



UNIVERSITE MOULOUD MAMMERI DE TIZI-OUZOU  
FACULTE DES SCIENCES BIOLOGIQUES  
ET DES SCIENCES AGRONOMIQUES  
DEPARTEMENT DE BIOCHIMIE-MICROBIOLOGIE

*Mémoire de fin de cycle en vue de l'obtention du diplôme de  
master en sciences biologiques*

**Spécialité : Microbiologie Appliquée**

**THEME :**

**Revue bibliographique sur les activités antibiofilms des  
extraits de plantes médicinales**

**Présenté par :**

**M<sup>elle</sup> : HAMEK Amel**

**M<sup>me</sup> : GUESSOUM Lynda**

**Soutenu devant le jury composé de :**

**M<sup>r</sup> HOUALI Karim. Professeur**

**Président**

**M<sup>me</sup> IRATNI Ghenima. Maitre de conférences classe B (UMMTO)**

**Promotrice**

**M<sup>me</sup> OUZID Yasmina. Maitre de conférences classe B (UMBB)**

**Co-promotrice**

**M<sup>r</sup> SEBANE H. Maitre-Assistant classe A (UMMTO)**

**Examineur**

**PROMOTION 2019 /2020**

## *Remerciements*

Nous remercions Dieu le plus puissant qui nous a donné le courage et la volonté de mener à bien ce travail.

Notre reconnaissance et gratitude à notre Directeur de mémoire Monsieur HOUALI Karim, à la promotrice Madame IRATNI Ghenima et Madame OUZID Yasmina pour leur disponibilité, leur dévouement et leur précieux conseils et encouragements qui nous ont aidé à réaliser ce mémoire.

Nous remercions également le personnel administratif

Nos vifs remerciements sont adressés aux professeurs de la faculté des sciences biologiques et sciences agronomiques à l'UMMTO qui ont assurés notre formation durant le cursus universitaire.

Nous tenons également à remercier Monsieur SEBBANE Hilal pour avoir accepté d'examiner notre travail.

Nos remerciements sont adressés à nos parents, nos familles, de nous avoir soutenu et encourager durant nos études.

Sans oublier nos camarades en master « Microbiologie appliquée » et toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

## ***Dédicaces***

*A la Mémoire de ma grand-mère paternelle*

*A mes très chers parents*

*A mes très chères sœurs*

*A mon très cher Ahmed*

*A mon binôme de mémoire*

*A tous mes amis (es).*

***Amel***

## ***Dédicaces***

*A mes très chers parents*

*A mon très cher frère*

*A toute ma famille*

*A mon binôme de mémoire*

*A tous mes amis (es).*

***Lynda***

# Sommaire

Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
Introduction générale .....	01

## Partie bibliographique

### Chapitre I : Généralités sur les biofilms

1.1. Historique sur les biofilms .....	.03
1.2. Définition du biofilm .....	.04
1.3. La matrice extracellulaire.....	.04
1.4. Les étapes de formation du biofilm.....	.05
1.5. Les facteurs influençant l'adhésion des microorganismes .....	07
1.6. Régulation de la formation du biofilm.....	08
1.6.1. <i>Quorum sensing</i> chez les bactéries à Gram négatif .....	09
1.6.2. <i>Quorum sensing</i> chez les bactéries à Gram positif .....	09
1.6.3. Rôle du <i>quorum sensing</i> dans la formation du biofilm.....	11
1.6.4. Les perturbations du <i>quorum sensing</i> .....	12
1.7. Résistance et tolérance du biofilm .....	12
1.7.1. Les transferts génétiques.....	13
1.7.2. Les exopolysaccharides .....	13
1.7.3. Les bactéries persistantes .....	13
1.8. Conséquences de la formation du biofilm .....	14
1.8.1. Problèmes liés aux biofilms en santé humaine .....	14
1.8.2. Problèmes liés aux biofilms en industrie .....	15
1.8.3. Problèmes liés aux biofilms en industrie agro-alimentaire.....	16

### Chapitre II : Les métabolites secondaires des plantes médicinales

2.1. Les plantes médicinales .....	17
2.2. Les métabolites primaires .....	17

2.3. Les métabolites secondaires .....	19
2.3.1. Les composés phénoliques .....	19
2.3.1.1. Les acides phénoliques .....	19
2.3.1.2. Les flavonoïdes .....	20
2.3.1.3. Les tanins .....	22
2.3.1.4. Les coumarines .....	23
2.3.1.5. Les lignanes .....	23
2.3.1.6. Les stilbénoides.....	24
2.3.2. Les composés azotés .....	25
2.3.3. Les terpènes.....	26
2.3.3.1. Les iridoïdes.....	26
2.3.3.2. Les saponines .....	27
2.4. L'extraction des métabolites secondaires .....	27
2.4.1. Les huiles essentielles .....	27
2.4.1.1. Les méthodes traditionnelles d'extraction .....	27
2.4.1.2. Les méthodes innovantes d'extraction.....	29
2.4.2. Les extraits organiques et aqueux .....	30
<b>Chapitre III : Effet des extraits des plates sur la formation du biofilm</b>	
3.1. Inhibition du <i>quorum sensing</i> par des substances naturelles .....	31
3.1.1. Effets des huiles essentielles.....	34
3.1.2. Effets des extraits organiques et aqueux.....	36
3.2. Dégradation et inhibition de la matrice extracellulaire par des substances naturelles .....	37
3.2.1. Effets des huiles essentielles sur la production de la matrice polymérique .....	38
3.2.2. Effets des extraits organiques et aqueux des plantes sur la production de la matrice polymérique.....	40
3.3. Inhibition de l'adhérence et l'adhésion bactérienne au support par des substances naturelles .....	41

3.3.1. Effets des huiles essentielles sur l'adhérence bactérienne dans un biofilm.....	41
3.3.2. Effets des extraits organiques et aqueux des plantes sur l'adhérence bactérienne dans un biofilm .....	42
Conclusion et perspectives.....	44
Références bibliographiques	
Résumé	

## Liste des figures

N°	Intitulé	page
1	Les différentes phases de formation d'un biofilm par <i>P. aeruginosa</i>	5
2	Les trois principaux groupes de QS : LuxI/R, oligopeptides et systèmes hybrides	10
3	Mécanismes de <i>Quorum Quenching</i> .	12
4	Schéma expliquant le phénomène de tolérance des biofilms vis-à-vis des biocides (antibiotiques et antiseptiques).	14
5	Principales infections associées au biofilm.	15
6	Le <i>biofouling</i> sur un bateau	16
7	Structure de base des acides phénoliques.	20
8	Structure de base des flavonoïdes.	20
9	Familles des flavonoïdes.	21
10	Structure chimique des tanins.	22
11	Structure chimique des coumarines.	23
12	Structure de lignane.	23
13	Structure chimique de base des stilbénoides.	24
14	Quelques types d'alcaloïdes et leur précurseur acide amine.	25
15	Structure de l'unité isoprène.	26
16	Structure du noyau iridane.	26
17	Entrainement à la vapeur d'eau ascendante.	28
18	Schéma des mécanismes d'action des extraits végétaux sur le système QS.	32
19	Structures de quelques composés anti-Quorum sensing chez <i>P. aeruginosa</i> .	33
20	Structure et sources de l'eugéno1.	39
21	La structure chimique de la sanguinarine.	40
22	Photographie de la production d'exopolysaccharides sur plaques rouges Congo.	41

## Liste des tableaux

N°	Intitulé	Page
I	Composition des EPS.	4
II	Facteurs et propriétés impliqués dans la formation des biofilms.	8
III	Différentes implications du <i>QS</i> dans la formation de biofilm chez les Bactéries.	11
IV	Plantes médicinales et leurs effets sur l'organisme.	18
V	Activité anti- <i>quorum sensing</i> des huiles essentielles de quelques plantes médicinales.	35
VI	Activités anti- <i>quorum sensing</i> des extraits organiques et aqueux de quelques plantes médicinales.	37

**Liste des abréviations :**

**%** : pourcentage

**µg** : microgramme

**AAM** : acide anacardique

**ADN** : acide désoxyribonucléique

**AHL** : acyl homosérine lactone

**AI** : auto-inducteur

**AIP** : peptide autoinducteur

**ARN** : acide ribonucléique

**ATB** : antibiotique

**°C** : degré celsius

**CO<sub>2</sub>** : dioxyde de carbone

**CPG** : chromatographie phase gazeuse

**CPG-SM** : chromatographie phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse

**EPS** : substance polymérique extracellulaire

**HE** : huile essentielle

**MEC** : matrice extracellulaire

**ml** : millilitre

**nm** : nanomètre

**PHE** : pressage à froid

**PHED** : pressage à froid couplé avec une distillation à la vapeur

**QQ**: *quorum quenshing*

**QS**: *quorum sensing*

**SARM** : *Staphylococcus aureus* résistant à la métiline

**SM** : spectrométrie de masse

**VIH** : virus de l'immunodéficience humaine

# *Introduction générale*

# Introduction Générale

---

La croissance des microorganismes est classiquement décrite selon 2 modalités : des cellules isolées indépendantes ou des agrégats sessiles. Le premier mode de vie, mieux connu correspond au mode planctonique, le second au biofilm, où les microorganismes se développent en micro-colonies adhérentes les unes aux autres et sur une surface solide (BELLIFA, 2014).

Les microorganismes organisés en biofilms vont présenter des propriétés particulières en termes d'expressions de gènes, de persistance et de tolérance aux facteurs délétères.

Le plus souvent inoffensifs, les biofilms jouent un rôle écologique capital et contribuent très largement au bon fonctionnement de la plupart des écosystèmes par la production et la dégradation de la matière organique, le recyclage de l'azote, du soufre et de nombreux métaux (ROUX et GHIGO, 2006). Dans l'industrie, les biofilms sont de plus en plus utilisés dans la biotechnologie en raison des nombreux avantages qu'ils présentent car ils interviennent dans de nombreux procédés dans l'industrie agro-alimentaire, comme : la production de vinaigre sur copeaux de bois, la production de divers alcools, acides et polysaccharides utilisés en industries agroalimentaires (PAROT, 2007). Certaines bactéries au sein d'un biofilm peuvent aussi sécréter des biosurfactants, des polysaccharides, ou des enzymes comme les nucléases et les protéases, qui peuvent réduire l'adhésion d'autres microorganismes ou même le détachement des cellules au sein d'un biofilm (RENDUELES et GHIGO, 2012).

Malgré leurs intérêts dans certains domaines les biofilms peuvent être une importante source de nuisances en médecine humaine et vétérinaire, car d'après le *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), 65 % des infections bactériennes sont dues à la présence des biofilms. Ils peuvent également avoir des conséquences considérables dans le secteur agro-alimentaire, tant sur le plan économique que sanitaire. Les problèmes liés aux biofilms sont dus au développement de résistances aux agents antimicrobiens (antibiotiques et désinfectants) et ainsi donc l'émergence de souches multi-résistantes.

Ceci amène à l'identification et au développement de nouvelles molécules thérapeutiques afin de lutter contre ce phénomène de résistance. Les produits d'origine végétale sont parmi ces agents alternatifs, explorés dans le but de remplacer les

# Introduction Générale

---

antibiotiques conventionnels, ceci est dû au fait que les plantes sont capables de produire une grande diversité de métabolites secondaires. Nous pouvons citer comme exemple les alcaloïdes, les terpènes, les stéroïdes et les polyphénols. Ces derniers représentent l'un des groupes les plus importants des produits du métabolisme secondaire, du fait qu'ils aient une faible toxicité et de nombreux avantages biologiques, notamment thérapeutiques, pharmaceutiques, cosmétologiques et alimentaires (DURAFFOURD *et al.*, 1997).

Notre travail regroupe les résultats d'études récentes faites sur les activités anti-biofilms de certaines plantes dotées de propriétés curatives. Les chercheurs ont jugé que ces plantes peuvent être une alternative de lutte contre les biofilms, en ciblant différentes phases de leur formation.

# *Chapitre I*

## 1. Généralités sur le biofilm

### 1.1. Historique

C'est lors du XVII<sup>e</sup> siècle et grâce à l'invention du microscope qu'Anton Van Leeuwenhoek a pu observer et mettre en évidence la présence de micro-organismes à partir de prélèvements au niveau de la surface de ses dents, qui représente la plaque dentaire (ROUX et GHIGO, 2006).

En 1933, Arthur Henrici plonge des lames de microscopes en verre dans son aquarium et observe un dépôt de micro-organismes qui s'épaissit progressivement (HENRICI, 1933).

Par la suite en 1940, Heukelekian et Heller développèrent la notion « d'effet de bouteille », résultant de la constatation que la présence d'un substrat solide comme une bouteille en verre, permettait aux micro-organismes de se fixer dessus puis d'augmenter leur croissance et leur activité métabolique (HEUKELEKIAN et HELLER, 1940).

Trois ans plus tard en 1943, Claude Zobell observa en milieu marin que la quantité de bactéries fixées sur un substrat solide était supérieure à la quantité de bactéries libres dans le milieu liquide (ZOBELL, 1943).

En 1969, Jones met en évidence la présence d'une matrice saccharidique en colorant au rouge de ruthénium et au tétr oxyde d'osmium des filtres de stations d'épuration (JONES *et al.*, 1969).

C'est dans les années 1970, sous l'impulsion de Characklis puis de Costerton, que l'étude des biofilms a réellement pris son essor.

En 1973, Characklis démontra que la matrice d'exopolymères donne aux biofilms une résistance aux désinfectants puis, en 1978, Costerton développa la notion de biofilm (COSTERTON *et al.*, 1978).

Enfin, dans les années 1980, les travaux de William Costerton mettent en évidence que l'essentiel de la biomasse microbienne est fixé sur des surfaces et constitue des populations hétérogènes englobées dans une matrice extracellulaire riche en eau, en sucres et en protéines. Ces populations présentes dans tous les environnements et associées à des surfaces minérales, végétales ou animales, sont appelées biofilms (ROUX et GHIGO, 2006).

## 1.2. Définition du biofilm

Un biofilm est une communauté de microorganisme constitué d'une seule espèce bactérienne ou de plusieurs espèces de bactéries mais aussi de champignons, algues et protozoaires adhérents à une surface biotique ou abiotique, incorporée dans des matrices d'exopolymères (LOCK, 1993 ; FILLOUX et VALLET, 2003).

On peut définir trois propriétés communes à tous les biofilms (GOLLER et ROMEO, 2008) :

- les cellules constituant le biofilm sont reliées entre elles par une matrice extracellulaire composée de polysaccharides, de protéines et d'acides nucléiques ;
- le développement d'un biofilm est sous l'influence de signaux extracellulaires (environnementaux) et cellulaires (quorum sensing) ;
- le biofilm protège les bactéries qui le constituent de l'action des agents antimicrobiens, des défenses immunitaires de l'hôte et d'éventuels prédateurs.

## 1.3. La matrice extracellulaire (MEC)

La substance polymérique extracellulaire (EPS) aussi connue sous le nom de « slime » est la caractéristique commune de tous les biofilms microbiens. Selon FLEMMING en 2011 elle peut être considérée comme « la maison » des cellules du biofilm au sein de laquelle elles organisent leur vie (FLEMMING, 2011).

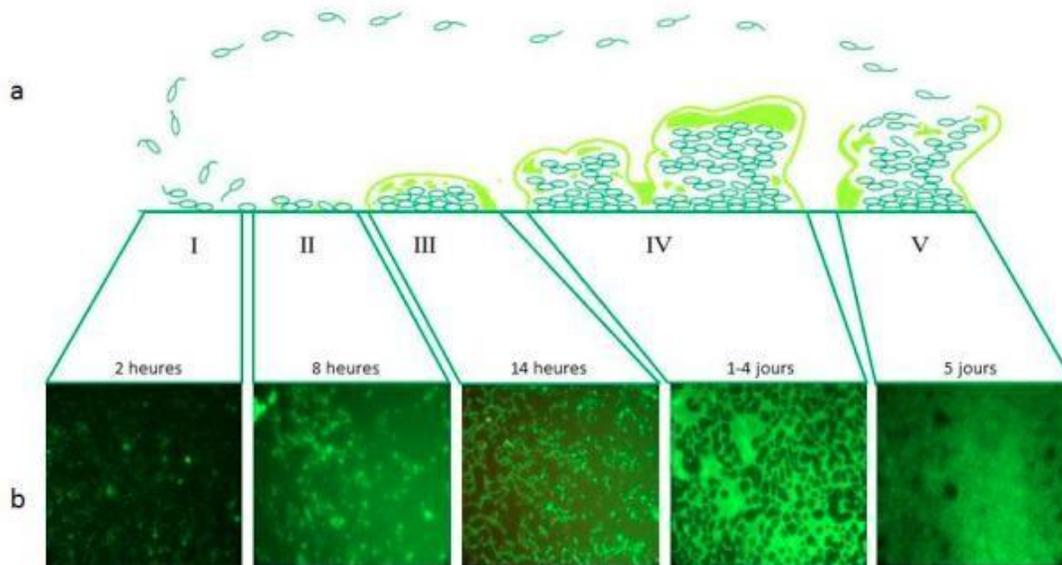
En termes de composition, selon FLEMMING *et al.* (2007), contrairement à la connaissance commune, les EPS sont certainement plus que des polysaccharides. Ils comportent en outre une grande variété de protéines, glycoprotéines, glycolipides, et dans certains cas, des quantités surprenantes d'ADN extracellulaire (DAS *et al.*, 2013) (Tableau I).

**Tableau I :** Composition des EPS (FLEMMING et WINGENDER, 2001).

Composés	Quantité présente dans les EPS
Polysaccharides	40-95 %
Protéines	1-60 %
Acides nucléiques	1-10 %
Lipides	1-40 %

### 1.4. Etapes de formation du biofilm

La formation d'un biofilm bactérien sur une surface qu'elle soit naturelle (dent, intestin de l'homme...) ou artificielle (prothèses, cathéter veineux, sondes urinaires...) comporte plusieurs étapes successives, ces étapes sont résumées dans la Figure 1.



**Figure 1 :** Les différentes phases de formation d'un biofilm par *P. aeruginosa* (RASAMIRAVAKA, 2014).

(a) Représentation schématique des différentes phases de développement du biofilm et (b) visualisation en microscopie à fluorescence *P. aeruginosa* PAOI cultivés statiquement à 37°C pendant 5 jours sur un milieu minimum (source de carbone glucose).

La formation d'un biofilm est conditionnée d'abord par la mise en place d'un film primaire sur la surface à coloniser, ce dernier est le siège d'une adsorption irréversible de macromolécules tels que : les acides humiques, des polysaccharides ou des protéines. L'adsorption de ces molécules provoque des modifications des propriétés physico-chimiques de surface du support pour créer un microenvironnement favorable à l'adhésion stable des bactéries (GOTTENBOS *et al.*, 1999 ; BAKKER *et al.*, 2004 ; LORITES *et al.*, 2011).

## ➤ **Étape I : Transport des bactéries ver le support**

Pour aboutir à l'étape d'adhésion bactérienne, la bactérie doit dans un premier temps approcher le support. Des mécanismes dans lesquels la cellule n'est pas active interviennent : mouvement brownien, sédimentation et transfert de masse par convection (YANG *et al.*, 1999), mais aussi des mécanismes où la cellule est active comme le chimiotactisme et la mise en place d'appendices générateurs de mouvement tels que les flagelles (O'TOOLE ET KOLTER, 1998).

## ➤ **Étape II : l'Adhésion**

L'adhésion des bactéries à une surface est d'abord réversible puis irréversible (HARAS, 2005). Elle peut être conditionnée par les propriétés dynamiques du milieu telles que la vitesse d'écoulement du fluide et les propriétés physico-chimiques, dont les interactions spécifiques entre la surface et la bactérie (CHARACKLIS, 1981 ; VAN LOOSDRECHT *et al.*, 1990). Les flagelles jouent un rôle essentiel dans le déplacement et l'attachement initial des bactéries au cours de la formation du biofilm (DAVEY et O'TOOLE, 2000).

### ✓ **Adhésion réversible**

Entre 20 et 50 nm du support les microorganismes adhérents de manière réversible par des interactions non spécifique, électrostatiques et électrodynamique (Tableau II). Ce mode est influencé par les conditions environnementales impliquant le pH, la température, la concentration en oxygène et en nutriments. (BELOIN *et al.*, 2008). Les bactéries peuvent alors être remises en suspension sous l'effet des mouvements browniens, des forces de cisaillement du flux de liquide ou encore de la mobilité intrinsèque des cellules (CAMPANAC, 2002).

### ✓ **Adhésion irréversible**

La fixation à la surface solide devient irréversible en raison de la production d'exopolysaccharides par les bactéries et surtout grâce à des structures d'adhérence variables selon les espèces bactériennes (tel est le cas des curlis et des fimbiae observés chez *Escherichia coli*), qui interagissent avec des récepteurs spécifiques présents sur la surface (VAN HOUDT et MICHIELS, 2005 ; BELOIN *et al.*, 2008).

## ➤ Etape III - IV : La croissance et la maturation du biofilm

La croissance du biofilm correspond à la multiplication cellulaire, la production d'exopolysaccharides (EPS) ainsi que du matériel extracellulaire varié. La prolifération des cellules aboutit à la formation de micro-colonies (CONIBEAR *et al.*, 2009), dont l'arrangement spatial contribue à l'architecture du biofilm et à de profondes implications pour son fonctionnement (DAVEY et O'TOOLE, 2000).

La maturation du biofilm se caractérise par la formation de canaux aqueux et de pores entre les micro-colonies, permettant l'acheminement d'oxygène et de nutriments nécessaires à la croissance des micro-organismes, ainsi que l'élimination des déchets. (MYRIAM-AUGER, 2012). La communication intercellulaire (*quorum sensing*) est également indispensable lors de la formation et la maturation du biofilm (IRIE et PARSEK, 2008).

## ➤ Etape V : La dispersion/ détachement du biofilm

Elle est appelée phase planctonique, puisque des cellules différenciées quittent le biofilm et retournent à l'état libre perdant ainsi le phénotype biofilm, mais pouvant coloniser d'autres surfaces (DONLAN, 2002 ; MCDOUGALD *et al.*, 2012).

Une variété de mécanismes de dispersion/dissolution est mise en place selon les espèces, ces mécanismes comprendraient d'une part, la dégradation de la matrice extracellulaire par digestion enzymatique (LEQUETTE *et al.*, 2010 ; NIJLAND *et al.*, 2010), et d'autre part l'activation des fonctions de motricité de type swimming (SAUER *et al.*, 2002 ; STOODLEY *et al.*, 2002).

## 1.5. Facteurs influençant l'adhésion des microorganismes

L'adhésion des bactéries repose sur l'interaction entre les constituants de la surface bactérienne avec la surface à coloniser ainsi que sur les conditions du milieu environnant (CHALVET, 2009). À partir de là on distingue trois facteurs principaux impliqués dans l'adhésion, sont résumés dans le tableau II.

**Tableau II :** Facteurs et propriétés impliqués dans la formation des biofilms (CHALVET, 2009).

Propriétés du support	Propriétés du milieu aqueux environnant	Propriétés des cellules
<b>Texture, rugosité, présence d'aspérités</b>	Vitesse du flux, présence d'un flux laminaire ou non	Hydrophobicité de la surface des cellules
<b>Hydrophobicité</b>	pH	Présence de fimbriae
<b>Présence préalable d'un film protéique recouvrant la surface</b>	Température	Présence de flagelles
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cation (<math>\text{Ca}^{2+}</math>, <math>\text{Na}^{2+}</math>, <math>\text{Fe}^{3+}</math>...)</li> <li>• Fer, nutriments</li> <li>• Sources de carbone disponibles</li> <li>• Disponibilité du milieu en oxygène</li> </ul>	Rôle de structures polymériques extracellulaires d'exopolysaccharides
	Présence d'agents antimicrobiens	

## 1.6. Régulation de la formation du biofilm

La régulation de la formation du biofilm implique un mode de communication intra et inter espèces bactériennes appelé *quorum sensing* (QS), qui repose sur la production de petites molécules médiatrices de type hormonal appelés auto inducteur (AI), produites au cours de la croissance bactériennes. Lorsque la concentration des auto-inducteurs atteint un seuil critique dans le milieu, ceux-ci pénètrent dans la cellule et interagissent avec un régulateur transcriptionnel qui permet l'expression de gènes spécifiques en réponse à la forte concentration de cet auto-inducteur (WATERS et BASSLER, 2005 ; CZAIKOWSKI et JAFRA, 2009).

## 1.6.1. *Quorum sensing* chez les bactéries à Gram négatif

Le premier système de *QS* a été découvert chez la bactérie marine *Vibrio fischeri* (NEALSON *et al.*, 1970) par la suite d'autres systèmes ont été décrit, l'un de ces systèmes est celui de *Pseudomonas aeruginosa* qui comporte deux systèmes à savoir le système las et le système rhl (DAVIES *et al.*, 1998).

Le système las comprend le gène lasR codant pour la protéine LasR régulatrice d'un certain nombre de gènes de virulence (tel que le gène lasB qui code pour l'élastase) (PEARSON *et al.*, 1994 ; SEED *et al.*, 1995) et le gène lasI codant pour une enzyme, auto-inducteur synthase, qui produit la molécule auto-inductrice *N*-(3-oxododecanoyl)-L-homosérine lactone (3-oxo-C12-HSL). Le complexe LasR/auto-inducteur se fixe aux régions promotrices d'une variété de facteurs de virulence et stimule leur transcription, il induit aussi la transcription de rhlR pour initier un deuxième circuit de *QS* (OCHSNER *et al.*, 1994 ; LATIFI *et al.*, 1995).

Le système rhl comprend le gène rhlR codant pour la protéine RhIR régulatrice et le gène rhlI codant pour une enzyme auto-inducteur synthase qui produit la molécule auto-inductrice *N*-butyryl-L-homosérine lactone. La fixation de l'auto-inducteur à la protéine active la transcription d'une partie des gènes de virulence (OCHSNER *et al.*, 1994 ; LATIFI *et al.*, 1995) (Figure 2).

## 1.6.2. *Quorum sensing* chez les bactéries à Gram positif

Les bactéries à Gram positif communiquent en utilisant des oligopeptides modifiés, également nommés « auto-inducing peptides », c'est le cas de *Staphylococcus aureus* dont la communication est la conséquence de l'expression du locus *agr* qui contrôle plusieurs aspects du comportement de la bactérie. Ce locus code pour deux ARN : ARNII polycistronique et ARNIII (YARWOOD *et al.*, 2004 ; NOVICK et GEISINGER, 2008).

L'ARN II code pour un peptide précurseur du signal extracellulaire d'Agr appelé peptide autoinducteur (AIP) (JI *et al.*, 1995). Ce dernier sera transporté vers le milieu extérieur par une endopéptidase membranaire codé par le même ARN (SAENZ *et al.*, 2000 ; ZHANG *et al.*, 2002 ; ZHANG et JI, 2004). L'AIP s'accumule dans l'environnement et se liera éventuellement à une histidine kinase qui phosphoryle le régulateur du gène codant pour l'ARN II pour qu'il se lie sur les deux promoteurs : P2 de l'ARN II pour relancer ce cycle et P3 de l'ARN III pour produire la toxine *Delta*-hémolysine (KOENIG *et al.*, 2004) (Figure 2).

Un troisième signal de communication inter-bactéries a été récemment identifié, aussi bien chez les bactéries à Gram négatif que positif, il s'agit de l'AI-2 (CHEN *et al.*, 2002 ; WATERS et BASSLER, 2005) (Figure 2).

	Gram négatif : LuxI/R	Gram positif : Oligopeptides	Hybride
Organisation du système			
Structure des auto-inducteurs			
Système régulé	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>P. aeruginosa</i> : Elastase, rhamnolipides, autres facteurs de virulence.</li> <li><i>V. fischeri</i> : Bioluminescence.</li> <li><i>E. carotovora</i> : Exoenzyme (virulence). Production d'antibiotique.</li> <li><i>A. tumefaciens</i> : Conjugaison</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>B. subtilis</i> : Compétence, sporulation</li> <li><i>S. aureus</i> : Virulence, biofilms</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>V. harveyi</i> : Luminescence</li> <li><i>V. cholera</i> : Virulence, biofilm</li> <li><i>V. anguillarum</i> : Protéase</li> </ul>

**Figure 2** : Les trois principaux groupes de QS : LuxI/R, oligopeptides et systèmes hybrides (HENKE et BASSLER, 2004).

Les pentagones représentent les N-Acyls-homosérines lactones (AHLs) ; les lignes serpentes représentent les oligopeptides et les triangles l'auto-inducteur de type 2 (AI-2). Les principaux auto-inducteurs et systèmes ou gènes contrôlés par le QS, les plus étudiés sont exposés comme exemple sous chaque groupe.

### 1.6.3. Rôle du *quorum sensing* (QS)

Le QS au sein du biofilm peut conférer aux bactéries certains avantages que leurs homologues dépourvus du système de QS ne possèdent pas forcément, en effet, il permet aux bactéries de réguler la sécrétion des EPS qui protègent le biofilm des agressions extérieures (XAVIER et FOSTER, 2007 ; NADELL *et al.*, 2008). Un autre avantage est celui de la régulation de l'expression des gènes qui codent pour la production de molécules toxiques, dirigées contre d'autres bactéries ou d'autres organismes. C'est le cas de *Chromobacterium violaceum* qui produit de la violacéine qui aurait un effet antibactérien contre plusieurs bactéries à Gram positif et négatif (DURAN *et al.*, 1983). Le tableau ci-dessous regroupe différents rôles du quorum sensing dans la formation du biofilm.

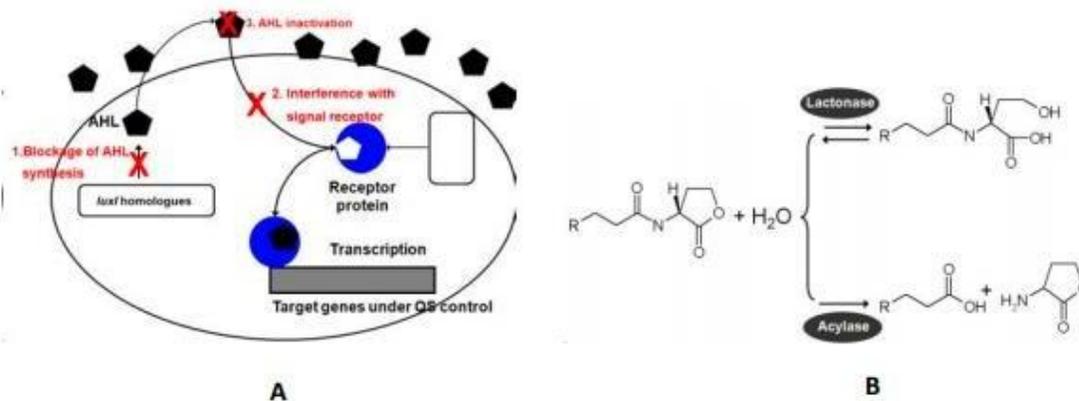
**Tableau III** : Différentes implication du QS dans la formation de biofilm chez les bactéries.

Bactéries	Signaux QS	Synthase/récepteurs	Le rôle du QS	Références
<i>Serratia liquefaciens</i>	C4-HSL	swrI/swrR	Attachement	(LABBATE <i>et al.</i> , 2004)
<i>P. aeruginosa</i> <i>PAO1</i>	3-oxo-C12-HSL C4-HSL	asI/lasR rhlI/rhlR	Maturation du biofilm	(DAVIES <i>et al.</i> , 1998 ; WATERS et BASSLER, 2005)
<i>Streptococcus mutans</i>	AI-2	LuxS	Maturation du biofilm	(MERRITT <i>et al.</i> , 2003 ; YOSHIDA <i>et al.</i> , 2005)
<i>Yersinia Pseudotuberculosis</i>	C8-HSL	ypsl/ypsr	Dispersion	(ATKINSON <i>et al.</i> , 1999)

### 1.6.5. La perturbation du *quorum sensing* (QS)

Des bactéries ont développé, au cours de l'évolution, des mécanismes dits de *Quorum Quenching* (QQ) afin d'interférer avec le QS (WATERS et BASSLER, 2005 ; FAURE et al. 2009).

La stratégie d'inhibition du QS consisterait à dégrader les N-Acyls homosérine lactone (AHL) par des méthodes métaboliques, chimiques ou enzymatiques, bloquer le site de fixation de l'AHL au niveau du récepteur et empêcher la synthèse de synthétiser l'AHL (RASMUSSEN et GIVSKOV, 2006) (Figure 3). Les molécules inhibitrices du QS peuvent être soit naturelles, sécrétées par des organismes vivants tels que les bactéries, les champignons, les algues, les éponges ainsi que les plantes et les animaux, soit chimiquement synthétisées (KALIA, 2013).



**Figure 3 :** Mécanismes de *Quorum Quenching* (GALET *et al.*, 2014). (A) Schéma des différentes stratégies de *Quorum Quenching*. (B) Dégradation d'une AHL par une lactonase ou une acylase.

### 1.7. Résistance et tolérance du biofilm

L'un des caractéristiques importantes du biofilm est sa résistance élevée envers de nombreux agents antimicrobiens. De nombreux mécanismes expliquent ce phénomène et la majorité d'entre eux sont transmis de la bactérie mère aux bactéries filles ; de manière générale ces mécanismes empêchent l'antibiotique d'interagir avec sa cible tout en gardant la multiplication bactérienne. Une autre caractéristique du biofilm est celle de la tolérance qui correspond à la possibilité de la bactérie de survivre à des concentrations très élevées de biocides mais avec une multiplication bactérienne interrompue (LEWIS, 2007).

## 1.7.1. Les transferts génétiques

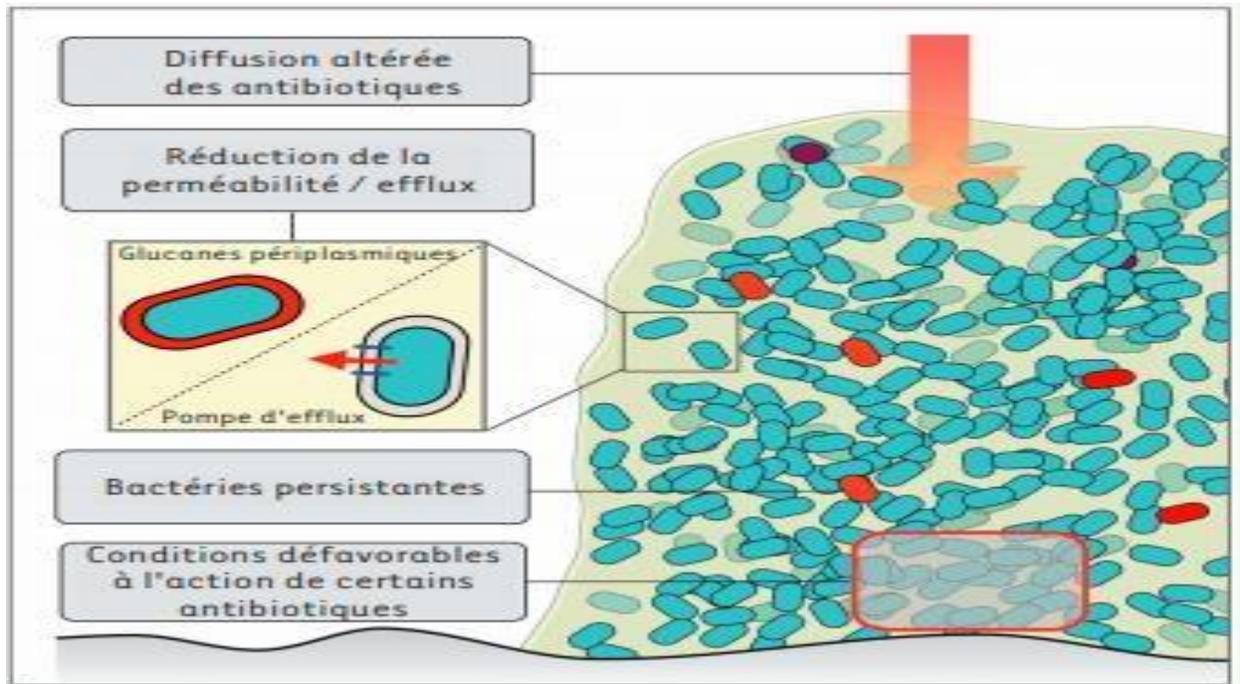
Les transferts horizontaux d'information génétique jouent un rôle important dans l'évolution génétique des populations microbiennes. L'un des principaux mécanismes de transfert génétique est celui de la conjugaison. Les biofilms, en favorisant le contact des bactéries entre-elles, offrent un environnement idéal pour le transfert de gènes par conjugaison ; un mécanisme essentiel d'acquisition des gènes de résistance aux agents antimicrobiens (ROBERTS *et al.*, 1999 ; BJORKLOF *et al.*, 2000; GHIGO, 2001).

## 1.7.2. Les exopolysaccharides

Les exopolysaccharides constituent des composants importants des substances polymériques extracellulaire (WINGENDER *et al.*, 1999). Dans la nature ils assurent différentes fonctions biologiques à savoir la protection du biofilm contre les attaques chimiques, mécaniques et thermiques et contre les système de défenses des hôtes infectés (FUX *et al.*, 2005 ; FRANKLIN *et al.*, 2011). Ils sont responsables aussi de la résistance aux antibiotiques et de l'adhésion des cellules sur des surfaces dans la formation et le développement des biofilms (GHAFOOR *et al.*, 2011 ; COLVIN *et al.*, 2012) (Figure 4).

## 1.7.3. Les bactéries persistantes

La présence de bactéries en dormance dans un biofilm joue un rôle majeur dans la tolérance aux antibiotiques (ATB) (LEWIS, 2007) (Figure 4). Les bactéries représentent moins de 1% de la population originale, elles ne se multiplient pas, mais reprennent un mode de division normal d'une manière apparemment aléatoire et encore mal comprise. Par ailleurs, les bactéries cultivées dans un milieu renouvelé en permanence, disparaissent totalement, suggérant l'importance de la carence nutritionnelle dans leur genèse (LEWIS, 2007).

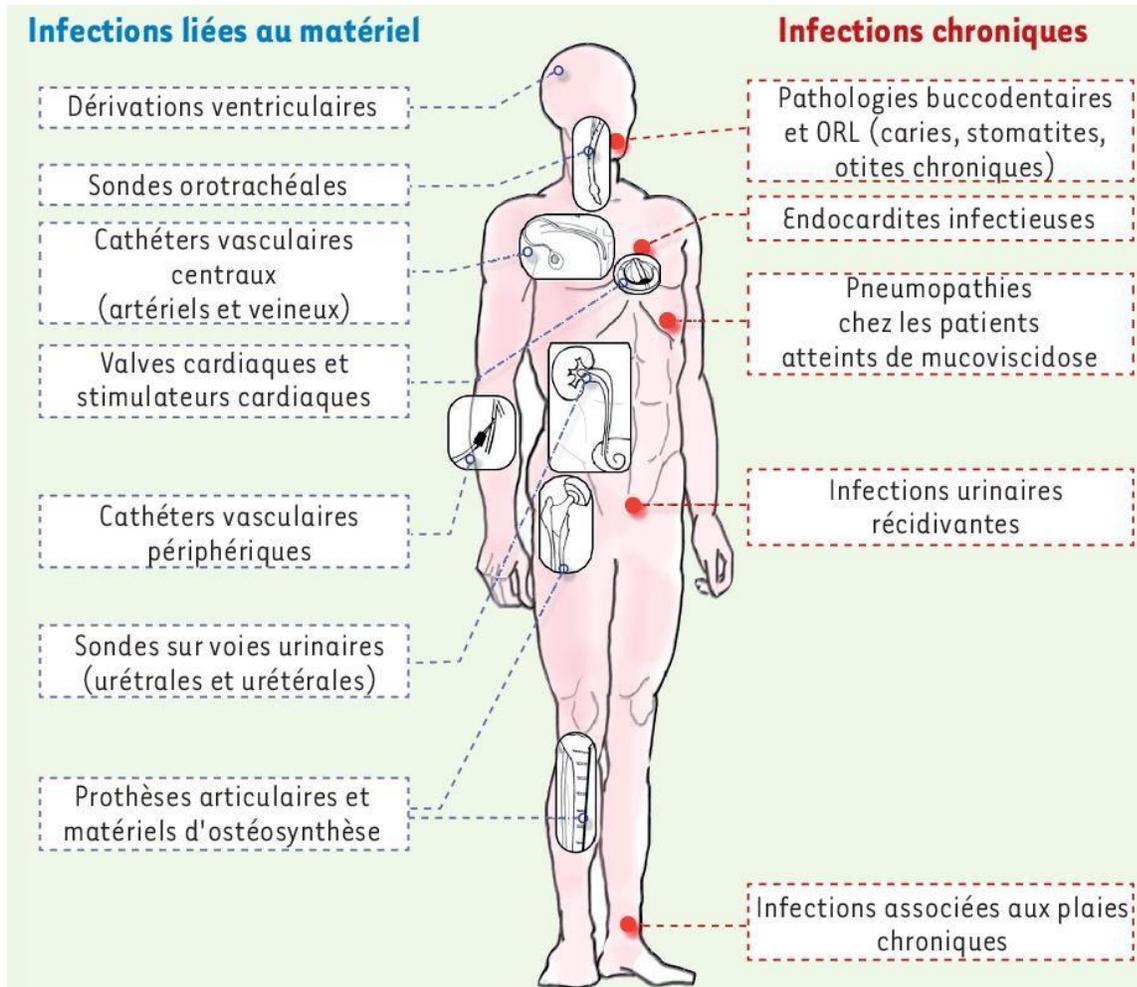


**Figure 4 :** Schéma expliquant le phénomène de tolérance des biofilms vis-à-vis des biocides (antibiotiques et antiseptiques) (LEBEAUX et GHIGO, 2012).

## 1.8. Conséquences de la formation du biofilm

### 1.8.1. Problèmes liés aux biofilms en santé humaine

Les biofilms sont responsables de nombreuses infections sur différentes parties du corps humain, telles que les surfaces bucco-dentaires, les tractus urinaire et intestinal, les parois pulmonaires ou encore la peau (REID, 1999 ; TRAUTNER et DAROUICHE, 2004) (Figure 5). Elles touchent majoritairement les personnes immunodéprimées et impliquent souvent des bactéries commensales comme *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa* (COSTERTON *et al.*, 1999). Ces infections peuvent parvenir à partir des instruments médicaux infectés : sondes urinaires, cathéters veineux, tubes de ventilation artificielle, prothèses orthopédiques etc... (ROUX et GHIGO, 2006).



**Figure 5** : Principales infections associées au biofilm (LEBEAUX et GHIGO, 2012).

## 1.8.2 Problèmes liés aux biofilms en industrie

En plus du secteur médical les biofilms posent également des problèmes dans de nombreux secteurs industriels. Dans l'industrie pétrolière, la colonisation des systèmes d'injection d'eau peut provoquer une acidification du pétrole qui devient alors inutilisable (ROUX et GHIGO, 2006).

La formation des biofilms sur les métaux peut engendrer d'importants problèmes de corrosion, c'est le cas notamment au niveau des coques de bateaux, appelé phénomène de biofouling (Figure 6), qui conduit à une augmentation des forces de friction, une diminution de la vitesse des bateaux et des surcoûts énergétiques considérables (ROUX et GHIGO, 2006).



**Figure 6 :** Le *biofouling* sur un bateau (CANDRIES *et al.*, 2000).

### **1.8.3 L'industrie agro-alimentaire**

L'environnement agroalimentaire fournit des conditions particulières favorisant l'installation de biofilms comme l'humidité et la présence de matière organique (BOWER *et al.*, 1996). Parmi les agents pathogènes, *Staphylococcus aureus* est le plus isolé des surfaces de l'industrie agroalimentaire, ou il peut adhérer et former des biofilms (JERÔNIMO *et al.*, 2012). La persistance de ces derniers dans le milieu agroalimentaire peut causer de graves problèmes d'intoxications dues à la présence de souches entérotoxigènes dans les aliments (NORMANNO *et al.*, 2007).

## *Chapitre II*

## 2. Les métabolites secondaires des plantes médicinales

### 2.1. Plantes médicinales

On appelle plante médicinale toutes plante renfermant un ou plusieurs principes actifs capables de prévenir, soulager ou guérir des maladies, c'est-à-dire, des plantes dotées de propriétés curatives (AILL, 1999). Outre, leur utilisation comme un remède direct, on les emploie aussi dans les industries pharmaceutiques, alimentaires, cosmétiques et en parfumerie (VOLAK et STODOLA ,1984). Le tableau IV regroupe certaines plantes médicinales associées à leurs effets sur l'organisme.

On retrouve chez les plantes une grande variété de composés chimiques impliqués dans différents fonctions, appelés métabolites primaires et secondaires.

#### 1.1. Les métabolites primaires

Les métabolites primaires sont des molécules organiques qui se trouvent dans toutes les cellules de l'organisme d'une plante pour y assurer sa survie, ils sont impliqués dans : sa croissance, son développement et sa reproduction. Ces métabolites sont classés en quatre grandes catégories : les glucides, les lipides, les acides aminés et les acides nucléiques (DONATIEN, 2009).

## Chapitre II Les métabolites secondaires des plantes médicinales

**Tableau IV :** Plantes médicinales et leurs effets sur l'organisme

Plante	Effets biologiques	Références
<p>Bardane (<i>Arctium lappa</i> L.)</p> 	<p>La racine a une activité anti-infectieuse et anti-inflammatoire ainsi que régulatrice de la sécrétion de sébum.</p>	<p>(MOSKALENKO, 1986 ; LIN <i>et al.</i>, 1996)</p>
<p>Sureau (<i>Sambucus nigra</i> L.)</p> 	<p>La baie de sureau dispose d'une activité anti-inflammatoire, antioxydante et antivirale. Le sureau est particulièrement puissant contre le virus de la grippe.</p>	<p>(YOU DIM <i>et al.</i>, 2000 ; BOBEK <i>et al.</i>, 2001;)</p>
<p>Chardon Marie (<i>Silybum marianum</i> L.)</p> 	<p>Le fruit est hépato-protecteur, détoxifiant hépatique, de plus il a une action complémentaire anti-inflammatoire et antidiabétique.</p>	<p>(VELUSSI <i>et al.</i>, 1997 ; MANA <i>et al.</i>, 1999 ; RAINONE, 2005 ; FALLAH <i>et al.</i>, 2006; PRADHAN et GIRISH, 2006)</p>
<p>Cyprès (<i>Cupressus sempervirens</i> L.)</p> 	<p>Les noix de cyprès renferment des principes actifs aux propriétés antivirales, ces molécules ont une action directe sur le virus et permettent ainsi de supprimer l'infection.</p>	<p>(AMOUREUX <i>et al.</i>, 1998 ; BRUNETON, 1999)</p>
<p>Curcuma (<i>Curcuma longa</i> L.)</p> 	<p>Il est connu pour ses propriétés anti-inflammatoires dues à ses composés volatiles et antioxydantes. Par son action antioxydante, elle peut avoir un effet protecteur cardiovasculaire et hépatique.</p>	<p>(SOUDAMINI <i>et al.</i>, 1992 ; RAMIREZ-BOSCA <i>et al.</i>, 2000 ; QUILES <i>et al.</i>, 2002 ; NICOL et MAUDET, 2005)</p>

### 2.2. Les métabolites secondaires

Le terme métabolite secondaire est utilisé pour décrire un certain nombre de composés chimiques dans les plantes, qui sont responsables des fonctions périphériques indirectement essentielles à la vie des plantes (HARTMANN, 2007).

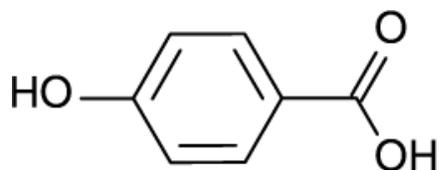
Ils constituent un groupe de produits naturels qu'il convient d'explorer pour des propriétés antioxydantes, antimicrobiennes, antiinflammatoires et anticancéreuses (EPIFANO *et al.*, 2007). Généralement, ces métabolites secondaires sont classés en trois groupes majeurs qui sont : les composés phénoliques, les alcaloïdes et les terpènes (DERBEL, 2005).

#### 2.3.1. Les composés phénoliques

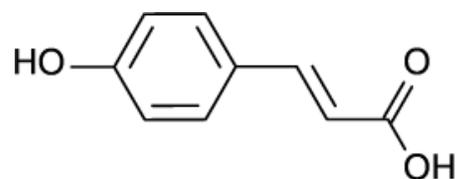
Les composés phénoliques ou les polyphénols sont présents chez toutes les plantes vasculaires (LEBHAM, 2005), Ils jouent un rôle dans la défense de la plante contre les pathogène principalement les moisissures et les bactéries phytopathogènes (SARNI-MANCHADO et CHEYNIER, 2006).

##### 2.3.1.1. Les acides phénoliques

Le terme acide phénolique peut s'appliquer à tous les composés organiques possédant au moins une fonction carboxylique et un hydroxyle phénolique. Ce sont soit des dérivés de l'acide hydroxyle benzoïque (composé en C6-C1) ou de l'acide cinnamique (composé en C6-C3) (BRUNETON, 2009) (Figure7).



Acide hydroxy-benzoïque



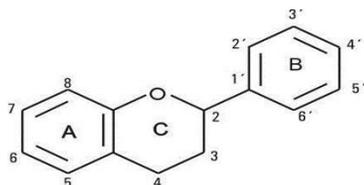
Acide hydro-cinnamique

**Figure 7 :** Structure de base des acides phénoliques (SCALBERT et WILLIAMSON, 2000).

Les acides phénoliques tels que : l'acide caféique, l'acide gallique et l'acide chlorogénique, possèdent des activités antioxydantes et antiradicalaires (BOSSOKPI, 2002). Pour l'acide caféique, il se montre très efficace contre les virus, bactéries et champignons (COWAN, 1999). L'acide gallique peut prévenir les dommages oxydatifs d'ADN cellulaire à une faible concentration et exerce une forte activité antiproliférative sur les cellules humaines cancéreuses du colon et les cellules épithéliales du foie chez les rats normaux (LEE *et al.*, 2005).

### 2.3.1.2. Les flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des substances polyphénoliques de faible poids moléculaire, ils dérivent du noyau flavone et possèdent un squelette de base à quinze atomes de carbone (Figure 8), constitués de deux cycles aromatiques (A) et (B) et d'un hétérocycle central de type pyrane (C), formant une structure C6-C3-C6 (DE SOUZA *et al.*, 2004).



**Figure 8 :** Structure de base des flavonoïdes (GONZALEZ *et al.*, 1997)

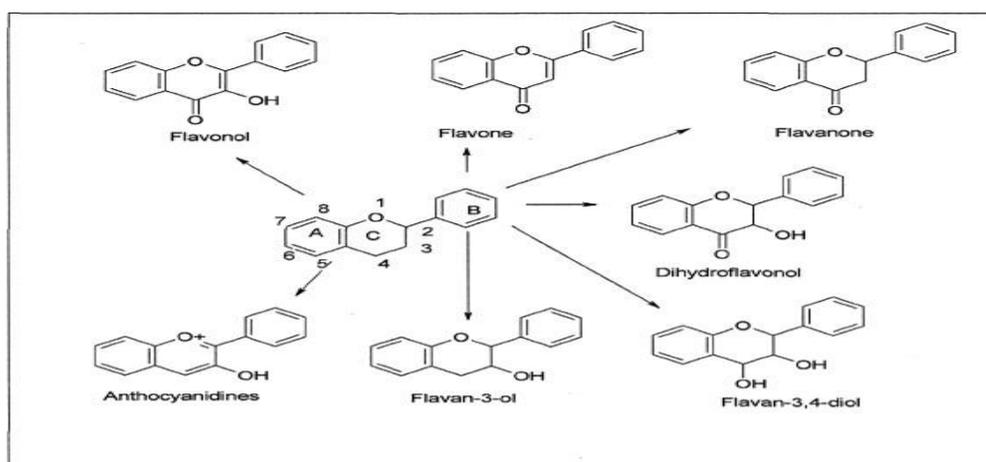
Plus de 6500 flavonoïdes ont été identifiés à partir de sources végétales (HARBORNE et WILLIAMS, 2000). Ils sont présents dans toutes les parties des végétaux supérieurs : racines,

## Chapitre II Les métabolites secondaires des plantes médicinales

tiges, feuilles, fruits, graines, bois, pollens (LUGASI *et al.*, 2002).

Les flavonoïdes se répartissent en quinze familles de composés, dont les plus importants sont : les flavones, les flavonols, les flavanonols, les flavanones, les dihydroflavanols, les isoflavones, les isoflavanones, les chalcones, les aurones et les anthocyanes (HARBONE, 1998 ; KURESH *et al.*, 2002) (Figure 9).

Les composés de chaque sous classe se distinguent par le nombre, la position et la nature des substituants sur les deux cycles aromatique A et B et le cycle intermédiaire C (JULIES et CHRISTIN, 2002).



**Figure 9** : Familles des flavonoïdes (PEREZ, 2008).

De nos jours, les propriétés des flavonoïdes sont largement étudiés dans le domaine médical ou on leurs reconnait des activités : antivirales, antitumorales, antiinflammatoires antiallergiques et antimicrobiennes (RIVARD-GERVAIS, 2001 ; ABDELGHAFOUR et MARFAK, 2003).

## Chapitre II Les métabolites secondaires des plantes médicinales

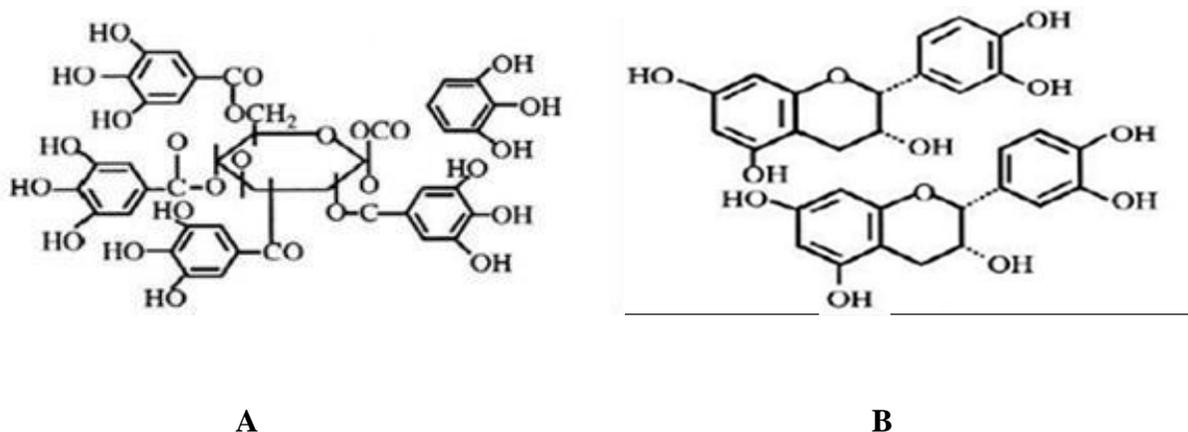
### 2.3.1.3. Les tanins

Les tanins sont des composés hydrosolubles, qui peuvent précipiter les protéines à partir de leur solution aqueuse (SILANOKOVE *et al.*, 2001). Ils sont localisés dans les vacuoles et quelques fois combinés aux protéines et aux alcaloïdes. Ces derniers sont très réponsus dans le bois, l'écorce, les feuilles, ainsi que dans les racines (GHESTEM *et al.*, 2001).

On distingue deux groupes de tanins différents par leurs structures et par leurs origines biogénétiques, les tanins hydrolysables (A) et les tanins condensés (B) (Figure 10) (ROUX et CATIER, 2007).

Le rôle biologique des tanins est lié à leurs propres protections contre les infections fongiques et bactériennes, les insectes et les animaux herbivores (KHANBABAEI et REE, 2001).

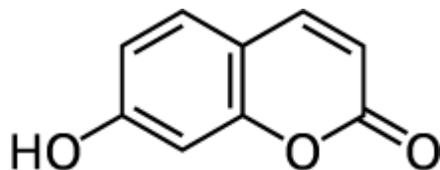
Les tanins sont utilisés en pharmacie comme antidiarrhéique, vasoconstricteurs, hémostatique, mais surtout comme protecteur veineux dans le traitement des varices et hémorroïdes (PARIS et HURABIELLE, 1981).



**Figure 10** : Structure chimique des tanins (GHESTEM *et al.*, 2001).

### 2.3.1.4. Les coumarines

Les coumarines sont des substances naturelles organiques aromatiques connues dans la nomenclature internationale comme 1-benzopyrane-2-one (Figure 11) qui peuvent être considérées en première approximation comme une lactone de l'acide 2-hydroxy6-Z-cinnamique (CASLEY-SMITH, 1993).



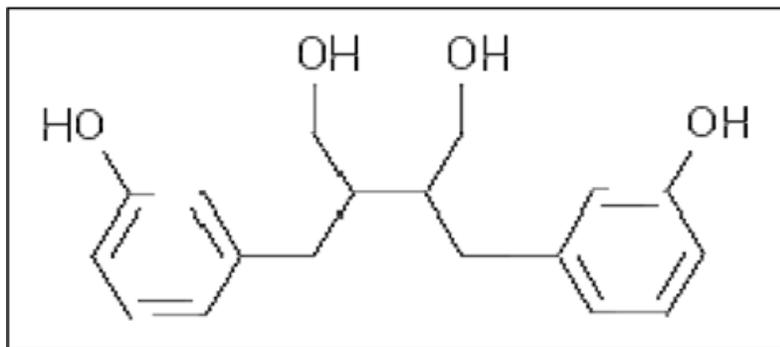
**Figure 11** : structure chimique des coumarines (SCALBERT et WILLIAMSON, 2000).

Les coumarines sont des molécules biologiquement actives ayant diverses activités : anti-agrégation plaquettaire, antiinflammatoire, anticoagulante (au niveau du cœur), antitumorales, diurétique, antimicrobienne, antivirale et analgésique (KHAN *et al.*, 2005 ; STEFANOVA *et al.*, 2007).

### 2.3.1.5. Les lignanes

Les lignanes sont utilisées pour traiter diverses maladies comme le cancer (PELUCCHI *et al.*, 2004), l'arthrite, l'ulcère et les douleurs (CHI, 2001).

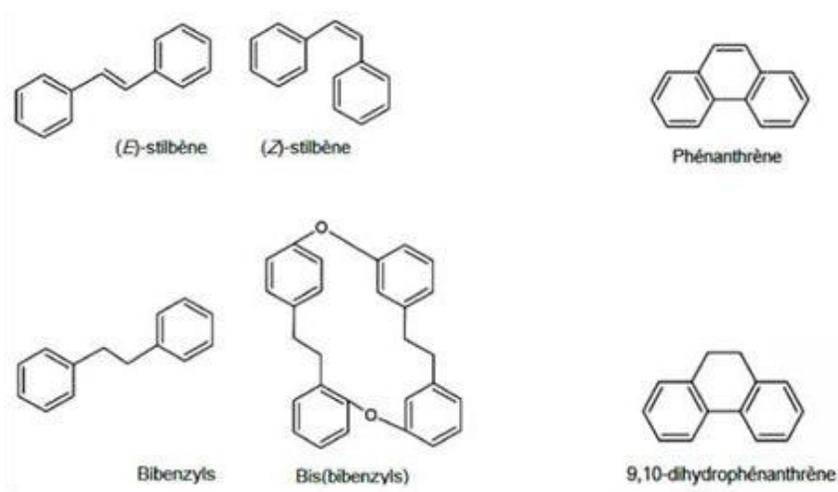
D'autres activités biologiques leurs sont également associées tel que : l'activité anti-oestrogéniques, bactéricide, antifongique et antiinflammatoire (RAFFAELLI *et al.*, 2002), cytotoxique (TANDON et RASTOGI, 1976), antivirale (COS *et al.*, 2008) et antimicrobienne (SALEEM *et al.*, 2005).



**Figure 12** : Structure de lignane (GIULIA *et al.*, 1999).

### 2.3.1.6. Les stilbéoïdes

Les stilbéoïdes regroupent des composés qui possèdent deux noyaux benzéniques séparés par un pont éthane ou éthène (bibenzyls et stilbènes) ainsi que les produits qui leurs sont biosynthétiquement rattachés (phénanthrènes, 9,10-dihydrophénanthrènes) (Figure 13) (BRUNETON, 2008).



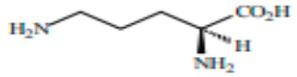
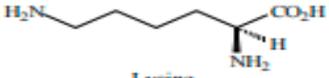
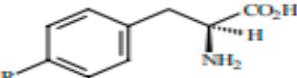
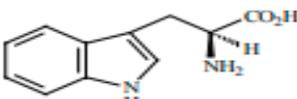
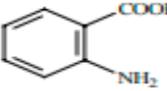
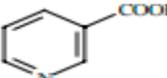
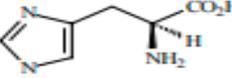
**Figure 13 :** Structure chimique de base des stilbéoïdes (SCALBERT et WILLIAMSON, 2000).

### 2.3.2. Les composés azotés (alcaloïdes)

Les alcaloïdes sont des molécules de structures complexes cycliques et azotées, relativement stables plus ou moins basiques. De façon générale, ces métabolites sont retrouvés au niveau des plantes médicinales ou sont stockés en tant que produits de différentes voies biosynthétiques, la plupart du temps à partir des acides aminés (HARBONE et HERBET, 1995 ; DEWICK, 2001).

Ils peuvent être classés en fonction de leur précurseur. On distingue ainsi trois grandes classes (alcaloïdes vrais, proto-alcaloïdes, pseudo-alcaloïdes) possèdent ou non un acide aminé comme précurseur direct (Figure 14) et qu'ils comportent un atome d'azote dans un hétérocycle (BRUNETON, 1999).

## Chapitre II Les métabolites secondaires des plantes médicinales

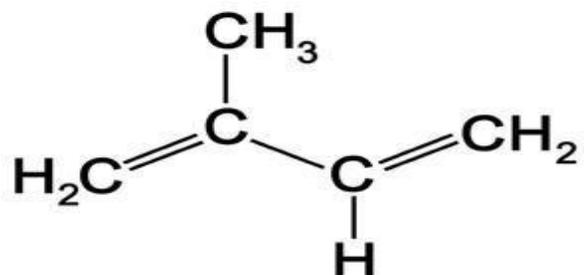
Acide aminé	Type d'alcaloïde
 <p>Ornithine</p>	Pyrrolidines, pyrrolizidines, tropanes
 <p>Lysine</p>	Pipéridines, quinolizidines, indolizidines
 <p>R = H, Phénylalanine R = OH, Tyrosine</p>	Alcaloïdes du type éphédrine, isoquinoléines
 <p>Tryptophane</p>	Indoles
 <p>Acide anthranilique</p>	Quinoléines, quinazolines, acridines
 <p>Acide nicotinique</p>	Pyridines
 <p>Histidine</p>	Imidazoles
Via aminations	Alcaloïdes terpéniques et stéroïdiens

**Figure 14** : Quelques types d'alcaloïdes et leur précurseur acide aminé (MUNIZ, 2006).

Les alcaloïdes jouent à faibles doses, le rôle d'anesthésique locaux (cocaïne), d'analgésique (morphine), d'antibiotiques, d'antiparasitaires, d'antitumoraux... (BRUNETON, 2009).

### 2.3.3. Les terpènes ou terpénoïdes

Les terpènes sont des hydrocarbures naturels, de structure cyclique ou non leur particularité structurale la plus importante est la présence dans leur squelette d'unités isoprénique (2-méthyl-1,3-butadiène) à cinq atomes de carbone (C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>) (Figure 15) (SOLDERMANN, 2002).

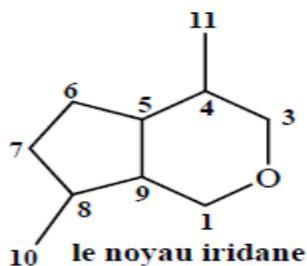


**Figure 15** : Structure de l'unité isoprène (KHENAKA, 2011).

Le chimiste Ruzicka proposa une nomenclature pour les terpènes en fonction du nombre d'atome de carbone qui les constituent, ainsi on distingue les monoterpènes (C<sub>10</sub>), les sesquiterpènes (C<sub>15</sub>), les diterpènes (C<sub>20</sub>), les sesterpènes (C<sub>25</sub>), les triterpènes (C<sub>30</sub>), les tetraterpènes (C<sub>40</sub>) et les polyterpènes (C<sub>10</sub>)<sup>n</sup> avec n > 8 (SOLDERMANN, 2002).

#### 2.3.3.1. Les iridoïdes

Les iridoïdes sont des monoterpènes d'origine presque exclusivement végétale, ils sont caractérisés par un squelette cyclopenta pyranique nommé iridane (CHERIET, 2011) (Figure 16).



**Figure 16** : Structure du noyau iridane (CHERIET, 2011).

Les iridoïdes sont des constituants principaux de beaucoup de familles de plantes, ils couvrent un large domaine d'activités biologiques (COGNE, 2002). On citera les activités anti allergiques (BARUAH *et al.*, 1998), antimicrobiennes (MATHAD *et al.*, 1998), antitumorales (ZHOU *et al.*, 2007), Immunostimulantes (BRANDAO *et al.*, 1997), diurétique (SUZUKI *et al.*, 1969), purgative (INOUE *et al.*, 1984), et cholérétique (TAKEDA *et al.*, 1980).

### 2.3.3.2. Les saponines

Du point de vue chimique, les saponines se caractérisent par un radical glucidique (glucose, galactose...), lié à un radical aglycone. La partie glucidique est le plus souvent inactive, l'effet thérapeutique est déterminé par la seconde partie. La partie sucre et l'aglycone sont normalement liées par une fonction éther ou ester (ARRIF, 2009).

Les saponosides ont été largement étudiés et cela durant des années. Ils présentent des activités biologiques plus ou moins marquées, en tant qu'antiviraux (ARTHAN *et al.*, 2002), antifongiques (ESCALANTE *et al.*, 2002), antimicrobiens (KATERERE *et al.*, 2003), antiprolifératifs (COREA *et al.*, 2004), ou anti-VIH (YANG *et al.*, 1999).

### 2.3. Extraction des métabolites secondaires

Les métabolites secondaires peuvent être extraits sous forme : d'huile essentielle, d'extrait organique et d'extrait aqueux.

#### 2.4.1. Les huiles essentielles

Les huiles essentielles sont des mélanges naturels complexes de métabolites secondaires volatils (KALEMBA, 2003), obtenu à partir de feuilles, de graines, de racines, de tiges ou de fruits (BURT, 2004).

Les huiles essentielles sont obtenues par hydrodistillation et expression à froid comme les agrumes (BURT, 2004), mais, il existe de nouvelles techniques permettant d'augmenter le rendement de la production de ces huiles comme : l'extraction au moins de dioxyde de carbone liquide à basse température et à haute pression (SANTOYO *et al.*, 2005), ou l'extraction assistée par ultrasons ou micro-ondes (KIMBARIS *et al.*, 2006).

##### 2.4.1.1. Méthodes traditionnelles d'extraction

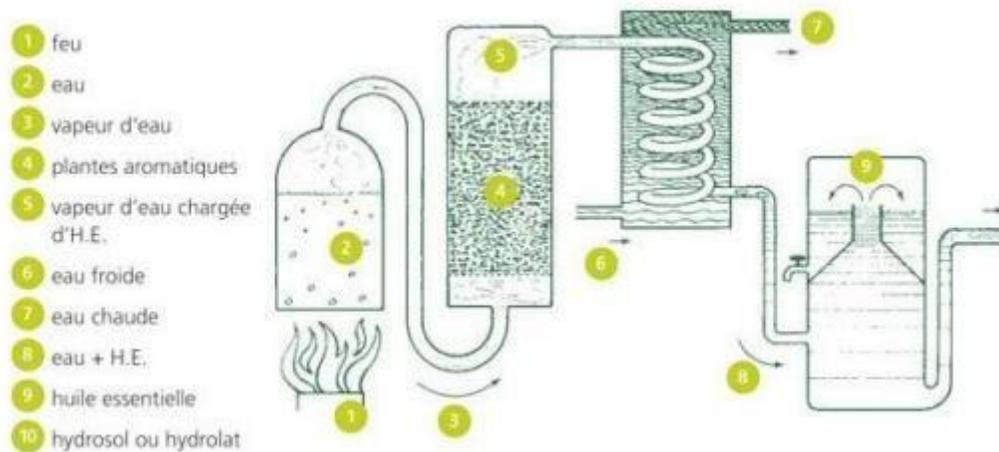
###### ➤ Extraction par entraînement à la vapeur

C'est l'une des méthodes officielles pour l'obtention des huiles essentielles. Cette technique consiste en le passage de la vapeur d'eau à travers la matière végétale située au-dessus d'une grille. Durant ce passage les cellules éclatent et libèrent l'huile essentielle, la vapeur chargée d'huile essentielle est dirigée vers un condenseur dans lequel circule de l'eau froide. Une fois condensées, l'eau et l'huile essentielle sont acheminées vers un essencier ou vase florentin. Dans ce dernier, nous obtenons deux liquides, non miscibles : l'eau aromatisée et l'huile essentielle.

## Chapitre II Les métabolites secondaires des plantes médicinales

La séparation se fait ensuite par une simple décantation (séparation liquide-liquide) (BESOMBES, 2008) (Figure 17).

Le vapeur d'eau peut être aussi apportée par le haut d'un conteneur d'herbes, dans ce cas on parle d'une hydrodiffusion (FRANCHOMME et PENOEL, 1990).



**Figure 17 :** Entraînement à la vapeur d'eau ascendante

([http://www.pranarom.com/aromatherapie\\_scientifique/pranarom\\_huile\\_essentielle](http://www.pranarom.com/aromatherapie_scientifique/pranarom_huile_essentielle))

### ➤ L'hydrodistillation

Selon BRUNETON (1999), cette technique consiste à immerger directement le matériel végétal dans un alambic rempli d'eau et qui est ensuite porté à ébullition. La chaleur permet l'éclatement et la libération des molécules odorantes contenues dans les cellules. Les vapeurs hétérogènes sont condensées dans un réfrigérant, l'huile essentielle se sépare de l'hydrolat par simple différence de densité.

### ➤ Pression à froid

La pression à froid est une extraction sans chauffage réservée aux agrumes. Le principe de ce procédé est fondé sur la rupture des péricarpes riches en huiles essentielles. Celles-ci ainsi libérées sont entraînées par un courant d'eau. Une émulsion constituée d'eau et d'essence se forme. L'essence est alors isolée par décantation (FARHAT, 2010).

### 2.4.1.2. Méthodes innovantes d'extraction

#### ➤ L'extraction assistée par ultrasons

C'est une technique qui consiste à immerger la matière première dans de l'eau ou dans un solvant organique et dans le même temps elle est soumise à l'action des ultrasons. Lorsque ces derniers se propagent à travers un liquide, les oscillations des molécules provoquent la formation de zones de raréfaction, quand les cycles de raréfaction augmentent, les forces maintenant la cohésion du liquide sont vaincues et des bulles de cavitation apparaissent. Ces bulles vont imploser à la surface du végétal, provoquant la rupture des membranes des cellules qui libèrent leurs contenus à l'extérieur (DOLATOWSKI *et al.*, 2007). Cette technique permet d'augmenter les rendements et l'accélérer les cinétiques d'extraction.

Cette technique peut être couplée à une hydrodistillation, dans ce cas l'huile est récupérée par décantation grâce à la différence de densité entre l'huile et la phase aqueuse. Dans le cas de l'utilisation d'un solvant autre que l'eau, la séparation se fait par évaporation sous vide du solvant par un évaporateur rotatif (KAMRAN *et al.*, 2010).

#### ➤ L'extraction assistée par micro-ondes

L'extraction assistée par micro-ondes est une alternative intéressante qui permet la réduction du temps d'extraction. Dans la matière végétale les micro-ondes sont absorbées par l'eau et convertit en chaleur. Il en résulte une soudaine augmentation de la température à l'intérieur du matériel, jusqu'à ce que la pression interne dépasse la capacité d'expansion des parois cellulaires ce qui améliore la récupération des produits naturels (WANG et WELLER, 2006).

L'extraction par micro-ondes existe sous différentes formes, elle peut être couplée à une hydrodistillation ou réalisée par l'utilisation d'un solvant classique en chauffant le mélange par micro-ondes pour diminuer le temps d'extraction dans ce cas l'obtention de l'huile essentielle se fait par centrifugation.

L'extraction par micro-ondes peut être également associée à de nouvelles techniques telles que : l'extraction sans solvant assistée par micro-ondes ou l'hydrodistillation sous vide.

#### ➤ Extraction au dioxyde de carbone supercritique

C'est une des méthodes les plus récentes. L'extraction par dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) supercritique consiste à envoyer dans une enceinte fermée contenant les plantes un courant de CO<sub>2</sub>, qui, par augmentation de pression (> 73.8 bars), fait éclater les « poches à essence » et

## Chapitre II Les métabolites secondaires des plantes médicinales

---

entraîne les substances aromatiques à une température qui égal à 31.1°C (HUETE, 2012).

### 2.4.2. Les extraits organiques et aqueux

L'extraction consiste à faire passer, par solubilisation, la substance à extraire (solide ou liquide) dans un solvant celui-ci peut être de l'eau (extrait aqueux) mais généralement il s'agit d'un solvant organique (extrait organique) comme : l'éthanol, l'hexane, le pentane, l'éther éthylique...etc (BENABDELLAH, 2016).

L'extraction par solvant fait intervenir trois étapes :

- la mise en contact du solvant avec la matière végétale ;
- la décantation ;
- le séchage et la filtration ou évaporation du solvant (BENABDELLAH, 2016).

Il existe plusieurs types d'extraction par solvant à savoir : l'extraction directe (tel que l'extraction des arômes des zestes d'oranges), l'extraction liquide-liquide qui permet d'extraire une substance dissoute dans un solvant à l'aide d'un autre solvant appelé d'extraction et enfin l'extraction solide-liquide dans laquelle on extrait une substance présente dans un solide en utilisant un solvant d'extraction liquide (BENABDELLAH, 2016).

Le choix du solvant obéit à trois critères :

- **l'état physique du solvant** : le solvant doit être liquide à la température et à la pression où l'on réalise l'extraction ;
- **La miscibilité du solvant** : il doit être non-miscible à la phase qui contient initialement le composé à extraire ;
- **la densité du solvant** : il est nécessaire de connaître ce paramètre car c'est celui qui détermine si la phase organique, contenant le composé à extraire, se trouve au-dessus ou en dessous de la phase aqueuse dans l'ampoule à décanter dans l'extraction liquide-liquide (BENABDELLAH, 2016).

L'étude de la composition chimique des huiles et des extraits est effectuée par chromatographie en phase gazeuse (CPG) et par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (CPG-SM) (SALZER, 1977).



# *Chapitre III*

## **Chapitre III Inhibition de formation de biofilm par les métabolites secondaires des plantes médicinales**

---

### **3. Inhibition de formation de biofilm par les métabolites secondaires des plantes médicinales**

De nombreux produits naturels d'origine végétale possèdent des fonctions antimicrobiennes et antibiofilm *in vitro*. Une variété de molécules dérivées de plantes naturelles ou d'extraits d'herbes médicinales ainsi que les mécanismes sous-jacents de la fonction antibiofilm ont été identifiés. Ces molécules sont représentées par les métabolites secondaires, parmi lesquels de nombreux polyphénols, tels que les flavonoïdes, les acides phénoliques et les tanins (LAN *et al.*, 2019).

Les effets antibiofilm des produits naturels reposent principalement sur les aspects suivants :

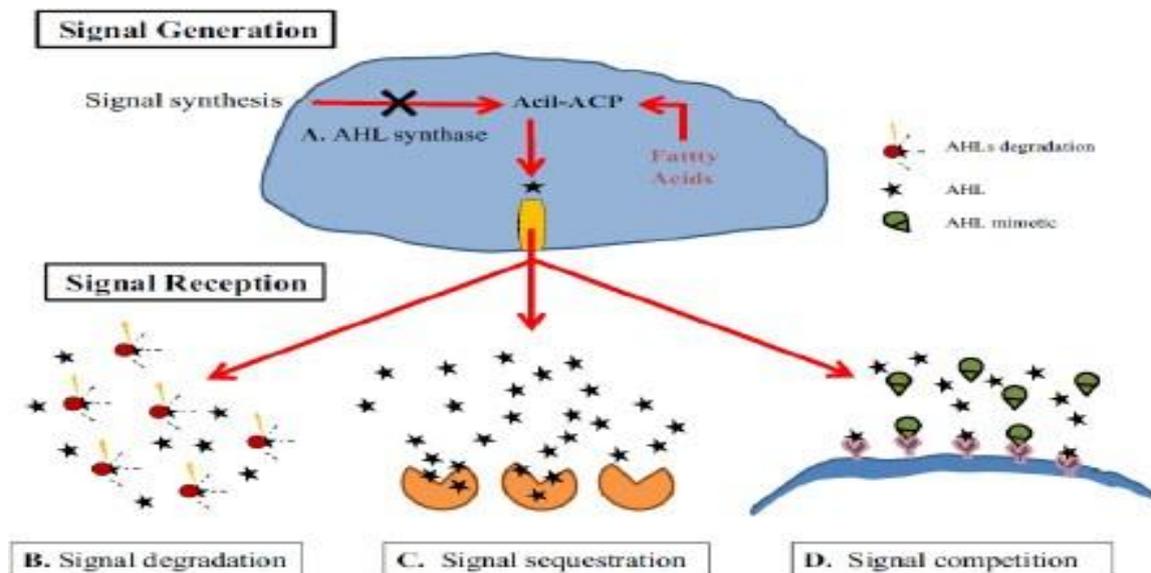
- diminution de la production des facteurs de virulence en bloquant le développement du réseau *quorum sensing* (QS) et donc du biofilm ;
- inhibition de la formation/dégradation de la matrice polymère (MEC) ;
- la suppression de l'adhérence cellulaire au support (LAN *et al.*, 2019).

#### **3.1. Inhibition du système *Quorum sensing* par des substances naturelles**

Plusieurs études suggèrent la nécessité de contrôler les infections bactériennes *via* l'inhibition du QS par plusieurs mécanismes (MUSK et HERGENROTHER, 2006).

Les composés bioactifs des plantes ont l'avantage d'agir *in priori* sur la synthèse du signal N-Acyl Homoserine lactone (AHL) par : l'inhibition de la synthèse d'AHLs synthase et le transport du signal vers l'extérieur. L'action peut être aussi orientée *a posteriori* vers l'inhibition de la réception des signaux de molécules d'AHL par leur séquestration ou leur dégradation au niveau intracellulaire et enfin par l'inhibition compétitive (GAO *et al.*, 2003 ; MATHIEUS *et al.*, 2003 ; VATTEM *et al.*, 2007) (Figure18).

### Chapitre III Inhibition de formation de biofilm par les métabolites secondaires des plantes médicinales

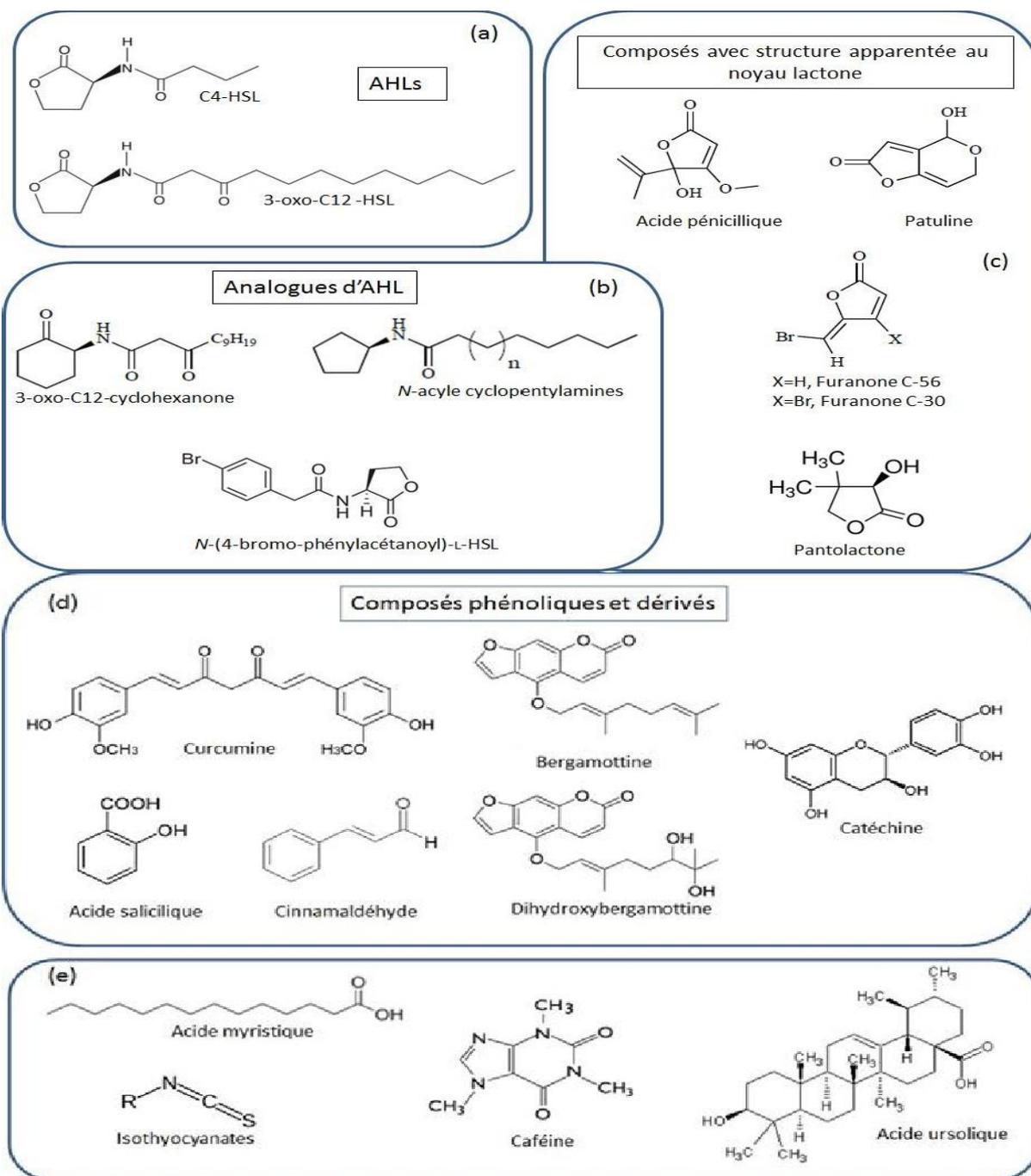


**Figure 18** : Schéma des mécanismes d'action des extraits végétaux sur le système *QS* (TRUCHADO *et al.*, 2015).

(A) : blocage de la production des signaux par l'inhibition de l'activité de l'AHL synthase, (B) : la dégradation des N-Acyls Homoserines lactones (C) : la séquestration des N-Acyls Homoserines lactones, (D) : compétition avec les signaux par des petites molécules mimant les N-Acyls Homoserines lactones.

Ces dernières années, les chercheurs ont remarqué qu'un mimétisme moléculaire existe entre les médiateurs du *QS* et les métabolites secondaires de certaines plantes. Cette constatation est due à des réarrangements géniques ayant lieu lors des phyto-infections bactériennes. En effet, ces plantes sont dotées de métabolites secondaires de structures chimiques extrêmement complexes et variables. Elles peuvent représenter par conséquent, de véritables candidats comme des inhibiteurs efficaces du *QS* (Figure19), contrebalançant ainsi la résistance induite *via* la formation de biofilms (BOUYAHYA *et al.*, 2018).

## Chapitre III Inhibition de formation de biofilm par les métabolites secondaires des plantes médicinales



**Figure 19 :** Structures de quelques composés anti-Quorum sensing chez *P. aeruginosa* (VATTEM, 2007).

(a) Structures des AHLs chez *P. aeruginosa* (C4-AHL et 3-oxo-C12-AHL), (b) Analogues d'AHLs modifiées au niveau du noyau lactone ou avec ajout de noyau secondaire, (c) Composés ayant un noyau lactone apparentée, (d) Composés phénoliques ou dérivés, (e) Composés naturels de structures diverses (alcaloïdes, acide gras, triterpènes, isothiocyanates).

## **Chapitre III Inhibition de formation de biofilm par les métabolites secondaires des plantes médicinales**

---

### **3.1.1. Effet des huiles essentielles sur le *Quorum sensing* (QS)**

L'activité antibiofilm des huiles essentielles (HEs) peut être assurée par leurs capacités d'inhiber le QS, qui est l'un des mécanismes cruciaux permettant de contrôler les facteurs de virulences liés au biofilm (BOUYAHYA *et al.*, 2018).

LUCIARDI *et al.* (2016), ont révélé que les huiles essentielles de la mandarine « *Citrus reticulata* » ,obtenus soit par pressage à froid (PHE) ou pressage à froid couplée avec une distillation à la vapeur (PHED), entraînent une réduction de 33% de la production d'auto-inducteur QS (AHLs) et 41% de la viabilité cellulaire du biofilm. Cet effet a été attribué aux composés monoterpéniques, principalement du limonène, du  $\gamma$ -terpinène, du myrcène et de l' $\alpha$ -pinène. Cette étude démontre bien la possibilité d'utiliser ces HEs comme une alternative aux conservateurs chimiques afin d'éviter les problèmes de sécurité alimentaire (LUCIARDI *et al.*, 2016). Des rapports sur des plantes médicinales dotées de propriétés anti-QS sont résumées dans le tableau IX.

## Chapitre III Inhibition de formation de biofilm par les métabolites secondaires des plantes médicinales

**Tableau V** : Activité anti-*quorum sensing* des huiles essentielles de quelques plantes médicinales

Espèce (famille)	Composés majeurs	Effet anti-QS	Références
<i>Eucalyptus radiata</i>	limonène, $\alpha$ -terpinéol, $\alpha$ -terpinyl acétate et $\alpha$ -pinène	Inhibition de la production de violacéine par le QS, un facteur de virulence chez <i>Acinetobacter baumannii</i>	(LUIS <i>et al.</i> , 2016)
<i>Eucalyptus globulus</i>	1,8-cinéole, eucalyptol, $\alpha$ -pinène, aromadendrène et p-cymène	Inhibition de la production de violacéine par le QS, un facteur de virulence chez <i>Acinetobacter baumannii</i>	(MYSZKA <i>et al.</i> , 2016)
<i>Thymus vulgaris</i>	Carvacrol et thymol	Diminution significative dans la production d'AHL chez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et <i>Pseudomonas fluorescens</i>	(LUIS <i>et al.</i> , 2016)
<i>Allium sativum.L</i>	Ajoene	Inhibitions des facteurs de virulence régulés par QS (rhamnolipide et pyocyanine) chez <i>P. aeruginosa</i>	(FONG <i>et al.</i> , 2017)
<i>Organum vulgare.L</i>	Carvacrol	Inhibition de : -la biosynthèse de la violacéine et de l'activité de la chitinase chez <i>Chromobacterium violaceum</i> -la production de la pyocyanine chez <i>P. aeruginosa</i> régulés par le QS par sa liaison à la synthèse de type lux I	(MYSZKA <i>et al.</i> , 2016)
<i>Carum carvi.L</i>	l-carvone	Réduction de la production des AHLs chez <i>Hafnia alvei</i> en se liant à la synthèse de type lux I et au régulateur transcriptionnel LuxR	(LI <i>et al.</i> , 2019)
<i>Hyacinthus orientalis</i>	Cinnamaldehyde	Inhibe -la biosynthèse de la violacéine et l'activité de la chitinase régulées par le QS chez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> par liaison à la synthèse de type lux I	(AHMED <i>et al.</i> , 2019)
<i>Armoracia rusticana</i>	Iberin	Blocage de la production des rhamnolipides régulée par le QS chez <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(JAKOBSEN <i>et al.</i> , 2012)
<i>Mentha piperita</i>	Menthol ; Menthone ; Eucalyptol	Interférence avec le régulateur las chez <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(HUSAIN <i>et al.</i> , 2015)

## **Chapitre III Inhibition de formation de biofilm par les métabolites secondaires des plantes médicinales**

---

### **3.1.2. Effet des extraits organiques et aqueux sur le *Quorum sensing***

Les extraits organiques ont montré aussi une action anti-*QS* dirigée contre différents médiateurs et les phénotypes liés au *QS*. En effet, plusieurs extraits peuvent inhiber et/ou réduire la production de biofilm (BOUYAHYA *et al.*, 2018).

CASTILLO-JUÁREZ *et al.* (2013) ont révélé l'effet de l'extrait d'hexane d'*Amphypterygium adstringens* sur le système du *QS* chez *Chromobacterium violaceum*, l'activité de l'extrait a été attribué à l'acide anacardique (AAM) qui démontre le même effet lorsqu'il est testé seul sur la production de rhamnolipide et de pyocyanine, ainsi que sur l'activité d'elastase, tous étant des facteurs de virulence contrôlés par *quorum sensing* exprimés dans la bactérie pathogène *Pseudomonas aeruginosa*. En effet, l'extrait d'hexane a induit une inhibition de 91,6% de la production de violacéine à une concentration de 55 µg / mL, tandis que l'AAM a montré 94% d'inhibition à 166 µg / mL. Dans les deux cas, l'inhibition de la production de violacéine n'a pas affecté la viabilité de la bactérie. L'AAM a inhibé la production de pyocyanine (86% à 200 µg / mL) et de rhamnolipide (91% à 500 µg / mL) et diminue l'activité de l'elastase (75% à 500 µg / mL) chez *P. aeruginosa* sans affecter son développement. D'autres études démontrant cet aspect sont résumées dans le Tableau VI.

## Chapitre III Inhibition de formation de biofilm par les métabolites secondaires des plantes médicinales

**Tableau VI :** Activités anti-quorum sensing des extraits organiques et aqueux de quelques plantes médicinales

Espèce (famille)	Extrait (composés majeurs)	Effet anti-QS	Références
<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Extrait méthanolique (flavonoïdes, licoricone, glycyrine et gylzyrine)	Diminution des molécules du QS et des facteurs de virulence chez <i>Acinetobacter baumannii</i>	(Bhargava <i>et al.</i> ,2015)
<i>Terminalia chebula</i>	Extrait du fruit (l'acide ellagique et l'acide benzoïque)	Réduction de la formation du biofilm chez <i>Burkholderia cepacia</i>	(Huber <i>et al.</i> ,2003)
<i>Panax notoginseng</i> <i>Areca catechu</i>	Extraits hydroalcoolique	L'interférence avec la production de violacéine et l'inhibition de la motilité chez <i>Chromobacterium violaceum</i> et <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(KOH, 2011)
<i>Sclerocarya birrea</i>	Extrait méthanolique	Réduction de la production des facteurs de virulence chez <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(SARKAR, 2014)
<i>Terminalia catappa</i>	Extrait méthanolique	inhibition de la production de violacéine chez <i>Chromobacterium violaceum</i> et réduction de la production de la protéase LasA chez <i>P. aeruginosa</i>	(VIJU <i>et al.</i> , 2013)
<i>Ballota nigra</i>	Extrait ethanolique	Inhibition de la production de $\gamma$ -hémolysine par interférence avec le locus agr chez les isolats clinique de SARM	(QUAVE <i>et al.</i> , 2011)

## **Chapitre III Inhibition de formation de biofilm par les métabolites secondaires des plantes médicinales**

---

Des travaux rapportent l'efficacité des extraits aqueux de plusieurs plantes et fruits comestibles sur l'inhibition du système *QS*.

Les extraits aqueux d'*Ananas comosus*, *Musa paradiaca*, *Manilkara zapota* et *Ocimum sanctum* ont montré une réduction significative de la production de violacéine médiate par les AHLs chez *Chromobacterium violaceum* ainsi que du pigment pyocyanine, de la protéase staphylolytique, de la production d'elastase et de la formation de biofilm chez *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. Cependant, ces extraits n'étaient pas inhibiteurs de la croissance bactérienne, révélant ainsi, que l'inhibition de *QS* par les extraits n'est pas liée à des effets destructeurs sur les bactéries (MUSTHAFA *et al.*, 2010).

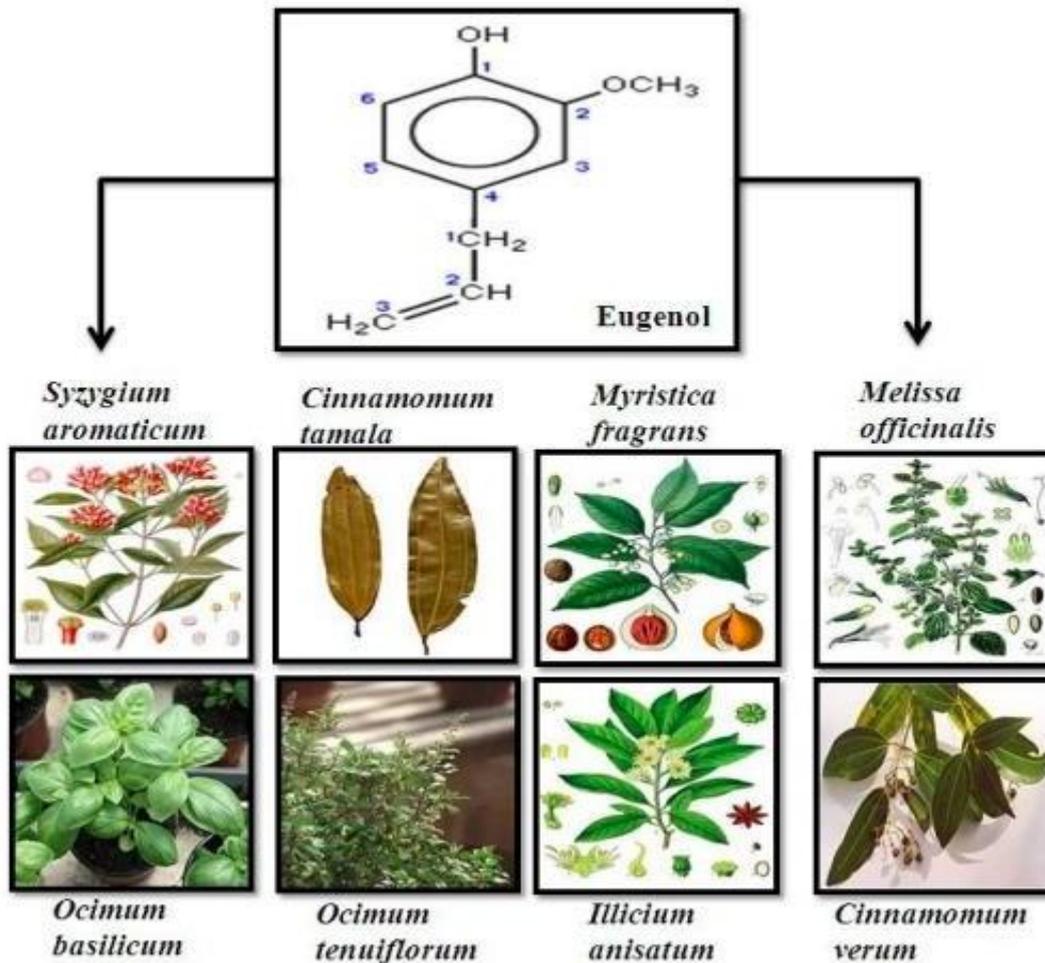
### **3.2. Dégradation et inhibition de la matrice polymérique par des substances naturelles**

Les bactéries d'un biofilm peuvent être de 10 à 1000 fois plus résistantes aux agents antimicrobiens (OLSON, 2002, CERIH, 2010). Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette résistance (certains auteurs préfèrent plutôt parler d'une tolérance), l'un de ces facteurs est la matrice polymérique qui agit comme barrière réduisant ou empêchant la pénétration des antibiotiques et désinfectants. Par conséquent, l'inhibition de la production de la matrice extracellulaire (MEC) peut être une bonne alternative face à ce problème sanitaire, en fait, cette régulation est sous le contrôle du système quorum sensing, et de ce fait, l'inhibition de ce dernier conduit également à l'arrêt de la production de la MEC. (ANDERSON, 2008 ; HALL-STOODLEY., 2009 ; CERI *et al.*, 2010).

#### **3.2.1. Effet des huiles essentielles sur la matrice polymérique**

JAYALEKKSHEMI *et al.* (2016) rapportent dans leur étude l'effet du clou de girofle *Syzygium aromaticum* sur la production d'exopolysaccharides régulée par le *QS*. Le traitement des biofilms à *Pseudomonas aeruginosa* avec l'huile essentielle de la plante a révélé une atténuation dépendante de la concentration, de divers facteurs de virulence, notamment la motilité, l'ADN extracellulaire, les exopolysaccharides et la production de pigments. Les études de modélisation moléculaire ont démontré que l'eugénol (Figure 20), le composant majeur de l'huile de *Syzygium aromaticum* se lie favorablement au récepteur (*QS*) par des interactions hydrophobes ainsi que par liaison hydrogène avec Arginine 61 et Tyrosine 41, qui sont des résidus d'acides aminés clés du récepteur LasR (JAYALEKKSHEMI *et al.*, 2016).

### Chapitre III Inhibition de formation de biofilm par les métabolites secondaires des plantes médicinales



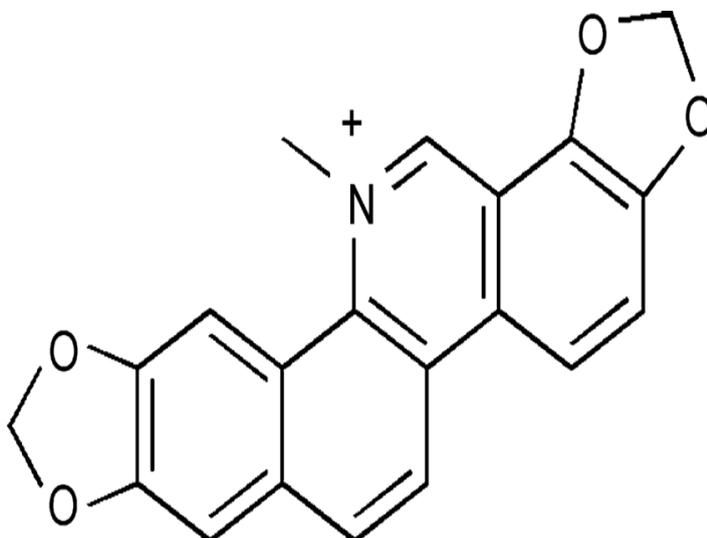
**Figure 20** : Structure et sources de l'eugénol (AMLAN et PATRA ,2010).

La cannelle est un phytochimique alimentaire qui est traditionnellement utilisé pour remédier aux problèmes digestifs et aux contagions diverses, ce qui suggère que la cannelle pourrait contenir des produits chimiques qui peuvent inhiber le biofilm. Pour démontrer cette hypothèse, KALIA *et al.* (2015) ont testé l'effet de l'huile de cannelle « *Cinnamomum verum* » sur la formation du biofilm à *Pseudomonas aeruginosa* et sur les facteurs de virulence à savoir la production de la pyocyanine, le rhamnolipide, la protéase, l'alginate et l'activité d'essaimage. A cette fin, plusieurs analyses de microscopie, y compris la lumière électronique à balayage et la microscopie confocale, ont révélé la capacité de l'huile de cannelle pour inhiber les biofilms à *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 et les substances polymériques extracellulaires qui les accompagnent (KALIA *et al.*, 2015).

## Chapitre III Inhibition de formation de biofilm par les métabolites secondaires des plantes médicinales

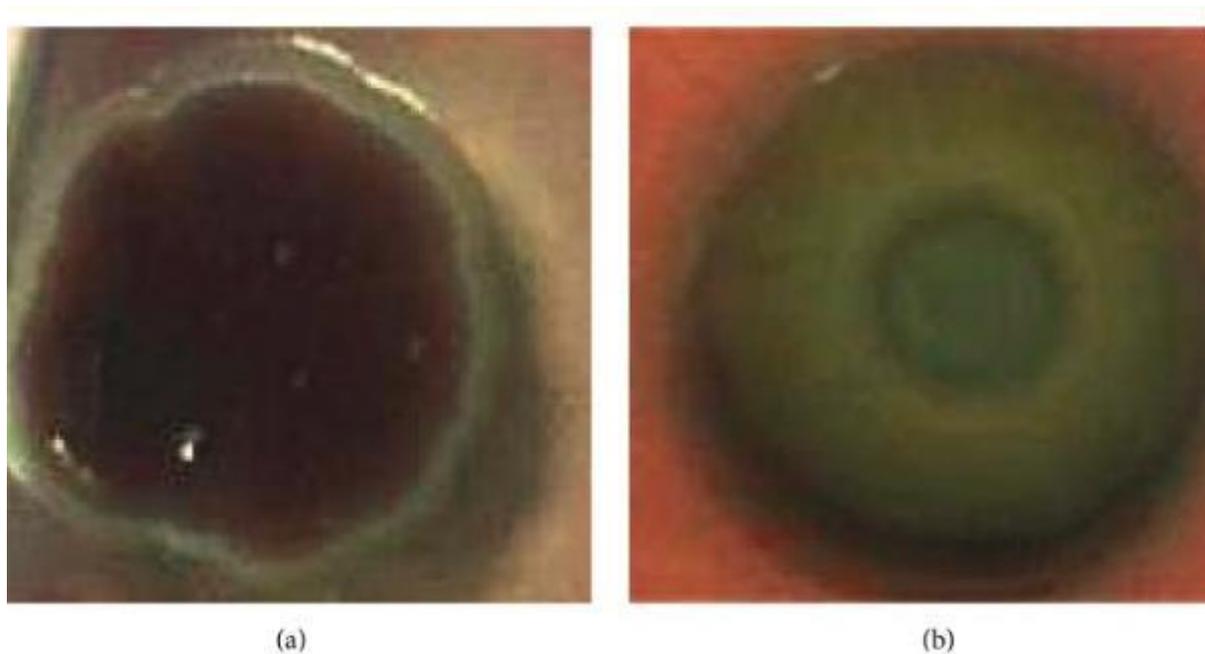
### 3.2.2. Effet des extraits organiques et aqueux des plantes sur la production de la matrice polymérique

*Acinetobacter baumani*, un pathogène nosocomial opportuniste, augmente progressivement dans le cadre clinique. Le niveau élevé du mécanisme de résistance acquis par cette bactérie rend son éradication difficile et la formation de biofilm en fait partie. L'extrait polaire du kiwi « *Actinidia deliciosa* » a montré son effet sur la souche résistante aux carbapénème d'*A. Baumannii*. Ainsi le criblage phytochimique a permis de découvrir les métabolites secondaires majeurs constitutifs de la plante à savoir les alcaloïdes (sanguinarine) (Figure 21) et les flavonoïdes, ces derniers fragilisent la MEC produite par la même souche en réduisant les teneurs en EPS, en protéines et en ADN (TIWARI *et al.*, 2017).



**Figure 21** : La structure chimique de la sanguinarine (SARAFIM *et al.*,2008).

Récemment, l'extrait aqueux de *Herba patriniae* s'est avéré actif contre le biofilm de *Pseudomonas aeruginosa*. En effet, cet extrait était capable de modifier la structure des biofilms matures de *P.aeruginosa* en diminuant la production d'exopolysaccharides (Figure 22) et en favorisant la motilité de la bactérie. Ces résultats ont fourni un mécanisme sous-jacent potentiel pour l'utilisation de *H. patriniae* pour traiter les infections bactériennes en médecine traditionnelle chinoise et ont révélé un candidat prometteur pour l'exploration de nouveaux médicaments contre les infections associées au biofilm à *P.aeruginosa* (FU *et al.* , 2017).



**Figure 22:** Photographie de la production d'exopolysaccharides sur plaques rouges Congo (FU *et al.* , 2017).

La morphologie et la coloration de la colonie ont été observées après 3 jours d'incubation à 37 ° C. (a) Sans *H. petriniae*. (b) Avec *H. petriniae*.

### 3.3. Inhibition de l'adhérence et l'adhésion bactérienne au support par des substances naturelle

L'objectif de cette approche est d'empêcher la formation du biofilm en inhibant l'adhérence et/ou l'adhésion initiale en maintenant les bactéries dans un état isolé et sensible au système immunitaire et aux antibiotiques. L'adhérence et l'adhésion des bactéries à n'importe quelle surface est affectée par un certain nombre de facteurs tels que la surface (hydrophobicité), la force ionique, la nature physicochimique de l'environnement (température et pH) et la surface bactérienne (hydrophobicité, motilité et flagellation) (CHAVANT *et al.*, 2002), mais aussi par la production d'EPS (JOYCE *et al.*, 2003). Un changement de l'un de ces facteurs influence l'adhérence/adhésion initiale des bactéries au support et donc permet d'empêcher la formation d'un biofilm.

#### 3.3.1. Effet des huiles essentielles sur l'adhérence des bactéries au support

Une étude sur le Kaloupilé « *Muraya koenigii* », un arbre originaire d'Inde appartenant à la famille des Rutacées, a révélé qu'en plus de l'action de l'huile sur le QS, elle possédait un

## **Chapitre III Inhibition de formation de biofilm par les métabolites secondaires des plantes médicinales**

---

effet inhibiteur de l'attachement cellulaire au support à une concentration minimale sub-inhibitrice chez le biofilm de *Pseudomonas aeruginosa*. Les principaux composants présents dans l'huile essentielle de *M. koenigii* étaient le caryophyllène, l'oxyde de caryophyllène, le cinnamaldéhyde, l' $\alpha$ - et  $\beta$ -phellandrène et l'eugénol (BAI *et al.*, 2014).

### **3.3.2. Effet des extraits organiques et aqueux des plantes sur l'adhérence bactérienne dans un biofilm**

L'extrait chloroformique de curcuma s'est avéré efficace sur l'inhibition de la formation de biofilm possédant des bactéries résistantes aux antibiotiques en modulant l'adhérence des cellules au support et en modifiant la motilité et le comportement hydrophobe. En effet, des souches bactériennes telles que *Klebsiella pneumoniae* et *Enterobacter cloacae* ont présenté un comportement hydrophile après l'ajout de l'extrait par rapport aux cellules témoins. Cet effet est lié à la présence des constituants phytochimiques principalement des sesquiterpènes et des groupes d'acides gras. Ces résultats suggèrent clairement que le curcuma pourrait affecter de multiples activités cellulaires dans les formateurs de biofilm présentant une résistance aux antibiotiques (HAYAT *et al.*, 2017).

NADAF *et al.* (2018) ont étudié la propriété antibiofilm de l'extrait de feuille de *Hymenocallis littoralis* contre *Staphylococcus aureus* et *Candida albicans* et ils ont conclu que cette activité est liée aux différents composés phytochimiques de la plante, à savoir, les alcaloïdes, les flavonoïdes, les terpénoïdes, les glycosides, les terpènes et les composés phénoliques. L'arrimage moléculaire de ces derniers interagit avec les résidus de site actif des protéines d'adhésines Sortase A et Als3 de *S.aureus* et *C.albicans* respectivement, en plus, les études histologique de ces composés ont révélé des effets non nocifs sur la peau de rat, ce qui suggère l'utilité de ces résultats pour concevoir de nouveaux composés phares contre les micro-organismes pathogènes producteurs de biofilm (NADAF *et al.*, 2018).

*Conclusion*

## **Conclusion et perspectives**

De nos jours, un grand nombre de plantes aromatiques et médicinales sont exploitées dans les domaines pharmaceutique et médical pour leurs diverses propriétés biologiques et leur richesse en substances bioactives principalement les métabolites secondaires qui offrent une énorme bibliothèque pour le criblage d'agents antimicrobiens. Cependant, de nombreuses études d'extraits d'origine végétale ayant une activité antibiofilm n'identifient pas les structures moléculaires des molécules bioactives, ce qui implique que d'autres études doivent être effectuées.

Comme indiqué dans cette revue, une série d'études ont été menées pour évaluer les effets inhibiteurs des extraits végétaux sur la formation et le développement du biofilm. Selon les résultats actuels, leurs mécanismes d'action sont principalement dû à la suppression de certaines étapes de la formation du biofilm ou par inhibition du *quorum sensing*.

Ces résultats suggèrent le potentiel d'utilisation des substances naturelles comme agents alternatifs pour traiter les infections bactériennes liées aux biofilms. Il vaut la peine d'évaluer l'efficacité et la tolérance des produits naturels chez les patients cliniques atteints d'une infection profondément localisée liée aux biofilms, par exemple dans les viscères, les tissus ou d'autres organes en attendant une spécificité améliorée.

## *Références bibliographiques*

**ABDELGHAFOUR et MARFAK. (2003).** Thèse de Doctorat. Radiolyse Gamma des Flavonoïdes. Étude de leur réactivité avec les radicaux issus des alcools : Formation de Depsides. Univ.Limoges. Ecole Doctorale Sciences Biologie Santé, Faculté de pharmacie.

**AHMED, S.A.K.S.; RUDDEN, M., SMYTH, T.J., DOOLEY, J.S.G., MARCHANT, R et BANAT, I.M. (2019).** Natural quorum sensing inhibitors effectively downregulate gene expression of *Pseudomonas aeruginosa* virulence factors. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 103, 3521–3535.

**AILI, S., CARAFFA, N et PERROTI, C. (1999).** Se soigner par les plantes. Ed. Berti. (118,127) p.

**AMOUREUX, P., JEAN, D et LAMARAISON JL. (1998).** Antiviral activity in vitro of *Cupressus sempervirens* on two human retroviruses HIV and HTLV. *Phytother Res*; 12: 367-8.

**ANDERSON, GG et O'TOOLE, GA. (2008).** Innate and induced resistance mechanisms of bacterial biofilms. *Curr Top Microbiol Immunol.* 322:85–105.

**ARTHAN, D., SVASTI, J., KITTAKOOP, P., PITTAYAKHACHONWUT, TANTICHAROEN, M. et THEBTARANONTH, P. (2002).** *Phytochemistry*, 59, 459-463.

**ARRIF, S. (2009).** Etude des métabolites secondaires de deux scrophulariacées du genre *Verbascum* : *V. ballii* et *V.dentifolium*. Thèse de doctorat. Université Hadj Lakhdar, Batna, Algérie.

**BAI, A. J et VITTAL, R. R. (2014).** *Quorum Sensing Inhibitory and Anti-Biofilm Activity of Essential Oils and Their in vivo Efficacy in Food Systems. Food Biotechnology*, 28(3), 269–292. doi:10.1080/08905436.2014.932287.

**BAKKER D. P, H. J., BUSSCHER, J., VAN ZANTEN, J., DE VRIES J. W., KLIJNSTRA, H. C et VAN DER MEI. (2004).** Multiple linear regression analysis of bacterial deposition to polyurethane coatings after reconditioning film formation in the marine environment. *Microbiology*, 150: 1779–1784.

**BARUAH. C. C., GUPTA. P. P., NATH. A., PATNAIK. L. G. K et DHAWAN. B. N. (1998).** *Pharmacological Research*, 38, 6.

**BELAIN, C., ROUX, A et GHIGO, J. M. (2008).** *Escherichia coli* biofilms. *Curr Top Microbiol Immunol* 322, 249-289. 84

**BESOMBES, C. (2008).** Contribution à l'étude des phénomènes d'extraction hydrothermo- mécanique d'herbes aromatiques. Applications généralisées. Thèse de doctorat.

**BELYAGOUBI NEE BENHAMMOU, N. (2012).** Activité Antioxydante Des Extraits Des Composés Phénoliques De Dix Plantes Médicinales De L'ouest Et Du Sud- Ouest Algérien, Doctorat En Biologie, Substances Naturelles, Activités Biologiques Et Synthèse, Université Aboubakr Belkaïd-Tlemcen P 95.

**BOBEK, P et al. (2001).** Influence of diet containing extract of black elder (*Sambucus nigra*) on colitis in rats. *Biologia*. 56 (6): 643-648.

**BOSSOKPI, I.P.L. (2002).** Etude des activités biologiques de *Fagara xanthoxyloïdes* L(Rutaceae). *Thèse de pharmacie, Bamako*, p 133.

**BOWER, C. K., MC GUIRE, J. et DAESCHEL, M. A. (1996).** The adhesion and detachment of bacteria and spores on food-contact surfaces. *Trends in Food Science and Technology*, 7, 152-15.

**BURT, S. (2004).** Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods – a review. *International Journal of Food and Microbiology*. 94: 223-253.

**BRANDAO, M.G., KRETTLI, A.U., SOARES, L.S., NERY, C.G et MARINUZZI, H.C. J,** *Ethnopharmacol*, Vol 57, 131–138, 1997.

**BOUYAHYA, A., ET-TOUYS, A., DAKKA, N., FELLAH, H., ABRINI, J et BAKRI, Y. (2018).** Antileishmanial potential of medicinal plant extracts from the North- West of Morocco. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, 7(1), 50– 54.

**BRUNETON, J. (1999).** *Pharmacognosie, Phytochimie – Plantes Médicinales – 3ème Edition Techniques et documentations.* Paris. ISBN 2-7430-0315-4.

**BRUNETON, J. (1999).** *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales : 400.*

**BRUNETON, J. (2009).** *Pharmacognosie. Phytochimie. Plantes médicinales. 4<sup>e</sup> édition,* Lavoisier, Paris, 1269p.

**CASLEY-SMITH, J.R., R.G., et PILLER, N.B. (1993).** *New Engel. J. Med.* Vol 329, 1158-1163.

**CERI, H., OLSON, M.E et TURNER, R.J. (2010).** Needed, new paradigms in antibiotic development. *Expert Opin Pharmacother ; 11 :1233–1237.*

**CHALVET DE ROCHEMONTEIX, A. (2009).** *Les biofilms et la peau. Thèse Pour le Doctorat. École Nationale Vétérinaire D’Alfort Paris.*

**CHARACKLIS, W. G. (1981).** Bioengineering report: fouling biofilm development: a process analysis. *Biotechnology and Bioengineering* 23(9): 1923-1960.

**CHEN, X., SCHAUDER, S., POTIER, N., VAN DORSSELAER, A., PELCZER, I., BASSLER, B. L et HUGHSONF. M. (2002).** Structural identification of quorum-sensing signal containing boron. *Letters to Nature* 415 : 545-549.

**CHAVANT, P., MARTINIE, B., MEYLHEUC, T., BELLON-FONTAINE, M.N et HEBRAUD, M. (2002).** *Listeria monocytogenes* LO28: surface physicochemical properties and ability to form biofilms at different temperatures and growth phases. *Appl Environ Microbiol* 68 :728–737.

**CHERIET, T. (2011).** Recherche et détermination structurale de métabolites secondaires de *Linaria atlantica* boiss. & reut. Mémoire pour obtenir le diplôme de magister, Université Mentouri, Constantine, Algérie.

**CHI, Y. (2001).** *Thesis Master of Science*, atropisomerism and the synthesis of lignans, University of Manitoba Wininpeg, Manitoba, Canada.

**COLVIN, K.M., IRIE, Y., TART, C.S., URBANO, R., WHITNEY, J.C, RYDER, C et al. (2012).** Les polysaccharides Pel et Psl fournissent une redondance structurelle de *Pseudomonas aeruginosa* dans la matrice de biofilm. *Environ. Microbiol.* 14 1913– 1928.

**CAMPANAC, C. (2002).** Biofilms bactériens : intérêts dans l'évaluation de l'activité Détergente. Approche des facteurs impliqués dans la formation et la résistance finale. Thèse de l'université Paul Sabatier, Toulouse, France.

**CANDRIES, M., ATLAR, M et ANDERSON, C.D. (2000).** Considering the use of alternative antifouling: the advantages of foul-release systems, Conference Proceedings ENSUS 2000, pp. 88-95, Departments of Marine Technology and Marine Sciences, University of Newcastleupon-Tyne.

**CASTILLO-JUÁREZ, I., GARCÍA-CONTRERAS, R., VELÁZQUEZ-GUADARRAMA, N., SOTO-HERNÁNDEZ, M et MARTÍNEZ-VÁZQUEZ, M. (2013).** *Amphypterygium adstringens* Anacardic Acid Mixture Inhibits Quorum Sensing- controlled Virulence Factors of *Chromobacterium violaceum* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Archives of Medical Research*, 44(7), 488–494.

**CONIBEAR, T.C.R., S. L. COLLINS, J.S et WEBB. (2009).** Role of Mutation in *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm Development. PLoS ONE 4(7): e6289.

**COGNE, A. L. (2002).** These de doctorat "Phytochemical investigation of plants used in African traditional medicine: *Dioscorea sylvatica* (Dioscoreaceae), *Urginea altissima* (Liliaceae), *Jamesbrittenia fodina* and *Jamesbrittenia elegantissima* (Scrophulariaceae)", Université de Lausanne.

**COREA, G., IORIZZI, M., LANZOTTI, V., CAMMARERI, M., CONICELLA, C., LAEZZA, C. et BIFULCO, M. (2004).** Bioorganic & Medicinal Chemistry, 12, 4909-4915.

**COS, P., MAES, L., VLIETINCK, A et PIETERS, L. (2008).** Plant-derived leading compounds for chemotherapy of human immunodeficiency virus (HIV) infection-an update (1998 -2007), *Planta Med*, 74, 1323-1337.

**COSTERTON, J.W., GEESEY, G.G et CHENG, K.J. (1978).**How bacteria stick. Scientific American 238:86-95.

**COSTERTON, J.W., STEWART, P.S et GREENBERG, E.P. (1999).** Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*, 284, 1318-1322.

**COWAN, M.M. (1999).** Plant Products as Antimicrobial Agents. *Clin. Microbiol Re*, 12 (4): 564- 582.

**DAS., THEERTHANKAR., SEHAR., SHAMA., MANEFIELD et MIKE. (2013).** The roles of extracellular DNA in the structural integrity of extracellular polymeric substance and bacterial biofilm development. *Environmental Microbiology Reports*, 5(6), 778–786.

**DAVIES, D. G., PARSEK, M. R., PEARSON, J. P., IGLEWSKI, B. H., COSTERTON, J. W. et GREENBERG, E. P. (1998).** The involvement of cell-to-cell signals in the development of a bacterial biofilm. *Science* **280**, 295-298.

**DAVEY, M. E et O'TOOLE, G. A. (2000).** Microbial biofilms: from ecology to molecular genetics. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 64(4): 847-867.

**DE SOUZA, R.F., W.F., DE GIOVANI. (2004).** Antioxidant Properties of Complexes of Flavonoids with metal ions. *Redox Report.* 9(2): 97-104.

**DERBEL, S et GHEDIRA, K. (2005).** Les phytonutriments et leur impact sur la santé. *Phytothérapie*; 1: 28-34.

**DEWICK, P.M. (2001).** Medicinal natural products: biosynthetic approach. 2ème Ed., John Wiley and Sons, Angleterre.

**DOLATOWSKI, Z. J., STADNIK, J. et STASIAK, D. (2007).** Applications of Ultrasound in food technology. *ACTA Scientiarum Polonorum.* 63(6) : 89–99.

**DONATIEN, K. (2009).** Enquête ethnobotanique de six plantes médicinales maliennes - extraction, identification d'alcaloïdes - caractérisation, quantification de polyphénols : étude de leur activité antioxydante. Thèse, université paul verlaine de metz –upv- m (France).

**DONLAN, R.M. (2002).** Biofilms: Microbial Life on Surfaces. *Emerging Infectious Diseases*; 8, 9: 881– 890.

**DURÁN, N., EZARO, S et CAMPOS, V. (1983).** Bacterial chemistry II. Antimicrobial photoproduct from pigment of *Chromobacterium violaceum*. *Anais-Academia Brasileira de Ciencias* 55(3): 231-234.

**EPIFANO, F., GENOVESE, S., MENGHINI, L et CURINI, M. (2007).** Chemistry and pharmacology of oxy prenylated secondary plant metabolites. *Rev. Phytochem* 68: 939 - 953.

**ESCALANTE, A. M., SANTECCHIA, C. B., LOPEZ, S. N., GATTUSO, M. A., RAVELO, A. G., MONACHE, F. D., SIERRA, M. G. et ZACCHINO, S. A. (2002).** Journal of Ethnopharmacology, 82, 29-34.

**FALLAH HUSEINI H et al. (2006).** The efficacy of *Silybum merianum* (L.) Gaertn. (*Silymarin*) in the treatment of type II diabetes: a randomized, doubleblind, placebo-controlled, clinical trial. Phytotherapy Research; 20:1036-1039.

**FAURE, D., VEREECKE, D et LEVEAU, J.H.J (2009)** Molecular communication in the rhizosphere. Plant Soil 321 :279–303.

**FARHAT, A. (2010).** Vapo-diffusion assistée par Micro-ondes : conception, optimisation et application. Thèse de doctorat. Université d'Avignon et des Pays de Vaucluse & L'école Nationale d'Ingénieurs de Gabès, France.

**FILLOUX, A et VALLET, I. (2003).** Biofilm : mise en place et organisation d'une Communauté bactérienne. Medecine /Sciences. 77-83.

**FLEMMING, H.C et WINGENDER, J. (2001).** Relevance of microbial extracellular polymeric substances (EPS) - Part II: Technical aspects. Water Science and Technology 43:9-16.

**FLEMMING, H.C. (2011).** the perfect slime. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 86(2): 251-259.

**FLEMMING., HANS-CURT., NEU., THOMAS, R., WOZNIAK et DANIEL, J. (2007).** The EPS Matrix: The "House of Biofilm Cells". Journal of Bacteriology, 189(22), 7945– 7947.

**FRANCHOMME, P. et PENOEL, D. (1990).** L'aromathérapie exactement. Encyclopédie de l'utilisation thérapeutique des huiles essentielles. Edition Roger Jollois. 446p.

**FU, B., WU, Q., DANG, M., BAI, D., GUO, Q., SHEN, L et DUAN, K. (2017).** Inhibition de la formation de biofilm de *Pseudomonas aeruginosa* par l'herbe médicinale traditionnelle chinoise *Herba patriniae* . Biomed Res Int. 2017: 9584703.

**FUX, C.A, COSTERTON, J.W, STEWART, P.S et STOODLEY, P. (2005).** Survival strategies of infectious biofilms. Trends Microbiol. 13: 34-40.

**GALET, J., DEVEAU, A., HÔTEL, L., et al. (2014).** Gluconic acid-producing *Pseudomonas* sp. prevent  $\gamma$ -actinorhodin biosynthesis by *Streptomyces coelicolor* A3 (2). Arch Microbiol 1–9.

**GAO, M., TEPLITSKI, M., ROBINSON, J.B et al. (2003).** Production of substances by *Medicago truncatula* that affect bacterial quorum sensing Mol Plant Microbe Interact 16:827–34

**GHAFOOR, A., HAY, I.D et REHM, B.H. (2011).** Rôle des exopolysaccharides dans la formation et l'architecture du biofilm de *Pseudomonas aeruginosa*. *Appl. Environ. Microbiol.* 77 5238– 5246. 10.1128 / AEM.00637-11.

**GHIGO, J.M. (2001)** Natural conjugative plasmids induce bacterial biofilm development. *Nature*, **412**, 442-445.

**GHESTEM, A., SEGUIN, E., PARIS, M et ORECCHIONI, A.M. (2001).** LE préparateur en pharmacie dossier 2<sup>ème</sup> Ed Techniques et documentation. Paris, p. 275

**GOLLER, C.C. et ROMEO, T. (2008).** Environmental influences on biofilm development. In *Bacterial biofilms*. Ed. Springer Berlin Heidelberg, pp.: 37-66.

**GONZALEZ-REYES, A., ELLIOTT, H., ST. JOHNSTON, D. (1997).** Oocyte determination and the origin of polarity in *Drosophila*: the role of the spindle genes development ,124(24): 4927--4937.

**GOTTENBOS, B., H.C. VAN DER MEI et H. J. BUSSCHER. (1999).** Models for studying initial adhesion and surface growth in biofilm formation on surfaces. *Methods in Enzymology*, 310: 523-33.

**GIULIA, D. C., NICOLA, M., ANGELO, A et FRANCESCO, C. (1999).** Flavonoids: Old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs. *Life Sci.*, Oxford, v. 65, p. 337-353.

**HALL-STOODLEY, L et STOODLEY, P. (2009).** Evolving concepts in biofilm infections. *Cell Microbiol* ; 11 :1034–1043.

**HARAS, D. (2005).** Biofilms et altérations des matériaux : de l'analyse du phénomène aux stratégies de prévention. *Matériaux et Techniques* 93 s.27-s.41.

**HARBORNE, J.B. (1988).** Introduction to ecological biochemistry. Academic Press, London.

**HARBONE, J.B. et HERBERT, B. (1995).** Phytochemical dictionary: A handbook of bioactive compounds from plants. Bristol, Taylor & Francis, London.

**HAYAT, S., SABRI, A.N et MCHUGH, T.D. (2017).** *Chloroform extract of turmeric inhibits biofilm formation, EPS production and motility in antibiotic resistant bacteria. The Journal of General and Applied Microbiology*, 63(6), 325–338.

**HENKE, J. M. et BASSLER, B. L. (2004).** Bacterial social engagements. *Trends in Cell Biology* 14(11): 648-656.

**HENRICI, A.T. (1933).** Studies of freshwater bacteria. A direct microscopic technique. *J. Bacteriol.*, 25, 277-287.

**HEUKELEKIAN, H et HELLER, A. (1940).** Relation between food concentration and surface for bacterial growth. *Journal of Bacteriology* 40:547-558.

**HUBER, B., EBERL, L., FEUCHT, W, et al. (2003).** Influence of polyphenols on bacterial biofilms formation and quorum-sensing. *Z Naturforsch* 58:879–84.

**HUETE, A. (2012).** Huiles essentielles pour tous les jours. Editions Artémis, 223p.

**HUSAIN, F.M., AHMAD, I., KHAN, M.S., AHMAD, E., TAHSEEN, Q., KHAN, M.S et ALSHABIB. (2015).** N.A. Sub-MICs of *Mentha piperita* essential oil and menthol inhibits AHL mediated quorum sensing and biofilm of Gram-negative bacteria. *Front. Microbiol*, 6.

**INOUE, H., TAKEDA, K., UOBE, K., YAMAUCHI, K., YABUUCHI, N et KUWANO, S. (1984).** *Planta. Med*, 25, 285.

**IRIE, Y. et PARSEK, M.R. (2008).** Quorum sensing and microbial biofilms. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 322: 67- 84.

**JAKOBSEN, T.H., VAN GENNIP, M., PHIPPS, R.K et al (2012).** Ajoene a sulfur-rich molecule from garlic, inhibit genes controlled by QS, *Antimicrob agents chemother* 56:2314-25.

**JAVALEKSHMI, H., OMANAKUTTAN, A., PANDURANGAN, N., VARGIS, V.S et al. (2016).** Clove bud oil reduces kynurenine and inhibits q<sub>s</sub> A gene expression in *P aeruginosa*. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 100, 3681-3692.

**JERÔNIMO, H.M.Â., QUEIROGA, R.C.R., COSTA, C.V., BARBOSA, I.M., CONCEIÇÃO, M.L et EVANDRO, L.S. (2012).** Adhesion and biofilm formation by *Staphylococcus aureus* from food processing plants as affected by growth medium, surface type and incubation temperature. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 48: (4): 738-745.

**JULIES, A et CHRISTIN, M. (2002).** Dietary flavonoids: Bioavailability, metabolic effects and safety. *Annual Review of Nutrition*; 22: 19-44.

**JI, G., BEAVIS, R.C et NOVICK, R.P. (1995).** Contrôle de la densité cellulaire de la virulence staphylococcique médiée par une phéromone octapeptidique. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92 ,12055-12059. 10.1073/pnas.92.26.12055.

**JONES, H.C., ROTH, I.L et SANDERS, W.M. (1969).** Electron microscopic study of a slime layer. *Journal of Bacteriology* 99:316-325.

**JOYCE, E., PHULL, S.S., LORIMER, J.P et MASON, T.J. (2003).** The development and evaluation of ultrasound for the treatment of bacterial suspensions. A study of frequency, power and sonication time on cultured *Bacillus* species. *Ultrason. Sonochem.* 10, 315–318.

**KALIA, V.C. (2013).** Quorum sensing inhibitors: An overview. *Biotechnol. Adv.* 31, 224– 245.

**KALIA, M., YADAV, V. K., SINGH, P. K., SHARMA, D., PANDEY, H., NARVI, S. S et AGARWAL, V. (2015).** *Effect of Cinnamon Oil on Quorum Sensing-Controlled Virulence Factors and Biofilm Formation in Pseudomonas aeruginosa.* *PLOS ONE*, 10(8), e0135495.

**KALEMBA, D et KUNICKA. (2003).** Antibacterial and antifungal properties of essential oils. *Curent Medicinal Chemistry* 10,813-829.

**AMLAN, K et PATRA, J.S. (2010).** A new perspective on the use of plant secondary metabolites to inhibit methanogenesis in the rumen. *Phytochemistry.* 71, 1198–1222.

**KHAN, M.A et al. (2005).** Knockout of caspase-like gene, YCA1, abrogates apoptosis and elevates oxidized proteins in *Saccharomyces cerevisiae*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102(48):17326-31.

**KIMBARIS, A.C., SIATIS, N.G., PAPPAS, C.S., TARANTILIS, P.A., DAFERERA, D.J et POLISSIOU, M.G. (2006).** Quantitative analysis of garlic (*Allium sativum*) oil unsaturated acyclic components using FT-Raman spectroscopy. *Food Chem* 94(2):287–295.

**KOH, K et THAM, F. (2011).** Screening of traditional Chinese medicinal plants for quorum- sensing inhibitors activity. *J Microbiol Immunol Infect* 44:144–52

**KURESH, A., YOUDIM, A., JEREMY, P.E., SPENCER HANGEN, S et RICE-EVANS, C. (2002).** Dietary flavonoids as potential neuroprotectants. *Biol Chem.*; 383: 503-519.

**KHANBABAEE, K et REE, T.R. (2001).** Tannins: Classification and definition. *Journal of Royal Society of Chemistry*. 18: 641-649.

**KATERERE, D.R., GRAY, A.I., NASH, R.J. et WAIGH, R.D. (2003).** *Phytochemistry*, 63, 81-88.

**KHENAKA, K. (2011).** Effet de diverses plantes médicinales et de leurs huiles essentielles sur la méthanogènes ruminale chez l'ovin, Diplôme de Magister En Microbiologie Appliquée, Université Mentouri Constantine.

**KOENIG, R.L., RAY, J.L., MALEKI, S.J., SMELTZER, M.S et HURLBURT, B.K. (2004).** *Staphylococcus aureus* AgrA se liant à la région régulatrice RNAlII-agr. *J. Bacteriol.* 186, 7549–7555. 10.1128 / JB.186.22.7549-7555.2004

**LAN, L.U., WEI, H.U., ZERU TIAN., DANDAN YUAN., GUOJUAN, Y.I., YANGYANG ZHOU., QIANG CHENG., JIE ZHU et MINGXING, Li. (2019).** Développer des produits naturels comme agent anti-biofilm.11.

**LATIFI, A., WINSON, M.K., FOGLINO, M., BYCROFT, B.W, STEWART, G.S., LAZDUNSKI, A et al. (2015).** Multiple homologues of LuxR and LuxI control expression of virulence determinants and secondary metabolites through quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Mol Microbiol* ; 17:333–43.

**LEBEAUX, D et GHIGO, J.M. (2012).** Infections associées aux biofilms Quelles perspectives thérapeutiques issues de la recherche fondamentale *Med Sci (Paris)*; 28:727–739.

**LEBHAM. (2005).** Mémoire du Laboratoire d'Ecophysiologie et de Biotechnologie des Halophytes et des Algues au sein de l'Institut Universitaire Européen de la Mer (IUEM) - Université de Bretagne Occidentale (UBO) P65 ;

**LEE, K.W., HUR, H.J et LEE, C.Y. (2005).** Antiproliferative effects of dietary phenolic Substances and hydrogen peroxide. *J. Agric. Food Chem*, 53: 1990-1995.

**LEQUETTE, Y., BOELS, G., CLARISSE, M et FAILLE, C. (2010).** *Using enzymes to remove biofilms of bacterial isolates sampled in the food-industry. Biofouling, 26(4), 421–431.*

**LEWIS, K. (2005).** Persister cells and the riddle of biofilm survival. *Biochemistry (Mosc)*, 70, 267-274.

**LI, T., MEI, Y., HE, B., SUN, X ET LI, J. (2019).** Reducing Quorum Sensing-Mediated Virulence Factor Expression and Biofilm Formation in *Hafnia alvei* by Using the Potential Quorum Sensing Inhibitor l-Carvone. *Front. Microbiol*, 9, 3324.

**LUGASI, A., HOVARI, J., SAGIK et BIRO, L. (2003).** The role of antioxidant phytonutrients in the prevention of diseases. *J.Acta.biologica. Szegediensis.* 47 (1-4):119- 125. (Cited in Mohammedi Z, 2005).

**LUÍS, A., DUARTE, A., GOMINHO, J, et al. (2016).** Chemical composition, antioxidant, antibacterial and anti-quorum sensing activities of *Eucalyptus globulus* and *Eucalyptus radiata* essential oils. *Ind Crops Prod* 79:274–82.

**LIN, C.C et al. (1996).** Anti-inflammatory and radical scavenge effects of *Arctium lappa*. *Am J Chin Med*; 24: 127-137.

**LOCK, M.A. (1993).** Attached microbial communities in rivers. In: *Aquatic Microbiology*, (Ed. T. E. Ford). Blackwell Scientific Publications, Cambridge. 113-138.

**FONG, J., YUAN, M., JAKOBSEN, T.H., MORTENSEN, K.T., SANTOS, M.M.S.D., CHUA, S.L., YANG, L., TAN, C.H., NIELSEN, T.E et GIVSKOV, M. (2017).** Disulfide Bond-Containing Ajoene Analogues As Novel Quorum Sensing Inhibitors of *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Med. Chem.* 60, 215–227.

**LORITE, G.S., RODRIGUES, C.M., DE SOUZA, A.A., KRANZ, C., MIZAIKOFF, B et COTTA, M.A. (2011).** The role of conditioning film formation and surface chemical changes on *Xylella fastidiosa* adhesion and biofilm evolution. *J Colloid Interface Sci.* 359:289-95.

**LUCIARDI, M.C., BLÀZQUEZ, M.A., CARTAGENA, E et al. (2016).** Mandarin essential oils inhibit quorum sensing and virulence factors of *Pseudomonas aeruginosa*. LWT-Food Sci Technol 68:373–80.

**MA, L., CONOVER, M., LU, H., PARSEK, M.R et BAYLES, K. (2009).** Assembly and Development of the *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm Matrix. PLoS Pathos 5(3): e1000354.

**MARTINI, M.C et SEILLER, M. (1999).** Actifs et additifs en cosmétologie. Procédés d'extraction des huiles essentielles. Editions Tec & Doc, Editions médicales internationales. p 563.

**MCDUGALD, D., RICE, S.A., BARRAUD, N., STEINBERG P.D et KJELLEBERG, S. (2012).** Should we stay or should we go: mechanisms and ecological consequences for biofilm dispersal. Nature Reviews Microbiology 10: 39-50.

**MANNA, S.K et al. (1999).** Silymarin suppresses TNF induced activation of NK-Kappa B, c-Jun N-terminal kinase, and apoptosis. J immune; 163:6800-9.

**MATHAD, V. T., RAJ, K., BHADURI, A. P., SAHAI, R., PURI, A., TRIPATHI, L. M et SRIVASTAVA, V. M. L. (1998).** Bioorganic and Medicinal Chemistry, 6, 605-611.

**MATHESIUS, U., MULDER, S et GAO, M. (2003).** Extensive and specific responses of a eukaryote to bacterial quorum-sensing signals. Proc Natl Acad Sci USA 100:1444–9.

**MOSKALENKO, S.A. (1986).** Preliminary screening of far eastern ethnomedical plants for antibacterial activity. J Ethnopharmacol. 15 : 231-259.

**MUNIZ, M.N. (2006).** Synthèse d'alcaloïdes biologiquement actifs : la (±) anatoxine-a et la (±)-camptothécine. These de Doctorat. Université Joseph Fourier, Grenoble I. P: 11-29.

**MUSK, D.J et HERGENROTHER, P.J. (2006).** Chemical countermeasures for the control of bacterial biofilms: effective compounds and promising targets. *Curr Med Chem* 13:2163– 77.

**MUSTHAFA, K. S., RAVI, A. V., ANNAPOORANI, A., PACKIAVATHY, I. S. V., et PANDIAN, S. K. (2010).** *Evaluation of Anti-Quorum-Sensing Activity of Edible Plants and Fruits through Inhibition of the N-Acyl-Homoserine Lactone System in Chromobacterium violaceum and Pseudomonas aeruginosa. Chemotherapy, 56(4), 333– 339.*

**MYRIAM-AUGER. (2012).** "Formation de biofilm in vitro par des souches chimiques d'Escherichia coli : impact de la modification des conditions expérimentales." 90: 90.

**NADAF, N. H., PARULEKAR, R. S., PATIL, R. S., GADE, T. K., MOMIN, A. A., WAGHMARE, S. R et SONAWANE, K. D. (2018).** *Biofilm inhibition mechanism from extract of Hymenocallis littoralis leaves. Journal of Ethnopharmacology, 222, 121– 132.*

**MYSZKA, K., SCHMIDT, M.T., MAJCHER M et al. (2016).** Inhibition of quorum sensing-related biofilm of *Pseudomonas fluorescens* KM121 by *Thymus vulgare* essential oil and its major bioactive compounds. *Int Biodeterior Biodegradation* 114:252–9.

**NADELL, C.D., XAVIER, L.B., LEVIN, S.A et FOSTER, K.R. (2008).** The evolution of quorum sensing in bacterial biofilms. *PLoS Biology* 6(1): 171-179.

**NEALSON, K. H., PLATT, T et HASTINGS, J. W. (1970).** Cellular control of the synthesis and activity of the bacterial luminescent system. *Journal of Bacteriology* 104(1): 313-322.

**NICOL, M et MAUDET, M. (2005).** Le curcumin. *Med. Nud.* 41 (3): 135-145.

**NIJLAND, R., HALL, M.J, BURGESS, J.G. (2010).** Dispersal of Biofilms by Secreted, Matrix Degrading, Bacterial DNase. *PLoS ONE* 5(12): e15668.

**NORMANNO GIOVANNI, GIOVANNA LA SALANDRA, ANGELA DAMBROSIO.(2007).** Occurrence, characterization and antimicrobial resistance of enterotoxigenic *Staphylococcus aureus* isolated from meat and dairy products. *International Journal of Food Microbiology* 115(3):290-6.

**NOVICK, R.P et GEISINGER, E. (2008).** Quorum sensing in *Staphylococci*. *Annu Rev Genet* 42: 541-564.

**OCHSNER, U.A., KOCH, A.K., FIECHTER, A et REISER, J. (1994).** Isolation and characterization of a regulatory gene affecting rhamnolipid biosurfactant synthesis in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Bacteriol* ; 176:2044–54.

**OLSON, M.E., CERI, H., MORCK, D.W., BURET, A.G et READ, R.R. (2002).** Biofilm bacteria: Formation and comparative susceptibility to antibiotics. *Can J Vet Res.* 66:86–92.

**O'TOOLE, G.A et KOLTER, R. (1998).** Initiation of biofilm formation in *Pseudomonas fluorescens* WCS365 proceeds via multiple, convergent signalling pathways: A genetic analysis. *Mol. Microbiol.* 28, 449–461.

**PARIS, M et HURABIELLE. (1981).** Abrégé de matière médicale. Pharmacognosie. Tome 1. Ed Masson. Paris.pp: 102-103-104-107.

**PAROT, S. (2007).** Biofilms électroactifs: Formation, caractérisation et mécanisme. Thèse de Doctorat. Institut National Polytechnique de Toulouse (France). 229 p.

**PEARSON, J.P., GRAY, K.M., PASSADOR, L., TUCKER, K.D., EBERHARD, A., IGLEWSKI, B.H. et GREENBERG, E.P. (1994).** Structure of the autoinducer required for expression of *Pseudomonas aeruginosa* virulence genes. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **91**(1): 197-201.

**PELUCCHI, C., TALAMINI, R., GALEONE, C., NEGRI, E., FRANCESCHI, S., DAL MASO, L., MONTELLA, M., CONTI, E et LA VECCHIA, C. (2004).** Fibre intake and prostate cancer risk, *Int. J. Cancer* 109, 278.

**PEREZ, M.E.G. (2008).** caractérisation de composés phénoliques des extraits de ramilles du bouleau jaune : étude de leur capacité antioxydante ; Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures de l'Université Laval dans le cadre du programme de maîtrise en Sciences du bois pour l'obtention du grade de maîtres sciences (M.Se.).

**PRADHAN, S.C et GIRISHC. (2006).** Hepatoprotective herbal drug, silymarin from experimental pharmacology to clinical medicine. *Indian J.Med.Res*; 124: 491-504.

**QUAVE, C., PLANO, L., et BENNETT, B. (2010).** *Quorum Sensing Inhibitors of Staphylococcus aureus from Italian Medicinal Plants. Planta Medica, 77(02), 188–195.*

**QUILES, J.L et al. (2002).** *Curcuma longa* extract supplementation reduces oxidative stress and attenuates aortic fatty streak development in rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 22 (7): 1225-31.

**RAFFAELLI, B., HOIKKALA, A., LEPPÄLÄ, E et WÄHÄLÄ, K. (2002).** Enterolignans, *J.Chromatogr.B*, 777, 29-43.

**RAINONE, F. (2005).** Milk thistle. *Complementary and Alternative Medicine*; 72 (7): 1285-1288.

**RAMIREZ-BOSCA, A et al. (2000).** A hydroalcoholic extract of *Curcuma longa* lowers the apo B/apo a ratio. Implications for atherogenesis prevention. *Mech Ageing Dev.* 119 (1- 2): 41-7.

**RASAMIRAVAKY TSIRY. (2014).** Inhibition du mécanisme de quorum sensing et de la formation de biofilm chez *Pseudomonas aeruginosa* par des composés bioactifs de *Dalbergia trichocarpa* (Fabaceae). Thèse de Doctorat. Université d'antananarivo.bruxelle.

**RASMUSSEN, T.B et GIVSKOV, M. (2006).** Quorum-sensing inhibitors as anti-pathogenic drugs. *Int. J. Med. Microbiol.* 296, 149–161.

**REID, G. (1999).** Biofilms in infectious disease and on medical devices. *International Journal of Antimicrobial Agents* 11(3-4): 223-226.

**RENDUELES, O et GHIGO, J.M. (2012).** Multi-species biofilms: How to avoid unfriendly neighbors. *FEMS (Federation of European Microbiological Societies) Microbiology Reviews*. 36 (5): 972–989.

**RIVARD-GERVAIS, N. (2001).** *Le Médecin du Québec*. Vol 36 (4).

**ROBERTS, A.P., PRATTEN, J., WILSON, M et MULLANY, P. (1999).** Transfer of a conjugative transposon, Tn5397 in a model oral biofilm. *FEMS Microbiol. Lett.*, 177, 63- 66.

**ROUX, D et CATIER, O. (2007).** Botanique, Pharmacognosie et Phytothérapie. *Wolters Kluwer France Edition*. p 74.

**ROUX, A et GHIGO, J.M. (2006).** Les biofilms bactériens. *Communication, Bull. Acad. Vêt*, 261-268.

**ROUX, A et GHIGO, J.M. (2006).** Les biofilms bactériens. communication ; n°3, p. 261-268.

**SAENZ, H.L, AUGSBURGER, V., VUONG, C., JACK, R.W, GÖTZ, F et OTTO, M. (2000).** Expression inductible et localisation cellulaire d'AgrB, une protéine impliquée dans la maturation de la phéromone staphylococcique quorum- sensing. *Cambre. Microbiol.* 174, 452–455.

**SALEEM, M., KIM, H.J., ALI, M.S et LEE, Y.S. (2005).** An update on bioactive plant Lignans, *Nat. Prod. Rep*, 22, 696-716.

**SANTOYO, S., CAVERO, S., JAIME, L., IBAÑES, E., SENÓRÁNS, F.J et REGLERO, G. (2005).** Chemical composition and antimicrobial activity of *Rosmarinus officinalis* L. essential oil obtained via supercritical fluid extraction. *J Food Prot* 68: 790-795.

**SALZER, U.J. (1977).** - The analysis of essential oils and extracts (oleoresins) from seasonings-critical review. *C.R.C Critical Reviews in Food Sciences and Nutrition*. 9: 345-373.

**SERAFIM, T.L., MATOS, J.A.C., SARDÃO, V.A., PEREIRA, G.C., BRANCO, A.F., PEREIRA, S.L et OLIVEIRA, P. J. (2008).** *Sanguinarine cytotoxicity on mouse melanoma K1735-M2 cells—Nuclear vs. mitochondrial effects. Biochemical Pharmacology*, 76(11), 1459–1475.

**STEFANOVA, N., KOLLENSPERGER, M., HAINZER, M., CENCI, A., POEWE, Wet WENNING, G.K. (2007).** High dose levodopa therapy is not toxic in multiple system atrophy: experimental evidence. *Mov Disord* 22: 969–973.

**SAUER, K., CAMPER, A.K., EHRLICH, G.D., COSTERTON, J.W et DAVIES, D.G. (2002).** *Pseudomonas aeruginosa* displays multiple phenotypes during development as a biofilm. *Journal of Bacteriology* 184(4): 1140-1154.

**SARKAR, R., CHAUDHARY, S et SHARMA, A. (2014).** Anti-biofilm activity of *Marulae*: a study with the standardized bark extract. *J Ethnopharmacol* 154 :170–5.

**SARNI-MANCHADO, P. et CHEYNIER, V. (2006).** Les polyphénols en Agro-alimentaire. *Ed Tec et Doc Lavoisier*. Pp: 02-11.

**SCALBERT, A et WILLIAMSON, G. (2000).** Dietary intake and bioavailability of polyphenols.

**SEED, P.C., PASSADOR, L et IGLEWSKI, B.H. (1995).** Activation of the *Pseudomonas aeruginosa* lasI gene by LasR and the *Pseudomonas* autoinducer PAI: an autoinduction regulatory hierarchy. *Journal of Bacteriology* 177(3): 654-659.

**SILANIKOVE, N., PEREVOLOTSKY, A et PROVENZA, F.D. (2001).** Use of tannin-binding chemicals to assay for tannins and their negative postingestive effects in ruminants. *Animal feed Science and Technology*. 91(1): 69-81.

**SOLDERMANN, N. (2002).** « Étude et développement du processus Tandem réaction de Diels Alder/réarrangement de Ireland-Claisen : Application à la synthèse de la Juvabione », Thèse de Doctorat. Université de Neuchâtel, juin 2002.

**STOODLEY, P., SAUER, K., DAVIES, D.G. et COSTERTON J.W. (2002).** Biofilm as complex differentiated communities. *Annual Review of Microbiology* 56(1): 187-209.

**SOUDAMINI, K.K et al. (1992).** Inhibition of lipid peroxidation and cholesterol levels in mice by curcumin. *Indian J Physiol Pharmacol.*36 (4): 239-43.

**SUZUKI, Y., HAJ ME, F, IKKO, Y. (1969).** *Folia Pharmacol Japan*, 64, 93.

**TAKEDA, S., YUASA, K., ENDO, T et ABURADA, M.J. (1980).** *Pharmacobio-Dya*, 3, 485.

**TANDON, S et RASTOGI, R.P. (1976).** Wikstromol, a new lignan from *Wikstroemia Viridiflora*, *Phytochemistry*, 15, 1789-1791

**TIWARI, V., TIWARI, D., PATEL, V et TIWARI, M. (2017).** *Effect of secondary metabolite of Actinidia deliciosa on the biofilm and extra-cellular matrix components of Acinetobacter baumannii. Microbial Pathogenesis*, 110, 345–351.

**TRAUTNER, B.W et DAROUICHE, R.O. (2004).** Role of biofilm in catheter-associated urinary tract infection. *American Journal of Infection Control* 32(3): 177-183.

**TRUCHADO, P., LARROSA, M., CASTRO-IBÁÑEZ, I et ALLENDE, A. (2015).** *Plant food extracts and phytochemicals: Their role as Quorum Sensing Inhibitors. Trends in Food Science & Technology*, 43(2), 189–204.

**VAN LOOSDRECHT, M.C., LYKLEMA, J., NORDE, W et ZEHNDER, A.J. (1990).** Influence of interfaces on microbial activity. *Microbiological Reviews* 54(1): 75-87.

**VAN HOUTT, R et MICHIELS, C.W. (2005).** Role of bacterial cell surface structures in *Escherichia coli* biofilm formation. *Res Microbiol*156, 626-633.

**VATTEM, D.A., MIHALIK, K., CRIXELL, S.H et al (2007).** Dietary phytochemicals as quorum sensing inhibitors. *Fitoterapia* 78:302–10.

**VELUSSI, M et al. (1997).** Long term (12 months) treatment with an antioxidant drug (*Silymarin*) is effective on hyperinsulinemia, exogenous insulin need and malondialdehyde levels in cirrhotic diabetic patients. *J. Hepatol*; 26 (4): 871-879.

**VIJU, N., SATHEESH, S et VINCENT, S. G. P. (2013).** *Antibiofilm activity of coconut (Cocos nucifera Linn.) husk fibre extract. Saudi Journal of Biological Sciences, 20(1), 85–91.*

**VOLAK, J et STODOLA, J. (1984).** *Plantes médicinales. 3 ème Ed. GRÜND, 318 P.*

**WANG, L et WELLER, C.L. (2006).** "Recent advances in extraction of nutraceuticals from plants." *Trends in Food Science & Technology, 17(6), 300-312.*

**WATERS, C.M. et BASSLER, B.L. (2005).** *Quorum sensing: Cell-to-Cell Communication in Bacteria. Annual Review of Cell and Developmental Biology. 21: 319- 346.*

**WINGENDER, J., NEU, T.R et FLEMMING, H.C. (1999).** What are bacterial extracellular Polymeric substances? *In. Microbial extracellular polymeric substances: Microbial Extracellular polymeric substances: characterization, structure and function. Ed. Springer-Verlag (New York). pp. 1-19.*

**XAVIER, J.B et FOSTER, K.R. (2007).** Cooperation and conflict in microbial biofilms. *Proceedings of the National Academy of Sciences 104(3): 876-881.*

**YANG, X.W., ZHAO, J., CUI, Y.S., LIU, X.H., MA, C.M., HATTORI, M. ET ZHANG, L.H. (1999).** *Journal of Natural Products, 62, 11, 1510.*

**YARWOOD, J.M., BARTELS, D.J., VOLPER, E.M et GREENBERG, E.P. (2004).** Quorum sensing dans les biofilms de *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol* 186: 1838-1850.

**YOUDIM, K.A et al. (2000).** incorporation of the elderberry anthocyanins by endothelia cells increases protection against oxidative stress. *Free Radic Biol Med. 29 (1): 51-60.*

**ZHANG, L., GRAY, L., NOVICK, R.P et JI, G. (2002).** Topologie transmembranaire d'AgrB, la protéine impliquée dans la modification post-traductionnelle d'AgrD chez *Staphylococcus aureus*. J. Biol. Chem. 277, 34736–34742.

**ZHANG, L et JI, G. (2004).** Identification d'un (des) segment (s) AgrB staphylococcique responsable du traitement spécifique au groupe de AgrD par échange de gènes. J. Bacteriol. 186.

**ZHOU, X.Q., BI, Z.M., LI, P., TANG, D et CAI, H.X. (2007).** Chinese Chemical Letters, 18, 1221-1223.

**ZOBELL, C.E (1943).** The effect of solid surfaces upon bacterial activity. Journal of Bacteriology 46:39-56.

## Résumé

La formation du biofilm entraîne une résistance accrue aux agents antimicrobiens y compris les antibiotiques. En raison de l'implication des biofilms dans plusieurs maladies infectieuses et dans la propagation de la multi-résistance, il est urgent de s'intéresser à découvrir de nouveaux agents antibactériens. Ces derniers seront capables soit de prévenir la formation ou d'initier le phénomène de dispersion des biofilms par l'inhibition du système *Quorum sensing*, un mécanisme de communication de cellule à cellule, qui est derrière la régulation de plusieurs facteurs de virulence liés aux biofilms. Au cours des deux dernières décennies, plusieurs recherches confirment l'efficacité des produits naturels issus de plantes médicinales sur la formation et le développement des biofilms. Cette revue résumera certaines découvertes des effets antibiofilms des extraits de plantes et des huiles essentielles, avec les mécanismes bien définis mais aussi les effets des autres extraits avec des mécanismes inconnus, nous nous concentrons également sur les différents métabolites secondaires qui sont derrière ces effets avec leurs structures et leurs classifications et sur la progression des techniques d'extraction de ces ingrédients bioactifs.

**Mots clés :** biofilm, multi-résistance, virulence, *quorum sensing*, plantes médicinales.

## Abstract

Biofilm formation leads to increased resistance to antimicrobial agents including antibiotics. Due to the involvement of biofilms in several infectious diseases and in the spread of multi-resistance, it is urgent to take an interest in discovering new antibacterial agents. The latter, will be able either to prevent the formation or initiate the phenomenon of dispersion of biofilms by inhibiting the Quorum sensing system, a cell-to-cell communication mechanism, which is behind the regulation of several virulence factors related to biofilms. Over the past two decades, several studies have confirmed the effectiveness of natural herbal products on the formation and development of biofilms. This review will summarize some of the findings of the antibiofilm effects of plant extracts and essential oils, with well-defined mechanisms but also the effects of other extracts with unknown mechanisms, we also focus on the different secondary metabolites that are behind these effects with their structures and classifications and on the progression of techniques for extracting these bioactive ingredients.

**Keywords:** biofilm, multi-resistance, virulence, *quorum sensing*, medicinal plants.





