



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique Et Populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique

Université Constantine 1 Frères Mentouri  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري  
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Microbiologie

قسم : الميكروبيولوجيا

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : biologie Moléculaire des Microorganismes

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

---

# Les agents anti-biofilms naturels et synthétiques contre les bactéries pathogènes formatrices de biofilms en milieu médical

---

Présenté par : ABBAS Aya

Le : 03/06/2024

BELOUED Aya

Jury d'évaluation :

**Président :** ABDELAZIZ Ouided (Maitre de conférence « B » UFM Constantine).

**Encadrant :** BOUCHELOUKH Warda (Maitre de conférence « B » UFM Constantine).

**Examineur :** MERGOUD Lilia (Maitre assistante « A » UFM Constantine).

Année universitaire  
2023 - 2024



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique Et Populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique

Université Constantine 1 Frères Mentouri  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري  
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Microbiologie

قسم : الميكروبيولوجيا

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : biologie Moléculaire des Microorganismes

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

---

# Les agents anti-biofilms naturels et synthétiques contre les bactéries pathogènes formatrices de biofilms en milieu médical

---

Présenté par : ABBAS Aya

Le : 03/06/2024

BELOUED Aya

Jury d'évaluation :

**Président :** ABDELAZIZ Ouided (Maitre de conférence « B » UFM Constantine).

**Encadrant :** BOUCHELOUKH Warda (Maitre de conférence « B » UFM Constantine).

**Examineur :** MERGOUD Lilia (Maitre assistante « A » UFM Constantine).

Année universitaire  
2023 - 2024

# *Remerciements*

*Tout d'abord, nous tenons à exprimé nos profonds et sincères remerciements à ALLAH le tout puissant de nous avoir donné la santé, la patience et la volonté pour réaliser ce travail.*

*Un remerciement spécial pour notre encadreur Mme BOUCHELOUKH Warda (Maître de conférence « B » UFM Constantine), qui nous a beaucoup aidé et retenue la langue de la rédaction de cette mémoire et qui nous a orienté avec ses conseils et surtout merci pour sa patience. Merci pour votre gentillesse, vos précieux conseils, votre soutien à tous les instants et pour tous vos efforts, Tu as toujours été notre modèle depuis le premier jour où nous y avons étudié.*

*Toutes nos gratitudes doivent aller également à Mme ABDELAZIZ Ouïded, Mme MERGOUD Lília d'avoir accepté de juger ce travail.*

*NOTRE profondes remerciement vont également à tous les enseignants qui nous ont donné les bases de la recherche pendant les cinq ans et les Personnes qui nous ont aidé et contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce modeste travail.*

# *Dédicaces*

*Nous dédions ce travail à :*

*A nos chers parents, nous n'oublions jamais vos sacrifices  
exprimés*

*A notre égard, votre attention corrective et votre dévouement  
pour Notre éducation.*

*A nos chères sœurs, nos chères frères A nos chères amies,  
pour tous les moments qui nous avons partagé. A tous les  
membres de nos familles. Et A la mémoire des gens qui nous  
a quittés et que dieu le tout Puissant L'accueille en son vaste  
paradis.*

*Aya & Aya*

---

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Introduction .....</b>  | <b>1</b>  |
| <b>Chapitre I : Généralités sur le biofilm .....</b>                                     | <b>3</b>  |
| 1 Définition de biofilm.....   | 3         |
| 2 L'ubiquité des biofilms.....   | 3         |
| 3 Composition de biofilm .....   | 3         |
| 4 Les étapes de formation d'un biofilm .....   | 4         |
| 4.1 L'attachement.....   | 5         |
| 4.2 Formation des micro-colonies .....   | 5         |
| 4.3 La maturation de biofilm.....  | 5         |
| 4.4 Dispersion de biofilm .....  | 5         |
| 5 Les facteurs favorisant la formation d'un biofilm .....                                | 6         |
| 5.1 Caractéristiques de la surface .....   | 6         |
| 5.1.1 Rugosité de la surface .....   | 7         |
| 5.1.2 Propriétés physico-chimiques.....  | 7         |
| 5.1.3 La présence d'un film protéique.....   | 7         |
| 5.1.4 La topographie de la surface .....   | 7         |
| 5.2 Les conditions environnementales .....   | 7         |
| 5.2.1 Le pH.....   | 7         |
| 5.2.2 La température .....   | 8         |
| 5.2.3 Les conditions hydrodynamiques .....   | 8         |
| 5.2.4 L'oxygène .....  | 8         |
| 5.2.5 La disponibilité des nutriments .....  | 8         |
| 5.3 Les propriétés des microorganismes .....   | 9         |
| 6 La régulation de la formation de biofilm .....   | 9         |
| 6.1 Régulation de la formation de biofilm par le quorum sensing .....                    | 9         |
| 6.2 Régulation de la formation de biofilm via les c-di-GMP .....                         | 9         |
| 6.3 Régulation de la formation de biofilm par les ARNs .....                             | 10        |
| 6.4 Régulation de la formation de biofilm par l'ARNase.....                              | 10        |
| <b>Chapitre II : Biofilm médicale .....</b>  | <b>12</b> |
| 1 Les infections liées aux biofilms.....   | 12        |
| 1.1 Biofilm et infections chroniques dans les tissus.....                                | 12        |
| 1.2 Les principales infections causées par les biofilms sur diapositives médicales ..... | 12        |
| 1.2.1 Les infections liées aux sondes urinaires.....                                     | 12        |

|   |  |           |
|---|--|-----------|
| 1.2.2   | Les infections liées aux cathéters veineux.....                    | 13        |
| 1.2.3   | Les infections liées aux sondes endotrachéales.....                | 13        |
| 1.2.4   | Les infections liées aux dispositifs médicaux cardiaques.....      | 14        |
| 1.2.5   | Les infections liées aux lentilles de contact.....                 | 14        |
| 2   | Biofilm et résistance aux antibiotiques.....                       | 15        |
| 2.1   | Résistance médiée par les enzymes.....                             | 16        |
| 2.2   | Les EPS.....   | 16        |
| 2.3   | La persistance des cellules.....                                   | 16        |
| 2.4   | Pompes à efflux.....   | 17        |
| 2.5   | Résistance par le transfert horizontal.....                        | 17        |
| 3   | Biofilm et réponse immunitaire de l'hôte.....                      | 18        |
| 4   | Méthodes de détection des biofilms.....                            | 18        |
| 4.1   | Méthode de Rouge Congo Agar (RCA).....                             | 18        |
| 4.2   | Méthode de culture sur microplaque.....                            | 19        |
| 4.3   | La méthode en tube.....  | 21        |
| 4.4   | La méthode de la PCR.....  | 22        |
| <b>Chapitre III : les agents anti-biofilm naturels.....</b> |  | <b>24</b> |
| 1   | Définition.....  | 24        |
| 2   | Les divers agents anti-biofilms naturels selon leurs origines..... | 24        |
| 2.1   | Les extraits d'origine végétale.....                               | 24        |
| 2.1.1   | Les extraits de Canneberge.....                                    | 24        |
| 2.1.2   | Le gingembre.....  | 25        |
| 2.1.3   | L'extrait d'origan.....  | 26        |
| 2.1.4   | L'extrait d'ail.....   | 28        |
| 2.1.5   | Les flavonoïdes.....   | 28        |
| 2.1.6   | La cannelle.....   | 28        |
| 2.2   | Les composants marins.....   | 29        |
| 2.2.1   | Les éponges marines.....   | 29        |
| 2.2.2   | Les extraits des champignons marins.....                           | 31        |
| 2.2.3   | Les extraits des bactéries d'origine marine.....                   | 33        |
| 2.3   | Les composants des micro-organismes telluriques.....               | 33        |
| 2.3.1   | Les enzymes microbiennes.....                                      | 33        |
| 2.3.2   | Les acides organiques.....   | 34        |
| 2.3.3   | Les surnageants.....   | 34        |
| 2.3.4   | Les polycétides.....   | 35        |
| 2.4   | Les produits de l'apiculture.....                                  | 35        |
| 2.4.1   | La propolis.....   | 35        |

---

|   |  |              |
|---|--|--------------|
| 2.4.2   | Le miel .....  | 36           |
| <b>Chapitre IV : Les agents anti-biofilms synthétiques.....</b> |  | <b>38</b>    |
| 1   | Définition .....   | 38           |
| 2   | Les agents anti-biofilms synthétiques selon leurs origines ..... | 38           |
| 2.1   | Les peptides synthétiques .....                                  | 38           |
| 2.2   | Les petites molécules synthétiques.....                          | 40           |
| 2.3   | Les nanoparticules .....   | 44           |
| 2.4   | Les complexes métalliques synthétiques.....                      | 46           |
| <b>Conclusion.....</b>  |  | <b>49</b>    |
| <b>Références bibliographiques .....</b>                        |  | <b>51</b>    |
| <b>Résumé .....</b>   |  | <b>.....</b> |

# Liste des abréviations

**EPS** : Exo Polysaccharides

**QS** : Quorum Sensing

**c-di-GMP** : di-Guanosine Mono-Phosphate cyclique

**ARNnc** : Acide Ribonucléique Non Codant

**CVC** : Cathéter Ceineux Centraux

**CVP** : Cathéters Vasculaires Périphériques

**SET**: Sondes Endotrachéales

**PVA** : Pneumonie sous Ventilation Assistée

**ATBs** : Antibiotiques

**RCA** : Rouge Congo Agar

**TCP** : Tissus Culture Plaque

**CV** : Cristal Violet

**AHLs** : Acylhomosérine Lactones

**SARM** : *Staphylococcus aureus* Résistance à la Méthicilline

**PAM** : Peptides Antimicrobiens

**CMI** : Concentration Minimale Inhibitrice

**NPs** : Les Nanoparticules



---

## Liste des figures

|   |    |
|---|----|
| <b>Figure 1:</b> Les différentes étapes de formation d'un biofilm.....  | 6  |
| <b>Figure 2:</b> Les infections liées aux biofilms les plus étudiées chez l'homme .....   | 15 |
| <b>Figure 3:</b> Détection de la formation de biofilm par la méthode de rouge Congo agar (RCA).....   | 19 |
| <b>Figure 4:</b> Les étapes de la méthode TCP.....  | 20 |
| <b>Figure 5:</b> Les différentes catégories de biofilms révélées sur microplaque à 96 puits par la méthode TCP après coloration au CV.....  | 21 |
| <b>Figure 6:</b> Un exemple de résultat après l'application de la méthode en tube pour la détection de biofilm.....   | 22 |
| <b>Figure 7:</b> Le résultat de la PCR pour la détection de biofilm.....  | 23 |
| <b>Figure 8:</b> Structures chimiques et propriétés des composés bioactifs du gingembre .....   | 26 |
| <b>Figure 9:</b> Effet de l'extrait d'origan sur le biofilm .....   | 27 |
| <b>Figure 10:</b> Mode d'action de diverses composées bioactives d'une éponge marine sur le biofilm de <i>Staphylococcus aureus</i> .....   | 30 |
| <b>Figure 11:</b> Activité anti-biofilm des peptides d'origine microbienne.....   | 32 |
| <b>Figure 12:</b> Les propriétés antimicrobiennes et antiparasitaires de la propolis sur les agents pathogènes, et sur l'hôte qui peuvent contribuer par la suite à l'inhibition des biofilms ..... | 36 |
| <b>Figure 13:</b> Les mécanismes impliqués dans l'activité anti-biofilm du miel .....   | 37 |
| <b>Figure 14:</b> Le mode d'action des peptides synthétiques sur l'immunité et les biofilms .....   | 39 |
| <b>Figure 15:</b> Les stratégies anti-biofilms de NAC .....   | 42 |
| <b>Figure 16:</b> Activité antibactérienne et antibiofilm d'ebselel.....  | 43 |
| <b>Figure 17:</b> Le potentiel d'activités des AgNPs .....  | 45 |
| <b>Figure 18:</b> Les modes d'action des complexes métalliques sur les biofilms .....   | 47 |

## Liste des tableaux

**Tableau 1:** Les divers composants du biofilm et leurs pourcentages.....4

# *Introducción*

## Introduction

Les biofilms représentent des communautés des micro-organismes qui s'attachent aux surfaces et sont enfermés dans une matrice de protection. Ces biofilms fournissent un mode de vie favorable à la survie et à la croissance bactérienne. Ils sont responsables d'infections chroniques et très difficiles à traiter et posent de nombreux problèmes dans le domaine médical. Grâce à l'encapsulation de ces communautés bactériennes, ils deviennent très résistantes aux agents antibactériens (antibiotiques et désinfectants) et au système immunitaire (**Dewasthale et al., 2018 ; Jouenne, 2019**).

La plupart des traitements antimicrobiens permettent de lutter contre de nombreuses maladies infectieuses, impliquant des bactéries à l'état planctonique, mais malheureusement ils sont très peu efficaces contre celles qui sont liées à la présence des biofilms (**Verderoso et al., 2019**).

Il est donc utile et important de découvrir d'autres agents antimicrobiens innovants qui possèdent la capacité de contrôler voir éradiquer la formation des biofilms par des substances naturelles bioactives ou synthétiques. Les premières présentent des propriétés médicinales essentielles à travers divers mécanismes et qui fournissent des activités anti-biofilms efficaces et les deuxièmes sont produits, via divers protocoles bien précis et déterminés, au laboratoire afin d'offrir une forte alternative aux ATB traditionnels pour le traitement des infections causées par les biofilms (**Asma et al., 2022 ; Shamim et al., 2023 ; Qu et al., 2024**).

Dans ce cadre, il nous a paru nécessaire d'aborder une étude bibliographique convenablement documentée de manière à explorer les divers agents anti-biofilms naturels et synthétiques déjà identifiés et caractérisés au laboratoire après plusieurs recherches expérimentales et de savoir leurs modes d'action sur les biofilms formés par des bactéries pathogènes.

Cette revue est divisée en quatre chapitres ; le premier est dédié aux généralités sur les biofilms, le deuxième présente des données générales sur le biofilm médical, le troisième se focalise essentiellement sur les résultats des travaux de recherche portant sur l'identification des agents anti-biofilms naturels et leurs mécanismes d'action sur les bactéries pathogènes formatrices de

biofilms en milieu médical, le quatrième et dernier chapitre se concentre sur les agents anti-biofilms synthétiques et leurs implication dans la démarche de lutte contre les biofilms.

# *Chapitre I*

## Chapitre I : Généralités sur le biofilm

### 1 Définition de biofilm

Le biofilm bactérien est défini comme un agrégat de cellules bactériennes formant des communautés, enfermées dans une matrice autoproduite composée de protéines et d'exopolysaccharides (EPS). Ces derniers donnent aux biofilms des propriétés distinctes en comparaison avec les cellules planctoniques, dont une résistance accrue aux agents antimicrobiennes. Ces biofilms peuvent coloniser tous types d'environnements et peuvent s'attacher à des surfaces vivantes ou inertes (**Mah et Otoole, 2001 ; Parot, 2007 ; Tremblay et al., 2014 ; Yin et al., 2020**).

### 2 L'ubiquité des biofilms

Les biofilms sont présents partout et colonisent une large variété de surfaces que se soit biotiques ou abiotiques. C'est le mode de vie préféré chez les bactéries et la phase planctonique ne représente qu'une étape qui mène à la dispersion des cellules pour coloniser de nouvelles surfaces (**Roux et al., 2006**).

Les biofilms peuvent exister dans la nature, dans l'industrie ou encore les hôpitaux. Ils peuvent former des biofilms bénéfiques ou nuisibles. Les biofilms bénéfiques jouent un rôle essentiel dans plusieurs processus tel que le traitement des eaux usées, la biodégradation, la bioremédiation, et aussi les cycles biogéochimiques. Les biofilms nocifs les plus connus et les plus durs à contrôler sont ceux impliqués dans le domaine médical et qui sont soit responsables de maladies humaines soit des contaminants de l'équipement médical ce qui provoque diverses infections difficile à traiter (**Yin et al., 2021**).

### 3 Composition de biofilm

La composition de biofilm contribue dans l'amélioration de plusieurs fonctions physiologiques et métaboliques. Les divers composants de biofilm sont l'eau, les protéines, les lipides, les acides nucléiques, les micro-organismes, et les EPS (**Singh et Chauhan, 2017**).

La présentation de ces composants est indiquée dans le **tableau 1**.

Les bactéries (à Gram positif ou à Gram négatif) constituent la principale proportion du biofilm (**Costerton *et al.*, 1995**).

L'eau consiste jusqu'à 97 % du biofilm. Elle permet le déplacement des micro-organismes, le transfert d'oxygène et des nutriments au niveau des canaux d'eau qui sont présents au sein de biofilm (**Singh et Chauhan, 2017**).

Le biofilm contient également des polysaccharides, et des protéines telles que les adhésines qui facilitent les interactions cellulaires, ainsi que les acides nucléiques qui peuvent être sécrétée l'intérieur de biofilm ou libérés par les bactéries lysés, et les lipides qui contribuent à la propriété hydrophobe de matrice (**Flemming et Wingender, 2010**).

Les ions métalliques et les minéraux peuvent être incorporés aussi dans la matrice (**Hall-Stoodley *et al.*, 2004**).

**Tableau 1:** Les divers composants du biofilm et leurs pourcentages (**Sagar *et al.*, 2019**).

| N°        | Composant             | Pourcentage |
|-----------|-----------------------|-------------|
| <b>01</b> | Cellules microbiennes | 2-5 %       |
| <b>02</b> | ADN et ARN            | <1-2%       |
| <b>03</b> | Polysaccharides       | 1-2%        |
| <b>04</b> | Protéines             | <1-2%       |
| <b>05</b> | L'eau                 | Plus de 97% |

#### **4 Les étapes de formation d'un biofilm**

L'observation de biofilm par l'utilisation du microscope et les différentes études génétiques appliquées sur le biofilm montrent que leur formation est établie en cinq étapes. La formation de biofilm commence d'abord par l'attachement à une surface (réversible et irréversible), multiplication et formation des micro-colonies puis la maturation, et en fin la phase de leur dispersion (**Figure 1**) (**Khelifi *et Koliai*, 2021 ; Maamria, 2023**).



## 4.1 L'attachement

L'attachement est divisé en deux phases : l'attachement initial réversible et l'attachement irréversible. Le premier commence par l'adhésion des micro-organismes à une surface solide et la formation d'une couche de conditionnement. Cette étape est critique dans la formation de biofilm. L'adhésion est généralement liée à la concentration des molécules organiques qui sont en contact avec la surface, et la mobilité des micro-organismes. Dans cette phase, les bactéries peuvent être facilement éliminées (**Alotaibi et Bukhari, 2021**).

Les micro-organismes s'attachent d'une manière irréversible à la surface, cette adhésion est rendue possible grâce à la sécrétion des polymères extracellulaires tels que les EPS, qui forment une forte interaction entre les micro-organismes et la surface, ou entre un micro-organisme et un autre par la formation des ponts de fixation. Dans cette étape les micro-organismes se collent les uns aux autres, et modifient leur expression génétique pour favoriser leur survie en biofilm (**Khelifi et Koliai, 2021**).

## 4.2 Formation des micro-colonies

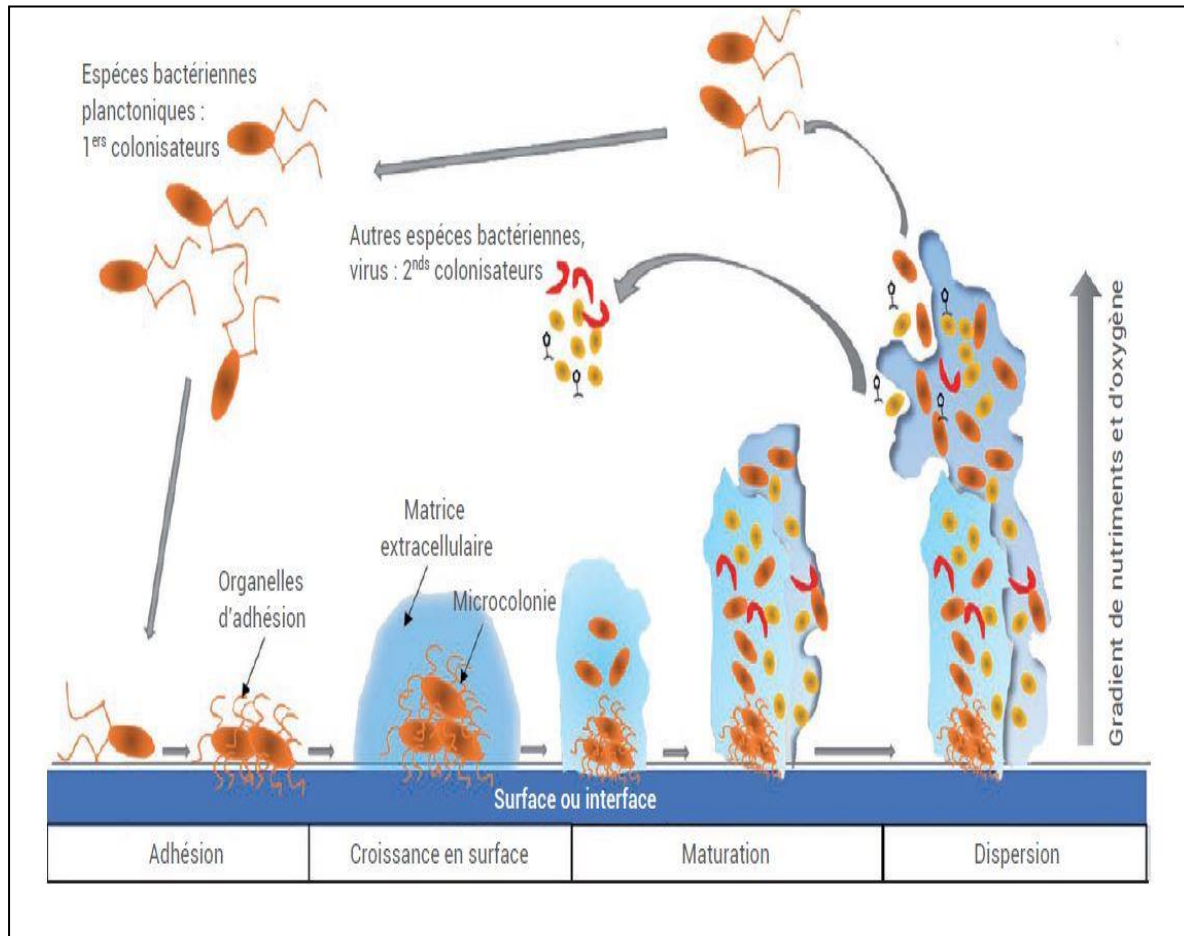
Lorsque les cellules sont attachées d'une manière irréversible aux surfaces, des micro-colonies sont formées par la croissance et la multiplication de ces cellules. Ces micro-colonies vont couvrir une partie ou toute la surface (**Parot, 2007**).

## 4.3 La maturation de biofilm

Dans cette étape, il y a un accroissement majeur de l'épaisseur du biofilm jusqu'à la formation de structures tridimensionnelles. Cette augmentation de nombre de cellules provoque la réduction de la distance entre cellules, et la production d'exopolymères participent à l'adhésion efficace de ces cellules entre elles. À la fin l'épaisseur de biofilm se stabilise et indique que le biofilm est proche d'un état de maturation (**Parot, 2007 ; Siari et Zouad, 2019 ; Bebour et al., 2020**).

## 4.4 Dispersion de biofilm

C'est la dernière phase de formation de biofilm ou les cellules se détachent et se dispersent pour coloniser des environnements plus favorables. Cette dispersion est due aux changements de divers facteurs tels que la limitation de la disponibilité de nutriments, l'apparition des forces de cisaillement qui sont due aux conditions hydrodynamique et autres (**Alotaibi et Bukhari, 2021**).



**Figure 1:** Les différentes étapes de formation d'un biofilm (Douarche *et al.*, 2018).

## 5 Les facteurs favorisant la formation d'un biofilm

Le développement d'un biofilm est un processus séquentiel complexe qui fait intervenir de nombreux mécanismes. Ce développement est influencé par trois facteurs : la surface, le milieu, et les microorganismes (Khelifi et Koliai, 2021).

### 5.1 Caractéristiques de la surface

La surface est un milieu de contact entre les bactéries et les autres composants de biofilm. Elle favorise ou empêche l'attachement des bactéries grâce à ces caractéristiques (Zheng *et al.*, 2021).

### 5.1.1 Rugosité de la surface

Les bactéries s'attachent préférentiellement aux surfaces rugueuses, lorsque les forces répulsives sont faibles, car ils sont moins exposés aux désinfectants. Il existe certaines souches sauvages de bactéries qui peuvent coloniser des surfaces lisses (**Souhir, 2020 ; Khelifi et Koliai, 2021**).

### 5.1.2 Propriétés physico-chimiques

Les microorganismes s'adhèrent plus aisément aux surfaces hydrophobes, et non polaires tels que le téflon ou d'autres matières plastiques plutôt qu'aux matériaux hydrophiles tels que le verre (**Bendinger et al., 1993**).

### 5.1.3 La présence d'un film protéique

La présence préalable d'un film protéique tel que: le sang, l'urine ou la salive sur une surface a une influence sur l'attachement des bactéries et favorise la formation du biofilm à cette surface (**Nobbs et al., 2009**).

### 5.1.4 La topographie de la surface

La topographie de la surface est un signal mécanique qui peut influencer les interactions non covalentes entre les bactéries et les surfaces, c'est à dire plus les dimensions des espaces sont grandes plus la fixation des microorganismes est grande. Par contre les surfaces qui possèdent des petites dimensions réduisent l'adhésion bactérienne (**Cazzaniga et al., 2015**).

## 5.2 Les conditions environnementales

La formation de biofilm est influencée par plusieurs conditions environnementales tels que: la température, le pH, la disponibilité des nutriments, l'oxygène, et les conditions hydrodynamiques. Ces éléments ont un effet sur la structure et l'activité de biofilm (**Alotaibi et Bukhari, 2021 ; Maamria, 2023**).

### 5.2.1 Le pH

Le pH est facteur déterminant et essentiel pour l'attachement primaire des microorganismes ainsi que pour la formation de biofilm puisque il a un impact sur l'activité enzymatique. La

maturation du biofilm peut être également altérée par les conditions alcalines, qui peuvent inhiber aussi l'attachement de quelques bactéries (**Alotaibi et Bukhari, 2021**).

### 5.2.2 La température

La température optimale provoque une formation accélérée d'un biofilm en rapport avec l'activité enzymatique. Par contre, quand la température s'éloigne de la température optimale, la croissance bactérienne diminue ainsi que la formation de biofilm (**Üregen, 2020 ; Alotaibi et Bukhari, 2021**).

### 5.2.3 Les conditions hydrodynamiques

La matrice couvrant le biofilm peut exister dans divers environnements et peut être influencée par les conditions hydrodynamiques en contact avec ces biofilms. La formation de biofilm, et plus précisément l'adhésion aux surfaces, peut également être affectée par les forces de cisaillement des fluides. Ces conditions hydrodynamiques définiront la vitesse de déplacement des nutriments vers la surface, et aussi la vitesse de détachement des cellules, et leur dispersion (**Stoodley *et al.*, 2000 ; Alotaibi et Bukhari, 2021**).

### 5.2.4 L'oxygène

Dans un biofilm, l'oxygène joue le rôle d'accepteur d'électrons dans la respiration aérobie pour donner par la suite une grande quantité d'énergie, mais les microorganismes sont capables d'utiliser d'autres molécules en tant qu'un accepteur lors de la fermentation telles que les molécules endogènes oxydées. L'énergie produite par une respiration aérobie a un impact sur la formation des biofilms. Généralement, l'absence d'oxygène peut être un signal d'attachement cellulaire grâce au manque d'énergie pour assurer leur adhésion (**Pagan et García-Gonzalo, 2015 ; Üregen, 2020**).

### 5.2.5 La disponibilité des nutriments

La formation d'un biofilm exige une bonne disponibilité en nutriments bien que les phases postérieures de leur développement peuvent être effectuées dans des conditions nutritives médiocres. Les nutriments permettent aux bactéries de former un biofilm dans les conditions défavorables ou de rester sous forme libres. La présence des nutriments affecte l'adhésion bactérienne aux surfaces, et leur détachement selon le niveau de leur présence (**Alotaibi et Bukhari, 2021**).

### 5.3 Les propriétés des microorganismes

L'hydrophobicité, la présence des flagelles ou des fimbriées, la mobilité, et la production des EPS sont des éléments qui peuvent avoir un impact sur l'attachement bactérien. Les bactéries possédant des propriétés hydrophobes ont une grande tendance à s'adhérer aux surfaces que celles ayant des propriétés hydrophiles. La présence des fimbriées ainsi que quelques protéines dans la surface cellulaire renforce l'adhésion aux surfaces hydrophobes tandis que la production des EPS est essentielle pour l'attachement à des surfaces hydrophiles (Alotaibi et Bukhari, 2021 ; Khelifi et Koliai, 2021).

## 6 La régulation de la formation de biofilm

La formation de biofilm repose sur une multitude des mécanismes de régulation parmi lesquels ; le quorum sensing (QS), le diguanylate cyclique (c-di-GMP), ainsi que les régulateurs de l'ARN (les petits ARNs non codant, et les ribonucléases) (Condinho *et al.*, 2023).

### 6.1 Régulation de la formation de biofilm par le quorum sensing

À l'intérieur de la communauté bactérienne, contenant des bactéries à gram positif et à gram négatif, une communication peut se produire grâce au quorum sensing (QS). Ce mécanisme est basé sur la production des petites molécules nommées auto-inducteurs. Le QS permet la régulation de quelques activités bactériennes et leurs phénomènes physiologiques tels que la sporulation, la symbiose, la synthèse des bactériocines, l'apoptose, la virulence et la formation de biofilm. Le QS est un mécanisme capital qui permet aux bactéries d'acquérir des propriétés que cellules individuelles (Li et Tian, 2012).

Lorsqu'on dit la relation entre le QS et la formation de biofilm, on parle des étapes au cours desquelles la densité bactérienne arrive au seuil permettant au QS de contribuer à la régulation de biofilm. Au moment où la densité bactérienne augmente après l'adhésion à la surface et lors de la formation des micro-colonies, le QS active la maturation de biofilm puis leur dispersion. Ce qui permet aux bactéries de coloniser des nouvelles niches contenant les éléments propices à leur croissance (Solano *et al.*, 2014).

### 6.2 Régulation de la formation de biofilm via les c-di-GMP

La molécule c-di-GMP est considérée comme un régulateur d'une variété de phénotypes bactériens notamment la formation de biofilm. Dans un niveau interne élevé, le c-di-GMP stimule

la biosynthèse d'adhésines et les autres composants qui constituent le biofilm, alors que dans des niveaux faibles le c- di-GMP permet une régulation négative de la production d'adhésine et les autres composants de la matrice, ce que conduit à la dispersion des bactéries à partir de biofilms et reprendre le mode de croissance planctonique (Fazli *et al.*, 2014 ; Martínez et Vadyvaloo, 2014).

### 6.3 Régulation de la formation de biofilm par les ARNs

Les bactéries sont continuellement confrontées à diverses conditions environnementales et à des situations stressant dans leurs habitats naturels aussi que dans un contexte d'infection. Ces bactéries vont utiliser plusieurs régulateurs d'expression génétique afin de répondre au stress parmi eux se trouve les ARNs qui jouent un rôle essentiel dans la formation du biofilm en modifiant l'activité génique pour promouvoir le passage de mode de vie planctonique et un mode de vie sous forme d'un biofilm, et inversement (Condinho *et al.*, 2023).

Les ARNs sont des petits molécules non traduites en protéines qui agissent en s'associent à des bases spécifiques sur les ARNm de leur gènes cibles, ce qui provoque des changements dans la traduction ou la stabilité de l'ARNm, voir les deux. Ces molécules activant au réprimant l'expression des gènes selon la partie de l'ARNs avec laquelle elles se lient, ces derniers exigent habituellement la protéine *Hfq* (*host factor protein*) pour leur fonction, dont l'influence sur la formation d'un biofilm varie en fonction des bactéries et leurs conditions de croissance (Martínez et Vadyvaloo, 2014).

Certains ARNnc (ARN non codant) ont été identifiés comme des régulateurs de l'adhésion cellulaire, contrôlent l'interaction entre les cellules bactériennes et les surfaces afin de former un biofilm (Pichon et Felden, 2005).

### 6.4 Régulation de la formation de biofilm par l'ARNase

Etant donné que cette enzyme dégrade l'ARN, elle peut affecter divers processus cellulaires notamment la formation de biofilm. Par conséquent, l'absence de l'ARNase entraîne un manque d'attachement des cellules à la surface et donc l'échec de la formation de biofilm. Il a été trouvé que le gène qui code pour l'ARNase stimule la production des EPS. Ces derniers sont responsables de stockage d'énergie, de l'adhésion des micro-organismes aux surfaces ainsi que la

structure tridimensionnelle du biofilm (Martinez et Vadivaloo, 2014 ; Condinho *et al.*, 2023 ;  
**Lu** *et al.*, 2022).

## *Chapitre II*



---

## Chapitre II : Biofilm médicale

### 1 Les infections liées aux biofilms

Dans le domaine médical, les infections associées à la formation de biofilm posent un défi significatif en matière de traitement et de gestion des soins de santé, ces biofilms sont responsables d'une variété d'infection chroniques et récurrentes. Environ 65 % de toutes les infections bactériennes sont des infections liées à la présence des biofilms bactériennes, incluent les infections associées ou non aux dispositifs médicaux (Donlan, 2002 ; Jamal *et al.*, 2018).

#### 1.1 Biofilm et infections chroniques dans les tissus

La formation de biofilm est souvent liée à la présence des corps étrangers, mais elle peut également se développer sur les tissus humains ce qui peut entraîner des infections localisées ou servir de réservoir d'agents pathogènes avant une infection clinique par des bactéries planctoniques. Les infections tissulaires associées aux biofilms sont chroniques et caractérisées par une tolérance considérablement accrue aux antibiotiques, une grande capacité à échapper aux défenses immunitaires, et une réponse inflammatoire qui favorise les lésions tissulaires (Di Domenico *et al.*, 2022).

#### 1.2 Les principales infections causées par les biofilms sur les dispositifs médicaux

##### 1.2.1 Les infections liées aux sondes urinaires

L'utilisation des sondes urinaires est essentielle dans la chirurgie des voies urinaires pour soulager les infections des voies urinaires et la rétention urinaire les mesures du débit urinaire. Ces sondes provoquent des infections en raison de la présence des microorganismes à leurs surfaces et leur entrée dans le corps par la voie urinaire. Parmi les bactéries responsables de ces infections : les coques a Gram positif, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Providencia stuartii*. Ces bactéries sont devenu plus résistantes aux antibiotiques et de provoquent des infections persistantes (Warren *et al.*, 1982 ; Trautner et Darouiche, 2004 ; Elpern *et al.*, 2009).

### 1.2.2 Les infections liées aux cathéters veineux

Les patients atteints des maladies chroniques et critiques peuvent bénéficier d'une amélioration de la qualité de vie grâce à l'utilisation des divers types de cathéter veineux centraux (CVC). Malheureusement, les CVC sont souvent liés à des biofilms et conduits à des infections sanguines associées aux cathéters. Les staphylocoques sont les bactéries les plus courantes qui provoquent les infections associées au biofilm sur CVC. Ce dernier est recouvert de protéines matricielles dans sa surface lorsqu'il est inséré dans le patient, tel que la fibrine, le collagène, l'élastine et la fibrogène, qui agisse en tant que des barrières contre les bactéries potentielles. Mais *Staphylococcus aureus* possède des protéines à sa surface ce qui lui permet de se lier aux cathéters (Esposito *et al.*, 2013 ; Yousif *et al.*, 2015).

Les cathéters vasculaires périphériques (CVP) sont les dispositifs médicaux les plus utilisés dans les hôpitaux, mais présentent un faible risque d'infection liée au cathéter qui peut être détecté par la présence de certains symptômes tels que : les frissons, les hypotensions et les fièvres (Mermel *et al.*, 2009).

La cause de cette infection est due à plusieurs possibilités notamment :

- La migration des microorganismes vers le bas du cathéter ce qui permet leur pénétration vers la plaie créé pour l'insertion du cathéter. Ces micro-organismes forment des biofilms à la surface de la peau du patient.
- Les microorganismes provenant des désinfectants contaminés ou les mains des soignants.
- La contamination des cathéters qui permet le passage des microorganismes du milieu extérieur non stérile vers le sang (Zhang *et al.*, 2016).

### 1.2.3 Les infections liées aux sondes endotrachéales

La formation d'un biofilm sur les sondes endotrachéales (SET) survient souvent chez les patients qui ont subi une ventilation mécanique. Après la formation de biofilm qui réserve des micro-organismes contaminants sur une surface (SET), il devient compliqué de l'éliminer (Thorarinsdottir *et al.*, 2020).

Les biofilms bactériens peuvent se former dans les tubes endotrachéales chez les patients atteints de pneumonie sous ventilation assistée (PVA). Le remplacement des sondes endotrachéales après une pneumonie à *Pseudomonas aeruginosa* n'est pas conseillé en raison du

fait que la reintubation présente un risque de contamination avec une pneumonie nosocomiale (**Bauer et al., 2002**).

La sonde endotrachéale peut affecter directement les voies respiratoires, provoque une réduction des défenses de l'hôte. Ainsi, les lésions de la muqueuse peuvent restreindre la fonction mucociliaire. Indirectement, les cellules trachéobronchiques acquièrent la capacité de s'attacher aux bactéries à Gram négatif grâce à l'intubation, ce qui contribue à la colonisation des voies respiratoires et stimuler la sécrétion de mucus, un site adhésion bactérienne (**Levine et Niederman, 1991**).

#### 1.2.4 Les infections liées aux dispositifs médicaux cardiaques

Parmi les dispositifs médicaux cardiaques qui peuvent provoquer ces infections : les simulateurs cardiaques, les défibrillateurs automatiques implantables, les dispositifs de resynchronisation cardiaque. Le contact direct du microorganisme avec la surface du dispositif est essentiel pour la fixation et la formation de biofilm. Un certain nombre de microorganismes sont présents à la surface de la peau et pénètrent dans la peau lorsque le cathéter est inséré. Les principales bactéries qui causent à ces infections sont *Staphylococcus epidermidis* et *Staphylococcus aureus* (**Khardori et yassien, 1995 ; Riyder, 2005 ; Santos et al., 2011**).

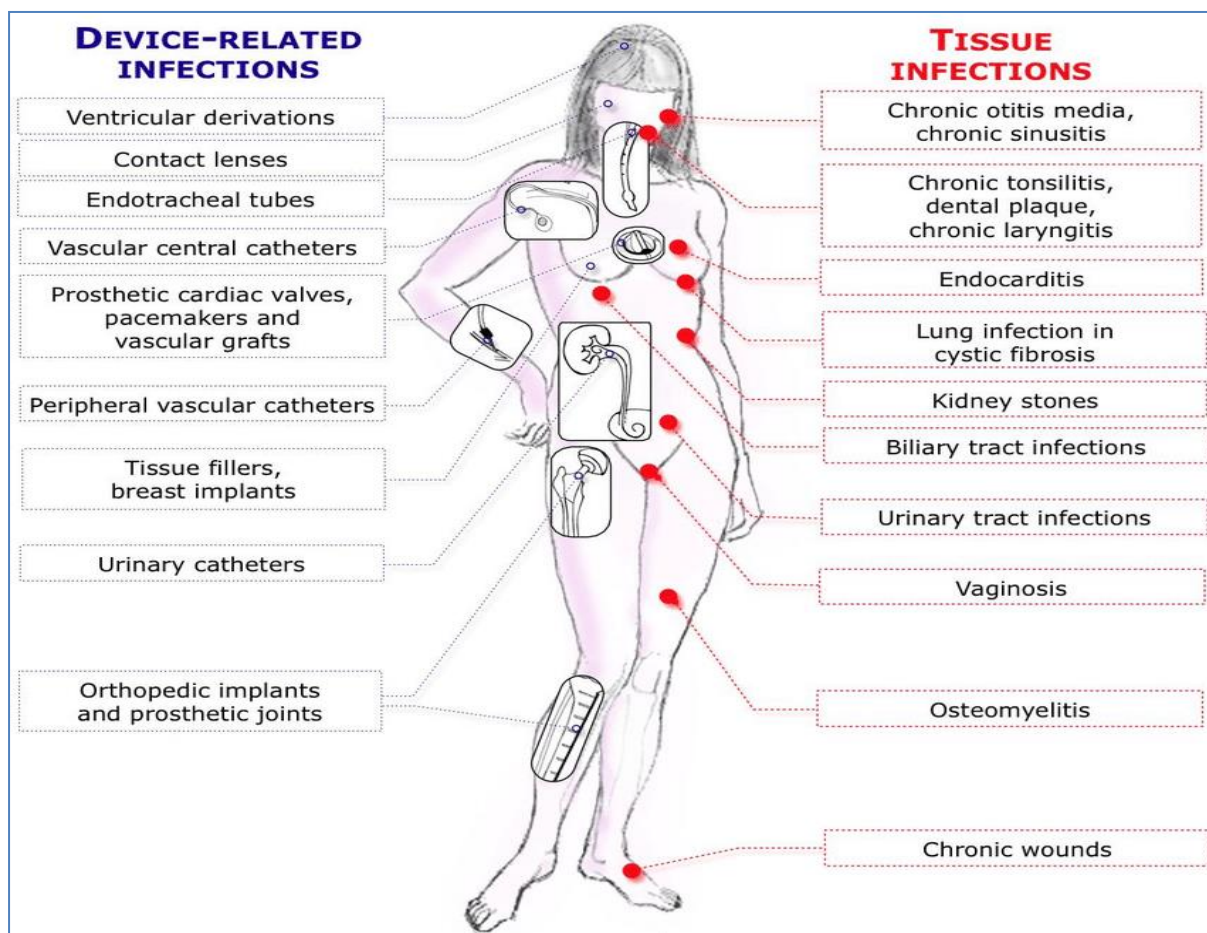
#### 1.2.5 Les infections liées aux lentilles de contact

De nombreuses personnes à travers le monde profitent d'une correction de la vue exceptionnelle grâce aux lentilles de contacts. Néanmoins, il est possible qu'ils soient colonisés par des micro-organismes ce qui pourrait provoquer des infections et des inflammations à la surface de l'œil pendant la porte, en l'absence de traitement rapide et adéquat ces infections peuvent provoquer une altération de la vision, voire une perte de l'œil (**Willcox et al., 2023**).

Les microorganismes peuvent être présents sur les lentilles et dans les étuis à lentilles, souvent en association avec des biofilms notamment formés par *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus aureus*, *Acanthamoeba spp*, et *Fusarium spp*, qui sont utilisés pour créer des infections oculaires. Ces infections débutent lorsque les interactions entre les lentilles et la surface oculaire altèrent ou compromettant la surface épithéliale, favorisant l'adhérence et l'envahissement des microorganismes contaminants (**Wiley et al., 2012**).

Le danger de développement de kératite microbienne, chez les porteurs de lentilles de contact, a été lié à l'aptitude de lentilles à entraîner un changement de l'épithélium cornéen, à transmettre des organismes vers la surface oculaire qui autrement n'aurait pas été trouvé dans cette niche et restreindre les mécanismes de clairance naturelles lors du traitement. C'est l'interaction entre l'épithélium cornéen et le cristallin qui provoque une hypoxie et une hypercapnie qui altèrent la capacité de l'épithélium à réagir aux dommages (**Bispo et al., 2015**).

La figure 2 présente les principales infections liées aux biofilms (sur tissus et sur dispositifs médicaux).



**Figure 2:** Les infections liées aux biofilms les plus étudiées chez l'homme (**Lebeaux et Ghigo, 2012**).

## 2 Biofilm et résistance aux antibiotiques

Les biofilms sont présents dans différents environnements et constituent une forme de vie caractérisée par de nombreuses caractéristiques parmi lesquelles la résistance aux antibiotiques

(ATBs). (Li *et al.*, 2023). Après l'application de ces derniers et après avoir remplis leurs fonctions mortelles, un petit groupe de bactéries peut développer ultérieurement une résistance aux ATBs plus élevée (Pace *et al.*, 2005).

La résistance des biofilms aux ATBs peut se produire à travers plusieurs mécanismes parmi les quels :

## 2.1 Résistance médiée par les enzymes

Une résistance aux ATBs via les enzymes est induite par la transformation des agents bactéricides en une forme non toxique en réduisant les ions. L'antibiotique (ATB) ne peut pas pénétrer profondément dans les couches de biofilm grâce à sa désactivation enzymatique dans les couches extérieures, ce qui permet aux bactéries sensibles de survivre. L'expression de ces enzymes se fait à travers par les bactéries résistantes qui se positionnent dans les endroits où se trouve une grande concentration d'ATBs, souvent les couches externes (Rodis *et al.*, 2020).

## 2.2 Les Exo Polysaccharides

Les EPS bloquent principalement la pénétration des agents antimicrobiens hydrophiles à travers la membrane externe. L'EPS est non seulement indispensable à la formation des biofilms, mais il agit aussi comme une barrière physique qui protège les bactéries contre les agressions de l'environnement comme les ATBs. Cette barrière ralentit la propagation et l'écoulement des petites molécules comme le peroxyde d'hydrogène dans les cellules de biofilms par exemple les médicaments chargés positivement peuvent être bloqués efficacement par les polysaccharides chargés négativement. La diminution de taux de pénétrations des ATBs donne à la cellule suffisamment de temps pour utiliser un autre mécanisme de résistance (Singh *et al.*, 2017 ; Luo *et al.*, 2021).

## 2.3 La persistance des cellules

Les bactéries formatrices de biofilms ont la capacité de survivre à la destruction par les ATBs, tout en étant résistantes aux désinfectants chimiques. Cette résistance élevée peut être attribuée à une population des persistantes dans le biofilm qui peuvent être un groupe assez restreint de la population et ont été considérablement protégées, peut être de la même manière

qu'une spore (leur métabolisme est ralenti ou cessé). La distinction entre les communautés planctoniques et les biofilms réside dans la fréquence élevée des persistantes dans la population des biofilms. Il est possible d'expliquer aussi la capacité des bactéries à se développer avec une sensibilité réduite même dans les biofilms très fins par ces persistantes (**Stewart, 2002**).

## 2.4 Pompes à efflux

Les pompes à efflux sont utilisées pour transporter les substrats toxiques (y compris toutes les catégories d'ATBs cliniques) de l'intérieur de cellules vers l'extérieur. Ces pompes peuvent transporter une collection de composés ayant une structure différente, ou être spécifique à un seul substrat. Ils sont liés à la multirésistance aux ATBs que se soit chez les bactéries à Gram positif ou négatif (**Webber et piddock, 2003**).

Il existe quatre grandes familles de pompes à efflux qui sont : la famille de *Resistance-Nodulation-Division (RND)*, *Small multidrug resistance (SMR)*, *Major Facilitator Superfamily (MFS)*, et *Mutidrug and Toxic Compound Extrusion (MATE)*. Ces familles jouent un rôle crucial dans la résistance des biofilms aux antibiotiques (**Li et al., 2023**).

## 2.5 Résistance par le transfert horizontal

Le transfert horizontal du matériel génétique peut être réalisé par trois phénomènes :

- La traduction : c'est un transfert génétique par les bactériophages.
- La transformation, c'est une incorporation par une bactérie des fragments d'ADN libérés par une autre bactérie.
- La conjugaison c'est le transfert du gène par un plasmide conjugatif (**Bouyahya et al., 2018**).

Le transfert horizontal permet aux individus microbiennes d'acquérir certains nouveaux caractéristiques notamment la résistance aux ATBs par la diversification des génomes bactériens et fournit donc les gènes essentiels à la survie (**Lerminiaux et Cameron, 2019**).

### 3 Biofilm et réponse immunitaire de l'hôte

Les biofilms peuvent échapper le système immunitaire par plusieurs mécanismes notamment :

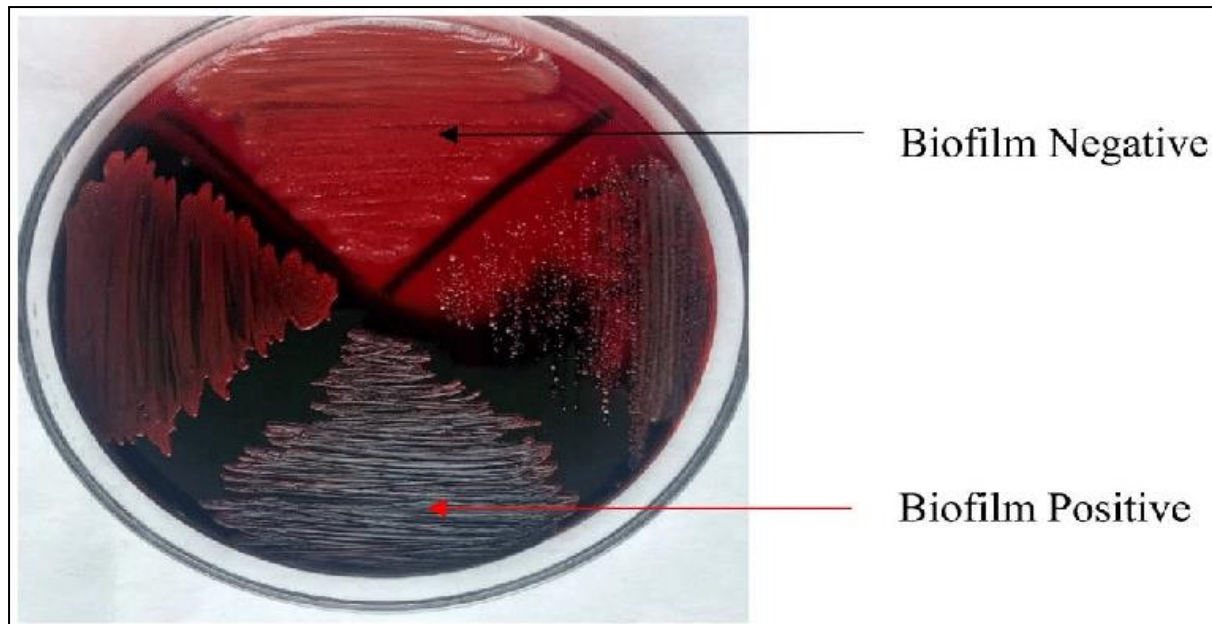
- En agissent comme une barrière physique qui aide les bactéries à échapper à la phagocytose et la détection.
- L'activation du régulateur de la réponse ou les suppresseurs qui influencent l'activité des cellules immunitaires (**Gonzalez *et al.*, 2018**).

Lorsque les cellules bactériennes résident dans un biofilm, elles sont incorporées dans les EPS, ce qui permet au *Pathogen Associated Molecular Patter (PAMP)* d'être moins exposés au système immunitaire. *PAMP* sont des motifs moléculaires caractéristiques des microorganismes, reconnus par les *Patter Recognition Receptors (PRR)* que possèdent les cellules de l'immunité innée. Parmi les *PAMP*, il existe des composants des parois bactériennes (lipopolysaccharides et peptidoglycane) et des flagelles (flagelline) (**Moser *et al.*, 2021**).

### 4 Méthodes de détection des biofilms

#### 4.1 Méthode de Rouge Congo Agar (RCA)

La méthode de rouge Congo Agar (RCA) a été décrite par **Freeman *et al.*, (1989)** comme une méthode facile et simple pour la détection qualitative de la présence de biofilm. Le milieu RCA est composé essentiellement de bouillon cœur cerveau, le colorant rouge Congo et le saccharose. Les colonies noires sont considérées comme des formatrices fortes de biofilm en raison de leur consistance cristallin sèche (**Figure 3**), alors que, les colonies faiblement ou non formatrices de biofilm, restent rose (**Hassan *et al.*, 2011 ; Soumia *et al.*, 2021**).



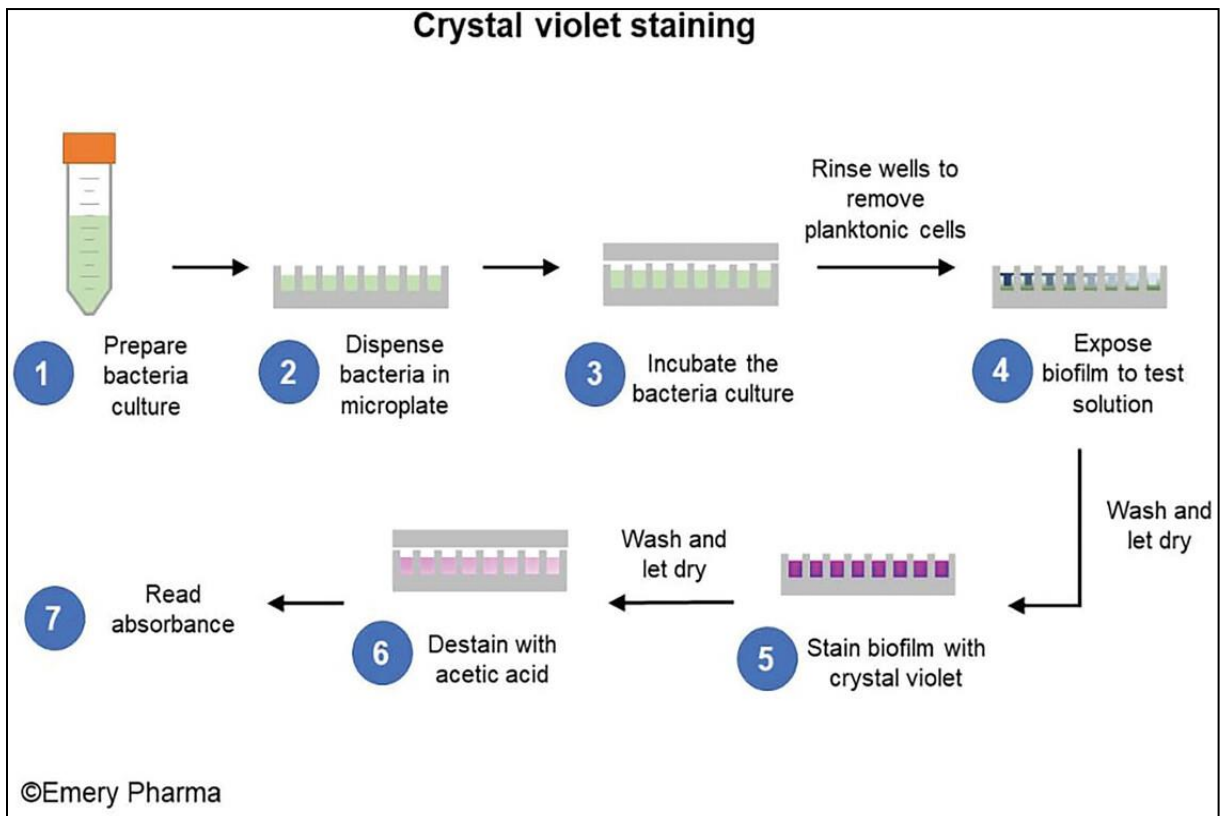
**Figure 3:** Détection de la formation de biofilm par la méthode de rouge Congo agar (RCA)

(Abdulrahim *et al.*, 2019).

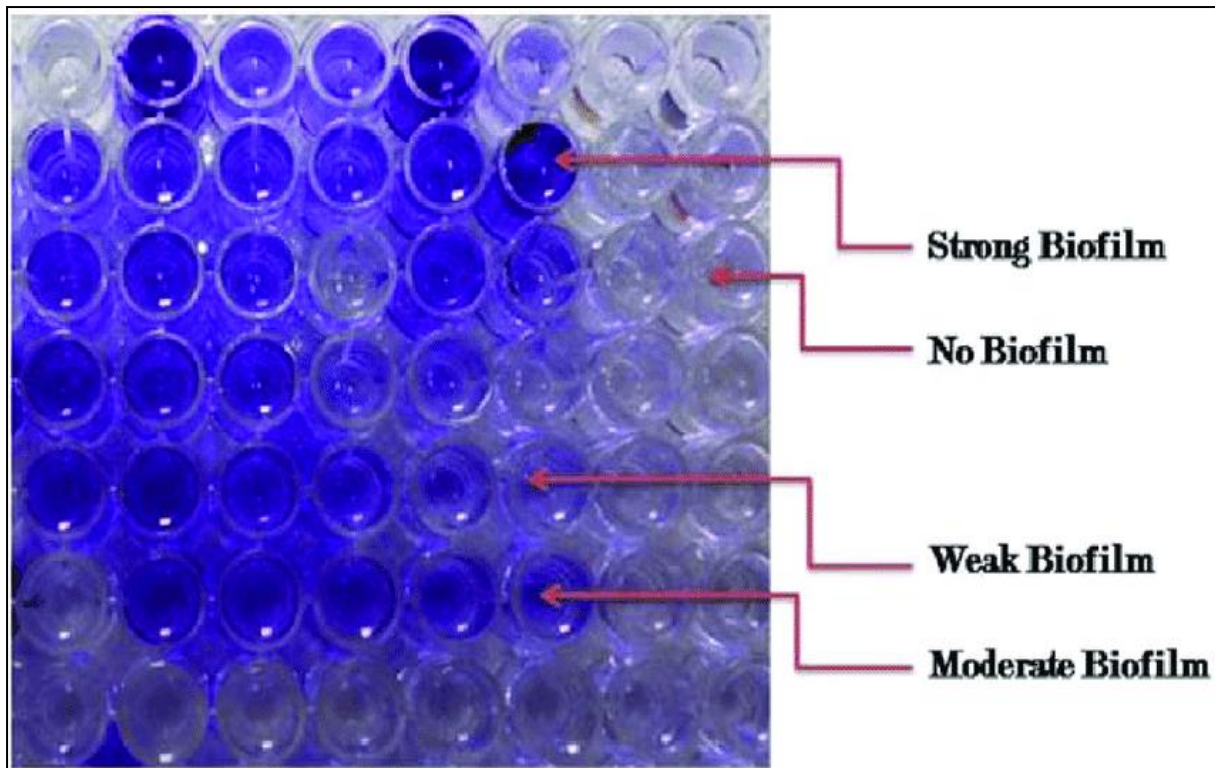
## 4.2 Méthode de culture sur microplaque

La méthode de *TCP (Tissus Culture Plaque)* consiste à ensemencer les puits individuels d'une microplaque de polystyrène à 96 puits avec un inoculum, préalablement préparé dans le bouillon cœur cerveau, puis incubé à 37°C pendant 24 heures (**Figure 4**). Après l'incubation, les bactéries planctoniques sont éliminées et les biofilms formés par les bactéries adhérentes sur les parois de la microplaque sont révélés après coloration avec une solution aqueuse de cristal violet (CV). A l'issue de cette méthode, les bactéries testées par cette méthode peuvent être classées en fonction de l'intensité de coloration au CV en (**Figure 5**) ; non formatrices de biofilms, faiblement formatrice, bactéries à formation modérée de biofilm et fortement formatrice de biofilm (Panda *et al.*, 2016; Soumia *et al.*, 2021).





**Figure 4:** Les étapes de la méthode TCP (Kher et Santoro, 2023).

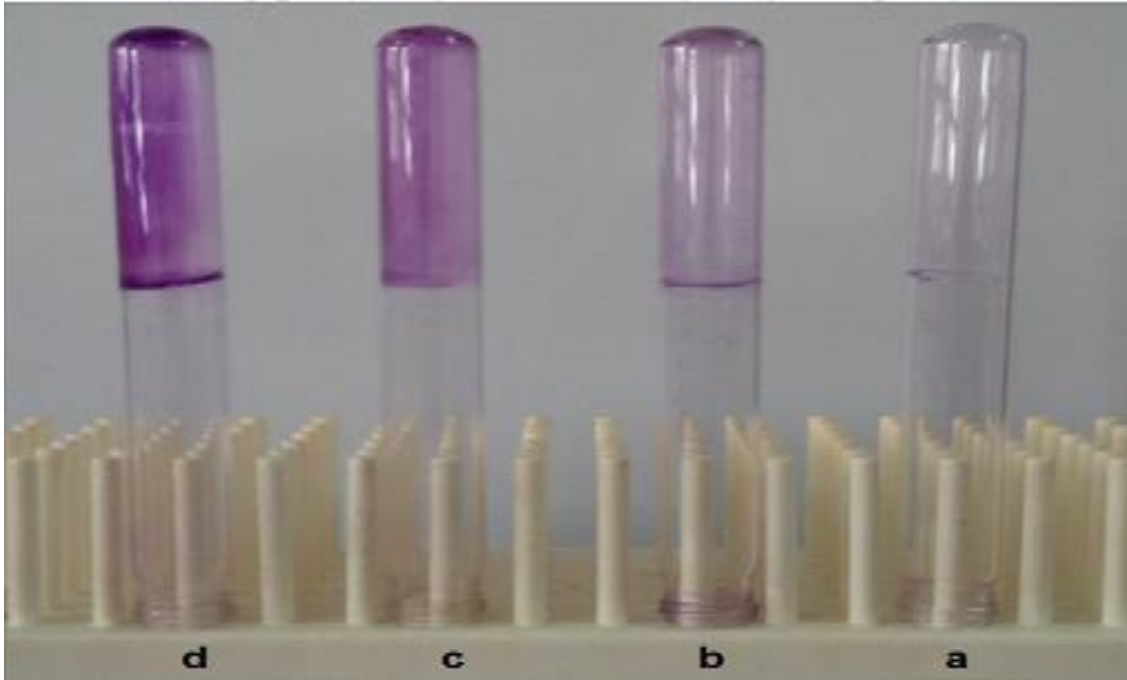


**Figure 5:** Les différentes catégories de biofilms révélées sur microplaque à 96 puits par la méthode TCP après coloration au CV (Vijayababu *et al.*, 2018).

### 4.3 La méthode en tube

C'est une méthode qui permet une détection qualitative de biofilm ou les tubesensemencés sont colorés avec une solution de CV après incubation. Une formation de biofilm est considéré comme positif si le biofilm est visible à l'œil nu et recouvre la paroi et le fond de tube. Les biofilms bactériens formés peuvent être classés comme suit (**Figure 6**) :

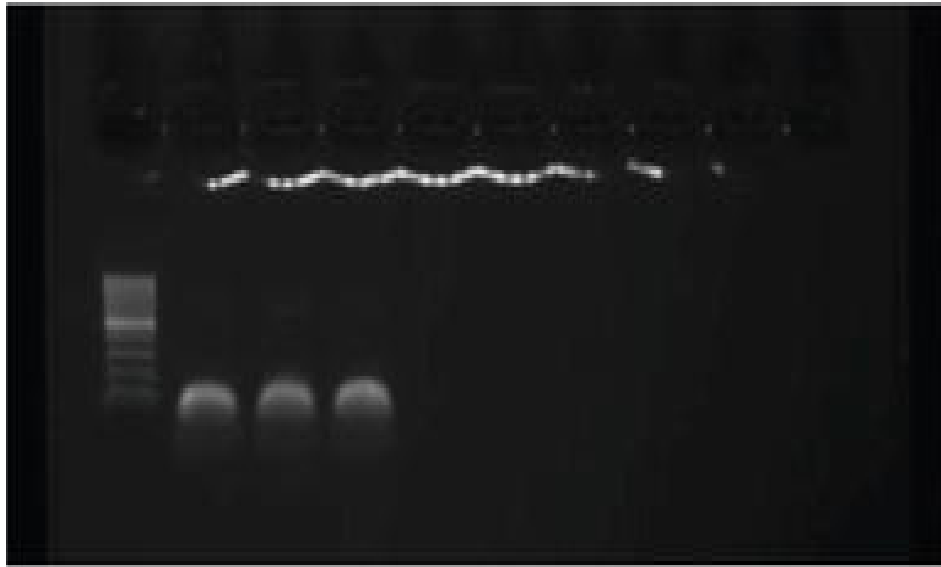
- Une faible ou aucune formation de biofilm.
- Une formation modérée de biofilm.
- Une forte formation de biofilm (Hassan *et al.*, 2011).



**Figure 6:** Un exemple de résultat après l'application de la méthode en tube pour la détection de biofilm (Mohamed *et al.*, 2016). **A - non formatrices de biofilms, b- faiblement formatrice, c - bactéries à formation modérée de biofilm et d - fortement formatrice de biofilm**

#### 4.4 La méthode de la PCR

La détection de biofilm par la technique de PCR se fait par l'amplification des gènes responsables de la formation de biofilm à l'aide d'une amorce spécifique. Le processus commence par un groupe d'alignement afin de trouver les séquences nucléotidiques (les oligonucléotides) de l'espèce. La quantité d'ADN extraite est déterminée à l'aide d'une spectrophotométrie sur microplaque. Après, la technique de PCR est utilisée pour déterminer si le gène associé au biofilm est présent ou pas chez le micro-organisme, enfin le produit du PCR est visualisé sur un gel d'agarose pour confirmer la présence de gène amplifié (**Figure 7**). (Kirmusaoglu, 2019).



**Figure 7:** Le résultat de la PCR pour la détection de biofilm (Kirmusaoglu, 2019).

## *Chapitre III*

## Chapitre III : les agents anti-biofilm naturels

### 1 Définition

Les agents anti-biofilms naturels sont des molécules produites par diverses cellules vivantes comprenant l'ensemble de métabolites secondaires. La biosynthèse de ces molécules naturelles dépend de type d'organisme impliqué et de son environnement. Ces composants se caractérisent par diverses propriétés chimiques qui leur confèrent une large gamme d'activités biologiques en raison de leur rôle important dans la découverte des médicaments contre les maladies infectieuses (Melander *et al.*, 2020)

### 2 Les divers agents anti-biofilms naturels selon leurs origines

#### 2.1 Les extraits d'origine végétale

Les extraits végétaux, en tant que des agents naturels anti-biofilms, désignent des composés extraits des plantes et qui présentent des propriétés antimicrobiennes et anti-biofilms. Ces extraits ont montré des effets inhibiteurs sur la formation des biofilms en ciblant divers mécanismes tels que : l'adhésion cellulaire, le QS et la virulence associée au développement de biofilm (Lu *et al.*, 2019).

##### 2.1.1 Les extraits de Canneberge

Plusieurs études ont montré qu'une partie de Canneberges (*Vaccinium macrocarpum*), non dialysable associée à une concentration élevée de polyphénols empêchent la formation de biofilm et bloquent aussi la fixation et la colonisation des agents pathogènes humains (Lu *et al.*, 2019).

Les canneberges contiennent un pourcentage élevé d'eau estimé à environ 88%, de vitamine C, divers acides organiques, des flavonoïdes, de catéchines, de triterpénoïde et proanthocyanidines (PAC). Ces composants confèrent une protection contre plusieurs maladies humaines tel que le diabète, le cancer, et aussi la prévention contre les infections des voies urinaires liées aux biofilms (Chelius, 2013 ; Ulrey *et al.*, 2014 ; Singhal *et al.*, 2020).

Les PAC des canneberges présentent des propriétés anti-biofilms contre plusieurs bactéries, c'est le principal composé actif qui représente environ 65 % des matières non dialysables (MND) de la canneberge. Les PAC de type 1 jouent le rôle des chélateurs de fer en diminuant l'apport en

fer, ce qui aboutit à un affaiblissement de la formation de biofilm et de l'adhésion de plusieurs agents pathogènes tels qu'*Escherichia coli* et ils peuvent aussi altérer la motilité via les flagelles chez plusieurs bactéries formatrices de biofilm telles que *Pseudomonas aeruginosa* (Ulrey *et al.*, 2014).

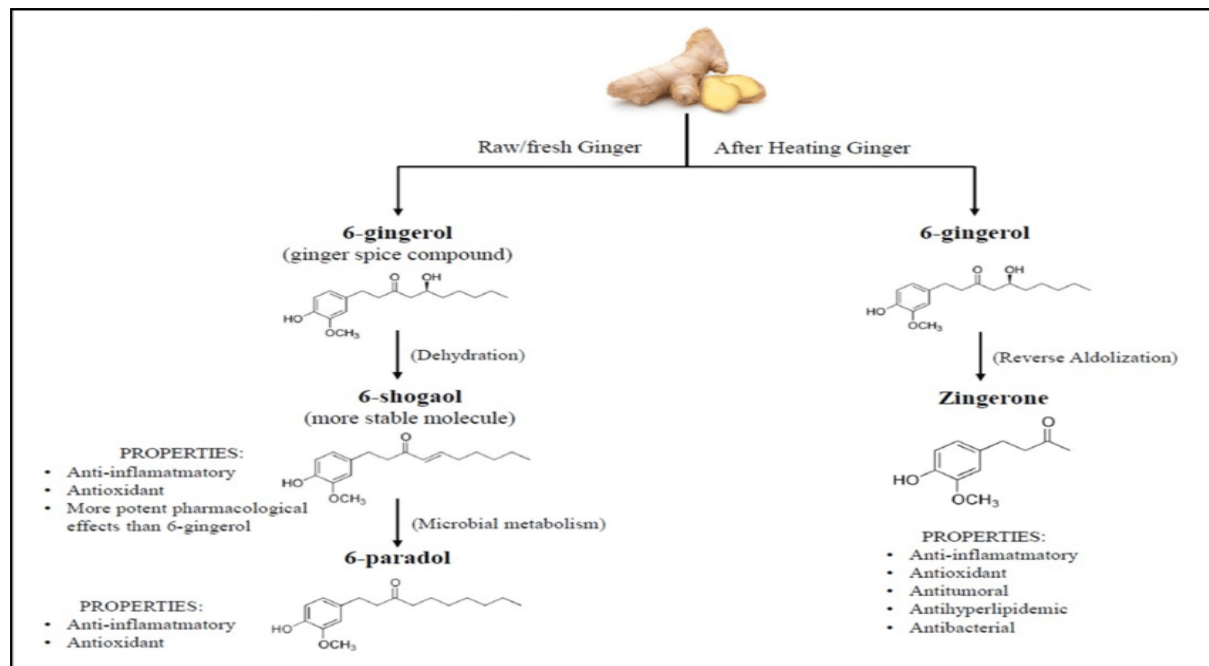
Les PAC limitent et inhibent la production de plusieurs acides organiques utilisés par certaines bactéries cariogènes formatrices de biofilm comme *Streptococcus mutans* (Sanchez *et al.*, 2020).

De plus, il y aura moins de chances de développer une résistance microbienne contre les PAC, en raison de leur diversité chimique et leurs multiples modes d'actions. Pour cela, l'extrait de canneberge est considéré comme un produit idéal pour réduire la virulence des biofilms (Philip *et al.*, 2019).

### 2.1.2 Le gingembre

Les extraits brutes de gingembre (*Zingiber officinale*) et aussi leurs composés constitutifs sont très efficaces contre plusieurs maladies comme l'arthrose, le cancer, et d'autres maladies infectieuses (Soowannayan *et al.*, 2019).

**Les extraits méthanoliques et éthanoliques** de gingembre, comme le gingérol, sont très efficaces pour réduire la formation de biofilms chez nombreuses bactéries telles que *Helicobacter pylori* et *Vibrio parahaemolyticus* (Soowannayan *et al.*, 2019 ; Elbestawy *et al.*, 2023). **La figure 8** représente les principaux composés bioactifs du gingembre.



**Figure 8:** Structures chimiques et propriétés des composés bioactifs du gingembre (Arcusa *et al.*, 2022).

Les extraits méthanoliques de gingembre ont montré un effet anti-QS chez *P. aeruginosa*, ce qui conduit à l'inhibition de plusieurs facteurs de virulence qui sont régulés par le QS ainsi que la formation de biofilms (Sagar *et al.*, 2023).

Les extraits de gingembre peuvent réguler inversement la formation de biofilm par la réduction de la concentration cellulaire de c-di-GMP, un régulateur essentiel de biofilms, ce qui influence les phénotypes caractéristiques, la réduction de la production des EPS ce qui facilite la séparation de biofilm à partir des surfaces, et la régulation inverse de la motilité d'essaimage via l'inversement des flagelles. L'efficacité de ces extraits a été prouvée après l'avoir testé contre nombreuses bactéries parmi lesquels *P. aeruginosa* P14 et *H. pylori* (Kim et Park, 2013; Elbestawy *et al.*, 2023).

### 2.1.3 L'extrait d'origan

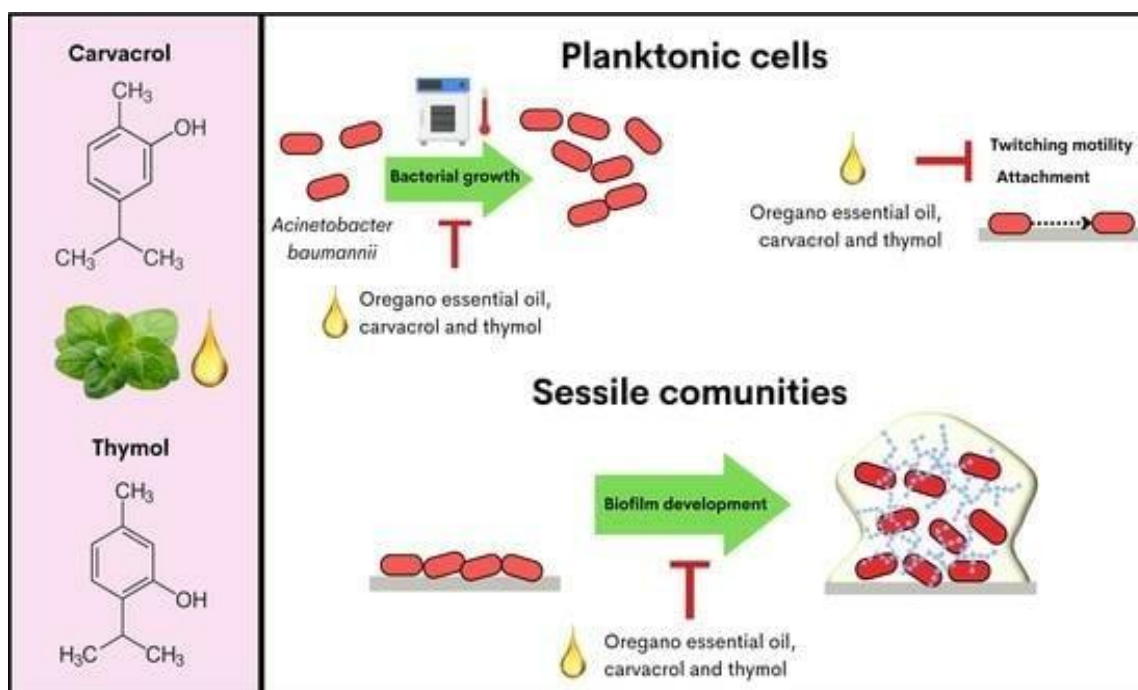
L'origan (*Origanum vulgare*) c'est une plante qui est très utilisée dans la médecine traditionnelle pour traiter les plaies cutanées, les muscles endoloris, la diarrhée, l'asthme et l'indigestion (Singletary, 2010).



Le **carvacrol**, et le **thymol**, sont les deux principaux composants phénoliques de l'huile d'origan qui peuvent inhiber la croissance en biofilm. En effet, l'huile d'origan peut perturber les protéines intégrées dans la membrane des cellules planctoniques, l'activité de la pompe d'efflux, et la synthèse d'ARN. Cette huile peut provoquer également un déséquilibre de la pression osmotique intracellulaire. Il est capable de tuer efficacement les cellules planctoniques (Nostro *et al.*, 2007 ; Lu *et al.*, 2018).

Le **thymol** et le **carvacrol** sont responsables de l'activité anti-QS grâce à leurs inhibition de la production des AHLs ou en désactivant et bloquant le système de communication cellule-cellule. Le **carvacrol** seul est capable aussi d'influencer les facteurs de virulence comme la motilité, ainsi que la capacité de l'adhésion et la production des EPS, qui ensemble peuvent réduire la formation du biofilm chez *Pectobacterium carotovorum* (Gutierrez-Pacheco *et al.*, 2018 ; Caceres *et al.*, 2020).

La **figure 9** Représente le mode d'action des deux principaux composants d'origan, le thymol et carvacrol, sur les biofilms.



**Figure 9:** Effet de l'extrait d'origan sur le biofilm (Tapia-Rodriguez *et al.*, 2023).

#### 2.1.4 L'extrait d'ail

L'extrait d'ail est utilisé dans le domaine médical pour le traitement des maladies cardiovasculaires, les abaissements de taux de sucre et de cholestérol dans le sang, l'amélioration de système immunitaire et peut être également utilisé pour la lutte contre la résistance des bactéries. L'extrait d'ail peut provoquer une diminution de la masse de biofilm et aussi la réduction de la concentration des EPS, donc il possède une propriété anti-biofilm (**Girish *et al.*, 2019 ; Mondal *et al.*, 2022**).

**L'allicine**, l'un des composants les plus importants de l'extrait d'ail, est responsable de l'inhibition de biofilm. Sa fonction est la réduction de la teneur en protéines, des glucides et d'ADN extracellulaires et les EPS. Ces derniers empêchent la pénétration des ATB et rendent la cellule multirésistante aux médicaments. De ce fait, après le traitement de biofilm par l'allicine, les cellules associées au biofilm deviennent sensibles aux ATB et les divers facteurs de virulence, tels que les lipides impliqués dans le QS, sont inhibés (**Zhang *et Cheng*, 2022**).

**L'ajoène**, un autre composant de l'extrait d'ail qui a la capacité d'éliminer les biofilms. Son mode d'action est la repression des gènes responsables des rhamnolipides. Il renforce l'immunité de l'hôte en empêchant la lyse des leucocytes polymorphonucléaires et régule négativement l'expression de l'ARN impliqué dans la production de certains facteurs de virulence comme le chitinase (**Zhu *et Zeng*, 2020**).

#### 2.1.5 Les flavonoïdes

Les flavonoïdes ciblent les protéines de la pompe d'efflux, ce qui rend les bactéries plus sensibles aux ATBs. Ils permettent l'inhibition de l'expression génétique de l'enzyme transpeptidase responsable de la stabilisation des d'adhésines responsable de l'adhésion des bactéries sur diverses surfaces biotiques et abiotiques ainsi que l'inhibition de gène Lux S impliqué dans le QS (**Lu *et al.*, 2019 ; Rudin *et al.*, 2023**).

#### 2.1.6 La cannelle

La fonction de la cannelle, qui permet éliminer les biofilms, réside dans ses huiles essentielles et dans l'eugénol (**Millezi *et al.*, 2019**).

**L'huile essentielle** de cannelle permet l'inhibition d'attachement cellulaire sur les surfaces biotiques et abiotiques. Il a donc une activité anti-adhérence contre les bactéries formant le

biofilm. En outre, il diminue l'activité métabolique des bactéries formants les biofilms et la sécrétion des EPS (Lu *et al.*, 2021 ; Pourkhosravani *et al.*, 2021).

Le rôle de l'**eugénol** est d'influencer la production des protéines responsables de QS et la production des facteurs de virulence comme : le pyocyanine et les rhamnolipides. Il joue également un rôle dans l'élimination des substances polymères extracellulaires (Lahiri *et al.*, 2021).

## 2.2 Les composants marins

Les composés marins désignent tous les produits naturels dérivés d'organismes marins et qui présentent des propriétés anti-biofilms. Ces composés sont intéressants en vue de leurs diversité de structures chimiques et activités biologiques ce qui les rend des ressources précieuses pour le développement des agents anti-biofilms (Wang *et al.*, 2022).

### 2.2.1 Les éponges marines

Les éponges marines sont des mangeoires mous, immobiles et filtrantes qui regroupent plusieurs petites particules de nourriture provenant de l'eau de mer qui s'échappent de leur corps, ces éponges se distinguent par une couche de gélatine entre deux délicates couches de cellules et peuvent présenter plusieurs squelettes de spicules composés de carbonate de calcium, de silice et une protéine connue sous le nom du spongine (Prasad *et al.*, 2022).

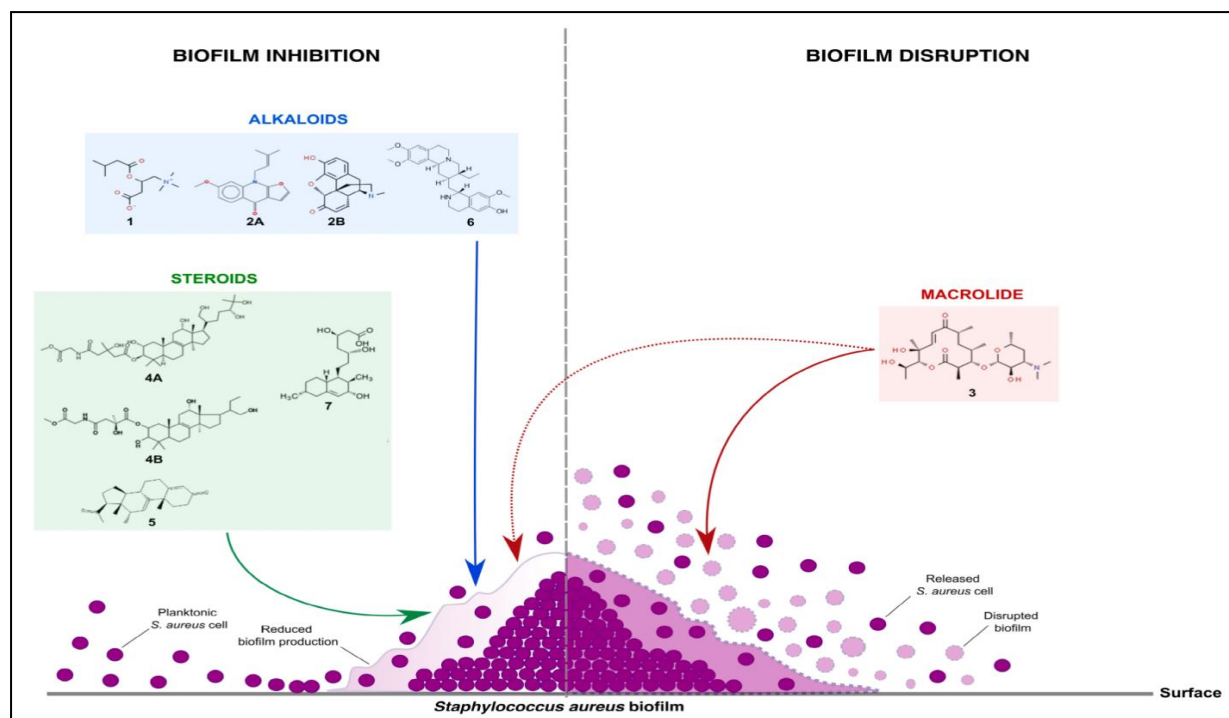
Cinq mille trois cent substances bioactives différentes ont été identifiées chez les éponges ayant de multiples propriétés pharmaceutiques. Ces substances peuvent être des peptides, des stéroïdes, des alcaloïdes et des terpénoïdes. Elles ont pareillement des propriétés anti-biofilm (Stowe *et al.*, 2011 ; Vladkova *et al.*, 2023).

Plusieurs métabolites ont été isolés à partir d'une éponge marine *Pseudoceratina sp* possèdent une activité anti-QS contre les bactéries d'encrassement, certains d'entre eux réduisent également l'adhésion bactérienne aux surfaces (Tintillier *et al.*, 2020).

**Les terpènes** extraits de *Luffariella variabilis*, sont caractérisés par une forte inhibition du QS chez les bactéries à cause de la dégradation des auto-inducteurs, l'inhibition de leurs productions ou l'inactivation des récepteurs spécifiques. Ils peuvent aussi interférer avec la production des EPS ou perturber la structure et le fonctionnement de la matrice du biofilms,

entraînant donc une inhibition de la formation de biofilm ainsi que sa stabilité (Kobayashi *et al.*, 1992 ; Saurav *et al.*, 2017 ; Tintillier *et al.*, 2020).

Les stéroïdes extraits d'une éponge marine *Siphonochalina siphonella* ont été testé contre trois bactéries pathogènes formatrices de biofilm à savoir *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* résistance à la méthicilline (SARM), et *Acinetobacter baumannii*. Ils ont pu réduire la production du QS ce qui résulte à une modification de la régulation de plusieurs fonctions de virulence tels que la production des EPS, la motilité d'essaimage qui jouent un rôle essentielle dans l'initiation, la maturation et le maintien d'une architecture de biofilm (Alam *et al.*, 2020). La figure 10 représente le mode d'action de divers alcaloïdes et stéroïdes des spongiaires marins.



**Figure 10:** Mode d'action de diverses composées bioactives d'une éponge marine sur le biofilm de *Staphylococcus aureus* (Canellas *et al.*, 2023).

Les peptides antimicrobiens (PAM), extrait des spongiaires, sont utilisés pour atteindre les membranes des cellules bactériennes et entravent leurs fonctions essentielles. Il existe deux catégories des PAM selon leur mode d'action fonctionnel : les peptides à action membranaire et à action non membranaire. Les PAM membranaires, pénètrent à travers la membrane et perturbent les signaux de biofilm, imprègnent l'EPS, et modifient leur synthèse avec d'autres mécanismes pour attaquer le biofilm. Les PAM non membranaires, ciblent l'inhibition de la biosynthèse des parois cellulaires et bloquent aussi la synthèse des acides nucléiques des bactéries (**Patra et al., 2021 ; Li et al., 2022**).

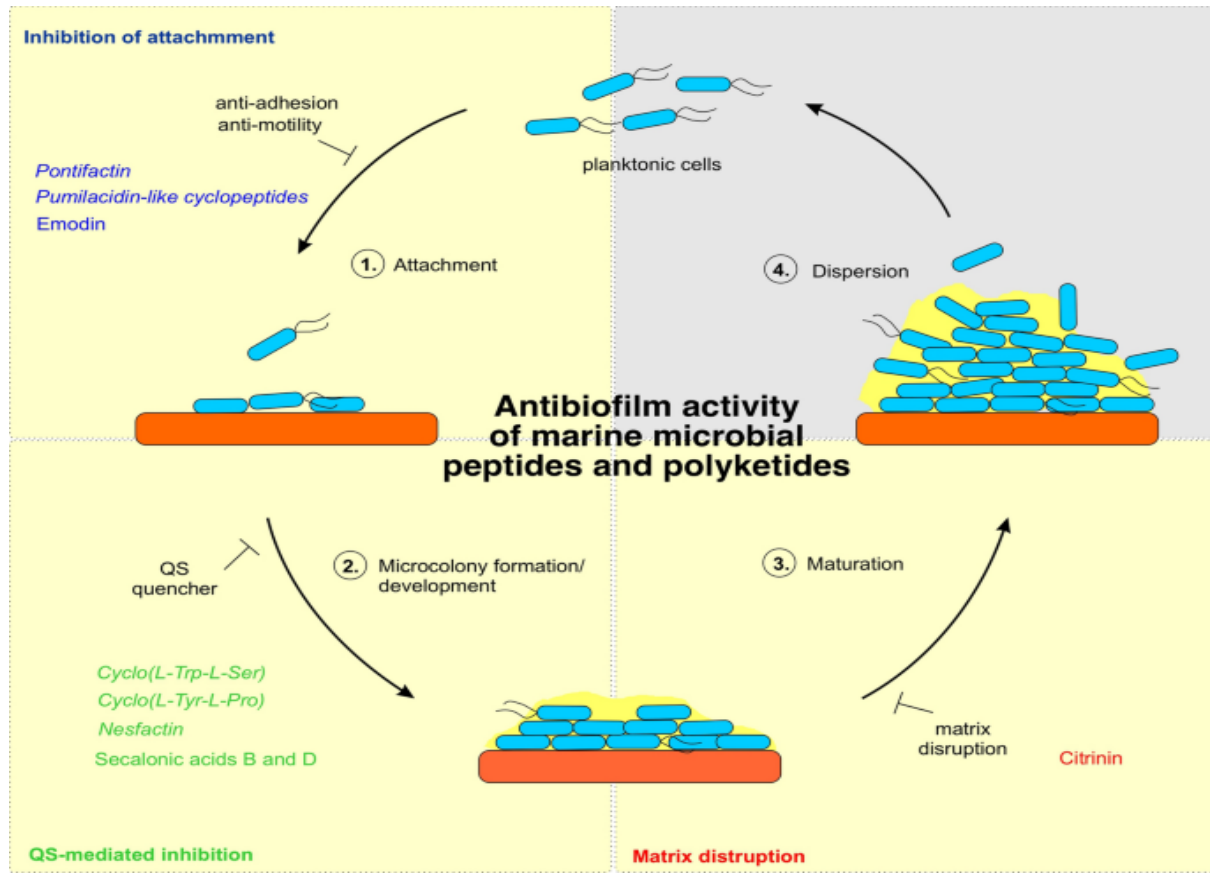
### 2.2.2 Les extraits des champignons marins

Les champignons d'origine marine produisent une large gamme de métabolites secondaires ayant des propriétés anti-biofilms. Ces métabolites peuvent inhiber la formation de biofilm ou éradiquer les biofilms préformés, offrant ainsi une alternative prometteuse aux ATBs traditionnels (**Qader et al., 2021**).

Des combinaisons de terpènes ont montré la capacité à entraver la formation de biofilm chez *Staphylococcus aureus* en perturbant l'adhésion initiale sans avoir d'impact sur la croissance bactérienne. **L'equisétine**, extrait à partir d'un champignon marin *Fusarium sp.* Peut inhiber la motilité chez *Pseudomonas aeruginosa* et inhiber son système QS. Par ailleurs, **l'asteltoxine** de *Penicillium sp.* peut inhiber efficacement la violacéine, un indicateur de détection du QS chez les bactéries (**Chen et al., 2019 ; Salinas-Arellano et al., 2020**).

**Le dipeptide cyclique** extracellulaire isolé à partir de *Penicillium chysogenum*, a été considéré comme une molécule qui peut inhiber les facteurs de virulence régulés par le QS chez *P. aeruginosa* PA01 et *Chromobacterium violaceum* CV026. Un autre peptide extracellulaire de *Aspergillus fumigatus*, possède une activité anti-biofilm grâce à son effet membrano-lytique (**Raghavan et al., 2021 ; Yu et al., 2021**).

**La figure 11** Représente l'activité anti-biofilm de divers peptides microbiens d'origine marine.



**Figure 11:** Activité anti-biofilm des peptides d'origine microbienne (Sukmarini *et al.*, 2024).

Les **terpénoïdes**, extraits à partir des champignons marins, peuvent inhiber le QS, ce qui conduit à une perturbation de la communication cellulaire et donc la formation de biofilms. En outre, ils inhibent la formation de biofilm en agissant sur l'adhésion initiale, influencent la composition en acide gras de la membrane cellulaire et entraînent des modifications au niveau de l'hydrophobicité cellulaire (Durães *et al.*, 2021 ; Salinas *et al.*, 2022).

Les **phénols** fongiques peuvent réduire significativement la formation de biofilms chez les bactéries à Gram négatif. En effet, ces composés perturbent le processus d'adhésion des microorganismes sur différentes surfaces et limitent la production des EPS et d'autres éléments nécessaires à la formation des biofilms (Jagani *et al.*, 2009).

### 2.2.3 Les extraits des bactéries d'origine marine

Les **acides gras** extraits de la bactérie marine *Shewanella oneidensis* ont la capacité d'inhiber la formation de biofilm et la virulence chez certaines bactéries. L'ajout des acides gras aux biofilms permet de réduire la formation de biofilm avec un pourcentage de plus de 80% car les acides gras inhibent l'attachement initiale des bactéries aux surfaces (**Furukawa et al., 2010 ; Wang et al., 2022**).

Les **buténolides**, extraits à partir de *Streptomyces*, sont capables d'éliminer les biofilms formés par les bactéries à Gram négatif et à Gram positif notamment chez *E.coli* et *P.aeruginosa*. Ces substances attaquent le QS et d'autres systèmes de communication bactérienne, influencent la matrice de biofilm, éradiquent le biofilm déjà préformé, réduisent l'adhésion bactériennes et agissent également sur le métabolisme énergétique de la cellule (**Ding et al., 2018 ; Yin et al., 2019 ; Wang et al., 2022**).

Les **anthraquinones**, extraits d'une souche bactérienne rare : *Kitasatospora albolonga*, possèdent une excellente activité contre les biofilms préformés. Ils ont pu effectivement modifier l'expression de nombreux gènes qui codent pour la formation de biofilms et ils ont réprimé d'une manière significative l'expression des gènes liés à l'adhésion et d'autres régulateurs de biofilms (**Fouillaud et al., 2016 ; Lee et al., 2016**).

## 2.3 Les composants des micro-organismes telluriques

Les micro-organismes telluriques sont capables de produire divers composés bioactifs ayant une activité anti-biofilm, ce qui est crucial pour lutter contre la résistance aux ATB et améliorer l'efficacité des ATB conventionnels. Ces composés d'origine microbienne, en tant que des agents anti-biofilms naturels, offrent de nouvelles stratégies pour lutter contre les infections bactériennes à base de biofilms (**Amaning et al., 2022**).

### 2.3.1 Les enzymes microbiennes

Les micro-organismes produisent des enzymes qui agissent comme des anti-biofilms naturels. Ces enzymes permettent d'empêcher ou perturber la formation des biofilms et ils ciblent les éléments essentiels des biofilms et les dégradent, ce qui améliore la sensibilité des bactéries formatrices de biofilm aux traitements antimicrobiennes (**Ramakrishnan et al., 2022**).

Les **protéases microbiennes** jouent un rôle crucial dans la régulation de la structure dynamique des biofilms, ce qui est important pour contrôler le processus de la formation de

biofilms tels que la restriction de la matrice et la dispersion de biofilm. Parmi ces protéases microbiennes ; la protéase à sérine chez *Staphylococcus epidermidis*, l'élastase chez *P.aeruginosa* et la protéinase K produite par certaines espèces fongiques tel que *Engyodontium album*.

**Certaines nucléases**, telle que le Nuc sécrétée par les *Staphylococcus*, fragmentent le squelette phosphodiester de l'ADN extracellulaire, ce qui perturbe ses propriétés adhésives, et aboutit par conséquent à une dispersion des biofilms immatures (**Blackman et al., 2021**).

**Les enzymes de Quorum quenching** perturbent le processus de communication microbienne par la destruction des auto-inducteurs AHL du QS. Parmi ces enzymes ; le lactonase, qui hydrolyse la liaison ester du cycle lactone homosérine des AHL. Cette enzyme est produite par les bactéries *Rhizobium sp.*, *V. cholerae*, *Agrobacterium tumefaciens* (**Blackman et al., 2021 ; Naga et al., 2023**).

### 2.3.2 Les acides organiques

**Les acides lactiques**, produits, par *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, peuvent avoir un effet inhibiteur sur la formation de biofilm d'*E.coli* O157:H7 via l'inhibition de l'activité métabolique (**Aman et al., 2021 ; Liu et al., 2021 ; Wang et al., 2021**).

**Les acides acétiques**, produits par *Acetobacter*, *Gluconoacetobacter* et *Gluconobacter*, sont efficaces contre les bactéries à l'état planctonique aussi bien à l'état sessile. La forme protoné de ces acides peut aboutir à une perturbation de la matrice de biofilm (**Raspor et Goranovic, 2008 ; Kundukad et al., 2017**).

**L'acide formique**, produit par *Clostridium ljungdahlii*, peut éradiquer très efficacement les biofilms, en raison de son aptitude à pénétrer à travers la membrane cellulaire et la matrice de biofilm. Ces acides peuvent également éliminer les cellules persistantes et qui ont déjà résister après l'application d'autres méthodes d'élimination de biofilm (**Oswald et al., 2018 ; Kundukad et al., 2020**).

### 2.3.3 Les surnageants

Les surnageants obtenues à partir de culture de la bactérie *Clostridium butyricum* ont la capacité d'inhiber la formation de biofilms ainsi que la croissance cellulaire de certaines bactéries. Ils agissent sur le biofilm mature et l'activité métabolique des cellules bactériennes formant le



biofilm. Les surnageants acellulaires inhibent la motilité des cellules et régulent négativement l'expression des gènes qui codent pour les pompes d'efflux (**Shin et al., 2020**).

#### 2.3.4 Les polycétides

Streptomyces possède la capacité de produire un groupe de métabolites secondaires nommés les polycétides. Ces derniers, constituent un groupe vaste de métabolites qui présentent une variété dans leurs structure et leurs fonctions et ayant différentes activités biologiques (**Risdian et al., 2019 ; Lacey et Rutledge, 2022**).

**Les polycétides** peuvent inhiber la formation de biofilms chez certaines espèces microbiennes telles que les *Candida albicans*. Ils perturbent la formation de biofilms en interférons avec les processus clés qui contribuent a cette formation ainsi que sa stabilité en ciblant les composants de la matrice et ceux de l'EPS, et ils réduisent également l'attachement des bactéries (**Wang et al., 2014 ; Mangzira et al., 2020**).

## 2.4 Les produits de l'apiculture

Les produits de l'apiculture tels que le miel et la propolis sont des substances naturelles qui possèdent des propriétés anti-biofilms. Ces produits contiennent une variété de composés antibactériens qui agissent en synergie pour lutter contre les biofilms (**Acaroz et al., 2024**).

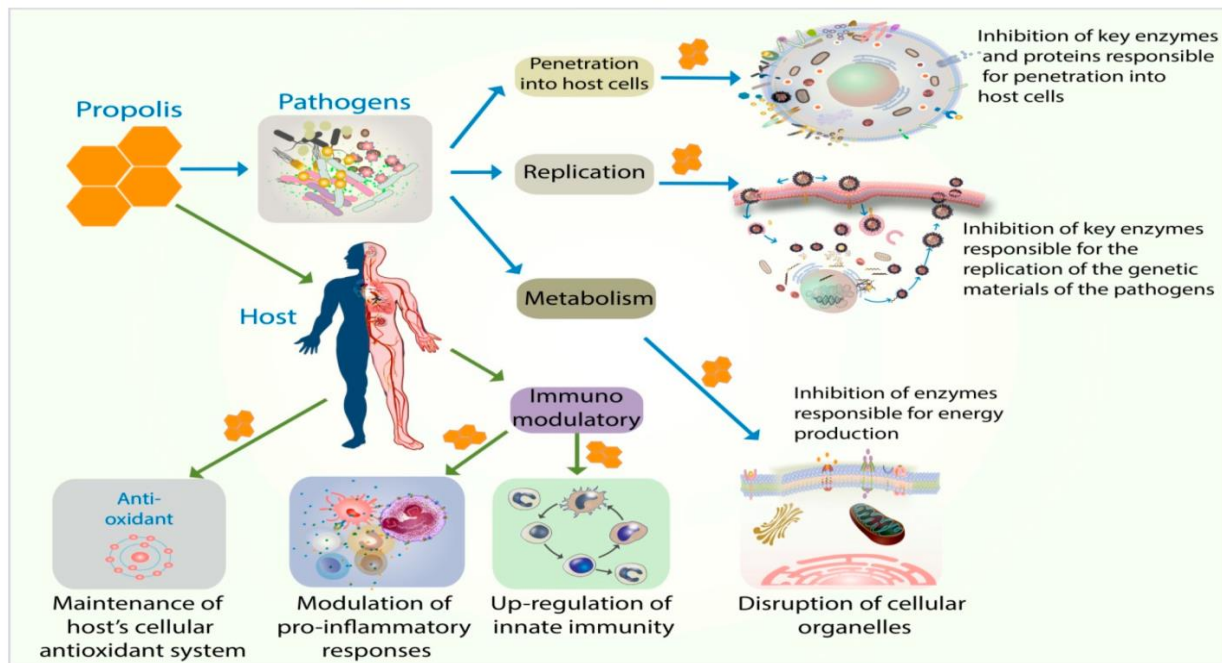
### 2.4.1 La propolis

La propolis, colle d'abeille, sert pour protéger la ruche et éviter toutes interactions avec les agents nuisibles comme les autres insectes, les bactéries, et les champignons. Elle exhibe une activité antimicrobienne plus efficace sur les bactéries à Gram positif que sur les Gram négatif (**Meto et al., 2020**).

**Les extraits éthanoliques** de la propolis ont montré une capacité à provoquer des modifications physico-chimiques de la paroi bactérienne et l'augmentation de la perméabilité de surface. Ils ont aussi la capacité d'éliminer le biofilm déjà établi et de perturber le biofilm préformé comme ceux de *S. aureus* et *S. epidermidis* (**Queiroga et al., 2023**).

**Les polyphénols** de la propolis peuvent augmenter la perméabilité membranaire des bactéries et réduire leurs mobilité et endommager le biofilm de plusieurs bactéries surtout les bactéries à Gram positif (**Suran et al., 2021**).

Certaines terpénoïdes de la propolis inhibent la production de la violacéine et la production de QS chez *C. violaceum*, et la réduction de la motilité de type essaimage/nage qui médiée par la détection du QS chez *Pseudomonas aeruginosa* PA01. L'inhibition de cette motilité provoque l'atténuation de la fixation des bactéries aux surfaces et la formation des biofilms particulièrement sur les dispositifs médicaux (Tamfu *et al.*, 2022). La Figure 12 expose les principales propriétés de la propolis.



**Figure 12:** Les propriétés antimicrobiennes et antiparasitaires de la propolis sur les agents pathogènes, et sur l'hôte qui peuvent contribuer par la suite à l'inhibition des biofilms (Zulhendri *et al.*, 2021).

### 2.4.2 Le miel

Le miel est constitué de divers composants ayant la propriété anti-biofilms, parmi ces composants :

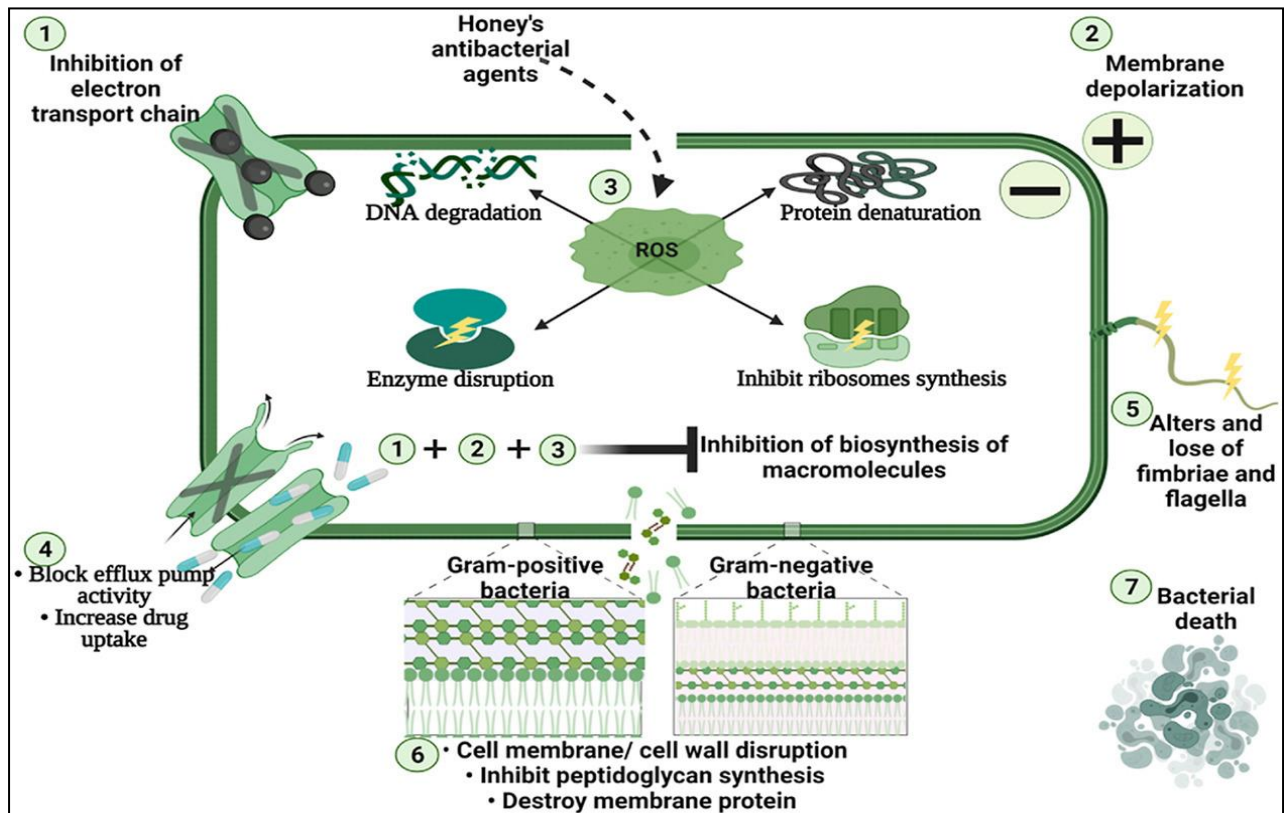
**Le peroxyde d'hydrogène** peut empêcher la formation de biofilms chez les bactéries à Gram positif et à Gram négatif par la réduction de la production de différents métabolites nécessaires à cette formation. La présence de ce composant dans le miel contribue à la perturbation des biofilms en réduisant l'activité métabolique et la viabilité de ces biofilms (Sindi *et al.*, 2019).

**Le fructose et le glucose**, deux sucres présents dans le miel, jouent un rôle important dans l'inhibition de la formation de biofilms chez *P. aeruginosa*. Ils créent des pressions osmotiques ce

qui conduit à la mort des cellules formatrices de biofilm et ils perturbe aussi la production des métabolites secondaires chez ces bactéries (Negrini *et al.*, 2022).

Les **polyphénols**, ont la capacité d'éliminer les biofilms par réduction de la viabilité des cellules formant le biofilm, la production des EPS ainsi que l'adhésion de ces bactéries sur les surfaces biotique et abiotiques (Ivanov *et al.*, 2022).

La **Figure 13** montre les modes d'actions possibles du miel contre le biofilm.



**Figure 13:** Les mécanismes impliqués dans l'activité anti-biofilm du miel (Khataybeh *et al.*, 2023).

## *Chapitre IV*

## Chapitre IV : Les agents anti-biofilms synthétiques

### 1 Définition

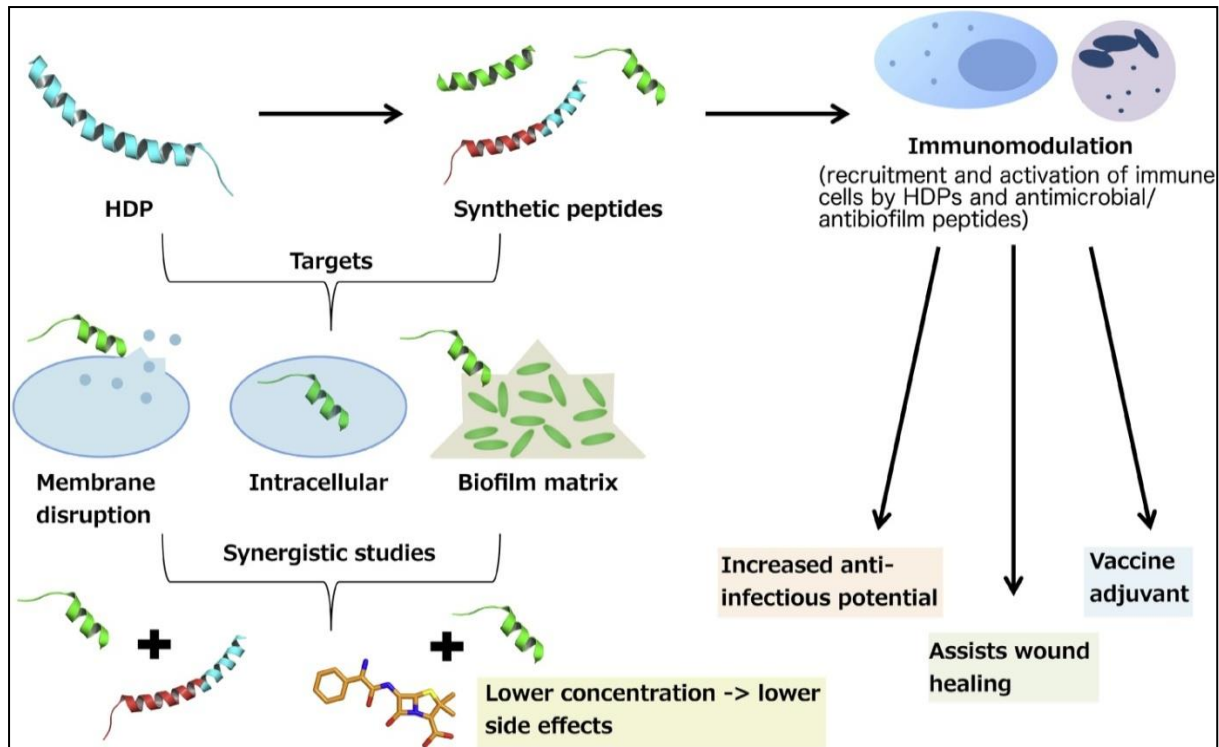
Les agents anti-biofilms synthétiques sont des composants produits pour perturber ou empêcher la formation de biofilms. Se sont principalement les différents agents chimiques ayant une activité anti-biofilm via des mécanismes non toxiques, c'est-à-dire qu'ils présentent un effet anti-biofilm à des concentrations plus inférieures à la concentration minimale inhibitrice (CMI) (Hassan *et al.*, 2023 ; Qu *et al.*, 2024).

### 2 Les agents anti-biofilms synthétiques selon leurs origines

#### 2.1 Les peptides synthétiques

Les peptides synthétiques à action anti-biofilm sont spécialement conçus pour combattre les infections microbiennes en ciblant les biofilms bactériens résistants aux médicaments. Ils sont issus de peptides de défense de l'hôte (PDH) et ils ont des liens structuraux spécifiques qui leur permettent d'interagir avec les membranes des bactéries. Ces peptides synthétiques sont capables d'agir à la fois en éliminant directement les biofilms (seuls ou en association avec les ATBs classiques) en altérant la membrane des bactéries et en perturbant l'équilibre de l'environnement intracellulaire. Ils peuvent aussi moduler l'immunité en activant les cellules immunitaires, ce qui facilite l'élimination des bactéries (De la fuentenunez *et al.*, 2015).

La **Figure 14** présente le mode d'action générale des peptides synthétiques sur l'immunité et sur les biofilms.



**Figure 14:** Le mode d'action des peptides synthétiques sur l'immunité et les biofilms (De la fuente-nunez *et al.*, 2016).

Le peptide synthétique Djk-6, est très efficace dans l'inhibition de la formation des biofilms et l'éradication des cellules chez plusieurs espèces pathogènes à Gram négatif de type sauvage et surtout celles résistantes aux ATBs tels que *P.aeruginosa*, *E.coli* et *A.baumannii*. En plus, l'association entre ces peptides avec les ATBs classiques peut diminuer jusqu'à 64 fois les concentrations d'ATB requise pour inhiber totalement le biofilm. Ce peptide peut pénétrer dans la cellule et se déplacer sans difficulté à travers la membrane et participer à la dégradation des nucléotides intracellulaires essentiels à la formation de biofilm (De la fuente-nunez *et al.*, 2015).

En effet, le Djk-6 a deux activités essentielles ; premièrement, il tue les bactéries formatrices de biofilm qui sont multirésistantes aux ATBs et responsables d'infections sévères chez l'homme, deuxièmement, il y a un effet synergique avec les ATBs très utiles ce qui rend les biofilms moins résistants à ces agents (De la fuente-nunez *et al.*, 2015).

**Le peptide synthétique CD4-pp** est active contre plusieurs bactéries cliniques uropathogènes telles que ; *Klebsiella pneumoniae*, *P.aeruginosa* et *E.coli*. Il est capable de réduire d'une manière importante et dissoudre les biofilms formés sur dispositifs médicaux (tel que la fixation d'*E.coli* sur sondes urinaires). En plus, il présente une importante stabilité contre les protéases produits par ces bactéries cliniques (**White et al., 2022**).

**Le battacine**, un ATB lipopéptidique résistant aux protéases, se caractérise par sa puissante activité contre les isolats cliniques multirésistants aux médicaments et aux ATB. En outre, il peut éliminer les biofilms des bactéries suivantes ; *Pseudomonas syringae* et *S. aureus* par la répression de l'expression des gènes des fimbriaux essentiels au développement de biofilms. Il perturbe également les interactions cellule-cellule et cellule-surface nécessaires à la formation d'un biofilm (**De la Fuente-nunez et al., 2016 ; Qian et al., 2012 ; Wu et al., 2013 ; Burdache et al., 2021**).

**Le NRC 16**, un peptide cationique, exerce un effet inhibiteur sur la croissance des bactéries à Gram positif et à Gram négatif ainsi que les champignons. Il possède également une activité inhibitrice contre les bactéries multirésistantes et les biofilms. Il bloque et perturbe efficacement la formation de biofilm grâce à ses propriétés antibactériennes puissantes et sa capacité à pénétrer à travers les membranes cellulaires des bactéries formatrices de biofilms (**Gopal et al., 2013**).

**Le peptide BMAP27-Melittin**, un peptide hybride qui fusionne la caractéristique antimicrobienne de BMAP27 avec la capacité pyogène de melittine, présente une puissante activité antibiofilm pour lutter contre les infections associées aux biofilms. Il possède une activité antibiofilm contre nombreuses bactéries grâce à son interaction avec les surfaces anioniques de biofilm et sa capacité à perturber la membrane cellulaire bactérienne. Ce peptide inhibe les gènes essentiels à la formation de biofilm et participe aussi à la régulation négative de l'expression des gènes de certains composants bactériens (**Lee et al., 2011 ; Almaaytah et al., 2015 ; Pourahmadi et al., 2022**).

## 2.2 Les petites molécules synthétiques

Les petites molécules synthétiques, des substances organiques ayant un poids moléculaire faible, altèrent les voies moléculaires en ciblant les protéines essentielles et pénètrent facilement

dans les cellules. Elles peuvent être considérées comme des agents anti-biofilms, ciblant les biofilms sans affecter directement leurs croissances. Ces peptides présentent une potentielle alternative des ATBs traditionnels dans la lutte contre les infections liées aux biofilms (**Parrino et al., 2019; Li et al., 2020**).

**La N-acétylcystéine (NAC)** est un médicament alternative pour gérer la formation de biofilm chez diverses bactéries cliniques telles que *Streptococcus pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E.coli*, *A. baumannii*, *Staphylococcus epidermidis* et *Enterococcus faecalis*. La combinaison de NAC avec d'autres ATB, comme la tigécycline (TGG), peut inhiber et éradiquer les biofilms chez *S.aureus* résistante à la méthicilline (SARM) (**Feng et al., 2018**).

La NAC inhibe l'utilisation des acides aminés comme la cystéine et peut interagir avec les protéines cellulaires bactériennes. Par ailleurs, le NAC peut inhiber l'adhésion bactérienne aux surfaces et diminue la production de la matrice extracellulaire, ce qui favorise la perturbation de biofilm mature de *P.aeruginosa* (**Zhao et Liu, 2010**).

Les NAC et les AHLs peuvent entrer en concurrence pour se lier au même résidu d'acide aminé, chez *P. aeruginosa*, ce qui permet au NAC de devenir une molécule inhibitrice du QS, et ce qui aboutit par la suite à l'inhibition de la mobilité de cette bactérie sur les surfaces (**Lima et al., 2023**).

Les stratégies anti-biofilms éventuelles du NAC sont exposées dans la **Figure 15**



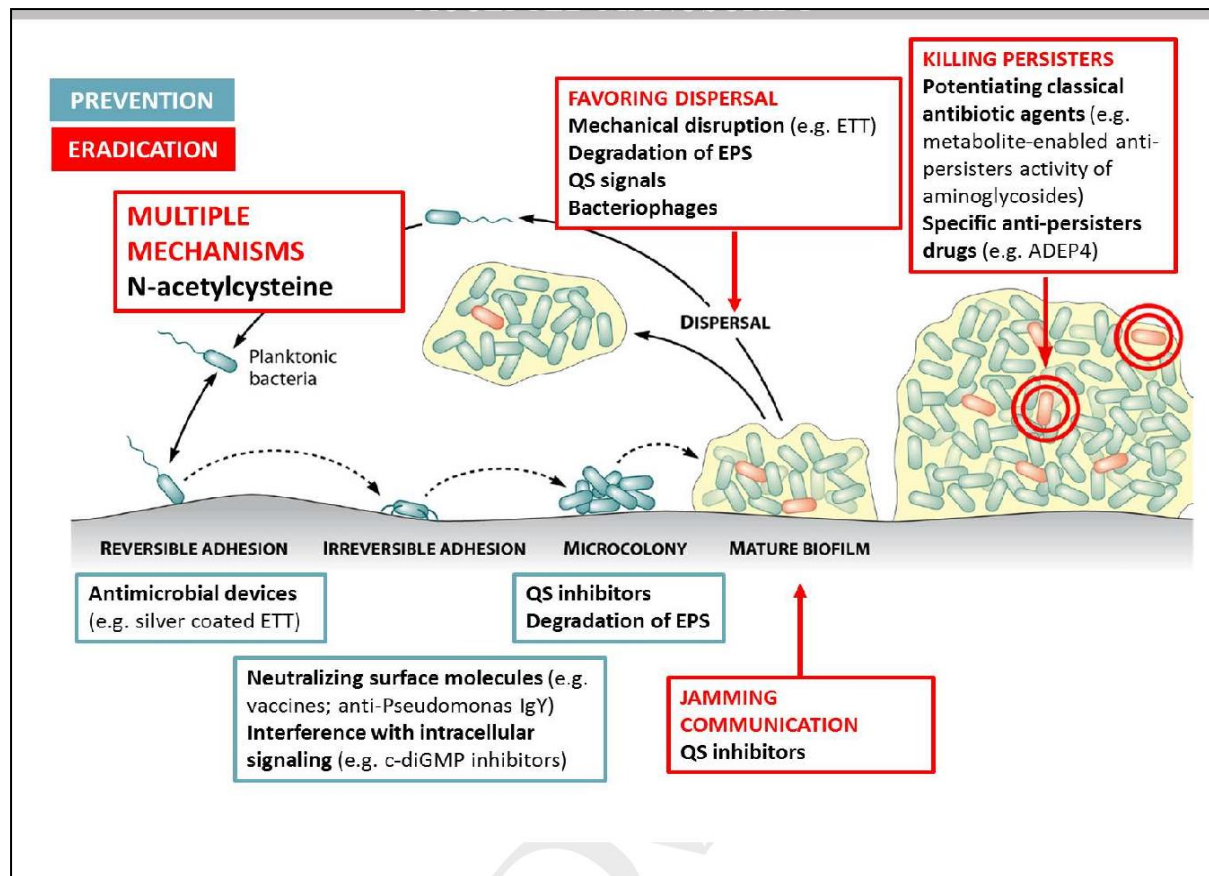
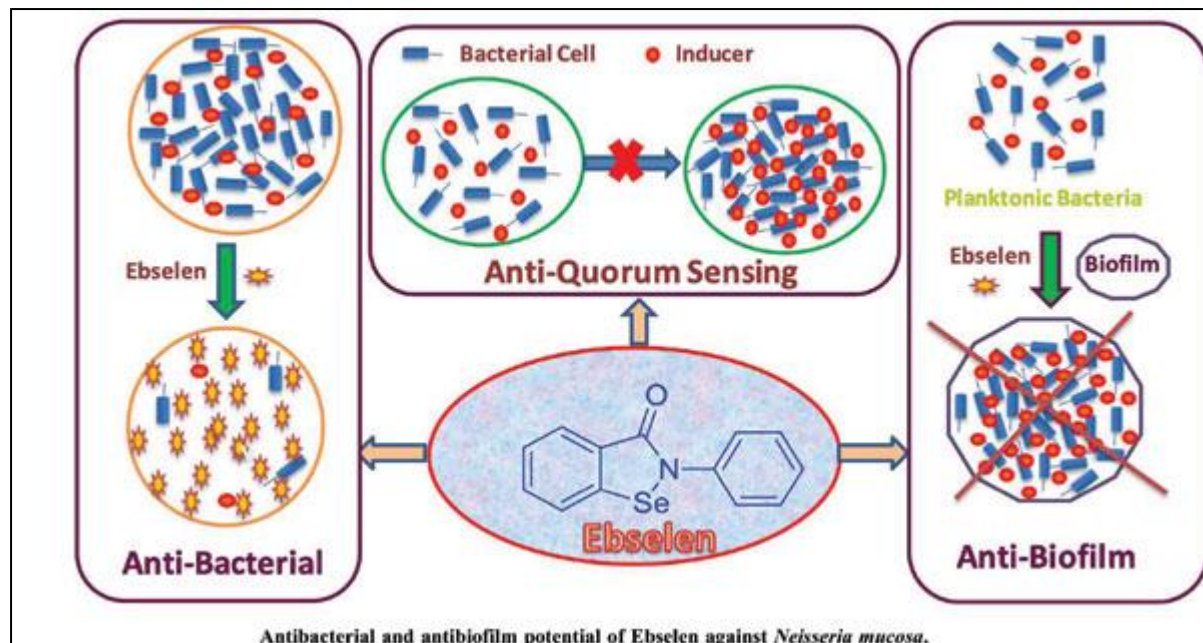


Figure 15: Les stratégies anti-biofilms de NAC (Blasi *et al.*, 2016).

L'ebesen, un médicament synthétique séléniés organiques, présente une activité antibactérienne contre les bactéries à Gram positif et à Gram négatif comme *A. baumannii*, *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa*, et une activité antibiofilm (Figure 16) plus particulièrement contre les biofilms à *Staphylococcus* (Thakare *et al.*, 2020 ; Ali *et al.*, 2023).

Chez *P.aeruginosa*, l'ebesen agit comme un inhibiteur de la liaison c-di-GMP aux récepteurs qui peut inhiber par la suite la formation de biofilm et la motilité. Par ailleurs, l'ebesen inhibe la thiorédoxine réductase et la thiorédoxine qui sont essentiels à la synthèse de l'ADN chez *E.coli*, entraîne une atténuation et une déformation des biofilms matures chez *Neisseria mucosa* en altérant les composants d'ADN extracellulaires de l'EPS et il réduit la détection du QS (Lieberman *et al.*, 2014 ; Thakare *et al.*, 2020 ; Shaikh *et al.*, 2022).



**Figure 16:** Activité antibactérienne et antibiofilm d'ebsele (Shaikh *et al.*, 2022).

**Le composé YH7**, un nouveau composé bioactif contenant du sélénium, empêche d'une manière efficace la formation de biofilm chez *S. aureus* et *Salmonella typhimurium*. Chez *S. aureus*, l'YH7 régule et empêche l'expression des quatre gènes (*icaD*, *icaA*, *elfA*, *fnbA*) essentiels à l'adhésion et à la formation de biofilm bactérien. Cette inhibition provoque par conséquent la réduction de la synthèse de l'adhésine intracellulaire polysaccharidique. Ce dernier est le promoteur de l'adhésion bactérienne qui permet aux bactéries de se coller les unes aux autres (Spengler *et al.*, 2019 ; Xiao *et al.*, 2024).

**Le 2-aminoimidazole** empêche la formation de biofilm chez certaines bactéries (à Gram négatif ou positif) notamment *Mycobacterium tuberculosis* et *Mycobacterium smegmatis*. Il perturbe le biofilm et entraîne une sensibilité accrue des bactéries aux ATBs et à la réponse immunitaire de l'hôte. Ce composant agit en ciblant le système à deux composants des bactéries, interfère avec les protéines régulatrices de la lésion à l'ADN faisant partie des voies de transduction de signal et inhibe l'expression des protéines telles que les kinases et l'ATPase produites par les bactéries formant le biofilm (Coppola *et al.*, 2021 ; Belardinelli *et al.*, 2022).

Le  $\gamma$ -alkylidene  $\gamma$ -lactone, composé organique caractérisé par une structure cyclique  $\gamma$ -lactone avec un groupe alkylidene, réduit la biomasse de biofilm, la quantité de polysaccharides de la matrice extracellulaire et le nombre de cellules (viables et totales) et influence le QS par inhibition de l'expression des gènes LuxR/LuxI (Albrecht *et al.*, 2010 ; Favero *et al.*, 2023).

### 2.3 Les nanoparticules

Les nanoparticules synthétiques présentent des propriétés microbiostatiques et microbicides, ce que les rend efficaces dans la lutte contre les infections liées aux biofilms (Pircalabioru et Chifiriuc, 2020).

Les nanoparticules d'argent (AgNPs) peuvent empêcher la division cellulaire chez plusieurs bactéries comme *E.coli*, *K.pneumoniae* et *S.epidermidis*, à cause de l'inhibition des fonctions des protéines Fts Z et Ftsa, les composants clés dans la division cellulaire. Chez *E.coli*, les AgNPs se fixent à la paroi avec une adhésion stable, ce qui lui permet de pénétrer dans la cellule et provoquer la mort cellulaire par diminution de la perméabilité membranaire et la respiration. Ils sont considérés comme des agents oxydants qui pénètrent dans les bactéries et favorisent l'apoptose. Les AgNPs peuvent inhiber la synthèse des EPS chez les deux bactéries *P.aeruginosa* et *E.coli*. En outre, les AgNPs peuvent empêcher l'adhésion bactérienne aux surfaces et inhibent la détection du QS des cellules des entérocoques (Sanyasi *et al.*, 2016 ; Mohanta *et al.*, 2020 ; Swidan *et al.*, 2022).

La Figure 17 montre l'avantage d'utilisation des nanoparticules d'argent.

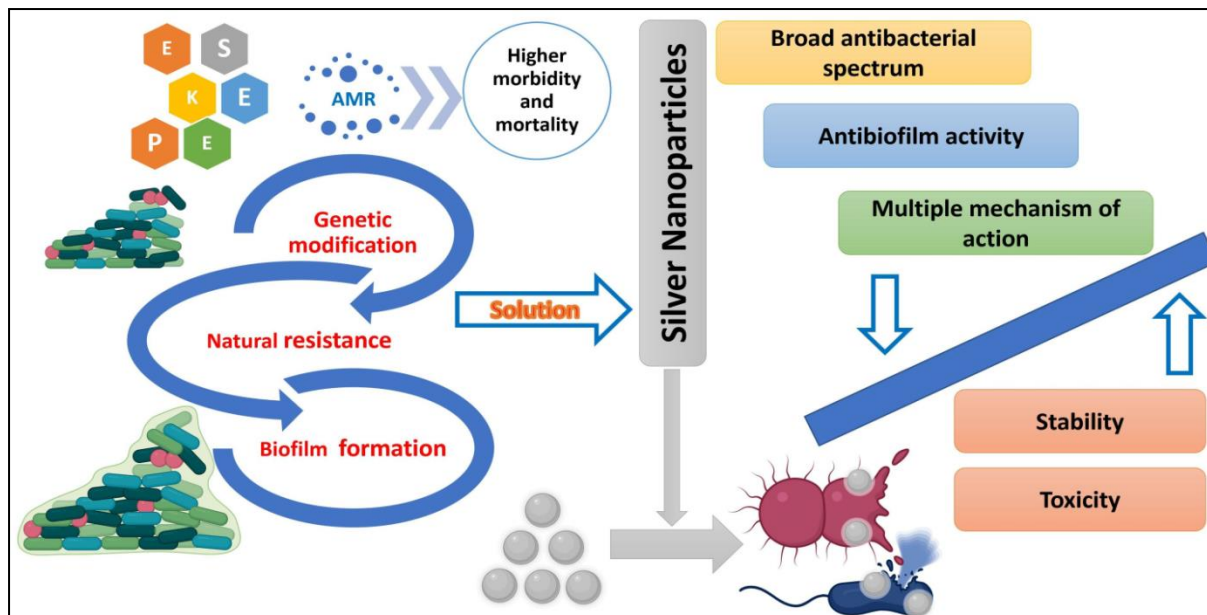


Figure 17: Le potentiel d'activités des AgNPs (Holubnycha *et al.*, 2024).

Les nanoparticules de poly (l'acide lactique-co-glycolique) (NPs de PLGA), permettent une pénétration très efficace des agents antimicrobiens dans les couches les plus profondes du biofilm pour les éliminer par la suite. Ils sont intéressants dans le cas du revêtement des dispositifs médicaux pour assurer la destruction des biofilms microbiens (Shariati *et al.*, 2022 ; Guo *et al.*, 2023).

Les NPs de PLGA, contenant du xylitol, augmentent l'activité antibiofilm car ils peuvent cibler les EPS, et pénètrent facilement à travers la matrice pour assurer l'administration de xylitol qui permet ainsi la dispersion du biofilm. En outre, ils peuvent détruire avec succès les biofilms matures de *P.aeruginosa* en épuisant le stock de pyruvate ce qui permet la dispersion efficace du biofilm et rend les bactéries plus sensibles aux ATBs. Le *Dichlofenac loaded PLGA* (Ds-PLGA NPs) est considéré comme un agent anti-QS qui diminue l'expression des gènes LasI et LasR chez *P.aeruginosa*, ce qui mène par la suite à l'atténuation de la motilité (Anjum *et al.*, 2019 ; Shariati *et al.*, 2022 ; Rostamnejad *et al.*, 2024).

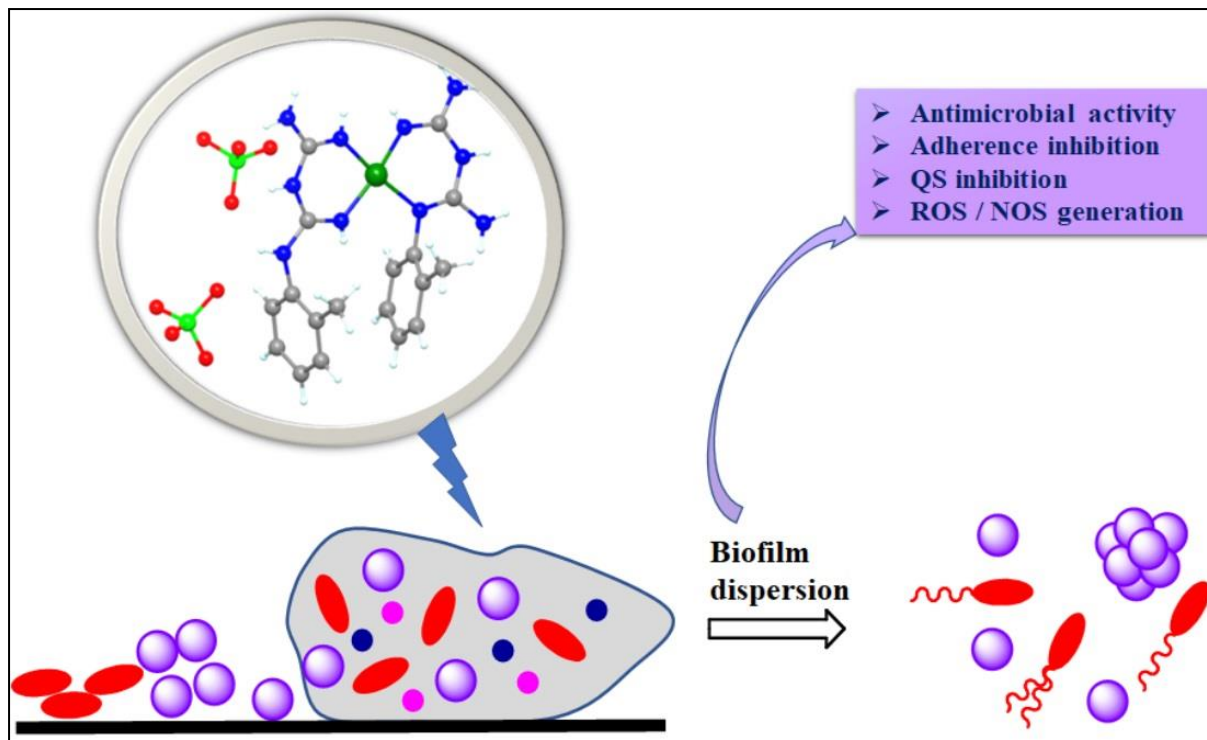
Les nanoparticules d'or (AuNPs) ont la capacité d'éliminer 44,3 % de biofilms formés par les bactéries *P. aeruginosa* et *S. aureus*. Ils endommagent la topographie de la matrice de et

affectent aussi tous les processus qui sont liés y compris : l'adhésion, l'agrégation bactérienne au sien de biofilm, la structure de biofilm et la communication intracellulaire. Les AuNPs interagissent avec les polysaccharides de la paroi cellulaire ainsi que avec les polysaccharides extracellulaires sécrétés dans les biofilms (Joshi *et al.*, 2020).

**Les nanoparticules de l'oxyde de zinc**, des composés inorganiques de la formule moléculaire ZnO, présentent une excellente activité contre les biofilms car ; ils sont capables de diminuer l'hydrophobicité de surface des cellules des bactéries formants le biofilm, de réprimer l'expression des gènes liées aux biofilms, et d'inhiber le QS en réduisant la production des facteurs de virulence tels que les rhamnolipides via l'inhibition de l'expression des gènes Lux R (Khan *et al.*, 2020 ; Abdelghafer *et al.*, 2022).

## 2.4 Les complexes métalliques synthétiques

Les complexes des métaux synthétiques présentent un fort potentiel pour lutter contre les agents pathogènes résistants aux agents antimicrobiens. Ils visent différents sites cellulaires comme la membrane cellulaire, le matériel génétique, en comparaison avec les ATB qui ciblent spécifiquement les voies biochimiques comme la réplication, la traduction enzymatique (Figure 18) (Sharma *et al.*, 2022).



**Figure 18:** Les modes d'action des complexes métalliques sur les biofilms (Olar *et al.*, 2022).

**Les complexes de palladium (Pd)**, contenant l'isonicotinamide, possèdent une activité forte contre *M.tuberculosis*, et ceux contenant des thiosémicarbazones sont des agents antimicrobiens contre *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *S. typhimurium* et *E.coli*. Ils ont la capacité de s'intégrer dans les cellules et modifier la structure de l'ADN secondaire. Ils sont des inhibiteurs de la pompe à efflux Nor A chez *S. aureus*, ce qui permet de fragiliser les bactéries face aux ATB et inhiber la formation de biofilm. Certains complexes peuvent agir en tant qu'agents actifs qui perturbent les biofilms chez les SARM et *A. baumannii* et inhibent leurs gènes impliqués dans le QS (*agrAc*, *abaR*, *abaI*), ce qui mène à la réduction de la matrice extracellulaire et la production des EPS (Miklasova *et al.*, 2021 ; Jothipandiyan *et al.*, 2023 ; Saliva *et al.*, 2023 ; Shobana *et al.*, 2024).

**Les complexes d'argent (Ag)** se caractérisent par la présence des ions d'argent liés à autres molécules ou ions et ayant des mécanismes d'action variés contre les micro-organismes. Plusieurs complexes d'argent sont très efficaces pour prévenir la formation de biofilms par les bactéries (à

Gram négatif et positif) tels que *P.aeruginosa* et *S. aureus* responsables d'infections sur implants chirurgicaux. Ils agissent en perturbant le système de détection du QS, affectant l'expression des gènes clés impliquées dans la formation de biofilm et la production des facteurs de virulence et empêchant aussi la fixation initiale des bactéries aux surfaces (**Aldabaldetrecu et al., 2018 ; Litlikar et al., 2019**).

**Les complexes de cuivre (Cu)** présentent une activité antibactérienne contre les bactéries (à Gram négatif et positif) ainsi qu'une activité antibiofilm contre les isolats cliniques de SARM. Ils stimulent les espèces réactives azotées chez *Streptococcus mutans*, et causent le stress oxydative ce qui conduit à la mort cellulaire. En plus, ces ions inhibent l'expression de quelques gènes qui forment le biofilm chez cette même bactérie tel que le GTF et le GBP, et supprime l'ATPase ce qui affecte la glycolyse, entraînant la mort cellulaire. Chez *P.aeruginosa*, certains complexes de Cu peuvent inhiber l'expression des gènes de QS (Las I et Las R), et moduler la production des molécules de signalisation au niveau des AHL. Par ailleurs, ils peuvent inhiber le QS chez *C. violaceum* et *Serratia marcescens* ce qui conduit à l'inhibition des EPS et la motilité (**Beeton et al., 2014 ; Olar et al., 2022 ; Yun et al., 2023**).

**Les complexes de zinc (Zn)**, ont une activité anti-biofilm significative contre plusieurs bactéries résistantes aux ATBs. Ils peuvent inhiber l'expression de l'opéron sipW, qui code pour les composants protéiques de la matrice extracellulaire, et modifier la morphologie des bactéries formants le biofilm (**Hutchings et al., 2020 ; Majumder et al., 2023**).

**Les complexes de manganèse (Mn)** possèdent la capacité d'atténuer la formation de biofilm chez *P.aeruginosa*. Ils exercent leurs effets sur la formation de biofilms en réduisant significativement l'accumulation de la biomasse au sein du biofilm et en perturbant la formation des micro-colonies (**Jablonska-Wawrzycka et al., 2021 ; Park et al., 2023**).

# *Conclusion*



---

## Conclusion

Les biofilms sont des structures constituées par des populations bactériennes protégées par une matrice protectrice extracellulaire, fixées sur des surfaces biotiques ou abiotiques. L'architecture des biofilms bactériens est liée à la production de la matrice extracellulaire par les bactéries du biofilm. Elle est principalement composée d'eau, de polysaccharides et de certaines protéines.

La formation de biofilm est décrite comme une suite d'étapes ; attachement, croissance en surface, maturation puis dispersion et son développement est influencé par trois composants ; la surface, le milieu et les micro-organismes. Le QS, un système de communication et de perception, permet aux bactéries d'adopter un comportement spécifique à la vie en biofilm.

Les bactéries peuvent former des biofilms à la surface de certains matériels médicaux tels que les sondes urinaires et les cathéters veineux, elles peuvent être donc à l'origine de nombreuses infections nosocomiales. La formation de biofilms représente un problème délicat dans le domaine médical surtout après l'échec de l'efficacité des ATB traditionnels et l'affaiblissement des systèmes immunitaires des patients.

L'expression de certaines enzymes, l'action des EPS et le transport via les pompes à efflux sont les principaux mécanismes qui sont impliqués dans la résistance des bactéries, formant le biofilms, aux ATB.

Les agents anti-biofilms naturels issus des extraits végétaux, les composants d'origine marine, les produits actifs des microorganismes telluriques ainsi que les produits de l'apiculture, attaquent les biofilms par des manières différentes à savoir :

- La perturbation de l'attachement initial aux surfaces, et l'inhibition de la formation des microcolonies et leurs croissances ;
- la perturbation de la matrice extracellulaire essentielle à l'attachement et la stabilité du biofilm ;
- l'inhibition du QS et la perturbation de la coordination des activités bactériennes essentielles à la formation de biofilm.

Les différents types de substances chimiques, obtenues par voie synthétique et qui sont regroupés sous les catégories suivantes; les peptides, les substances organiques ayant un faible poids moléculaire, les nanoparticules ainsi que les complexes des métaux synthétiques peuvent

agir (seules ou en synergie avec certains ATB classiques) de différentes façons pour lutter contre les biofilms :

- L'inhibition de la fixation bactérienne à la surface en supprimant les facteurs de motilité tels que les flagelles,
- L'inhibition du QS médié par les AHL,
- La réduction de la biodiversité génétique bactérienne,
- La perméabilité de membrane et l'empêchement de la division cellulaire bactérienne.

L'utilisation des substances bioactives, d'origine naturelle, a connu une importante popularité en tant que des inhibiteurs de biofilms en raison de leurs sûretés comparativement aux composés chimiques qui doivent être mieux explorés et testés comme alternatives pour lutter contre les biofilms.

Des nouveaux agents anti-biofilms doivent être recherchés en vue de leur utilisation dans le traitement des infections associées aux biofilms. Cette démarche exige des études rigoureuses sur plusieurs plans en particulier celui pharmacologique ainsi que les interactions avec l'hôte pour évaluer leurs efficacités et leurs sécurités.

Les futures recherches pourraient se concentrer sur des techniques innovantes telles que : la nanotechnologie et la phagothérapie qui offrent des pistes nouvelles et intéressantes pour améliorer notre capacité à lutter contre les biofilms en milieu médical.

*Références*

*Bibliographiques*

## Références bibliographiques

## A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z

**Abdelghafar, A., Yousef, N., & Askoura, M. (2022).** Zinc oxide nanoparticles reduce biofilm formation, synergize antibiotics action and attenuate *Staphylococcus aureus* virulence in host; an important message to clinicians. *BMC microbiology*, 22(1), 244.

**Abdulrahim, U., Kachallah, M., Rabiou, M., Usman, N. A., Adeshina, G. O., & Olayinka, B. O. (2019).** Molecular detection of biofilm-producing *Staphylococcus aureus* isolates from national orthopaedic Hospital Dala, Kano State, Nigeria. *Open Journal of Medical Microbiology*, 9(03), 116.

**Acaroz, U., Kurek-Gorecka, A., Olczyk, P., Tas, N., Ali, A., Paramanya, A., ... & Jin, X. (2024).** The Role of Bee Products in the Control of Antimicrobial Resistance and Biofilm Formation. *Kafkas Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi*, (2).

**Alam, P., Alqahtani, A. S., Husain, F. M., Rehman, M. T., Alajmi, M. F., Noman, O. M., ... & Khan, M. S. (2020).** Siphonocholin isolated from red sea sponge *Siphonochalina siphonella* attenuates quorum sensing controlled virulence and biofilm formation. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 28(11), 1383-1391.

**Albrecht, L., Wojciechowski, J., Albrecht, A., Wolf, W. M., Janecka, A., Studzian, K., ... & Krawczyk, H. (2010).** Synthesis and cytotoxic evaluation of  $\beta$ -alkyl or  $\beta$ -aryl- $\delta$ -methyl- $\alpha$ -methylene- $\delta$ -lactones. Comparison with the corresponding  $\gamma$ -lactones. *European journal of medicinal chemistry*, 45(2), 710-718.

**Aldabaldetrecu, M., Tamayo, L., Alarcon, R., Walter, M., Salas-Huenuleo, E., Kogan, M. J., ... & Azócar, M. I. (2018).** Stability of antibacterial silver carboxylate complexes against *staphylococcus epidermidis* and their cytotoxic effects. *Molecules*, 23(7), 1629.

**Ali, F., Alom, S., Ali, S. R., Kondoli, B., Sadhu, P., Borah, C., ... & Bhatt, H. R. (2023).** Ebselen: A Review on its Synthesis, Derivatives, Anticancer Efficacy and Utility in Combating SARS-COV-2. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*.

**Almaaytah, A., Tarazi, S., Al-Fandi, M., Abuilhaija, A., Al-shar'i, N., Al-Balas, Q., & Abu-Awad, A. (2015).** The design and functional characterization of the antimicrobial and antibiofilm activities of BMAP27-melittin, a rationally designed hybrid peptide. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, 21, 165-177.

**Alotaibi, G. F., & Bukhari, M. A. (2021).** Factors influencing bacterial biofilm formation and development. *Am. J. Biomed. Sci. Res*, 12(6), 617-626.

**Aman, M., Aneeqha, N., Bristi, K., Deeksha, J., Afza, N., Sindhuja, V., & Shastry, R. P. (2021).** Lactic acid bacteria inhibits quorum sensing and biofilm formation of *Pseudomonas aeruginosa* strain JUPG01 isolated from rancid butter. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, *36*, 102115.

**Amaning Danquah, C., Minkah, P. A. B., Osei Duah Junior, I., Amankwah, K. B., & Somuah, S. O. (2022).** Antimicrobial compounds from microorganisms. *Antibiotics*, *11*(3), 285.

**Anjum, A., Chung, P. Y., & Ng, S. F. (2019).** PLGA/xylitol nanoparticles enhance antibiofilm activity via penetration into biofilm extracellular polymeric substances. *RSC advances*, *9*(25), 14198-14208.

**Arcusa, R., Villaño, D., Marhuenda, J., Cano, M., Cerdà, B., & Zafrilla, P. (2022).** Potential role of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) in the prevention of neurodegenerative diseases. *Frontiers in nutrition*, *9*, 809621.

**Asma, S. T., Imre, K., Morar, A., Imre, M., Acaroz, U., Shah, S. R. A., ... & Zhu, K. (2022).** Natural strategies as potential weapons against bacterial biofilms. *Life*, *12*(10), 1618.

## A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z

**Bauer, T. T., Torres, A., Ferrer, R., Heyer, C. M., Schultze-Werninghaus, C., & Rasche, K. (2002).** Biofilm formation in endotracheal tubes. Association between pneumonia and the persistence of pathogens. *Monaldi archives for chest disease*, *57*(1), 84-87.

**Bebour, H. Gasmi, H. Ghouila, T. (2020).** Capacité de formation de biofilm sur des surfaces en cuivre chez *Klebsiella oxytoca*. Mémoire master recherche : microbiologie appliquée. Guelma : universite 8 mai 1945 Guelma, 54 p.

**Beeton, M. L., Aldrich-Wright, J. R., & Bolhuis, A. (2014).** The antimicrobial and antibiofilm activities of copper (II) complexes. *Journal of inorganic biochemistry*, *140*, 167-172.

**Belardinelli, J. M., Li, W., Martin, K. H., Zeiler, M. J., Lian, E., Avanzi, C., ... & Jackson, M. (2022).** 2-Aminoimidazoles Inhibit Mycobacterium abscessus biofilms in a Zinc-dependent manner. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(6), 2950.

**Bendinger, B., Rijnaarts, H. H., Altendorf, K., & Zehnder, A. J. (1993).** Physicochemical cell surface and adhesive properties of coryneform bacteria related to the

presence and chainlength of mycolicacids. *Applied and environmental microbiology*, 59(11), 3973-3977.

**Bispo, P. J., Haas, W., & Gilmore, M. S. (2015).** Biofilms in infections of the eye. *Pathogens*, 4(1), 111-136.

**Blackman, L. D., Qu, Y., Cass, P., & Locock, K. E. (2021).** Approaches for the inhibition and elimination of microbial biofilms using macromolecular agents. *Chemical Society Reviews*, 50(3), 1587-1616.

**Blasi, F., Page, C., Rossolini, G. M., Pallecchi, L., Matera, M. G., Rogliani, P., & Cazzola, M. (2016).** The effect of N-acetylcysteine on biofilms: Implications for the treatment of respiratory tract infections. *Respiratory medicine*, 117, 190-197.

**Bouyahya, A., Bakri, Y., Et-Touys, A., Talbaoui, A., Khouchlaa, A., Charfi, S., ... & Dakka, N. (2017).** Résistance aux antibiotiques et mécanismes d'action des huiles essentielles contre les bactéries. *Phytothérapie*, 16(S1), 173-183.

**Burdach, K., Tymecka, D., Urban, A., Lasek, R., Bartosik, D., & Sek, S. (2021).** Interactions of linear analogues of battacin with negatively charged lipid membranes. *Membranes*, 11(3), 192.

## A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z

**Cáceres, M., Hidalgo, W., Stashenko, E., Torres, R., & Ortiz, C. (2020).** Essential oils of aromatic plants with antibacterial, anti-biofilm and anti-quorum sensing activities against pathogenic bacteria. *Antibiotics*, 9(4), 147.

**Canellas, A. L. B., de Oliveira, B. F. R., Nunes, S. D. O., Malafaia, C. A., Amaral, A. C. F., Simas, D. L. R., ... & Laport, M. S. (2023).** Delving into the Mechanisms of Sponge-Associated Enterobacter against Staphylococcal Biofilms. *Molecules*, 28(12), 4843.

**Cazzaniga, G., Ottobelli, M., Ionescu, A., Garcia-Godoy, F., & Brambilla, E. (2015).** Surface properties of resin-based composite materials and biofilm formation: A review of the current literature. *Am J Dent*, 28(6), 311-20.

**Chelius, C. (2013).** *Effects of Cranberries on Biofilms* (Doctoral dissertation, Worcester Polytechnic Institute).

**Chen, J., Wang, B., Lu, Y., Guo, Y., Sun, J., Wei, B., ... & Wang, H. (2019).** Quorum sensing inhibitors from marine microorganisms and their synthetic derivatives. *Marine drugs*, 17(2), 80.

**Condinho, M., Carvalho, B., Cruz, A., Pinto, S. N., Arraiano, C. M., & Pobre, V. (2023).** The role of RNA regulators, quorum sensing and c-di-GMP in bacterial biofilm formation. *FEBS Open bio*, 13(6), 975-991.

**Coppola, G. A., Onsea, J., Moriarty, T. F., Nehrbass, D., Constant, C., Zeiter, S., ... & Metsemakers, W. J. (2021).** An improved 2-aminoimidazole based anti-biofilm coating for orthopedic implants: activity, stability, and in vivo Biocompatibility. *Frontiers in Microbiology*, 12, 658521.

**Costerton, J. W., Lewandowski, Z., Caldwell, D. E., Korber, D. R., & Lappin-Scott, H. M. (1995).** Microbial biofilms. *Annual review of microbiology*, 49(1), 711-745.

A B C    **D**    E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z

**De La Fuente-Núñez, C., Cardoso, M. H., de Souza Cândido, E., Franco, O. L., & Hancock, R. E. (2016).** Synthetic antibiofilm peptides. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1858(5), 1061-1069.

**De La Fuente-Núñez, C., Reffuveille, F., Mansour, S. C., Reckseidler-Zenteno, S. L., Hernández, D., Brackman, G., ... & Hancock, R. E. (2015).** D-enantiomeric peptides that eradicate wild-type and multidrug-resistant biofilms and protect against lethal *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Chemistry & biology*, 22(2), 196-205.

**Deng, Y., Liu, Y., Li, J., Wang, X., He, S., Yan, X., ... & Ding, L. (2022).** Marine natural products and their synthetic analogs as promising antibiofilm agents for antibiotics discovery and development. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 239, 114513.

**Dewasthale, S., Mani, I., & Vasdev, K. (2018).** Microbial biofilm: current challenges in health care industry. *J Appl Biotechnol Bioeng*, 5(3), 160-164.

**Di Domenico, E. G., Oliva, A., & Guembe, M. (2022).** The current knowledge on the pathogenesis of tissue and medical device-related biofilm infections. *Microorganisms*, 10(7), 1259.

**Ding, W., Ma, C., Zhang, W., Chiang, H., Tam, C., Xu, Y., ... & Qian, P. Y. (2018).** Anti-biofilm effect of a butenolide/polymer coating and metatranscriptomic analyses. *Biofouling*, 34(1), 111-122.

**Donlan, R. M. (2002).** Biofilms: microbial life on surfaces. *Emerging infectious diseases*, 8(9), 881.

**Douarche, C., Bailleux, V., Even, C., Allain, J. M., Regeard, C., & Raspaud, É. (2018).** La mécanique des biofilms à la surface de liquides. *Reflète de la physique*, (56), 20-24.

**Durães, F., Szemerédi, N., Kumla, D., Pinto, M., Kijjoa, A., Spengler, G., & Sousa, E. (2021).** Metabolites from marine-derived fungi as potential antimicrobial adjuvants. *Marine drugs*, 19(9), 475.

A B C D    **E**    F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z

**Elbestawy, M. K., El-Sherbiny, G. M., Moghannem, S. A., & Farghal, E. E. (2023).** Antibacterial, Antibiofilm, and Anti-Inflammatory Activities of Ginger Extract against *Helicobacter pylori*. *Microbiology Research*, 14(3), 1124-1138.

**Elpern, E. H., Killeen, K., Ketchem, A., Wiley, A., Patel, G., & Lateef, O. (2009).** Reducing use of indwelling urinary catheters and associated urinary tract infections. *American journal of critical care*, 18(6), 535-541.

**Esposito, S., Purrello, S. M., Bonnet, E., Novelli, A., Tripodi, F., Pascale, R., ... & Milkovich, G. (2013).** Central venous catheter-related biofilm infections: An up-to-date focus on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 1(2), 71-78.

A B C D E    **F**    G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z

**Favero, F., Tolentino, T. A., Fernandes, V., Treptow, W., Pereira, A. L., & Machado, A. H. L. (2023).**  $\alpha$ -Alkylidene  $\delta$ -lactones inhibit quorum sensing phenotypes in *Chromobacterium* strain CV026 showing interaction with the CviR receptor. *RSC advances*, 13(26), 18045-18057.

**Fazli, M., Almlad, H., Rybtke, M. L., Givskov, M., Eberl, L., & Tolker-Nielsen, T. (2014).** Regulation of biofilm formation in *Pseudomonas* and *Burkholderia* species. *Environmental microbiology*, 16(7), 1961-1981.

**Feng, J., Liu, B., Xu, J., Wang, Q., Huang, L., Ou, W., ... & Zhou, Y. (2018).** In vitro effects of N-acetylcysteine alone and combined with tigecycline on planktonic cells and biofilms of *Acinetobacter baumannii*. *Journal of thoracic disease*, 10(1), 212.



**Flemming, H. C., & Wingender, J. (2010).** The biofilm matrix. *Nature reviews microbiology*, 8(9), 623-633.

**Fouillaud, M., Venkatachalam, M., Girard-Valenciennes, E., Caro, Y., & Dufossé, L. (2016).** Anthraquinones and derivatives from marine-derived fungi: Structural diversity and selected biological activities. *Marine drugs*, 14(4), 64.

**Furukawa, S., Akiyoshi, Y., O'Toole, G. A., Ogiwara, H., & Morinaga, Y. (2010).** Sugar fatty acid esters inhibit biofilm formation by food-borne pathogenic bacteria. *International journal of food microbiology*, 138(1-2), 176-180.

A B C D E F    **G**    H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z

**Girish, V. M., Liang, H., Aguilan, J. T., Nosanchuk, J. D., Friedman, J. M., & Nacharaju, P. (2019).** Anti-biofilm activity of garlic extract loaded nanoparticles. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 20, 102009.

**González, J. F., Hahn, M. M., & Gunn, J. S. (2018).** Chronic biofilm-based infections: skewing of the immune response. *Pathogens and disease*, 76(3), fty023.

**Gopal, R., Lee, J. H., Kim, Y. G., Kim, M. S., Seo, C. H., & Park, Y. (2013).** Anti-microbial, anti-biofilm activities and cell selectivity of the NRC-16 peptide derived from witch flounder, *Glyptocephalus cynoglossus*. *Marine Drugs*, 11(6), 1836-1852.

**Guo, X., Zuo, X., Zhou, Z., Gu, Y., Zheng, H., Wang, X., ... & Wang, F. (2023).** PLGA-based micro/nanoparticles: an Overview of their applications in respiratory diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(5), 4333.

**Gutierrez-Pacheco, M. M., Gonzalez-Aguilar, G. A., Martinez-Tellez, M. A., Lizardi-Mendoza, J., Madera-Santana, T. J., Bernal-Mercado, A. T., ... & Ayala-Zavala, J. F. (2018).** Carvacrol inhibits biofilm formation and production of extracellular polymeric substances of *Pectobacterium carotovorum* subsp. *carotovorum*. *Food Control*, 89, 210-218.

A B C D E F G    **H**    I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z

**Hall-Stoodley, L., Costerton, J. W., & Stoodley, P. (2004).** Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. *Nature reviews microbiology*, 2(2), 95-108.

**Hassan, R. M., Abd El-Maksoud, M. S., Ghannam, I. A., El-Azzouny, A. A. S., & Aboul-Enein, M. N. (2023).** Synthetic non-toxic anti-biofilm agents as a strategy in combating bacterial resistance. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 115867.

**Hassan, A., Usman, J., Kaleem, F., Omair, M., Khalid, A., & Iqbal, M. (2011).** Evaluation of different detection methods of biofilm formation in the clinical isolates. *Brazilian journal of infectious diseases*, 15, 305-311.

**Holubnycha, V., Husak, Y., Korniienko, V., Bolshanina, S., Tveresovska, O., Myronov, P., ... & Pogorielov, M. (2024).** Antimicrobial Activity of Two Different Types of Silver Nanoparticles against Wide Range of Pathogenic Bacteria. *Nanomaterials*, 14(2), 137.

**Hutchings, C., Rajasekharan, S. K., Reifen, R., & Shemesh, M. (2020).** Mitigating milk-associated bacteria through inducing zinc ions antibiofilm activity. *Foods*, 9(8), 1094.

A B C D E F G H    **I**    J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z

**Ivanov, M., Novović, K., Malešević, M., Dinić, M., Stojković, D., Jovčić, B., & Soković, M. (2022).** Polyphenols as inhibitors of antibiotic resistant bacteria—mechanisms underlying rutin interference with bacterial virulence. *Pharmaceuticals*, 15(3), 385.

A B C D E F G H I    **J**    K L M N O P Q R S T U V W X Y Z

**Jabłońska-Wawrzycka, A., Rogala, P., Czerwonka, G., Michalkiewicz, S., Hodorowicz, M., Galczyńska, K., ... & Kowalczyk, P. (2021).** Tuning anti-biofilm activity of Manganese (II) complexes: Linking biological effectiveness of heteroaromatic complexes of alcohol, aldehyde, ketone, and carboxylic acid with structural effects and redox activity. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), 4847.

**Jagani, S., Chelikani, R., & Kim, D. S. (2009).** Effects of phenol and natural phenolic compounds on biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa*. *Biofouling*, 25(4), 321-324.

**Jamal, M., Ahmad, W., Andleeb, S., Jalil, F., Imran, M., Nawaz, M. A., ... & Kamil, M. A. (2018).** Bacterial biofilm and associated infections. *Journal of the chinese medical association*, 81(1), 7-11.

**Joshi, A. S., Singh, P., & Mijakovic, I. (2020).** Interactions of gold and silver nanoparticles with bacterial biofilms: Molecular interactions behind inhibition and resistance. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(20), 7658.

**Jothipandiyan, S., Suresh, D., Sekaran, S., & Paramasivam, N. (2023).** Palladium (II) Metal Complex Fabricated Titanium Implant Mitigates Dual-Species Biofilms in Artificial Synovial Fluid. *Antibiotics*, 12(8), 1296.

**Jouenne, T. (2019).** Biofilms bactériens. *Techniques de l'ingénieur*.

A B C D E F G H I J    **K**    L M N O P Q R S T U V W X Y Z

**Kalia, V. C., Patel, S. K., & Lee, J. K. (2023).** Bacterial biofilm inhibitors: An overview. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 264, 115389.

**Khan, M. F., Husain, F. M., Zia, Q., Ahmad, E., Jamal, A., Alaidarous, M., ... & Ahmad, I. (2020).** Anti-quorum sensing and anti-biofilm activity of zinc oxide nanopikes. *ACS omega*, 5(50), 32203-32215.

**Khadori, N., & Yassien, M. (1995).** Biofilms in device-related infections. *Journal of industrial microbiology and biotechnology*, 15(3), 141-147.

**Khataybeh, B., Jaradat, Z., & Ababneh, Q. (2023).** Anti-bacterial, anti-biofilm and anti-quorum sensing activities of honey: A review. *Journal of Ethnopharmacology*, 116830.

**Khelifi, D., & Koliai, C. (2021).** *Activité anti-biofilm des extraits végétaux* (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri).

**Kher, L., & Santoro, D. (2023).** Biofilm Models: Different Ways of Biofilm Characterization and Drug Discovery. *Current Protocols*, 3(9), e894.

**Kim, H. S., & Park, H. D. (2013).** Ginger extract inhibits biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* PA14. *PloS one*, 8(9), e76106.

**Kırmusaoglu, S. (2019).** The methods for detection of biofilm and screening antibiofilm activity of agents. *Antimicrobials, antibiotic resistance, antibiofilm strategies and activity methods*, 7.

**KOBAYASHI, M., HAYASHI, K., KAWAZOE, K., & KITAGAWA, I. (1992).** Marine natural products. XXIX. Heterosigma-glycolipids I, II, III, and IV, four

diacylglyceroglycolipids possessing  $\omega$ 3-polyunsaturated fatty acid residues, from the raphidopycean dinoflagellate *Heterosigma akashiwo*. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 40(6), 1404-1410.

**Kundukad, B., Udayakumar, G., Grela, E., Kaur, D., Rice, S. A., Kjelleberg, S., & Doyle, P. S. (2020).** Weak acids as an alternative anti-microbial therapy. *Biofilm*, 2, 100019.

## A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z

**Lacey, H. J., & Rutledge, P. J. (2022).** Recently discovered secondary metabolites from *Streptomyces* species. *Molecules*, 27(3), 887.

**Lahiri, D., Nag, M., Dutta, B., Dey, S., Mukherjee, D., Joshi, S. J., & Ray, R. R. (2021).** Antibiofilm and anti-quorum sensing activities of eugenol and linalool from *Ocimum tenuiflorum* against *Pseudomonas aeruginosa* biofilm. *Journal of Applied Microbiology*, 131(6), 2821-2837.

**Lebeaux, D., & Ghigo, J. M. (2012).** Infections associées aux biofilms-Quelles perspectives thérapeutiques issues de la recherche fondamentale?. *médecine/sciences*, 28(8-9), 727-739.

**Lee, J. H., Regmi, S. C., Kim, J. A., Cho, M. H., Yun, H., Lee, C. S., & Lee, J. (2011).** Apple flavonoid phloretin inhibits *Escherichia coli* O157: H7 biofilm formation and ameliorates colon inflammation in rats. *Infection and immunity*, 79(12), 4819-4827.

**Lee, S. J., Schlesinger, P. H., Wickline, S. A., Lanza, G. M., & Baker, N. A. (2011).** Interaction of melittin peptides with perfluorocarbon nanoemulsion particles. *The journal of physical chemistry B*, 115(51), 15271-15279.

**Lerminiaux, N. A., & Cameron, A. D. (2019).** Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in clinical environments. *Canadian journal of microbiology*, 65(1), 34-44.

**Levine, S. A., & Niederman, M. S. (1991).** The impact of tracheal intubation on host defenses and risks for nosocomial pneumonia. *Clinics in chest medicine*, 12(3), 523-543.

**Li, H., Maimaitiming, M., Zhou, Y., Li, H., Wang, P., Liu, Y., ... & Wang, C. Y. (2022).** Discovery of marine natural products as promising antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa*. *Marine Drugs*, 20(3), 192.

**Li, P., Yang, X., Zhang, X., Pan, J., Tang, W., Cao, W., ... & Xing, X. (2020).** Surface chemistry-dependent antibacterial and antibiofilm activities of polyamine-functionalized carbon quantum dots. *Journal of Materials Science*, 55, 16744-16757.

**Li, P., Yin, R., Cheng, J., & Lin, J. (2023).** Bacterial biofilm formation on biomaterials and approaches to its treatment and prevention. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(14), 11680.

**Li, Y. H., & Tian, X. (2012).** Quorum sensing and bacterial social interactions in biofilms. *Sensors*, 12(3), 2519-2538.

**Lieberman, O. J., Orr, M. W., Wang, Y., & Lee, V. T. (2014).** High-throughput screening using the differential radial capillary action of ligand assay identifies ebselen as an inhibitor of diguanylate cyclases. *ACS chemical biology*, 9(1), 183-192.

**Lima, E. M. F., de Almeida, F. A., Sircili, M. P., Bueris, V., & Pinto, U. M. (2023).** N-acetylcysteine (NAC) attenuates quorum sensing regulated phenotypes in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Heliyon*, 9(3).

**Liu, Y., Wu, L., Yan, Y., Yang, K., Dong, P., Luo, X., ... & Zhu, L. (2021).** Lactic acid and peroxyacetic acid inhibit biofilm of *Escherichia coli* O157: H7 formed in beef extract. *Foodborne Pathogens and Disease*, 18(10), 744-751.

**Lotlikar, S. R., Gallaway, E., Grant, T., Popis, S., Whited, M., Guragain, M., Rogers, R., Hamilton, S., Gerasimchuk, N. G., & Patrauchan, M. A. (2019).** Polymeric Composites with Silver (I) Cyanoximates Inhibit Biofilm Formation of Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria. *Polymers*, 11(6), 1018.

**Lu, C., Liu, H., Shangguan, W., Chen, S., & Zhong, Q. (2021).** Antibiofilm activities of the cinnamon extract against *Vibrio parahaemolyticus* and *Escherichia coli*. *Archives of Microbiology*, 203(1), 125-135.

**Lu, L., Hu, W., Tian, Z., Yuan, D., Yi, G., Zhou, Y., ... & Li, M. (2019).** Developing natural products as potential anti-biofilm agents. *Chinese medicine*, 14, 1-17.

**Lu, M., Dai, T., Murray, C. K., & Wu, M. X. (2018).** Bactericidal property of oregano oil against multidrug-resistant clinical isolates. *Frontiers in microbiology*, 9, 2329.

**Lu, Y., Lei, L., Deng, Y., Zhang, H., Xia, M., Wei, X., ... & Hu, T. (2022).** RNase III coding genes modulate the cross-kingdom biofilm of *Streptococcus mutans* and *Candida albicans*. *Frontiers in Microbiology*, 13, 957879.

**Luo, Y., Yang, Q., Zhang, D., & Yan, W. (2021).** Mechanisms and control strategies of antibiotic resistance in pathological biofilms. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 31(1), 1.

A B C D E F G H I J K L **M** N O P Q R S T U V W X Y Z

- Maamria Ouiame, T. L. M. A. (2023).** Effet d'un flavonoïde extrait d'une plante médicinale sur la formation de biofilm chez *Escherichia coli*.
- Mah, T. F. C., & O'Toole, G. A. (2001).** Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents. *Trends in microbiology*, 9(1), 34-39.
- Majumder, A., Sarkar, C., Das, I., Sk, S., Bandyopadhyay, S., Mandal, S., & Bera, M. (2023).** Design, synthesis and evaluation of a series of zinc (II) complexes of anthracene-affixed multifunctional organic assembly as potential antibacterial and antibiofilm agents against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *ACS applied materials & interfaces*, 15(19), 22781-22804.
- MangziraKemung, H., Tan, L. T. H., Chan, K. G., Ser, H. L., Law, J. W. F., Lee, L. H., & Goh, B. H. (2020).** *Streptomyces* sp. strain MUSC 125 from mangrove soil in Malaysia with anti-MRSA, anti-biofilm and antioxidant activities. *Molecules*, 25(15), 3545.
- Martínez, L. C., & Vadyvaloo, V. (2014).** Mechanisms of post-transcriptional gene regulation in bacterial biofilms. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 4, 38.
- Melander, R. J., Basak, A. K., & Melander, C. (2020).** Natural products as inspiration for the development of bacterial antibiofilm agents. *Natural product reports*, 37(11), 1454-1477.
- Mermel, L. A., Allon, M., Bouza, E., Craven, D. E., Flynn, P., O'Grady, N. P., ... & Warren, D. K. (2009).** Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases*, 49(1), 1-45.
- Meto, A., Colombari, B., Meto, A., Boaretto, G., Pinetti, D., Marchetti, L., ... & Blasi, E. (2020).** Propolis affects *Pseudomonas aeruginosa* Growth, Biofilm Formation, Phenazines and eDNA Release: Potential Involvement of Polyphenols. *MICROORGANISMS*, 8(2), 1-16.
- Miklášová, N., Herich, P., Dávila-Becerril, J. C., Barroso-Flores, J., Fischer-Fodor, E., Valentová, J., ... & Mojžiš, J. (2021).** Evaluation of antiproliferative palladium (II) complexes of synthetic bisdemethoxycurcumin towards in vitro cytotoxicity and molecular docking on DNA sequence. *Molecules*, 26(14), 4369.
- Millezi, A. F., Costa, K. A. D., Oliveira, J. M., Lopes, S. P., Pereira, M. O., & Piccoli, R. H. (2019).** Antibacterial and anti-biofilm activity of cinnamon essential oil and eugenol. *Ciência Rural*, 49, e20180314.
- Mohamed, A., Rajaa, A. M., Khalid, Z., Fouad, M., & Naima, R. (2016).** Comparison of three methods for the detection of biofilm formation by clinical isolates of *Staphylococcus aureus* isolated in Casablanca. *Int J Sci Res*, 5(10), 1156-9.

**Mohanta, Y. K., Biswas, K., Jena, S. K., Hashem, A., Abd\_Allah, E. F., & Mohanta, T. K. (2020).** Anti-biofilm and antibacterial activities of silver nanoparticles synthesized by the reducing activity of phytoconstituents present in the Indian medicinal plants. *Frontiers in Microbiology*, *11*, 1143.

**Mondal, A., Banerjee, S., Bose, S., Mazumder, S., Haber, R. A., Farzaei, M. H., & Bishayee, A. (2022).** Garlic constituents for cancer prevention and therapy: From phytochemistry to novel formulations. *Pharmacological research*, *175*, 105837.

**Moser, C., Jensen, P. Ø., Thomsen, K., Kolpen, M., Rybtke, M., Lauland, A. S., ... & Tolker-Nielsen, T. (2021).** Immune responses to *Pseudomonas aeruginosa* biofilm infections. *Frontiers in Immunology*, *12*, 625597.

A B C D E F G H I J K L M    **N**    O P Q R S T U V W X Y Z

**Naga, N. G., El-Badan, D. E., Ghanem, K. M., & Shaaban, M. I. (2023).** It is the time for quorum sensing inhibition as alternative strategy of antimicrobial therapy. *Cell Communication and Signaling*, *21*(1), 1-14.

**Negrini, T. D. C., Ren, Z., Miao, Y., Kim, D., Simon-Soro, Á., Liu, Y., ... & Arthur, R. A. (2022).** Dietary sugars modulate bacterial-fungal interactions in saliva and inter-kingdom biofilm formation on apatitic surface. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *12*, 993640.

**Nobbs, A. H., Lamont, R. J., & Jenkinson, H. F. (2009).** Streptococcus adherence and colonization. *Microbiology and molecular biology reviews*, *73*(3), 407-450.

**Nostro, A., Roccaro, A. S., Bisignano, G., Marino, A., Cannatelli, M. A., Pizzimenti, F. C., ... & Blanco, A. R. (2007).** Effects of oregano, carvacrol and thymol on *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* biofilms. *Journal of medical microbiology*, *56*(4), 519-523.

A B C D E F G H I J K L M N    **O**    P Q R S T U V W X Y Z

**Olar, R., Badea, M., & Chifiriuc, M. C. (2022).** Metal complexes—a promising approach to target biofilm associated infections. *Molecules*, *27*(3), 758.

Oswald, F., Stoll, I. K., Zwick, M., Herbig, S., Sauer, J., Boukis, N., & Neumann, A. (2018). Formic acid formation by *Clostridium ljungdahlii* at elevated pressures of carbon dioxide and hydrogen. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 6, 6.

A B C D E F G H I J K L M N O **P** Q R S T U V W X Y Z

Pace, J. L., Rupp, M. E., & Finch, R. G. (Eds.). (2005). *Biofilms, infection, and antimicrobial therapy*. CRC Press.

Pagán, R., & García-Gonzalo, D. (2015). Influence of environmental factors on bacterial biofilm formation in the food industry: a review. *Postdoc j.*, (ART-2015-95845).

Panda, P. S., Chaudhary, U., & Dube, S. K. (2016). Comparison of four different methods for detection of biofilm formation by uropathogens. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, 59(2), 177-179.

Park, S., Dingemans, J., & Sauer, K. (2023). Manganese Acts as an Environmental Inhibitor of *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm Development by Inducing Dispersion and Modulating c-di-GMP and Exopolysaccharide Production via RbdA. *Journal of Bacteriology*, 205(6), e00003-23.

Parot, S. (2007). *Biofilms électroactifs: formation, caractérisation et mécanismes* (Doctoral dissertation).

Parrino, B., Schillaci, D., Carnevale, I., Giovannetti, E., Diana, P., Cirrincione, G., & Cascioferro, S. (2019). Synthetic small molecules as anti-biofilm agents in the struggle against antibiotic resistance. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 161, 154-178.

Patra, A., Das, J., Agrawal, N. R., Kushwaha, G. S., Ghosh, M., & Son, Y. O. (2022). Marine antimicrobial peptides-based strategies for tackling bacterial biofilm and biofouling challenges. *Molecules*, 27(21), 7546.

Philip, N., Bandara, H. M. H. N., Leishman, S. J., & Walsh, L. J. (2019). Effect of polyphenol-rich cranberry extracts on cariogenic biofilm properties and microbial composition of polymicrobial biofilms. *Archives of oral biology*, 102, 1-6.

Pichon, C., & Felden, B. (2005). Small RNA genes expressed from *Staphylococcus aureus* genomic and pathogenicity islands with specific expression among pathogenic strains. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(40), 14249-14254.



**Pircalabioru, G. G., & Chifiriuc, M. C. (2020).** Nanoparticulate drug-delivery systems for fighting microbial biofilms: From bench to bedside. *Future Microbiology*, *15*(8), 679-698.

**Pourahmadi, M., Pourahmadi, K., Modaresi, F., Atashpour, S., Azad, A., Ranjbaran, A., & Ghasemian, A. (2022).** The Antibacterial and Anti-biofilm Traits of the Novel BMAP-27-Melittin Conjugated Peptide Nanoparticle Against Streptococcus mutans: Clinical Isolates from Oral Cavity. *Iranian Journal of Pathology*, *17*(3), 294.

**Pourkhosravani, E., DehghanNayeri, F., & MohammadiBazargani, M. (2021).** Decoding antibacterial and antibiofilm properties of cinnamon and cardamom essential oils: a combined molecular docking and experimental study. *AMB Express*, *11*, 1-18.

**Prasad, K. D., Sonia, K., & Vijayaraghavalu, S. (2022).** A Review on Marine Sponges derived Alkaloids. *NeuroQuantology*, *20*(8), 2680.

A B C D E F G H I J K L M N O P **Q** R S T U V W X Y Z

**Qader, M. M., Hamed, A. A., Soldatou, S., Abdelraof, M., Elawady, M. E., Hassane, A. S., ...&Rateb, M. E. (2021).** Antimicrobial and antibiofilm activities of the fungal metabolites isolated from the marine endophytes *Epicoccumnigrum* M13 and *Alternariaalternata* 13A. *Marine drugs*, *19*(4), 232.

**Qian, C. D., Wu, X. C., Teng, Y., Zhao, W. P., Li, O., Fang, S. G., ... & Gao, H. C. (2012).** Battacin (Octapeptin B5), a new cyclic lipopeptide antibiotic from *Paenibacillus tianmuensis* active against multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, *56*(3), 1458-1465.

**Qu, Y., Zou, Y., Wang, G., Zhang, Y., & Yu, Q. (2024).** Disruption of Communication: Recent Advances in Antibiofilm Materials with Anti-Quorum Sensing Properties. *ACS Applied Materials & Interfaces*, *16*(11), 13353-13383.

**Queiroga, M. C., Laranjo, M., Andrade, N., Marques, M., Costa, A. R., & Antunes, C. M. (2023).** Antimicrobial, antibiofilm and toxicological assessment of propolis. *Antibiotics*, *12*(2), 347.

A B C D E F G H I J K L M N O P Q **R** S T U V W X Y Z

- Raghavan, R. M. K., Pannippara, M. A., Kesav, S., Mathew, A., Bhat, S. G., Aa, M. H., & Elyas, K. K. (2021).** MFAP9: Characterization of an extracellular thermostable antibacterial peptide from marine fungus with biofilm eradication potential. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 194, 113808.
- Ramakrishnan, R., Singh, A. K., Singh, S., Chakravortty, D., & Das, D. (2022).** Enzymatic dispersion of biofilms: An emerging biocatalytic avenue to combat biofilm-mediated microbial infections. *Journal of Biological Chemistry*, 298(9).
- Raspor, P., & Goranovič, D. (2008).** Biotechnological applications of acetic acid bacteria. *Critical reviews in biotechnology*, 28(2), 101-124.
- Risdian, C., Mozef, T., & Wink, J. (2019).** Biosynthesis of polyketides in Streptomyces. *Microorganisms*, 7(5), 124.
- Rodis, N., Tsapadikou, V. K., Potsios, C., & Xaplanteri, P. (2020).** Resistance mechanisms in bacterial biofilm formations: A review. *J. Emerg. Intern. Med*, 4(1), 8.
- Rostamnejad, D., Esnaashari, F., Zahmatkesh, H., Rasti, B., & Zamani, H. (2024).** Diclofenac-loaded PLGA nanoparticles downregulate LasI/R quorum sensing genes in pathogenic *P. aeruginosa* isolates. *Archives of Microbiology*, 206(3), 1-12.
- Roux A., Ghigo J.M. (2006).** Bacterial biofilms, Académie-veterinaire- de France ; 159(3):261-268.
- Rudin, L., Bornstein, M. M., & Shyp, V. (2023).** Inhibition of biofilm formation and virulence factors of cariogenic oral pathogen *Streptococcus mutans* by natural flavonoid phloretin. *Journal of Oral Microbiology*, 15(1), 2230711.
- Ryder, M. A. (2005).** Catheter-related infections: it's all about biofilm. *Topics in Advanced Practice Nursing eJournal*, 5(3), 1-6.

A B C D E F G H I J K L M N O P Q R    **S**    T U V W X Y Z

- Sagar, P. K., Sharma, P., & Singh, R. (2024).** Anti-Quorum Sensing and Anti-Biofilm Activity of Ginger (*Zingiber officinale*) Rhizomes against Multidrug-Resistant Clinical Isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Avicenna Journal of Medical Biotechnology*, 16(1), 49.
- Sagar, S., Kumar\*, S., Jaiswal, A., Kumar, A., & Koli, D. (2019).** Mechanism of Biofilm Formation by *E.coli*.

- Salinas, C., Florentín, G., Rodríguez, F., Alvarenga, N., & Guillén, R. (2022).** Terpenes combinations inhibit biofilm formation in *Staphylococcus aureus* by interfering with initial adhesion. *Microorganisms*, *10*(8), 1527.
- Salinas-Arellano, E., Pérez-Vásquez, A., Rivero-Cruz, I., Torres-Colin, R., González-Andrade, M., Rangel-Grimaldo, M., & Mata, R. (2020).** Flavonoids and terpenoids with PTP-1B inhibitory properties from the infusion of *Salvia amarissima* Ortega. *Molecules*, *25*(15), 3530.
- Sánchez, M. C., Ribeiro-Vidal, H., Bartolomé, B., Figuero, E., Moreno-Arribas, M. V., Sanz, M., & Herrera, D. (2020).** New evidences of antibacterial effects of cranberry against periodontal pathogens. *Foods*, *9*(2), 246.
- Santos, A. P. A., Watanabe, E., & Andrade, D. D. (2011).** Biofilm on artificial pacemaker: fiction or reality?. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, *97*, e113-e120.
- Sanyasi, S., Majhi, R. K., Kumar, S., Mishra, M., Ghosh, A., Suar, M., ... & Goswami, L. (2016).** Polysaccharide-capped silver Nanoparticles inhibit biofilm formation and eliminate multi-drug-resistant bacteria by disrupting bacterial cytoskeleton with reduced cytotoxicity towards mammalian cells. *Scientific reports*, *6*(1), 24929.
- Saurav, K., Costantino, V., Venturi, V., & Steindler, L. (2017).** Quorum sensing inhibitors from the sea discovered using bacterial N-acyl-homoserine lactone-based biosensors. *Marine drugs*, *15*(3), 53.
- Shaikh, S. A., Priyadarsini, I. K., & Vavilala, S. L. (2022).** Ebselen's potential to inhibit planktonic and biofilm growth of *Neisseria mucosa*. *Current Chemical Biology*, *16*(1), 61-69.
- Shamim, A., Ali, A., Iqbal, Z., Mirza, M. A., Aqil, M., Kawish, S. M., ... & Saheer Kuruniyan, M. (2023).** Natural medicine a promising candidate in combating microbial biofilm. *Antibiotics*, *12*(2), 299.
- Shariati, A., Chegini, Z., Ghaznavi-Rad, E., Zare, E. N., & Hosseini, S. M. (2022).** PLGA-based nanoplatfoms in drug delivery for inhibition and destruction of microbial biofilm. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *12*, 926363.
- Sharma, P. (2022).** Role and significance of biofilm-forming microbes in phytoremediation-a review. *Environmental technology & innovation*, *25*, 102182.
- Shin, D. S., Rhee, K. J., & Eom, Y. B. (2020).** Effect of probiotic *Clostridium butyricum* NCTC 7423 supernatant on biofilm formation and gene expression of *Bacteroides fragilis*. *Journal of microbiology and biotechnology*, *30*(3), 368.
- Shobana, R., Thahirunnisa, J. H., Sivaprakash, S., Amali, A. J., Solomon, A. P., & Suresh, D. (2024).** Effect of palladium (II) complexes on NorA efflux pump inhibition and

resensitization of fluoroquinolone-resistant *Staphylococcus aureus*: in vitro and in silico approach. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 13, 1340135.

**Siari, R. Zouad, A. (2020).** Initiation à la recherche sur la formation de biofilms par quelques bactéries cliniques isolées à partir des lésions du pied diabétique. Mémoire master recherche : biologie moléculaire des microorganismes. Constantine : université de frères mentouri Constantine, 68 p.

**Silva, R. T. C., Guidotti-Takeuchi, M., Peixoto, J. L. M., Demarqui, F. M., Mori, A. P., Dumont, C. F., ... & Guerra, W. (2023).** New Palladium (II) Complexes Containing Methyl Gallate and Octyl Gallate: Effect against *Mycobacterium tuberculosis* and *Campylobacter jejuni*. *Molecules*, 28(9), 3887.

**Sindi, A., Chawn, M. V. B., Hernandez, M. E., Green, K., Islam, M. K., Locher, C., & Hammer, K. (2019).** Anti-biofilm effects and characterisation of the hydrogen peroxide activity of a range of Western Australian honeys compared to Manuka and multifloral honeys. *Scientific reports*, 9(1), 17666.

**Singh, A., & Chauhan, P. S. (2017).** Ecological significance of soil-associated plant growth-promoting biofilm-forming microbes for stress management. *Biofilms in plant and soil health*, 291-326.

**Singh, S., Singh, S. K., Chowdhury, I., & Singh, R. (2017).** Understanding the mechanism of bacterial biofilms resistance to antimicrobial agents. *The open microbiology journal*, 11, 53.

**Singhal, R., Patil, P., Siddibhavi, M., Ankola, A. V., Sankeshwari, R., & Kumar, V. (2020).** Antimicrobial and antibiofilm effect of cranberry extract on *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus acidophilus*: An in vitro study. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 13(1), 11.

**Singletary, K. (2010).** Oregano: overview of the literature on health benefits. *Nutrition Today*, 45(3), 129-138.

**Solano, C., Echeverz, M., & Lasa, I. (2014).** Biofilm dispersion and quorum sensing. *Current opinion in microbiology*, 18, 96-104.

**Soowannayan, C., Boonmee, S., Puckcharoen, S., Anatamsombat, T., Yatip, P., Ng, W. K., ... & Withyachumnarnkul, B. (2019).** Ginger and its component shogaol inhibit *Vibrio* biofilm formation in vitro and orally protect shrimp against acute hepatopancreatic necrosis disease (AHPND). *Aquaculture*, 504, 139-147.

**Souhir, D. I. K. E. S. (2020).** Evaluation de la capacité des souches de *Pseudomonas* spp à former un biofilm sur différentes surfaces.

**Soumia, D. D., Khedoudja, K., M'hamed, B., & Bouziane, A. (2021).** Detection of Biofilm Production and Antibiotic Resistance Pattern In Clinical Isolates from Indwelling Medical Devices. *Egyptian Academic Journal of Biological Sciences. C, Physiology and Molecular Biology*, 13(2), 229-239.

**Spengler, G., Kincses, A., Mosolygó, T., Marć, M. A., Nové, M., Gajdács, M., ... & Domínguez-Álvarez, E. (2019).** Antiviral, antimicrobial and antibiofilm activity of selenoesters and selenoanhydrides. *Molecules*, 24(23), 4264.

**Stewart, P. S. (2002).** Mechanisms of antibiotic resistance in bacterial biofilms. *International journal of medical microbiology*, 292(2), 107-113.

**Stoodley, P., Hall-Stoodley, L., Boyle, J. D., Jorgensen, F., & Lappin-Scott, H. M. (2000).** Environmental and genetic factors influencing biofilm structure.

**Stowe, S. D., Richards, J. J., Tucker, A. T., Thompson, R., Melander, C., & Cavanagh, J. (2011).** Anti-biofilm compounds derived from marine sponges. *Marine drugs*, 9(10), 2010-2035.

**Sukmarini, L., Atikana, A., & Hertiani, T. (2024).** Antibiofilm activity of marine microbial natural products: potential peptide-and polyketide-derived molecules from marine microbes toward targeting biofilm-forming pathogens. *Journal of Natural Medicines*, 78(1), 1-20.

**Šuran, J., Capanec, I., Mašek, T., Radić, B., Radić, S., Tlak Gajger, I., & Vlainić, J. (2021).** Propolis extract and its bioactive compounds—From traditional to modern extraction technologies. *Molecules*, 26(10), 2930.

**Swidan, N. S., Hashem, Y. A., Elkhatib, W. F., & Yassien, M. A. (2022).** Antibiofilm activity of green synthesized silver nanoparticles against biofilm associated enterococcal urinary pathogens. *Scientific reports*, 12(1), 3869.

A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S    **T**    U V W X Y Z

**Tamfu, A. N., Ceylan, O., Cârâc, G., Talla, E., & Dinica, R. M. (2022).** Antibiofilm and anti-quorum sensing potential of cycloartane-type triterpene acids from Cameroonian grassland propolis: phenolic profile and antioxidant activity of crude extract. *Molecules*, 27(15), 4872.

**Tapia-Rodriguez, M. R., Cantu-Soto, E. U., Vazquez-Armenta, F. J., Bernal-Mercado, A. T., & Ayala-Zavala, J. F. (2023).** Inhibition of *Acinetobacter baumannii* biofilm

formation by terpenes from Oregano (*Lippia graveolens*) essential oil. *Antibiotics*, 12(10), 1539.

**Thakare, R., Kaul, G., Shukla, M., Kesharwani, P., Srinivas, N., Dasgupta, A., & Chopra, S. (2020).** Repurposing nonantibiotic drugs as antibacterials. In *Drug Discovery Targeting Drug-Resistant Bacteria* (pp. 105-138). Academic Press.

**Thorarinsdottir, H. R., Kander, T., Holmberg, A., Petronis, S., & Klarin, B. (2020).** Biofilm formation on three different endotracheal tubes: a prospective clinical trial. *Critical Care*, 24, 1-12.

**Tintillier, F., Moriou, C., Petek, S., Fauchon, M., Hellio, C., Saulnier, D., ... & Debitus, C. (2020).** Quorum sensing inhibitory and antifouling activities of new bromotyrosine metabolites from the Polynesian sponge *Pseudoceratina n. sp.* *Marine drugs*, 18(5), 272.

**Trautner, B. W., & Darouiche, R. O. (2004).** Role of biofilm in catheter-associated urinary tract infection. *American journal of infection control*, 32(3), 177-183.

**Tremblay, Y. D., Hathroubi, S., & Jacques, M. (2014).** Bacterial biofilms: their importance in animal health and public health. *Canadian Journal of Veterinary Research = Revue Canadienne de Recherche Veterinaire*, 78(2), 110-116.

**Tremblay, Y. D., Hathroubi, S., & Jacques, M. (2014).** Les biofilms bactériens: leur importance en santé animale et en santé publique. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 78(2), 110-116.

**Trivedi, L., & Gomathi, S. (2016).** Detection of biofilm formation among the clinical isolates of Enterococci: An evaluation of three different screening methods. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, 5(3), 643-650.

A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z

**Ulrey, R. K., Barksdale, S. M., Zhou, W., & van Hoek, M. L. (2014).** Cranberry proanthocyanidins have anti-biofilm properties against *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC complementary and alternative medicine*, 14, 1-12.

**Üreğen, M. (2020).** *Environmental factors influencing bacterial biofilm formation and inactivation* (Master's thesis, Izmir Institute of Technology (Turkey)).

A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z

**Verderosa, A. D., Totsika, M., & Fairfull-Smith, K. E. (2019).** Bacterial biofilm eradication agents: a current review. *Frontiers in chemistry*, 7, 495483.

**Vijayababu, P., Samykannu, G., Antonyraj, C. B., Thomas, J., Narayanan, S., Ahamed, S. I. B., & Piramanayagam, S. (2018).** Patulin interference with ATP binding cassette transferring auto inducer- 2 in Salmonella typhi and biofilm inhibition via quorum sensing. *Informatics in Medicine Unlocked*, 11, 9-14.

**Vladkova, T. G., Martinov, B. L., & Gospodinova, D. N. (2023).** Anti-biofilm agents from marine biota. *Journal of Chemical Technology and Metallurgy*, 58(5), 825-839.

A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V    **W**    X Y Z

**Wang, B., You, J., King, J. B., Cai, S., Park, E., Powell, D. R., & Cichewicz, R. H. (2014).** Polyketide glycosides from Bionectria ochroleuca inhibit Candida albicans biofilm formation. *Journal of natural products*, 77(10), 2273-2279.

**Wang, K. L., Dou, Z. R., Gong, G. F., Li, H. F., Jiang, B., & Xu, Y. (2022).** Anti-larval and anti-algal natural products from marine microorganisms as sources of anti-biofilm agents. *Marine Drugs*, 20(2), 90.

**Wang, Y., Wu, J., Lv, M., Shao, Z., Hungwe, M., Wang, J., ... & Geng, W. (2021).** Metabolism characteristics of lactic acid bacteria and the expanding applications in food industry. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 9, 612285.

**Warren, J. W., Tenney, J. H., Hoopes, J. M., Muncie, H. L., & Anthony, W. C. (1982).** A prospective microbiologic study of bacteriuria in patients with chronic indwelling urethral catheters. *The Journal of infectious diseases*, 146(6), 719-723.

**Webber, M. A., & Piddock, L. J. (2003).** The importance of efflux pumps in bacterial antibiotic resistance. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 51(1), 9-11.

**White, J. K., Muhammad, T., Alsheim, E., Mohanty, S., Blasi-Romero, A., Gunasekera, S., ... & Brauner, A. (2022).** A stable cyclized antimicrobial peptide derived from LL-37 with host immunomodulatory effects and activity against uropathogens. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 79(8), 411.

**Wiley, L., Bridge, D. R., Wiley, L. A., Odom, J. V., Elliott, T., & Olson, J. C. (2012).** Bacterial biofilm diversity in contact lens-related disease: emerging role of Achromobacter,

Stenotrophomonas, and Delftia. *Investigative ophthalmology & visual science*, 53(7), 3896-3905.

**Willcox, M. D., Bahatg, G., Carnt, N., Kalaiselvan, P., Kumar, N., Kuppusamy, R., ... & Yu, T. T. (2023).** Biofilms and contact lenses: Problems and solutions. *Microbiology Australia*, 44(2), 96-99.

**Wu, Z., Ye, C., Guo, F., Zhang, S., & Yu, X. (2013).** Evidence for broad-spectrum biofilm inhibition by the bacterium *Bacillus* sp. strain SW9. *Applied and environmental microbiology*, 79(5), 1735-1738.

A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W **X** Y Z

**Xiao, Y., Wan, C., Wu, X., Xu, Y., Chen, Y., Rao, L., ... & Yu, F. (2024).** Novel small-molecule compound YH7 inhibits the biofilm formation of *Staphylococcus aureus* in a sarX-dependent manner. *Mosphere*, 9(1), e00564-23.

A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X **Y** Z

**Yin, Q., Liang, J., Zhang, W., Zhang, L., Hu, Z. L., Zhang, Y., & Xu, Y. (2019).** Butenolide, a marine-derived broad-spectrum antibiofilm agent against both Gram-positive and Gram-negative pathogenic bacteria. *Marine biotechnology*, 21, 88-98.

**Yin, W., Xu, S., Wang, Y., Zhang, Y., Chou, S. H., Galperin, M. Y., & He, J. (2021).** Ways to control harmful biofilms: prevention, inhibition, and eradication. *Critical reviews in microbiology*, 47(1), 57-78.

**Yousif, A., Jamal, M. A., & Raad, I. (2015).** Biofilm-based central line-associated bloodstream infections. *Biofilm-based healthcare-associated infections: Volume I*, 157-179.

**Yu, X., Li, L., Sun, S., Chang, A., Dai, X., Li, H., ... & Zhu, H. (2021).** A cyclic dipeptide from marine fungus *Penicillium chrysogenum* DXY-1 exhibits anti-quorum sensing activity. *ACS omega*, 6(11), 7693-7700.



**Yun, Z., Xianghong, L., Qianhua, G., & Qin, D. (2023).** Copper ions inhibit *Streptococcus mutans*–*Veillonella parvula* dual biofilm by activating *Streptococcus mutans* reactive nitrogen species. *BMC Oral Health*, 23(1), 48.

## A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z

**Zhang, H., Li, S., & Cheng, Y. (2022).** Antibiofilm activity of allicin and quercetin in treating biofilm-associated orthopaedics infection. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 1-7.

**Zhang, L., Cao, S., Marsh, N., Ray-Barruel, G., Flynn, J., Larsen, E., & Rickard, C. M. (2016).** Infection risks associated with peripheral vascular catheters. *Journal of infection prevention*, 17(5), 207–213.

**Zhao, T., & Liu, Y. (2010).** N-acetylcysteine inhibit biofilms produced by *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC microbiology*, 10, 1-8.

**Zheng, S., Bawazir, M., Dhall, A., Kim, H. E., He, L., Heo, J., & Hwang, G. (2021).** Implication of surface properties, bacterial motility, and hydrodynamic conditions on bacterial surface sensing and their initial adhesion. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 9, 643722.

**Zhu, X. Y., & Zeng, Y. R. (2020).** Garlic extract in prosthesis-related infections: a literature review. *Journal of International Medical Research*, 48(4), 0300060520913778.

**Zulhendri, F., Chandrasekaran, K., Kowacz, M., Ravalía, M., Kripal, K., Fearnley, J., & Perera, C. O. (2021).** Antiviral, antibacterial, antifungal, and antiparasitic properties of propolis: A review. *Foods*, 10(6), 1360.

# *Résumé*

## Résumé

Les biofilms sont des communautés bactériennes complexes enfermées dans une matrice extracellulaire et protectrice, qui adhèrent aux surfaces biotiques et abiotiques. Ils posent des défis importants dans le domaine médical grâce à leur développement sur les tissus des patients ou sur les dispositifs médicaux invasifs, ce qui provoque des maladies très difficiles à traiter et à contrôler, mais également une résistance accrue aux antibiotiques conventionnels ainsi qu'aux systèmes immunitaires de l'hôte. L'objectif principal de cette revue bibliographique est d'explorer la diversité des agents naturels et synthétiques, identités et caractérisés à l'issue de plusieurs études expérimentales récentes, agissant comme des anti-biofilms aussi bien que leurs mécanismes d'action sur la formation de biofilm. Cette synthèse est nécessaire afin de développer des stratégies pour inhiber voir contrôler les biofilms nuisibles en milieu médical. Les agents anti-biofilms naturels tels que les extraits des plantes et les produits de l'apiculture ciblent à travers divers mécanismes plusieurs composants du biofilm qui sont cruciaux pour le développement de ce dernier, ou facilitent leur séparation à partir des surfaces en influençant le système de quorum sensing, l'inhibition des enzymes responsables de l'inactivation des antibiotiques ou la perturbation de la matrice extracellulaire. Les agents anti-biofilms synthétiques principalement les peptides synthétiques et les nanoparticules sont synthétisés pour cibler, via des mécanismes spécifiques, quelques composants impliqués dans la production de biofilm et qui provoquent par la suite l'inhibition de leur formation, leur dispersion ou la mort directe des bactéries cliniques formatrices de biofilm. La compréhension des mécanismes de formation et de persistance des biofilms est cruciale pour l'éradication des biofilms et le développement de stratégies efficaces pour lutter contre leurs effets néfastes en milieu médical.

**Mots clés :** Biofilm, milieu médical, résistante aux antibiotiques, antibiofilm naturel, antibiofilm synthétique, éradication des biofilms.

## Abstract

Biofilms are complex bacterial communities enclosed in an extracellular and protective matrix, which adhere to biotic and abiotic surfaces. They pose significant challenges in the medical field because of their development on patients' tissues or on invasive medical devices, which causes diseases that are very difficult to treat and control, but also increased resistance to conventional antibiotics as well as to the host's immune systems. The main objective of this bibliographic review is to explore the diversity of natural and synthetic agents, identities and characterized from several recent experimental studies, acting as anti-biofilms as well as their mechanisms of action on biofilm formation. This synthesis is necessary in order to develop strategies to inhibit or even control harmful biofilms in a medical environment. Natural anti-biofilm agents such as plant extracts and beekeeping products target, through various mechanisms, several components of the biofilm that are crucial for biofilm development, or facilitate their separation from the surfaces by influencing the quorum sensing system, the inhibition of enzymes responsible for the inactivation of antibiotics or the disruption of the extracellular matrix. Synthetic anti-biofilm agents mainly synthetic peptides and nanoparticles are synthesized to target, via specific mechanisms, some components involved in the production of biofilm and which subsequently cause the inhibition of their formation, their dispersion or the direct death of the clinical bacteria forming biofilm. Understanding the mechanisms of formation and persistence of biofilms is crucial for the eradication of biofilms and the development of effective strategies to combat their harmful effects in the medical environment.

**Key words:** Biofilm, medical field, antibiotic resistant, natural antibiofilm, synthetic antibiofilm, eradication of biofilms.

## ملخص

الأغشية الحيوية عبارة عن مجتمعات بكتيرية معقدة محاطة بمصفوفة واقية خارج خلوية، تلتصق بالأسطح الحيوية وغير الحيوية. فهي تشكل تحديات كبيرة في المجال الطبي بفضل تطورها على أنسجة المريض أو على الأجهزة الطبية، مما يسبب أمراضاً يصعب علاجها ومكافحتها، وأيضاً تزيد من مقاومة البكتيريا للمضادات الحيوية التقليدية وكذلك أجهزة المناعة. الهدف الرئيسي من هذه المراجعة الببليوغرافية هو استكشاف تنوع العناصر الطبيعية والاصطناعية التي تعمل كمضادات للأغشية الحيوية، وهوياتها وخصائصها من خلال العديد من الدراسات التجريبية الحديثة، بالإضافة إلى آليات عملها للقضاء على تكوين الأغشية الحيوية. يعد هذا البحث ضرورياً لتطوير استراتيجيات لمنع و التحكم في الأغشية الحيوية الضارة في البيئات الطبية. تستهدف العناصر الطبيعية المضادة للأغشية الحيوية مثل المستخلصات النباتية ومنتجات تربية النحل العديد من مكونات الأغشية الحيوية التي تعتبر ضرورية لتطور هذه الأخيرة، أو تسهل فصلها عن الأسطح من خلال التأثير على جزيئات إشارة الخلية، وتثبيط الإنزيمات المسؤولة عن تعطيل المضادات الحيوية أو تعطيل المصفوفة خارج الخلوية. يتم تصنيع العوامل الاصطناعية المضادة للأغشية الحيوية مثل الببتيدات الاصطناعية والجسيمات النانوية لاستهداف بعض المكونات المشاركة في إنتاج الأغشية الحيوية والتي تتسبب فيما بعد في تثبيط تكوينها أو تثبتها أو موت البكتيريا المكونة للأغشية الحيوية بشكل مباشر. يعد فهم آليات تكوين الأغشية الحيوية واستمراريتها أمراً بالغ الأهمية للقضاء على الأغشية الحيوية وتطوير استراتيجيات فعالة لمكافحة آثارها الضارة في البيئات الطبية

**الكلمات المفتاحية:** الأغشية الحيوية، البيئة الطبية، مقاومة المضادات الحيوية، الأغشية الحيوية الطبيعية، الأغشية الحيوية

الاصطناعية، القضاء على الأغشية الحيوية

Année universitaire : 2023/2024

Présenté par : Abbas Aya  
Beloued Aya

Thème : **LES agents anti-biofilms naturels et synthétiques contre les bactéries pathogènes formatrices de biofilms en milieu medical**

**Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de master en biologie moléculaire des microorganismes.**

**Résumé**

Les biofilms sont des communautés bactériennes complexes enfermées dans une matrice extracellulaire et protectrice, qui adhèrent aux surfaces biotiques et abiotiques. Ils posent des défis importants dans le domaine médical grâce à leur développement sur les tissus des patients ou sur les dispositifs médicaux invasifs, ce qui provoque des maladies très difficiles à traiter et à contrôler, mais également une résistance accrue aux antibiotiques conventionnels ainsi qu'aux systèmes immunitaires de l'hôte. L'objectif principal de cette revue bibliographique est d'explorer la diversité des agents naturels et synthétiques, identités et caractérisés à l'issue de plusieurs études expérimentales récentes, agissant comme des anti-biofilms aussi bien que leurs mécanismes d'action sur la formation de biofilm. Cette synthèse est nécessaire afin de développer des stratégies pour inhiber voir contrôler les biofilms nuisibles en milieu médical. Les agents anti-biofilms naturels tels que les extraits des plantes et les produits de l'apiculture ciblent à travers divers mécanismes plusieurs composants du biofilm qui sont cruciaux pour le développement de ce dernier, ou facilitent leur séparation à partir des surfaces en influençant le système de quorum sensing, l'inhibition des enzymes responsables de l'inactivation des antibiotiques ou la perturbation de la matrice extracellulaire. Les agents anti-biofilms synthétiques principalement les peptides synthétiques et les nanoparticules sont synthétisés pour cibler, via des mécanismes spécifiques, quelques composants impliqués dans la production de biofilm et qui provoquent par la suite l'inhibition de leur formation, leur dispersion ou la mort directe des bactéries cliniques formatrices de biofilm. La compréhension des mécanismes de formation et de persistance des biofilms est cruciale pour l'éradication des biofilms et le développement de stratégies efficaces pour lutter contre leurs effets néfastes en milieu médical.

**Mots clés :** Biofilm, milieu médical, résistante aux antibiotiques, antibiofilm naturel, antibiofilm synthétique, éradication des biofilms.

Jury d'évaluation :

**Président du jury :** ABDELAZIZ Ouided (Maitre de conférences « B » UFM Constantine).

**Rapporteur :** BOUCHELOUKH Warda (Maitre de conférence « B » UFM Constantine).

**Examinatrice :** MERGOUD Lilia (Maitre assistante « A » UFM Constantine).