

REPUBLIQUE ALGERIENNE DMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou



Faculté des Sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques
Département de Biochimie-Microbiologie

MEMOIRE

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master en Biotechnologie
Option : Biotechnologie Microbienne

BIOFILMS : INCONVENIENTS & APPLICATIONS

Présenté par :

ARBAOUI Abdelmalek
EL-KECHAÏ Rym

Soutenu le 07.12.2021 devant le jury composé de :

- **M. OUELHADJ A. Professeur à l'UMMTO Président du Jury**
- **M^{me} ASMANI K.L. MCA à l'UMMTO Promotrice**
- **M. BOUACEM K. MCA à l'UMMTO Examineur**

Année universitaire : 2020/2021

Remerciements

La réalisation de ce projet de fin d'étude a été possible grâce à la présence de plusieurs personnes que nous voulons remercier.

*Nous tenons, tout d'abord, exprimer notre profonde gratitude, et nos vifs remerciements à **M. OUELHADJ K.** de nous avoir fait l'honneur de présider notre honorable jury, et d'avoir été un professeur admirable durant notre parcours.*

*Nous adressons nos sincères remerciements à notre promotrice, **M^{me} ASMANI K. L.** pour la qualité d'encadrement, de nous avoir guidé, orienté et épaulé durant l'élaboration de ce travail, ainsi que durant les trois années où nous avons eu la chance d'être ses étudiants.*

*Nous désirons aussi remercier **M. BOUACEM K.** qui a bien voulu examiner notre travail, mais aussi pour sa présence et ses conseils durant notre cursus universitaire.*

Les cinq années passées au sein de l'université Mouloud Mammeri, nous ont permis de côtoyer des professeurs inspirants qui ont su nous transmettre l'amour des études et l'amour de la recherche. Pour cette raison, nous tenons à les remercier.

Dédicaces

Je souhaite dédier ce travail à mes chers parents qui m'ont toujours soutenus et encouragés. Sans oublier l'ensemble de mon entourage, ils n'ont jamais cessés d'être présents pour moi. Merci à vous tous !

Malek

Dédicaces

Je dédie ce travail à mon papa, ma plus grande inspiration et mon pilier dans cette vie. Merci pour tout ce que tu m'as transmis et tu continues à me transmettre à ce jour, pour toutes ses heures passées à enrichir ma culture générale. Je garde précieusement tes conseils, papa.

A ma maman, pour sa présence, pour ses sacrifices durant toutes mes années d'études. Tu as cru en moi et tu as été présente en toutes circonstances.

A mon papy, qui n'est certes plus là pour lire mon travail, mais qui je n'en doute pas, aurait été fier de moi. Merci de m'avoir toujours poussé à étudier plus, à connaître plus et de m'avoir tant transmis.

Rym

Liste des abréviations

- **AFM**: Atomic Force Microscope.
- **AHLs**: Acyl Homosérines Lactones.
- **BAB**: Biochar Attached to a Biofilm.
- **BAS**: Biofilm Airlift Suspension.
- **BFB**: Biofilm Fluidized Bed.
- **CARD-FISH**: Catalyzed Reporter Deposition Fluorescent *In Situ* Hybridization.
- **CAUTI**: Catheter-associated urinary tract Infection.
- **CdrA**: Cyclic diguanylate-regulated two-partner secretion partner A.
- **CdrB**: Cyclic diguanylate-regulated two-partner secretion partner B.
- **CLASI-FISH**: Combinatorial Labeling and Spectrak Imagig- Fluorescent *In Situ* Hybridization.
- **DOPE-FISH**: Double Labeling of Oligonucleotide Probes for Fluorescent *In Situ* Hybridization.
- **EIE**: Etude d'Impact sur l'Environnement.
- **ESKAPE**: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp.
- **FCS**: Fluorescence Correlation Spectroscopy.
- **Fib-SEM**: Focused Ion Beam-scanning Electron Microscopy.
- **FISH**: Fluorescence *In Situ* Hybridization.
- **FISH/MAR** : Fluorescent *In Situ* Hybridization-Microautoradiography.
- **FISH-NanoSIM** : Fluorescent *In Situ* Hybridization-Nano-scale Secondary Ion Mass Spectrometry.
- **FISH-Raman**: Fluorescent *In Situ* Hybridization-Raman.
- **LNA-FISH**: Locked Nucleic Acid-Fluorescent *In Situ* Hybridization.
- **MFC**: Microbial Fuel Cell.
- **MFCSS**: Microbial Fuel Cell System.
- **PMA-qPCR**: Propidium MonoAzide-quantitative Polymerase Chain Reaction.
- **PNA-FISH**: Peptide Nucleic Acid-Fluorescent *In Situ* Hybridization.
- **Psl**: Polysaccharide Synthesis Locus.
- **QCM**: Quartz Crystal Microbalance.
- **qPCR**: quantitative Polymerase Chain Reaction.
- **SEM**: Scanning Electron Microscope.
- **SPR**: Surface Plasmon Resonance.
- **USB**: Upflow Sludge Blanket.
- **UTDR**: Ultrasonic time-domain reflectometry.

Liste des figures

Figure 1: Représentation des différentes étapes de la formation d'un biofilm.....	3
Figure 2: Constituants du biofilm de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6
Figure 3: Activation de l'opéron alginate.....	8
Figure 4: Méthodes de caractérisation des biofilms.....	10
Figure 5: Observation au microscope électronique à balayage (MEB) des biofilms formés sur la paroi des plaques de plexiglas.....	12
Figure 6: Observations par la technique MCBL de biofilms de <i>Laccaria bicolor</i>	13
Figure 7 : Principales infections associées aux biofilms.....	14
Figure 8: Différentes phases d'acquisition de <i>P. aeruginosa</i> chez un patient atteint de mucoviscidose.....	17
Figure 9: Principales étapes de formation du biofilm de <i>Staphylococcus epidermidis</i> sur un implant transcutané.....	18
Figure 10: Représentation de l'action, potentielle, d'un bactériophage sur un biofilm clinique.....	21
Figure 11: Impact du quorum quenching (QQ) sur la formation d'un biofilm.....	22
Figure 12: Applications de phages permettant de contrôler les contaminations tout au long de la chaîne alimentaire.....	27
Figure 13: Schéma du bioréacteur discontinu de biofilm algal-bactérien.....	30
Figure 14: Avantages et applications des biofertilisants à biofilms.....	32
Figure 15 : Microbiote-intestin-cerveau : Interactions microbiote intestinal-cerveau et risque de cancer en cas de dérèglement.....	36

Liste des tableaux

Tableau I: Principaux rôles et fonctions des substances polymériques extracellulaires dans les biofilms microbiens.....	7
Tableau II: Espèces bactériennes impliquées dans les infections associées aux biofilms.....	15
Tableau III: Méthodes de contrôle des biofilms dans l'industrie alimentaire.....	25
Tableau IV: Choix du produit nettoyant.....	26
Tableau V: Spectre d'activité des désinfectants.....	26
Tableau VI: Réacteurs à biofilm dans la bioremédiation de métaux lourds.....	28
Tableaux VII: Différents systèmes de cultures de biofilms pour l'épuration des eaux usées	29
Tableau VIII: Réacteurs à biofilm dans la production de produits à valeur ajoutée.....	33
Tableau IX: Microorganismes et autres facteurs associés aux maladies de la peau.....	37

Table des matières

Remerciements	1
Liste des abréviations	2
1. Définition et habitat d'un biofilm	2
2. Formation du biofilm	2
2.2. Etapes de la formation d'un biofilm	3
2.2.1. Phase d'adhésion	3
2.2.2. Formation de microcolonies	5
2.2.3. Maturation du biofilm	5
2.2.4. Dispersion du biofilm	6
3. Composition des biofilms	6
3.1 Exopolysaccharide	7
3.2 Protéines	9
3.3 ADN extracellulaire :	9
4. Méthodes de caractérisation des biofilms	10
5.1. Méthodes chimiques	10
5.2. Observations microscopiques	11
5.2.1. Microscopie optique	11
5.2.2. Microscopie électronique à balayage	11
5.2.3. Microscopie confocale à balayage laser	12
5.3. Méthodes génomiques	13
1. Biofilms dans la santé	14
1.1 Différents types d'infections dans le domaine médical	14
1.1.1. Infections chroniques	15
1.1.2. Infections liées à un matériel implanté	17
1.2. Résistance des biofilms aux antibiotiques	18
1.2.1. Hétérogénéité au sein d'un biofilm	19
1.2.2. Cellules persistantes	19
1.2.3. Quorum sensing (QS)	19
1.3. Stratégies de traitement des biofilms cliniques	20
1.3.1. Utilisation des bactériophages	20
1.3.2. Inhibition du quorum sensing (QS)	21
2. Biofilms dans l'industrie alimentaire	23
2.1. Principales souches formant des biofilms dans l'industrie alimentaire	23
2.1.1. <i>Salmonella enterica</i>	23
2.1.2. <i>Staphylococcus aureus</i>	23
2.1.3. <i>Bacillus cereus</i>	24
2.2 Méthodes de contrôle des biofilms	24
2.2.1 Traitement chimique	25
2.2.2 Utilisation des bactériophages dans l'industrie alimentaire	27

1. Bioremédiation par biofilms	28
1.1 Traitement par biofilm en aquaculture.....	28
2. Compostage.....	30
2.1 Biochar et biofilm.....	30
3. Biofilms en tant que biofertilisants.....	31
4. Biofilms en industries	32
4.1 Production de biocatalyseurs à partir de biofilms	32
5. Microbiotes : biofilm inné.....	35
6.1 Microbiote intestinal et cutané.....	35
6.2 Santé et microbiote intestinal.....	35
6.3 Santé et microbiote cutané.....	36
Résumé.....	53
Abstract.....	53

INTRODUCTION

Dans la plupart des écosystèmes, la présence des microorganismes à l'état planctonique est très rare, les bactéries favorisent un mode de vie attaché sur les surfaces en formant un biofilm. Ce dernier protège les bactéries contre les conditions environnementales défavorables, telles que l'attaque par des prédateurs bactériophages, des substances antibactériennes, des Ultra-violetts (UV), des stress thermiques, etc. (Costerton, 1999). La vie en communauté a toujours existé pour les microorganismes, néanmoins, les connaissances autour de ce type de vie sont restées très sommaires durant de longues années. Par ailleurs, grâce au développement des techniques d'études des biofilms, telles que la microscopie con-focale à balayage laser et les techniques moléculaires, les biofilms sont de plus en plus étudiés. En effet, de nombreuses études ont été réalisées sur les biofilms ; ces études visent non seulement à combattre les conséquences négatives de ces biofilms, mais aussi à en tirer des avantages (Christense *et al.*, 2009 ; Srey *et al.*, 2013 ; Doub, 2020).

Les biofilms sont souvent connus pour leurs côtés négatifs ; les complications qu'ils engendrent dans le milieu médical et clinique, entraînant même dans certains cas le décès du patient, et plus couramment des complications post-opératoires. En effet, dans le secteur biomédical, la formation des biofilms sont les principales causes d'infections chroniques et récidivantes (Verderosa, 2019). Les biofilms sont également à l'origine de contaminations fréquentes dans l'industrie agroalimentaire, mettant ainsi la vie de l'Homme en danger et causant des pertes économiques importantes. En outre, la production industrielle, les réseaux d'adduction d'eau potable sont également concernés par les conséquences de la formation de biofilms (Srey *et al.*, 2013).

Grâce aux études et à l'intérêt porté à cette vie en communauté, des solutions pour pallier au problème des biofilms ont vu le jour telles que l'utilisation des bactériophages dans le milieu médical (Cobb *et al.*, 2019 ; Fernandez *et al.*, 2019 ; Doub, 2020) et dans l'industrie agroalimentaire (Magin, 2019). En effet, le côté positif des biofilms est de plus en plus exploité depuis quelques décennies, notamment dans la bioremédiation et l'épuration des eaux ou encore dans la production de produits à valeurs ajoutées, où les biofilms brillent tout particulièrement (Woodley, 2006 ; Pollard et Woodley, 2007).

L'objectif de ce travail est d'effectuer une synthèse bibliographique sur les biofilms afin de mieux connaître leurs dangers, mais également leurs forts potentiels dans divers secteurs, et avoir ainsi une idée globale de ce mode de vie privilégié par les microorganismes. Ce travail est scindé en trois chapitres ; le premier présente des généralités sur les biofilms, le second quant à lui aborde les inconvénients des biofilms, et les complications qu'ils engendrent, et enfin le troisième chapitre est consacré aux avantages et aux nombreuses applications des biofilms.

Chapitre 1 :
GENERALITES SUR LES BIOFILMS

1. Définition et habitat d'un biofilm

Le biofilm peut être défini comme étant l'ensemble de la population bactérienne de même espèce ou encore d'espèces différentes attachée à une surface naturelle ou artificielle. Les microorganismes sont alors enveloppés dans une matrice de substances polymériques extracellulaires produites par les bactéries elles-mêmes (Costerton *et al.*, 1999). Cependant, un biofilm n'est pas aussi simple, c'est un enchaînement d'actions qui permettent de transporter et d'adsorber des particules ainsi que des microorganismes sur une surface humide (Das *et al.*, 2013).

Toutes les surfaces sont colonisables par les microorganismes (Valt, 2008). À titre d'exemple, les biofilms peuvent se développer sur des surfaces biotiques (tissus, peaux, muqueuses, yeux, etc.), ou abiotiques (prothèses, cathéters, coques de navires, rochers, etc.). En milieu hospitalier, les biofilms formés par les microorganismes pathogènes peuvent causer des infections nosocomiales, comme les biofilms de *Pseudomonas aeruginosa* retrouvés dans les alvéoles pulmonaires des patients atteints de mucoviscidose (Barakat *et al.*, 2014). Cet échantillon d'exemples n'est qu'une partie des différentes surfaces sur lesquelles un biofilm peut se former.

Il va sans dire que les propriétés physiques et chimiques du milieu ou de la surface jouent un rôle important dans les étapes de formation du biofilm. La structure de ce dernier varie selon la surface qu'il colonise. De plus, les biofilms matures représentent une structure complexe, présentant un gradient physicochimique, causé par la disponibilité variable des nutriments et de l'oxygène. De ce fait, les parties les plus externes du biofilm sont occupées par des bactéries qui se divisent activement et dont le phénotype change en fonction de l'activation de gènes de pathogénicité ou de résistance aux antibiotiques, par exemple. En revanche, les parties basales du biofilm sont habitées par des bactéries dormantes, qui sont peu ou pas oxygénées mais qui sont mieux protégées des agressions extérieures (Fauvert *et al.*, 2011).

2. Formation du biofilm

Les bactéries ont la capacité de passer d'une vie individualisée (planctonique) à une vie en communauté, pour améliorer leur survie dans un environnement difficile (Guzman-Soto *et al.*, 2021). Sous forme de biofilm, les bactéries ont la capacité de coloniser une variété importante de surfaces biotiques et abiotiques (Hall-Stoodley *et al.*, 2004 ; Yin *et al.*, 2019).

Le biofilm commence à se former lorsque les premières bactéries adhèrent à une surface, ceci arrive fréquemment et de manière totalement spontanée. Stoodley *et al.* (2002) ont démontré qu'il existe cinq étapes différentes pour aboutir à un biofilm mature, ces étapes sont elles-mêmes influencées par divers facteurs qui peuvent favoriser ou défavoriser la formation d'un biofilm. Ceci nous laisse penser fortement que la formation d'un biofilm ne se fait pas aisément mais repose plutôt sur un ensemble de

paramètres (température, pH, nutriments, activité de l'eau (a_w), etc.) (Morales *et al.*, 2018 ; Bezek *et al.*, 2019 ; Guzman-Soto *et al.*, 2021).

2.2. Etapes de la formation d'un biofilm

Le mode de vie le plus étudié pour les bactéries est le planctonique (Rabin *et al.*, 2015). Cependant, on retrouve ces dernières plus souvent, sous forme de biofilm car il leur confère une résistance plus importante aux différents stress environnementaux ; une colonisation de différentes structures simplifiées ainsi que divers avantages pour une vie en communauté (transfert génétique entre les espèces, répartition des tâches et fonctions métaboliques, etc.) (Jefferson *et al.*, 2004). La formation d'un biofilm repose, principalement, sur quatre étapes clés incluant l'adhésion (adhésion réversible et adhésion irréversible), la formation des micro-colonies, la maturation du biofilm et, enfin, la dispersion du biofilm (Blankenship et Mitchell, 2006 ; Hardin *et al.*, 2009) (Figure 1).

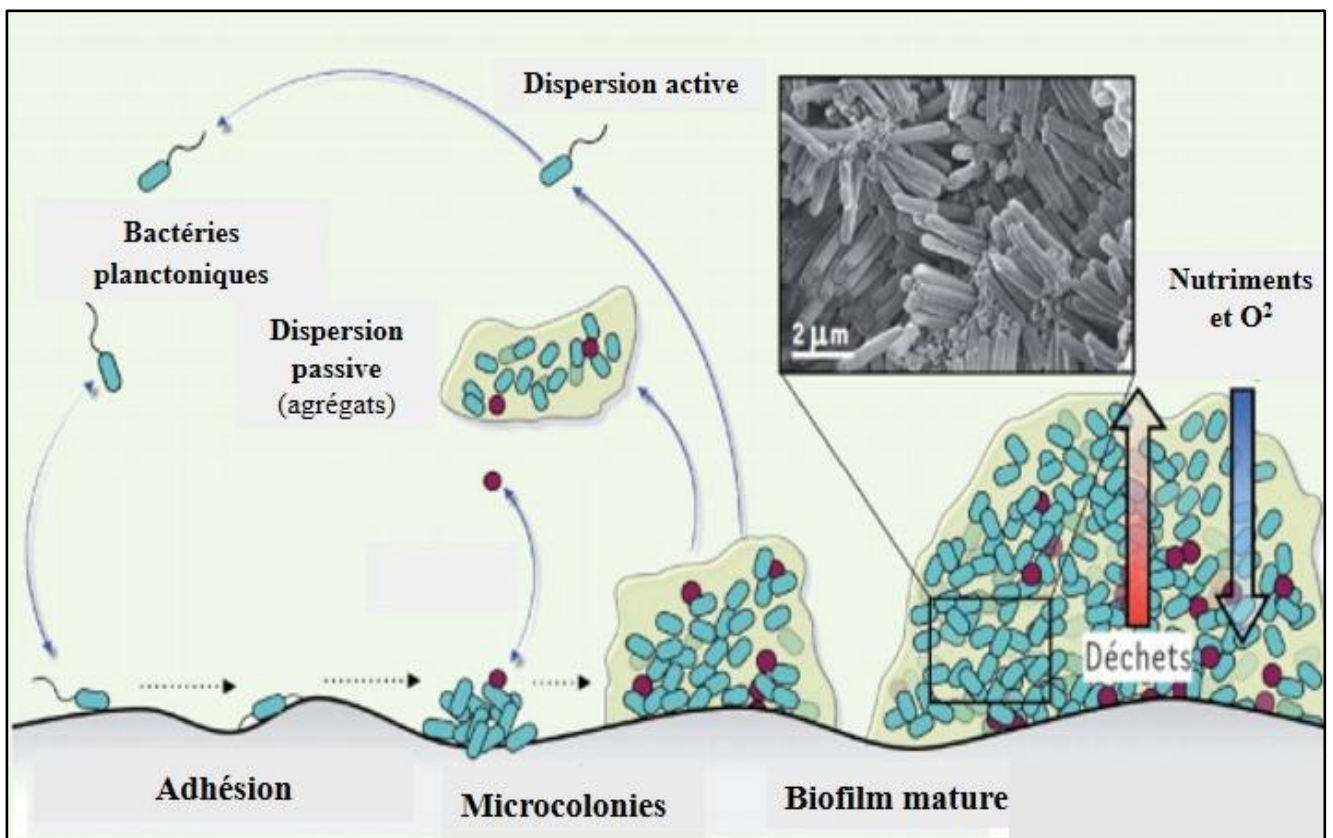


Figure 1: Représentation des différentes étapes de la formation d'un biofilm
(Tasse, 2017)

2.2.1. Phase d'adhésion

Cette étape débute lorsque la première bactérie adhère à une surface, biotique (tissus, peaux, muqueuses, yeux ou poumons, etc.) ou abiotique (implants médicaux, coque de bateau, roche, surfaces inertes, etc.) (Tasse, 2017 ; Berne *et al.*, 2018). Cette adhésion signifie le passage d'une vie planctonique à une vie sous forme de biofilm, donc en communauté. C'est sous l'effet de forces

physiques et gravitationnelles que les bactéries s'attachent de manière réversible à la surface (Xu *et al.*, 1998 ; Kimkes et Heinemann, 2020).

Il existe des interactions entre les bactéries et la surface à coloniser, ces interactions sont décrites comme étant des événements d'attachement-rétraction successifs (Lee *et al.*, 2018). La détection d'une surface par des bactéries comprend l'adhérence grâce à des appendices (Hoffman *et al.*, 2015 ; Hug *et al.*, 2017), des protéines (Siryaporn *et al.*, 2014), des adhésines (Thomas *et al.*, 2002), une déformation de la paroi cellulaire (Otto et Silhavy, 2002) et, enfin, des interactions qui stimulent les récepteurs (Lower *et al.*, 2010).

En premier lieu, l'adhésion des bactéries n'est pas très forte. En effet, elles se retrouvent attachées à la surface grâce à des liaisons van der Waals, ce qui rend leur arrachage bien plus facile (Gauthier *et al.*, 1989). Lors de l'attachement à une surface les bactéries utilisent des mécano-senseurs qui vont leur permettre d'enclencher un ensemble de réactions notamment l'arrêt de la mobilité pour pouvoir se fixer, plus tard, de manière irréversible (Belas, 2014). Il existe deux grandes familles de mécano-senseurs ; ceux liés aux flagelles dont la synthèse est réprimée (Utada *et al.*, 2014) et la seconde famille régule la production des pili, ceux-là sont, au contraire, surproduit afin de permettre une meilleure adhésion à la bactérie sur une surface (O'Toole et Wong, 2016) ainsi qu'une meilleure mobilité (Maier et Wong, 2015).

L'étude menée en 2008 par Jacobsen *et al.* sur des souches de *Proteus mirabilis* formant un biofilm sur des cathéters urinaires, démontrent un changement phénotypique considérable après contact avec une surface ; expression accrue des flagelles latéraux et allongement bactérien (Jones *et al.*, 2004 ; Fusco *et al.*, 2017). Sachant que les flagelles latéraux ont un impact indéniable sur l'adhésion cellulaire et la formation de biofilms, comme cela a été démontré avec les biofilms formé par le genre *Aeromonas* (Gavin *et al.*, 2002 ; Gavin *et al.*, 2003).

Les pili favorisent une adhésion à la surface grâce à divers mouvements ; des mouvements passifs (mouvements browniens, convections) ou encore des mouvements actifs (Petrova et Sauer, 2011 ; Tolker-Nielsen, 2014). Cette faculté combinée à d'autres paramètres environnants va permettre l'adhésion irréversible des bactéries à la surface et le début de la colonisation en masse. L'adhésion irréversible est résistante grâce aux structures exopolymériques propres à chaque espèce mais aussi grâce aux exopolysaccharides (EPS) (Kacou, 2019). L'exopolysaccharide, représentant la future matrice du biofilm, est produit grâce aux molécules qui répriment la production de flagelles. D'autres molécules et mécanismes rentrent en considération mais il est encore difficile à ce jour de les définir tous étant donné que cela diffère d'une espèce bactérienne à une autre et donc d'un biofilm à un autre (Monmeyran, 2019).

2.2.2. Formation de microcolonies

Une fois les premières bactéries liées de manière irréversible à la surface, ces dernières débutent une prolifération ce qui aboutit à la formation d'une fine couche à la surface, c'est les prémisses du biofilm. Cette étape se caractérise par une forte croissance et multiplication microbienne. Ces bactéries vont synthétiser les éléments nécessaires pour la matrice extracellulaire, et changent peu à peu leurs caractéristiques afin de s'adapter à un mode de vie en communauté (Tolker-Nielsen, 2014). Après une adhésion irréversible les bactéries se développent et se divisent par fission binaire (Costerton *et al.*, 1995) ou bien par division asymétrique (Conrad *et al.*, 2011).

La phase qui consiste à produire les EPS est d'une importance capitale. Cette substance, secrétée par les bactéries elles-mêmes contribue au développement du biofilm, car elle permet la formation de microcolonies où elle comble les vides entre les cellules (Guzman-Soto *et al.*, 2021). Il va sans dire que la composition d'un biofilm dépend des espèces qui le forment, néanmoins dans la plupart des cas on les retrouve constitué à 50 % voire 90 % de matrice EPS (Frølund *et al.*, 1996 ; Nielsen *et al.*, 1997), le pourcentage restant représente les cellules qui constituent le biofilm. Deux études ont été mené dans ce sens ; celle de Drescher *et al.*, en 2016 et celle de Paula *et al.*, en 2020 qui démontrent que les cellules, ayant une densité cellulaire réduite au départ, continuent de se développer jusqu'à atteindre un certain nombre de l'ordre de milliers.

2.2.3. Maturation du biofilm

La maturation du biofilm repose exclusivement sur la communication intercellulaire, autrement nommé le quorum sensing (QS) (Kacou, 2019). Cet élément est important et permet une maturation harmonieuse et aboutit à un biofilm résistant et durable. Outre la communication, la présence de nutriments dans le milieu favorise la maturation du biofilm. Le phénomène de cannibalisme offre également des métabolites intéressants ainsi que du matériel génétique aux autres bactéries tout en enrichissant la matrice extracellulaire qui sert de rempart pour les bactéries du biofilm contre les agressions extérieures (Klausen *et al.*, 2006).

La formation de microcolonies ne faiblit pas, la production d'EPS non plus et cela jusqu'à atteindre une certaine densité cellulaire qui permettra d'activer les molécules signales du quorum sensing. Ce qui était au départ des microcolonies forment des agrégats plus volumineux appelés « macrocolonies » ou bien « tours » (Ha et O'Toole, 2015 ; Gupta *et al.*, 2016). L'épaisseur d'un biofilm n'est pas la même chez toutes les espèces, elle varie selon: l'espèce, le substrat, le temps de maturation, les conditions du microenvironnement (nutriments, cisaillements, etc.) (Meyer *et al.*, 2011 ; Suarez *et al.*, 2019).

Autre facteur important à prendre en considération lorsqu'on parle de l'épaisseur d'un biofilm est de savoir s'il est monospécifique ou multi-espèce. L'étude menée par Murga *et al.*, en 1995 sur des biofilms monospécifiques de *P.aeruginosa* et de *Klebsiella pneumoniae*, a montré que le biofilm formé

par chacune était de 29 et 100 μm respectivement, alors qu'un biofilm multi-espèce atteignait une épaisseur de 400 μm .

2.2.4. Dispersion du biofilm

La dispersion du biofilm est la dernière étape. Cependant, celle-ci ne survient pas toujours et lorsqu'elle survient elle se fait à divers moments, c'est-à-dire que chaque biofilm se disperse à un moment différent, car ce phénomène repose sur des critères spécifiques. La dispersion du biofilm ne devrait pas être toujours perçue comme étant la fin du biofilm mais elle peut être également une chance pour que le biofilm survive plus longtemps, dans un autre milieu ou encore pour les bactéries de se détacher et de former un nouveau biofilm dans une nouvelle niche écologique (Klausen *et al.*, 2006 ; Kim et Lee, 2016).

On peut définir la dispersion du biofilm comme un détachement ou une réduction de la taille d'un biofilm suite, soit à un phénomène passif ou actif. Dans le cas d'un phénomène passif on parle d'une dispersion causée par des facteurs environnants (Petrova et Sauer, 2011 ; Kim et Lee, 2016). Alors que dans le cas d'une dispersion active, c'est les bactéries elles-mêmes qui y sont à l'origine, car certaines souhaitent retrouver une vie planctonique tout en conservant les caractéristiques acquises lors de la vie en communauté tel que l'antibiorésistance (Donlan *et al.*, 2002 ; Clutterbuck *et al.*, 2007).

3. Composition des biofilms

Lorsqu'on parle des constituants des biofilms, la fraction majeure est sans aucun doute les microorganismes qui s'y agglomèrent, par la suite on retrouve la matrice qu'ils synthétisent. L'eau est le composant principal dans ce type de structure. Au sein du biofilm, des canaux assurent le transport de l'eau, du dioxygène, des nutriments et des enzymes ainsi que l'évacuation des déchets (Clutterbuck *et al.*, 2007). La figure 2 met en avant les principaux constituants retrouvés au sein du biofilm formé par *P. aeruginosa*.

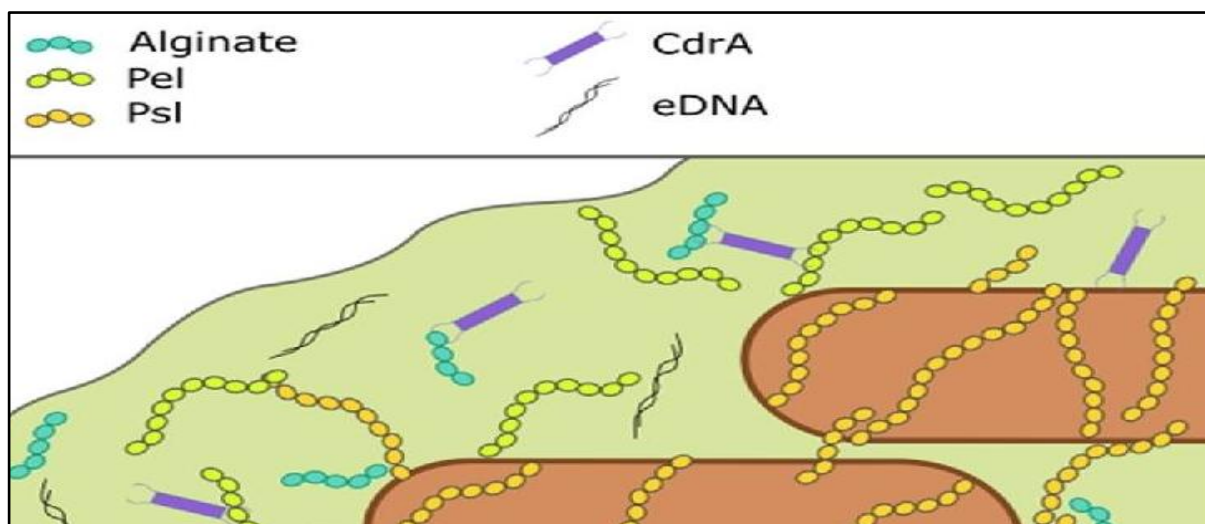


Figure 2: Constituants du biofilm de *Pseudomonas aeruginosa* (Fazli *et al.*, 2014).

(CdrA : Cyclic diguanylate-regulated two-partner secretion partner A ; eDNA : ADN extracellulaire ; Pel : pellicule ; Psl : polysaccharide synthesis Locus).

Chaque constituant du biofilm occupe un rôle fondamental dans les fonctions de ce dernier et lui permet une longévité plus importante, tant que chacun d'entre eux préserve ses caractéristiques (Tableau I).

Tableau I: Principaux rôles et fonctions des substances polymériques extracellulaires dans les biofilms microbiens (Flemming et Wingender, 2010).

Fonctions	Rôles dans le biofilm	Composants impliqués
Adhésion	Intervention dans les étapes initiales de la colonisation des surfaces biotiques et abiotiques et la consolidation à long terme de l'ensemble du biofilm.	Polysaccharides, protéines, molécules d'ADN et molécules amphiphiles
Agrégation des cellules bactériennes	Pontage entre les cellules, immobilisation temporaire des populations bactériennes et développement de fortes densités cellulaires.	Polysaccharides, protéines et molécules d'ADN
Cohésion des biofilms	Formation d'un réseau de polymères hydraté assurant la stabilité mécanique des biofilms et la communication cellulaire.	Polysaccharides neutres et chargés, protéines et molécules d'ADN
Rétention d'eau	Maintien d'un microenvironnement fortement hydraté autour des composants du biofilm	Polysaccharides hydrophiles et avec certaines protéines
Protection	Résistance aux défenses de l'hôte et tolérance à divers agents antimicrobiens (désinfectants, antibiotiques).	Polysaccharides et protéines
Activité enzymatique	Digestion des macromolécules exogènes pour les transformer en éléments nutritifs et libération des cellules du biofilm.	Protéines
Source d'éléments nutritifs	Source de carbone, d'azote et de phosphore.	Potentiellement tous les composants de la matrice
Echange génétique d'informations	Transfert horizontal de gènes, impliqués dans la résistance et l'adaptation, entre les cellules du biofilm.	Molécules d'ADN
Donneur et accepteur d'électrons	Activité redox	Protéines

3.1 Exopolysaccharide

L'exopolysaccharide est un composant majeur de la matrice extracellulaire des biofilms, sa nature peut différer d'une espèce à une autre et au sein même d'une même espèce (Brauge, 2015). La majorité des exopolysaccharides sont des hétéropolysaccharides, constitués d'un mélange de résidus neutres ou chargés (Flemming et Wingender, 2010). Le rôle des EPS a été mis en évidence au fil des années et des recherches. Aujourd'hui, on leur associe trois grands rôles primordiaux : un rôle dans la morphologie et la structure du biofilm, un rôle dans la résistance du biofilm et un rôle dans l'adhérence des bactéries aux différentes surfaces (Fazli *et al.*, 2014).

Pseudomonas aeruginosa est considérée comme le modèle le mieux étudié pour la formation de biofilms. Cette dernière produit au moins trois exopolysaccharides différents (l'alginate, Pel et Psl) qui contribuent au développement du biofilm et à son maintien (Fazli *et al.*, 2014 ; Maunders et Welch, 2017).

a. Alginate

L'alginate est un exopolysaccharide anionique constitué d'acide α -D-mannuronique et d'acide glucuronique. Douze gènes sont impliqués dans sa biosynthèse. Ces derniers sont organisés en un opéron et sont transcrits à partir du promoteur du premier gène de l'opéron, *algD*. En effet, la biosynthèse de l'alginate par *P.aeruginosa* repose sur plusieurs étapes qui sont régulées par le facteur sigma alternatif, AlgU (Figure 3). Ce dernier est séquestré par la protéine liée à la membrane interne, MucA. Le complexe AlgU-MucA est stabilisé par MucB. Quant à MucE il répond au stress de l'enveloppe en activant l'activité protéolytique de l'AlgW. AlgW et MucP qui clivent séquentiellement MucA, l'amenant à libérer AlgU qui est alors libre d'activer la transcription de l'opéron *algD* (Damron *et al.*, 2009 ; Wood et Ohman, 2015).

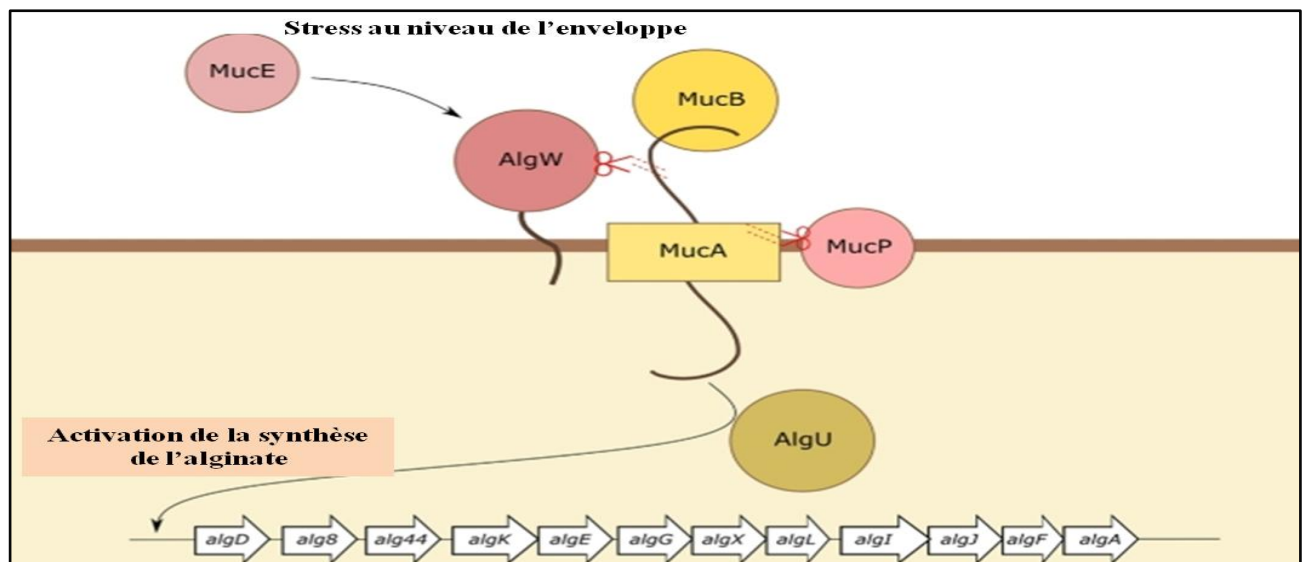


Figure 3 : Activation de l'opéron alginate (Damron *et al.*, 2009 ; Wood et Ohman, 2015)

b. Polysaccharide Pel (polysaccharide pellicle)

Pel est un polysaccharide cationique composé de N-acétyl-galactosamine et N-acétyl-glucosamine (Jennings *et al.*, 2015), ayant un rôle particulier dans la formation de pellicules lorsque les biofilms se développent à une interface air-liquide (Vasseur *et al.*, 2005 ; Ghaffoor *et al.*, 2011). Sept gènes sont impliqués dans la biosynthèse de Pel, tous codent pour les protéines nécessaires à la synthèse des polysaccharides et à leur transport hors de la cellule (Colvin *et al.*, 2013). La surexpression de *Pel* entraîne la formation d'une pellicule épaisse en culture liquide, par conséquent,

amène les colonies cultivées sur plaque à développer une surface ridée caractéristique (Friedman et Kolter, 2004).

c. Polysaccharide Psl (Polysaccharide Synthesis Locus)

Psl est codé par un opéron de 15 gènes qui coordonnent la construction et la sécrétion de l'unité répétitive (*D*-mannose—*D*-glucose—*L*-rhamnose) (Friedman et Kolter, 2004 ; Byrd *et al.*, 2009). Lorsque Psl est aux côtés de Pel, il agit semblablement à un échafaudage pour attacher les cellules voisines ensemble tout en étant réputé pour être important dans la fixation des cellules bactériennes. Il forme des structures fibreuses disposées en forme d'hélice autour de *Pseudomonas* créant une structure en forme de maille à laquelle les cellules voisines peuvent se lier. Psl est libéré au moment de la migration des cellules, donc la clé de sa formation doit sûrement être la contraction des pili VI (Wang *et al.*, 2015). La surexpression de Psl entraîne une agrégation cellulaire (Ma *et al.*, 2006 ; Borlee *et al.*, 2010).

3.2 Protéines

La matrice du biofilm est susceptible de contenir une quantité importante de protéines, telles que des enzymes (chitinase, protéase alcaline, catalase KatE, peroxydase, etc.), des protéines structurales (protéines liant les glucanes, les lectines membranaires, etc.) et des appendices protéiques (pili, fimbriae et flagelles). On retrouve également des protéines associées aux polysaccharides, notamment les protéines CdrA, LecA et LecB retrouvées chez *P. aeruginosa* (Toyofuku *et al.*, 2012).

La protéine CdrA est une adhésine sous forme de tige qui fait office de barre stabilisatrice entre les composants et la matrice. Elle se trouve dans un opéron à deux gènes avec *cdrB* formant un système de sécrétion constitué d'une adhésine et de son transporteur (CdrB). CdrA attache les Psl aux membranes cellulaires pour augmenter la stabilité et l'agrégation cellulaire (Borlee *et al.*, 2010).

3.3 ADN extracellulaire :

L'ADN extracellulaire (ADNe) est également un constituant de la matrice extracellulaire du biofilm. Il s'agirait principalement d'ADN chromosomique libéré lors de la lyse cellulaire (Wei et Ma, 2013). L'ADNe joue un rôle important dans le biofilm, principalement au niveau structural. La nature chimique de l'ADN facilite les interactions cellule-cellule ainsi que l'adhésion des bactéries sur une surface. De plus, l'ADNe peut se lier au Psl pour former un support pour l'attachement des cellules bactériennes (Wang *et al.*, 2015). En outre, en raison de sa nature anionique, il peut jouer le rôle de chélateur de cation, et ainsi protéger les bactéries contre les traitements antibiotiques et les peptides cationiques (Chiang *et al.*, 2013; Wilton *et al.*, 2015).

4. Méthodes de caractérisation des biofilms

Le choix pour lequel on opte en guise de méthode de caractérisation des biofilms dépendra, exclusivement, du résultat escompté (figure 4). Lorsqu'une simple confirmation est nécessaire, la méthode de détection chimique est suffisante. Pour une identification plus poussée d'autres méthodes plus coûteuses, s'avèrent être nécessaires. (Chamberland, 2018).

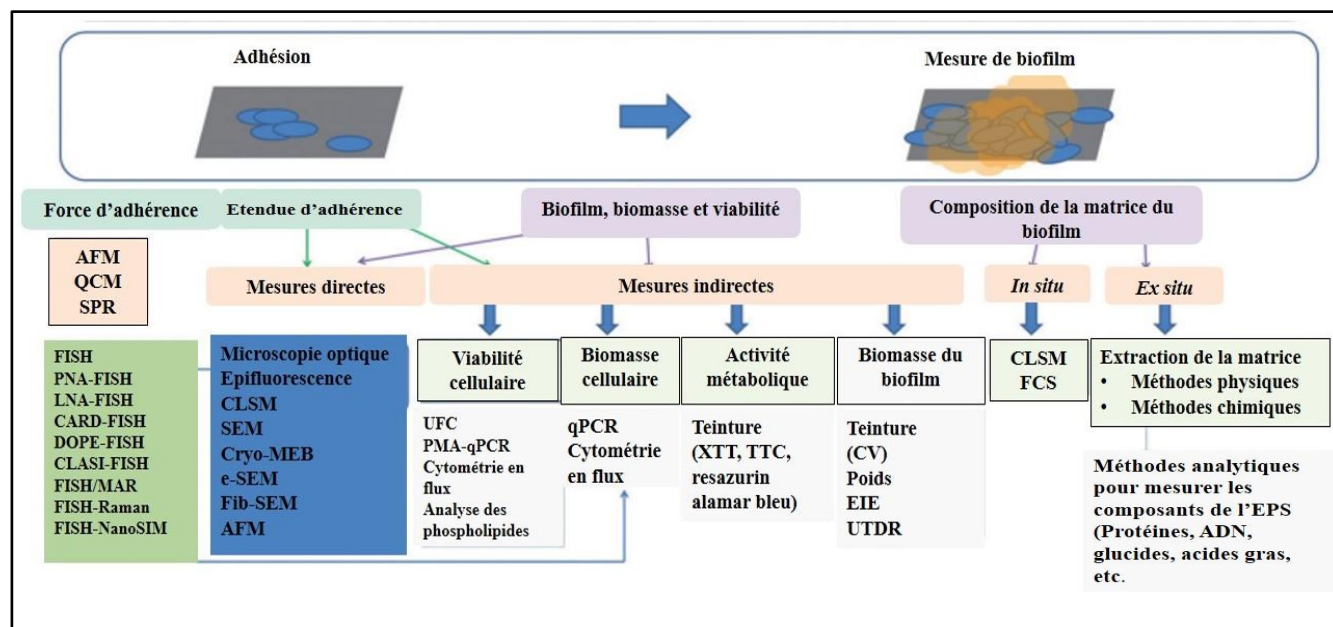


Figure 4 : Méthodes de caractérisation des biofilms (Aezereado *et al.*, 2017).

AFM : Atomic Force Microscope / **QCM** : Quartz Crystal Microbalance / **SPR** : Résonance des Plasmons de Surface / **FISH** : Fluorescence *In Situ* Hybridization / **PNA-FISH** : Peptide Nucleic Acid-Fluorescent *In Situ* Hybridization / **LNA-FISH** : Locked Nucleic Acid-Fluorescent *In Situ* Hybridization / **CARD-FISH** : Catalyzed Reporter Deposition Fluorescent *In Situ* Hybridization / **DOPE-FISH** : Double Labeling of Oligonucleotide Probes for Fluorescent *In Situ* Hybridization / **CLASI-FISH** : Combinatorial Labeling and Spectral Imaging- Fluorescent *In Situ* Hybridization / **FISH/MAR** : Fluorescent *In Situ* Hybridization-Microautoradiography / **FISH-Raman** : Fluorescent *In Situ* Hybridization-Raman / **FISH-NanoSIM** : Fluorescent *In Situ* Hybridization-Nano-scale Secondary Ion Mass Spectrometry / **CLSM** : Confocal Laser Scanning Microscopy / **SEM** : Scanning Electron Microscope / **Cryo-MEB** : Cryo-Microscopie électronique à Balayage / **e-SEM** : Environmental Scanning Electron Microscopy / **Fib-SEM** : Microscopes électronique à balayage à faisceau d'Ions focalisé ZEISS / **AFM** : Microscope à force atomique / **UFC** : Unité Formant Colonie / **PMA-qPCR** : Propidium MonoAzide quantitative Polymerase Chain Reaction / **qPCR** : quantitative Polymerase Chain Reaction / **XTT, MTT** : Méthodes d'évaluation de la cytotoxicité / **EIE** : Etude d'Impact sur l'Environnement / **UTDR** : Ultrasonic time-domain reflectometry / **FCS** : Fluorescence Correlation Spectroscopy.

5.1.Méthodes chimiques

Plusieurs méthodes de coloration peuvent être utilisées pour visualiser la biomasse d'un biofilm, le choix de la méthode dépendra du composant à détecter. Par exemple, la détection du biofilm de *L. monocytogenes* peut se faire grâce au rouge de Congo qui a une forte affinité avec les polysaccharides (Chen *et al.*, 2014 ; Köseoğlu *et al.*, 2015). Le test le plus courant, est l'utilisation du cristal violet qui permet de quantifier le biofilm par mesure de la densité optique à 570 nm (Brauge, 2015). Les molécules de cristal violet possèdent un ion ammonium et 3 groupements aromatiques, et c'est grâce à cela que les molécules de cristal violet arrivent à fixer le squelette de l'ADN et ainsi de

colorer les bactéries et la matrice extracellulaire du biofilm qui contient aussi de l'ADN (Adkins et Burmeister, 1996).

5.2.Observations microscopiques

Il y a 3 grandes classes de microscopes. Les microscopes optiques, les microscopes électroniques et la microscopie confocale à balayage laser.

5.2.1. Microscopie optique

L'une des techniques les plus utilisées pour l'observation des biofilms est la microscopie optique car elle permet d'étudier des échantillons se situant entre 1 et 100 μm . Malgré la limite de qualité, la microscopie optique permet d'obtenir des images suffisamment précises et riches en informations (Brauge, 2015). En 2007, De Carvalho et Da Fonseca, ont démontré qu'une étude au microscope optique était suffisante pour mettre en évidence la structure et le volume des biofilms, ce qui permet d'écarter les microscopes coûteux. La méthode est basée sur la relation linéaire entre l'intensité émise par un pixel dans l'image du biofilm saisi sur le plan x-y et le nombre de cellules dans la direction z, ceci nous permet d'estimer l'épaisseur du biofilm (Aezeredo *et al.*, 2017). Les microscopes optiques ont aussi d'autres avantages, qu'on énumère comme suit ; les grandes possibilités de combinaison avec d'autres méthodes comme la polarisation, la fluorescence, le contraste de phase, la réflexion, le contraste d'interférences (Brauge, 2015).

5.2.2. Microscopie électronique à balayage

La microscopie électronique à balayage (MEB) fournit des informations utiles sur : la taille, la forme, la localisation des bactéries individuelles dans un biofilm, et dans les étapes du processus de formation de biofilms, les interactions bactériennes et la production d'EPS (Vuotto et Donelli, 2014 ; Carrascosa *et al.*, 2021) (figure 5). Le MEB est utilisé pour observer qualitativement la perturbation du biofilm en raison de sa haute qualité et, est généralement utilisé en combinaison avec d'autres tests biologiques (Chan *et al.*, 2002 ; Fricke *et al.*, 2012 ; Carrascosa *et al.*, 2021). Kouider *et al.*, (2010) a utilisé le MEB afin d'étudier l'effet de la rugosité d'une surface en acier inoxydable sur l'adhérence de *S. aureus*. Quant à Mallouki *et al.*, (2007), cette méthode a servi à l'étude de l'effet anti-adhésif des fucanes additionné à un programme MATLAB (Matrix Laboratory) pour déterminer le nombre ainsi que les caractéristiques des cellules adhérentes.

Le MEB est une ressource fréquemment utilisée afin de confirmer la présence de bactéries et d'EPS dans un biofilm. Asmani *et al.*, (2017) ont d'ailleurs utilisé le MEB pour suivre le développement d'un biofilm durant 15 jours sur la paroi des plaques de plexiglas dans des enceintes d'élevage en aquaculture (figure 5). Les données obtenues grâce au MEB sont souvent couplées à d'autres techniques telles que la spectroscopie confocale (Hu *et al.*, 2015 ; Mohammed *et al.*, 2017), la

diffusion Raman améliorée en surface (SERS) (Kouider *et al.*, 2010), la microscopie à épifluorescence (DAPI/Rhodamine B) et les plaques de contact (Carrascosa *et al.*, 2021).

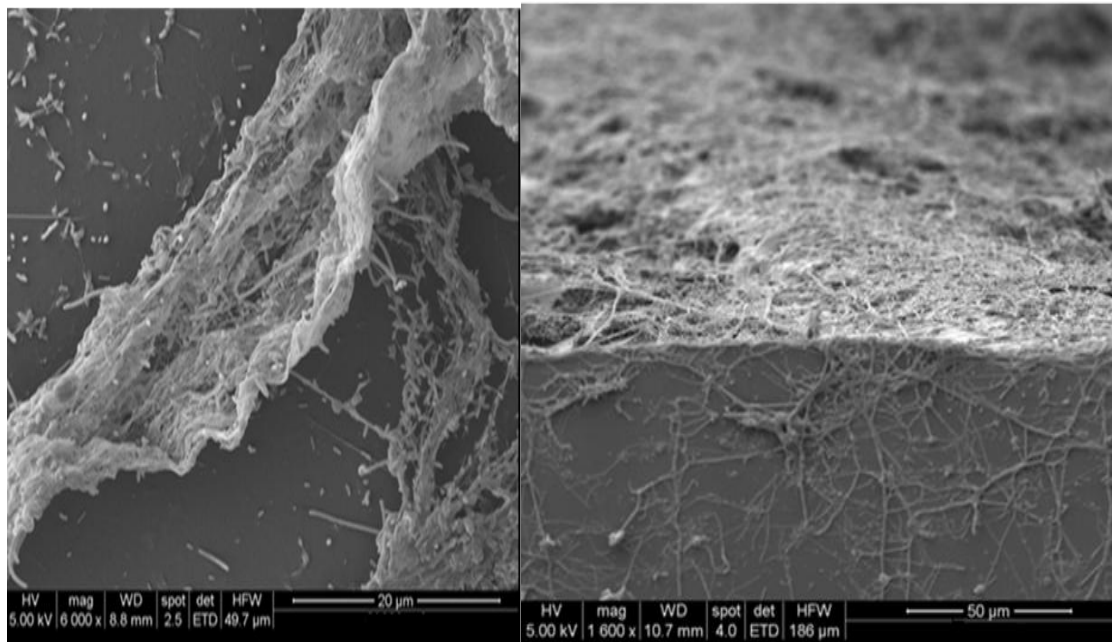


Figure 5 : Observation au microscope électronique à balayage (MEB) des biofilms formés sur la paroi des plaques de plexiglas (Asmani *et al.*, 2017)

5.2.3. Microscopie confocale à balayage laser

La microscopie confocale à balayage laser (MCBL) peut être décrite comme un microscope optique doté d'un faisceau laser, qui est tout particulièrement utilisée dans l'étude des échantillons épais tels qu'un biofilm microbien (Carrascosa *et al.*, 2021). Le principe étant de pratiquer des coupes optiques virtuelles de très faible profondeur de champ (400 nm) appelées sections optiques (Lanthier, 2004). Lorsque ces coupes réalisées à différentes profondeurs de l'échantillon sont rassemblées, la structure tridimensionnelle de l'échantillon est reconstituée. À la différence du MEB, cette technique est non invasive et non destructrice (Brauge, 2015).

La MCBL est un outil intéressant pour l'étude des biofilms (Lawrence *et al.*, 1998b ; Wagner *et al.*, 1998) (figure 6). Harmsen *et al.*, (1996b) ont utilisé cette technique pour l'étude de boues granulaires anaérobies ; Wagner *et al.*, (1996) l'ont utilisé dans le cas de biofilms épiphytes de plantes, et Moller *et al.*, (1996) pour l'étude d'un biofilm dégradant des polluants. On constate très vite que la méthode MCBL est utilisée dans l'étude des biofilms depuis plusieurs décennies déjà.

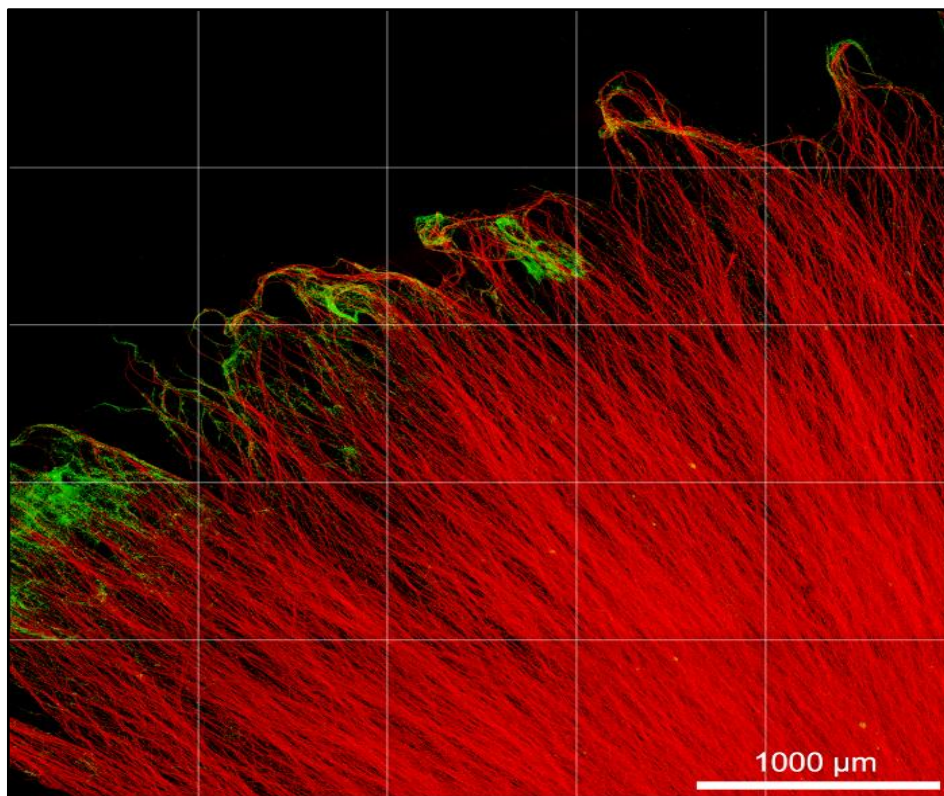


Figure 6 : Observations par la technique MCBL de biofilms de *Laccaria bicolor*
(Guennocet *et al.*, 2017).

5.3. Méthodes génomiques

Le développement et l'utilisation des techniques de biologie moléculaire ont révolutionné toutes les disciplines biologiques au XX^{ème} siècle. Les techniques moléculaires offrent une meilleure sensibilité, ainsi qu'une meilleure spécificité, et un gain de temps et une détection d'organismes morts ou difficilement cultivables. Actuellement, deux applications moléculaires fondamentales sont fortement utilisées dans la détection et l'identification bactérienne dans les biofilms. Il s'agit de l'hybridation et du séquençage nucléotidique (Artaza-Irigaray *et al.*, 2019).

L'hybridation *in situ* par fluorescence (FISH) est l'une des méthodes génomiques les plus employées pour l'identification d'un biofilm. En général, les biofilms cliniques sont les plus étudiés grâce à cette méthode (Bjarnsholt *et al.*, 2009 ; Malic *et al.*, 2009 ; Freiberg *et al.*, 2014 ; Kragh *et al.*, 2014). La technique FISH a été employée pour la première fois sur des échantillons environnementaux en 1988 par Giovannoni *et al.*, ainsi que Stahl *et al.* avec des sondes radioactives. Les sondes fluorescentes ont quant à elles été utilisées pour la première fois en 1989 par DeLong *et al.* Wagner *et al.* (1998) à travers leurs travaux ont affirmés que le FISH permet d'étudier avec exactitude la composition d'une communauté microbienne, ainsi que l'arrangement tridimensionnel de ces populations comme dans le cas d'un biofilm (Lanthier, 2004).

Chapitre 2 :
INCONVENIENTS DES BIOFILMS

1. Biofilms dans la santé

Les biofilms peuvent représenter un problème majeur pour la santé humaine car ils sont la cause de diverses infections bactériennes chroniques. En effet, le National Institutes of Health (NIH) affirme que 80 % des infections microbiennes sont provoquées par des biofilms (Verderosa, 2019). Les infections liées aux biofilms sont généralement causées par des bactéries pathogènes ou opportunistes, le plus souvent dans un contexte de chronicité. Les agents pathogènes ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *S. aureus*, *K.pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *P. aeruginosa* et *Enterobacter spp.*), représentent un groupe de bactéries multirésistantes aux traitements antibiotiques (Multidrug résistance, MDR) (Prasad *et al.*, 2020 ; Mukhopadhyay, 2020). Les bactéries de ce groupe ont la capacité de se fixer aux tissus et de former un biofilm, ce qui rend les infections à ESKAPE difficiles à prévenir et à traiter (Lazar *et al.*, 2021).

1.1 Différents types d'infections dans le domaine médical

Dans le domaine médical, on distingue deux types d'infections provoqués par un biofilm : les infections liées à un matériel implanté (prothèse, cathéter, etc.) et les infections chroniques (endocardites, infections urinaires, ORL, pulmonaires, plaies chroniques, etc.) (Høiby *et al.*, 2015) (Figure 7). Les principales infections associées au biofilm causant des maladies humaines sont répertoriées dans le tableau II.

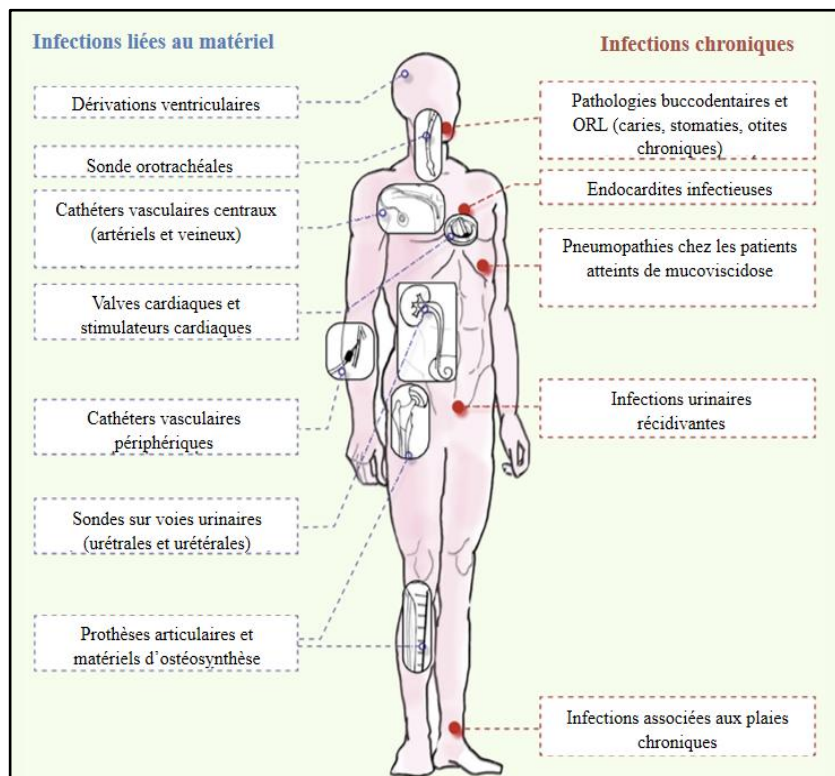


Figure 7: Principales infections associées aux biofilms (Lebeaux et Ghigo, 2012).

Tableau II : Espèces bactériennes impliquées dans les infections associées aux biofilms
(Sharma *et al.*, 2019).

Espèces bactériennes	Maladies/Infections	Surfaces	Références
<i>Streptococcus mutans</i>	Caries dentaires, endocardites	Surface des dents, greffes vasculaires	(Abranches <i>et al.</i> , 2011 ; Metwalli <i>et al.</i> , 2013)
<i>Enterococcus faecalis</i>	Endocardites, infections de canaux	Valves cardiaques, cathéters urinaires, dents, cathéters veineux centraux	(Minardi <i>et al.</i> , 2012)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Pneumonie, infections des voies respiratoires, infections des voies urinaires, abcès pyogène du foie	Poumons, foie	(Chung, 2016)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Infections nosocomiales, otites moyennes, mucoviscidose	Cathéters veineux centraux, oreille moyenne, prothèses, poumons, lentille de contact	(Werner <i>et al.</i> , 2004 ; Wiley <i>et al.</i> , 2012 ; Huse <i>et al.</i> , 2013)
<i>Staphylococcus sp. (S. aureus, S. epidermidis)</i>	Infections nosocomiales Plaies chroniques Endocardites Muclosquelettique Infections Otites moyennes	Sutures, cathéters veineux centraux, retunts, artérioveineux, prothèses, surfaces/peau profonde Prothèses, valvescardiaques	(Qu <i>et al.</i> , 2010 ; Aricola <i>et al.</i> , 2012)
<i>Escherichia coli</i>	Prostatite bactérienne Infection des voies urinaires Otites moyennes	Prothèses, voies urinaires Cathéters urinaires Oreille moyenne	(Jackson <i>et al.</i> , 2002)
<i>Haemophilus influenzae</i>	Otites moyennes	Oreille moyenne	(Diaz <i>et al.</i> , 2011 ; Takei <i>et al.</i> , 2013)
<i>Burkholderia cepacia</i>	Mucoviscidose	Poumons	(Zlosnik <i>et al.</i> , 2011)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Tuberculose	Poumons	(Qvist <i>et al.</i> , 2014)

1.1.1. Infections chroniques

Les infections chroniques causées par des biofilms sont caractérisées par leur difficulté thérapeutique, par l'impossibilité de stériliser certains foyers d'infection et le risque élevé de récurrence (Lebeaux et Ghigo, 2012). En d'autres termes, ni l'antibiothérapie ni le système immunitaire n'arrivent à combattre les infections associées aux biofilms en milieu hospitalier.

a. Pathologies buccodentaires et oto-rhino-laryngologie (ORL)

Les infections liées aux biofilms oraux (caries, périodontites, etc.) sont généralement caractérisées par la formation d'un biofilm poly-microbien à la surface des dents (Costerton *et al.*, 1999 ; Peters *et*

al., 2012). En outre, certaines bactéries telles que *S. mutans*, *S. mitis*, *S. sanguis*, sont responsables de la formation de la plaque dentaire (Jakubovics *et al.*, 2021). En ce qui concerne les infections ORL, des otites moyennes chroniques sont généralement causées par *Haemophilus influenzae*, *S. pneumoniae* et *Moraxella catarrhalis* (Costerton *et al.*, 1999 ; Peters *et al.*, 2012).

b. Endocardite infectieuse

Il s'agit de la formation d'un biofilm au niveau des valves cardiaques. *S. aureus*, *E. faecalis* et *Streptococcus gallolyticus* sont les germes les plus incriminés dans ce genre d'infection (Di Domenico *et al.*, 2019). Le traitement de cette infection nécessite une antibiothérapie prolongée et un recours fréquent à la chirurgie (Habib *et al.*, 2009).

c. Infections associées aux plaies chroniques

Environ 1 à 2% de la population des pays développés, souffre de plaies chroniques, sous forme d'ulcères des membres inférieurs ou encore des complications cutanées pouvant être liées au diabète. La majeure partie des plaies ; soit 60 % d'entre elles sont colonisées par des bactéries vivantes sous forme de biofilm qui ralentissent ou bloquent la cicatrisation, ce qui donne des inflammations chroniques (Wolcott *et al.*, 2008 ; Wu *et al.*, 2019).

d. Infections pulmonaires

Dès la naissance, les voies respiratoires sont colonisées par les bactéries de l'environnement mais aussi par la flore maternelle, que ce soit chez les personnes saines ou bien chez les patients atteints de mucoviscidose (Dominguez-Bello *et al.*, 2010). Chez ces patients, la fonction respiratoire se dégrade à cause de la production d'un mucus épais en grande quantité qui favorise la colonisation bactérienne et donc la formation d'un biofilm. Le microbiote pulmonaire, d'une personne atteinte, évolue au cours du temps et la diversité diminue considérablement (Zemanick *et al.*, 2017 ; Caverly et LiPuma, 2018 ; Lamoureux *et al.*, 2019). En effet, après une première colonisation par le pathogène *P. aeruginosa*, les patients mucoviscidosiques seront sujets à des épisodes successifs de recolonisation jusqu'à la mise en place d'une infection chronique et persistante (Briaud, 2019) (figure 8). De plus, il a été démontré que chez ces patients, la région allant de la trachée aux bronchioles était recouverte de biofilms à *P. aeruginosa* (Worlitzsch *et al.*, 2002).

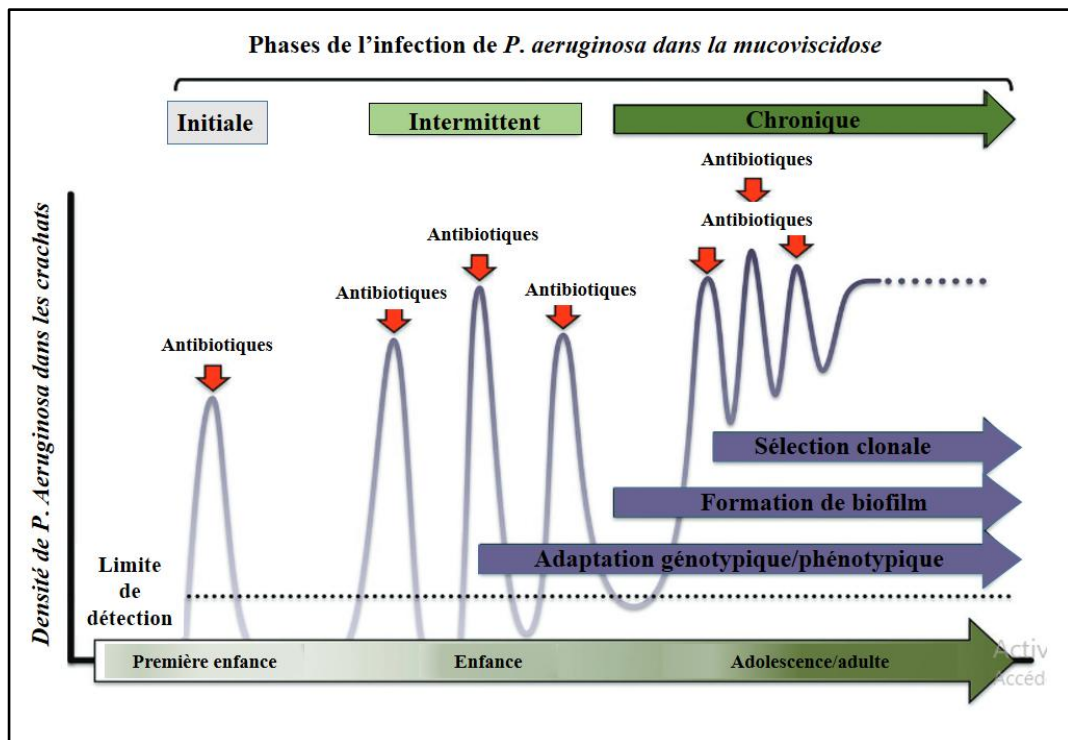


Figure 8 : Différentes phases d'acquisition de *P. aeruginosa* chez un patient atteint de mucoviscidose (Briaud, 2019).

1.1.2. Infections liées à un matériel implanté

Des microorganismes peuvent contaminer le matériel implanté, induisant à des infections. Ces dernières sont généralement liées à des bactéries productrices de biofilms (Vestby, 2020).

a. Cathéters vasculaires

Les cathéters vasculaires sont indispensables pour les patients en réanimation, la cancérologie, etc., car ils permettent la réalisation rapide d'une expansion volumique, l'administration de médicaments, de nutrition parentérale ou de produits sanguins, la surveillance cardio-vasculaire et le maintien d'une voie d'accès veineuse en situation d'urgence (Landry *et al.*, 2010). Les bactéries fréquemment isolées sont : Staphylocoques à coagulase négative (38 %), *S. aureus* (27 %), *S. epidermidis*, *Candida albicans*, et les entérobactéries. En réanimation, ce sont les cocci à Gram positifs (49 %), les entérobactéries (28 %) et *P. aeruginosa* (13 %) (LeBeaux et Ghigo, 2012).

Quand le cathéter rentre en contact avec le flux sanguin, ce dernier, finit et enveloppé d'un film protéique (plaquettes, plasma, fibronectine, laminine, ou fibrine). Cette couche favorise la formation d'un biofilm, qui apparaît 3 jours après la pose du cathéter (Donlan, 2008) (Figure 9). L'utilisation d'antibiotiques dans le traitement d'un biofilm lié à la présence d'un cathéter chez des patients hémodialysés, représente un taux de réussite de 32% (Marr *et al.*, 1997).

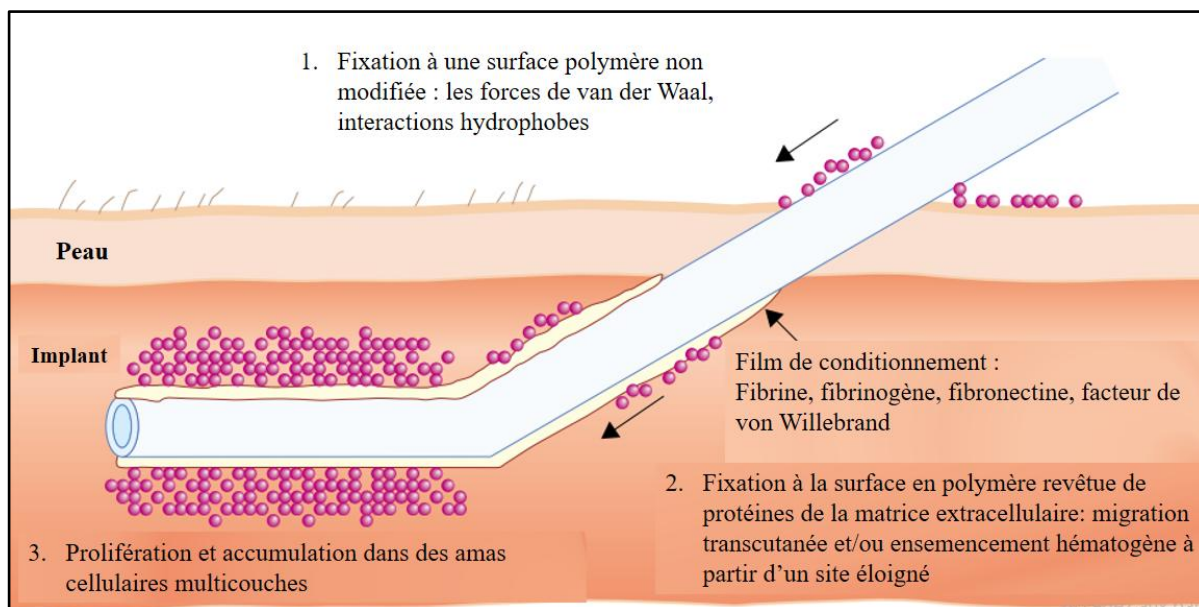


Figure 9 : Principales étapes de formation du biofilm de *Staphylococcus epidermidis* sur un implant transcutané (Von Eiff *et al.*, 2002).

b. Cathéters urinaires

Au niveau des cathéters urinaires, les biofilms se forment plus facilement grâce à l'apport constant en urines, mais aussi grâce à la configuration du cathéter, possédant un bon nombre de stries sur lesquels les microorganismes peuvent s'y déposer (Stickler *et al.*, 1998 ; Downer *et al.*, 2003 ; Stickler, 2008). Au-delà de quatre semaines, un patient cathétérisé forme systématiquement un biofilm au niveau du cathéter urinaire (Pelling *et al.*, 2019). *E. coli* est le pathogène le plus isolé dans les infections urinaires (Shackley *et al.*, 2017). Les infections urinaires associées aux cathéters (CAUTI) prennent la première place des maladies nosocomiales (Feneley *et al.*, 2015).

1.2. Résistance des biofilms aux antibiotiques

La contamination des dispositifs médicaux tels que les cathéters ou les prothèses articulaires se solde par la formation de biofilms très résistants aux antibiotiques, et qui libèrent des bactéries planctoniques persistantes. De ce fait, l'élimination complète du matériel infecté s'impose, le plus souvent, comme unique traitement. De plus, le problème de résistance dans le milieu clinique repose sur la présence d'EPS et d'ADN, qui diminuent le contact des antibiotiques avec les pathogènes. En outre, la couche profonde du biofilm, constituée de souches métaboliquement peu actives, rend inefficace les antibiotiques qui ne peuvent agir que durant la phase exponentielle en bloquant la réplication bactérienne (Tasneemet *et al.*, 2015 ; Seviour *et al.*, 2019 ; Singh *et al.*, 2019). Le transfert horizontal des gènes permet également d'acquérir une résistance aux antibiotiques au sein du biofilm (Sharma *et al.*, 2019). Par ailleurs, des biofilms formés par *P. aeruginosa* produisent des rhamnolipides, des elastases, des proteases et de la pyocyanine qui peuvent endommager les tissus

pulmonaires et entraîner ainsi des résistances aux antibiotiques (Saxena *et al.*, 2019). Les pompes à efflux créées par les bactéries du biofilm afin d'évacuer les toxines intracellulaires, sont utilisées également pour évacuer les antibiotiques (Orlov *et al.*, 2019).

1.2.1. Hétérogénéité au sein d'un biofilm

L'activité métabolique au sein d'un biofilm n'est pas la même, et pour cause le manque de nutriments et d'oxygène pousse les bactéries au centre du biofilm à réduire leur activité jusqu'à atteindre un état de dormance ou semi-dormance (Christense *et al.*, 2009). Afin de visualiser et apporter une preuve concrète, Sternberg *et al.* (2009) ont utilisé des étiquettes fluorescentes pour déterminer l'activité des cellules d'un biofilm. Les résultats obtenus sont sans appel, les cellules du centre sont moins actives, mais après un apport en nutriments ces bactéries reprennent une certaine activité métabolique. Une autre étude réalisée par Beer *et al.* (1994) sur l'influence de l'oxygène au sein d'un biofilm, à l'aide de microélectrodes à différentes profondeurs du biofilm, a montré que le taux d'oxygène diminue jusqu'à 30 fois au centre. La conclusion est évidente ; les nutriments et l'oxygène sont deux facteurs primordiaux pour une activité métabolique satisfaisante pour les bactéries. En cas de manque, ces dernières se mettent dans un état de dormance.

La difficulté majeure dans ce cas-là, est que la quasi-totalité des antibiotiques conventionnels ne sont efficaces que sur des cellules actives. En effet, l'accès limité aux nutriments, la faible concentration en oxygène et le pH élevé des couches profondes du biofilm provoquent un ralentissement de la croissance bactérienne qui pourrait diminuer l'activité des agents antibactériens. Se rajoute à cela le fait que le manque en nutriments permet également l'activation des réponses au stress qui offrent aux cellules une résistance accrue aux antibiotiques (Li *et al.*, 2020).

1.2.2. Cellules persistantes

A l'intérieur du biofilm, on retrouve des cellules persistantes qui sont identiques génétiquement aux cellules actives mais qui disposent d'une capacité de dormance et de tolérance plus importante (Liet *et al.*, 2020). Il a été proposé que ces cellules étaient un moyen pour le biofilm de s'adapter à un changement environnemental et ainsi pouvoir recréer un biofilm en cas de dispersion ou altération. Les études menées, il y a quelques années, confirment que les cellules persistantes représentent le mécanisme de résistance le plus important dans les biofilms (Qu *et al.*, 2010). En effet, l'arrêt de l'antibiothérapie va permettre la régénérescence de la communauté bactérienne par réanimation des cellules persistantes survivantes (Olivares, 2017). La présence de ce type de cellules est considérée comme le mécanisme de résistance le plus important dans les biofilms formés par *S.epidermidis* (Qu *et al.*, 2010).

1.2.3. Quorum sensing (QS)

La densité cellulaire au sein d'un biofilm est grandissante, sachant que celle-ci est en corrélation avec la communication qui augmente en son sein. Les études menées par Larsen *et al.*, (2002) ont

démontré que la densité cellulaire influait sur la réponse face aux antibiotiques. En effet, le QS permet le développement du biofilm mais aussi la régulation de la production de facteurs de virulences, afin de s'adapter aux différents stress, tels que les traitements antibiotiques. De ce fait, l'inhibition du QS est apparue comme une potentielle solution pour combattre la résistance des biofilms aux antibiotiques (Li *et al.*, 2020).

1.3. Stratégies de traitement des biofilms cliniques

Différentes stratégies sont envisagées pour prévenir ou inhiber le développement du biofilm. On retrouve les agents antimicrobiens, l'élaboration de revêtements empêchant l'adhésion des bactéries et la dispersion des cellules bactériennes en brouillant le QS par des moyens chimiques (Mukhopadhyay *et al.*, 2020). Dans le cas de cette dernière méthode, il est important d'utiliser des agents antimicrobiens qui prendront effet immédiatement après la dispersion, dans le cas contraire les bactéries formeront inévitablement un nouveau biofilm (Olsen, 2015). Par ailleurs, cette méthode est complexe mais s'avère efficace ; les virus et les bactériophages peuvent être utilisés comme des agents de dispersion (Doub, 2020).

1.3.1. Utilisation des bactériophages

Les nombreuses recherches, qui ne cessent de se poursuivre à ce jour, démontrent davantage l'inefficacité des antibiotiques, parallèlement l'intérêt pour les bactériophages s'accroît. Ils disposent de propriétés intrinsèques qui pourraient être favorables dans le traitement des infections cliniques causées par des biofilms ; seulement, des connaissances sommaires sont connues sur l'utilisation adéquate des bactériophages *in vivo* (Doub, 2020).

Par ailleurs, des travaux ont démontré que la formation de biofilms bactériens est l'une des stratégies de protection élaborées contre leur infection par les phages. Cette protection dépend fortement de la maturation ainsi que de la composition de la matrice extracellulaire du biofilm. L'impact réel d'un bactériophage sur les biofilms est déterminant afin de palier au problème d'accoutumance grandissante des biofilms à l'égard des antibiotiques (Svenningsen *et al.*, 2019). En outre, il est connu que la majorité des bactéries se développent sous un état sessile associées aux biofilms, et qu'au cours du temps, les bactériophages ont coévolué avec les bactéries de sorte à pouvoir les infecter et les lyser à l'intérieur des biofilms (figure 10). Ceci peut être perçu comme étant une adaptation (Hanlon, 2007).

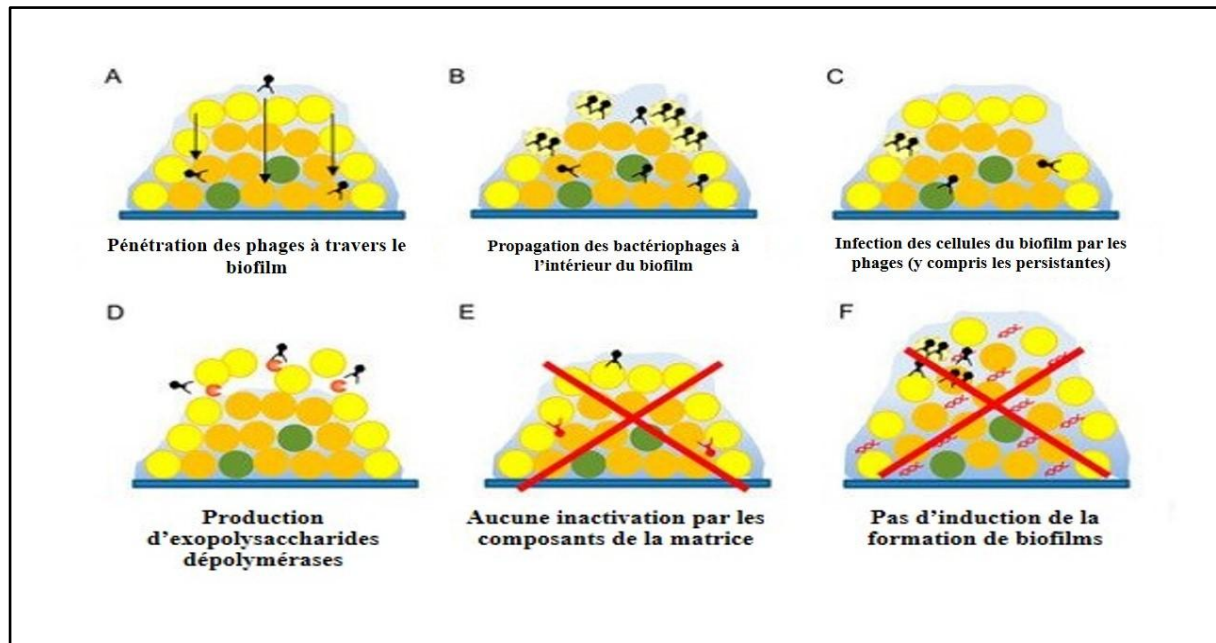


Figure 10 : Représentation de l'action, potentielle, d'un bactériophage sur un biofilm clinique
(Fernandez *et al.*, 2019).

1.3.2. Inhibition du quorum sensing (QS)

Les molécules signal *via* lesquelles la communication s'établit au sein d'un biofilm sont à l'origine des complications dans l'ensemble des domaines et industries. Il est devenu urgent de développer de nouvelles méthodes afin de réduire voire de désincruster les biofilms ; l'une d'elles, est le quorum quenching (QQ) qui signifie littéralement « extinction du quorum » (Rehman et Leiknes, 2018 ; Paluch *et al.*, 2020). En effet, les molécules utilisées vont brouiller la communication entre les microorganismes ce qui empêche par conséquent la formation d'un biofilm ou encore la production de facteurs de virulence. Contrairement au QS, chez le QQ, on ne retrouve pas aisément des auto-inducteurs, ils sont généralement synthétisés par génie chimique. La majorité d'entre eux sont des enzymes ayant la capacité de dégrader les molécules signal, ou interférer dans la signalisation cellulaire.

Plusieurs mécanismes d'inhibitions du QS ont porté leurs fruits. En premier il y a ; le blocage de la synthèse des molécules signal (Lade *et al.*, 2014), ensuite on retrouve la dégradation des molécules signal par des enzymes (Lade *et al.*, 2014 ; Rampioni *et al.*, 2014 ; Delago *et al.*, 2016), ou encore une concurrence entre les molécules signal et les molécules signal-analogues des récepteurs (Ni *et al.*, 2009) et enfin la perturbation de la communication cellulaire (Rampioni *et al.*, 2014).

Le rôle du QQ est de dégrader de manière enzymatique les molécules signal du QS, autrement dit les auto-inducteurs (Rehman et Leiknes, 2018) (figure 11). Le but de cette dégradation est d'éviter l'accumulation de ces dernières dans l'environnement, ce qui favoriserait la communication entre les espèces bactériennes. Il permet de bloquer la production de facteurs de virulences qui sont les premiers

responsables dans la résistance des biofilms aux antibiothérapies. *Bacillus cereus* VT96 produit l'enzyme AHL-lactonase qui permet d'inhiber la production d'EPS ou encore la formation du biofilm et la production de la pyocyanine dans le cas d'un biofilm formé par *P.aeruginosa* PAO1, espèce pionnière des biofilms microbiens (Rajesh et Rai,2016). En contrepartie, *P. aeruginosa* et d'autres espèces telles que *K. pneumoniae*, *Bacillus* spp., ou encore *Agrobacterium tumefaciens* sont utilisées pour produire des enzymes pouvant dégrader les molécules AHL de certains biofilms. Chaque enzyme possède des caractéristiques propres à elle, telles que la lactonase MomL produite par *Muricauda olearia* Th120, qui est dotée d'une capacité à fractionner les auto-inducteurs à chaîne longue et à chaîne courte, ce qui aboutit à l'inhibition de la virulence de certaines souches pathogènes (Wang *et al.*, 2019).

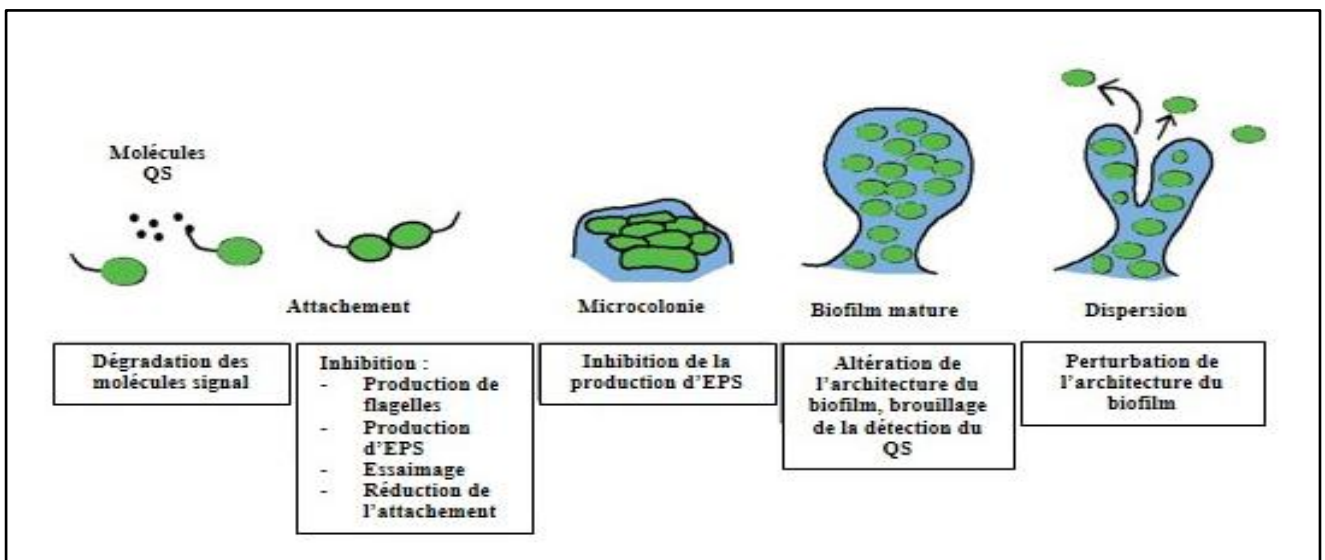


Figure 11 : Impact du quorum quenching sur la formation d'un biofilm
(Paluch *et al.*, 2020).

Les inhibiteurs du QS n'ont pas le même impact sur l'ensemble des mécanismes du QS, d'où l'importance d'en trouver plusieurs. Les recherches effectuées par Kalia (2013) rassemblent les critères de bases que l'on peut citer comme suit : un poids moléculaire assez faible, une structure chimique stable et enfin, critère non négligeable, leur capacité à diminuer l'expression des gènes régulés par le QS. Cependant, l'élément déterminant pour considérer une molécule comme QQ est l'absence de cytotoxicité de l'hôte, afin d'être appliquée dans les infections cliniques (Kalia, 2013). Ces molécules inhibitrices du QS sont applicables à divers domaines mais particulièrement dans le domaine médical, car c'est là où on rencontre le plus grand nombre de biofilms résistants, provoquant des maladies nosocomiales (Walsh et Toleman,2012 ; Haque *et al.*, 2018 ;Zhong et He, 2021).

2. Biofilms dans l'industrie alimentaire

Les procédés industriels actuels sont des milieux propices pour le développement de biofilms sur des surfaces en contact avec des aliments. Pour cause, la complexité des usines de fabrication, la production en très grande masse et la longueur de la chaîne de transformation favorisent, chacune d'entre elles, une contamination (Lindsay *et al.*, 2007). Les zones à risques de contaminations sont plus vastes, cela augmente le risque de maladies graves chez le consommateur. Quatre-vingt pourcents des infections bactériennes aux USA sont liées à un pathogène dans un biofilm (Srey *et al.*, 2013). La formation d'un biofilm bactérien dépend : des caractéristiques de la surface de fixation, des composants de la matrice alimentaire, des conditions biotiques et abiotiques, et des cellules bactériennes impliquées (Carrascosa *et al.*, 2021).

2.1. Principales souches formant des biofilms dans l'industrie alimentaire

2.1.1. *Salmonella enterica*

Salmonella enterica est un agent pathogène d'origine alimentaire provoquant une gastro-entérite ou une septicémie (Wang *et al.*, 2013). Son importance autant qu'agent pathogène est dû à son biofilm et à sa structure multicellulaires complexes à la surface des aliments (Duguid *et al.*, 1996 ; Galié *et al.*, 2018). Les couches de cellules peuvent présenter des morphologies différentes selon les nutriments disponibles. On constate une forme de réticulum générée lors de la culture dans un milieu de bouillon de soja tryptique, sans oublier la capacité du biofilm de *S. enterica* à se former sur une surface d'acier inoxydable (Wang *et al.*, 2013). L'acier non traité et poncé mécaniquement est le métal le plus facilement colonisé, par contre les aciers électropolis et finis à l'alun brillant ont été peu colonisés par cette bactérie (Schlisselberg et Yaron, 2013). La principale source de contamination par cette bactérie est la formation de biofilms dans les infrastructures utilisées lors de la fabrication d'aliments pré-cuits (Galié *et al.*, 2018). Cependant, les surfaces en verre ne sont pas colonisées par *S. enterica* (De Oliveira *et al.*, 2014). Dans des conditions sèches, le biofilm de *S. enterica*, peut survivre plus d'un an, ce qui conduit à une contamination inévitable de milliers de lots d'aliments (Morita *et al.*, 2011). En 2013 et 2014, une épidémie causée par des saucisses de porc contaminées en Allemagne a touché 145 personnes âgées (Simon *et al.*, 2018).

2.1.2. *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus produit des entérotoxines thermostable (10 à 46°C) (Giaouris *et al.*, 2015). Les matrices alimentaires à faible activité en eau, telles que celles à forte teneur en sucre ou en sel, conviennent à cette bactérie (Schelin *et al.*, 2017). *S. aureus* résiste à la méthicilline qui représente un réel danger dans l'élevage, car les aliments d'origine animale sont une source de contamination primaire pour ce pathogène résistant (Vergara *et al.*, 2017). Cette espèce peut former des

biofilms sur les surfaces biotiques et abiotiques tout au long de la chaîne de production alimentaire ce qui rend le traitement plus compliqué car il diffère d'un cas à un autre, selon la composition de la matrice (Galié *et al.*, 2018). De plus, la croissance du biofilm de *S. aureus* peut être favorisée par divers mécanismes de traitement, comme des traitements thermiques avec une température sous-optimale ou une désinfection inappropriée. La transcription des gènes impliqués dans la formation de biofilm et la virulence chez ce pathogène est régulée à la hausse en présence de concentrations de divers détergents couramment utilisés dans l'alimentaire (Slanyet *et al.*, 2017).

2.1.3. *Bacillus cereus*

Bacillus cereus est une bactérie thermo-tolérante avec une large gamme allant de 4 °C à 50 °C, et résistante aux traitements chimiques et aux radiations (Bottone, 2010). Les spores de cette bactérie, résistent à la pasteurisation rendant l'élimination de son biofilm plus compliqué, car en cas de traitement thermique il y'aura dispersion du biofilm et sporulation, ce qui peut favoriser sa reconstruction (Auger *et al.*, 2009).

Le biofilm de *B.cereus* est souvent associé à d'autres microorganismes le long des chaînes de transformation des aliments grâce à son complexe d'EPS, de protéines et d'ADN extracellulaire nécessaires à son adhésion sur différentes surfaces (Vilain *et al.*, 2009). Cette fixation induit un effet de pré-conditionnement, car elle facilite la fixation rapide d'autres espèces bactériennes qui seraient autrement éliminées (Marchand *et al.*, 2012). *B. cereus* se retrouve couramment dans les usines laitières et dans les usines d'aliments et de boissons (Ehling-Schulz *et al.*, 2015 ; Ruan *et al.*, 2015). Son biofilm se fixe le plus souvent à l'interface air-liquide avec un anneau typique attaché à la paroi de dépôt à partir duquel la matrice du biofilm bactérien forme une couche à la surface du liquide (Fagerlund *et al.*, 2014). Il peut aussi se former sur des surfaces immergées, comme les réservoirs en acier inoxydable (Wijman *et al.*, 2007 ; Hayrapetyan *et al.*, 2015). À partir de ces biofilms, les bactéries peuvent facilement migrer sur de longues distances le long du pipeline des usines alimentaires, ce qui peut créer des complications pour la santé de l'Homme si elles atteignent les lots alimentaires distribués aux consommateurs (Hayrapetyan *et al.*, 2015).

2.2 Méthodes de contrôle des biofilms

Les biofilms ont un impact aussi bien clinique qu'économique, ce qui pousse nécessairement au développement d'études afin de contrôler ces derniers (Lebaux et Ghigo, 2012). Il a fallu une vingtaine d'années pour que les études sur les biofilms portent leurs fruits et permettent de trouver des méthodes de contrôles fiables notamment dans le domaine alimentaire (Tableau III) où la formation de biofilms, non désirés, peut engendrer des complications désastreuses.

Tableau III: Méthodes de contrôle des biofilms dans l'industrie alimentaire (Galié *et al.*, 2018).

Méthode	Exemple	Mécanisme d'action	Références
Traitement chimique	NaOCl, NaOH, H ₂ O ₂	Oxydation des structures cellulaires	(Rosenberg <i>et al.</i> , 2008 ; Bayoumi <i>et al.</i> , 2012 ; Schmidt, 2012 ; Bang <i>et al.</i> , 2014 ; Nam <i>et al.</i> , 2014 ; Ban et Kang, 2016 ; Techaruvichit <i>et al.</i> , 2016 ; Yang <i>et al.</i> , 2016 ; Moretro <i>et al.</i> , 2017)
Perturbation enzymatique	1. Cellulases 2. Protéases 3. Glycosidases 4. DNAses	Perturbation de la matrice extracellulaire	1. (Wang <i>et al.</i> , 2013 ; Coughlan <i>et al.</i> , 2016 ; Stiefel <i>et al.</i> , 2016) 2. (Oulahal-Lagsir <i>et al.</i> , 2003 ; Chaignon <i>et al.</i> , 2007 ; Boels, 2011 ; Huang <i>et al.</i> , 2014 ; Coughlan <i>et al.</i> , 2016 ; stiefel <i>et al.</i> , 2016) 3. (Boels, 2011 ; Huang <i>et al.</i> , 2014 ; Coughlan <i>et al.</i> , 2016) 4. (Coughlan <i>et al.</i> , 2016)
Revêtements en acier	Nanoparticules (AG ²⁺ , Fe ₃ O ₄ , TiO ₂ , ZnO, CuO, MgO)	Altération des membranes bactériennes	(Alexander, 2009 ; Beyth <i>et al.</i> , 2015 ; Rai <i>et al.</i> , 2016)
Biosurfactants	Surfactin	Inhibition de l'adhésion des bactéries	(Zhang <i>et al.</i> , 2017 ; Zhao <i>et al.</i> , 2017)
Bactériophages	P100	Lyse cellulaire	(Fister <i>et al.</i> , 2016 ; Lacumin <i>et al.</i> , 2016)
Bactériocines	Nisin	Altération de la membrane cellulaire	(Stempel <i>et al.</i> , 2015)
Inhibition du QS	Liaison des inhibiteurs au récepteur QS (acide lactique)	Régulation à la baisse des mécanismes d'adhésion et de virulence	(Rasmussen <i>et al.</i> , 2005 ; Brackman et Coenye, 2015 ; Coughlan <i>et al.</i> , 2015 ; Amrutha <i>et al.</i> , 2017)
Huiles essentielles	Citral	Inhibition du QS, inhibition de la mobilité	(Shi <i>et al.</i> , 2017)
Haute pression hydrostatique	H ₂ O	Bactéricide (même pour les endospores)	(Evelyn et Silva, 2015 ; Santos <i>et al.</i> , 2017)
Photocatalyse plasmatisque non-thermique	UV plus O ₂ , O ₃ , H ₂ O	Bactéricide	(Chorianopoulos <i>et al.</i> , 2011 ; Priha <i>et al.</i> , 2011 ; Nica <i>et al.</i> , 2017 ; Ishwarya <i>et al.</i> , 2018)

2.2.1 Traitement chimique

Plusieurs produits nettoyants chimiques dépendant de la concentration et du temps peuvent être utilisés pour le traitement des biofilms. L'objectif est de réduire les populations microbiennes à des niveaux sans danger pour les humains. Un processus appelé assainissement est mis en place pour éviter tout risque de contamination d'aliments (Schmidt, 2012) ; la désinfection des équipements doit être irréprochable (Bayoumi *et al.*, 2012).

Un traitement de nettoyage-assainissement efficace devrait (Chamberland, 2018) : (i) permettre la solubilisation complète des composantes de la couche d'encrassement ou le maintien en suspension de celle-ci, (ii) être doté d'un pouvoir moussant modéré afin d'augmenter la turbulence, (iii) disposé d'un bon pouvoir tampon pour maintenir l'efficacité des solutions de lavage, (iv) posséder un pouvoir assainissant, et (v) être chimiquement compatible avec les membranes. Il ya une différence entre le nettoyage et la désinfection. En effet, le nettoyage a pour but d'éliminer les restes sur les matériaux utilisés (tableau IV).

Tableau IV :Choix du produit nettoyant (Diaby, 2018).

Type de souillure	Détergent adapté
Terre, sable, poussière	Détergent neutre
Tartre ou calcaire	Détergent acide
Souillures fraîches de protéines et de graisses	Agent alcalin doux avec un pH proche de la neutralité
Salissures blanchissable (fruits, café, vin, etc.)	Agent alcalin doux
Graisses cuites ou séchés	Détergent alcalin moyen (pH entre 9 et 12,5)
Graisses carbonisés (friteuse, gril, four, etc.)	Détergent alcalin fort (pH entre 13,5 et 14)
Résidus sucrés	Détergent acide

Cela empêche les cellules microbiennes de se fixer. En revanche, elles restent toujours dans un état viable, c'est pour cela qu'il faut procéder à une désinfection (tableau V). En absence de matière organique (graisse ou sucre), les désinfectants sont plus efficaces, donc la désinfection est optimale qu'après un nettoyage (Cloete *et al.*, 1998 ; Diaby, 2018).

Tableau V: Spectre d'activité des désinfectants (David et Balty, 2014)

	Bactérie Gram positive	Bactérie Gram négative	Mycobactérie	Moisissure et levure	Virus	Spore
Halogènes et dérivés	+	+	+	+	+	+
Aldéhydes	+	+	+	+	+	+
Alcools	+	+	+	+/-	+/-	+/-
Oxydants	+	+	+	+/-	+/-	+/-
Dérivés phénoliques	+	+	+	+	-	-
Ammoniums quaternaires	+	+/-	-	+	+/-	-
Biguanides	+	+	+/-	+/-	+/-	-

2.2.2 Utilisation des bactériophages dans l'industrie alimentaire

Quand les méthodes classiques appliquées à l'encontre des biofilms ne suffisent plus, il est primordial d'en chercher des nouvelles. La communauté scientifique se penche alors pour trouver de nouvelles techniques plus efficaces et moins nocives pour tous ; les bactériophages se présentent comme étant l'espoir dans la lutte contre les biofilms. Les chercheurs explorent la possibilité d'utiliser les phages comme agents de biocontrôle, en réponse aux bactéries devenant multi-résistantes. La figure 12 représente certains emplacements stratégique ou l'utilisation des bacteriophages devrait être efficace (Magin, 2019).

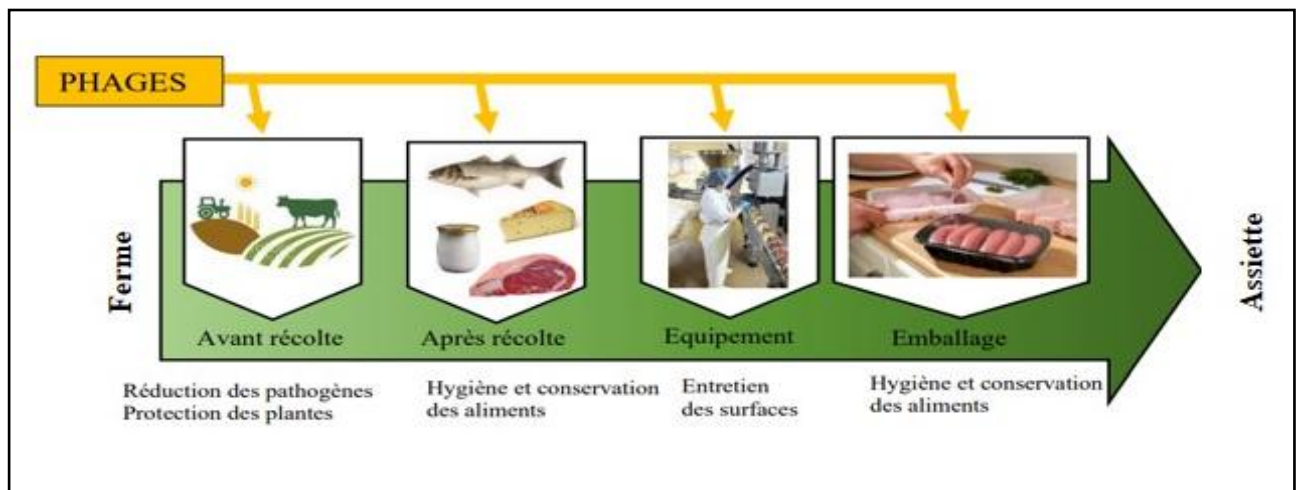


Figure 12 : Applications de phages permettant de contrôler les contaminations tout au long de la chaîne alimentaire (Mills *et al.*, 2017).

Chapitre 3 :
AVANTAGES ET APPLICATIONS
DES BIOFILMS

1. Bioremédiation par biofilms

La bioremédiation concerne tant les sols que les milieux aquatiques, pollués par les hydrocarbures ou métaux lourds. L'objectif étant de comprendre les interactions qui subsistent entre les microorganismes, les polluants organiques et les matériaux du sol ou du milieu aquatique (Singh *et al.*, 2006). Lorsque les microorganismes produisent des biosurfactants ou encore disposent de chimiotaxie, cela améliore la biodisponibilité et permet par la même occasion de dégrader plus efficacement les composés hydrophobes (Pandey et Jain, 2002 ; Paul *et al.*, 2005). Plusieurs types de bioremédiations existent : biosorption, bioaccumulation, biominéralisation (Barkay et Schaefer, 2001).

On rencontre souvent des réacteurs à biofilm pour le traitement ; lit de boue à flux ascendant (USB), lit fluidisé de biofilm (BFB), biofilm airlift suspension (BAS), etc. (Singh *et al.*, 2006), le choix dépend du polluant et du milieu à dépolluer. Le tableau VI regroupe les réacteurs à biofilms utilisés pour la bioremédiation des métaux lourds.

Tableau VI : Réacteurs à biofilm dans la bioremédiation de métaux lourds
(Singh *et al.*, 2006).

Conditions du réacteur	Méthodes de bioremédiation	Métaux lourds assainis	Références
Procédé de biofilm anaérobie-anoxique-oxique (A2O)	Biosorption	Zn, Cd, Ni	(Chang <i>et al.</i> , 2006)
Biofilm formé sur un filtre à sable à lit mobile	Biosorption Bioprécipitation	Cu, Zn, Ni, Co	(Diels <i>et al.</i> , 2003)
Réacteur à biofilm rotatif pour l'immobilisation des algues	Immobilisation	Co	(Travieso <i>et al.</i> , 2002)
Biofilm développé sur du charbon actif granulaire	Adsorption	Cd, Cu, Zn, Ni	(Scott <i>et al.</i> , 1995 ; Scott et Karanjkar, 1998)
Réacteur à membrane composite immobilisée par des bactéries	Bioprécipitation	Cd, Zn, Cu, Pb, Co, Ni, Pd, Ge	(Diels <i>et al.</i> , 1995)

De nombreuses études ont été entreprises pour comprendre le principe de bioremédiation des métaux lourds. Nous pouvons notamment citer l'étude de White et Gadd (2000) portant sur des biofilms bactériens réduisant le Sulfate en culture continue, en les exposants à une certaine quantité de Sulfure de cuivre. Ils ont observé une augmentation de la teneur en EPS, ce qui permet de confirmer le rôle des EPS et du biofilm dans le captage des précipités métalliques. L'étude de Labrenz *et al.*, (2000) a, quant à elle, permis d'observer la formation de sphalérite (ZnS) grâce aux membranes des *Desulfobacteriaceae* aérotolérantes se trouvant au sein d'un biofilm.

1.1 Traitement par biofilm en aquaculture

L'aquaculture a connu un boom économique durant le XX^{ème} siècle, et pour cause la consommation en poisson dépasse 80 millions de tonnes, ces dernières années (FAO, 2018). C'est sans doute qu'on offre la première place de production aquacole à la Chine, en parallèle, ce même pays

produit des quantités astronomiques d'eaux usées liées à l'aquaculture, ayant un fort impact environnemental (Xiang, 2007).

En plus des rejets en azote, phosphore, antibiotiques et métaux lourds, on retrouve également des métalloïdes ; entre autre le Sélénium, un oligo-élément essentiel pour l'Homme et les animaux (Pacitti *et al.*, 2016 ; Gobi *et al.*, 2018). Une carence peut s'avérer être nocive, c'est pour cette raison qu'une supplémentation en Sélénium (Se) a été accordé pour la culture aquacole (Han, 2020). Cependant, une surconsommation peut provoquer diverses complications pour la santé, entre autre une déformation tératogène des organes (colonne vertébrale, tête ou encore bouche) (Watanabe *et al.*, 1997 ; Kim et Kang, 2014), mais aussi d'énormes problèmes au niveau des effluents aquacoles.

C'est pour cette raison qu'une surveillance accrue des dosages est indispensable. L'Organisation Mondiale de la Santé, en 2011, a fixé la valeur à 40 g L^{-1} dans l'eau potable et à 10 g L^{-1} pour la Chine, l'Union Européenne (UE) et aux Etats-Unis (USA) (Who, 2011). L'utilisation des biofilms dans le traitement des eaux usées issues de l'aquaculture intéressent de plus en plus de chercheurs (Natrah *et al.*, 2013 ; Li *et al.*, 2017). Le tableau VII démontre une certaine efficacité des biofilms dans l'élimination de produits toxiques, notamment dans le secteur agricole ou l'exploitation minière. Les études dans ce sens ne cessent de le prouver (Staicu *et al.*, 2017 ; Tan *et al.*, 2018). Cependant, le traitement des eaux usées dans l'aquaculture, notamment chargée en Se, n'est pas encore parfaitement étudié, car les recherches se font rares.

Tableau VII: Différents systèmes de cultures de biofilms pour l'épuration des eaux usées

Système de culture	Produits éliminés	Références
Biofilm lit fixe (Biofiltres à ruissellement)	Azote ammoniacal	(Eding <i>et al.</i> , 2006)
Biofilm de microalgues	Réduire le phosphate à des limites indétectables en 24 h	(Li <i>et al.</i> , 2017 ; Barnharst <i>et al.</i> , 2018)
Biofilm à lit mobile	Antibiotiques : Norfloxacin (28.4 %), Ciprofloxacine (32.9 %), Enrofloxacin (69.5 %)	(Staicu <i>et al.</i> , 2017 ; Tan <i>et al.</i> , 2018)

Han *et al.*, en 2020 ont décidé de se pencher sur le sujet et d'étudier l'approche d'un biofilm pour l'élimination des contaminants tels que le sélénium dans les effluents aquacoles (Han *et al.*, 2020). Les chercheurs utilisent un réacteur discontinu à biofilm algal-bactérien (ABBR) (figure 13), sur un échantillon prélevé en septembre 2019 d'une eau usée de Foshan en Chine où on cultive des poissons et des crevettes.

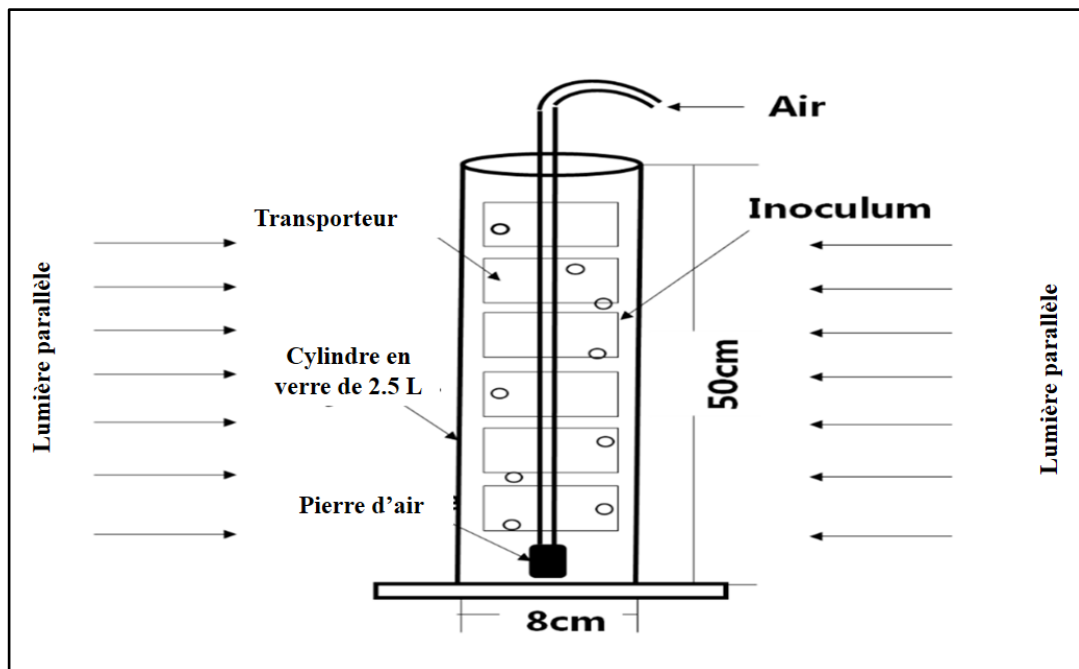


Figure 13 : Schéma du bioréacteur discontinu d'un biofilm algal-bactérien (Han *et al.*, 2020).

2. Compostage

Les différentes industries actuelles, métallurgie, galvanoplastie, industrie minière ou encore la production d'engrais sont de gros producteurs de déchets toxiques tels que des métaux qui finissent dans les eaux usées (Zhang *et al.*, 2019). Le plus gros problème que cause ces déchets est le fait qu'ils arrivent à traverser le sol jusqu'aux terres agricoles via les irrigations (Xing *et al.*, 2021) tout particulièrement les pays en voie de développement (Rezapour *et al.*, 2019). Meng *et al.* (2019) ont démontré que plus de 5.3 millions d'hectares de terres agricoles en Chine sont polluées par les métaux, causant des soucis majeurs dans la sécurité alimentaire.

2.1 Biochar et biofilm

L'idée primaire afin de combattre ce fléau est d'empêcher l'irrigation par les eaux usées. Cependant, cette voie n'est pas concluante, et les alternatives utilisées pour le traitement traditionnel de ces eaux ne permettent pas une sûreté absolue (Sud *et al.*, 2008). En parallèle, on constate un intérêt croissant pour les ressources durables (Hoslett *et al.*, 2019). On retrouve ainsi le biochar préparé par pyrolyse (décomposition chimique du composé organique par élévation de la température) de la biomasse des déchets alimentaires comme étant une voie exploitable (Wang *et al.*, 2015). Tao *et al.* (2019) ont démontré que la capacité d'adsorption du Cadmium (Cd) par le biochar préparé à base de tiges de maïs à 700 °C est 1.8 fois plus importante que celles à 300 °C, sachant que la surface du biochar est propice au développement d'un biofilm. De plus, ce dernier est un excellent absorbant pour les métaux (Xing *et al.*, 2020) ; la combinaison des deux peut porter ses fruits.

Les déchets alimentaires sont en constante augmentation et deviennent ainsi un problème majeur à traiter rapidement car si ce n'est pas fait, du gaz à effet de serre peut être libéré dans l'atmosphère (Richter, 2017). Alors que les déchets alimentaires sont riches en matière organique, ces derniers fournissent de l'énergie pour la croissance des microorganismes anaérobies (Xing *et al.*, 2021). La technologie développée autour du biochar de déchets alimentaires par pyrolyse permet de réduire l'accumulation de ces déchets et leur effets néfastes sur l'environnement (Rago *et al.*, 2018). Couplé à un biofilm, on retrouve du carbone et de l'azote produit par les déchets alimentaires qui sont des sources importantes à la croissance d'un biofilm.

Xing *et al.* en 2021, ont voulu tester cette combinaison en produisant du biochar à partir de déchets alimentaires. De ce fait, ils ont cultivé un biofilm bactérien sur un biochar pour étudier l'efficacité d'adsorption des métaux lourds notamment par le complexe biochar-biofilm, dénommé BAB (Biochar Attaché à un Biofilm). Dans leur étude les auteurs ont choisi le Cadmium et le Plomb comme métaux lourds à traiter car ce sont les plus abondants dans l'environnement (Lian *et al.*, 2020). Les déchets ont été prélevés à la cantine de l'université agricole de Huazhong puis traités et séchés. En contrepartie, une culture bactérienne a été réalisée avec la souche *Serratia marcescens* S14 qui a été isolée d'un sol contaminé au Cd (Xu *et al.*, 2020), ayant la capacité de former rapidement des biofilms qui adsorbent efficacement le Cd^{2+} (Xing *et al.*, 2020).

Les résultats obtenus montrent que l'adsorption s'est faite en deux étapes, la première est très rapide et se déroule durant les 120 premières minutes grâce à la couche autour du biochar (le biofilm), puis durant les prochaines 24 h, l'adsorption ralentit et se stabilise (Wang *et al.*, 2015). Il est évident que le BAB améliore considérablement la capacité d'adsorption en comparaison à un biochar classique (Xing *et al.*, 2021). L'étude menée par Xing *et al.*, (2021), démontre des perspectives pour utiliser les déchets alimentaires pour produire un biochar attaché à un biofilm afin d'éliminer les métaux lourds fortement dangereux pour l'environnement.

3. Biofilms en tant que biofertilisants

Dans le secteur agricole, les biofilms sont retrouvés comme d'excellents biofertilisants, avec un bon nombre d'avantages (figure 14). Les biofilms qui se forment au niveau de la rhizosphère sont au cœur des interactions entre les espèces végétales et microbiennes (Hassani *et al.*, 2018). Les biofilms rhizosphériques permettent de compenser l'insuffisance en engrais chimiques conventionnels (Pandit *et al.*, 2020) en offrant une protection accrue aux plantes contre les maladies environnementales, contre les stress abiotiques (salinité, polluants inorganiques et organiques, sécheresse, etc.) (Malusaet *et al.*, 2012). Ils augmentent la stabilité de l'eau (Kasim *et al.*, 2016), dans certains cas, ils permettent la dépollution d'un sol contaminé en métaux lourds (Gkorezis *et al.*, 2016). Il subsiste un intérêt tout particulier pour les biofilms plurispécifiques qui tendent à produire des polysaccharides ainsi que des

composés bioactifs avec un impact positif important sur la croissance des végétaux et la santé des sols (Pandit *et al.*, 2020).

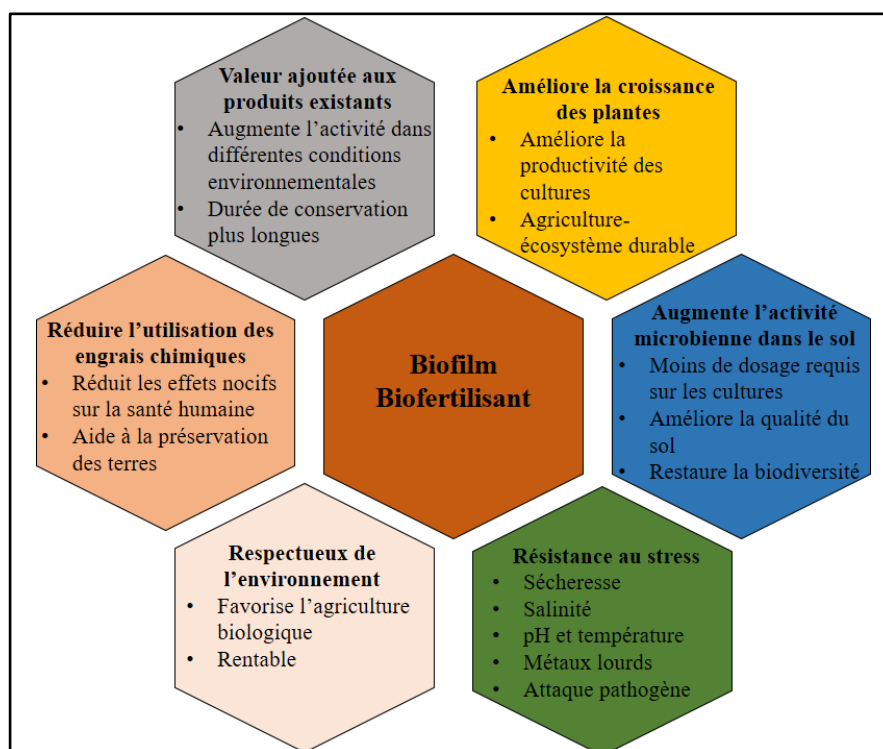


Figure 14 : Avantages et applications des biofertilisants à biofilms(Pandit *et al.*, 2020).

4. Biofilms en industries

4.1 Production de biocatalyseurs à partir de biofilms

Les biocatalyseurs sont définis comme étant l'ensemble des substances ayant une fonction physiologique. On retrouve notamment les vitamines, les hormones, les enzymes et les oligoéléments. Leurs applications industrielles sont très diverses et pour cause ; les biocatalyseurs sont des outils efficaces qui respectent l'environnement. Cependant, de nombreux soucis ont été relevés tels que l'impossibilité à réutiliser les cultures ayant déjà servies ou encore une faible stabilité (Todhanakasem, 2017).

Le biofilm est considéré aujourd'hui comme la nouvelle génération de biocatalyseurs permettant la production de produits chimiques, d'antibiotiques, de bioéthanol, d'enzymes, de biohydrogène, etc. (Woodley, 2006 ; Pollard et Woodley, 2007). L'utilisation des biofilms a été retrouvée dans la production d'acide acétique, de butanol, d'éthanol, d'acide lactique, d'acide fumarique, de butane-2,3-diol, d'acide succinique, d'acide propionique, etc... Pour cela, le biofilm était soit monospécifique ou plurispécifique (Halan *et al.*, 2012). Un avantage, non-négligeable des biofilms, est qu'il est possible d'utiliser de la matière première bon marché (la lignocellulosique, la mélasse, les déchets industriels, le lactosérum ou encore les déchets de glycérol de l'industrie du biodiesel)

(tableau VIII). Ceci permet de faire une belle économie sur le coût, puisque la matière première représente 70 % du coût du produit fini (Todhanakasem, 2017).

Tableau VIII : Réacteurs à biofilm dans la production de produits à valeur ajoutée (Todhanakasem, 2017)

Production	Type d'organisme et de substrat	Type de substrat	Type de réacteur à Biofilm	Transporteurs	Références
Bioénergie					
Ethanol	<i>Zymonas mobilis</i>	Glucose	Réacteur à lit emballé	Matériau composite agricole en polypropylène	(Kunduru et Pometto, 1996a ; 1996b)
Ethanol	<i>Zymonas mobilis</i> et <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Glucose	Réacteur à lit emballé	DEAE cellulose*	(Kunduru et Pometto, 1996a, 1996b)
Bio-hydrogène	Consortium mixtes	Traitement chimique de l'eau salée	Réacteur à couverture de boues anaérobies à écoulement ascendant (UASB)	Matériaux composite agricoles en polypropylène fixé à l'arbre de l'agitateur	(Mohan <i>et al.</i> , 2007)
Antibiotiques					
Nisine	<i>Lactobacillus lactis</i>	Saccharose et composant azoté	Fermenteur à arbre agitateur	Matériaux composites agricoles en polypropylène fixés à l'arbre de l'agitateur	(Pongtharangkul et Demirci, 2006a, 2006b)
Cephalo-sporine C	<i>Cephalosporium acremonium</i>	Saccharose	Bioréacteur à cuve agitée conventionnelle 1	Perle de Siran	(Srivastava et Kundu, 1999)
Lipopetide iturin A antibiotique	<i>Bacillus subtilis</i>	Milieu formulé pour la production d'iturine A	Bécher et réacteur à plaques	Goblet	(Rahman et Takashi, 2009)
Acides organiques					
Acide succinique	<i>Actinobacillus succinogenes</i>	Milieu formulé	Fermentation répétée par lots	Disque de matériaux agricoles composites en polypropylène	(Urbance <i>et al.</i> , 2003)
Acide lactique	<i>Lactobacillus casei</i>	Glucose	Réacteur à lit emballé	Matériaux agricoles composites en plastique	(Ho <i>et al.</i> , 1997)

Tableau VIII : Réacteurs à biofilm dans la production de produits à valeur ajoutée

(Todhanakasem, 2017) (suite).

Acide lactique	<i>Streptomyces viridosporus</i> et <i>Lactobacillus casei</i> subsp. <i>Rhamnosus</i>	Glucose	Fermentation répétée par lots	Matériaux agricoles composites en plastique	(Demirci et Pometto, 1995)
Acide lactique	<i>Lactobacillus casei</i> subsp. <i>Rhamnosus</i>	Glucose	Fermentation continue	Matériaux agricoles composites en polypropylène	(Cotton <i>et al.</i> , 2001)
Acide fumarique	<i>Rhizopus oryzae</i>	Milieu riche en Azote	Entrepreneur en biofilms rotatifs	Disque en plastique	(Jun <i>et al.</i> , 2010)
Electricité					
Pile à combustible microbienne (MFC)	<i>Clostridium cellulolyticum</i> et <i>Geobacter sulfurreducens</i>	Cellulose	Equipement MFC	Particules de cellulose	(Ren <i>et al.</i> , 2008)
Enzymes					
Cellulase	<i>Aspergillus niger</i>	Milieu formulé	Colonnes à microbulles	Tissu en polyester	(Villena et Gutiérrez-Correa, 2006)
Endo-glucanase et Xylanase	<i>Aspergillus niger</i>	Milieu de culture formulé	Fiole submergée	Tissu en polyester	(Villena et Gutiérrez-Correa, 2006)
Lignine peroxydase	<i>Phanerochaete chrysosporium</i>	Milieu à base de glucose	Réacteur à réservoir irrité	Fibre creuse avec silicone	(Venkatadri et Irvine, 1993)
Autres					
1,3-butanediol	<i>Klebsiella pneumonia</i>	Glycérol	Bioréacteur à lit fixe avec traitement par lots alimenté	Colonne de verre	(Jun <i>et al.</i> , 2010)

*DEAE cellulose : Cellulose diéthylaminoéthyle

L'utilisation de biofilms multi-spécifiques concerne de nombreux procédés de fermentations traditionnels. On retrouve notamment la symbiose qui subsiste entre les levures et les bactéries lactiques dans la production de whisky, kefir, levain ou encore de cornichons (Pollard et Woodley, 2007). *Saccharomyces cerevisiae* associé à *Lactobacillus casei* dans un biofilm est très bien connu dans l'élaboration d'aliments fermentés (Pollard et Woodley, 2007). On retrouve aussi *Lactobacillus plantarum* et *S. cerevisiae* immobilisés sur des billes de cellulose dans la production de bioéthanol (Muffler *et al.*, 2014). Les réacteurs à biofilm à lit fluidisés sont souvent sollicités, car ils offrent de meilleurs résultats lors de la production de pénicilline, ou d'autres antibiotiques (Park et Wallis, 1984).

Des biofilms mono-spécifiques ont été réalisés avec *S. cerevisiae*, *L. lactis*, *Rhizopus oryzae* et *Actinobacillus* dans la production d'éthanol. Cependant, le rendement est loin derrière un biofilm multi-spécifique (Muffler *et al.*, 2014 ; Todhanakasem *et al.*, 2015).

On remarque une augmentation fulgurante de l'utilisation des réacteurs à biofilms que ce soit à l'échelle pilote ou au niveau du laboratoire pour l'élaboration de produits à valeur ajoutée dans divers domaines : bioénergie, bioraffinerie, pharmaceutiques, chimie/biochimie, etc(Todhanakasem, 2017). Ce succès est dû au taux de production élevé, à la stabilité cellulaire et la résistance au substrat, aux produits ainsi qu'aux composés toxiques (Todhanakasem, 2017).

5. Microbiotes : biofilm inné

Le microbiote de l'Homme est connu depuis de longues décennies mais, dernièrement il se retrouve au cœur des recherches. Son importance et son rôle dans le corps humain a été prouvé à travers plusieurs d'études, notamment une connexion entre l'intestin et le cerveau (Hull *et al.*, 2021). À une époque où les germes étaient encore méconnus (Hoption *et al.*, 2003) le microbiote était bien présent. Le microbiote de l'Homme peut être défini comme étant son biofilm inné.

6.1 Microbiote intestinal et cutané

Le choix de développer particulièrement le microbiote intestinal et le microbiote cutané était une évidence ; ce sont les zones du corps humain avec la plus grande diversité microbienne (Sender *et al.*, 2016). L'estimation atteint des chiffres astronomiques avec 3000 espèces différentes et 40 000 milliards de cellules pour le microbiote intestinal (Hull *et al.*, 2021), un million de bactérie/cm² dans le cas du microbiote cutané (Gallo, 2017 ; Byrd *et al.*, 2018 ; Balato *et al.*, 2019). Une relation subsiste entre les deux microbiotes (Navarro-Lopez *et al.*, 2021), notamment un lien chronologique puisqu'une partie d'eux est transmise par la mère, à la naissance (Sandall *et al.*, 2018).

6.2 Santé et microbiote intestinal

Les bactéries qui constituent le microbiote intestinal ont un rôle crucial dans le système immunitaire de l'Homme (Cibulkova *et al.*, 2021) mais aussi sur sa santé mentale. Une étude menée par Zheng *et al.* en 2021, sur un ensemble d'étudiants diplômés (six femmes et six hommes) a démontré que le stress avait un impact considérable sur la composition d'un biofilm intestinal. L'étude permet également de déduire l'importance d'un microbiote intestinal sur la santé générale de l'Homme (Cibulkova *et al.*, 2021) et le risque accru d'un cancer en cas de déséquilibre (figure 15).

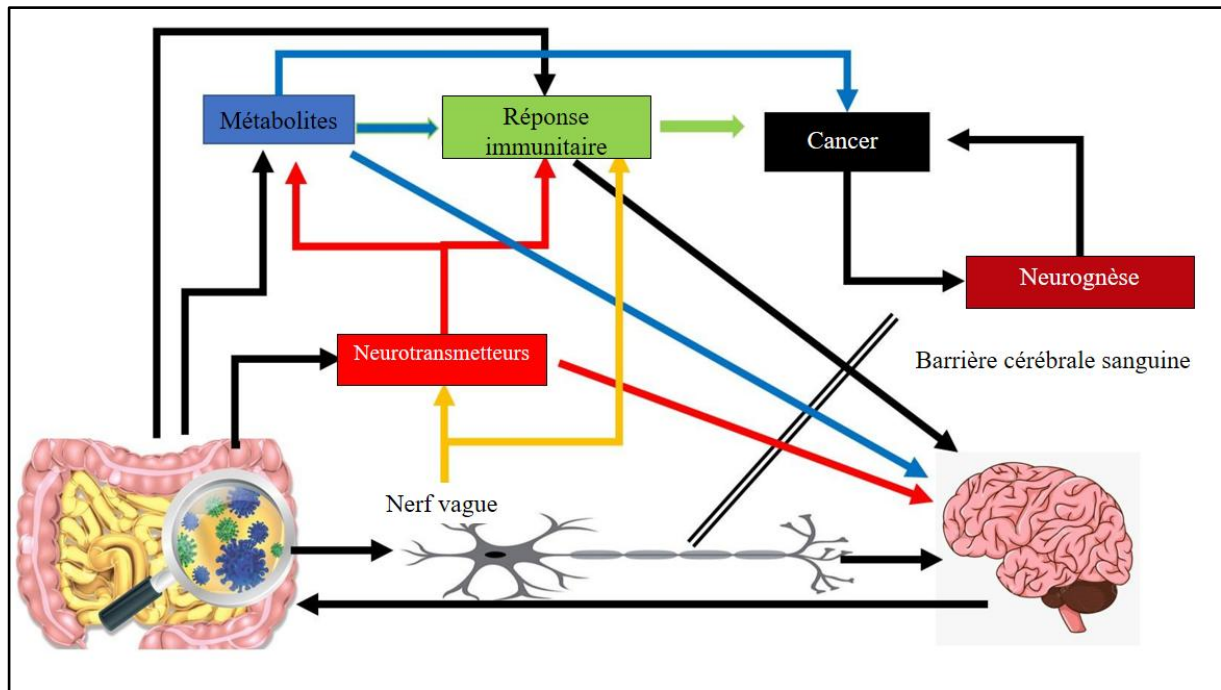


Figure 15 : Microbiote-intestin-cerveau : Interactions microbiote intestinal-cerveau et risque de cancer en cas de dérèglement (Hull *et al.*, 2021).

6.3 Santé et microbiote cutané

Le microbiote cutané dispose d'un rôle de protection de la peau, comme dans le maintien de l'acidité ayant un pH autour de 5. On trouve un mélange de sueur et de sébum au niveau cutané. Certains anaérobies facultatifs, comme *Cutibacterium acnes*, fermentent les triglycérides du sébum pour libérer des acides gras à chaînes courtes ; l'hydrolyse des acides gras entraîne l'acidification du milieu (Hachem *et al.*, 2003 ; Proksch, 2018 ; Henaff, 2021). On retrouve aussi d'autres méthodes de protection, comme la compétition pour les nutriments et l'espace, et la sécrétion de bactériocine (Goetz, 2016). Par contre si la flore cutanée plonge dans un état de dysbiose (un déséquilibre au niveau du biofilm inné) cela peut provoquer différentes maladies (Tableau IX).

Tableau IX: Microorganismes et autres facteurs associés aux maladies de la peau
(Pistone et al., 2021).

Maladies	Symptômes	Microorganismes	Cause	Références
Rosacée	Gonflement et rougeur des paupières, sensation de corps étranger, démangeaison, et piqure de l'œil, etc.	<i>Demodex folliculorum</i>	Composition du microbiome	(Forton, 1998 ; Lacey <i>etal.</i> , 2018)
		<i>Helicobacter pylori</i>	Exposition solaire	(Lazaridou <i>etal.</i> , 2017)
		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Agents diététiques	(Whitfeld <i>etal.</i> , 2011)
		<i>Chlamydomypha pneumoniae</i>	Médicaments	(Fernandez-Obergon <i>etal.</i> , 2007 ; Fernandez-Obergon <i>et al.</i> , 2019)
		<i>Bacillus oleronius</i>	Anomalies du système vasculaire cutané et lymphatique	(Jarmuda <i>etal.</i> , 2012)
Dermatite atopique	Une peau sèche, démangeaisons, des lésions, plaques rouges...	<i>Staphylococcus aureus</i>	Allergies alimentaires	(Geoghegan <i>et al.</i> , 2018)
		Virus de l'herpès simplex	Irritants au contact de la peau	(Ong <i>etal.</i> , 2016)
		<i>Staphylococcus epidermidis</i> CoNS	Changements hormonaux	(Ong <i>etal.</i> , 2016)
Acné vulgaire	Formation de comédons, de papules, de pustules, de nodules et/ou de kystes	<i>Malassezia</i>	Médicaments (par exemple corticostéroïdes, lithium), Diète, Stress	(Xu <i>etal.</i> , 2019)

CONCLUSION
&
PERSPECTIVES

Conclusion et perspectives

La forme de vie en biofilm est certainement la forme de prédilection des espèces bactériennes. La forme planctonique est quant à elle très peu retrouvée car les bactéries sont d'autant plus fragiles et exposées au danger sous cette forme de vie. Lorsqu'un biofilm est responsable de contamination, son éradication est une priorité. Cependant, les pratiques utilisées ne sont pas toujours réalisables ni concluantes, et pour cause les multirésistances aux antibiotiques rendent ces derniers inefficaces. Le développement des biofilms résistants touche de nombreux domaines, particulièrement le domaine médical et le domaine agroalimentaire. Des stratégies alternatives doivent être développées et surtout généralisées pour éradiquer les biofilms ; certaines d'entre elles ont été citées dans ce travail.

L'étude des biofilms est encore loin d'être aboutie, des recherches supplémentaires sont nécessaires afin de percer leur mystère. L'intérêt est tout particulièrement d'utiliser les biofilms, encore trop souvent perçus comme étant négatifs et nocifs, pour des applications bénéfiques. Ces applications peuvent concerner divers domaines tels que l'industrie alimentaire pour produire des substances à valeur ajoutée (Antibiotiques, éthanol, biocatalyseurs), ainsi que l'environnement pour la bioremédiation principalement, étant l'inquiétude majeure, mais aussi dans la cosmétologie où les biofilms peuvent apporter un plus dans les cosmétiques naturels, notamment. En réalité les biofilms sont omniprésents, ce n'est pas un hasard

Enfin, Il est donc primordial d'élargir le spectre d'action des biofilms dans d'autres domaines, particulièrement le milieu clinique afin de développer des substituts aux antibiotiques, avec des molécules thérapeutiques sûres. Puisque le biofilm est une cause directe de la résistance des microbes aux antibiotiques, ce qui constitue une menace grandissante. Les études peuvent également se porter sur la surveillance d'un biofilm afin d'éviter sa propagation et même son installation.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

A

- **Abranches, J., Miller, J.H., Martinez, A.R., Simpson-Haidaris, P.J., Burne, R.A., Lemos, J. A. (2011).** The collagen-binding protein Cnm is required for *Streptococcus mutans* adherence to and intracellular invasion of human coronary artery endothelial cells. *Infection and Immunity*, 79(6):2277-2284.
- **Adkins, S., Burmeister, M. (1996).** Visualization of DNA in Agarose Gels as Migrating Colored Bands: Applications for Preparative Gels and Educational Demonstration. *Analytical Biochemistry*, 240(1):17-23.
- **Aezeredo, J., Azevedo, N.F., Briandet, R., Cerca, N., Coenye, T., Costa, A.R., Desvaux, M., Di Bonaventura, G., Hébraud, M., Jaglic, Z., Kačaniová, M., Knöchel, S., Lourenço, A., Mergulhão, F., Meyer, R.L., Nychas, G., Simões, M., Tresse, O., Sternberg, C. (2017).** Critical review on biofilm methods. *Critical Reviews in Microbiology*, 43(3):313-35.
- **Alexander, J.W. (2009).** History of the medical use of silver. *Surgical infections*, 10(3):289-292.
- **Amrutha, B., Sundar, K., Shetty, P.H. (2017).** Effect of organic acids on biofilm formation and quorum signaling of pathogens from fresh fruits and vegetables. *Microbial pathogenesis*, 111:156-162.
- **Artaza-Irigaray, C., Flores-Miramontes, M.G., Olszewski, D., Vallejo-Ruiz, V., Limon-Toledo, L.P., Sanchez-Roque, C., Mayoral-Torres, R., Jave-Suarez, L.F., Aguilar-Lemorroy, A. (2019).** Cross-hybridization between HPV genotypes in the Linear Array Genotyping Test confirmed by Next-Generation Sequencing. *Diagnostic Pathology*, 14(31).
- **Asmani, K., Petton, B., Le Grand, J., Mounier, J., Robert, R., Nicolas, J-L. (2017).** Determination of Stocking density limits for *Crassostrea gigas* larvae reared in Flow-through and recirculating aquaculture systems and interaction between larval density and biofilm formation. *Aquatic Living Resources*, 30:29.
- **Auger, S., Ramarao, N., Faille, C., Fouet, A., Aymerich, S., Gohar, M. (2009).** Biofilm formation and cell surface properties among pathogenic and nonpathogenic strains of the *Bacillus cereus* group. *Applied and Environmental Microbiology*, 75(20):6616-6618.
- **B**
- **Balamurugan, S. (2010).** Growth temperature associated protein expression and membrane fatty acid composition profiles of *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium*. *Journal of Basic Microbiology*, 50(6):507-518.
- **Balato, A., Cacciapuoti, S., Di Caprio, R., Marasca, C., Masarà, A., Raimondo, A., Fabbrocini, G. (2019).** Human microbiome: composition and role in inflammatory skin diseases. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 67(1):1-18.
- **Ban, G.H., Kang, D.H. (2016).** Effect of sanitizer combined with steam heating on the inactivation of foodborne pathogens in a biofilm on stainless steel. *Food Microbiology*, 55:47-54.
- **Bang, J., Hong, A., Kim, H., Beuchat, L.R., Rhee, M.S., Kim, Y., Ryu, J.H. (2014).** Inactivation of *Escherichia coli* O157: H7 in biofilm on food-contact surfaces by sequential treatments of aqueous chlorine dioxide and drying. *International Journal of Food Microbiology*, 191:129-134.
- **Barakat, R., Goubet, I., Manon, S., Berges, T., Rosenfeld, E. (2014).** Unsuspected Pyocyanin Effect in Yeast under Anaerobiosis. *MicrobiologyOpen*, 3(1):1-14.
- **Barkay, T., Schaefer, J. (2001).** Metal and radionuclide bioremediation: issues, considerations and potentials. *Current Opinion in Microbiology*, 4(3):318-332.
- **Barnharst, T., Rajendran, A., Hu, B. (2018).** Bioremediation of synthetic intensive aquaculture wastewater by a novel feed-grade composite biofilm. *International Biodeterioration & Biodegradation*. 126:131-142.
- **Bayoumi, M.A., Kamal, R.M., Abd El Aal, S.F., Awad, E.I. (2012).** Assessment of a regulatory sanitization process in Egyptian dairy plants in regard to the adherence of some food-borne pathogens and their biofilms. *International Journal of Food Microbiology*, 158(3):225-231.
- **Beer, D., Stoodley, P., Roe, F., Lewandowski, Z. (1994).** Effects of biofilm structures on oxygen distribution and mass transport. *Biotechnology and Bioengineering*, 43:1131-1138.
- **Belas, R. (2014).** Biofilms, flagella, and mechanosensing of surfaces by bacteria. *Trends in Microbiology*, 22(9):517-527.

- **Berne, C., Ellison, C.K., Ducret, A., Brun, Y.V. (2018).** Bacterial adhesion at the single-cell level. *Nature Reviews Microbiology*, 16(10):616-627.
- **Beyth, N., Hourri-Haddad, Y., Domb, A., Khan, W., Hazan, R. (2015).** Alternative antimicrobial approach: nano-antimicrobial materials. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, eCAM, 246012.
- **Bezek, K., Nipič, D., Torkar, K. G., Oder, M., Dražić, G., Abram, A., Zibert, J., Raspor, P., Bohinc, K. (2019).** Biofouling of stainless steel surfaces by four common pathogens: the effects of glucose concentration, temperature and surface roughness. *Biofouling*, 35(3):273-283.
- **Bjarnsholt, T., Jensen, P.O., Fiandaca, M.J., Pedersen, J., Hansen, C.R., Andersen, C.B., Pressler, T., Givskov, M., Høiby, N. (2009).** *Pseudomonas aeruginosa* biofilms in the respiratory tract of cystic fibrosis patients. *Pediatric Pulmonology*, 44(6):547–558.
- **Blankenship, J.R., Mitchell, A.P. (2006).** How to build a biofilm: a fungal perspective. *Current Opinion in Microbiology*, 9(6):588-594.
- **Boels, B. (2011)** Élimination enzymatique des biofilms : A report, *Virulence*, 2(5):490-489.
- **Borlee, B.R., Goldman, A.D., Murakami, K., Samudrala, R., Wozniak, D.J., Parsek, M.R. (2010).** *Pseudomonas aeruginosa* uses a cyclic-di-GMP-regulated adhesin to reinforce the biofilm extracellular matrix. *Molecular Microbiology*, 75(4):827-842.
- **Bottone, E.J. (2010).** *Bacillus cereus*, a volatile human pathogen. *Clinical Microbiology Reviews*, 23(2):382-398.
- **Brackman, G., Coenye, T. (2015).** Quorum sensing inhibitors as anti-biofilm agents. *Current Pharmaceutical Design*, 21(1):5-11.
- **Brauge, T. (2015).** Étude des exopolysaccharides de la matrice extracellulaire des biofilms de *Listeria monocytogenes*. Thèse de Doctorat en Microbiologie, université de Lille 1, France, pp 385.
- **Briaud, P. (2019).** Impact de *Pseudomonas aeruginosa* sur *Staphylococcus aureus* dans un contexte de coexistence bactérienne chez les patients atteints de mucoviscidose. Thèse de doctorat, Université de Lyon, France, pp 238.
- **Byrd, A.L., Belkaid, Y., Segre, J.A. (2018).** The human skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology*, 16(3):143-155.
- **Byrd, M.S., Sadovskaya, I., Vinogradov, E., Lu, H., Sprinkle, A.B., Richardson, S.H., Ma, L., Ralston, B., Parsek, M.R., Anderson, E.M., Lam, J.S., Wozniak, D.J. (2009).** Genetic and Biochemical Analyses of the *Pseudomonas aeruginosa* Psl Exopolysaccharide Reveal Overlapping Roles for Polysaccharide Synthesis Enzymes in Psl and LPS Production. *Molecular Microbiology*, 73(4):622-638.
- **C**
- **Carrascosa, C., Raheem, D., Ramos, F., Saraiva, A., Raposo, A. (2021).** Microbial Biofilms in the Food Industry—A Comprehensive Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(4):2014.
- **Caverly, L.J., LiPuma, J.J. (2018).** Cystic fibrosis respiratory microbiota: unraveling complexity to inform clinical practice. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 12(10):857-865.
- **Chaignon, P., Sadovskaya, I., Ragunah, C., Ramasubbu, N., Kaplan, J.B., Jabbouri, S. (2007).** Susceptibility of staphylococcal biofilms to enzymatic treatments depends on their chemical composition. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 75(1):125-132.
- **Chamberland, J. (2018).** Étude des biofilms dans les systèmes de filtration en industrie laitière: mécanismes de formation, caractérisation et stratégies de contrôle. Thèse de Doctorat, Université de Laval, Canada, pp134.
- **Chan, T.F., Esedoglu, S., Nikolova, M. (2002).** Algorithms for finding global minimizers of image segmentation and denoising models. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 66(5):1632-1648.
- **Chang, W.C., Hsu, G.S. Chiang, S.M., Su, M.C. (2006).** Heavy metal removal from aqueous solution by wasted biomass from a combined AS-biofilm process. *Bioresource Technology*, 97(13):1503–1508.
- **Chen, L-H., Köseoglu, V.K., Güvener, Z.T., Myers-Morales, T., Reed, J.M., D'Orazio, S.E.F., Miller, K.W., Gomelsky, M. (2014).** Cyclic di-GMP-dependent signaling pathways in the pathogenic firmicute *Listeria monocytogenes*. *PLoS Pathogens*, 10, e1004301.

- **Chiang, W-C., Nilsson, M., Jensen, P.Ø., Høiby, N., Nielsen, T.E., Givskov, M., Tolker-Nielsen, T. (2013).** Extracellular DNA Shields against Aminoglycosides in *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 57(5):2352-2361.
- **Chorianopoulos, N.G., Tsoukleris, D.S., Panagou, E.Z., Falaras, P., Nychas, G.J. (2011).** Use of titanium dioxide (TiO₂) photocatalysts as alternative means for *Listeria monocytogenes* biofilm disinfection in food processing. *Food Microbiology*, 28(1):164-170.
- **Chung, P.Y. (2016).** The emerging problems of *Klebsiella pneumoniae* infections: carbapenem resistance and biofilm formation. *FEMS Microbiology Letters*, 363(20).
- **Cibulková, I., Řehořová, V., Hajer, J., Duška, F. (2021).** Fecal Microbial Transplantation in Critically Ill Patients—Structured Review and Perspectives. *Biomolecules*, 11(10):1459.
- **Cloete, T.E., Jacobs, L., Brözel, V.S. (1998).** The chemical control of biofouling in industrial water systems. *Biodegradation*, 9(1):23-37.
- **Clutterbuck, A.L., Woods, E.J., Knottenbelt, D.C., Clegg, P.D., Cochrane, C.A., Percival, S.L. (2007).** Biofilms and their relevance to veterinary medicine. *Veterinary Microbiology*, 121(1):1- 17.
- **Cobb, L.H., Park, J., Swanson, E.A., Beard M.C., McCabe, E.M., Rourke, A.S., Seo, K.S., Olivier, A.K., Priddy, L.B. (2019).** CRISPR-Cas9 modified bacteriophage for treatment of *Staphylococcus aureus* induced osteomyelitis and soft tissue infection. *PLoS One*, 14, e0220421.
- **Colvin, K.M., Alnabelsey, N., Baker, P., Whitney, J.C., Howell P.L., Parsek M.R. (2013).** PelA Deacetylase Activity Is Required for Pel Polysaccharide Synthesis in *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Bacteriology*, 195(10):2329-2339.
- **Conrad, J.C., Gibiansky, M.L., Jin, F., Gordon, V.D., Motto, D.A., Mathewson, M. A., Stopka W.G., Zelasko, D.C., Shrout, J.D., Wong, G. C. (2011).** Flagella and pili-mediated near-surface single-cell motility mechanisms in *P. aeruginosa*. *Biophysical Journal*, 100(7):1608-1616.
- **Costerton, J.W., Lewandowski, Z., Caldwell, D.E., Korber, D.R., Lappin-Scott. H.M. (1995).** Microbial biofilms. *Annual Review of Microbiology*, 49:711-745.
- **Costerton, J.W., Stewart, P.S., Greenberg, E.P. (1999).** Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*, 284(5418):1318-1322.
- **Coughlan, L.M., Cotter, P.D., Hill, C., Alvarez-Ordóñez, A. (2016).** New weapons to fight old enemies: novel strategies for the (bio) control of bacterial biofilms in the food industry. *Frontiers in Microbiology*, 7,1641.
- **D**
- **Damron, F., Qiu, D., Yu, H. (2009).** The *Pseudomonas aeruginosa* sensor kinase KinB negatively controls alginate production through AlgW-Dependent MucA proteolysis. *Journal of Bacteriology*, 191(7):2285-2295.
- **Das, T., Sehar, S., Manefield, M. (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.
- **David, C., Balty, I. (2014).** La désinfection des surfaces en laboratoire de biologie. In *INRS, Institut national de recherche et de sécurité*. Edition 6188, David C. & Balty I., France.
- **De Carvalho, M.G.P., Da Fonseca, V.M.M. (2007).** The Trilobite “Dalmanites” *Maecuria* (Middle Devonian, Amazon Basin, Brazil) and the New Genus *Amazonaspis* (Synphoriidae). *American Museum Novitates*, 2007(3591):1-14.
- **De Oliveira, D.C.V., Fernandes Junior, A., Kaneno, R., Silva, M.G., Araujo Junior, J.P., Silva, N.C.C., Rall, V.L.M. (2014).** Ability of *Salmonella* spp. to produce biofilm is dependent on temperature and surface material. *Foodborne Pathogens and Disease*, 11(6):478-483.
- **Delago, A., Mandabi, A., Meijler, M.M. (2016).** Natural quorum sensing inhibitors – small molecules, big messages. *Israel Journal of Chemistry*, 56(5):310-320.
- **DeLong, E.F., Wickham, G.S., Pace, N.R. (1989).** Phylogenetic stains: ribosomal RNA-based probes for the identification of single cells. *Science* (New York, N.Y.), 243(4896):1360-1363.
- **Demirci, A., Pometto, A.L. (1995).** Repeated-batch fermentation in biofilm reactors with plastic-composite supports for lactic acid production. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 43(4):585-589.

- **Di Domenico, E.G., Rimoldi, S.G., Cavallo, I., D’Agosto, G. Trento, E., Cagnoni, G., Ensoli, F. (2019).** Microbial biofilm correlates with an increased antibiotic tolerance and poor therapeutic outcome in infective endocarditis. *BMC Microbiology*, 19(1):1-10.
- **Diaby, K.(2018).** Les biofilms en industrie agroalimentaire : optimisation de leur élimination. Mémoire de fin d’étude, Université de Lille, France.
- **Diaz, R.R., Picciafuoco, S., Paraje, M.G., Villegas, N.A., Miranda, J.A., Albesa, I., Cremonezzi, D., Commisso, R., Paglini-Oliva, P. (2011).**Relevance of biofilms in pediatric tonsillar disease. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 30(12):1503-1509.
- **Diels, L., Spaans, P.H., Van Roy, S., Hooyberghs, L. Ryngaert, A., Wouters, H., Walter, E., Winters, J., Macaskie, L., Finlay, J., Pernfuss, B., Woebking, H., Pümpel, T., Tsezos, M. (2003).** Heavy metals removal by sand filters inoculated with metal sorbing and precipitating bacteria. *Hydrometallurgy*, 71:235-241.
- **Diels, L.,Van Roy, S., Somers, K., Willems I., Doyen, W., Mergeay,M., Springael, D., Leysen, R. (1995).** The use of bacteria immobilized in tubular membrane reactors for heavy metal recovery and degradation of chlorinated aromatics. *Journal of Membrane Science*, 100(3):249-258.
- **Dominguez-Bello, M.G., Costello, E.K., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Fierer, N., Knight R. (2010).** Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(26):11971-11975.
- **Donlan, R.M. (2002).** Biofilms: microbial life on surfaces. *Emerging Infectious Diseases*, 8(9):881–890.
- **Donlan, R.M. (2008).** Biofilms on central venous catheters: is eradication possible ?*Current topics in Microbiology and Immunology*, 322:133-161.
- **Donlan, R.M., Costerton, J.W. (2002).** Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clinical Microbiology Reviews*, 15(2):167-193.
- **Doub, J.B. (2020).** Bacteriophage Therapy for Clinical Biofilm Infections: Parameters That Influence Treatment Protocols and Current Treatment Approaches. *Antibiotics*, 9(11):799.
- **Downer, A., Morris, N., Feast, W. J., Stickler, D. (2003).** Polymer surface properties and their effect on the adhesion of *Proteus mirabilis*. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine*, 217(4):279-289.
- **Drescher, K., Dunkel, J., Nadell, C.D., Van Teeffelen, S., Grnja, I., Wingreen, N.S., Stone, H.A., Bassler, B.L. (2016).** Architectural transitions in *Vibrio cholerae* biofilms at single-cell resolution. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(14).
- **Duguid, J.P., Anderson, E.S., Campbell, I. (1966).** Fimbriae and adhesive properties in *Salmonellae*. *The Journal of Pathology and Bacteriology*, 92(1):107-137.
- **E**
- **Eding, E.H., Kamstra, A., Verreth, J.A.J., Huisman, E. A., Klapwijk, A. (2006).** Design and operation of nitrifying trickling filters in recirculating aquaculture: a review. *Aquacultural Engineering*, 34(3):234-260.
- **Ehling-Schulz, M., Frenzel, E., Gohar, M. (2015).** Food–bacteria interplay: pathometabolism of emetic *Bacillus cereus*. *Frontiers in Microbiology*, 6,704.
- **F**
- **Fagerlund, A., Dubois, T., Økstad, O. A., Verplaetse, E., Gilois, N., Bennaceur, I., Perchat, S., Gominet, M., Aymerich, S., Kolstø, A-B., Lereclus D., Gohar, M. (2014).** SinR controls enterotoxin expression in *Bacillus thuringiensis* biofilms. *PloS one*, 9(1), e87532.
- **FAO. (2018).** La Situation mondiale des pêches et de l’aquaculture (SOFIA), atteindre les objectifs de développement durable. FAO, Rome, Italy.
- **Fauvart, M., De Groote, V.N., Michiels, J. (2011).**Role of persister cells in chronic infections: clinical relevance and perspectives on anti-persister therapies. *Journal of Medical Microbiology*, 60(6):699-709.
- **Fazli, M., Almblad, H., Rybtke, M.L., Givskos, M., Eberl, L., Tolker-Nielsen, T. (2014).** Regulation of biofilm formation in *Pseudomonas* and *Burkholderia* species. *Environmental Microbiology*, 16(7):1961-1981.
- **Feneley, R.C., Hopley, I. B., Wells, P.N. (2015).** Urinary catheters: history, current status, adverse events and research agenda. *Journal of Medical Engineering & Technology*, 39(8):459-470.

- **Fernández, L., Gutiérrez, D., Gracia, P., Rodriguez, A. (2019).** The perfect Bacteriophage for Therapeutic applications-A Quick Guide. *Antibiotics*, 8(3):126.
- **Fernandez-Obregon, A. (2019).** Commentary on “The Role of Chlamydia Pneumoniae in the Etiology of Acne Rosacea: Response to the Use of Oral Azithromycin”. *Journal of Infectiology*, 2(2):11-14.
- **Fernandez-Obregon, A., Patton, D.L. (2007).** The Role of *Chlamydia Pneumoniae* in the Etiology of Acne Rosacea: Response to the Use of Oral Azithromycin. *Cutis*, 79:163-167.
- **Fister, S., Robben, C., Witte, A.K., Schoder, D., Wagner, M., Rossmanith, P. (2016).** Influence of environmental factors on phage–bacteria interaction and on the efficacy and infectivity of phage P100. *Frontiers in Microbiology*, 7, 1152.
- **Flemming, H.C., Wingender, J. (2010).** The biofilm matrix. *Nature Reviews Microbiology*, 8(9):623-633.
- **Flemming, H.C., Wingender, J., Szewzyk, U., Steinberg, P., Rice, S.A., Kjelleberg S. (2016).** Biofilms: an emergent form of bacterial life. *Nature Reviews Microbiology*, 14(9):563-575.
- **Forton, F. (1998).** Demodex-associated folliculitis. *The American Journal of Dermatopathology*, 20(5):536-537.
- **Freiberg, J.A., Mciver, K.S., Shirliff, M.E. (2014).** *In vivo* expression of *Streptococcus pyogenes* immunogenic proteins during tibial foreign body infection. *Infection and Immunity*, 82(9):3891-3899.
- **Fricke, K., Koban, I., Tresp, H., Jablonowski, L., Schröder, K., Kramer, A., Weltmann, K.D., von Woedtke, T., Kocher, T. (2012).** Atmospheric Pressure Plasma: A High-Performance Tool for the Efficient Removal of Biofilms. *PLoS One*, 7(8), e42539.
- **Friedman, L., Kolter R. (2004).** Genes involved in matrix formation in *Pseudomonas aeruginosa* PA14 biofilms. *Molecular Microbiology*, 51(3):675-690.
- **Frølund, B., Palmgren, R., Keiding, K., Nielsen, P.H. (1996).** Extraction of extracellular polymers from activated sludge using a cation exchange resin. *Water Research*, 30(8):1749-1758.
- **Fusco, A., Coretti, L., Savio, V., Buommino, E., Lembo, F., Donnarumma, G. (2017).** Biofilm formation and immunomodulatory activity of *Proteus mirabilis* clinically isolated strains. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(2):414.
- **G**
- **Galié, S., García-Gutiérrez, C., Miguélez, E.M., Claudio, J.V., Lombo, F. (2018).** Biofilms in the food industry: Health aspects and control methods. *Frontiers in Microbiology, Infections Agents and Disease*, 9:898.
- **Gallo, R.L. (2017).** Human skin is the largest epithelial surface for interaction with microbes. *Journal of Investigative Dermatology*, 137(6):1213-1214.
- **Gauthier, M.J., Munro, P.M., Breittmayer, V.A. (1989).** Influence of prior growth conditions on low nutrient response of *Escherichia coli* in seawater. *Canadian Journal of Microbiology*, 35(3):379- 383.
- **Gavin, R., Merino, S., Altarriba, M., Canals, R., Shaw, J.G., Tomás, J.M. (2003).** Lateral flagella are required for increased cell adherence, invasion and biofilm formation by *Aeromonas spp.* *FEMS Microbiology Letters*, 224(1):77-83.
- **Gavin, R., Rabaan, A.A., Merino, S., Tomás, J.M., Gryllos, I., Shaw, J.G. (2002).** Lateral flagella of *Aeromonas* species are essential for epithelial cell adherence and biofilm formation. *Molecular Microbiology*, 43(2):383-397.
- **Geoghegan, J.A., Irvine, A.D., Foster, T. J. (2018).** *Staphylococcus aureus* and Atopic dermatitis: A complex and evolving relationship. *Trends in Microbiology*, 26(6):484-497.
- **Ghafoor, A., Hay, I.D., Rehm, B.H.A. (2011).** Role of Exopolysaccharides in *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm Formation and Architecture. *Applied Environmental Microbiology*, 77(15):5238-5246.
- **Giaouris, E., Heir, E., Desvaux, M., Hébraud, M., Møretrø, T., Langsrud, S., Doulgeraki, A., Nychas, G-J., Kačániová, M., Czaczyk, K., Ömlez, H. & Simões, M. (2015).** Intra- and inter-species interactions within biofilms of important foodborne bacterial pathogens. *Frontiers in Microbiology*, 6, 841.
- **Giovannoni, S.J., DeLong, E.F., Olsen, G.J., Pace, N.R. (1988).** Phylogenetic group-specific oligodeoxynucleotide probes for identification of single microbial cells. *Journal of Bacteriology* 170(2):720-726.

- **Gkorezis, P., Daglio, M., Franzetti, A., Van, Hamme, J.D., Sillen, W., Vangronsveld, J. (2016).** The interaction between plants and bacteria in the remediation of petroleum hydrocarbons: an environmental perspective. *Frontiers in Microbiology*, 7:1836.
- **Gobi, N., Vaseeharan, B., Rekha, R., Vijayakumar, S., Faggio, C. (2018).** Bioaccumulation, cytotoxicity and oxidative stress of the acute exposure selenium in *Oreochromis mossambicus*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 162:147-159.
- **Goetz, A. (2016).** Le microbiote cutané. Monographie DESS. Université du Québec, Chicoutimi, Canada, pp 30.
- **Guennoc, C.M., Rose, C., Guinnet, F., Miquel, I., Labbé, J., Deveau, A. (2017).** A new method for qualitative multi-scale analysis of bacterial biofilms on filamentous fungal colonies using confocal and electron microscopy. *Immunology and Infection*, 119, e54771.
- **Gupta, P., Sarkar, S., Das, B., Bhattacharjee, S., Tribedi P. (2016).** Biofilm, pathogenesis and prevention-a journey to break the wall: a review. *Archives of Microbiology*, 198(1):1-15.
- **Guzman-Soto, I., McTiernan, C., Gonzalez-Gomez, M., Ross, A. Gupta, K., Suuronen, E.J., Mah, T-F., Griffith, M., Alarcon, E.I. (2021).** Mimicking biofilm formation and development : Recent progress *in vitro* and *in vivo* biofilm models. *iScience* 24(5), 102443.

- **H**
- **Ha, D-G., O'Toole, G.A. (2015).** c-di-GMP and its effects on biofilm formation and dispersion: a *Pseudomonas aeruginosa* review. *Microbiology Spectrum*, 3.
- **Habib, G., Hoen, B., Tornos, P., Thuny, F., Prendergast, B., Vilacosta, I., Moreillon, P., Antunes, M.J., Thilen, U., Lekakis, J., Lengyel, M., Müller, L., Naber, C.K., Nihoyannopoulos, P., Moritz, A., Zamorano, J.L., ESC Committee for Practice Guidelines. (2009).** Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009) The Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *European heart journal*, 30(19):2369-2413.
- **Hachem, J.P., Crumrine, D., Fluhr, J., Brown, B.E., Feingold, K.R., Elias, P.M. (2003).** pH directly regulates epidermal permeability barrier homeostasis, and *stratum corneum* integrity/cohesion. *Journal of Investigative Dermatology*, 121(2):345-353.
- **Halan, B., Buehler, K., Schmid, A. (2012).** Biofilms as living catalysts in continuous chemical syntheses. *Trends in Biotechnology*, 30(9):453-465.
- **Hall-Stoodley, L., Costerton, J. W., Stoodley, P. (2004).** Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. *Nature reviews microbiology*, 2(2):95-108.
- **Han, W., Mao, Y., Wei, Y., Shang, P., Zhou, X. (2020).** Bioremediation of aquaculture wastewater with algal-bacterial biofilm combined with the production of selenium rich biofertilizer. *Water*, 12(7), 2071.
- **Hanlon, G.W. (2007).** Bacteriophages: An appraisal of their role in the treatment of bacterial infections. *International Journal Antimicrobial Agents*, 30:118-128.
- **Haque, M., Sartelli, M., McKimm, J., Abu Bakar, M. (2018).** Health care-associated infections-an overview. *Infection and Drug Resistance*, 11:2321-2333.
- **Harmsen, H.J., Kengen, H.M.P., Akkermans, A.D.L., Stams, A.J.M., De Vos, W.M. (1996b).** Detection and localization of syntrophic propionate-oxidizing bacteria in granular sludge by *in situ* hybridization using 16S rRNA-based oligonucleotide probes. *Applied and Environmental Microbiology*, 62(5):1656-1663.
- **Hassani, M. A., Durán, P., Hacquard, S. (2018).** Microbial interactions within the plant holobiont. *Microbiome*, 6(1):1-17.
- **Hayrapetyan, H., Muller, L., Tempelaars, M., Abee, T., Groot, M.N. (2015).** Comparative analysis of biofilm formation by *Bacillus cereus* reference strains and undomesticated food isolates and the effect of free iron. *International Journal of Food Microbiology*, 200:72-79.
- **Henaff, C. (2021).** Microbiote cutané et prise en charge en dermo-cosmétique de la dermatite atopique. Thèse de Doctorat : Sciences Pharmaceutiques, Université Toulouse III Paul Sabatier, Toulouse, France, pp112.

- **Ho, K.G., Pometto, A.I., Hinz, P.N., Demirci, A. (1997).** Nutrient leaching and end product accumulation in plastic composite supports for L-(+)-lactic acid biofilm fermentation. *Applied and Environmental Microbiology*, 63(7):2524-2532.
- **Hoffman, M.D., Zucker, L.I., Brown, P.J., Kysela, D.T., Brun, Y.V., Jacobson, S.C. (2015).** Timescales and frequencies of reversible and irreversible adhesion events of single bacterial cells. *Analytical Chemistry*, 87(24):12032-12039.
- **Høiby, N., Bjarnsholt, T., Givskov, M., Molin S., Ciofu, O. (2015).** Antibiotic resistance of bacterial biofilms. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 35(4):322-332.
- **Hoption Cann, S.A., Van Netten, J.P., Van Netten, C. (2003).** Dr William Coley and tumour regression: a place in history or in the future. *Postgraduate Medical Journal*, 79(938):672-680.
- **Hoslett, J., Ghazal, H., Ahmad, D., Jouhara, H. (2019).** Removal of copper ions from aqueous solution using low temperature biochar derived from the pyrolysis of municipal solid waste. *The Science of the total Environment*, 673:777-789.
- **Hu, Y., Feng, S., Gao, F., Li-Chan, E.C.Y., Grant, E., Lu, X. (2015).** Detection of melamine in milk using molecularly imprinted polymers-surface enhanced Raman spectroscopy. *Food Chemistry*, 176:123-129.
- **Huang, H., Ren, H., Ding, L., Geng, J., Xu, K., Zhang, Y. (2014).** Aging biofilm from a full-scale moving bed biofilm reactor: characterization and enzymatic treatment study. *Bioresource Technology*, 154:122-130.
- **Hug, I., Deshpande, S., Sprecher, K.S., Pfohl, T., Jenal, U. (2017).** Second messenger-mediated tactile response by a bacterial rotary motor. *Science*, 358(6362):531-534.
- **Hull, R., Lolas, G., Makrogkikas, S., Jensen, L.D., Syrigos, K.N., Evangelou, G., Padayachy, L., Egbor, C., Mehrotra, R., Makhafola, T.J., Oyomno, M., Dlamini Z. (2021).** Microbiomics in Collusion with the Nervous System in Carcinogenesis: Diagnosis, Pathogenesis and Treatment. *Microorganisms*, 9(10):22.
- **Huse, H.K., Kwon, T., Zlosnik, J.E., Speert, D.P., Marcotte, E.M., Whiteley, M. (2013).** *Pseudomonas aeruginosa* enhances production of a non-alginate exopolysaccharide during long-term colonization of the cystic fibrosis lung. *PLoS One*, 8(12), e82621.
- **I**
- **Ishwarya, R., Vaseeharan, B., Kalyani, S., Banumathi, B., Govindarajan, M., Alharbi, N.S., Kadaikunnan, S., N Al-Anbr, M., Khaled, J.M., Benelli G. (2018).** Facile green synthesis of zinc oxide nanoparticles using *Ulva lactuca* seaweed extract and evaluation of their photocatalytic, antibiofilm and insecticidal activity. *Journal of Photochemistry and Photobiology, B, Biology*, 178:249-258.
- **J**
- **Jackson, D.W., Suzuki, K., Oakford, L., Simecka, J.W., Hart, M.E., Romeo, T. (2002).** Biofilm formation and dispersal under the influence of the global regulator CsrA of *Escherichia coli*. *Journal of Bacteriology*, 184(1):290-301.
- **Jacobsen, S.M., Stickler, D.J., Mobley, H.L.T., Shirliff, M.E. (2008).** Complicated catheter-associated urinary tract infections due to *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*. *Clinical Microbiology Reviews*, 21(1):26-59.
- **Jakubovics, N.S., Goodman, S.D., Mashburn- Warren, L., Stafford, G.P., Cieplik F. (2021).** The dental plaque biofilm matrix. *Periodontology 2000*, 86(1):32-56.
- **Jarmuda, S., O'Reilly, N., Żaba, R., Jakubowicz, O., Szkaradkiewicz, A., Kavanagh, K. (2012).** Potential role of Demodex mites and bacteria in the induction of rosacea. *Journal of Medical Microbiology*, 61(11):1504-1510.
- **Jefferson, K.K., Pier, D.B., Goldmann, D.A., Pier, G.B. (2014).** The Teicoplanin-Associated Locus Regulator (TcaR) and the Intercellular Adhesin Locus Regulator (IcaR) Are Transcriptional Inhibitors of the ica Locus in *Staphylococcus aureus*. *Journal of Bacteriology*, 186(8):2449-2456.
- **Jennings, L.K., Storek, K.M., Ledvina, H.E., Coulon, C., Marmont, L.S., Sadovskaya, I., Secor P.R., Tseng, B.S., Scian, M., Filloux, A., Wozniak D.J., Howell, P.L., Parsek, M.R. (2015).** Pel is a cationic exopolysaccharide that cross-links extracellular DNA in the *Pseudomonas aeruginosa* biofilm matrix. *Proceedings of the National Academy Sciences of U.S.A.*, 112(36):11353-11358.

- **Jones, B.V., Young R., Mahenthiralingam, E., Stickler, D.J. (2004).** Ultrastructure of *Proteus mirabilis* swarmer cell rafts and role of swarming in catheter-associated urinary tract infection. *Infection and Immunity*, 72(7):3941-3950.
- **Jun, S.A., Moon, C., Kang, C.H., Kong, S.W., Sang, B.I., Um, Y. (2010).** Microbial fed-batch production of 1, 3-propanediol using raw glycerol with suspended and immobilized *Klebsiella pneumoniae*. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 161(1):491-501.
- **K**
- **Kacou, A.A. (2019).** Synthèse et évaluation biologique des activités anti-biofilm d'analogues d'hémibastadine à noyau 1,2,3-triazole. Thèse de Doctorat en Chimie thérapeutique, Université de Toulon en partenariat avec Université Félix Houphouët-Boigny, France.
- **Kalia, V.C. (2013).** Quorum sensing inhibitors: An overview. *Biotechnology Advances*, 31(2):224-245.
- **Kasim, W.A., Gaafar, R. M., Abou-Ali, R.M., Omar, M.N., Hewait H.M. (2016).** Effect of biofilm forming plant growth promoting rhizobacteria on salinity tolerance in barley. *Annals of Agricultural Sciences*, 61(2):217-227.
- **Kim, S-K., Lee, J-H. (2016).** Biofilm dispersion in *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Microbiology*, 54(2):71- 85.
- **Kim, J.H., Kang, J.C. (2014).** The selenium accumulation and its effect on growth, and haematological parameters in red sea bream, *Pagrus major*, exposed to waterborne selenium. *Ecotoxicology and environmental Safety*, 104:96-102.
- **Kimkes, T.E., Heinemann, M. (2020).** How bacteria recognise and respond to surface contact. *FEMS microbiology reviews*, 44(1):106-122.
- **Klausen, M., Gjermansen, M., Kreft J-U., Tolker- Nielsen, T. (2006).** Dynamics of development and dispersal in sessile microbial communities: examples from *Pseudomonas aeruginosa* and *Pseudomonas putida* model biofilms. *FEMS Microbiology Letters*, 261(1):1- 11.
- **Köseoğlu, V.K., Heiss, C., Azadi, P., Topchiy, E., Güvener, Z.T., Lehmann, T.E., Miller, K.W., Gomelsky, M. (2015).** *Listeria monocytogenes* exopolysaccharides: origine, structure, biosynthetic machinery and c-di-GMP-dependent regulation. *Molecular Microbiology*, 96(4):728-743.
- **Kouider, N., Hamadi, F., Mallouki, B., Bengoram, J., Mabrouki, M., Zekraoui, M., Ellouali, M., Latrache, H. (2010).** Effect of stainless steel surface roughness on *Staphylococcus aureus* adhesion. *International Journal of Pure Applied Science*, 4(17).
- **Kunduru, M.R., Pometto A.L. (1996a).** Continuous ethanol production by *Zymomonas mobilis* and *Saccharomyces cerevisiae* in biofilm reactors. *Journal of Industrial Microbiology*, 16(4):249-256.
- **Kunduru, M.R., Pometto, A.L. (1996b).** Evaluation of plastic composite-supports for enhanced ethanol production in biofilm reactors. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 16(4):241-248.
- **L**
- **Labrenz, M., Druschel, G.K., Thomsen-Ebert, T., Gilbert, B., Welch, S.A., Kemner, K.M., Logan, G.A., Summons, R.E., De Stasio, G., Bond, P.L., Lai, B., Kelly, S.D., Banfield, J.F. (2000).** Formation of sphalerite (ZnS) deposits in natural biofilms of sulfate-reducing bacteria. *Science (New York, N.Y.)*, 290(5497):1744-1747.
- **Lacey, N., Russell- Hallinan, A., Zouboulis, C.C., Powell, F. (2018).** Demodex mites modulate sebocyte immune reaction: possible role in the pathogenesis of rosacea. *The British Journal of Dermatology*, 179(2):420-430.
- **Lacumin, L., Manzano, M., Comi, G. (2016).** Phage inactivation of *Listeria monocytogenes* on san daniele dry-cured ham and elimination of biofilms from equipment and working environments. *Microorganisms*, 4(1):4.
- **Lade, H., Paul, D., Kweon, J.H. (2014).** Quorum quenching mediated approaches for control of membrane biofouling. *International Journal of Biological Sciences*, 10:550-565.
- **Landry, D.L., Braden, G.L., Gobeille, S.L., Haessler, S.D., Vaidya, C.K., Sweet, S.J. (2010).** Emergence of gentamicin-resistant bacteremia in hemodialysis patients receiving gentamicin lock catheter prophylaxis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 5(10):1799-1804.
- **Lanthier, M. (2004).** Cisualisation de *Desulfotobacterium frappieri* PCP-1 dans des biofilms anaérobies par hybridation *in situ*. Thèse de Doctorat, INRS-Institut Armand-Frappier, France.

- **Larsen, T. (2002).** Susceptibility of *Porphyromonas gingivalis* in biofilms to amoxicillin doxycycline and metronidazole. *Oral Microbiology and Immunology*, 17:267-271.
- **Lawrence, J.R., Wolfaard, G.M., Neu, T.R. (1998b).** The study of biofilms using Confocal Laser Scanning Microscopy. In *Wilkinson, M.H.F. et Schut, F.*, Edition., Digital image analysis of microbes : Imaging, morphometry, fluorometry and motility techniques and applications. John Wiley & Sons, Chichester, pp 431-465.
- **Lazar, V., Holban, A.M., Curutiu, C., Chifiriuc, M.C. (2021).** Modulation of Quorum Sensing and biofilms in less investigated gram-negative ESKAPE pathogens. *Frontiers in Microbiology*, 12.
- **Lazaridou, E., Korfitis, C., Kemanetzi, C., Sotiriou, E., Apalla, Z., Vakirlis, E., Fotiadou, C., Lallas, A., Ioannides, D. (2017).** Rosacea and *Helicobacter pylori*: links and risks. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 10:305-310.
- **Lebeaux, D., Ghigo, J.M. (2012).** Management of biofilm-associated infections: what can we expect from recent research on biofilm lifestyles ?. *Médecine Sciences M/S*, 28(8-9):727-739.
- **Lee, C.K., DeAnda, J., Baker, A.E., Bennet, R.R., Luo, Y., Lee, E.Y., Keefe, J.A., Hel Ali, J.S., Ma, J., Zhao, K., Golestanian, R., O'Toole, G., Wong, G.C.L. (2018).** Multigenerational memory and adaptive adhesion in early bacterial biofilm communities. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(17):4471-4476.
- **Li, S., Zhang, S., Ye, C., Lin, W., Zhang, M., Chen, L., Li, J., Yu, X. (2017).** Biofilm processes in treating mariculture wastewater may be a reservoir of antibiotic resistance genes. *Marine Pollution Bulletin*, 118(1-2):289-296.
- **Li, Y., Xiao, P., Wang, Y., Hao, Y. (2020).** Mechanisms and control Measures of mature biofilm resistance to antimicrobial agents in the clinical context. *ACS omega*, 5:22684-22690.
- **Lian, W., Yang, L., Joseph, S.D., Shi, W., Bian, R., Zheng, J., Li, L., Shan, S., Pan, G. (2020).** Utilization of biochar produced from invasive plant species to efficiently adsorb Cd (II) and Pb (II). *Bioresource Technology*, 317, 124011.
- **Lindsay, D.S. (2007).** Order effects in collaborative memory contamination? Comment on Gabbert, Memon, and Wright. *Psychonomic Bulletin & Review*, 14(5):1010.
- **Lower, S.K., Yongsunthon, R., Casillas-Ituarte, N.N., Taylor, E.S., DiBartola, A.C., Lower, B. H., Beveridge, T.J., Buck, A.W., Fowler V.G.Jr. (2010).** A tactile response in *Staphylococcus aureus*. *Biophysical Journal*, 99(9):2803-2811.

- **M**
- **Ma, L., Jackson, K.D., Landry, R.M., Parsek, M.R., Wozniak, D.J. (2006).** Analysis of *Pseudomonas aeruginosa* conditional Psl variants reveals roles for the Psl polysaccharide in adhesion and maintaining biofilm structure post-attachment. *Journal of Bacteriology*, 188(23):8213-8221.
- **Magin, V. (2019).** Exploitation du potentiel des bactériophages dans le traitement des surfaces en contact avec l'eau, contaminées par un biofilm de *P. aeruginosa*. Thèse de doctorat, école nationale supérieur Mines-Telecom Atlantique, Bretagne Pays de la Loire, France, pp187.
- **Maier, B., Wong, G.C.L. (2015).** How bacteria use IV Pili Machinery on Surfaces. *Trends in Microbiology*, 23(12):775-788.
- **Malic, S., Hill, K.E., Hayes, A., Percival, S.L., Thomas D.W. & Williams D.W. (2009).** Detection and identification of specific bacteria in wound biofilms using peptide nucleic acid fluorescent *in situ* hybridization (PNA fish). *Microbiology(Reading, England)*, 155(8):2603-2611.
- **Mallouki, B., Latrache, H., Mabrouki, M., Outzourhit, A., Hamadi, F., Muller, D., Ellouali M. (2007).** The inhibitory effect of fucans on adhesion and production of slime of *Staphylococcus Aureus*. *Microbiology Hygiène Aliment*, 19(55):64-71.
- **Malusá, E., Sas-Paszt, L., Ciesielska, J. (2012).** Technologies for beneficial microorganisms inocula used as biofertilizers. *The Scientific World Journal*, 491206.
- **Marchand, S., De Block, J., De Jonghe, V., Coorevits, A., Heyndrickx, M., Herman L. (2012).** Biofilm formation in milk production and processing environments; influence on milk quality and safety. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 11(2):133-147.
- **Maunders, E., Welch M. (2017).** Matrix exopolysaccharides; the sticky side of biofilm formation. *FEMS Microbiology Letters*, 364(13).

- **Meng, W., Wang, Z., Hu, B., Wang, Z., Li, H., Goodman, R.C. (2019).** Heavy metals in soil and plants after long-term sewage irrigation at Tianjin China: A case study assessment. *Agricultural Water Management*, 171:153-161.
- **Metwalli, K.H., Khan, S.A., Krom, B.P., Jabra-Rizk, M.A. (2013).** *Streptococcus mutans*, *Candida albicans*, and the human mouth: a sticky situation. *PLoS pathogens*, 9(10), e1003616.
- **Meyer, M.T., Roy, V., Bentley, W.E., Ghodssi R. (2011).** Development and validation of a microfluidic reactor for biofilm monitoring via optical methods. *Journal of Micromechanics and Microengineering*, 21(5):54023-54033.
- **Mills S., Ross R.P., Hill C. (2017).** Bacteriocins and bacteriophage; a narrow-minded approach to food and gut microbiology. *FEMS Microbiology Reviews*, 41.
- **Minardi, D., Cirioni, O., Ghiselli, R., Silvestri, C., Mocchegiani, F., Gabrielli, E., d'Anzeo, G., Conti, A., Orlando, F., Rimini, M., Brescini, L., Guerrieri, M., Giacometti, Muzzonigro G. (2012).** Efficacy of tigecycline and rifampin alone and in combination against *Enterococcus faecalis* biofilm infection in a rat model of ureteral stent. *Journal of Surgical Research*, 176(1):1-6.
- **Mohan, S.V., Mohanakrishna, G., Raghavulu, S.V., Sarma, P.N. (2007).** Enhancing biohydrogen production from chemical wastewater treatment in anaerobic sequencing batch biofilm reactor (AnSBBR) by bioaugmenting with selectively enriched kanamycin resistant anaerobic mixed consortia. *International Journal of Hydrogen Energy*, 32(15):3284-3292.
- **Mohammed, S.A., Vianna, M.E., Penny, M.R., Hilton, S.T., Mordan, N., Knowles, J.C. (2017).** Confocal laser scanning, scanning electron, and transmission electron microscopy investigation of *Enterococcus faecalis* biofilm degradation using passive and active sodium hypochlorite irrigation within a simulated root canal model. *MicrobiologyOpen*, 6(4), e00455.
- **Moller, S., Pedersen, A.R., Poulsen, L.K., Arvin, E., Molin, S. (1996).** Activity and three-dimensional distribution of toluene-degrading *Pseudomonas putida* in a multispecies biofilm assessed by quantitative *in situ* hybridization and scanning confocal laser microscopy. *Applied and Environmental Microbiology*, 62(12):4632-4640.
- **Monmeyran, A. (2019).** Étude expérimentale d'un modèle de biofilm bactérien multi-espèces en vidéo-microscopie : cinétique de formation et interactions entre espèces. Thèse de Doctorat. Sorbonne Université, Paris, France.
- **Moraes, J.O., Cruz, E.A., Souza, E.G., Oliveira, T.C., Alvarenga, V.O., Peña, W.E., Sant'Ana, A.S., Magnani, M. (2018).** Predicting adhesion and biofilm formation boundaries on stainless steel surfaces by five *Salmonella enterica* strains belonging to different serovars as a function of pH, temperature and NaCl concentration. *International Journal of Food Microbiology*, 281:90-100.
- **Møretrø, T., Schirmer, B. C., Heir, E., Fagerlund, A., Hjemli, P., Langsrud, S. (2017).** Tolerance to quaternary ammonium compound disinfectants may enhance growth of *Listeria monocytogenes* in the food industry. *International Journal of Food Microbiology*, 241:215-224.
- **Morita, Y., Komoda, E., Ono, K., Kumagai, S. (2011).** Survival of biofilm-forming *Salmonella* on stainless steel bolt threads under dry conditions. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi*, 52:299-303.
- **Muffler, K., Lakatos, M., Schlegel, C., Strieth, D., Kuhne, S., Ulber, R. (2014).** Application of biofilm bioreactors in white biotechnology. *Advances in biochemical engineering/biotechnology*, 146:123-161.
- **Mukhopadhyay, S., Prasad, A.S.B., Mehta, C.H., Nayak, U.Y. (2020).** Antimicrobial peptide polymers: no escape to ESKAPE pathogens-a review. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 36(131).
- **Murga R., Stewart P.S., Daly D. (1995).** Quantitative analysis of biofilm thickness variability. *Biotechnology and Bioengineering*, 45(6):503-510.
- *N*
- **Nam, H., Seo, H.S., Bang, J., Kim, H., Beuchat, L.R., Ryu, J.H. (2014).** Efficacy of gaseous chlorine dioxide in inactivating *Bacillus cereus* spores attached to and in a biofilm on stainless steel. *International Journal of Food Microbiology*, 188:122-127.
- **Natrah, F.M.I., Bossier, P., Sorgeloos, P., Yusoff, F.M., Defoirdt, T. (2013).** Significance of microalgal-bacterial interactions for aquaculture. *Reviews in Aquaculture*, 6(1):48-61.

- Navarro-López, V., Núñez-Delegido, E., Ruzafa-Costas, B., Sánchez-Pellicer, P., Agüera-Santos, J., Navarro-Moratalla, L. (2021). Probiotics in the Therapeutic Arsenal of Dermatologists. *Microorganisms*, 9(7):1513.
- Ng, S.C., Shi, H.Y., Hamidi, N., Underwood, F.E., Tang, W., Benchimol, E.I., Panaccione, R. ; Gosh, S., Wu, J.C.Y., Chan, F.K.L., Sung, J.J.Y., Kaplan, G.G. (2017). Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet (London, England)*, 390(10114):2769-2778.
- Ni, N., Li, M., Wang, J., Wang B. (2009). Inhibitors and antagonists of bacterial quorum sensing. *Medicinal Research Reviews*, 29(1):65-124.
- Nica, I.C., Stan, M.S., Popa, M., Chifiriuc, M.C., Lazar, V., Pircalabioru, G.G., Dumitrescu, L., Ignat, M., Feder, M., Tanase, L.C., Mercioniu, I., Diamandescu, L., Dinischiotu, A. (2017). Interaction of new-developed TiO₂-based photocatalytic nanoparticles with pathogenic microorganisms and human dermal and pulmonary fibroblasts. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(2):249.
- Nielsen, P.H., Jahn, A., Palmgren, R. (1997). Conceptual model for production and composition of exopolymers in biofilms. *Water Science & Technology* 36(1):11-19.
- **O**
- O'Toole, G.A., Wong, G.C. (2016). Sensational biofilms: surface sensing in bacteria. *Current Opinion in Microbiology*, 30:139-146.
- Olivares, E. (2017). Evaluation de l'impact des antibiotiques sur la formation de biofilms par *P. aeruginosa* : place de l'antibiogramme. Thèse de doctorat, université de Strasbourg, France.
- Olsen, I. (2015). Biofilm-specific antibiotic tolerance and resistance. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 34:877-886.
- Otto, K., Silhavy, T.J. (2002). Surface sensing and adhesion of *Escherichia coli* controlled by the Cpx-signaling pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(4):2287-2292.
- **P**
- Pacitti, D., Lawan, M.M., Feldmann, J., Sweetman, J., Wang, T.Y., Martin, S.A.M. Secombes, C. (2016). Impact of selenium supplementation on fish antiviral responses: A whole transcriptomic analysis in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) fed supranutritional levels of Sel-Plex. *BMC Genomics*, 17(116):258-264.
- Paluch, E., Rewak-Soroczyńska, J., Jedrusik, I., Mazurkiewicz, E., Jermakow K. (2020). Prevention of biofilm formation by quorum quenching. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 104:1871-1881.
- Pandey, G., Jain, R.K. (2002). Bacterial chemotaxis toward environmental pollutants: role in bioremediation. *Applied and Environmental Microbiology*, 68(12):5789-5795.
- Pandit, A., Adholeya, A., Cahill, D., Brau, L., Kochar, M. (2020). Microbial biofilms in nature : unlocking their potential for agricultural applications. *Journal of Applied Microbiology*, 129(2):199-211.
- Park, Y.H., Wallis, D.A. (1984). Steady-state performance of a continuous biofilm fermentor system for penicillin production. Korean. *Journal of Chemical Engineering*, 1(2):119-128.
- Paul, D. Pandey, G., Pandey, J., Jain, R.K. (2005). Accessing microbial diversity for bioremediation and environmental restoration. *Trends in Biotechnology*, 23(3):135-142.
- Paula, A.J., Hwang, G., Koo, H. (2020). Dynamics of bacterial population growth in biofilms resemble spatial and structural aspects of urbanization. *Nature Communication*, 11(1):1354.
- Pelling, H., Nzakizwanayo, J., Milo, S., Denham, E.L., MacFarlane, W.M., Bock, L.J., Sutton, J.M., Jones, B.V. (2019). Bacterial biofilm formation on indwelling urethral catheters. *Letters in Applied Microbiology*, 68(4):277-293.
- Peters, B.M., Jabra-Rizk, M.A., O'May, G.A., Costerton, J.W., Shirtliff, M.E. (2012). Polymicrobial interactions: impact on pathogenesis and human disease. *Clinical Microbiology reviews*, 25(1):193-213.
- Petrova O.E., Sauer, K. (2011). SagS Contributes to the Motile-Sessile Switch and Acts in Concert with BfiSR To Enable *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm Formation. *Journal of Bacteriology*, 193(23):6614- 6628.

- **Pollard, D.J., Woodley, J.M. (2007).** Biocatalysis for pharmaceutical intermediates: the future is now. *Trends in Biotechnology*, 25(2):66-73.
- **Pongtharangkul, T., Demirci A. (2006b).** Evaluation of culture medium for nisin production in a repeated- batch biofilm reactor. *Biotechnology Progress*, 22(1):217-224.
- **Pongtharangkul, T., Demirci, A. (2006a).** Effects of pH profiles on nisin production in biofilm reactor. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 71(6):804-811.
- **Prasad, A.S.B., Shruptha, P., Prabhu, V., Srujan, C., Nayak, U.Y., Anuradha, C.K.R., Ramachandra, L., Keerthana, P., Joshi, M.B., Murali, T.S., Satyamoorthy, K. (2020).** *Pseudomonas aeruginosa* virulence proteins pseudolysin and protease IV impede cutaneous wound healing. *Laboratory Investigation*, 100(12):1532-1550.
- **Priha, O., Laakso, J., Tapani, K., Levänen, E., Kolari, M., Mäntylä, T., Storgårds, E. (2011).** Effect of photocatalytic and hydrophobic coatings on brewery surface microorganisms. *Journal of Food Protection*, 74(11):1891-1901.
- **Proksch, E. (2018).** pH in nature, humans and skin. *The Journal of Dermatology*, 45(9): 1044-1052.
- **Q**
- **Qu, Y., Daley, A.J., Istivan, T.S., Rouch, D.A., Deighton, M.A. (2010).** Densely adherent growth mode, rather than extracellular polymer substance matrix build-up ability, contributes to high resistance of *Staphylococcus epidermidis* biofilms to antibiotics. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 65(7):1405-1411.
- **Qvist, T., Pressler, T., Høiby, N., Katzenstein, T.L. (2014).** Shifting paradigms of nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis. *Respiratory Research*, 15(1):1-6.
- **R**
- **Rabin, N., Zheng, Y., Opoku-Temeng, C., Du, Y., Bonsu, E., O Sintim H. (2015).** Biofilm formation mechanisms and targets for developing antibiofilm agents. *Journal of Future Medicinal Chemistry*, 7(4):493-512.
- **Rago, Y.P., Surroop, D., Mohee R. (2018).** Assessing the potential of biofuel (biochar) production from food wastes through thermal treatment. *Bioresource Technology*, 248:258-264.
- **Rahman, M.S., Takashi, A.N.O. (2009).** Production characteristics of lipopeptide antibiotics in biofilm fermentation of *Bacillus subtilis*. *Journal of Environmental Sciences*, 21(1):36-39.
- **Rai, M., Ingle, A. P., Gaikwad, S., Gupta, I., Gade, A., Silvério da Silva, S. (2016).** Nanotechnology based anti- infectives to fight microbial intrusions. *Journal of Applied Microbiology*, 120(3):527-542.
- **Rajesh, P.S., Rai, V.R. (2016).** Inhibition of QS-regulated virulence factors in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 and *Pectobacterium carotovorum* by AHL-lactonase of endophytic bacterium *Bacillus cereus* VT96. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 7:154-163.
- **Rampioni, G., Leoni, L., Williams, P. (2014).** The art of antibacterial warfare: deception through interference with quorum sensing–mediated communication. *Bioorganic Chemistry*, 55:60-68.
- **Rasmussen, T.B., Bjarnsholt, T., Skindersoe, M.E., Hentzer, M., Kristoffersen, P., Kote, M., Nielsen, J., Eberl L., Givskov M. (1997).** Screening for quorum-sensing inhibitors (QSI) by use of a novel genetic system, the QSI selector. *Journal of Bacteriology*, 187(5):1799-1814.
- **Rehman, Z.U., Leiknes, T. (2018).** Quorum-quenching bacteria isolated from Red Sea sediments reduce biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa*. *Frontiers in Microbiology*, 9:1354.
- **Rezapour, S., Atashpaz, B., Moghaddam, S.S., Damalas, C.A. (2019).** Heavy metal bioavailability and accumulation in winter wheat (*Triticum aestivum* L.) irrigated with treated wastewater in calcareous soils. *The Science of the Total Environment*, 656:261-269.
- **Richter, B. (2017).** Knowledge and perception of food waste among German consumers. *Journal of Cleaner Production*, 166:641-648.
- **Rosenberg, L.E., Carbone, A.L., Römling, U., Uhrich, K.E., Chikindas, M.L. (2008).** Salicylic acid- based poly (anhydride esters) for control of biofilm formation in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *Letters in Applied Microbiology*, 46(5):593-599.
- **Ruan, L., Crickmore, N., Peng, D., Sun M. (2015).** Are nematodes a missing link in the confounded ecology of the entomopathogen *Bacillus thuringiensis* ?. *Trends in Microbiology*, 23(6):341-346.

- S
- Sandall, P.J., Tribe, R.M., Avery, L., Mola, G., Visser, G.H.A., Homer, C.S.E., Gibbons, D., Kelly, N.M., Kennedy, H.P., Kidanto, H., Taylor, P., Temmerman, M. (2018). Short-term and long-term effects of caesarean section on the health of women and children. *The Lancet*, 392(10155):1349-2357.
- Santos, L.M., Oliveira, F.A., Ferreira, E.H., Rosenthal, A. (2017). Application and possible benefits of high hydrostatic pressure or high-pressure homogenization on beer processing: A review. *Food Science and Technology International*, 23(7):561-581.
- Saxena, P., Joshi Y., Rawat, K., Bisht R. (2019). Biofilms: architecture, resistance, quorum sensing and control mechanisms. *Indian Journal of Microbiology*, 59(1):3-12.
- Schelin, J., Susilo, Y.B., Johler, S. (2017). Expression of staphylococcal enterotoxins under stress encountered during food production and preservation. *Toxins*, 9(12):401.
- Schlisselberg, D.B., Yaron, S. (2013). The effects of stainless steel finish on *Salmonella Typhimurium* attachment, biofilm formation and sensitivity to chlorine. *Food Microbiology*, 35(1):65-72.
- Schmidt, R.H. (2012). Basic Elements of Equipment Cleaning and Sanitizing in Food Processing and Handling Operations. Gainesville, FL: IFAS Extension, University of Florida.
- Scott, J.A., Karanjkar A.M. (1998). Immobilized biofilms on granular activated carbon for removal and accumulation of heavy metals from contaminated streams. *Water Science and Technology*, 38(8-9):197– 204.
- Scott, J.A., Karanjkar, A.M., Rowe, D.L. (1995). Biofilms covered granular activated carbon for decontamination of streams containing heavy metals and organic chemicals. *Minerals Engineering*, 8(1-2):221-230.
- Sender, R., Fuchs, S., Milo, R. (2016). Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biology*, 14(8), e1002533.
- Seviour, T., Derlon, N., Dueholm, M.S., Flemming, H-C., Girbal-Neuhauser, E., Horn, H., Kjelleberg, S., Loosdrecht, M.C.M.V., Lotti, T., Malpei, M.F., Nerenberg, R., Neu, T.R., Paul, E., Yu, H. Lin, Y. (2019). Extracellular polymeric substances of biofilms: Suffering from an identity crisis. *Water Research*, 151:1-7.
- Shackley, D.C., Whytock, C., Parry, G., Clarke, L., Vincent, C., Harrison, A., John, A., Provost, L., Power, M. (2017). Variation in the prevalence of urinary catheters: a profile of National Health Service patients in England. *BMJ Open*, 7(6), e013842.
- Sharma, D., Misba, L., Khan, A.U. (2019). Antibiotics *versus* biofilm: an emerging battleground in microbial communities. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 8(1):1-10.
- Shi, C., Sun, Y., Liu, Z., Guo, D., Sun, H., Sun, Z., Chen, S., Zhang, W., Wen, Q., Peng, X., Xia, X. (2017). Inhibition of *Cronobacter sakazakii* virulence factors by citral. *Scientific reports*, 7(1):1-11.
- Simon, S., Trost, E., Bender, J., Fuchs, S., Malorny, B., Rabsch, W., Prager, R., Tietze, E., Flieger, A. (2018). Evaluation of WGS based approaches for investigating a food-borne outbreak caused by *Salmonella enterica* serovar *Derby* in Germany. *Food Microbiology*, 71:46-54.
- Singh, D., Agusti, A., Anzueto, A., Barnes, P.J., Bourbeau, J., Celli, B.R., Criner, G.J., Frith, P., Halpin, D.M.G. Han, M., Varela, V.L., Martinez, F., De Oca, M.M., Papi, A., Pavord, I.D., Roche, N., Sin, D.D., Stockley, R., Vestbo, J., Wedzicha, J.A., Vogelmeier, C. (2019). Global strategy for the diagnosis, Management, and Prevention of chronic obstructive lung disease: the GOLD science committee report 2019. *European Respiratory Journal*, 53.
- Singh, R., Paul, D., Jain, R.K. (2006). Biofilms: implications in bioremediation. *Trends in Microbiology*, 14(9):389-395.
- Siryaporn, A., Kuchma, S.L., O'Toole, G.A., Gitai, Z. (2014). Surface attachment induces *Pseudomonas aeruginosa* virulence. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(47):16860-16865.
- Slany, M., Oppelt, J., Cincarova, L. (2017). Formation of *Staphylococcus aureus* biofilm in the presence of sublethal concentrations of disinfectants studied via a transcriptomic analysis using transcriptome sequencing (RNA-seq). *Applied and Environmental Microbiology*, 83(24), e01643-17.
- Srey, S., Jahid, I.K., Ha, S.D. (2013). Biofilm formation in food industries: a food safety concern. *Food control*, 31(2):572-585.
- Srivastava, P., Kundu, S. (1999). Studies on cephalosporin-C production in an air lift reactor using different growth modes of *Cephalosporium acremonium*. *Process Biochemistry*, 34(4):329-333.

- **Stahl, D.A., Flesher, B., Mansfield, H.R., Montgomery, L. (1988).** Use of phylogenetically based hybridization probes for studies of ruminal microbial ecology. *Applied and Environmental Microbiology*, 54(5):1079-1084.
- **Staicu, L.C., Van Hullebusch, E.D., Rittmann, B. E., Lens, P. N. (2017).** Industrial selenium pollution: Sources and biological treatment technologies. In *Bioremediation of Selenium Contaminated Wastewater*. Edition., Springer, Cham:75-101.
- **Stickler, D.J. (2008).** Bacterial biofilms in patients with indwelling urinary catheters. *Nature clinical practice urology*, 5(11):598-608.
- **Stickler, D.J., Morris, N.S., McLean, R.J., Fuqua, C. (1998).** Biofilms on indwelling urethral catheters produce quorum-sensing signal molecules *in situ* and *in vitro*. *Applied and Environmental Microbiology*, 64(9):3486-3490.
- **Stiefel, P., Mauerhofer, S., Schneider J., Maniura-Weber, K., Rosenberg, U., Ren Q. (2016).** Enzymes enhance biofilm removal efficiency of cleaners. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 60(6):3647-3652.
- **Stoodley, P., Sauer, K., Davies, D.G., Costerton, J. W. (2002).** Biofilms as complex differentiated communities. *Annual Reviews in Microbiology*, 56(1):187-209.
- **Stempel, N., Strehmel, J., Overhage, J. (2015).** Potential application of antimicrobial peptides in the treatment of bacterial biofilm infections. *Current Pharmaceutical Design*, 21(1):67-84.
- **Suarez, C., Piculell, M., Modin, O., Langenheder, S., Persson, F., Hermansson M. (2019).** Thickness determines microbial community structure and function in nitrifying biofilms via deterministic assembly. *Scientific Reports*, 9(5110).
- **Sud, D., Mahajan, G., Kaur, M.P. (2008).** Agricultural waste material as potential adsorbent for sequestering heavy metal ions from aqueous solutions—A review. *Bioresource Technology*, 99(14):6017-6027.
- **T**
- **Takei, S., Hotomi, M., Yamanaka, N. (2013).** Minimal biofilm eradication concentration of antimicrobial agents against nontypeable *Haemophilus influenzae* isolated from middle ear fluids of intractable acute otitis media. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 19(3):504-509.
- **Tan, L.C., Espinosa- Ortiz, E.J., Nancharaiah, Y.V., van Hullebusch, E.D., Gerlach R., Lens, P.N. (2018).** Selenate removal in biofilm systems: effect of nitrate and sulfate on selenium removal efficiency, biofilm structure and microbial community. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology*, 93(8):2380-2389.
- **Tao, Q., Chen, Y., Zhao, J., Li, B., Li, Y., Tao, S., Li, B., Chen Y., Wang, C. (2019).** Enhanced Cd removal from aqueous solution by biologically modified biochar derived from digestion residue of corn straw silage. *Science of the Total Environment*, 674:213-222.
- **Tasneem, H., Shahbaz H. & Sherazi B.A. (2015).** Causes, management and complications of ascites : a review. *International Current Pharmaceutical Journal*, 4(3):370-377.
- **Tasse, J. (2017).** Apport de l'antibiofilmogramme et de la mesure de la capacité de formation du biofilm dans la prise en charge des infections osteo-articulaires à Staphylocoques. Thèse de Doctorat, Université Claude Bernard Lyon 1, France.
- **Techaruvichit, P., Takahashi, H., Kuda, T., Miya, S., Keeratipibul, S., Kimura, B. (2016).** Adaptation of *Campylobacter jejuni* to biocides used in the food industry affects biofilm structure, adhesion strength, and cross-resistance to clinical antimicrobial compounds. *Biofouling*, 32(7):827-839.
- **Thomas, W.E., Trintchina, E., Forero, M., Vogel, V., Sokurenko, E.V. (2002).** Bacterial adhesion to target cells enhanced by shear force. *Cell*, 109(7):913-923.
- **Todhanakasem, T. (2017).** Developing microbial biofilm as a robust biocatalyst and its challenges. *Biocatalysis and Biotransformation*, 35(2):86-95.
- **Todhanakasem, T., Narkmit, T., Areerat, K., Thanonkeo, P. (2015).** Fermentation of rice bran hydrolysate to ethanol using *Zymomonas mobilis* biofilm immobilization on DEAE-cellulose. *Electronic Journal of Biotechnology*, 18(3):196-201.
- **Tolker-Nielsen, T. (2014).** *Pseudomonas aeruginosa* biofilm infections: From molecular biofilm biology to new treatment possibilities. *APMIS*, 122:1- 51.

- **Toyofuku, M., Roschitzki, B., Riedel, K., Eberl, L. (2012).** Identification of proteins associated with the *Pseudomonas aeruginosa* biofilm extracellular matrix. *Journal of Proteome Research*, 11(10):4906-4915.
- **Travieso, L., Pellon, A., Benitez, F., Hernandez, E.P.S., Borja, R. O'Farrill, N, Weiland, P. (2002).** BIOALGA reactor: preliminary studies for heavy metals removal. *Biochemical Engineering Journal*, 12(2):87-91.
- **U**
- **Urbance, S.E., Pometto, A.L., DiSpirito, A.A., Demirci, A. (2003).** Medium evaluation and plastic composite support ingredient selection for biofilm formation and succinic acid production by *Actinobacillus succinogenes*. *Food Biotechnology*, 17(1):53-65.
- **Utada, A.S. Bennett, R.R., Fong, J.C.N., Gibiansky, M.L., Yildiz, F.H., Golestanian, R., Wong, G.C.L. (2014).** *Vibrio cholerae* use pili and flagella synergistically to effect motility switching and conditional surface attachment. *Nature Communications*, 5 :1-8.
- **V**
- **Valt, A. (2008).** Etude de deux procédés de polymérisation d'un précurseur gazeux dans un plasma radiofréquence basse pression et liquide déposé sur un substrat activé par décharge à barrière diélectrique à pression atmosphérique : application aux propriétés antifouling. Thèse de Doctorat en génie des procédés et technologies avancées, Université Pierre et Marie Curie, France, pp 232.
- **Vasseur, P., Vallet-Gely, I., Soscia, C., Genin, S., Filloux, A. (2005).** The pel genes of the *Pseudomonas aeruginosa* PAK strain are involved at early and late stages of biofilm formation. *Microbiology (Reading England)*, 151(3):985-997.
- **Venkatadri R., Irvine R.L. (1993).** Cultivation of *Phanerochaete chrysosporium* and production of lignin peroxidase in novel biofilm reactor systems: hollow fiber reactor and silicone membrane reactor. *Water Research*, 27(4):591-596.
- **Verderosa, A.D., Totsika, M., Fairfull-Smith, K.E. (2019).** Bacterial biofilm eradication agents: *C current review. Frontiers in Chemistry*, 7:824.
- **Vergara, A., Normanno, G., Di Ciccio, P., Pedonese, F., Nuvoloni, R., Parisi, A., Santagada, G., Colagiorgi, A., Zanardi, E., Ghidini, S., Ianieri, A. (2017).** Biofilm formation and its relationship with the molecular characteristics of food-related methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Journal of Food Science*, 82(10):2364-2370.
- **Vestby, L.K., Grønseth, T., Simm, R., Nesse, L.L. (2020).** Bacterial biofilm and its role in the pathogenesis of disease. *Antibiotics*, 9(2):59.
- **Vilain, S., Pretorius, J.M., Theron, J., Brözel, V.S. (2009).** DNA as an adhesin: *Bacillus cereus* requires extracellular DNA to form biofilms. *Applied and Environmental Microbiology*, 75(9):2861-2868.
- **Villena G.K., Gutiérrez- Correa, M. (2006).** Production of cellulase by *Aspergillus niger* biofilms developed on polyester cloth. *Letters in Applied Microbiology*, 43(3):262-268.
- **Von Eiff, C., Peters, G., Heilmann, C. (2002).** Pathogenesis of infections due to coagulase-negative staphylococci. *The Lancet Infectious Diseases*, 2(11):677-685.
- **Vuotto, C., Donelli, G. (2014).** Field Emission Scanning Electron Microscopy of Biofilm-Growing Bacteria Involved in Nosocomial Infections. In *Microbial Biofilms. Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)*, Donelli G., Edition., Humana Press: New York, N.Y, USA.
- **W**
- **Wagner, M., Hutzler, P., Amann, R. (1998).** Three-dimensional analysis of complex microbial communities by combining confocal laser scanning microscopy and fluorescence *in situ* hybridization. Digital image analysis of microbes: imaging, morphometry, fluorometry and mobility techniques and applications. Wilkinson, M. H. F. et Schut, F., John Wiley & Sons, Ltd.
- **Wagner, M., Rath, G., Koops, H-P., Flood, J., Ammann, R. (1996).** *In situ* analysis of nitrifying bacteria in sewage water treatment plants. *Water Science and Technology* 34(1-2):237-244.
- **Walsh, T.R., Toleman, M.A. (2012).** The emergence of pan-resistant Gram-negative pathogens merits a rapid global political response. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67(1):1-3.

- Wang, H.H., Ye, K.P., Zhang, Q.Q., Dong, Y., Xu, X.L., Zhou, G.H. (2013). Biofilm formation of meat-borne *Salmonella enterica* and inhibition by the cell-free supernatant from *Pseudomonas aeruginosa*. *Food Control*, 32(2):650-658.
- Wang, J., Lin, J., Zhang, Y., Zhang, J., Feng, T., Li, H., Wang, X., Sun, Q., Zhang X., Wang, Y. (2019). Activity improvement and vital amino acid identification on the marine-derived quorum quenching enzyme MomL by protein engineering. *Marine Drugs*, 17(5):300.
- Wang, L., Li, Y., Wang, L., Zhu, M., Zhu, X., Qian, C., Li, W. (2018). Responses of biofilm microorganisms from moving bed biofilm reactor to antibiotics exposure: Protective role of extracellular polymeric substances. *Bioresource Technology*, 254:268-277.
- Wang, S., Liu, X., Liu, H., Zhang, L., Guo, Y., Yu, S., Wozniak, D.J., Ma, L.Z. (2015). The exopolysaccharide Psl-eDNA interaction enables the formation of a biofilm skeleton in *Pseudomonas aeruginosa*. *Environmental Microbiology Reports*, 7(2):330-340.
- Wang, Z., Liu, G., Zheng, H., Li, F., Ngo, H.H., Guo, W., Liu, C., Chen, L., Xing, B. (2015). Investigating the mechanisms of biochar's removal of lead from solution. *Bioresource technology*, 177:308-317.
- Watanabe, T., Kiron, V., Satoh, S. (1997). Trace minerals in fish nutrition. *Aquaculture*, 151(1-4):185-207.
- Wei, Q., Ma, L.Z. (2013). Biofilm Matrix and Its Regulation in *Pseudomonas aeruginosa*. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(10):20983-21005.
- Werner, E., Roe, F., Bugnicourt, A., Franklin, M.J., Heydorn, A., Molin, S., Pitts, B., Stewart, P.S. (2004). Stratified growth in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Applied and Environmental Microbiology*, 70(10):6188-6196.
- White, C., Gadd, G.M. (2000). Copper accumulation by sulfate-reducing bacterial biofilms. *FEMS Microbiology Letters*, 183(2):313-318.
- Whitfeld, M., Gunasingam, N., Leow, L.J., Shirato, K., Preda, V. (2011). *Staphylococcus epidermidis*: a possible role in the pustules of rosacea. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 64(1):49-52.
- WHO. (2011). Guidelines for drinking-water quality. 4^{ème} édition. WHO, Suisse, Genève:104-108.
- Wijman, J.G., de Leeuw, P.P., Moezelaar, R., Zwietering, M.H., Abee, T. (2007). Air-liquid interface biofilms of *Bacillus cereus*: formation, sporulation, and dispersion. *Applied and Environmental Microbiology*, 73(5):1481-1488.
- Wiley, L., Bridge, D.R., Wiley, L.A., Odom, J.V., Elliott, T., Olson, J.C. (2012). Bacterial biofilm diversity in contact lens-related disease: emerging role of *Achromobacter*, *Stenotrophomonas*, and *Delftia*. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 53(7):3896-3905.
- Wilton, M., Charron-Mazenod, L., Moore, R., Lewenza, S. (2015). Extracellular DNA Acidifies Biofilms and Induces Aminoglycoside Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 60(1):544-553.
- Wolcott, R.D., Rhoads, D.D., Dowd, S.E. (2008). Biofilms and chronic wound inflammation. *Journal of Wound Care*, 17(8).
- Wood, L.F., Ohman, D.E. (2015). Cell wall stress activates expression of a novel stress response facilitator (SrfA) under σ^{22} (AlgT/U) control in *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiology*, 161(1):30-40.
- Woodley, J.M. (2006). Microbial biocatalytic processes and their development. *Advances in Applied Microbiology*, 60:1-15.
- Worlitzsch, D., Tarran, R., Ulrich, M., Schwab, U., Cekici, A., Meyer, K.C., Birrer, P., Bellon, G., Berger, J., Weiss, T., Botzenhart, K., Yankaskas, J.R., Randell, S., Boucher, R.C., Döring, G. (2002). Effects of reduced mucus oxygen concentration in airway *Pseudomonas* infections of cystic fibrosis patients. *The Journal of Clinical Investigation*, 109(3):317-325.
- Wu, Y.K., Cheng, N.C., Cheng, C.M. (2019). Biofilms in chronic wounds: pathogenesis and diagnosis. *Trends in Biotechnology*, 37(5):505-517.
- X
- Xiang, J.H. (2007). Mariculture-related environmental concerns in the People's Republic of China. In *Ecological and Genetic Implications of Aquaculture Activities*. Edition., Springer, Dordrecht:219-228.

- **Xing, Y., Luo, X., Liu, S., Wan, W., Huang, Q., Chen, W. (2020).** Synergistic effect of biofilm growth and cadmium adsorption via compositional changes of extracellular matrix in montmorillonite system. *Bioresource Technology*, 315:123742.
- **Xing, Y., Luo, X., Liu, S., Wan, W., Huang, Q., Chen, W. (2021).** A novel eco-friendly recycling of food waste for preparing biofilm-attached biochar to remove Cd and Pb in wastewater. *Journal of Cleaner Production*, 311:127514.
- **Xu, H., Li, H. (2019).** Acne, the skin microbiome, and antibiotic treatment. *American Journal of Clinical Dermatology*, 20(3):335-344.
- **Xu, K.D., Stewart, P.S., Xia, F., Huang, C.T., McFeters, G.A. (1998).** Spatial physiological heterogeneity in *Pseudomonas aeruginosa* biofilm is determined by oxygen availability. *Applied and Environmental Microbiology*, 64(10):4035-4039.
- **Xu, S., Xing, Y., Liu, S., Luo, X., Chen, W., Huang, Q. (2020).** Co-effect of minerals and Cd (II) promoted the formation of bacterial biofilm and consequently enhanced the sorption of Cd (II). *Environmental Pollution*, 258:113774.
- **Y**
- **Yang, Y., Mikš-Krajcnik, M., Zheng, Q., Lee, S.B., Lee, S.C., Yuk, H.G. (2016).** Biofilm formation of *Salmonella Enteritidis* under food-related environmental stress conditions and its subsequent resistance to chlorine treatment. *Food Microbiology*, 54:98-105.
- **Yin, W., Wang, Y., Liu, L., He, J. (2019).** Biofilms: the microbial “protective clothing” in extreme environments. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(14):3423.
- **Z**
- **Zemanick, E.T., Wagner, B.D., Robertson, C.E., Ahrens, R.C., Chmiel, J.F., Clancy, J.P., Gibson, R.L., Harris, W.T., Kurland, G., Laguna, T.A., McColley, S.A., McCoy, K., Retsch-Bogart, G., Sobush, K.T., Zeitlin, P.L., Stevens, M.J., Accurso, F.J., Sagel, S.D., Harris, J.K. (2017).** Airway microbiota across age and disease spectrum in cystic fibrosis. *European Respiratory Journal*, 50(5).
- **Zhang, L.H., Dong, Y.H. (2004).** Quorum sensing and signal interference: diverse implications. *Molecular Microbiology*, 53(6):1563-1571.
- **Zhang, Q.X., Zhang, Y., Shan, H.H., Tong, Y.H., Chen, X.J., Liu, F.Q. (2017).** Isolation and identification of antifungal peptides from *Bacillus amyloliquefaciens* W10. *Environmental Science and Pollution Research*, 24(32):25000-25009.
- **Zhang, Z., Yan, K., Zhang, L., Wang, Q., Guo, R., Yan, Z., Chen, J. (2019).** A novel cadmium-containing wastewater treatment method: Bio-immobilization by microalgae cell and their mechanism. *Journal of Hazardous Materials*, 374:420-427.
- **Zhao, H., Shao, D., Jiang, C., Shi, J., Li, J., Huang, Q., Rajoka, M.S.R., Yang, H., Jin, M. (2017).** Biological activity of lipopeptides from bacillus. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 101:5951-5960.
- **Zhong, S., He, S. (2021).** Quorum Sensing Inhibition or Quenching in *Acinetobacter baumannii*. The novel therapeutic strategies for new drug development. *Frontiers in Microbiology*, 12, 558003.
- **Zlosnik, J.E., Costa, P.S., Brant, R., Mori, P.Y., Hird, T.J., Fraenkel, M.C., Wilcox, P.G., Davidson, A.G.F., Speert, D.P. (2011).** Mucoid and nonmucoid Burkholderia cepacia complex bacteria in cystic fibrosis infections. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 183 :67-72.
- **Zobell, C.E. (1943).** The effect of solid surfaces upon bacterial activity. *Journal of Bacteriology*, 46:39-56.

Résumé

Dans la plupart des écosystèmes, la présence des microorganismes à l'état planctonique est très rare, les bactéries favorisent un mode de vie attaché sur les surfaces en formant un biofilm. Ce dernier protège les bactéries contre les conditions environnementales défavorables, telles que l'attaque par des prédateurs bactériophages, des substances antibactériennes, des stress thermiques. En effet, les bactéries d'un biofilm sont généralement moins sensibles aux antibiotiques et aux désinfectants, ce qui pose de sérieux problèmes dans le milieu médical et dans le secteur agroalimentaire. Même si les biofilms sont souvent perçus négativement, ces derniers peuvent avoir des avantages et des applications intéressantes. On peut citer notamment l'utilisation des biofilms dans l'épuration des eaux usées et la décontamination des sols pollués par les métaux lourds. Les biofilms polymicrobiens sont aussi de plus en plus utilisés pour l'élaboration de produits à valeur ajoutée, ce qui permet d'accroître la production, afin de satisfaire les exigences des consommateurs en tendant toujours à réduire les coûts. L'objectif de ce travail est d'élaborer une synthèse bibliographique sur les aspects négatifs des biofilms, ainsi que sur leurs applications positives dans divers domaines.

Mots-clés : Biofilms, Quorum Sensing, Bactériophage, Quorum Quenching, Bioremédiation

Abstract

In most ecosystems, the presence of microorganisms in planktonic state is very rare, bacteria promote a lifestyle attached to surfaces by forming a biofilm. The later protects bacteria against unfavorable environmental conditions, such as the attack of predatory bacteriophages, antibacterial substances and thermal stresses. In fact, bacteria of a biofilm tend to be less sensitive to antibiotics and disinfectants, which poses serious problems in the medical field and in the food industry. Even though biofilms are often viewd negatively, they can have interesting benefits and applications. Biofilms can be used in wastewater treatments, and the decontamination of polluted soils by heavy metals. Polymicrobial biofilms are also increasingly used for the development of valued-added products, which enhances the production, in order to meet consumer demands while reducing costs. The purpose of this work is to make a bibliographical synthesis on the negative aspects of biofilms, as well as their positive applications in various fields.

Keys words : Biofilms, Quorum Sensing, Bacteriophage, Quorum Quenching, Bioremediation.