagoniste vis-à-vis de *Candida glabrata*. Elle inhibe de manière significative sa croissance et sa formation de biofilms. Cette interaction affecte l'intégrité de la membrane cellulaire de la levure, suggérant un potentiel thérapeutique pour prévenir ou traiter les dysbioses orales impliquant *Candida glabrata* (Medina et coll., 2025). Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour caractériser les composés produits par *Streptococcus dentisani* responsables de cet effet antifongique.

***Candida* spp. - *Lactobacillus* spp.**

Les interactions entre *Candida* spp., en particulier *Candida albicans*, et *Lactobacillus* spp. sont majoritairement antagonistes [(Lebeaux et coll., 2014) ; (Orsi et coll., 2014)]. Les lactobacilles

Première partie : Synthèse bibliographique

exercent une compétition pour les sites d'adhésion en produisant divers composés antimicrobiens, dont le peroxyde d'hydrogène et l'acide lactique, formant ainsi une barrière biologique contre l'implantation d'agents pathogènes opportunistes [(Kaewsrichan et coll., 2006) ; (Mijac et coll., 2006) ; (Martinez et coll., 2008)]. Ils sont également capables d'inhiber la croissance, la filamentation et la formation de biofilms de *Candida albicans* via la production de métabolites solubles et d'acides gras à chaîne courte [(Strus et coll., 2005) ; (Vylkova et coll., 2011) ; (Orsi et coll., 2014) ; (Wang et coll., 2017)]. L'exposition à ces bactéries entraîne une surexpression des gènes de stress chez *Candida albicans*, ce qui suggère un environnement hostile, probablement lié à l'acidification du milieu induite par les lactobacilles (Kohler et coll., 2012). Les espèces de *Lactobacillus* jouent également un rôle important dans la prévention des infections à *Candida glabrata*. Parmi elles, *Limosilactobacillus fermentum* a montré une activité antifongique marquée contre différentes souches de *Candida glabrata*. Cette activité est notamment liée à une diminution significative de la teneur en ergostérol, un stérol essentiel à l'intégrité de la membrane plasmique fongique. Cet effet de déplétion en ergostérol a également été observé avec d'autres espèces de *Candida* et de *Lactobacillus*. Par ailleurs, une inhibition synergique de la croissance fongique a été mise en évidence lors de l'association de *Limosilactobacillus fermentum* avec le fluconazole, antifongique ciblant également la biosynthèse de l'ergostérol. Ces observations confirment le rôle central de l'ergostérol comme cible métabolique clé dans la suppression de *Candida glabrata* par *Limosilactobacillus fermentum* (Zangl et coll., 2023).

Candida* spp. - *Staphylococcus aureus

Les cellules de *Staphylococcus aureus* adhèrent à la surface cellulaire de *Candida albicans*, grâce à une protéine réceptrice spécifique des hyphes, Als3 (séquence de type agglutinine) (Peters et coll., 2012). Les hyphes hautement immunogènes de *Candida albicans* attirent les cellules phagocytaires, qui entourent rapidement *Staphylococcus aureus* et migrent vers les

Première partie : Synthèse bibliographique

ganglions lymphatiques cervicaux, ce qui accélère l'invasion de *Staphylococcus aureus* à travers les barrières muqueuses. Cette synergie conduit à une maladie staphylococcique disséminée et à une augmentation de la mortalité de l'hôte [(Todd et coll., 2019) ; (Allison et coll., 2019)]. L'interaction de *Candida albicans* avec *Staphylococcus aureus* améliore la virulence et la tolérance aux médicaments. En effet, *Candida albicans* favorise la formation de biofilm de *Staphylococcus aureus* et sa tolérance à la vancomycine [(Krause et coll., 2015) ; (Kong et coll., 2017)] en produisant du farnésol à des concentrations faibles ou intermédiaires. Cependant, à de fortes concentrations, elle réduit la formation de biofilm et la viabilité de *Staphylococcus aureus* (Jabra-Rizk et coll., 2006). L'interaction de *Candida albicans* avec *Staphylococcus aureus* protège également les deux microorganismes contre le système immunitaire [(Nash et coll., 2016) ; (Carolus et coll., 2019)]. *Candida glabrata* interagit avec *Staphylococcus aureus* d'une manière antagoniste. La bactérie conduit à une réduction de la viabilité cellulaire de la levure, à une altération nucléaire et à une fragmentation de l'ADN en provoquant la lyse et la mort cellulaire (Camarillo-Marquez et coll., 2018). De telles interactions de *Staphylococcus aureus* avec les *Candida* (synergiques avec *Candida albicans* et antagonistes avec *Candida glabrata*) soulèvent la question de savoir si d'autres espèces bactériennes présenteront également des interactions similaires.

Candida* spp. - *Pseudomonas aeruginosa

En fonction des limitations nutritionnelles dans le corps de l'hôte et avant l'apparition de tout effet antagoniste, *Candida albicans* et *Pseudomonas aeruginosa* communiquent et s'associent entre elles via des molécules de signalisation Quorum Sensing (QS) pour former un biofilm mixte. Les cellules de *Pseudomonas aeruginosa* se développent et adhèrent à la surface des hyphes de *Candida albicans*, et forment une structure de biofilm qui résiste à l'action des cellules immunitaires de l'hôte [(Ovchinnikova et coll., 2012) ; (Mear et coll., 2013) ; (Fourie et Pohl, 2019) ; (Grainha et coll., 2020)]. Lors de la formation de biofilm, les cellules de

Première partie : Synthèse bibliographique

Pseudomonas aeruginosa commencent à produire des molécules de signalisation telles que la phospholipase hémolytique, la phénazine et d'autres facteurs de virulence qui inhibent la transformation hyphale chez *Candida albicans* [(Davis-Hanna et coll., 2008) ; (Hall et coll., 2011) ; (Mear et coll., 2013)]. En revanche, *Candida albicans* produit le farnésol, molécule de signalisation QS, qui régule principalement la transcription des gènes associés à la formation de biofilm, à la formation d'hyphes et à l'adhésion. Cette molécule est capable d'inhiber par ailleurs les facteurs de virulence de *Pseudomonas aeruginosa* telle que la pyocyanine et les rhamnolipides qui contribuent largement à la capacité de cette bactérie à provoquer des maladies (Hotterbeekx et coll., 2017). L'interaction compétitive entre ces deux espèces entraîne une virulence accrue et la génération de cellules mutantes dans les biofilms mixtes, modifiant ainsi le cours des interactions entre l'hôte et le pathogène dans les infections polymicrobiennes (Trejo-Hernandez et coll., 2014). *Pseudomonas aeruginosa* exerce également un effet inhibiteur sur la croissance et la formation de biofilms de *Candida tropicalis* (Bandara et coll., 2010). Cette inhibition repose sur plusieurs mécanismes, notamment la production de phénazines telles que la phénazine-1-carboxylique (PCA) et la phénazine-1-carboximide (PCN), qui perturbent l'intégrité membranaire des cellules fongiques et inhibent leur développement (Nishanth et coll., 2014). Par ailleurs, *Candida tropicalis* produit de l'éthanol lors de la fermentation, lequel stimule à son tour la production de phénazines chez *Pseudomonas aeruginosa*, renforçant ainsi l'effet antifongique dans une boucle de rétroactivation (Chen et coll., 2014). Il est également notable que cette inhibition semble indépendante de la morphologie hyphale, *Candida tropicalis* étant ciblé même sous forme de blastospores [(Bandara et coll., 2010) ; (Bandara et coll., 2013)].

Candida* spp. - *Acinetobacter baumannii

Les interactions entre *Candida albicans* et *Acinetobacter baumannii* sont modulées par plusieurs facteurs, notamment les conditions environnementales, la taille de l'inoculum et l'état

Première partie : Synthèse bibliographique

de croissance des microorganismes (**Dhamgaye et coll., 2016**). *Acinetobacter baumannii* inhibe la transition morphologique de *Candida albicans* de la forme levure à la forme hyphale grâce à une protéine de la membrane externe, OmpA, qui joue également un rôle dans l'adhésion et l'induction de l'apoptose des cellules filamenteuses. En réponse à cette inhibition, *Candida albicans* sécrète du farnésol, une molécule qui entrave la formation de biofilm par *Acinetobacter baumannii* et réduit sa viabilité. Par ailleurs, lorsqu'un biofilm fongique mature est établi avant la co-infection, la croissance bactérienne est significativement affectée, suggérant un effet du farnésol sur l'intégrité membranaire de la bactérie [(**Peleg et coll., 2008**) ; (**Gaddy et coll., 2009**) ; (**Kostoulias et coll., 2016**)]. D'autre part, l'éthanol produit par *Candida albicans*, ainsi que par d'autres espèces de *Candida non-albicans* (CNA), constitue une source de carbone pour *Acinetobacter baumannii*. Cette interaction métabolique stimule l'expression de gènes bactériens associés à la virulence, notamment ceux impliqués dans les systèmes d'efflux, la production de phospholipases et l'assimilation du phosphate (**Wang et coll., 2023**). Bien que ce mécanisme soit bien décrit pour *Candida albicans*, son implication dans les interactions avec les *Candida non-albicans* (CNA) reste à élucider et nécessite des investigations spécifiques.

Candida* spp. - *Escherichia coli

Candida albicans peut augmenter la tolérance d'*Escherichia coli* à l'ofloxacine, notamment par la production de β -1,3-glucane, un composant de la matrice extracellulaire favorisant la persistance bactérienne. En retour, les produits sécrétoires d'*Escherichia coli* influencent négativement le développement des biofilms de *Candida* spp., en modulant l'expression des gènes associés à la morphogenèse hyphale et à sa régulation transcriptionnelle (**De Brucker et coll., 2015**). Par ailleurs, *Candida albicans* peut inhiber la croissance et la migration d'*Escherichia coli*, exerçant ainsi un effet protecteur potentiel contre les infections bactériennes, y compris celles dues à d'autres entérobactéries (**Hall et Noverr, 2017**). De façon

| Première partie : Synthèse bibliographique

contrastée, des interactions coopératives ont été observées entre *Candida tropicalis* et *Escherichia coli*, les deux espèces formant conjointement des biofilms denses dans lesquels les lipopolysaccharides bactériens stimulent la maturation du biofilm fongique et favorisent la filamentation (**Bandara et coll., 2009**).

1 Tableau 1. Interactions *Candida* spp./bactéries au sein des biofilms polymicrobiens

<i>Candida</i> spp./bactéries	Microorganismes impliqués	Interaction	Mécanismes	Références
<i>Candida</i> spp./ <i>Streptococcus</i> spp.	<i>Candida albicans</i> / <i>Streptococcus mutans</i>	Synergie	Formation d'un biofilm complexe ; <i>C. albicans</i> utilise le glucose et le fructose produits par <i>S. mutans</i>	(Montelongo-Jauregui et Lopez-Ribot, 2018) ; (Koo et coll., 2018) ; (Sztajer et coll., 2014) ; (He et coll., 2017) ; (Ellepola et coll., 2019)
		Antagonisme	<i>S. mutans</i> inhibe la transition hyphale de <i>C. albicans</i> via l'acide trans-2-décanoïque et la mutanobactine A	(Jarosz et coll., 2009) ; (Vilchez et coll., 2010) ; (Jacobsen et Hube, 2017)
	<i>Candida albicans</i> / Streptocoques du groupe Mitis (<i>S. gordonii</i> , <i>S. oralis</i> , <i>S. sanguinis</i>)	Synergie	Activation des gènes associés aux hyphes de <i>C. albicans</i> ; augmentation de la virulence fongique	(Montelongo-Jauregui et Lopez-Ribot, 2018) ; (Koo et coll., 2018) ; (Montelongo Jauregui et coll., 2018) ; (Souza et coll., 2020)
	<i>Candida glabrata</i> / <i>Streptococcus dentisani</i>	Antagonisme	Inhibition de la croissance et de la formation de biofilms ; altération de la membrane cellulaire de la levure ; potentiel thérapeutique en santé bucco-dentaire	(Medina et coll., 2025)

2

3

Première partie : Synthèse bibliographique				
<i>Candida spp./ Lactobacillus spp.</i>	<i>Candida albicans/ Lactobacillus spp.</i>	Antagonisme	<p>Compétition pour les sites d'adhésion ; production de peroxyde d'hydrogène, d'acide lactique et d'autres composés antimicrobiens</p> <p>Les lactobacilles inhibent l'adhésion des pathogènes en produisant des antimicrobiens (H₂O₂, acide lactique), créant une barrière biologique</p> <p>Inhibition de la croissance, filamentation et formation de biofilms via des métabolites solubles et acides gras à chaîne courte</p> <p>Surexpression des gènes de stress de <i>C. albicans</i> due à l'acidification du milieu</p>	<p>(Lebeaux et <i>coll.</i>, 2014) ; (Orsi et <i>coll.</i>, 2014)</p> <p>(Kaewsrichan et <i>coll.</i>, 2006) ; (Mijac et <i>coll.</i>, 2006) ; (Martinez et <i>coll.</i>, 2008)</p> <p>(Orsi et <i>coll.</i>, 2014) ; (Strus et <i>coll.</i>, 2005) ; (Vylkova et <i>coll.</i>, 2011) ; (Wang et <i>coll.</i>, 2017)</p> <p>(Kohler et <i>coll.</i>, 2012)</p>
	<i>Candida glabrata / Limosilactobacillus fermentum</i>	Antagonisme	Réduction de l'ergostérol fongique, altérant l'intégrité membranaire ; effet observé avec d'autres espèces de <i>Candida</i>	(Zangl et <i>coll.</i> , 2023)

Première partie : Synthèse bibliographique

<p><i>Candida</i> spp./ <i>Staphylococcus aureus</i></p>	<p><i>Candida albicans</i> / <i>Staphylococcus aureus</i></p>	<p>Synergie</p>	<p>Adhésion de <i>S. aureus</i> sur les hyphes de <i>C. albicans</i> via la protéine Als3 ; facilitation de la translocation et dissémination</p> <p>Les hyphes de <i>C. albicans</i> favorisent l'invasion de <i>S. aureus</i>, entraînant une dissémination systémique et une mortalité accrue</p> <p><i>C. albicans</i> favorise le biofilm de <i>S. aureus</i> et augmente sa tolérance à la vancomycine via la production de farnésol (effet dose dépendant)</p> <p>Protection mutuelle contre les défenses immunitaires de l'hôte</p>	<p>(Peters et coll., 2012)</p> <p>(Todd et coll., 2019) ; (Allison et coll., 2019)</p> <p>(Krause et coll., 2015) ; (Kong et coll., 2017)</p> <p>(Nash et coll., 2016) ; (Carolus et coll., 2019)</p>
		<p>Antagonisme</p>	<p><i>C. albicans</i>, à de fortes concentrations du farnésol, réduit la formation de biofilm et la viabilité de <i>S. aureus</i></p>	<p>(Jabra-Rizk et coll., 2006)</p>
	<p><i>Candida glabrata</i> / <i>Staphylococcus aureus</i></p>	<p>Antagonisme</p>	<p>Réduction de la viabilité cellulaire, altération nucléaire et fragmentation de l'ADN de <i>C. glabrata</i>, entraînant sa lyse</p>	<p>(Camarillo-Marquez et coll., 2018)</p>

Première partie : Synthèse bibliographique

<i>Candida</i> spp./ <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Candida albicans</i> / <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Synergie	Formation de biofilm polymicrobien via QS (Quorum Sensing) Adhésion de <i>P. aeruginosa</i> aux hyphes de <i>C. albicans</i>	(Ovchinnikova et coll., 2012) ; (Mear et coll., 2013) ; (Fourie et Pohl, 2019) ; (Grainha et coll., 2020)
		Antagonisme	<i>P. aeruginosa</i> produit des facteurs de virulence (phénazines, phospholipase) inhibant la transformation hyphale de <i>C. albicans</i> lors du biofilm Le farnésol de <i>C. albicans</i> régule la formation de biofilm et inhibe les facteurs de virulence de <i>P. aeruginosa</i> (pyocyanine, rhamnolipides)	(Mear et coll., 2013) ; (Davis-Hanna et coll., 2008) ; (Hall et coll., 2011) (Hotterbeekx et coll., 2017)
	<i>Candida tropicalis</i> / <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Antagonisme	<i>P. aeruginosa</i> inhibe <i>C. tropicalis</i> via la production de phénazines (PCA, PCN) <i>C. tropicalis</i> produit de l'éthanol stimulant la synthèse de phénazines	(Bandara et coll., 2010) ; (Nishanth et coll., 2014) (Chen et coll., 2014)
<i>Candida</i> spp./ <i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Candida albicans</i> / <i>Acinetobacter baumannii</i>	Antagonisme	<i>A. baumannii</i> inhibe la transformation hyphale via OmpA	

Première partie : Synthèse bibliographique

			<i>C. albicans</i> sécrète du farnésol inhibant le biofilm bactérien et réduisant sa viabilité	(Peleg et coll., 2008) ; (Gaddy et coll., 2009) ; (Kostoulas et coll., 2016)
		Synergie	L'éthanol fongique stimule la virulence bactérienne	(Wang et coll., 2023)
<i>Candida</i> spp. /<i>Escherichia coli</i>	<i>Candida albicans/ Escherichia coli</i>	Synergie	<i>C. albicans</i> augmente la tolérance d' <i>E. coli</i> à l'ofloxacine via le β -1,3-glucane	(De Brucker et coll., 2015)
		Antagonisme	<i>E. coli</i> inhibe le biofilm de <i>Candida</i> spp. via ses produits sécrétoires <i>C. albicans</i> peut inhiber la croissance et la migration d' <i>E. coli</i>	(De Brucker et coll., 2015) ; (Hall et Noverr, 2017)
	<i>Candida tropicalis/ Escherichia coli</i>	Synergie	<i>C. tropicalis</i> et <i>E. coli</i> forment des biofilms coopératifs favorisés par les LPS bactériens	(Bandara et coll., 2009)

4

3. Resistance

L'un des effets les plus alarmants de l'interaction polymicrobienne est le développement d'une résistance aux antimicrobiens. Plusieurs études ont montré que le biofilm multi-espèce est plus résistant que le biofilm mono-espèce. La diffusion restreinte des médicaments à travers la matrice d'exopolysaccharides est l'un des mécanismes de résistance les plus importants [(Hobley et coll., 2015) ; (Kim et coll., 2018)]. La matrice favorise l'adhérence et l'immobilisation des cellules microbiennes, et les protège du stress environnemental et des agents antimicrobiens. La composition de la matrice varie d'une espèce à l'autre et en fonction de l'environnement. En effet, les composants de la matrice peuvent entraver l'absorption des antimicrobiens dans le biofilm. L'ADN environnemental chargé négativement, peut se lier aux antibiotiques chargés positivement tels que les aminosides. Les polysaccharides peuvent constituer une barrière de perméabilité et les enzymes sécrétées peuvent dégrader les antibiotiques, réduisant ainsi leur concentration atteignant les cellules bactériennes [(Hobley et coll., 2015) ; (Redman et coll., 2021)]. Un autre composant de la matrice, le β -1,3-glucane, un exopolysaccharide sécrété par la levure *Candida albicans* protège *Staphylococcus aureus* du traitement à la vancomycine, l'oxacilline, la ciprofloxacine, la délafloxacine et la rifampicine (Kong et coll., 2016), tandis que *Streptococcus mutans* produit des glucanes qui protègent *Candida* spp. du fluconazole dans les biofilms mixtes (Karygianni et coll., 2020). Les cellules d'un biofilm sont étroitement liées, ce qui permet des interactions intercellulaires élevées, faisant du biofilm un environnement privilégié pour le transfert horizontal de gènes notamment via la conjugaison bactérienne (Karygianni et coll., 2020). Une étude a montré que la conjugaison plasmidique était jusqu'à 700 fois plus élevée dans les biofilms que chez les microorganismes libres (Krol et coll., 2013). De même, les mutations génétiques peuvent se produire dans les biofilms. Les taux de mutation pour *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermidis* étant respectivement 4 et 60 fois plus élevés dans les biofilms que dans des conditions

Première partie : Synthèse bibliographique

planctoniques faisant des biofilms un réservoir de gènes de résistance [(**Ryder et coll., 2012**) ; (**Uruén et coll., 2021**)]. La résistance aux antimicrobiens est corrélée aussi à la présence de cellules persistantes qui se forment en réponse à divers stimuli environnementaux, tels que les antimicrobiens, l'épuisement des nutriments et d'oxygène dans les biofilms [(**Totsika et coll., 2013**) ; (**Erb et coll., 2014**) ; (**Lebeaux et coll., 2014**) ; (**Nabb et coll., 2019**)]. Les cellules persistantes subissent une modification phénotypique, plutôt que génétique, vers un état d'inactivité métabolique. Ces cellules se caractérisent par une synthèse restreinte de macromolécules, une croissance arrêtée et une capacité à tolérer une large gamme d'antimicrobiens [(**Wood et coll., 2013**) ; (**Conlon et coll., 2015**) ; (**Olsen, 2015**)]. En effet, de nombreux antimicrobiens ciblent les cellules en croissance et en réplication actives, et la présence de cellules persistantes peut interférer avec leur action, car les processus cellulaires qu'elles ciblent ne sont plus essentiels à la survie de ces cellules. Ces cellules peuvent reformer un biofilm après l'élimination de l'agent antimicrobien (**Olsen, 2015**). La résistance au sein du biofilm peut également être due à une tolérance réversible aux agents antimicrobiens qui résulte du piégeage ou de l'inactivation d'agents antimicrobiens, et/ou de la croissance lente caractéristique des biofilms matures [(**Olsen, 2015**) ; (**Brauner et coll., 2016**)]. Cependant, les microorganismes planctoniques dispersés peuvent perdre leur tolérance et restaurer leur sensibilité aux agents antimicrobiens ; ainsi, cibler les mécanismes de dispersion constitue une stratégie adjuvante potentielle pour rendre les agents antimicrobiens conventionnels actifs contre les biofilms (**Thuptimdang et coll., 2015**). D'autres mécanismes sont adoptés par les biofilms polymicrobiens pour favoriser la résistance aux antimicrobiens en particulier les interactions synergiques entre les cellules lors de la formation de biofilm et la détection des molécules du Quorum Sensing [(**Orazi et O'Toole, 2020**) ; (**Bottery et coll., 2022**)].

4. Traitement

La présence simultanée des pathogènes fongiques et bactériens, combinée au problème de la résistance aux antimicrobiens, rend très difficile le diagnostic et le traitement des infections associées aux biofilms ainsi qu'à la prise en charge des patients notamment en unité de soins intensifs. En effet, l'utilisation d'antimicrobiens en monothérapie, dirigés contre une espèce, facilite souvent la prolifération de microorganismes non ciblés et la poursuite de l'infection. Cela conduit à des niveaux élevés de morbidité et de mortalité nécessitant des stratégies complexes de traitement multi-médicaments [(Koo et coll., 2017) ; (Santos et coll., 2018)]. Des efforts considérables ont été déployés pour lutter contre les biofilms mixtes *Candida* spp. bactéries Gram négatives, et la thérapie combinée, qui implique l'utilisation de deux ou plusieurs agents antimicrobiens, est devenue une approche émergente pour revitaliser l'action des médicaments notamment dans le traitement des agents pathogènes multirésistants. Parmi les avantages de ce traitement, la diminution de la résistance, la réduction des effets secondaires, la mise à disposition de voies d'action alternatives et l'amélioration de l'efficacité des médicaments (Tyers et Wright, 2019). L'utilisation de composés d'origine naturelle comme médicaments anti-biofilm dans une thérapie combinée avec des antimicrobiens conventionnels présente de nombreux avantages, notamment une grande disponibilité et une faible toxicité (Khan et coll., 2020). Par exemple l'association de la berbérine, un alcaloïde d'origine végétale, avec l'amphotéricine B a efficacement inhibé la croissance microbienne et la formation de biofilm multi-espèces de *Staphylococcus aureus* et *Candida albicans* par une réduction de la filamentation fongique et de la co-adhésion entre *Staphylococcus aureus* et *Candida albicans* (Gao et coll., 2021). Un autre composé antimicrobien d'origine végétale connu sous le nom d'eugénol a été utilisé en combinaison avec l'azithromycine et le fluconazole pour éradiquer les biofilms matures de *Streptococcus mutans* et de *Candida albicans* (Jafri et coll., 2020). Il a également été démontré que la combinaison de

Première partie : Synthèse bibliographique

plusieurs huiles essentielles végétales inhibait ces biofilms en réduisant l'activité métabolique et la synthèse de la matrice extracellulaire **(Freires et coll., 2015)**. La thérapie combinée associant un antifongique et un antibiotique constitue une option thérapeutique intéressante pour traiter les infections polymicrobiennes fongiques et bactériennes sévères **(Rodrigues et coll., 2017)**. L'association de l'antifongique fluconazole et de l'antibiotique minocycline a entraîné une réduction efficace des biofilms multi-espèces formé par *Candida albicans* et *Staphylococcus aureus* **(Li et coll., 2015)**. L'anidulafungine, un antifongique de la famille des échinocandines, agit en synergie avec l'antibiotique tigécycline contre les biofilms multi-espèces *Candida albicans* et *Staphylococcus aureus* en inhibant la synthèse de poly-(1,6)-N-acétylglucosamine (PNAG), un élément essentiel de la matrice du biofilm bactérien de *Staphylococcus aureus* **(Rogiers et coll., 2018)**. De plus, l'association de la caspofungine et de la polymyxine B permet de réduire à la fois la viabilité cellulaire et la biomasse des biofilms multi-espèces formés par *Pseudomonas aeruginosa* et *Candida tropicalis* **(Fernandes et coll., 2020)**. L'optimisation des doses d'antimicrobiens et la réalisation d'études cliniques complémentaires de pharmacocinétique, de pharmacodynamie et de toxicologie étayant l'utilisation optimale de ces médicaments sont nécessaires afin d'améliorer l'efficacité des traitements et d'éviter les réinfections **(Rodrigues et coll., 2017)**. D'autre part, des mesures préventives sont appliquées afin d'éviter la formation de biofilm sur les dispositifs médicaux insérés dans les corps des patients. La modification des surfaces des dispositifs à l'aide d'antibiotiques et d'argent a fait l'objet de nombreuses recherches **[(Percival et coll., 2015) ; (Hoiby et coll., 2015) ; (Swartjes et coll., 2015) ; (Koo et coll., 2017)]**. Les cathéters à base de minocycline-rifampicine ainsi que les cathéters à base de chlorhexidine-sulfadiazine d'argent, ont été associés à une diminution de la colonisation microbienne des surfaces. Une sonde endotrachéale imprégnée d'argent a montré une réduction de la mortalité chez les patients présentant une pneumonie associée à la ventilation mécanique **[(Rupp et coll., 2005) ;**

Première partie : Synthèse bibliographique

(Kollef et coll., 2008)]. D'autres stratégies sont à l'étude pour développer des matériaux améliorés afin de prévenir la formation de biofilm sur les surfaces des dispositifs médicaux [(**Ruiz-Ruigomez et coll., 2016**) ; (**Brinkman et coll., 2016**) ; (**Schmidt-Malan et coll., 2017**)]

Problématique

Les infections polymicrobiennes liées aux biofilms représentent un défi majeur en santé humaine en raison de leur complexité, leur persistance et leur résistance accrue aux traitements antimicrobiens. En soins intensifs, les *Candida* spp. sont les levures les plus incriminées et sont souvent associées aux bactéries Gram négatives dans des biofilms multi-espèces. Les interactions synergétiques ou antagonistes entre ces micro-organismes influencent fortement la virulence, la réponse immunitaire de l'hôte et l'efficacité des thérapies conventionnelles. Ainsi, le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblant spécifiquement les biofilms polymicrobiens s'avère cruciale.

Dans ce contexte, nous avons entrepris cette étude au niveau du service d'anesthésie-réanimation du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Tlemcen (Algérie) et qui consiste à :

- ✓ Identifier les altérations mixtes formées des levures *Candida* spp. et des bactéries Gram négatives chez les patients hospitalisés.
- ✓ Étudier le profil de résistance des souches co-isolées aux agents antimicrobiens.
- ✓ Évaluer le potentiel des souches à former des biofilms mono et multi-espèces *in vitro*.
- ✓ Évaluer l'efficacité des antimicrobiens à effet immunomodulateur, seuls et en combinaison, vis-à-vis des biofilms multi-espèces.

Deuxième partie

Matériel et méthodes

1. Cadre d'étude

L'étude est menée au laboratoire Antibiotiques Antifongiques : physico-chimie, synthèse et activité biologique (LapSab) de l'université Aboubekr BELKAÏD-Tlemcen. Elle porte sur l'analyse microbiologique des prélèvements réalisés chez des patients hospitalisés au service d'anesthésie-réanimation du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Tlemcen. Les critères d'inclusions sont une procédure invasive (Intubation, cathétérisme, sondage vésicale) depuis plus de 48 Heures durant la période allant du 1^{er} juin au 31 août 2018. Le recueil des données est réalisé de manière anonyme. Les sources d'informations sont le médecin traitant et le dossier médical du patient. Elles concernent l'âge, le sexe, les motifs d'admission, l'antibiothérapie et le devenir du patient.

2. Prélèvements

Les prélèvements sont recueillis dans des conditions d'asepsie rigoureuses puis acheminés au laboratoire à 4°C pour des analyses microbiologiques. La recherche des levures et des bactéries est réalisée dans 2 tubes différents, l'un contenant du milieu Sabouraud liquide et l'autre du bouillon nutritif.

3. Identification

Les méthodes conventionnelles utilisées pour l'identification des levures *Candida* sont la croissance sur milieux sélectif Sabouraud et chromogénique CHROM-AgarTM*Candida* (Sigma), les observations microscopiques (recherche de chlamydospores-RAT et tubes germinatifs-Blastèse) et les galeries biochimiques API *Candida* (BioMérieux, Marcy l'Etoile, France). Pour les bactéries Gram négatives, les méthodes utilisées sont la croissance sur milieux sélectif Mac Conkey (Sigma), la coloration différentielle de Gram et les Galeries biochimiques API 20E et 20NE (BioMérieux, Marcy l'Etoile, France).

Deuxième partie : Matériel et méthodes

Seules les levures *Candida* spp. et les bactéries Gram négatives co-isolées d'un même prélèvement sont retenues pour la suite de l'étude.

4. Antibiogramme

L'activité de 13 antibiotiques est déterminée par la méthode de diffusion en milieu gélosé selon les recommandations du **CLSI (2019)**. Pour chacune des bactéries Gram négative à tester, un inoculum de 10^8 UFC/mL équivalent à 0,5 Mc Farland est ensemencé par écouvillonnage à la surface du milieu Mueller Hinton (Sigma) préalablement coulé dans les boîtes de Pétri. Après 18 à 24 heures d'incubation à 37°C, les diamètres d'inhibition sont mesurés afin de déterminer les catégories cliniques (**Annexe 1**). *Escherichia coli* ATCC 25922 est utilisé comme contrôle interne.

5. Détermination des Concentrations Minimales Inhibitrices

La détermination des Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI), de l'antifongique amphotéricine B (Sigma) vis-à-vis des levures *Candida* spp. et des antibiotiques imipénème (Sigma) et colistine (Biochrom GmbH) vis-à-vis des bactéries Gram négatives, est réalisée par la technique de micro-dilution sur microplaque 96 puits selon les protocoles standard du *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2008)* et (**CLSI, 2015**) publiés dans les documents M27-A3 et M07-A10 respectivement.

Le milieu Roswell Park Memorial Institute Medium 1640 (RPMI 1640 ; Sigma-Aldrich) tamponné à pH 7 avec 0,165 M d'acide morpholinepropanesulfonique (MOPS ; Sigma) est utilisé pour cette technique. La solution mère d'antifongique est préparée dans du diméthylsulfoxyde (DMSO) à une concentration de 1,6mg/mL. Les solutions mères d'antibiotiques sont préparées dans de l'eau distillée à 5,12 mg/mL. Les intervalles de concentrations finales sont de 0,03 à 16 µg/mL pour l'amphotéricine B, de 0,125 à 512 µg/mL pour l'imipénème et de 0,125 à 16 µg/mL pour la colistine.

Deuxième partie : Matériel et méthodes

Un volume de 100µL de suspension de levures (concentration cellulaire 1.5 cellules/mL) ou de bactéries (concentration cellulaire 10⁸ UFC/mL) est déposé dans les 96 puits d'une microplaque stérile auquel est ajouté un volume de 100µL de l'agent antimicrobien à tester. Les microplaques sont scellées puis placées dans une étuve à 35°C pendant 24 et 48 heures pour les levures et à 37°C pour les bactéries pendant 24 heures. Après incubation, la CMI correspond à la plus faible concentration d'antimicrobien inhibant toute croissance visible dans les puits à l'œil nu. *Candida albicans* ATCC 10231 et *Escherichia coli* ATCC 25922 sont utilisés comme contrôles interne.

6. Evaluation du potentiel de formation de biofilms

L'évaluation du potentiel de formation des biofilms mono et multi-espèces *in vitro* par les levures *Candida* spp. et les bactéries Gram négatives est réalisée selon le protocole décrit par **Seghir et coll., (2015)**.

Des précultures de 24 heures sur milieu Sabouraud pour les levures *Candida* spp. et sur milieu BHIB (Brain Heart Infusion Broth) (Sigma) pour les bactéries Gram négatives sont centrifugées à +4°C pendant 5 minutes à 3000g et pendant 15 minutes à 1000g respectivement. Les culots obtenus sont ensuite lavés deux fois avec du tampon phosphate salé PBS (pH 7,4 ; 10 mM) stérile puis re-suspendus dans le RPMI 1640 tamponné à pH 7 avec 0,165 mol/L de MOPS. Les concentrations cellulaires de levures de départ sont fixées à 10⁶ cellules/mL et celles des bactéries à 10⁷ UFC/mL. La formation de biofilms mono-espèces est réalisée en déposant 100 µl de suspension de levure ou de bactérie dans chaque puits. La formation de biofilms multi-espèces est réalisée en déposant 50 µl de suspension de levure *Candida* spp. auxquels sont ajoutés 50 µl de suspension de bactéries Gram négatives. Les microplaques sont ensuite scellées et incubées à 37°C pendant 48 heures (**Seghir et coll., 2015**).

7. Quantification de la biomasse des biofilms

La quantification de la biomasse des biofilms mono et multi-espèces est réalisée selon le protocole décrit par **Christensen et coll., (1985)**. Après 48 heures d'incubation, le milieu est aspiré et les puits sont lavés avec du PBS stérile (pH 7,4, 10 mM) pour éliminer les cellules non adhérentes aux surfaces des puits. Les biofilms formés sont fixés par ajout de 100 µl de méthanol (99%) et incubés pendant 15 minutes à température ambiante. Après lavage, les puits sont remplis avec 100 µL de solution de cristal violet et incubés pendant 20 minutes à température ambiante. Le cristal violet lié aux biofilms est solubilisé avec 150 µL d'acide acétique (33%) et la densité optique est lue à 570 nm à l'aide d'un lecteur de microplaques (Biochrom Asys UVM340). Les souches sont ensuite classées selon les critères décrits par **Babapour et coll., (2016)**.

Non formatrices de biofilms ($DO \leq DOc$) (DOc = DO de contrôle négatif)

Faiblement formatrices de biofilms ($DOc < DO \leq 2 \times DOc$)

Modérément formatrices de biofilms ($2 \times DOc < DO \leq 4 \times DOc$)

Fortement formatrices de biofilms ($DO > 4 \times DOc$)

8. Détermination des Concentrations Minimales Inhibitrices Sessiles

La formation *in vitro* des biofilms mono et multi-espèces *Candida* spp. et bactéries Gram négatives est réalisée selon le protocole de **Seghir et coll., (2015)** décrit précédemment. Les Concentrations Minimales Inhibitrices Sessiles (SCMI) sont déterminées selon le protocole de **Pierce et Coll., (2008)**. Le MTT (bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl) -2,5-diphényltétrazolium) (Sigma-Aldrich, M2128) est utilisé comme indicateur de viabilité cellulaire. Les antimicrobiens utilisés sont l'antifongique amphotéricine B (Sigma) et les antibiotiques imipénème (Sigma) et colistine (Biochrom GmbH).

Deuxième partie : Matériel et méthodes

Les intervalles des concentrations finales sont de 2 µg/mL à 256 µg/mL pour l'amphotéricine B, de 2 µg/mL à 2560 µg/mL pour l'imipénème et de 0,25 µg/mL à 256 µg/mL pour la colistine. Les SCMI sont évaluées par la technique de réduction du MTT.

8.1. Technique du Carré-échiquier-damier

L'évaluation de l'effet des combinaisons antimicrobiennes amphotéricine B/ imipénème (AmB/IPM) et amphotéricine B/ colistine (AmB/CS) vis-à-vis des biofilms multi- espèces est réalisée par la technique du carré-échiquier-damier (**Tobudic et coll., 2009**).

Six groupes de cultures d'espèces mixtes sont formés par les souches de *Candida albicans*/ bactéries Gram négatives et *Candida non albicans*/ bactéries Gram négatives co-isolées. Les combinaisons antimicrobiennes (AmB/IPM) et (AmB/CS) sont utilisées à 1/16, 1/8, 1/4, 1/2, CMI et deux fois les CMI de chaque souche.

8.2. Technique de réduction au tétrazolium (MTT)

Les biofilms mono et multi-espèces formés et traités par les antimicrobiens sont lavés avec du PBS (pH 7,4, 10 mM) stérile. Un volume de 20µL de la solution mère de MTT (1 mg/mL) est ensuite ajouté dans les puits des microplaques et incubé pendant 4 heures à 37°C à l'obscurité. Un volume de 100 µL d'isopropanol acidifié (HCl 0,04 N dans de l'isopropanol) est ensuite ajouté aux puits des microplaques. Après 10 min, 75 µL du contenu de chaque puits sont transférés dans une nouvelle microplaque stérile. L'absorbance est mesurée à une longueur d'onde de 570 nm à l'aide d'un lecteur de microplaques spectrophotométrique Biochrom Asys UVM340 [(**Mosmann, 1983**) ; (**Van Meerloo et coll., 2011**)]. Les SCMI sont évaluées à 50% d'inhibition et sont définies comme une réduction de 50 % de l'activité métabolique du biofilm traité avec l'agent antimicrobien par rapport au puits témoin.

Troisième partie

Résultats et discussion

Troisième partie : Résultats et discussion

Les biofilms médicaux sont associés à des problèmes majeurs de santé publique et sont impliqués dans un large éventail de maladies infectieuses qui touchent essentiellement les personnes immunodéprimés ou porteurs de dispositifs médicaux [(**Vincent et coll., 2020**) ; (**Alves et coll., 2022**)]. Les espèces *Candida* sont les agents fongiques les plus fréquemment observés, établissant des biofilms polymicrobiens avec différentes bactéries pathogènes (**Allison et coll., 2016**). Les interactions synergétiques ou antagonistes entre ces microorganismes influencent fortement la virulence, la réponse immunitaire de l'hôte ainsi que l'efficacité des thérapies conventionnelles [(**Muhsin et coll., 2018**) ; (**Mulani et coll., 2019**)]. Dans cette étude, nous nous sommes intéressés à l'étude des biofilms multi-espèces formés des levures *Candida* spp. et des bactéries Gram négatives co-isolées de prélèvements cliniques et de dispositifs médicaux chez des patients hospitalisés au service d'anesthésie-réanimation du CHU de Tlemcen.

1. Caractéristiques des patients de l'étude

L'étude est menée au service d'anesthésie-réanimation du CHU de Tlemcen durant la période allant du 1^{er} Juin au 31 Aout 2018. Le nombre de patients inclus dans l'étude est de 16. Les polytraumatismes sont les principaux motifs d'hospitalisation (6/16) avec une prédominance du sexe masculin (9/16) et un âge moyen de 48 ans (**Tableau 1**).

La durée moyenne d'hospitalisation est de 32,6 jours. Parmi les patients inclus, 8 sont décédés, 7 sont transférés vers d'autres services, et 1 patient demeure hospitalisé en anesthésie-réanimation. Les familles d'antibiotiques les plus prescrites sont les bêta-lactamines, notamment les céphalosporines de troisième génération (céfotaxime) et les carbapénèmes (imipénème), suivies des aminosides (amikacine, gentamicine) et des fluoroquinolones (ciprofloxacine). Ces antibiotiques sont utilisés en monothérapie ou en bithérapie (céfotaxime-gentamicine/ imipénème-amikacine). Aucune prescription d'antifongique n'est enregistrée.

Tableau 2. Caractéristiques des patients inclus dans l'étude (1^{er} Juin - 31 Aout 2018)

Patient	Age	Sexe	Motif d'hospitalisation	Antibiothérapie	Devenir
P1	53	H	Encéphalite	CTX, AML, IPM, AK	Décédé
P2	24	F	Poly traumatisme	IPM, AK, CS	Evacué
P3	59	H	Poly traumatisme	IPM, CIP	Décédé
P4	43	F	Hypertension artérielle	CTX, GEN	Décédé
P5	70	F	Accident vasculaire cérébrale	IPM, CAZ, VAN	Evacué
P6	59	H	Maladie neurodégénérative	CIP	Evacué
P7	31	F	Accident vasculaire cérébrale	CTX, IPM, AK, CIP	Evacué
P8	86	F	Tumeur	CTX	Décédé
P9	48	H	Poly traumatisme	CTX, IPM, CAZ, CIP, GEN	Décédé
P10	41	H	Dysplasie ectodermique	CTX, GEN	Evacué
P11	34	F	Syndrome de lyell	/	Décédé
P12	23	H	Troubles du spectre de l'hypermobilité	CTX, GEN	Evacué
P13	21	F	Poly traumatisme	/	Décédé
P14	59	H	Poly traumatisme	AK, CIP	Décédé
P15	66	H	Poly traumatisme	AK, CIP	Evacué
P16	38	H	Myopathie	/	En cours

Ak : Amikacine ; **AML** : Amoxicilline ; **CTX** : Céfotaxime ; **CAZ** : Ceftazidime ; **CIP** : Ciprofloxacine ; **CS** : Colistine ; **IPM** : Imipénème ; **GEN** : Gentamicine ; **VAN** : Vancomycine.

Troisième partie : Résultats et discussion

Durant la période d'étude, la durée moyenne d'hospitalisation enregistrée au service d'anesthésie-réanimation du CHU de Tlemcen est de 32,6 jours. Les polytraumatismes constituent la cause la plus fréquente d'admission, touchant principalement la tranche d'âge de 30 à 60 ans. Ces données rejoignent ceux rapportés par **Rodrigues et ses collaborateurs (2024)**, qui associent le risque d'une hospitalisation prolongée à un âge inférieur à 65 ans chez des patients polytraumatisés.

Le nombre de patients décédés est de 8, soit un taux de mortalité de 50%. Plusieurs études ont associé les taux élevés de mortalité en réanimation à la colonisation des patients par les levures *Candida* spp. et les bactéries Gram négatives [(**Kim et coll., 2013**) ; (**Tan et coll., 2016**) ; (**Al-Shabasy et coll., 2020**)].

La stratégie thérapeutique adoptée (utilisation des bêta-lactamines et des aminosides) est cohérente avec les pratiques actuelles en soins intensifs, qui privilégient un traitement antimicrobien à large spectre en cas d'infections suspectées, notamment avant la confirmation microbiologique [(**Evans et coll., 2021**) ; (**Ture et coll., 2022**)]. L'association d'une bêta-lactamine avec un aminoside (céfotaxime-gentamicine/ imipenème-amikacine) permet une action synergique contre les bactéries Gram négatives, en particulier les entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa*, fréquemment impliqués dans les infections respiratoires et urinaires en réanimation (**Vardaka et coll., 2013**). Cependant, une telle pression antibiotique peut favoriser l'émergence de bactéries multirésistantes [(**Bariz et coll., 2019**) ; (**Nabti et coll., 2022**)].

L'absence d'un traitement antifongique durant la période d'étude soulève une problématique majeure. En effet, les patients admis en soins intensifs présentent de nombreux facteurs de risque de candidoses invasives qui peuvent être à l'origine d'une augmentation de la mortalité et de la durée d'hospitalisation [(**Eggimann et coll., 2011**) ; (**Revankar, 2021**)]. L'instauration précoce d'un traitement antifongique approprié peut améliorer le pronostic des patients ainsi que leur prise en charge (**De Almeida et coll., 2025**).

2. Détermination des taux d'altérations

Durant la période d'étude 100 prélèvements sont effectués, dont 61 prélèvements cliniques (46 aspirations trachéales et 15 urines), et 39 dispositifs médicaux (16 sondes endo-trachéales, 17 sondes vésicales et 6 cathéters).

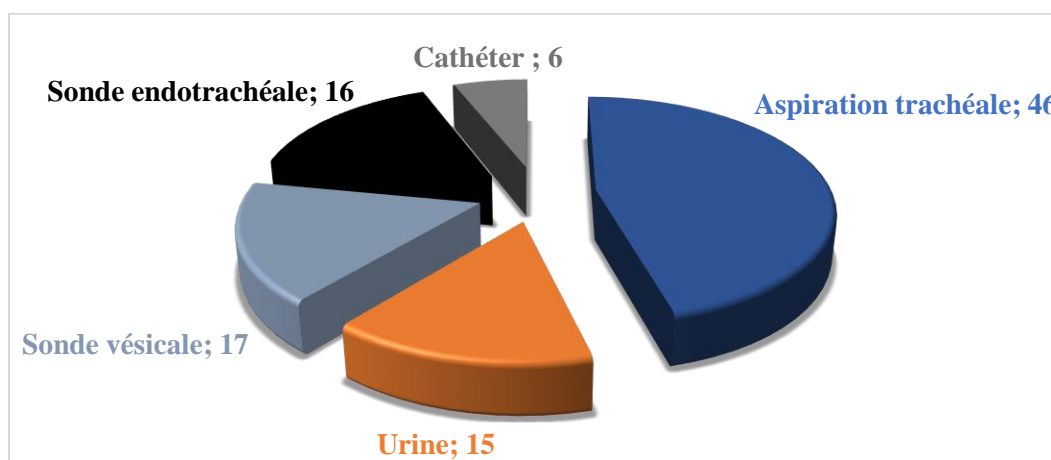


Figure 1. Répartition des prélèvements effectués

Sur les 100 prélèvements effectués, 97 présentent une culture positive, soit un taux d'altération globale de 97 %. Ce résultat est comparable à celui observé par **Touil et ses collaborateurs (2018)**, qui rapportent un taux de 89 % au niveau du même service (CHU Tlemcen). Cependant, il est supérieur à celui retrouvé par **Benzaid et ses collaborateurs (2022)** qui décrivent un taux de 59% au niveau du service de réanimation du CHU de Annaba.

Les taux d'altération élevés enregistrés dans les services de réanimation, peuvent s'expliquer par la nature critique des patients, la fréquence des actes invasifs (intubation, sondage, cathétérisme), la durée prolongée d'hospitalisation, ainsi que les traitements immunosuppresseurs.

2.1. Altérations mono-microbiennes et mixtes

L'analyse microbiologique des 97 prélèvements positifs a montré que, 13 prélèvements sont altérés par les *Candida* spp, 40 par les bactéries Gram négatives et 35 par les deux microorganismes à la fois, soit des taux respectifs de 14%, 41% et 36% (Figure 2).

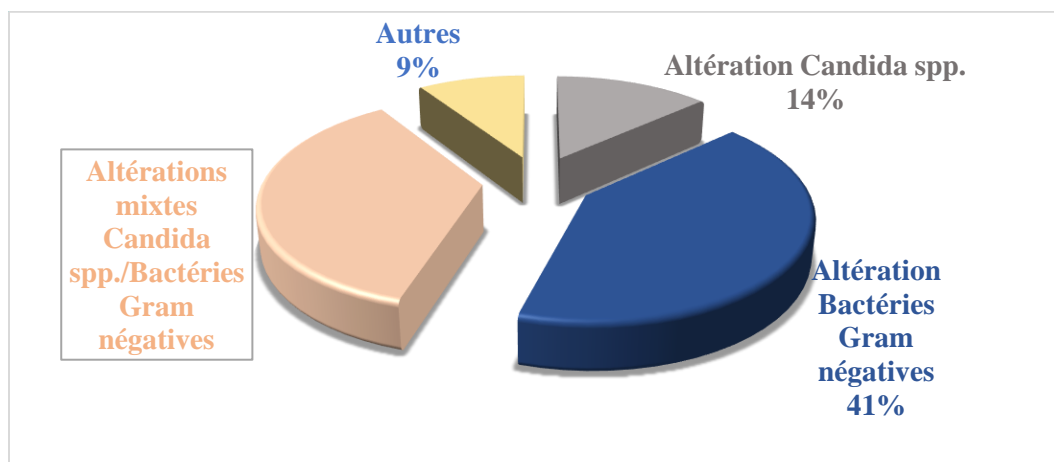


Figure 2. Répartition des prélèvements positifs selon le type d'altération

Ces résultats montrent que le taux d'altération des prélèvements positifs par les bactéries Gram négatives (41 %) est supérieur à celui des levures *Candida* (14%), ce qui est en accord avec les données de la littérature qui rapportent que dans les services de réanimation, les bactéries Gram négatives sont les microorganismes les plus fréquemment isolés (Lanaghan et Stenhouse, 2024). Bien que moins fréquentes (14 %), les altérations à *Candida* spp. ne doivent pas être négligées. En effet, dans les services de réanimation, la colonisation fongique favorise la surinfection bactérienne et s'associe à un séjour prolongé ainsi qu'à une mortalité accrue [(Nascimento et coll., 2024) ; (Gur et coll., 2024)]. Le co-isolément des levures *Candida* avec les bactéries Gram négatives représente un taux de 36% ce qui est en accord avec plusieurs autres études qui rapportent l'importance du risque d'altérations polymicrobiennes au niveau des services de réanimation [(Kim et coll., 2013) ; (Fengcai et coll., 2015) ; (Haiko et coll., 2019) ; (Zhong et coll., 2022)].

2.2. Altérations par nature de prélèvements, âge et sexe des patients

La tranche d'âge la plus affectée par les différents types d'altérations est celle de 30 à 60 ans (**Tableau 3, Figure 3**). Ce résultat est en désaccord avec d'autres études qui montrent que la tranche d'âge la plus affectée est celle de 65 ans et plus [(**Yahav et coll., 2016**) ; (**Al-Dorzi et coll., 2018**) ; (**Alkharashi et coll., 2019**) ; (**Moreira et coll., 2021**)].

L'altération par les levures du genre *Candida* est observée essentiellement au niveau des aspirations trachéales aussi bien chez les patients de sexe féminin (16%) que chez les patients de sexe masculin (14%). En effet, l'isolement des levures *Candida* au niveau des voies respiratoires est fréquent chez les patients admis en soins intensif, en particulier ceux sous ventilation mécanique [(**Schnabel et coll., 2014**) ; (**Ioannou et coll., 2021**)]. En revanche, l'altération par les bactéries Gram négatives est plus fréquente chez les patients de sexe masculin avec un taux de 60% contre 26% pour les patients de sexe féminin dans les différents prélèvements. Ce résultat est en accord avec ceux de plusieurs études qui rapportent que les patients de sexe masculin sont plus vulnérables aux infections bactériennes que le sexe opposé [(**Dias et coll., 2022**) ; (**Werneburg, 2022**) ; (**Zeng et coll., 2024**)].

L'altération mixte (*Candida* spp./bactéries Gram négatives) est quant à elle observée essentiellement au niveau des aspirations trachéales et des sondes endotrachéales avec une prédominance de sexe féminin (58% contre 26% pour les patients de sexe masculin) à l'inverse de ce qui est observé par **Li et ses collaborateurs (2024)**.

Il est à noter que les taux des altérations dépendent également de l'état immunitaire des patients, la durée d'hospitalisation, l'exposition aux antibiotiques, ainsi que de la durée et les conditions de pose des dispositifs (**Mishra et coll., 2024**).

Tableau 3. Répartition des prélèvements positifs en fonction du sexe et de l'âge

		Altérations <i>Candida</i> spp.	Altérations Bactéries Gram négatives	Altération mixte <i>Candida</i> spp./bactéries Gram négatives
Hommes	0-30 ans	-	6 (12%)	-
	30-60 ans	7 (14%)	24 (48%)	13 (26%)
	>60 ans	-		-
Total n=50		7 (14%)	30 (60%)	13 (26%)
Femmes	0-30 ans	-	2 (5%)	6 (16%)
	30-60 ans	3 (8%)	4 (10,5%)	11 (29%)
	>60 ans	3 (8%)	4 (10,5%)	5 (13%)
Total n=38		6 (16%)	10 (26%)	22 (58%)

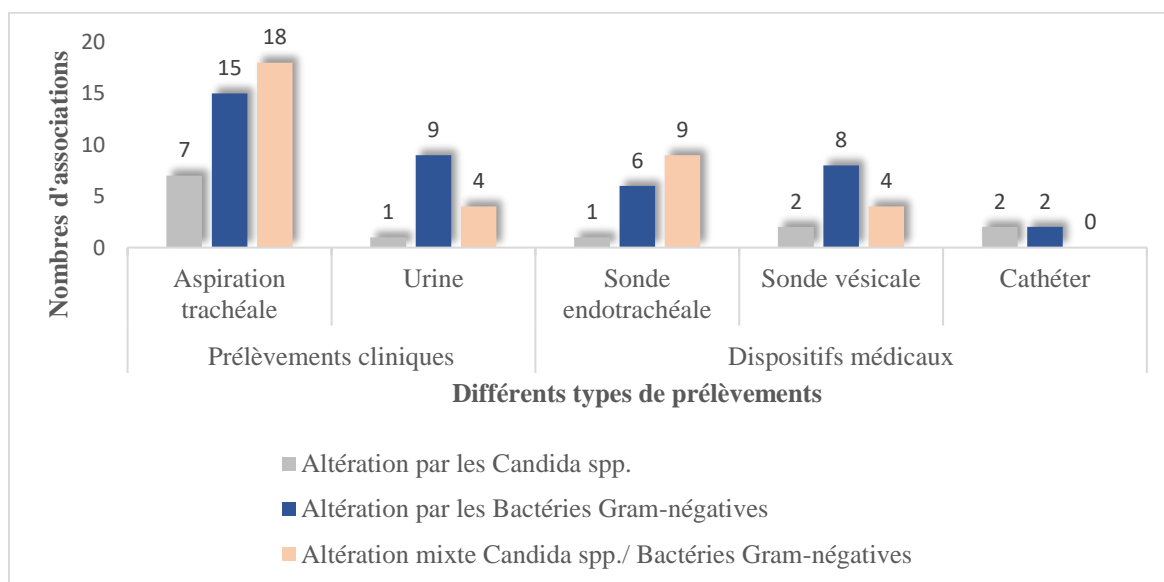


Figure 3. Taux d'altération selon la nature du prélèvement

3. Identification

L'identification des souches isolées au niveau de service de réanimation du CHU de Tlemcen révèle une prédominance marquée des bactéries Gram négatives (86 souches, soit 64 %), suivies par les levures du genre *Candida* spp. (48 souches, soit 36 %).

Quarante-huit pour cent (48%) de *Candida albicans* et 52% de *Candida non-albicans* sont identifiées. Les espèces non- *albicans* sont dominées par *Candida krusei* (23%), suivi de *Candida tropicalis* (16,5%) et *Candida glabrata* (12,5%). Pour les bactéries Gram négatives, *Acinetobacter baumannii* (36 %), *Proteus mirabilis* (22 %) et *Pseudomonas aeruginosa* (14 %) sont les pathogènes les plus fréquemment isolés. Ils sont suivis d'*Escherichia coli* (9,5%), de *Providencia* spp. (8%), de *Klebsiella pneumoniae* (7%) et d'*Enterobacter* spp. (3,5%) (**Tableau 4**).

Tableau 4. Répartition des souches isolées au service de réanimation du CHU de Tlemcen

Souches isolées		Nombre (%)
<i>Candida</i> spp. N=48	<i>Candida albicans</i>	23 (48)
	<i>Candida krusei</i>	11 (23)
	<i>Candida tropicalis</i>	8 (16,5)
	<i>Candida glabrata</i>	6 (12,5)
Bactéries Gram négative N= 86	<i>Acinetobacter baumannii</i>	31 (36)
	<i>Proteus mirabilis</i>	19 (22)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12 (14)
	<i>Escherichia coli</i>	8 (9,5)
	<i>Providencia</i> spp.	7 (8)
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6 (7)
	<i>Enterobacter</i> spp.	3 (3,5)

Troisième partie : Résultats et discussion

Les résultats obtenus montrent que les levures du genre *Candida* spp. représentent 36 % des isolats identifiés. Selon **Megri et ses collaborateurs (2020)**, **Benzaid et ses collaborateurs (2022)** et **Noppè et ses collaborateurs (2024)**, ce genre représente les levures les plus fréquemment associées aux infections fongiques invasives, notamment dans les unités de soins intensifs avec des taux de mortalité élevés. *Candida albicans* demeure l'espèce la plus fréquemment impliquée et constitue le principal agent pathogène (**McCarty et coll., 2021**). Dans notre étude, cette espèce représente (48%) des levures *Candida* isolées, suivie de *Candida krusei* (23%), *Candida tropicalis* (16,5%) et *Candida glabrata* (12,5%). Ces résultats concordent avec les données épidémiologiques récentes qui soulignent l'émergence croissante des espèces non-*albicans* dans les unités de soins intensifs [(**Zerrouki et coll., 2022**) ; (**Vazquez et coll., 2025**)]. La répartition de ces espèces varie selon les contextes géographiques et cliniques. En Algérie, une étude réalisée en 2014 au CHU de Tlemcen a mis en évidence la prédominance de *Candida parapsilosis* parmi les espèces non-*albicans*, suivie de *Candida glabrata* et *Candida famata* (**Seghir et coll., 2014**). Une enquête nationale multicentrique a rapporté *Candida tropicalis* comme espèce la plus fréquemment isolée, suivie de *Candida parapsilosis* et *Candida glabrata* (**Megri et coll., 2020**). Par ailleurs, une étude conduite dans plusieurs services de soins intensifs algériens, incluant celui de Tlemcen, a souligné l'émergence préoccupante de *Candida auris* parmi les espèces non-*albicans* (**Zerrouki et coll., 2022**). En revanche, les données issues d'une étude menée dans les services de réanimation du CHU de Sétif montrent une distribution différente, avec *Candida albicans* en première position, suivie de *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* et *Candida tropicalis* (**Meradji et coll., 2024**). Selon **Guinea (2014)**, plusieurs facteurs notamment le climat, les pratiques d'utilisation des antifongiques en milieu hospitalier, ainsi que les particularités du microbiote des patients dans chaque région, peuvent moduler la prévalence relative des espèces.

Troisième partie : Résultats et discussion

Dans notre étude, les bactéries Gram négatives représentent la majorité des isolats (64 %). Ces agents pathogènes jouent un rôle majeur dans les infections associées aux soins (**Farrington et Allon, 2019**). *Acinetobacter baumannii*, *Proteus mirabilis* et *Pseudomonas aeruginosa* sont les plus fréquemment isolés avec des taux respectifs de (36 %, 22 %, 14 %). Ces résultats sont accord avec ceux de plusieurs études qui rapportent des taux élevés de ces espèces dans les services de réanimation [(**Ahmed et coll., 2015**) ; (**Benzaid et coll., 2022**) ; (**Haque et coll., 2024**)].

Escherichia coli et *Klebsiella pneumoniae* sont également isolées mais à des taux relativement faibles (9,5% et 7% respectivement). Ces résultats ne sont pas en accord avec ceux de **Benzaid et ses collaborateurs (2022)** et **Haque et ses collaborateurs (2024)** qui ont mis en évidence des taux importants d'isolement de ces espèces parmi les bactéries Gram négatives dans les services de réanimation.

Bien que moins fréquemment isolées que les autres entérobactéries, *Providencia* spp. (8%) et *Enterobacter* spp. (3,5%) sont également des agents pathogènes cliniquement significatifs [(**Nabti et coll., 2022**) ; (**Malviya et coll., 2024**)].

La différence dans la distribution des bactéries Gram négatives dans cette étude pourrait être due à l'hétérogénéité des patients inclus, la gravité des pathologies sous-jacentes, l'utilisation croissante et parfois inappropriée des antibiotiques ainsi qu'à d'autres facteurs épidémiologiques.

4. Répartition des associations *Candida* spp./bactéries Gram négatives

Au total, 35 associations *Candida* spp./bactéries Gram négatives sont identifiées. Six sont formés de 3 espèces, 1 *Candida* spp. et 2 bactéries Gram négatives et 29 associations sont formées de 2 espèces, 1 *Candida* spp. et 1 bactérie Gram négative. Ces dernières sont dominées par *Candida albicans*/*Acinetobacter baumannii* (7), suivies de *Candida albicans*/*Proteus mirabilis* (5) et *Candida glabrata*/*Acinetobacter baumannii* (4) (**Tableau 5**).

Tableau 5. Répartition des associations *Candida* spp./bactéries Gram négatives

Nombre d'espèces co-isolées	Associations	Nombre
3	<i>Candida albicans</i> / <i>Acinetobacter baumannii</i> / <i>Proteus mirabilis</i>	1
	<i>Candida albicans</i> / <i>Acinetobacter baumannii</i> / <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
	<i>Candida tropicalis</i> / <i>Acinetobacter baumannii</i> / <i>Providencia stuarti</i>	1
	<i>Candida tropicalis</i> / <i>Acinetobacter baumannii</i> / <i>Proteus mirabilis</i>	1
	<i>Candida krusei</i> / <i>Escherichia coli</i> / <i>Proteus mirabilis</i>	2
2	<i>Candida albicans</i> / <i>Acinetobacter baumannii</i>	7
	<i>Candida albicans</i> / <i>Proteus mirabilis</i>	5
	<i>Candida albicans</i> / <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2
	<i>Candida albicans</i> / <i>Providencia stuartii</i>	2
	<i>Candida krusei</i> / <i>Acinetobacter baumannii</i>	2
	<i>Candida krusei</i> / <i>Proteus mirabilis</i>	1
	<i>Candida krusei</i> / <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2
	<i>Candida glabrata</i> / <i>Acinetobacter baumannii</i>	4
	<i>Candida glabrata</i> / <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
	<i>Candida tropicalis</i> / <i>Acinetobacter baumannii</i>	1
	<i>Candida tropicalis</i> / <i>Providencia stuartii</i>	2

Il est à noter que les associations *Candida* spp./bactéries Gram négatives ont concernées uniquement 9 patients soit un taux de 56%. Elles ont été identifiées essentiellement au niveau des aspirations trachéales (18), suivie des sondes endotrachéales (9), urines et sondes vésicales (4) respectivement. Aucune association n'a été enregistrée au niveau des cathéters veineux (**figure 4**).

Troisième partie : Résultats et discussion

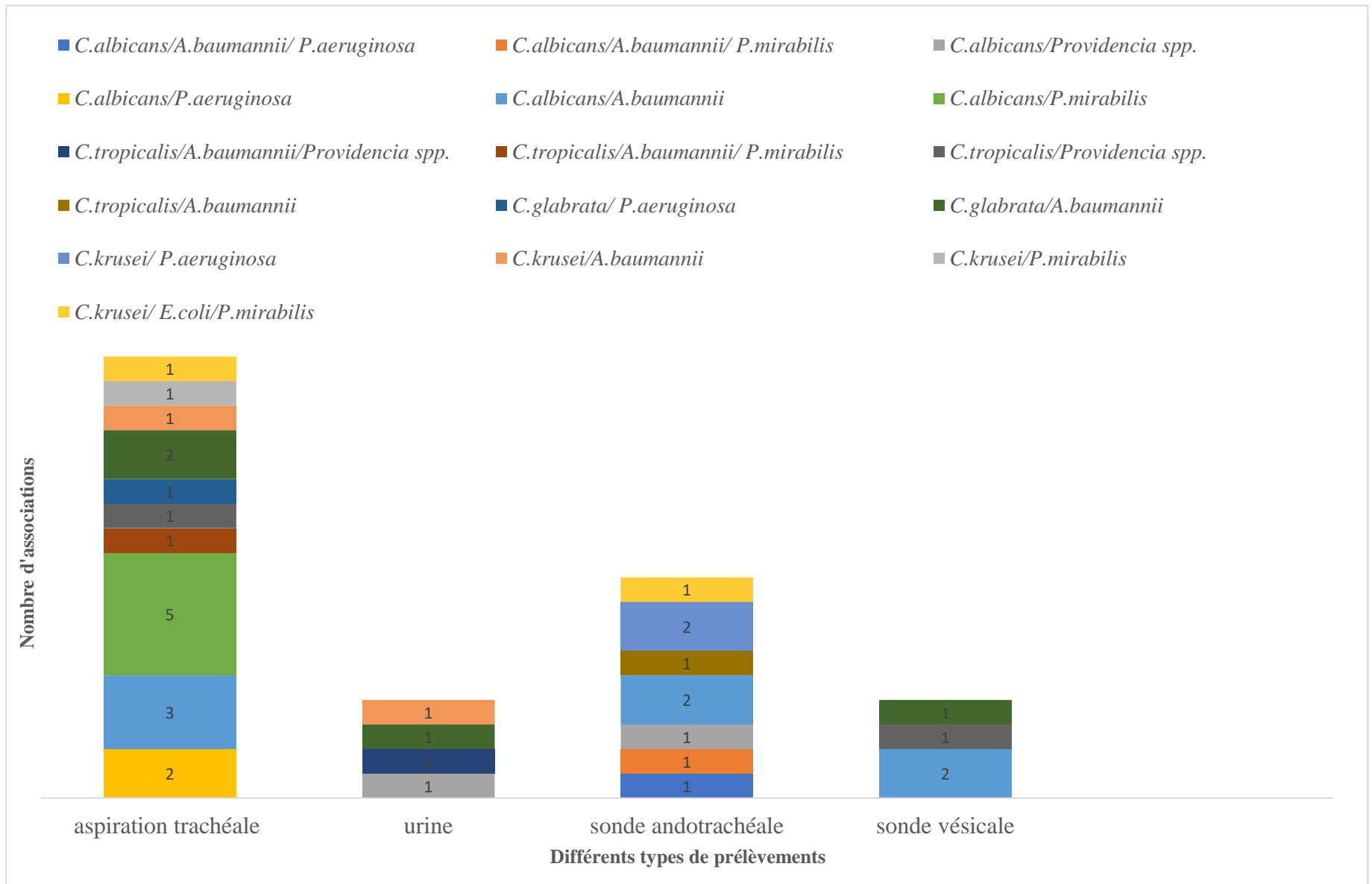


Figure 4. Répartition des associations *Candida* spp./bactéries Gram négatives selon le type de prélèvement

Troisième partie : Résultats et discussion

Chez les patients hospitalisés en unités de soins intensifs, le co-isolément de *Candida* spp. et de bactéries Gram négatives est fréquemment rapporté [(Dhamgaye et coll., 2016) ; (Carolus et coll., 2019)]. Dans notre étude, *Candida albicans* est l'espèce la plus souvent co-isolée avec les bactéries Gram négatives, notamment *Acinetobacter baumannii*, *Proteus mirabilis* et *Pseudomonas aeruginosa*. Ces bactéries sont également co-isolées avec les *Candida* non-*albicans* telles que *Candida krusei*, *Candida glabrata* et *Candida tropicalis*. Ces résultats sont en accord avec ceux de plusieurs études qui ont rapporté le co-isolément d'entérobactéries, de *Pseudomonas aeruginosa* et d'*Acinetobacter baumannii* à la fois avec *Candida albicans* et les différentes espèces de *Candida* non-*albicans* [(Hamet et coll., 2012) ; (Tan et coll., 2016) ; (Gajdács et coll., 2019) ; (Liu et coll., 2025)].

Candida albicans/*Acinetobacter baumannii* représente l'association la plus fréquente, particulièrement dans les aspirations trachéales et les sondes endotrachéales. Ce résultat concorde avec ceux de Tan et ses collaborateurs (2016) qui ont mis en évidence la dominance de l'association *Candida albicans*/*Acinetobacter baumannii* au niveau des voies respiratoires. Ces microorganismes sont connus par leur capacité à former des biofilms, leur persistance dans l'environnement hospitalier ainsi que leur résistance aux traitements antimicrobiens [(Kostoulias et coll., 2016) ; (Badave et coll., 2015)].

5. Profil de résistance des souches de *Candida* spp. co-isolées avec les bactéries Gram négatives

L'étude du profil de résistance des souches de *Candida* spp. est réalisée par la technique de microdilution sur microplaque 96 puits (CLSI M27-A3, 2008). Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de l'amphotéricine B vis-à-vis des 35 souches étudiées à l'état planctonique, après 24 et 48 heures d'incubation, sont représentées dans la **Figure 5**.

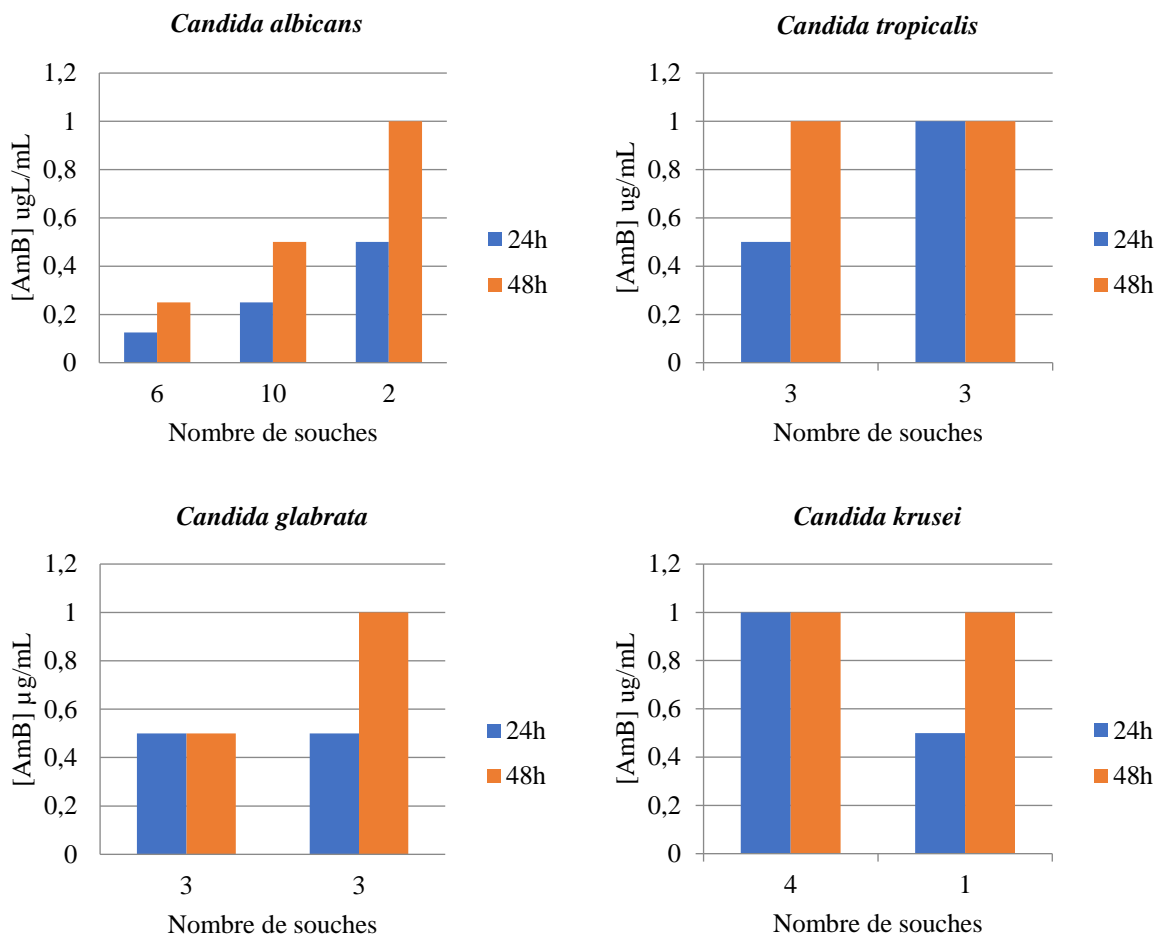


Figure 5. CMI de l'amphotéricine B (AmB) vis-à-vis des souches de *Candida* spp. co-isolées

Les résultats obtenus ($CMI < 2 \mu g/mL$) permettent de classer l'ensemble des souches dans la catégorie sensible. Ils sont en accord avec plusieurs études menées sur des souches de *Candida* spp. isolées de dispositifs médicaux dans la même unité de soins intensifs ainsi que d'autres services du CHU de Tlemcen [(Hassaine-Lahfa et coll., 2017) ; (Touil et coll., 2018)], du CHU de Sidi Bel Abbès (Seddiki, 2013) et du CHU d'Oran (Bendjelloul et coll., 2016). Cette sensibilité est également rapportée par plusieurs études de par le monde [(Valentin et coll., 2012) ; (Dagi et coll., 2016) ; (Grela et coll., 2019)]. Il est important de noter que la résistance acquise à l'amphotéricine B n'est décrite que chez quelques espèces rares de *Candida* spp. [(Dannaoui, 2013) ; (Razzaghi-Abyaneh et coll., 2014)].

6. Profil de résistance des bactéries Gram négatives co-isolées avec les levures *Candida* spp.

L'étude du profil de résistance des 41 souches de bactéries Gram négatives co-isolées est réalisée par la méthode de diffusion en milieu gélosé (CASFM, 2017) vis-à-vis de 13 molécules d'antibiotiques (Annexe 1) et la méthode de microdilution sur microplaque 96 puits des cellules planctoniques (CLSI, 2015) vis-à-vis des molécules d'imipénème et de colistine (Tableau 6).

Tableau 6. CMI de l'imipénème et de la colistine vis à vis les bactéries Gram-négatives co-isolées

Souches co-isolées	[Imipeneme] µg/mL	[Colistine] µg/mL
<i>Acinetobacter baumannii</i> (n=18)	64 – 256	0,25 - 0,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=6)	4 – 8	0,5 – 1
<i>Proteus mirabilis</i> (n=10)	4 – 8	-
<i>Providencia stuartii</i> (n=5)	4 – 8	-
<i>Escherichia coli</i> (n=2)	4	1

Toutes les souches d'*Acinetobacter baumannii* co-isolées (n = 18) présentent une résistance totale aux 8 molécules de bêta-lactamines testées, à l'amikacine et à la ciprofloxacine. Pour l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole, la gentamycine et la tobramycine, la résistance est observée chez 16, 14 et 9 souches respectivement. En ce qui concerne les CMI des cellules à l'état planctonique, les intervalles obtenus sont de 64 à 256 µg/mL pour l'imipénème et inférieures à 2 µg/mL pour la colistine. Le profil de résistance obtenu est en accord avec ceux de plusieurs études réalisées dans le nord de l'Algérie [(Mesli et coll., 2013) ; (Benzaid et coll., 2022)], ainsi qu'en Europe [(Mumtaz et coll., 2024) ; (Shmoury et coll., 2024)].

Troisième partie : Résultats et discussion

Les souches de *Pseudomonas aeruginosa* co-isolées (n = 6) présentent une résistance totale à la ticarcilline, à la céfoxitine ainsi qu'à l'association triméthoprim-sulfaméthoxazole. Cinq souches sont résistantes à l'association ticarcilline /acide clavulanique, à la céftazidime et à l'imipénème, 4 souches à la pipéracilline, à la pipéracilline-tazobactam et à l'aztréonam et 3 souches à la tobramycine et à la ciprofloxacine. La résistance à la gentamicine a concerné 2 souches et celle à l'amikacine 1 souche. Les intervalles de CMI obtenus pour l'imipénème sont de 4 à 8 µg/mL. Aucune résistance n'est enregistrée pour la colistine. Les résultats obtenus rejoignent ceux rapportés par **Jimenez-Guerra et ses collaborateurs (2018)** et **Requena-Cabello et collaborateurs (2024)**. En ce qui concerne les aminosides, une faible résistance est observée à la gentamicine et à l'amikacine. Ce résultat est en accord avec ceux de **Shi et Xie (2023)**.

Pour les souches de *Proteus mirabilis* co-isolées (n = 10), une résistance totale est observée pour les bêta-lactamines (ticarcilline, ticarcilline-acide clavulanique, ceftazidime, aztréonam), la tobramycine et la ciprofloxacine. Neuf souches sont résistantes à la pipéracilline et à l'association triméthoprim-sulfaméthoxazole et 8 à l'imipénème, la gentamycine et à l'amikacine. Trois souches sont résistantes à la pipéracilline-tazobactam et 1 souche à la céfoxitine. Les intervalles de CMI obtenus pour l'imipénème sont de 4 à 8 µg/mL ce qui est en accord avec plusieurs études **[(Lange et coll., 2017) ; (Kanzari et coll., 2018)]**. Cependant, à l'inverse des aminosides et de la ciprofloxacine, le profil de résistance aux bêta-lactamines obtenu est différent de celui de l'étude menée par **Souna et ses collaborateurs (2011)** au niveau du CHU de Bel Abbes.

Fait alarmant, les 5 souches de *Providencia stuartii* identifiées présentent une résistance totale aux 13 molécules d'antibiotiques testés. Les valeurs de CMI obtenus pour l'imipénème sont de 4 à 8 µg/mL Selon **Malviya et coll., (2024)**, *Providencia stuartii* est l'espèce la plus résistante parmi les *Providencia* spp., avec des taux de résistance élevés aux antibiotiques couramment utilisés.

Troisième partie : Résultats et discussion

Pour les 2 souches d'*Escherichia coli* co-isolées, la résistance a concerné l'ensemble des antibiotiques testés, à l'exception de triméthoprim-sulfaméthoxazole (SXT). Les valeurs de CMI obtenus pour l'imipénème sont de 4 µg/mL. Ces résultats sont en accord avec ceux des études précédentes menées au niveau du même service de réanimation du CHU de Tlemcen [(**Baba Ahmed et coll., 2012**) ; (**Ayad et coll., 2016**)]. Cependant **Kapessa et ses collaborateurs (2025)** ont rapporté une résistance élevée au SXT et une sensibilité marquée à l'imipénème.

L'utilisation croissante des antibiotiques au niveau du service de réanimation du CHU de Tlemcen a contribué à l'émergence de souches de bactéries Gram négatives multirésistantes. Les carbapénèmes, longtemps considérés comme traitement de dernier recours (**Xie et coll., 2020**), voient leur efficacité compromise par une résistance croissante [(**Shi et Xie, 2023**) ; (**Boutzoukas et Doi, 2025**)]. Dans cette étude, les niveaux de résistance alarmants (64-256µg/mL) à l'imipénème des souches d'*Acinetobacter baumannii* ainsi que ceux des autres espèces étudiées (4-8µg/mL) sont particulièrement préoccupants. Ces niveaux justifient le classement de ces pathogènes comme « menace urgente » par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) et le CDC (Centers for Disease Control and Prevention) [(**Tacconelli et coll., 2018**) ; (**Zeng et coll., 2024**)]. La situation est aggravée par l'apparition de nouveaux mécanismes de résistance aux aminosides et aux quinolones, conduisant à de véritables impasses thérapeutiques [(**Baba Ahmed-Kazi Tani et Arlet, 2014**) ; (**Berrazeg et coll., 2016**)]. Seule la colistine conserve une activité sur toutes les souches étudiées. Cet antibiotique, longtemps abandonné en raison d'une néphrotoxicité, revient en première ligne dans les services de soins intensifs pour le traitement des infections à bactéries Gram négatives multirésistantes [(**Daikos et coll., 2014**) ; (**Tumbarello et coll., 2015**) ; (**Giacobbe et coll., 2018**)]. Cependant, l'efficacité de cette molécule n'a pas échappé aux phénomènes de résistance du fait de l'augmentation de son usage en monothérapie [(**Al-Sweih et coll., 2012**) ; (**Berrazeg et coll. 2016**) ; (**Yanat et coll. 2016**)].

7. Potentiel des souches de *Candida* spp. et de bactéries Gram négatives co-isolées à former des biofilms *in vitro*

La capacité des souches co-isolées, à former *in vitro* des biofilms mono et multi-espèces, est évalué par la technique de coloration au crystal violet qui permet de quantifier leurs biomasses.

Les figures 6 et 7 regroupent les densités optiques relatives aux quantités des biofilms formés.

Selon les intervalles fixés par **Babapour et ses collaborateurs (2016)**, les résultats des densités optiques enregistrées permettent de classer les souches de *Candida tropicalis* (DO : 1,72 à 2,19), de *Candida glabrata* (DO : 0,35 à 1,54) et de *Candida Krusei* (DO : 0,35 à 0,64) en fortement formatrices de biofilms. A l'inverse, les souches de *Candida albicans* sont classés en faiblement à modérément productrices de biofilms avec des densités optiques allant de 0,15 à 0,28.

Pour les bactéries Gram négatives, les résultats des densités optiques enregistrées permettent de classer l'ensemble des souches en fortement formatrices de biofilms. Les densités optiques sont de 0,43 à 1,98 pour les souches d'*Acinetobacter baumannii*, de 0,44 à 1,08 pour les souches de *Pseudomonas aeruginosa*, de 0,85 à 1,52 pour les souches de *Proteus mirabilis*, de 0,53 à 1,44 pour les souches de *Providencia stuartii* et de 0,53 à 0,66 pour les souches d'*Escherichia coli*.

En ce qui concerne les biofilms multi-espèces (*Candida* spp./bactéries Gram négatives), les résultats obtenus montrent que les biomasses des biofilms multi-espèces formés sont différentes d'une association à une autre.

Troisième partie : Résultats et discussion

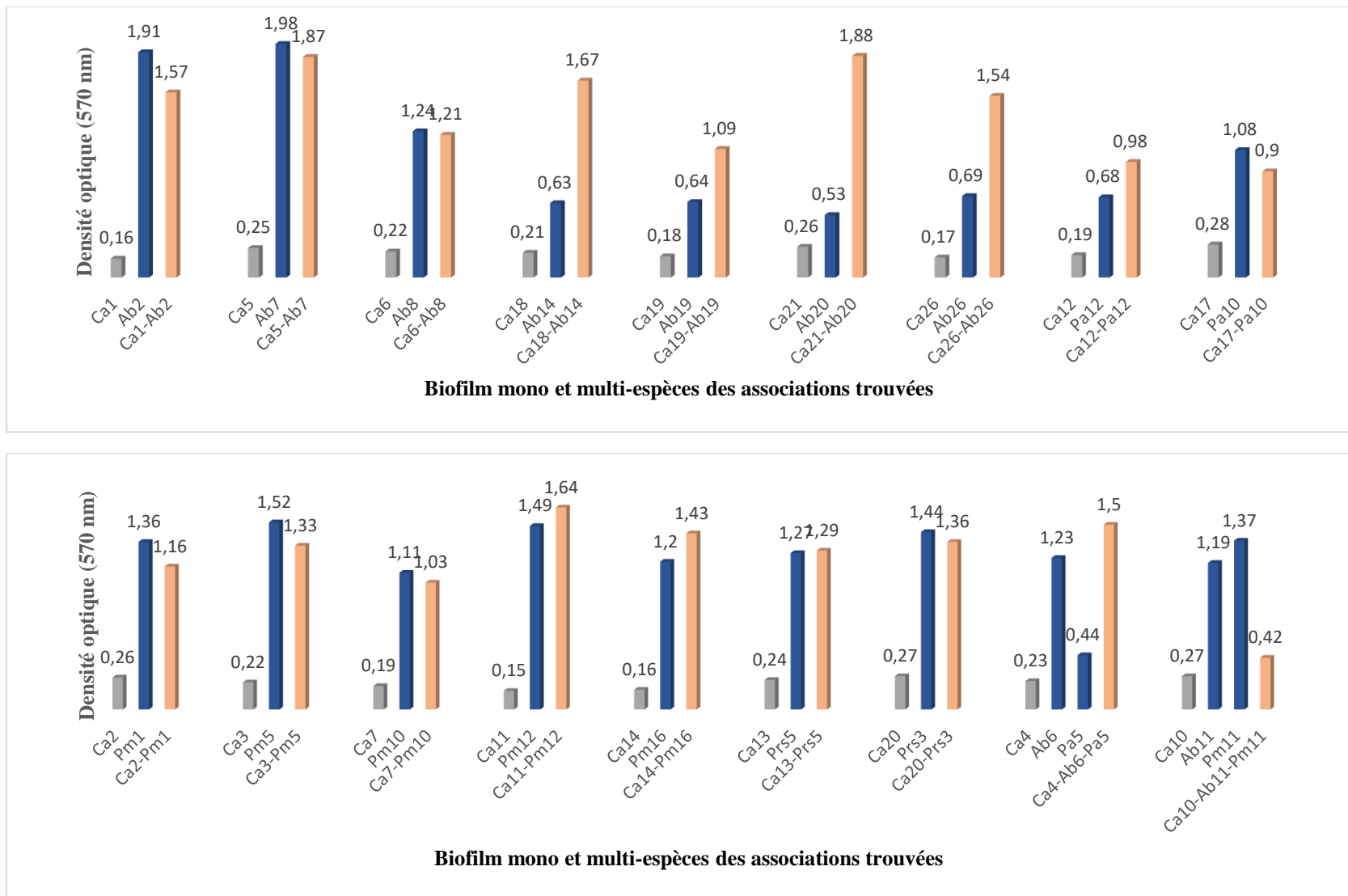


Figure 6. Biomasses des biofilms mono et multi-espèces formées *in vitro* par *Candida albicans* et bactéries Gram négative par la méthode du crystal violet

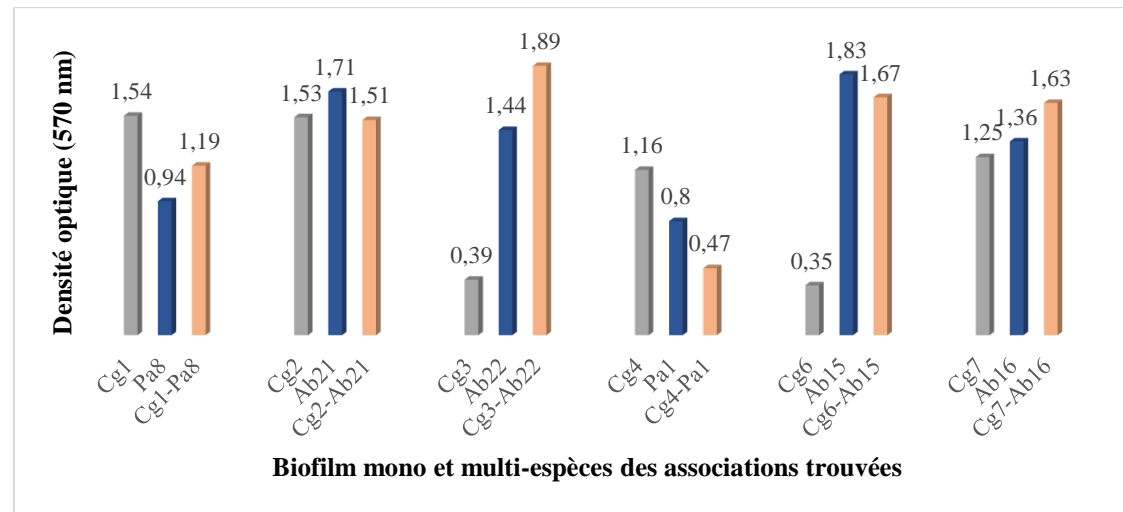
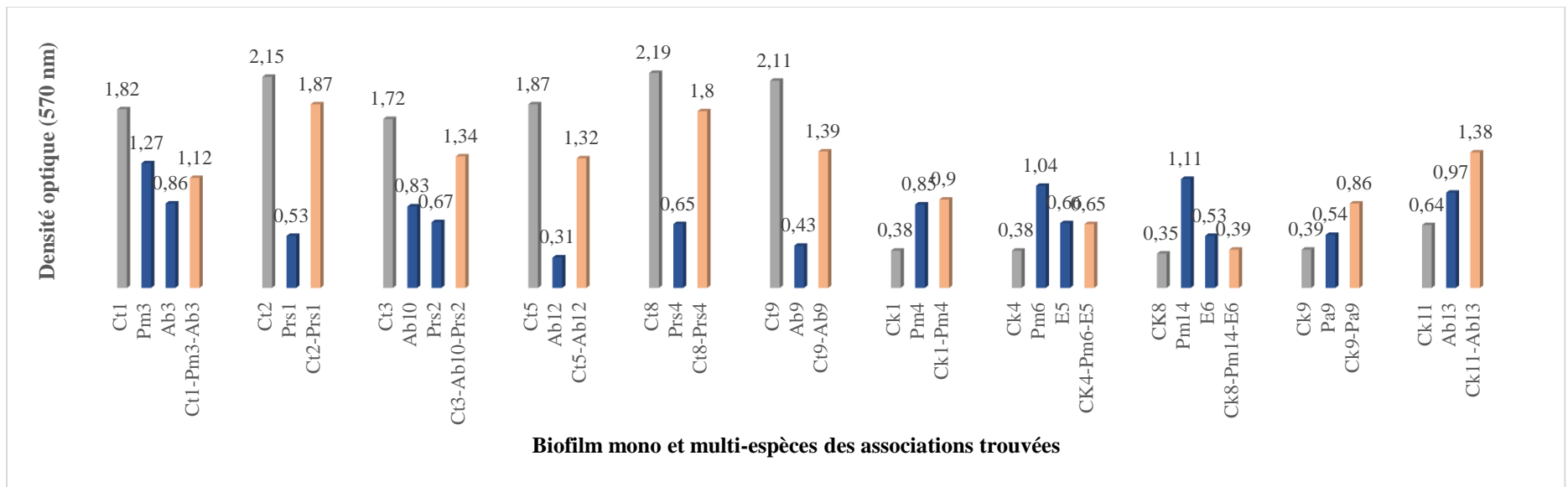


Figure 7. Biomasses des biofilms mono et multi-espèces formées *in vitro* par *Candida non-albicans* et bactéries Gram négative par la méthode du crystal violet

Troisième partie : Résultats et discussion

La formation de biofilm par les levures et les bactéries sur des surfaces biotiques ou abiotiques est un des principaux facteurs de virulence compliquant la prise en charge des infections polymicrobiennes [(Donlan, 2002) ; (Serra et coll., 2015)].

Dans cette étude, la quantification des biofilms mono-espèces par la méthode de cristal violet montre que toutes les souches de *Candida* spp. et de bactéries Gram négatives co-isolées d'un même prélèvement sont formatrices de biofilm. Ce résultat est en accord avec plusieurs études qui démontrent la capacité des souches hospitalières à former des biofilms [(Asadian et coll., 2019) ; (Abdulhaq et coll., 2020) ; (Wasfi et coll., 2020) ; (Punnita et coll., 2022)]. Cependant, les quantités de biofilms enregistrées sont différentes entre les espèces étudiées et entre les souches de mêmes espèces. Selon Pathak et ses collaborateurs (2012), le potentiel de formation de biofilms varie d'une souche à une autre et dépend du temps d'incubation et par conséquent de la maturité du biofilm.

Les résultats de la formation de biofilms mono-espèces chez les souches de *Candida* spp. montrent que les espèces non-*albicans* possèdent un plus grand potentiel de formation de biofilms par rapport à l'espèce *Candida albicans*. Ces résultats sont en accord avec ceux de Samaddar et ses collaborateurs (2020) et de Brito et ses collaborateurs (2023), qui rapportent que les quantités des biofilms formés par les souches de *Candida* non-*albicans*, notamment *Candida tropicalis*, sont plus importantes que celles des souches de *Candida albicans*.

Pour les bactéries Gram négatives, l'ensemble des souches étudiées est classé dans la catégorie fortement formatrice de biofilms. Ce résultat diffère de ceux retrouvés par Babapour et ses collaborateurs (2016) et de Sherif et ses collaborateurs (2021) qui rapportent des taux respectifs de 21,16% et 34.5% de bactéries fortement formatrices de biofilms. Selon Shadkam et ses collaborateurs (2021), la capacité de formation de biofilms des isolats dépend du type du prélèvement effectué.

Troisième partie : Résultats et discussion

Les résultats de l'évaluation du potentiel des souches de bactéries Gram négatives étudiées à former des biofilms montrent également une corrélation significative avec leur profil de résistance aux antibiotiques. En effet, toutes les souches fortement formatrices de biofilm sont résistantes à au moins 3 antibiotiques. Ce résultat est en accord avec ceux de **Shadkam et ses collaborateurs (2021)** et de **Ashwath et ses collaborateurs (2022)**, qui montrent que la formation de biofilms chez les isolats multi-résistants (MDR) est significativement plus élevée que celle des isolats non MDR particulièrement dans les prélèvements d'aspiration trachéales. Cependant, **Tuncer et ses collaborateurs (2022)** rapportent que les bactéries pan-résistantes (résistantes à tous les agents antimicrobiens) sont fortement formatrices de biofilm quel que soit leur site de prélèvements. Dans cette étude, la forte capacité de formation de biofilm est associée essentiellement à la résistance à l'imipénème. En effet, toutes les souches étudiées présentent des niveaux de résistance allant de 4 à 256 µg/mL à cet antibiotique. Les souches d'*Acinetobacter baumannii*, considérées comme les plus fortement formatrices de biofilm dans cette étude, présentent la multi-résistance la plus marquée, allant jusqu'à 10 antibiotiques, et des niveaux de résistance à l'imipénème atteignant les 256 µg/mL. Ces résultats sont en accord avec plusieurs études qui rapportent que la résistance aux carbapénèmes est significativement corrélée à la capacité de formation de biofilms [(**Azizi et coll., 2015**) ; (**Rahdar et coll., 2019**)]. Pour les biofilms multi-espèces, les résultats obtenus montrent que les biomasses varient selon l'association microbienne et diffèrent de celles des biofilms mono-espèces. Cette variabilité est rapportée par plusieurs études et dépend à la fois des interactions entre microorganismes et des conditions du milieu [(**Seghir et coll., 2015**) ; (**Kasetty et coll., 2021**)]. **Shareck et Belhumeur (2011)** soulignent par exemple que le milieu RPMI favorise la forme hyphale de *Candida albicans*, qui sert de support à l'adhésion et à l'agrégation des bactéries, augmentant ainsi la biomasse totale.

Troisième partie : Résultats et discussion

En effet, au sein des biofilms multi-espèces, chaque espèce de levure ou de bactérie est confrontée à des changements dynamiques dans le profil nutritionnel, soit en raison de variations environnementales, soit en raison du métabolisme et de la migration d'autres espèces. Par conséquent, la quantité de biomasse d'une espèce donnée dans un biofilm multi-espèce dépend fortement du comportement des autres espèces (**Moons et coll., 2009**). Une étude sur les biofilms de culture binaire montre que l'établissement d'un second organisme dans un biofilm existant est fonction de leur taux de croissance respectif, l'organisme à croissance rapide devient l'espèce dominante (**Banks et Bryers, 1991**). De plus, les souches fortement productrices de biofilms en mono-espèces semblent être responsables de la production de biofilms multi-espèces. Ces souches sont considérées comme des colonisateurs primaires qui fournissent un abri à d'autres espèces faiblement productrices de biofilms en mono-espèces, créant ainsi une communauté de biofilms mixtes (**Holá et coll., 2010**). Les mécanismes par lesquels les espèces fongiques et bactériennes coexistent dans les biofilms multi-espèces restent mal élucidés. Les données disponibles montrent qu'afin de former un biofilm, les microorganismes doivent maintenir un équilibre rigoureux qui bascule de la synergie à l'antagonisme selon l'environnement et les espèces présentes (**Seghir et coll., 2015**).

8. Traitement des biofilms mono-espèces par des antimicrobiens à effet immunomodulateurs

Selon la littérature, l'association de propriétés antimicrobiennes et immunomodulatrices représente une nouvelle approche pour traiter les infections liées aux biofilms multi-espèces [(**Silva et coll., 2016**) ; (**Chang et coll., 2017**)].

L'amphotéricine B et l'imipénème sont les antimicrobiens les plus utilisés au CHU de Tlemcen (**Benmansour et coll., 2014**). En effet, l'amphotéricine B demeure le traitement de choix des infections fongiques, avec un excellent spectre d'activité et un faible taux de résistance [(**Benmansour et coll., 2014**) ; (**Chang et coll., 2017**)].

Troisième partie : Résultats et discussion

De plus, son rôle immunomodulateur est démontré. Il améliore l'activation des cellules NK (Natural Killer) en augmentant leur cytotoxicité [(Ruh et coll., 2017) ; (Long et coll., 2013)]. En ce qui concerne l'imipenème, **Snow et ses collaborateurs (2024)**, rapportent que cet antibiotique présente un potentiel immunosuppresseur plus important que celui des céphalosporines ou de l'amoxicilline. D'autres travaux montrent également que son association à certains agents naturels peut moduler la réponse immunitaire et renforcer l'activité bactéricide des cellules immunitaires (les monocytes), ouvrant ainsi la voie à de nouvelles approches thérapeutiques combinées (**Ripari et coll., 2025**). Pour ce qui est de la colistine, cette molécule est considérée comme le médicament de dernier recours pour le traitement des infections à bactéries Gram négatives multi-résistantes, notamment en réanimation [(Giacobbe et coll., 2018) ; (Thet et coll., 2020)]. Ses propriétés antifongiques et son effet immunomodulateur sont largement étudiés [(Yousfi et coll., 2019) ; (Cortés-Kaplan et coll., 2022)]. En effet, **Geladari et ses collaborateurs, (2020)** montrent que la colistine augmente la capacité des neutrophiles à altérer les biofilms des souches résistantes aux carbapénèmes suggérant ainsi un rôle régulateur sur la réponse immunitaire de l'hôte.

Pour cette partie de l'étude, seules les souches co-isolées et fortement formatrices de biofilms, à savoir *Candida albicans* (Ca17), *Candida tropicalis* (Ct8), *Acinetobacter baumannii* (Ab7) et *Proteus mirabilis* (Pm5) sont retenues. Les concentrations minimales inhibitrices de l'amphotéricine B, l'imipenème et de la colistine réduisant à 50% (SCMI₅₀) la croissance des biofilms mono-espèces sont déterminées selon le protocole de **Pierce et Coll., (2008)**.

Les résultats des SCMI₅₀ obtenus sont regroupés dans le **tableau 7**. Les SCMI₅₀ de l'amphotéricine B, de l'imipenème et de la colistine vis-à-vis des biofilms mono-espèces des souches sélectionnées pour cette partie de l'étude sont significativement supérieures aux CMI correspondantes. Les SCMI₅₀ de l'amphotéricine B vis-à-vis des souches *Candida albicans* (Ca17) et de *Candida tropicalis* (Ct8) sont respectivement de 4 µg/mL et 16 µg/mL.

Troisième partie : Résultats et discussion

Les SCMI₅₀ de l'imipénème vis-à-vis des souches d'*Acinetobacter baumannii* (Ab7) et de *Proteus mirabilis* (Pm5) sont de 2560 µg/mL et 160 µg/mL respectivement. La SCMI₅₀ de la colistine vis-à-vis d'*Acinetobacter baumannii* (Ab7) est de 2 µg/mL.

Tableau 7. CMI vs SCMI₅₀ de l'amphotéricine B, de l'imipénème et de la colistine

Souches	CMI et SCMI ₅₀ (µg/mL)					
	Amphotéricine B		Imipénème		Colistine	
	CMI	SMIC ₅₀	CMI	SMIC ₅₀	CMI	SMIC ₅₀
<i>Candida albicans</i> ATCC10231	0.5	8	-	-	-	-
<i>Candida albicans</i>	0.5	4	-	-	-	-
<i>Candida tropicalis</i>	1	16	-	-	-	-
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	-	-	0.5	2	0.125	0.125
<i>Acinetobacter baumannii</i>	-	-	256	2560	0.5	2
<i>Proteus mirabilis</i>	-	-	8	160	-	-

Dans cette étude, les SCMI₅₀ de l'amphotéricine B, de l'imipénème et de la colistine vis-à-vis des biofilms mono-espèces des souches de *Candida albicans* (Ca17), de *Candida tropicalis* (Ct8), d'*Acinetobacter baumannii* (Ab7) et de *Proteus mirabilis* (Pm5) sont significativement plus élevées que les CMI correspondantes. Selon **Ramage et ses collaborateurs (2001)**, l'augmentation des CMI des cellules sessiles observée est un indicateur de leur potentiel à former des biofilms. Ces résultats corroborent ceux de **Hassaine-Lahfa et ses collaborateurs (2017)**, de **Touil et ses collaborateurs (2018)** ainsi que ceux de **Maciejewska et ses collaborateurs (2016)** et de **Ranjith et ses collaborateurs (2020)** qui montrent qu'en mode sessile, les levures *Candida* et les bactéries Gram négatives sont jusqu'à mille fois plus résistantes aux antimicrobiens.

Troisième partie : Résultats et discussion

Cette résistance est due d'une part, à la présence d'une matrice extracellulaire synthétisée par les cellules des biofilms, qui les protège de leur environnement et constitue une barrière contre la pénétration et la diffusion des médicaments, d'autre part, à l'expression des pompes à efflux et à la présence de cellules persistantes [(Rodrigues et coll., 2014) ; (Al-Shamarti et coll., 2018)]. Chez *Acinetobacter baumannii*, Dhabaan et ses collaborateurs (2016), montrent que le traitement par de l'imipénème induit la formation de biofilm de manière significative chez une souche résistante par rapport à une souche sensible.

9. Traitement des biofilms multi-espèces par des antimicrobiens à effet immunomodulateurs

L'utilisation de l'amphotéricine B et de l'imipénème en monothérapie pour le traitement des biofilms multi-espèces des associations A1 à A6, n'a pas eu de résultats significatifs. Cependant, l'utilisation de la colistine en monothérapie pour le traitement des mêmes biofilms a eu d'importants résultats. En effet, les SCMI₅₀ obtenus sont inférieurs ou égale à 2 µg/mL à l'exception de l'association (A4) où la SCMI₅₀ est de 16 µg/mL (**Tableau 8**).

En ce qui concerne la bithérapie, les résultats montrent que les SCMI₅₀ de l'amphotéricine B combinée à l'imipénème vis-à-vis des biofilms multi-espèces diminuent d'un facteur de 5 pour les associations A3-A4, un facteur de 4 pour l'association A1 et des facteurs de 2 et de 1 pour les associations A2 et A5-A6 respectivement. Pour ce qui est de la combinaison de l'amphotéricine B et de la colistine, les résultats obtenus montrent que les SCMI₅₀ de l'antifongique diminuent d'un facteur de 4 pour l'association A6, un facteur de 1 pour les associations A1- A3 et restent inchangables pour l'association A4.

Tableau 8. SCMI₅₀ de l'amphotéricine B, de l'imipenème et de la colistine, seuls et en association vis-à-vis des biofilms multi-espèces de *Candida* spp./bactéries Gram négatives

	Biofilms multi-espèces	SCMI ₅₀ µg/mL				
		AmB	IPM	CS	AmB+IPM	AmB+CS
A1	<i>Candida albicans/ Acinetobacter baumannii</i>	128	40	0,125	8+320	64+128
A2	<i>Candida albicans/ Proteus mirabilis</i>	32	80	-	8+2560	-
A3	<i>Candida albicans/ Acinetobacter baumannii/ Proteus mirabilis</i>	128	80	0,125	4+160	64+32
A4	<i>Candida tropicalis/Acinetobacter baumannii</i>	128	640	16	4+5120	128+4
A5	<i>Candida tropicalis/ Proteus mirabilis</i>	64	320	-	32+160	-
A6	<i>Candida tropicalis/Acinetobacter baumannii/ Proteus mirabilis</i>	128	80	2	64+640	8+128

Amphotéricine B : AmB

Imipenème : IPM

Colistine : CS

L'utilisation d'une thérapie combinée antifongique/antibiotique associée a un effet immunomodulateur semble être une voie prometteuse pour l'inhibition, voire l'éradication, des biofilms multi-espèces [(Carrillo-Munoz et coll., 2014) ; (Ripari et coll., 2025)]. Dans cette partie de l'étude, l'activité antimicrobienne de l'amphotéricine B, de l'imipenème et de la colistine, seuls et en association vis-à-vis des biofilms multi-espèces à *Candida* spp./bactéries Gram négatives est examinée. Les résultats obtenus montrent que les biofilms multi-espèces présentent une résistance élevée à l'amphotéricine B et à l'imipenème lorsqu'ils sont utilisés en monothérapie. Ces résultats sont en accord avec ceux de Montelongo-Jauregui et ses collaborateurs (2016) et ceux de Štefánek et ses collaborateurs (2022).

Troisième partie : Résultats et discussion

En effet, **Zhang et ses collaborateurs (2025)** démontrent que les métabolites produits par *Candida* peuvent moduler la physiologie bactérienne et renforcer la résistance globale du biofilm. Ces résultats confirment que les biofilms multi-espèces réagissent de manière variable aux monothérapies, comme l'ont également suggéré **Orazi et ses collaborateurs (2019)**. Pour ce qui est de la colistine, les résultats indiquent que son utilisation en monothérapie réduit plus efficacement la biomasse des biofilms multi-espèces notamment celles des associations : *Candida albicans/Acinetobacter baumannii* et *Candida albicans/Acinetobacter baumannii/Proteus mirabilis*, ce qui est en accord avec les travaux de **Fernandes et ses collaborateurs (2020)** et ceux de **Benahmed et ses collaborateurs (2023)**. En effet, plusieurs études montrent que la nature des interactions entre *Candida* spp. et les bactéries Gram négatives influence différemment la sensibilité aux traitements [(**Bras et coll., 2025**) ; (**Alam et coll., 2023**)]. De plus, les souches d'*Acinetobacter baumannii* étudiées sont résistantes à l'imipénème mais sensibles à la colistine. L'action de la colistine peut ainsi perturber la structure des biofilms multi-espèces en inhibant la croissance d'*Acinetobacter baumannii*. Son activité repose sur l'altération de la membrane externe et l'augmentation de sa perméabilité (**Brennan-Krohn et coll., 2018**).

Les résultats obtenus montrent également que l'utilisation de la colistine en monothérapie est plus efficace contre les biofilms multi-espèces formés des levures *Candida albicans* que ceux formés par *Candida tropicalis*. Ces résultats sont probablement dus au fait que la colistine possède des propriétés antifongiques dirigées contre la levure *Candida albicans*. En effet, **Ben-Ami et ses collaborateurs (2010)** ainsi que **Yousfi et ses collaborateurs (2019)** rapportent que la colistine est à l'origine de lésions de la membrane cytoplasmique chez des souches de *Candida albicans*. D'autre part, dans cette étude, *Candida tropicalis* est l'espèce la plus fortement formatrice de biofilm. Ce dernier, caractérisé par une matrice dense et épaisse, confère une protection accrue aux cellules microbiennes.

Troisième partie : Résultats et discussion

Selon **Mironova et ses collaborateurs (2023)**, les modifications structurales du biofilm influencent la perméabilité aux antibiotiques et peuvent ainsi altérer leur efficacité thérapeutique.

En ce qui concerne la bithérapie, les résultats obtenus montrent que dans l'association amphotéricine B/imipenème, l'augmentation des niveaux de résistance à l'imipenème observée dans les biofilms multi-espèces est liée à des mécanismes de résistance spécifiques aux espèces, ainsi qu'à des difficultés d'interaction entre les agents antimicrobiens et leurs sites cibles de même qu'aux mécanismes de résistance développés par les microorganismes dans les cultures multi-espèces (**Rodrigues et coll., 2017**).

D'autre part, des études récentes montrent qu'une thérapie combinée avec l'imipenème, largement utilisé vis-à-vis des agents pathogènes multirésistants (**O'Donnell et Lodise, 2022**), améliore le potentiel immunomodulateur de l'amphotéricine B par rapport à une monothérapie (**Usmani et coll., 2023**).

Concernant l'association amphotéricine B/colistine, une réduction de la biomasse des biofilms multi-espèces est observée. Ces résultats sont en accord avec ceux de plusieurs études qui démontrent que la colistine renforce l'efficacité de l'amphotéricine B. En effet, les lésions de la membrane provoquée par la colistine peuvent s'ajouter à la perméabilisation déjà causée par l'amphotéricine B. Cette action combinée expliquerait l'effet renforcé observé quand les deux antimicrobiens sont combinés [(**Rodrigues et ses coll., 2017**) ; (**Yousfi et coll., 2019**) ; (**Schwarz et coll., 2022**) ; (**Benahmed et coll., 2023**)]. Compte tenu des effets immunomodulateurs propres à chaque molécule, il est probable que leur association induise un effet immunitaire combiné, bien que cela n'ait pas encore été démontré. Il est toutefois important de souligner que la dose efficace de colistine est supérieure à la dose approuvée pour l'usage clinique, ce qui entraîne probablement une toxicité élevée chez l'homme. Il est donc urgent d'améliorer l'utilisation clinique de cette molécule (**Perez et coll., 2016**).

Troisième partie : Résultats et discussion

L'ensemble des résultats obtenus dans cette étude mettent en évidence la complexité des interactions inter-règnes au sein des biofilms multi-espèces *Candida* spp./bactéries Gram négatives. L'efficacité des agents antimicrobiens s'avère étroitement dépendante de la diversité des microorganismes constituant le biofilm et de la nature des interactions interspécifiques.

Quatrième partie

Conclusion générale

Quatrième partie : Conclusion générale

Les infections fongiques sont principalement dues aux espèces opportunistes du genre *Candida*. Ces levures peuvent former, avec les bactéries, des biofilms polymicrobiens sur des surfaces vivantes ou inertes tels les dispositifs médicaux. Les interactions, synergiques ou antagonistes, au sein de ces biofilms, favorisent la virulence et la résistance aux antimicrobiens ainsi qu'aux défenses immunitaires de l'hôte. Face à cette résistance, des efforts considérables sont déployés afin de limiter les échecs thérapeutiques.

En Algérie, les infections fongiques demeurent largement sous-estimées et insuffisamment documentées. Leur diagnostic est souvent envisagé uniquement chez les patients présentant des facteurs de risque, généralement après la survenue d'une infection bactérienne. La recherche sur les biofilms multi-espèces *Candida* spp./bactéries Gram négatives reste principalement limitée aux grands centres hospitaliers. De plus, les travaux réalisés dans ce domaine sont rarement publiés, entraînant une dispersion et une rareté des données disponibles.

Dans cette étude, nous nous sommes intéressés aux biofilms multi-espèces formés des levures *Candida* spp. et des bactéries Gram négatives co-isolées de prélèvements réalisés chez des patients ayant subi une procédure invasive depuis plus de 48 heures et hospitalisés au service d'anesthésie-réanimation du CHU de Tlemcen durant la période du 1^{er} Juin au 31 Aout 2018.

Le nombre de patients inclus dans l'étude est de 16. Les polytraumatismes sont les principaux motifs d'hospitalisation avec une prédominance du sexe masculin et un âge moyen de 48 ans. La durée moyenne d'hospitalisation est de 32,6 jours. Parmi ces patients, 8 sont décédés, 7 sont transférés vers d'autres services, et 1 patient demeure hospitalisé en anesthésie-réanimation.

Les familles d'antibiotiques les plus prescrites sont les bêta-lactamines, notamment les céphalosporines de troisième génération et les carbapénèmes, suivies des aminosides et des fluoroquinolones. Ces antibiotiques sont utilisés en monothérapie ou en bithérapie. Aucune prescription d'antifongique n'est enregistrée.

Quatrième partie : Conclusion générale

Sur les 100 prélèvements effectués, 97 présentent une culture positive, soit un taux d'altération globale de 97 %, dont 14% sont altérés par les *Candida* spp., 41% par les bactéries Gram négatives et 36% par les deux microorganismes à la fois.

L'identification des levures *Candida*, révèle une prédominance de *Candida albicans* (48%), suivie de *Candida krusei* (23%), de *Candida tropicalis* (16,5%) et de *Candida glabrata* (12,5%). Pour les bactéries Gram négatives, les pathogènes les plus fréquemment isolés sont *Acinetobacter baumannii* (36 %), *Proteus mirabilis* (22 %) et *Pseudomonas aeruginosa* (14 %). Ils sont suivis d'*Escherichia coli* (9,5%), de *Providencia* spp. (8%), de *Klebsiella pneumoniae* (7%) et d'*Enterobacter* spp. (3,5%)

En ce qui concerne le co-isolément, 35 associations *Candida* spp./bactéries Gram négatives sont identifiées. Six sont formés de 3 espèces, 1 *Candida* spp. et 2 bactéries Gram négatives et 29 associations sont formées de 2 espèces, 1 *Candida* spp. et 1 bactérie Gram négative. Ces dernières sont dominées par *Candida albicans/Acinetobacter baumannii* (7), suivies de *Candida albicans/Proteus mirabilis* (5) et *Candida glabrata/Acinetobacter baumannii* (4). L'altération mixte (*Candida* spp./bactéries Gram négatives) est observée essentiellement au niveau des aspirations trachéales et des sondes endotrachéales chez les patients de sexe féminin.

L'étude des profils de résistance aux antimicrobiens, montre que l'antifongique amphotéricine B et l'antibiotique colistine conservent leurs activités respectives vis-à-vis de l'ensemble des souches de *Candida* spp. et de bactéries Gram négatives étudiées. A l'inverse, des profils de résistance alarmants aux autres molécules antibiotiques sont observés. Des taux allant jusqu'à 256µg/mL sont enregistrés avec l'imipénème vis-à-vis des souches d'*Acinetobacter baumannii*.

Quatrième partie : Conclusion générale

L'évaluation du potentiel des souches de *Candida* spp. et de bactéries Gram négatives co-isolées d'un même prélèvement à former des biofilms *in vitro* montrent que toutes les souches sont formatrices de biofilm. Cependant, les quantités des biofilms enregistrées sont différentes entre les espèces étudiées et entre les souches de mêmes espèces. Pour les biofilms multi-espèces, les résultats obtenus montrent que les biomasses varient selon l'association microbienne et diffèrent de celles des biofilms mono-espèces.

Il est à noter que pour les bactéries Gram négatives étudiées, une corrélation probable entre leurs potentiels à former des biofilms et leurs profils de résistance aux antibiotiques est démontrée. En effet, toutes les souches fortement formatrices de biofilms sont résistantes à au moins 3 antibiotiques. De plus, la forte capacité de formation de biofilm semble être associée à la résistance à l'imipénème. En effet, toutes les souches étudiées présentent des niveaux de résistance allant de 4 à 256 µg/mL à cet antibiotique.

En ce qui concerne la détermination des SCMI₅₀ de l'amphotéricine B, de l'imipénème et de la colistine vis-à-vis des biofilms mono-espèces des souches *Candida albicans* (Ca17), *Candida tropicalis* (Ct8), *Acinetobacter baumannii* (Ab7) et *Proteus mirabilis* (Pm5), les résultats obtenus montrent qu'ils sont significativement plus élevés que les CMI correspondantes.

Concernant les biofilms multi-espèces, les résultats obtenus montrent que ces derniers présentent une résistance élevée à l'amphotéricine B et à l'imipénème lorsqu'ils sont utilisés en monothérapie. Cependant, la colistine, utilisée seule, réduit plus efficacement la biomasse des biofilms multi-espèces

Les SCMI₅₀ obtenus avec l'utilisation d'une thérapie combinant l'amphotéricine B et l'imipénème ou l'amphotéricine B et la colistine vis-à-vis des biofilms multi-espèces sont nettement inférieures à celles obtenues avec l'amphotéricine B en monothérapie. Néanmoins, les concentrations inhibitrices restent supérieures aux doses cliniquement tolérées.

| *Quatrième partie : Conclusion générale*

Pour ce qui est de la colistine, en plus de son action antibactérienne, elle possède des propriétés antifongiques et un effet immunomodulateur qui la rendent efficace aussi bien en monothérapie qu'en bithérapie (amphotéricine B/colistine). Cependant, la dose efficace dépasse celle actuellement approuvée en pratique clinique, ce qui souligne la nécessité d'optimiser son utilisation thérapeutique.

Afin de compléter ce travail, il serait intéressant de

- Etudier les interactions inter-règnes qui régissent les biofilms multi-espèces, afin de proposer des stratégies thérapeutiques ciblées
- Réduire la dose thérapeutique efficace de la colistine en l'associant à d'autres molécules antimicrobiennes issues de plantes médicinales, de probiotiques ou autres ...
- Réaliser des études *in vivo* visant à évaluer d'une part l'efficacité de la colistine sur les levures *Candida* spp. et les bactéries Gram négatives et d'autre part son effet immunomodulateur sur les cellules immunitaires

Cinquième partie

Références bibliographiques

Cinquième partie : Références bibliographiques

1. Abdulhaq N, Nawaz Z, Zahoor MA, Siddique AB. Association of biofilm formation with multi drug resistance in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. EXCLI J. 2020 Feb 18; 19:201-208. doi: 10.17179/excli2019-2049. PMID: 32256266; PMCID: PMC7105944.
2. Ahmed NH, Hussain T, Biswal I. Antimicrobial resistance of bacterial isolates from respiratory secretions of ventilated patients in a multi-specialty hospital. Avicenna J Med. 2015 Jul-Sep;5(3):74-8. doi: 10.4103/2231-0770.160233. PMID: 26229758; PMCID: PMC4510824.
3. Aissat FZ, Denning DW. Fungal infections in Algeria. Mycoses. 2023 Jul;66(7):594-603. doi: 10.1111/myc.13585. Epub 2023 Apr 2. PMID: 37005355.
4. Alam F, Blackburn SA, Davis J, Massar K, Correia J, Tsai HJ, Blair JMA, Hall RA. *Pseudomonas aeruginosa* increases the susceptibility of *Candida albicans* to amphotericin B in dual-species biofilms. J Antimicrob Chemother. 2023 Sep 5;78(9):2228-2241. doi: 10.1093/jac/dkad228.
5. Al-Dorzi H. M., Sakkijha H., Khan R., et al. Invasive candidiasis in critically ill patients: a prospective cohort study in two tertiary care centers. Journal of Intensive Care Medicine. 2018 doi: 10.1177/0885066618767835.885066618767835
6. Alkharashi N, Aljohani S, Layqah L, Masuadi E, Baharoon W, Al-Jahdali H, Baharoon S. *Candida* Bloodstream Infection: Changing Pattern of Occurrence and Antifungal Susceptibility over 10 Years in a Tertiary Care Saudi Hospital. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2019 Dec 17;2019:2015692. doi: 10.1155/2019/2015692. PMID: 31929847; PMCID: PMC6935793.
7. Allison DG (2003) The biofilm matrix. Biofouling 19:139–150. doi: 10.1080/0892701031000072190

Cinquième partie : Références bibliographiques

8. Allison DL, Willems HM, Jayatilake JAMS, Bruno VM, Peters BM, Shirtliff ME. 2016. Candida–bacteria interactions: their impact on human disease. *Microbiol Spectrum* 4(3): VMBF-0030-2016. doi:10.1128/microbiolspec. VMBF-0030-2016.
9. Allison, D.L.; Scheres, N.; Willems, H.M.E.; Bode, C.S.; Krom, B.P.; Shirtli, M.E. The host immune system facilitates disseminated Staphylococcus aureus disease due to phagocytic attraction to Candida albicans during coinfection: A case of bait and switch. *Infect. Immun.* 2019, 87, e00137-19. [CrossRef]
10. Al-Shabasy A, Kaki R, Hossary DE, Fatani AJ, Noureldeen H. Mortality Patterns in Critically Ill Patients on Mechanical Ventilation with Candida Colonization of the Respiratory Tract with or without Gram-Negative Bacteria Ventilator-Associated Pneumonia in a Tertiary Hospital in Saudi Arabia. *Am J Anesth Clin Res.* 2020 ;6(1) : 022-027.
11. Al-Shamarti M, Alhassani A, Al-Luhaiby A. The Relationship Between the Type of Infection and Antibiotic Resistance. *J Pure Appl Microbiology* 2018; 12: 845-54.
12. Al-Sweih NA, Al-Hubail M, Rotimi VO. Three distinct clones of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii with high diversity of carbapenemases isolated from patients in two hospitals in Kuwait. *Journal of Infection and Public Health.* 2012 ; 5(1), 102–108. doi.org/10.1016/j.jiph.2011.11.004.
13. Alves J, Alonso-Tarrés C, Rello J. How to Identify Invasive Candidemia in ICU-A Narrative Review. *Antibiotics (Basel).* 2022 Dec 12;11(12):1804. doi: 10.3390/antibiotics11121804. PMID: 36551461; PMCID: PMC9774599. *Antimicrob* 2016; 15: 36.
14. Asadian M, Azimi L, Alinejad F, Ostadi Y, Lari AR. Molecular characterization of Acinetobacter baumannii isolated from ventilator-associated pneumonia and burn wound colonization by random amplified polymorphic DNA polymerase chain reaction

Cinquième partie : Références bibliographiques

- and the relationship between antibiotic susceptibility and biofilm production. *Adv Biomed Res* 2019;8:58.
15. Ashwath, P., Deekshit, V. K., Rohit, A., Dhinakaran, I., Karunasagar, I., Karunasagar, I., et al. (2022). Biofilm formation and associated gene expression in multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolated from clinical specimens. *Curr. Microbiol.* 79, 73. doi: 10.1007/s00284-022-02766-z
 16. Ayad A., Drissi M., Curraize C., Dupont C., Hartmann A., Solanas S et coll. (2016). Occurrence of ArmA and RmtB Aminoglycoside resistance 16 S rRNA methylases in extended spectrum β -lactamases producing *Escherichia coli* in Algerian hospitals, *Front. Microbiol*, 7: 1409.
 17. Azizi, O., Shakibaie, M. R., Modarresi, F., and Shahcheraghi, F. (2015). Molecular detection of class-D OXA carbapenemase genes in biofilm and non-biofilm forming clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Jundishapur J. Microbiol.* 8:e21042. doi: 10.5812/jjm.21042
 18. Baba Ahmed., Ayad A., Mesli E., Messai Y., Bakour R., Drissi M. (2012). CTX-M-15 extended-spectrum β -lactamases in *Enterobacteriaceae* in the intensive care unit of Tlemcen Hospital, Algeria. *Pub Med.*, 18 (4): 382-385.
 19. Baba Ahmed-Kazi Tani, Z., & Arlet, G. (2014). Actualité de la résistance aux antibiotiques chez les bacilles à Gram négatif en Algérie. *Pathologie Biologie*, 62(3), 169-178.
 20. Babapour E, Haddadi A, Mirnejad R, Angaji SA, Amirmozafari N. Biofilm formation in clinical isolates of nosocomial *Acinetobacter baumannii* and its relationship with multidrug resistance. *Asian Pac J Trop Biomed* 2016 ; 6(6) : 528–533. <https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2016.04.006>.

Cinquième partie : Références bibliographiques

21. Badave, G. K. & Dhananjay, K. (2015). Biofilm Producing Multidrug Resistant *Acinetobacter baumannii*: An Emerging Challenge. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 9(1), 8-10.
22. Bandara HM, Yau JY, Watt RM, Jin LJ, Samaranayake LP. 2009. Escherichia coli and its lipopolysaccharide modulate in vitro Candida biofilm formation. *J Med Microbiol* 58:1623–1631. <http://dx.doi.org/10.1099/jmm.0.012989-0>.
23. Bandara, H.M.H.N.; Cheung, B.P.K.; Watt, R.M.; Jin, L.J.; Samaranayake, L.P. Pseudomonas aeruginosa lipopolysaccharide inhibits Candida albicans hyphae formation and alters gene expression during biofilm development. *Mol. Oral Microbiol.* 2013, 28, 54–69. [CrossRef]
24. Bandara, H.M.H.N.; Yau, J.Y.Y.; Watt, R.M.; Jin, L.J.; Samaranayake, L.P. Pseudomonas aeruginosa inhibits in-vitro Candida biofilm development. *BMC Microbiol.* 2010, 10, 125. [CrossRef]
25. Banks MK and Bryers JD. Bacterial species dominance within a binary culture biofilm. *Applied and Environmental Microbiology*, 1991 ; 57(7), 1974- 1979. doi : 10.1128/aem.57.7.1974-1979.1991.
26. Bariz K, De Mendonça R, Denis O, Nonhoff C, Azzam A, Houali K. Multidrug resistance of the extended-spectrum beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae isolated in Tizi-Ouzou (Algeria). *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2019 Dec 31;65(8):11-17. PMID: 32133973.
27. Batoni, G., Maisetta, G., and Esin, S. (2016). Antimicrobial peptides and their interaction with biofilms of medically relevant bacteria. *Biochimica. Biophys. Acta (BBA) Biomembranes* 1858, 1044–1060. doi: 10.1016/j.bbamem.2015.10. 013
28. Benahmed A, Seghir A, Boucherit-Otmani Z, Tani ZZBA-K, Aissaoui M, Kendil W, *et al.* In vitro evaluation of biofilm formation by Candida parapsilosis and Enterobacter

Cinquième partie : Références bibliographiques

- cloacae. Scanning electron microscopy and efficacy of antimicrobial combinations study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2023; 107: 116003
29. Ben-Ami R., Lewis R.E., Tarrand J., Leventakos K., Kontoyiannis D.P. Antifungal Activity of Colistin against Mucorales Species In Vitro and in a Murine Model of *Rhizopus oryzae* Pulmonary Infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010;54:484–490. doi: 10.1128/AAC.00956-09
30. Bendjelloul M., Boucherit-Otmani Z., Boucherit K. (2016) Study of strains of *Candida spp.* Isolated from catheters in UHC of Oran (Algeria): Identification and antifungal susceptibility. *Journal de mycologie medicale*, 26(3):212-6.
31. Benmansour W, Boucherit-Otmani Z, Boucherit K. Dormance de *Candida albicans* ATCC10231 en présence d'amphotéricine B. Investigation au microscope électronique à balayage (MEB). *J*
32. Benzaid C, Tichati L, Rouabhia M, Akil Dahdouh S. Prévalence des infections nosocomiales d'origine microbienne au service de réanimation du Centre hospitalo-universitaire de Annaba (Algérie) [Prevalence of microbial nosocomial infections in the resuscitation unit of the University Hospital of Annaba-Algeria]. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2022 Nov 1;80(6):527-536. French. doi: 10.1684/abc.2022.1766. PMID: 36696551.
33. Berrazeg M., Hadjadj L., Ayad A., Drissi M., Rolain J. (2016). First Detected Human Case in Algeria of *mcr-1* Plasmid-Mediated Colistin Resistance in a 2011 *Escherichia coli* Isolate. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 60(11):6996-6997.
34. Bispo P, Haas W, Gilmore M. Biofilms in infections of the eye. *Pathogens*. 2015;4(1):111–136. doi:10.3390/pathogens4010111.
35. Bottery M.J. et al. Inter-species interactions alter antibiotic efficacy in bacterial communities. *ISME J.* 16, 812–821 (2022).

Cinquième partie : Références bibliographiques

36. Boutzoukas A, Doi Y. The global epidemiology of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. JAC Antimicrob Resist. 2025 Jul 29;7(4):dlaf134. doi: 10.1093/jacamr/dlaf134. PMID: 40735512; PMCID: PMC12305305.
37. Bras G, Wronowska E, Gonzalez-Gonzalez M, Juszczak M, Surowiec M, Sidlo W, Satala D, Kulig K, Karkowska-Kuleta J, Budziaszek J, Koziel J, Rapala-Kozik M. The efficacy of antimicrobial therapies in the treatment of mixed biofilms formed between *Candida albicans* and *Porphyromonas gingivalis* during epithelial cell infection in the aspiration pneumonia model. Med Microbiol Immunol. 2025 Feb 4;214(1):8. doi: 10.1007/s00430-025-00818-2. PMID: 39903321; PMCID: PMC11794384.
38. Brauner A, Fridman O, Gefen O, et al. Distinguishing between resistance, tolerance and persistence to antibiotic treatment. *Nat Rev Microbiol* 2016;14(5): 320–30.
39. Brennan-Krohn T., Pironti A., Kirby J.E. Synergistic Activity of Colistin-Containing Combinations against Colistin-Resistant Enterobacteriaceae. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2018;62:e00873-18. doi: 10.1128/AAC.00873-18. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)[\[Ref list\]](#)
40. Brinkman CL, Schmidt-Malan SM, Karau MJ, et al. Exposure of bacterial biofilms to electrical current leads to cell death mediated in part by reactive oxygen species. *PLoS One* 2016;11(12): e0168595.
41. Brito, L. L., Borges, K. R. A., Silva, G. X., da Silva, M. A. C. N., de Nazaré Silva Alves, R., Teles, A. M., do Carmo Lacerda Barbosa, M., Muniz Filho, W. E., de Barros Bezerra, G. F., et do Desterro Soares Brandão Nascimen, M. (2023). Effects of *Euterpe oleracea* Mart. extract on *Candida* spp. biofilms. *Brazilian Journal of Microbiology*, 54(1), 29–36. <https://doi.org/10.1007/s42770-023-00919-1>
42. Camarillo-Marquez O, Cordova-Alcantara IM, Hernandez Rodríguez CH, Garcia-Perez BE, Martinez-Rivera MA, Rodríguez-Tovar AV. 2018. Antagonistic interaction of

Cinquième partie : Références bibliographiques

- Staphylococcus aureus toward Candida glabrata during in vitro biofilm formation is caused by an apoptotic mechanism. *Front Microbiol.* 9:2031.
43. Carolus H, Van Dyck K and Van Dijk P. Candida albicans and Staphylococcus Species: A Threatening Twosome. *Front. Microbiol*, 2019; 10 :2162. doi :10.3389/fmicb.2019.02162.
44. Carrillo-Munoz AJ, Finquelievich J, Tur-Tur C, *et al.* Combination antifungal therapy: a strategy for the management of invasive fungal infections. *Rev Esp Quimioter* 2014; 27: 141-58
45. CASFM. (2017). Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie
46. Chang Y-L, Yu S-J, Heitman J, Wellington M, Chen Y-L. New facets of antifungal therapy. *Virulence* 2017; 8: 222-36.
47. Chen, A.I.; Dolben, E.F.; Okegbe, C.; Harty, C.E.; Golub, Y.; Thao, S.; Ha, D.G.; Willger, S.D.; O'Toole, G.A.; Harwood, C.S.; et al. Candida albicans ethanol stimulates Pseudomonas aeruginosa WspR-controlled biofilm formation as part of a cyclic relationship involving phenazines. *PLoS Pathog.* 2014, 10, e1004480. [CrossRef]
48. Christensen BT. Carbon and nitrogen in particle size fractions isolated from Danish arable soils by ultrasonic dispersion and gravity-sedimentation. *Acta Agric Scand* 1985 ;35 :175—87. Doi :10.1080/00015128509435773.
49. Clinical and laboratory standard institute (CLSI) M07-A10 (2015) Reference method for broth dilution antimicrobial susceptibility tests for Bacteria That Grow Aerobically; approved standard. 10th edition Document M07-A10. Wayne, PA : USA.
50. Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) M27-A3 (2008). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; approved standard, 3rd ed., USA: Wayne PA: CLSI; 2008 [Document M27-A3].

Cinquième partie : Références bibliographiques

51. Conlon, B. P., Rowe, S. E. & Lewis, K. Persister Cells in Biofilm Associated Infections. In *Biofilm-based Healthcare-associated Infections: Volume II.* (eds. Donelli, G.) 1–9 (Springer International Publishing, Switzerland 2015).
52. Cortés-Kaplan S, Kurdieh R, Hasim MS, Kaczmarek S, Taha Z, Maznyi G, et al. A New Functional Screening Platform Identifies Colistin Sulfate as an Enhancer of Natural Killer Cell Cytotoxicity. *Cancers* 2022 ; 14 : 2832.
53. Coughlan LM, Cotter PD, Hill C, Alvarez-Ordiz A (2016) New weapons to fight old enemies: Novel strategies for the (bio)control of bacterial biofilms in the food industry. *Front Microbiol* 7:1–21. doi: 10.3389/fmicb.2016.01641
54. Dagi HT, Findik D, Senkeles C, Arslan, U. Identification and antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from bloodstream infections in Konya, Turkey. *Ann Clin Microbiol*
55. Daikos GL, Tsaousi S, Tzouveleki LS, Anyfantis I, Psychogiou M, Argyropoulou A, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014 ; 58 :2322–8. Doi : 10.1128/AAC.02166-13.
56. Dannaoui, É. (2013). Résistance des *Candida* aux antifongiques : détection et mécanismes. *Revue Francophone Des Laboratoires*, 2013(450), 71–77. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(13\)71948-8](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(13)71948-8)
57. Davis-Hanna A, Piispanen AE, Stateva LI, Hogan DA. 2008. Farnesol and dodecanol effects on the *Candida albicans* Ras1-cAMP signalling pathway and the regulation of morphogenesis. *Mol Microbiol.* 67(1):47–62.
58. De Almeida, B.L.; Agnelli, C.; Guimarães, T.; Sukiennik, T.; Lima, P.R.P.; Salles, M.J.C.; Breda, G.L.; Queiroz-Telles, F.; Mendes, A.V.A.; Camargo, L.F.A.; et al.

Cinquième partie : Références bibliographiques

- Candidemia in ICU Patients: What Are the Real Game-Changers for Survival? *J. Fungi* 2025, 11, 152. <https://doi.org/10.3390/jof11020152>
59. De Brucker K, Tan Y, Vints K, De Cremer K, Braem A, Verstraeten N, Michiels J, Vleugels J, Cammue BP, Thevissen K. 2015. Fungal beta 1,3-glucan increases ofloxacin tolerance of *Escherichia coli* in a poly microbial *E. coli*/*Candida albicans* biofilm. *Antimicrob Agents Chemother* 59:3052–3058.
60. Dhabaan GN, AbuBakar S, Cerqueira GM, Al-Haroni M, Pang SP, Hassan H. Imipenem treatment induces expression of important genes and phenotypes in a resistant *Acinetobacter baumannii* isolate. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60: 1370-1376.
61. Dhamgaye S, Qu Y, Peleg AY. Polymicrobial infections involving clinically relevant Gram-negative bacteria and fungi. *Cellular Microbiology* 2016; 18: 1716–1722. doi: 10.1111/cmi.12674.
62. Dias SP, Brouwer MC, van de Beek D. Sex and Gender Differences in Bacterial Infections. *Infect Immun*. 2022 Oct 20;90(10):e0028322. doi: 10.1128/iai.00283-22. Epub 2022 Sep 19. PMID: 36121220; PMCID: PMC9584217.
63. Donlan, R. M., and Costerton, J. W. (2002). Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin. Microbiol. Rev.* 15, 167–193. doi: 10.1128/cmr.15.2.167-193.2002
64. dos Santos ALS, Galdino ACM, de Mello TP, et al. What are the advantages of living in a community? A microbial biofilm perspective! *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2018;113: e180212. [CrossRef].
65. Eggimann, P., Bille, J. & Marchetti, O. Diagnosis of invasive candidiasis in the ICU. *Ann. Intensive Care* 1, 37 (2011). <https://doi.org/10.1186/2110-5820-1-37>

Cinquième partie : Références bibliographiques

66. Ellepola K, Truong T, Liu Y, et al. Multi-omics analyses reveal synergistic carbohydrate metabolism in *Streptococcus mutans*-*Candida albicans* mixed-species biofilms. *Infect Immun*. 2019;87(10): e0033919.
67. Erb S, Frei R, Schregenberger K, et al. Sonication for diagnosis of catheter related infection is not better than traditional roll-plate culture: a prospective cohort study with 975 central venous catheters. *Clin Infect Dis* 2014;59(4): 541–4.
68. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W., Antonelli M., Coopersmith C.M., French C., et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021;47(11):1181–1247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y.
69. Farrington C. A., Allon M. (2019). Management of the hemodialysis patient with catheter-related bloodstream infection. *CJASN* 14, 611–613. doi: 10.2215/CJN.13171118, PMID: [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)[\[Ref list\]](#)
70. Fengcai S, Di X, Qianpeng H, Hongke Z, Yiyu D. [Microbial characteristics in culture-positive sepsis and risk factors of polymicrobial infection in ICU]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2015 Sep;27(9):718-23. Chinese. PMID: 26955696.
71. Fernandes L, Fortes BN, Lincopan N, Ishida K. Caspofungin and polymyxin B reduce the cell viability and total biomass of mixed biofilms of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida* spp. *Front Microbiol* 2020; 11: 573263.
72. Fernandes L, Oliveira A, Henriques M, Rodrigues ME. 2020. Honey as a Strategy to Fight *Candida tropicalis* in Mixed Biofilms with *Pseudomonas aeruginosa*. *Antibiotics*. 9(2):43.
73. Fisher RA, Gollan B, Helaine S. Persistent bacterial infections and persister cells. *Nat Rev Microbiol*. 2017;15:453–464.

Cinquième partie : Références bibliographiques

74. Flemming, H. C., Wingender, J., Szewzyk, U., Steinberg, P., Rice, S. A., & Kjelleberg, S. (2016). Biofilms: An emergent form of bacterial life. *Nature Reviews: Microbiology*, 14, 563–575. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.94>.
75. Fourie R, Ells R, Swart CW, et al. *Candida albicans* and *Pseudomonas aeruginosa* interaction, with focus on the role of eicosanoids. *Front Physiol*. 2016; 7: 64.
76. Fourie R, Pohl CH. Beyond antagonism: the interaction between *Candida* species and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Fungi*. 2019;5(2):34.
77. Freires IA, Bueno-Silva B, Galvão LCdC, Duarte MCT, Sartoratto A, Figueira GM, Alencar SMD, Rosalen PL. 2015. The effect of essential oils and bioactive fractions on *Streptococcus mutans* and *Candida albicans* biofilms: a confocal analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015:871316.
78. Gaddy, J.A.; Tomaras, A.P.; Actis, L.A. 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. *Infect. Immun*. 2009, 77, 3150–3160. [CrossRef]
79. Gajdács M, Dóczy I, Ábrók M, et al. Epidemiology of candiduria and *Candida* urinary tract infections in inpatients and outpatients: Results from a 10-year retrospective survey. *Cent Eur J Urol*. 2019;72(2):209–214. doi:10.5173/cej.2019.1909.
80. Gao S, Zhang S, Zhang S. 2021. Enhanced in vitro antimicrobial activity of amphotericin B with berberine against dual-species biofilms of *Candida albicans* and *Staphylococcus aureus*. *J Appl Microbiol*. 130(4):1154–1172.
81. Geladari A, Simitsopoulou M, Antachopoulos C, Roilides E. Immunomodulatory effects of colistin on host responses against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* biofilms. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Dec;56(6):106182. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106182. Epub 2020 Oct 9. PMID: 33045355.

Cinquième partie : Références bibliographiques

82. Giacobbe DR, Mikulska M, Viscoli C. Recent advances in the pharmacological management of infections due to multidrug resistant gram-negative bacteria. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018; 11:1219–36. doi: 10.1080/17512433.2018.1549487
83. Grainha T, Jorge P, Alves D, Lopes SP, Pereira MO. 2020. Unraveling *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida albicans* communication in coinfection scenarios: insights through network analysis. *Front Cell Infect Microbiol*. 10:550505.
84. Grela E, Zdybicka-Barabas A, Pawlikowska-Pawlega B, Cytrynska M, Włodarczyk M, Grudzinski W, *et al*, 2019. Modes of the antibiotic activity of amphotericin B against *Candida*
85. Guinea, J.; Zaragoza, O.; Escribano, P.; Martin-Mazuelos, E.; Peman, J.; Sanchez-Reus, F.; Cuenca-Estrella, M. Molecular identification and antifungal susceptibility of yeast isolates causing fungemia collected in a population-based study in Spain in 2010 and 2011. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2014**, 58, 1529–1537.
86. Gur I, Zilbert A, Toledano K, Roimi M, Stern A. Clinical impact of fungal colonization of burn wounds in patients hospitalized in the intensive care unit: a retrospective cohort study. *Trauma Surg Acute Care Open*. 2024 Apr 24;9(1):e001325. doi: 10.1136/tsaco-2023-001325. PMID: 38666015; PMCID: PMC11043691.
87. Haiko, J., Saeedi, B., Bagger, G., Karpati, F., Özenci, V., **2019**. Coexistence of *Candida* species and bacteria in patients with cystic fibrosis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 38, 1071–1077. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03493-3>
88. Hall RA, Turner KJ, Chaloupka J, Cottier F, De Sordi L, Sanglard D, Levin LR, Buck J, M€uhlschlegel FA. 2011. The quorum-sensing molecules farnesol/homoserine lactone and dodecanol operate via distinct modes of action in *Candida albicans*. *Eukaryot Cell*. 10(8):1034–1042.

Cinquième partie : Références bibliographiques

89. Hall, R.A.; Noverr, M.C. Fungal interactions with the human host: exploring the spectrum of symbiosis. *Curr. Opin. Microbiol.* 2017, 40, 58–64. [CrossRef]
90. Hamet M, Pavon A, Dalle F et al. *Candida* spp. airway colonization could promote antibiotic-resistant bacteria selection in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2012 ; 38 : 1272–1279. doi: 10.1007/s00134-012-2584-2.
91. Haque S, Ahmed A, Islam N, Haque FKM. High Prevalence of Multidrug-Resistant Bacteria in the Trachea of Intensive Care Units Admitted Patients: Evidence from a Bangladeshi Hospital. *Antibiotics (Basel)*. 2024 Jan 8;13(1):62. doi: 10.3390/antibiotics13010062. PMID: 38247621; PMCID: PMC10812536. <https://doi.org/10.1186/s13613-024-01314-1>
92. Hassaine-Lahfa I, Boucherit-Otmani Z, Sari-Belkherroubi L, Boucherit K. Etude rétrospective des contaminations à *Candida* spp. des endoscopes au CHU de Tlemcen (Algérie). *J Mycol Med* 2017; 27: 127-132.
93. He J, Kim D, Zhou X, et al. RNA-seq reveals enhanced sugar metabolism in *Streptococcus mutans* co-cultured with *Candida albicans* within mixed-species biofilms. *Front Microbiol.* 2017;8:1036.
94. Hobbey L, Harkins C, MacPhee CE, Stanley-Wall NR. 2015. Giving structure to the biofilm matrix: an overview of individual strategies and emerging common themes. *FEMS Microbiol Rev.* 39:649–669.
95. Hoiby N, Bjarnsholt T, Moser C, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections 2014. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(Suppl 1): S1–25. doi:10.1016/j.cmi.2014.10.024.

Cinquième partie : Références bibliographiques

96. Holá V, Ruzicka F and Horka M. Microbial diversity in biofilm infections of the urinary tract with the use of sonication techniques. *FEMS Immunology. Medical Microbiology*, 2010 ; 59(3), 525-528. doi : 10.1111/j.1574-695X.2010.00703.x.
97. Hotterbeekx, A.; Kumar-Singh, S.; Goossens, H.; Malhotra-Kumar, S. In vivo and in vitro interactions between *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus* spp. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2017, 7, 106. [CrossRef] [PubMed]
98. Huffines JT, Scofield JA. Disruption of *Streptococcus mutans* and *Candida albicans* synergy by a commensal *Streptococcus*. *Sci Rep.* 2020;10(1):19661.
99. Ioannou P, Voudaski A, Spervasilis N, Alexopoulou C, Papazachariou A, Paraschou E, Achyropoulou A, Maraki S, Samonis G, Kofteridis DP. *Candida* spp. isolation from critically ill patients' respiratory tract. Does antifungal treatment affect survival? *Germes.* 2021 Dec 29;11(4):536-543. doi: 10.18683/germs.2021.1288. PMID: 35096670; PMCID: PMC8789357.
100. Jabra-Rizk MA, Meiller TF, James CE, Shirtliff ME. 2006. Effect of farnesol on *Staphylococcus aureus* biofilm formation and antimicrobial susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother.* 50(4):1463–1469.
101. Jacobsen ID, Hube B. *Candida albicans* morphology: still in focus. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017;15: 327–330. <http://dx.doi.org/10.1080/14787210.2017.1290524>.
102. Jafri H, Banerjee G, Khan MSA, Ahmad I, Abulreesh HH, Althubiani AS. 2020. Synergistic interaction of eugenol and antimicrobial drugs in eradication of single and mixed biofilms of *Candida albicans* and *Streptococcus mutans*. *AMB Expr.* 10(1):185.
103. Jarosz LM, Deng DM, van der Mei HC, et al. *Streptococcus mutans* competence-stimulating peptide inhibits *Candida albicans* hypha formation. *Eukaryot Cell.* 2009; 8(11):1658–1664.

Cinquième partie : Références bibliographiques

104. Jimenez-Guerra G, Heras-Cañas V, Gutierrez-Soto M, Del Pilar Aznarte-Padial M, Exposito-Ruiz M, Navarro-Marín JM, et al. Urinary tract infection by *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: evolution of antimicrobial resistance and therapeutic alternatives. *J Med Microbiol*. 2018;67:790–7.
105. Kaewsrichan J, Peeyananjarassri K, Kongprasertkit J. 2006. Selection and identification of anaerobic lactobacilli producing inhibitory compounds against vaginal pathogens. *FEMS Immunol Med Microbiol* 48:75–83.
106. Kainz K, Bauer MA, Madeo F, Carmona-Gutierrez D. Fungal infections in humans: the silent crisis. *Microb Cell*. 2020;7:143–145. <http://dx.doi.org/10.15698/mic2020.06.718>.
107. Kanzari, L., Ferjani, S., Saidani, M., Hamzaoui, Z., Jendoubi, A., Harbaoui, S., ... & Slim, A. (2018). First report of extensively-drug-resistant *Proteus mirabilis* isolate carrying plasmid-mediated bla_{NDM-1} in a Tunisian intensive care unit. *International journal of antimicrobial agents*, 52(6), 906-909.
108. Kapesa Christine, Enock Mulowa Mumbula, Harriet C. Kwenda, Prevalence of gram-negative bacterial causes of urinary tract infection and their antimicrobial susceptibility profile at the university teaching hospitals in Lusaka, Zambia, *Scientific African*, Volume 27, 2025, e02558, ISSN 2468-2276, <https://doi.org/10.1016/j.sciaf.2025.e02558>.
109. Karygianni, L.; Ren, Z.; Koo, H.; Thurnheer, T. Biofilm Matrixome: Extracellular Components in Structured Microbial Communities. *Trends Microbiol*. 2020, 28, 668–681. [CrossRef]
110. Kasetty S, Mould DL, Hogan DA, Nadell CD. Both *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida albicans* Accumulate Greater Biomass In Dual-Species Biofilms Under Flow. *mSphere* 2021;6. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00416-21>.

Cinquième partie : Références bibliographiques

111. Khan F, Bamunuarachchi NI, Nguyen DTP, et al. Mixed biofilms of pathogenic *Candida*-bacteria: regulation mechanisms and treatment strategies. *Crit Rev Microbiol*. 2021. doi: 10.1080/1040841X.2021.1921696.
112. Khan F, Pham DTN, Oloketuyi SF, Manivasagan P, Oh J, Kim Y-M. 2020. Chitosan and their derivatives: antibiofilm drugs against pathogenic bacteria. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 185:110627.
113. Khan F, Pham DTN, Tabassum N, Oloketuyi SF, Kim YM. 2020. Treatment strategies targeting persister cell formation in bacterial pathogens. *Crit Rev Microbiol*. 46(6):665–688.
114. Kim D, Liu Y, Benhamou RI, Sanchez H, Simon-Soro A, Li Y, Hwang G, Fridman M, Andes DR, Koo H. 2018. Bacterial derived exopolysaccharides enhance antifungal drug tolerance in a cross-kingdom oral biofilm. *ISME J*. 12(6): 1427–1442.
115. Kim SH, Yoon YK, Kim MJ, Sohn JW. Risk factors for and clinical implications of mixed *Candida*/bacterial bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect*. 2013 Jan;19(1):62-68. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03906.x. Epub 2012 Jun 1. PMID: 22651822; PMCID: PMC3563231.
116. Kohler GA, Assefa S, Reid G. 2012. Probiotic interference of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14 with the opportunistic fungal pathogen *Candida albicans*. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2012:636474.
117. Kollef MH, Afessa B, Anzueto A, et al. Silver-coated endotracheal tubes and incidence of ventilator-associated pneumonia: the NASCENT randomized trial. *JAMA* 2008;300(7):805–13.
118. Kong E. F., Tsui C., Kucharíková S. et al. Commensal protection of *Staphylococcus aureus* against antimicrobials by *Candida albicans* biofilm matrix. *MBio* 2016;7: e01365–16. DOI: 10.1128/mBio.01365-16.

Cinquième partie : Références bibliographiques

119. Kong EF, Tsui C, Kucharikova S, Van Dijck P, Jabra-Rizk MA. 2017. Modulation of *Staphylococcus aureus* response to antimicrobials by the *Candida albicans* quorum sensing molecule farnesol. *Antimicrob Agents Chemother.* 61(12): e01573–17.
120. Koo H, Allan RN, Howlin RP, et al. Targeting microbial biofilms: current and prospective therapeutic strategies. *Nat Rev Microbiol.* 2017;15(12):740–55. doi:10.1038/nrmicro.2017.99.
121. Koo H, Andes DR, Krysan DJ. *Candida*-streptococcal interactions in biofilm-associated oral diseases. *PLoS Pathog.* 2018;14(12): e1007342.
122. Kostoulias, X., Murray, G. L., Cerqueira, G. M., Kong, J. B., Bantun, F., Mylonakis, E., Peleg, A. Y. (2016). Impact of a cross-kingdom signaling molecule of *Candida albicans* on *Acinetobacter baumannii* physiology. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 60, 161–167.
123. Krause J, Geginat G, Tammer I. 2015. Prostaglandin E2 from *Candida albicans* stimulates the growth of *Staphylococcus aureus* in mixed biofilms. *PLoS One.* 10(8): e0135404.
124. Krol JE, Wojtowicz AJ, Rogers LM, et al. Invasion of *E. coli* biofilms by antibiotic resistance plasmids. *Plasmid* 2013;70(1):110–9.
125. Lanaghan Frances, Stenhouse Peter, Nosocomial infections in the intensive care unit, *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, Volume 25, Issue 10, 2024, Pages 652-656, ISSN 1472-0299, <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2024.07.003>.
126. Lange, F., Pfennigwerth, N., Gerigk, S., Gohlke, F., Oberdorfer, K., Purr, I., ... & Kaase, M. (2017). Dissemination of bla OXA-58 in *Proteus mirabilis* isolates from Germany. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 72(5), 1334-1339

Cinquième partie : Références bibliographiques

127. Lass-Flörl C., Perkhofer S., Mayr A., Lass-Flörl C. In vitro susceptibility testing in fungi: A global perspective on a variety of methods. *Mycoses*. 2010;53:1–11. doi: 10.1111/j.1439-0507.2009.01813.x.
128. Lebeaux D, Ghigo JM, Beloin C. Biofilm-related infections: bridging the gap between clinical management and fundamental aspects. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2014; 78:3–9. doi:10.1128/membr.00013-14.
129. Li H, Zhang C, Liu P, Liu W, Gao Y, Sun S. 2015. In vitro interactions between fluconazole and minocycline against mixed cultures of *Candida albicans* and *Staphylococcus aureus*. *J Microbiol Immunol Infect*. 48(6):655–661.
130. Li L, Gao X, Li M, Liu Y, Ma J, Wang X, Yu Z, Cheng W, Zhang W, Sun H, Song X and Wang Z (2024) Relationship between biofilm formation and antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* and updates on antibiofilm therapeutic strategies. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 14:1324895. doi: 10.3389/fcimb.2024.1324895
131. Liu Y, Xu T, Tan Q, Xiong L. Effects of *Candida* colonization on patients with ventilator-associated pneumonia and pathogenic microorganisms: Systematic review and meta-analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2025 Jan;111(1):116580. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2024.116580. Epub 2024 Oct 26. PMID: 39488013.
132. Long EO, Kim HS, Liu D, Peterson ME, Rajagopalan S. Controlling natural killer cell responses: Integration of signals for activation and inhibition. *Annu Rev Immunol* 2013; 31: 227-258.
133. Macias-Paz Ignacio Uriel, Salvador Pérez-Hernández, Alejandra Tavera-Tapia, Juan Pedro Luna-Arias, José Eugenio Guerra-Cárdenas, Elizabeth Reyna-Beltrán, *Candida albicans* the main opportunistic pathogenic fungus in humans, *Revista Argentina de Microbiología*, Volume 55, Issue 2, 2023, Pages 189-198, ISSN 0325-7541, <https://doi.org/10.1016/j.ram.2022.08.003>.

Cinquième partie : Références bibliographiques

134. Maciejewska, M.; Bauer, M.; Neubauer, D.; Kamysz, W.; Dawgul, M. Influence of Amphibian Antimicrobial Peptides and Short Lipopeptides on Bacterial Biofilms Formed on Contact Lenses. *Materials* **2016**, *9*, 873. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
135. Maisetta G, Batoni G. Editorial: Interspecies interactions: Effects on virulence and antimicrobial susceptibility of bacterial and fungal pathogens. *Front Microbiol.* 2020.
136. Malinovská, Z.; Conková, E.; Váczi, P. Biofilm Formation in Medically Important Candida Species. *J. Fungi* 2023, *9*, 955. <https://doi.org/10.3390/jof9100955>
137. Malviya, M.; Kale-Pradhan, P.; Coyle, M.; Giuliano, C.; Johnson, L.B. Clinical and Drug Resistance Characteristics of *Providencia* Infections. *Microorganisms* **2024**, *12*, 2085. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12102085>
138. Marak MB, Dhanashree B. Antifungal susceptibility and biofilm production of *Candida* spp. *Int J Microbiol.* 2018; 2018:7495218. [[CrossRef](#)].
139. Martinez RC, Franceschini SA, Patta MC, Quintana SM, Nunes AC, Moreira JL, Anukam KC, Reid G, De Martinis EC. 2008. Analysis of vaginal lactobacilli from healthy and infected Brazilian women. *Appl Environ Microbiol* 74:4539–4542.
140. McCarty T.P., White C.M., Pappas P.G. Candidemia and Invasive Candidiasis. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* 2021;35:389–413. doi: 10.1016/j.idc.2021.03.007.
141. Mear JB, Kipnis E, Faure E, Dessein R, Schurtz G, Faure K, Guery B. 2013. *Candida albicans* and *Pseudomonas aeruginosa* interactions: more than an opportunistic criminal association? *Med Mal Infect.* 43(4):146–151.
142. Medina JGS, Camacho JLC, Ruiz Garcia J, Mira A, Martínez Martínez RE, Comas-García M, Rangel AG, Pozos-Guillén A, Romo SA. *Streptococcus dentisani* inhibits the growth of *Candida albicans* and *Candida glabrata*: in vitro assay. *Int*

Cinquième partie : Références bibliographiques

- Microbiol. 2025 Feb;28(2):289-298. doi: 10.1007/s10123-024-00525-7. Epub 2024 Jun 7. PMID: 38844735.
143. Megri Y, Arastehfar A, Boekhout T, Daneshnia F, Hörtnagl C, Sartori B, Hafez A, Pan W, Lass-Flörl C, Hamrioui B. *Candida tropicalis* is the most prevalent yeast species causing candidemia in Algeria: the urgent need for antifungal stewardship and infection control measures. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020 Apr 7;9(1):50. doi: 10.1186/s13756-020-00710-z. PMID: 32264966; PMCID: PMC7140370.
144. Meradji, A.; Ranque, S.; Bachtarzi, F.; Mosbah, N.; Moulahem, T. Incidence, Species Distribution, and Antifungal Susceptibility of *Candida* Bloodstream Infections in a Tertiary Algerian Hospital. *Biol. Life Sci. Forum* **2024**, *31*, 30. <https://doi.org/10.3390/ECM2023-16684>
145. Mesli, E., Berrazeg, M., Drissi, M., Bekkhoucha, S .N.,& Rolain, J.M. (2013). Prevalence of carbapenemase-encoding genes including New Delhi metallo-beta lactamase in *Acinetobacter* species, Algeria. *Int J Infect Dis*. 17,e739-e743.
146. Mijac VD, Dukic SV, Opavski NZ, Dukic MK, Ranin LT. 2006. Hydrogen peroxide producing lactobacilli in women with vaginal infections. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 129:69–76.
147. Mironova AV, Karimova AV, Bogachev MI, Kayumov AR, Trizna EY. Alterations in Antibiotic Susceptibility of *Staphylococcus aureus* and *Klebsiella pneumoniae* in Dual Species Biofilms. *Int J Mol Sci*. 2023 May 9;24(10):8475. doi: 10.3390/ijms24108475. PMID: 37239822; PMCID: PMC10217825.
148. Mishra, A.; Aggarwal, A.; Khan, F. Medical Device-Associated Infections Caused by Biofilm-Forming Microbial Pathogens and Controlling Strategies. *Antibiotics* 2024, *13*, 623. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13070623>

Cinquième partie : Références bibliographiques

149. Montelongo-Jauregui D, Lopez-Ribot JL. Candida interactions with the oral bacterial microbiota. *J Fungi*. 2018;4(4):122.
150. Montelongo-Jauregui D, Saville SP, Lopez-Ribot JL. Contributions of *Candida albicans* Dimorphism, Adhesive Interactions, and Extracellular Matrix to the Formation of Dual-Species Biofilms with *Streptococcus gordonii*. *mBio*. 2019;10(2): e01179-19.
151. Montelongo-Jauregui D, Srinivasan A, Ramasubramanian AK, Lopez-Ribot JL. An In Vitro Model for Oral Mixed Biofilms of *Candida albicans* and *Streptococcus gordonii* in Synthetic Saliva. *Front Microbiol* 2016; 7: 686.
152. Moons P, Michiels CW and Aertsen A. Bacterial interactions in biofilms. *Critical reviews in microbiology*, 2009 ; 35(3), 157-168. Doi : 10.1080/10408410902809431.
153. Moreira, S.B., Baptista, J.P., Gonçalves-Pereira, J. *et al.* Impact of age in critically ill infected patients: a post-hoc analysis of the INFAUCI study. *Eur Geriatr Med* **12**, 1057–1064 (2021). <https://doi.org/10.1007/s41999-021-00470-y>
154. Mosmann, T. (1983). Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of Immunological Methods*, 65(1–2), 55–63. [https://doi.org/10.1016/0022-1759\(83\)90303-4](https://doi.org/10.1016/0022-1759(83)90303-4)
155. Muhsin Jamal, W. Ahmad, S. Andleeb, F. Jalil, M. Imran, M. A. Nawaz, T. Hussain, M. Ali, M. Rafiq, M. A. Kamil. Bacterial biofilm and associated infections. *J. Chin. Med. Assoc.* 2018, 81, 7.
156. Mulani, M.S.; Kamble, E.E.; Kumkar, S.N.; Tawre, M.S.; Pardesi, K.R. Emerging strategies to combat ESKAPE pathogens in the era of antimicrobial resistance: A review. *Front. Microbiol.* 2019, 10, 539.
157. Mumtaz A, Saleem U, Arif M, Batool N. Investigation of antibiotic resistance and biofilm formation ability of *Acinetobacter baumannii* isolated from urinary

Cinquième partie : Références bibliographiques

- catheters. Pak J Med Sci. 2024 Dec;40(11):2643-2647. doi: 10.12669/pjms.40.11.8754. PMID: 39634881; PMCID: PMC11613351. *Mycol Med* 2014; 24: e93-100
158. Nabb D. L., Song S., Kluthe K. E. et al. Polymicrobial interactions in duce multidrug tolerance in *Staphylococcus aureus* through energy depletion. *Front Microbiol* 2019; 10:2803. DOI: 10.3389/fmicb.2019 .02803.
159. Nabti LZ, Sahli F, Olowo-Okere A, Benslama A, Harrar A, Lupande-Mwenebitu D, Diene SM, Rolain JM. Molecular Characterization of Clinical Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Isolates from Sétif, Algeria. *Microb Drug Resist.* 2022 Mar;28(3):274-279. doi: 10.1089/mdr.2021.0123. Epub 2021 Dec 2. PMID: 34860598.
160. Nami, S.; Aghebati-Maleki, A.; Morovati, H.; Aghebati-Maleki, L. Current antifungal drugs and immunotherapeutic approaches as promising strategies to treatment of fungal diseases. *Biomed. Pharmacother.* 2019, 110, 857–868. [CrossRef]
161. Nascimento T, Inácio J, Guerreiro D, Patrício P, Proença L, Toscano C, Diaz P, Barroso H. Insights into *Candida* Colonization in Intensive Care Unit Patients: A Prospective Multicenter Study. *J Fungi (Basel)*. 2024 May 25;10(6):378. doi: 10.3390/jof10060378. PMID: 38921364; PMCID: PMC11204936.
162. Nash EE, Peters BM, Fidel PL, Noverr MC. 2016. Morphology independent virulence of *Candida* species during polymicrobial intra-abdominal infections with *Staphylococcus aureus*. *Infect Immun.* 84(1):90–98.
163. Nazir, R., Zaffar, M. R., and Amin, I. (2019). Bacterial biofilms: the remarkable heterogeneous biological communities and nitrogen fixing microorganisms in lakes. *Freshwater Microbiol.* 2019, 307–340.
164. Negrini TC, Koo H, Arthur RA. 2019. *Candida*-bacterial bio films and host-microbe interactions in oral diseases. *Adv Exp Med Biol.* 1197:119–141.

Cinquième partie : Références bibliographiques

165. Nishanth Kumar, S.; Nisha, G.V.; Sudaresan, A.; Venugopal, V.V.; Sree Kumar, M.M.; Lankalapalli, R.S.; Dileep Kumar, B.S. Synergistic activity of phenazines isolated from *Pseudomonas aeruginosa* in combination with azoles against *Candida* species. *Med. Mycol.* 2014, 52, 482–490. [CrossRef]
166. Noppè E, Eloff JRP, Keane S, Martin-Loeches I. A Narrative Review of Invasive Candidiasis in the Intensive Care Unit. *Ther Adv Pulm Crit Care Med.* 2024 Dec 12;19:29768675241304684. doi: 10.1177/29768675241304684. PMID: 39748830; PMCID: PMC11693998.
167. O'Donnell JN, Lodise TP. New Perspectives on Antimicrobial Agents: Imipenem -Relebactam. *Antimicrob Agents Chemother* 2022; 66: e0025622.
168. Olsen, I. Biofilm-specific antibiotic tolerance and resistance. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 34, 877–886 (2015).
169. Orazi G, O'Toole GA. It takes a village: mechanisms underlying antimicrobial recalcitrance of polymicrobial biofilms. *J Bacteriol* 2019; 202: e00530-00519.
170. Orsi CF, Sabia C, Ardizzoni A, Colombari B, Neglia RG, Peppoloni S, Morace G, Blasi E. 2014. Inhibitory effects of different lactobacilli on *Candida albicans* hyphal formation and biofilm development. *J Biol Regul Homeost Agents* 28:743–752.
171. Ovchinnikova ES, Krom BP, van der Mei HC, Busscher HJ. 2012. Force microscopic and thermodynamic analysis of the adhesion between *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida albicans* [10.1039/C2SM25100K. *Soft Matter.* 8(24): 6454–6461].
172. Pammi, M.; Zhong, D.; Johnson, Y.; Revell, P.; Versalovic, J. Polymicrobial bloodstream infections in the neonatal intensive care unit are associated with increased mortality: A case-control study. *BMC Infect. Dis.* 2014, 14, 390. Doi: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/14/390>.

Cinquième partie : Références bibliographiques

173. Pathak D.T., Wei X., Bucuvalas A., Haft D.H., Gerloff D.L., Wall D. (2012) Cell contact–dependent outer membrane exchange in Myxobacteria: genetic determinants and mechanism. *PLoS genetics*, 8(4):e1002626.
174. Peleg A.Y.; Tampakakis, E.; Fuchs, B.B.; Eliopoulos, G.M.; Moellering, R.C., Jr.; Mylonakis, E. Prokaryote-eukaryote interactions identified by using *Caenorhabditis elegans*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2008, 105, 14585–14590. [CrossRef] [PubMed]
175. Percival SL, Suleman L, Vuotto C, et al. Healthcare-associated infections, medical devices and biofilms: risk, tolerance and control. *J Med Microbiol* 2015; 64(Pt 4):323–34.
176. Percival, S.L. Importance of Biofilm Formation in Surgical Infection. *Br. J. Surg.* 2017, 104, e85–e94. [CrossRef]
177. Perez F, El Chakhtoura NG, Papp-Wallace KM, Wilson BM, Bonomo RA. Treatment options for infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: can we apply Bprecision medicine to antimicrobial chemotherapy? *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17: 761-781.
178. Peters BM, Ovchinnikova ES, Krom BP, Schlecht LM. Dual-species biofilms: *Candida albicans* and *Staphylococcus aureus*. *Infect Immun.* 2012;80(6):2165–2172.
179. Pierce, C. G., Uppuluri, P., Tristan, A. R., Wormley, F. L., Mowat, E., Ramage, G., et LopezRibot, J. L. (2008). A simple and reproducible 96-well plate-based method for the formation of fungal biofilms and its application to antifungal susceptibility testing. *Nature Protocols*, 3(9), 1494–1500. <https://doi.org/10.1038/nprot.2008.141>
180. Pohl, C.H. Recent advances and opportunities in the study of *Candida albicans* polymicrobial biofilms. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022, 12, 836379.

Cinquième partie : Références bibliographiques

181. Ponde, N.O.; Lortal, L.; Ramage, G.; Naglik, J.R.; Richardson, J.P. *Candida albicans* biofilms and polymicrobial interactions. *Crit. Rev. Microbiol.* 2021, 47, 91–111.
182. Punnita Leerahakan, Oranart Matangkasombut, Supanat Tarapan, Aroonwan Lam-ubol, Biofilm formation of *Candida* isolates from xerostomic post-radiotherapy head and neck cancer patients., *Archives of Oral Biology*, Volume 142, 2022, 105495, ISSN 0003-9969, <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2022.105495>.
183. Rahdar, H.A., Malekabad, E.S., Dadashi, A.R., Takei, E., Keikha, M., Kazemian, H., et al. (2019). Correlation between biofilm formation and carbapenem resistance among clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *Ethiop J. Health Sci.* 29, 745–750. doi: 10.4314/ejhs.v29i6.11
184. Ramage G, Vande Walle K, Wickes BL, Lopez-Ribot JL. Standardized method for in vitro antifungal susceptibility testing of *Candida albicans* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2475-9
185. Ranjith, K.; SaiAbhilash, C.R.; Sai Prashanthi, G.; Padakandla, S.R.; Sharma, S.; Shivaji, S. Phylogenetic Grouping of Human Ocular *Escherichia coli* Based on Whole-Genome Sequence Analysis. *Microorganisms* 2020, 8, 422.
186. Razzaghi-Abyaneh M, Sadeghi G, Zeinali E, Alirezaee M, Shams-Ghahfarokhi M, Amani A, et al. Species distribution and antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolated from superficial candidiasis in outpatients in Iran. *J Mycol Med* 2014; 24: e43-50.
187. Redman, W. K. et al. Efficacy and safety of biofilm dispersal by glycoside hydrolases in wounds. 2590–2075 (2021).

Cinquième partie : Références bibliographiques

188. Requena-Cabello H, Rodriguez-Guerrero E, Exposito-Ruiz M, Navarro-Mari JM, Gutierrez-Fernandez J. Anti biotic resistances of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in urine cultures: experience in a hos pital of Southeast Spain. *APMIS*. 2024; 132: 100–111.
189. Revankar S.G. (2021) *Candidiasis invasives*. *Infectious diseases*, 2nd edn. ASM Press.
190. Ripari Nicolas, Mariana da Silva Honorio, Arthur Alves Sartori, Larissa Ragozo Cardoso de Oliveira, Jairo Kenupp Bastos, José Maurício Sforcin, Brazilian red propolis synergistically with imipenem modulates immunological parameters and the bactericidal activity of human monocytes against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, Volume 77, Issue 4, April 2025, Pages 524–531, <https://doi.org/10.1093/jpp/rgae135>
191. Rodrigues Ana Rita, André Oliveira, Tatiana Vieira, Rui Assis, Catarina Lume, João Gonçalves-Pereira, Susana M. Fernandes, A prolonged intensive care unit stay defines a worse long-term prognosis – Insights from the critically ill mortality by age (Cimba) study, *Australian Critical Care*, Volume 37, Issue 5, 2024, Pages 734-739, ISSN 1036-7314, <https://doi.org/10.1016/j.aucc.2024.03.001>.
192. Rodrigues C, Silva S, Henriques M. *Candida glabrata*: A review of its features and resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33: 673-688.
193. Rodrigues ME, Lopes SP, Pereira CR, Azevedo NF, Lourenc, o A, Henriques M, et al. (2017) Polymicrobial Ventilator-Associated Pneumonia: Fighting In Vitro *Candida albicans*-*Pseudomonas aeruginosa* Biofilms with Antifungal-Antibacterial Combination Therapy. *PLoS ONE* 12 (1) : e0170433. Doi :10.1371/journal. pone. 0170433
194. Rodrigues, M.E.; Gomes, F.; Rodrigues, C.F. *Candida* spp./Bacteria Mixed Biofilms. *J. Fungi* **2020**, *6*, 5. <https://doi.org/10.3390/jof6010005>

Cinquième partie : Références bibliographiques

195. Rogiers O, Holtappels M, Siala W, Lamkanfi M, Van Bambeke F, Lagrou K, Van Dijck P, Kucharikova S. 2018. Anidulafungin increases the antibacterial activity of tige cycline in polymicrobial *Candida albicans*/*Staphylococcus aureus* biofilms on intraperitoneally implanted foreign bodies. *J Antimicrob Chemother.* 73(10):2806–2814.
196. Ruh C, Banjade R, Mandadi S, Marr C, Sumon Z, Crane JK. Immunomodulatory Effects of Antimicrobial Drugs. *Immunol Invest* 2017; 46: 847-863.
197. Ruiz-Ruigomez M, Badiola J, Schmidt-Malan SM, et al. Direct electrical current reduces bacterial and yeast biofilm formation. *Int J Bacteriol* 2016;2016: 9727810.
198. Rupp ME, Lisco SJ, Lipsett PA, et al. Effect of a second-generation venous catheter impregnated with chlorhexidine and silver sulfadiazine on central catheter related infections: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2005;143(8): 570–80.
199. Ryder VJ, Chopra I, O’Neill AJ. Increased mutability of staphylococci in biofilms as a consequence of oxidative stress. *PLoS One* 2012;7(10):e47695.
200. Samaddar A, Tendolkar U, Baveja S. Species distribution and biofilm profile of *Candida* isolated from clinical specimens at a tertiary care hospital in India. *International Journal of Infectious Diseases* 101(S1) 393-394 (2020). doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.1030.
201. Schemuth H., Dittmer S., Lackner M., Sedlacek L., Hamprecht A., Steinmann E., Buer J., Rath P.-M., Steinmann J. In vitro activity of colistin as single agent and in combination with antifungals against filamentous fungi occurring in patients with cystic fibrosis. *Mycoses.* 2012;56:297–303. doi: 10.1111/myc.12022.
202. Schmidt-Malan SM, Brinkman CL, Greenwood-Quaintance KE, et al. Activity of electrical current in experimental *Propionibacterium acnes* foreign-body osteomyelitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61(2) [pii: e01863-16].

Cinquième partie : Références bibliographiques

203. Schnabel RM, Linssen CF, Guion N, van Mook WN, Bergmans DC. Candida pneumonia in intensive care unit? Open Forum Infect Dis. 2014 May 27;1(1):ofu026. doi: 10.1093/ofid/ofu026. PMID: 25734099; PMCID: PMC4324192.
204. Schwarz, P., Nikolskiy, I., Bidaud, A. L., Sommer, F., Bange, G., & Dannaoui, E. (2022). *In vitro* activity of amphotericin B in combination with colistin against fungi responsible for invasive infections. *Journal of Fungi*, 8(2), 115.
205. Seddiki S.M.L., Boucherit-Otmani Z., Boucherit K, Badsı-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. *International journal of general medicine*, 6:1.
206. Seghir A, Boucherit-Otmani Z, Belkherroubi-Sari L, Boucherit K. Cathétérisme et risque infectieux fongique au centre hospitalo-universitaire de Tlemcen: épidémiologie et sensibilité aux antifongiques [Catheterization and fungal infection risk in the University Hospital of Tlemcen: epidemiology and susceptibility to antifungals]. *J Mycol Med*. 2014 Dec;24(4):e179-84. French. doi: 10.1016/j.mycmed.2014.08.005.
207. Seghir A, Boucherit-Otmani Z, Boucherit K, Sari-Belkharroubi L, Anselme-Bertrand I. Évaluation du potentiel de formation de biofilms mixtes entre *Candida albicans* et quelques espèces bactériennes isolées de cathéters vasculaires périphériques au CHU de Tlemcen. Première étude en Algérie. *J. Mycol. Med*. 2015, 25, 123–129. doi: 10.1016/j.mycmed.2015.03.001.
208. Serra DO, Klauck G, Hengge R. Vertical stratification of matrix production is essential for physical integrity and architecture of macrocolony biofilms of *Escherichia coli*. *Environ. Microbiol*. 2015, 17, 5073–5088. Doi: 10.1111/1462-2920.12991.
209. Shadkam, S., Goli, H. R., Mirzaei, B., Gholami, M., Ahanjan, M. (2021). Correlation between antimicrobial resistance and biofilm formation capability

Cinquième partie : Références bibliographiques

- among *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from hospitalized patients in Iran. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 20, 13. doi: 10.1186/s12941-021-00418-x
210. Shareck, J., et Belhumeur, P. (2011). Modulation of Morphogenesis in *Candida albicans* by Various Small Molecules. *Eukaryotic Cell*, 10(8), 1004–1012. <https://doi.org/10.1128/EC.05030-11>
211. Sherif MM, Elkhatib WF, Khalaf WS, Elleboudy NS and Abdelaziz NA (2021) Multidrug Resistant *Acinetobacter baumannii* Biofilms: Evaluation of Phenotypic–Genotypic Association and Susceptibility to Cinnamic and Gallic Acids. *Front. Microbiol.* 12:716627. doi: 10.3389/fmicb.2021.716627
212. Shi T, Xie L. Distribution and antimicrobial resistance analysis of gram-negative bacilli isolated from a tertiary hospital in Central China: a 10-year retrospective study from 2012 to 2021. *Front Microbiol.* 2023 Dec 4;14:1297528. doi: 10.3389/fmicb.2023.1297528. PMID: 38111644; PMCID: PMC10726009.
213. Shmoury Abdel Hadi, Wael Hanna, Johnny Zakhour, Nada Kara Zahreddine, Souha S. Kanj, Epidemiology and microbiology of catheter-associated urinary tract infections: A 14-year surveillance study at a tertiary care center in Lebanon, *Journal of Infection and Public Health*, Volume 17, Issue 5, 2024, Pages 825-832, ISSN 1876-0341, <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2024.03.022>.
214. Silva ON, de la Fuente-Núñez C, Haney EF, Fensterseifer IC, Ribeiro SM, Porto WF, *et al.* An anti-infective synthetic peptide with dual antimicrobial and immunomodulatory activities. *Sci Rep* 2016; 6: 35465.
215. Snow, T.A.C.; Singer, M.; Arulkumaran, N. Antibiotic-Induced Immunosuppression—A Focus on Cellular Immunity. *Antibiotics* 2024, 13, 1034. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13111034>

Cinquième partie : Références bibliographiques

216. Souza JGS, Bertolini M, Thompson A, Bar~ ao VAR, Dongari Bagtzoglou A. 2020. Biofilm interactions of *Candida albicans* and mitis group streptococci in a titanium-mucosal interface model. *Appl Environ Microbiol.* 86(9): e02950–19.
217. SrinivasanA.; Torres,N.S. ;Leung,K.P.;Lopez-Ribot,J.L.;Ramasubramanian,A.K.nBioChip, aLab-on-a-Chip Platform of Mono- and Polymicrobial Biofilms for High-Throughput Downstream Applications. *mSphere* 2017, 2, e00247-17. [CrossRef]
218. Štefánek, M.; Wenner, S.; Borges, V.; Pinto, M.; Gomes, J.P.; Rodrigues, J.; Faria, I.; Pessanha, M.A.; Martins, F.; Sabino, R.; et al. Antimicrobial Resistance and Biofilms Underlying Catheter-Related Bloodstream Coinfection by *Enterobacter cloacae* Complex and *Candida parapsilosis*. *Antibiotics* **2022**, *11*, 1245. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11091245>
219. Strus M, Kucharska A, Kukla G, Brzychczy-Wloch M, Maresz K, Heczko PB. 2005. The in vitro activity of vaginal *Lactobacillus* with pro biotic properties against *Candida*. *Infect Dis Obstet Gynecol* 13:69–75.
220. Swartjes JJ, Sharma PK, van Kooten TG, et al. Current developments in antimicrobial surface coatings for biomedical applications. *Curr Med Chem* 2015; 22(18):2116–29.
221. Sztajer H, Szafranski SP, Tomasch J, Reck M, Nimtz M, Rohde M, Wagner-D€ obler I. 2014. Cross-feeding and interkingdom communication in dual-species biofilms of *Streptococcus mutans* and *Candida albicans*. *ISME J.* 8(11):2256–2271.
222. Tacconelli, E., Carrara, E., Savoldi, A., Harbarth, S., Mendelson, M., Monnet, D. L., et al. (2018). Discovery, research, and development of new antibiotics: the who priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect. Dis.* 18, 318–327. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30753-3

Cinquième partie : Références bibliographiques

223. Tan X, Zhu S, Yan D, Chen W, Chen R, Zou J, Yan J, Zhang X, Farmakiotis D and Eleftherios Mylonakis. *Candida* spp. airway colonization: A potential risk factor for *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Medical Mycology*, 2016, 54, 557–566. doi: 10.1093/mmy/myw009.
224. Teixeira-Santos R., Ricardo E., Branco R.J., Azevedo M.M., Rodrigues A.G., Pina-Vaz C. Unveiling the Synergistic Interaction Between Liposomal Amphotericin B and Colistin. *Front. Microbiol.* 2016;7:1439. doi: 10.3389/fmicb.2016.01439.
225. Thet, K. T., Lunha, K., Srisrattakarn, A., Lulitanond, A., Tavichakorntrakool, R., Kuwatjanakul, W., et al. (2020). Colistin heteroresistance in carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from a Thai university hospital. *World J. Microbiol. Biotechnol.* 36:102. doi: 10.1007/s11274-020 02873-8
226. Thuptimdang P, Limpiyakorn T, McEvoy J, et al. Effect of silver nanoparticles on *Pseudomonas putida* biofilms at different stages of maturity. *J Hazard Mater* 2015; 290:127–33.
227. Tobudic, S., Kratzer, C., Lassnigg, A., Graninger, W., et Presterl, E. (2009). *In vitro* activity of antifungal combinations against *Candida albicans* biofilms. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 65(2), 271–274. <https://doi.org/10.1093/jac/dkp429>
228. Todd OA, Noverr MC, Peters BM. 2019. *Candida albicans* impacts *Staphylococcus aureus* alpha-toxin production via extracellular alkalinization. *mSphere*. 4(6): e00780–00719.
229. Totsika M, Kostakioti M, Hannan TJ, et al. A FimH inhibitor prevents acute bladder infection and treats chronic cystitis caused by multidrug-resistant uro pathogenic *Escherichia coli* ST131. *J Infect Dis* 2013;208(6):921–8.
230. Touil HFZ, Boucherit-Otmani Z, Boucherit k. *In vitro* activity of antifungal combinations against planktonic and sessile cells of *Candida albicans* isolated from

Cinquième partie : Références bibliographiques

- medical devices in an intensive care department. *J Mycol Med.* 2018 ;28, 414–418. doi: 10.1016/j.mycmed.2018.06.008.
231. Trejo-Hernandez A, Andrade-Dominguez A, Hernandez M, Encarnacion S. 2014. Interspecies competition triggers virulence and mutability in *Candida albicans*-*Pseudomonas aeruginosa* mixed biofilms. *ISME J.* 8(10):1974–1988.
232. Tsay SV, Mu Y, Williams S, Epton E, Nadle J, Bamberg WM, et al. Burden of Candidemia in the United States, 2017. *Clin Infect Dis.* 2020; 71: e449–e453. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa193> PMID: 32107534
233. Tsui, C., Kong, E. F., and Jabra-Rizk, M. A. (2016). Pathogenesis of *Candida albicans* biofilm. *Pathog. Dis.* 74: ftw018. doi: 10.1093/femspd/ftw018
234. Tumbarello M, Treccarichi EM, De Rosa FG, Giannella M, Giacobbe DR, Bassetti M, and al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *J Antimicrob Chemother.* 2015 ; 70 :2133–43. Doi : 10.1093/jac/dkv086
235. Tuncer, G., Aktas, Z., Basaran, S., Cagatay, A., Eraksoy, H. (2022). Biofilm formation of panresistant *Klebsiella pneumoniae*. *Future Microbiol.* 17, 723–735. doi: 10.2217/fmb-2021-0108
236. Ture Z, Güner R, Alp E. Antimicrobial stewardship in the intensive care unit. *J Intensive Med.* 2022 Nov 15;3(3):244-253. doi: 10.1016/j.jointm.2022.10.001. PMID: 37533805; PMCID: PMC10391567.
237. Tyers M, Wright GD. 2019. Drug combinations: a strategy to extend the life of antibiotics in the 21st century. *Nat Rev Microbiol.* 7(3):141–155.
238. Uruén C., Chopo-Escuin, G., Tommassen, J., Mainar-Jaime, R.C. & Arenas, J. Biofilms as Promoters of Bacterial Antibiotic Resistance and Tolerance. *Antibiotics* 10, 3 (2021).

Cinquième partie : Références bibliographiques

239. Usmani J, Wasim M, Nazam Ansari M, Jaseem Hassan M, Sharma M, Ahmad R. Potential therapeutic effect of *Carica papaya* leaves extract on immune response, biochemical and hematological mechanisms on cecal ligation and puncture model of sepsis in rats: an in vivo study. *3 Biotech* 2023; 13: 151.
240. Valentin, A., Canton, E., Peman, J., et Martinez, J. P. (2012). Voriconazole inhibits biofilm formation in different species of the genus *Candida*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67(10), 2418–2423. <https://doi.org/10.1093/jac/dks242>
241. Van Meerloo, J., Kaspers, G. J. L., et Cloos, J. (2011). Cell Sensitivity Assays: The MTT Assay. In *Methods Mol Biol* (Vol. 45, pp. 237–245). https://doi.org/10.1007/978-1-61779-080-5_20
242. Van Meerloo, J., Kaspers, G. J. L., et Cloos, J. (2011). Cell Sensitivity Assays: The MTT Assay. In *Methods Mol Biol* (Vol. 45, pp. 237–245). https://doi.org/10.1007/978-1-61779-080-5_20
243. Vardakas KZ, Tansarli GS, Bliziotis IA, Falagas ME. Beta-lactam plus aminoglycoside or fluoroquinolone combination versus beta-lactam monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* infections: a meta-analysis. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2013; 41(4): 301-310.
244. Vazquez JA, Whitaker L, Zubovskaia A. Invasive Candidiasis in the Intensive Care Unit: Where Are We Now? *J Fungi (Basel)*. 2025 Mar 27;11(4):258. doi: 10.3390/jof11040258. PMID: 40278079; PMCID: PMC12028288.
245. Verderosa, A. D., Totsika, M., and Fairfull-Smith, K. E. (2019). Bacterial biofilm eradication agents: a current review. *Front. Chem.* 7:824.
246. Vilchez R, Lemme A, Ballhausen B, Thiel V, Schulz S, Jansen R, Sztajer H, Wagner-Döbler I. 2010. *Streptococcus mutans* inhibits *Candida albicans* hyphal

Cinquième partie : Références bibliographiques

- formation by the fatty acid signaling molecule trans-2-decenoic acid (SDSF). *Chembiochem.* 11(11):1552–1562.
247. Vincent J.-L., Sakr Y., Singer M., Martin-Loeches I., Machado F.R., Marshall J.C., Finfer S., Pelosi P., Brazzi L., Aditjaningsih D., et al. Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017. *JAMA.* 2020;323:1478–1487. doi: 10.1001/jama.2020.2717.
248. Vitális, E.; Nagy, F.; Tóth, Z.; Forgács, L.; Bozó, A.; Kardos, G.; Majoros, L.; Kovács, R. Candida biofilm production is associated with higher mortality in patients with candidaemia. *Mycoses* 2020, 63, 352–360. [CrossRef]
249. Vylkova, S.; Carman, A.J.; Danhof, H.A.; Collette, J.R.; Zhou, H.; Lorenz, M.C. The fungal pathogen *Candida albicans* autoinduces hyphal morphogenesis by raising extracellular pH. *Mbio* 2011, 2, e00055-11. [CrossRef]
250. Wang F, Wang Z, Tang J. The interactions of *Candida albicans* with gut bacteria: a new strategy to prevent and treat invasive intestinal candidiasis. *Gut Pathog.* 2023 Jun 27;15(1):30. doi: 10.1186/s13099-023-00559-8. PMID: 37370138; PMCID: PMC10294497.
251. Wang, S.; Wang, Q.; Yang, E.; Yan, L.; Li, T.; Zhuang, H. Antimicrobial Compounds Produced by Vaginal *Lactobacillus crispatus* Are Able to Strongly Inhibit *Candida albicans* Growth, Hyphal Formation and Regulate Virulence-related Gene Expressions. *Front. Microbiol.* 2017, 8, 564. [CrossRef]
252. Wasfi R, S.M. Hamed, M.A. Amer, L.I. Fahmy. *Proteus mirabilis* biofilm: development and therapeutic strategies. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 10 (2020), p. 414, [10.3389/fcimb.2020.00414](https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00414)

Cinquième partie : Références bibliographiques

253. Werneburg GT. Catheter-Associated Urinary Tract Infections: Current Challenges and Future Prospects. *Res Rep Urol.* 2022 Apr 4;14:109-133. doi: 10.2147/RRU.S273663. PMID: 35402319; PMCID: PMC8992741.
254. Wood T. K., Knabel, S. J. & Kwan, B. W. Bacterial persister cell formation and dormancy. *Appl Environ. Microbiol.* 79, 7116–7121 (2013).
255. Xie, R., Shao, N., and Zheng, J. (2020). Integrated co-functional network analysis on the resistance and virulence features in *Acinetobacter baumannii*. *Front. Microbiol.* 11:2677. doi: 10.3389/fmicb.2020.598380
256. Xu H, Jenkinson HF, Dongari-Bagtzoglou A. 2014. Innocent until proven guilty: mechanisms and roles of Streptococcus-Candida interactions in oral health and disease. *Mol Oral Microbiol.* 29(3):99–116.
257. Yahav D, Eliakim-Raz N, Leibovici L, Mical O (2016) Bloodstream infections in older patients. *Virulence* 7(3):341–352
258. Yanat B., Machuca J., Dali Yahia R., Touati A., Pascual A., José-Manuel Rodríguez-Martínez J.M. (2016). First report of the plasmid-mediated colistin resistance gene *mcr-1* in a clinical *Escherichia coli* isolate in Algeria. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 48(6): 760-761.
259. Yousfi H., Ranque S., Rolain J.-M., Bittar F. In vitro polymyxin activity against clinical multidrug-resistant fungi. *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* 2019;8:66. doi: 10.1186/s13756-019-0521-7. [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
260. Yu Mi Wi, MD, Robin Patel, Understanding Biofilms and Novel Approaches to the Diagnosis, Prevention, and Treatment of Medical Device-Associated Infections *Infect Dis Clin N Am* - (2018) -<https://doi.org/10.1016/j.idc.2018.06.009> 0891-5520/18/^a 2018 Elsevier Inc. id.theclinics.com

Cinquième partie : Références bibliographiques

261. Zago CE, Silva S, Sanita PV, Barbugli PA, Dias CMI, Lordello VB, Vergani CE. 2015. Dynamics of biofilm formation and the interaction between *Candida albicans* and methicillin susceptible (MSSA) and-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *PLoS One*. 10(4): e0123206.
262. Zangl I, Beyer R, Gattesco A, Labuda R, Pap I, Strauss J, Schüller C, 2023. *Limosilactobacillus fermentum* Limits *Candida glabrata* Growth by Ergosterol Depletion. *Microbiol Spectr* 11: e03326-22. <https://doi.org/10.1128/spectrum.03326-22>
263. Zeng H, Liu R, Cheng C, Yang N, Luo L, Long S, Zhou R, Yan K, Huang H. Distribution of Pathogenic Bacteria and Drug Resistance in ICU of a Newly Built Hospital. *Infect Drug Resist*. 2024 Nov 9;17:4945-4954. doi: 10.2147/IDR.S478614. PMID: 39539742; PMCID: PMC11559199.
264. Zerrouki H, Ibrahim A, Rebiahi SA, Elhabiri Y, Benhaddouche DE, de Groot T, Meis JF, Rolain JM, Bittar F. Emergence of *Candida auris* in intensive care units in Algeria. *Mycoses*. 2022 Jul;65(7):753-759. doi: 10.1111/myc.13470. Epub 2022 May 31. PMID: 35546294; PMCID: PMC9328195.
265. Zhang, K., Huang, Y., Jiang, Y. *et al.* Effect of *Candida albicans*' supernatant on biofilm formation and virulence factors of *Pseudomonas aeruginosa* through *las/rhl* System. *BMC Microbiol* **25**, 60 (2025). <https://doi.org/10.1186/s12866-024-03604-x>
266. Zhong L, Dong Z, Liu F, Li H, Tang K, Zheng C, Wang L, Zhang K, Cai J, Zhou H, Cui W, Gao Y, Zhang G. Incidence, clinical characteristics, risk factors and outcomes of patients with mixed *Candida*/bacterial bloodstream infections: a retrospective study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2022 Nov 1;21(1):45. doi: 10.1186/s12941-022-00538-y. PMID: 36320023; PMCID: PMC9628097.

Cinquième partie : Références bibliographiques

267. Zhong L, Zhang S, Tang K, Zhou F, Zheng C, Zhang K, Cai J, Zhou H, Wang Y, Tian B, et al. 2020. Clinical characteristics, risk factors and outcomes of mixed *Candida albicans*/ bacterial bloodstream infections. *BMC Infect Dis.* 20(1):810

Annexe 1

Annexe 1. Antibiogramme des bactéries Gram négatives co-isolées avec les levures *Candida* spp.

Résistante Intermédiaire Sensible

Souches	TIC	TCC	PIP	TZP	FOX	CAZ	ATM	IPM	GN	TM	AK	CIP	SXT
	≥23 <23	≥23 <23	≥20 <17	≥20 <17	≥19 <15	≥22 <19	≥26 <21	≥22 <16	≥17 <14	≥17 <14	≥16 <13	≥26 <24	≥14 <11
Ab2	6	6	6	6	6	6	20	6	6	8	8	6	6
Ab3	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Ab6	7	11	14	6	6	6	7	6	11	9	10	7	6
Ab7	6	6	6	6	6	18	15	6	26	24	11	21	23
Ab8	11	12	11	12	6	6	24	6	6	10	9	6	11
Ab9	12	13	11	12	6	6	23	6	6	11	9	6	10
Ab10	13	11	11	13	8	6	11	6	8	10	10	6	6
Ab11	8	7	6	9	6	9	14	7	6	8	11	6	6
Ab12	6	9	6	9	7	10	10	6	6	8	10	7	6
Ab13	6	6	6	6	6	6	11	6	9	20	9	6	6
Ab14	6	6	6	6	6	6	11	6	7	21	10	6	6
Ab15	6	6	6	6	6	6	11	6	6	21	9	6	6
Ab16	6	6	6	6	6	6	13	6	8	20	11	6	6
Ab19	6	6	6	6	6	15	14	6	22	25	12	20	6
Ab20	6	6	6	6	6	15	13	6	20	23	14	20	21
Ab21	10	6	6	6	6	6	11	7	8	22	10	6	6
Ab22	6	6	6	6	6	6	11	6	6	6	6	6	6
Ab26	6	6	6	6	6	16	14	6	23	19	9	18	6

Souches	TIC	TCC	PIP	TZP	FOX	CAZ	ATM	IPM	GN	TM	AK	CIP	SXT
	≥23 <23	≥23 <23	≥20 <17	≥20 <17	≥19 <15	≥22 <19	≥26 <21	≥22 <16	≥17 <14	≥17 <14	≥16 <13	≥26 <24	≥14 <11
Pm1	6	6	6	6	6	6	17	6	6	6	7	6	6
Pm3	20	6	23	28	22	6	22	23	19	13	18	17	6
Pm4	21	6	R16	28	26	6	22	24	21	13	19	18	6
Pm5	14	6	R7	21	22	6	25	17	15	11	7	18	6
Pm6	14	6	R14	23	22	6	16	12	15	9	6	14	6
Pm10	22	19	16	25	15	6	20	6	16	11	16	16	6
Pm11	20	6	14	21	15	8	19	6	15	6	15	17	6
Pm12	14	6	13	22	22	6	16	12	15	7	6	14	6
Pm14	11	14	14	25	22	6	18	6	15	11	7	17	7
Pm16	15	6	16	24	20	6	17	16	14	11	15	14	25
Pa1	20	23	20	25	6	21	27	10	19	24	20	37	6
Pa5	6	6	6	6	6	6	20	6	6	9	21	6	6
Pa8	13	6	6	14	16	6	29	6	6	6	6	12	6
Pa9	17	6	21	15	6	6	30	28	20	24	22	42	6
Pa10	22	24	23	21	6	24	27	6	21	24	23	35	6
Pa12	12	6	19	17	6	6	25	15	21	16	22	17	6
E5	8	6	6	12	6	7	12	17	6	7	16	6	27
E6	9	6	6	11	23	8	11	11	6	6	15	6	26
Prs1	6	6	6	9	7	6	23	10	6	6	6	6	6
Prs2	8	9	6	9	8	11	22	11	9	7	6	7	6
Prs3	18	19	7	17	6	12	24	6	6	6	6	11	6
Prs4	6	13	8	18	7	6	15	6	6	6	6	13	6
Prs5	20	20	9	17	6	11	25	6	6	6	6	11	6

