

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE



جامعة باجي مختار - عنابة  
UNIVERSITE BADJI MOKHTAR - ANNABA



FACULTE DES SCIENCES  
DEPARTEMENT DE BIOCHIMIE  
LABORATOIRE DE BIOCHIMIE ET DE TOXICOLOGIE ENVIRONNEMENTALE

## THÈSE

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de DOCTORAT 3<sup>ème</sup> cycle  
Spécialité : Microbiologie appliquée

### THEME

Screening de molécules à activité anti-biofilm et anti-  
quorum sensing

Présentée par: DJENDI Manel Lina

Directeur de thèse : BENZAID Charazed.  
Co-directeur de thèse : SOUMATI Boudjema

MCA, Université Badji Mokhtar Annaba  
Professeur, Université Badji Mokhtar Annaba

#### Membres de Jury:

Président : Mme. SAOUDI Amel Professeur, Université Badji Mokhtar Annaba

Examineurs : Mme. BOUACHA Mabrouka MCA, Université Badji Mokhtar Annaba

Mr. AYARI Adel MCA, Université Mohamed Cherif Messaadia,  
Souk Ahras

N° DBCH...../2025

Année universitaire : 2024/2025

# Remerciements

## Remerciements

Tout d'abord, Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance envers **DIEU**, le Tout-Puissant, pour la force, le courage et la persévérance qu'Il m'a offerts tout au long de ce parcours. Que Sa lumière continue de me guider à chaque étape de ma vie.

Je remercie tout d'abord ma directrice de thèse, Mme **BENZAID Chahrazed**, pour sa maîtrise impressionnante de ma thématique et ses conseils essentiels qui ont permis de mener ce travail à bien. Vous n'avez pas seulement été une encadrante, mais aussi une véritable seconde mère. Dans les moments les plus difficiles, vous avez fait preuve de la force et de la tendresse d'une lionne. Vous avez su trouver les mots nécessaires pour me redonner courage, même lorsque j'étais sur le point d'abandonner. Merci également pour votre patience face à mes défauts et votre compréhension inébranlable, qui ont constitué un pilier fondamental pour moi. Je suis honorée d'avoir eu une personne aussi exceptionnelle que vous à mes côtés, et je garderai toujours en mémoire l'impact profond que vous avez eu sur mon parcours.

Je remercie également mon co-directeur de thèse, Mr. **SOUMATI Boudjema**, pour son soutien et ses conseils précieux durant toutes ces années.

Je tiens à adresser mes remerciements aux membres du jury : à Mme **SAOUDI Amel** pour avoir consacré du temps à lire ce manuscrit et accepté de présider le jury de ma thèse, ainsi qu'à Mme **BOUACHA Mabrouka** et Mr **AYARI Adel** pour leur participation à l'examen de ce travail.

Je suis particulièrement reconnaissante à M. le Professeur **OUALI Kheireddine**, chef de laboratoire de Biosurveillance Environnementale de l'université Badji Mokhtar Annaba, de m'avoir accueillie dans son laboratoire pendant deux ans et demi, durant lesquels j'ai réalisé la partie pratique de ma thèse.

Un grand merci à l'équipe du Laboratoire de Chimie Organique Appliquée de l'Université Badji Mokhtar Annaba pour leur collaboration et leur soutien continu. Un remerciement spécial à Mme **BERREDJEM Malika**, dont le leadership et la disponibilité ont été essentiels à la réussite de ce travail. Votre expertise et votre bienveillance ont grandement contribué à ce projet.

Je tiens à exprimer ma gratitude à l'équipe du Laboratoire des Systèmes Électromagnétiques de l'université Badji Mokhtar Annaba pour leur soutien moral dans les moments difficiles. Vos encouragements et votre aide m'ont permis d'avancer malgré les obstacles. Un merci particulier à M. **LAOUAR Farouk** pour son aide constante.

Je remercie chaleureusement le Pr. **DJEBIEN Mahfoud** et le Dr. **BOUGUERRA Karima** pour leur accueil dans leur service pour l'échantillonnage, ainsi que pour leur disponibilité et leurs conseils avisés.

Je remercie sincèrement M. **BOUSLAMA Slim** pour ses encouragements et ses paroles de sagesse qui m'ont permis de surmonter bien des moments de découragement. Votre soutien moral a été déterminant dans cette aventure.

Je suis profondément reconnaissante au Pr. **HADEF Youcef** pour l'accueil chaleureux dans son laboratoire. Votre disponibilité et vos précieux conseils ont été un soutien inestimable tout au long de mon travail.

Je tiens à remercier du fond du cœur Pr. **MEGHNI Billel** d'avoir été un véritable grand frère, un soutien moral constant, et un précieux conseiller tout au long de ce parcours. Votre écoute, vos conseils avisés et votre bienveillance m'ont permis de surmonter bien des obstacles, et je vous en serai toujours reconnaissante.

Si aujourd'hui j'écris ces mots, c'est grâce à vous Dr **RAHAL Sarah**. Depuis la préparation du concours jusqu'à la réalisation de cette thèse, vous avez été à mes côtés, m'offrant un soutien indéfectible et une bienveillance qui m'ont profondément marqué. Vos encouragements, votre disponibilité, votre écoute attentive et vos précieux conseils ont été une source inestimable de force tout au long de ce parcours. Vous avez été bien plus qu'une grande sœur pour moi, et je tiens à vous exprimer toute ma gratitude pour avoir cru en moi et pour m'avoir accompagné avec tant de générosité.

Je tiens également à exprimer ma reconnaissance à Dr. **KHALDI Taha** pour son soutien moral et ses conseils précieux tout au long de ce parcours.

Merci à Dr. **TICHATI Lazhari** pour votre écoute attentive et votre compréhension tout au long de ces années et je vous suis profondément reconnaissante pour votre bienveillance.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude à Dr **CHENNA Housseem** pour avoir été mon bras droit tout au long de ce parcours. Votre aide précieuse, votre écoute attentive, votre disponibilité constante et vos conseils avisés ont été d'un soutien inestimable. Merci pour tout ce que vous avez fait pour m'accompagner et me guider.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude à Dr. **CHEKAL AFFARI Belhadj** pour votre soutien constant et vos précieux conseils qui ont grandement facilité la réalisation de ce travail.

Je remercie sincèrement Dr. **YOUNES Mohammed** pour votre disponibilité sans faille, vos précieux conseils, et surtout votre bonne humeur contagieuse ont été une source de motivation inestimable pour moi. Vous avez su rendre chaque étape plus légère et chaque défi plus accessible. Merci pour votre présence, votre optimisme, et votre soutien indéfectible.

Merci à Dr. **SOUSSA Amel**, votre écoute bienveillante et vos encouragements inlassables m'ont porté tout au long de ce voyage. Vous avez été une source de motivation et de confiance pour moi, et je vous en suis infiniment reconnaissante.

Je tiens à exprimer mes remerciements au Dr **HARBI Abdenour** pour son aide précieuse et ses conseils avisés tout au long de ce travail.

Je suis profondément reconnaissante envers Dr. **BAHADI Rania** pour son aide précieuse, ses conseils avisés, son écoute attentive et ses encouragements qui m'ont soutenue dans les moments difficiles.

Je remercie mes collègues et amis de l'Université Badji Mokhtar Annaba, notamment **HARRAT Randa, GRINE Sara, HALIMI Imene, CHAREF Maysoune, TOUAIBIA Sarra, Yasser** pour leur soutien et leur amitié tout au long de ce parcours.

Je tiens à exprimer ma gratitude à **OUMEDDOUR Sabrina** pour sa précieuse aide et sa disponibilité constante tout au long de mon parcours au sein du département de Biochimie. Vous avez été témoin de notre évolution, nous voyant passer de simples étudiantes à Docteur. Votre soutien constant et votre professionnalisme ont été d'une grande importance pour moi, et je t'en suis infiniment reconnaissante.

Merci aux techniciennes et ingénieurs de laboratoire, **Sihem, Basma, Khaoula, Kahina, Zeineb et Bouchra**, pour leur accompagnement et leur professionnalisme sans faille, qui ont contribué à la réussite de ce projet.

Je remercie également chaleureusement les étudiants de master : **Dounia, Rania, Radia, Mouna, Yamina, Zinou, Marwen, Abderaouf, Serine, Lamia, Sofia, Rayene, Chahinez, Chaima, Sara et Roumaïssa** qui ont activement participé à la réalisation de ce travail par leur implication et leur aide précieuse. Votre énergie et votre engagement ont été une véritable source de motivation.

Enfin, je remercie toutes les personnes rencontrées au cours de ce travail, dont l'apport, qu'il soit scientifique, administratif ou relationnel, a été déterminant pour l'accomplissement de ce projet. Votre présence, vos sourires et vos encouragements ont été précieux.

# Dédicaces

## Dédicaces

Je dédie cette thèse

À la mémoire de mon **GRAND-PÈRE**,

L'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et ma source de joie et de bonheur, avec lequel je n'aurai pas le plaisir de partager cet événement. C'est avec une profonde émotion que je ressens son absence en ce moment crucial de ma vie. J'aurais tant aimé qu'il soit à mes côtés pour partager la joie et la fierté de cet accomplissement. Son absence physique n'enlève rien à sa présence dans mon cœur et mes pensées, où il demeure une force silencieuse mais puissante. Je prie Dieu Tout-Puissant de lui accorder Sa miséricorde infinie, de l'envelopper de Sa grâce et de l'accueillir dans Son paradis éternel.

Qu'il repose en paix.

Avec une infinie reconnaissance, je dédie ces lignes à **Mamie, Mama Nafissa, Biba et Djenette**. Vous êtes l'incarnation de la douceur, de l'amour inconditionnel et du dévouement sans faille. Votre bienveillance, vos encouragements constants et vos prières précieuses ont été une lumière qui m'a guidée tout au long de ce chemin. Les mots ne sauront jamais rendre pleinement l'immensité de mon respect, de mon admiration et de ma gratitude à votre égard.

À **MA MÈRE**, chaque ligne de ce travail reflète l'empreinte de ton amour inconditionnel, une lumière qui n'a jamais vacillé malgré les épreuves. Ton courage, tel une montagne immuable face aux tempêtes de la vie, et tes sacrifices, comparables à un océan d'une profondeur infinie, m'ont permis de devenir la personne que je suis aujourd'hui. Je te dois tout, et bien que les mots soient insuffisants pour exprimer toute ma gratitude, j'espère que ce travail saura être le reflet de ma reconnaissance et de la fierté immense que j'ai d'être ton enfant.

À **MON PÈRE**, dans tes silences, j'ai appris l'humilité. À travers ton travail, j'ai découvert la valeur de la persévérance, et dans tes sacrifices, j'ai compris la véritable essence de l'amour. Papa, tu es pour moi un repère inébranlable, un phare qui éclaire mes nuits de doute, et un modèle de rigueur et d'intégrité. Je te dédie ce travail avec une gratitude profonde, en espérant qu'il puisse refléter, même modestement, l'immense admiration que je te porte.

À **MON FRÈRE WALID**, je prends un instant pour te dire combien je suis reconnaissante envers toi. Même à distance, tu as su être là pour moi, d'une manière qui m'a profondément marquée. Tes paroles d'encouragement, ta présence, même à travers les kilomètres, et ta foi en moi m'ont donné une force incroyable pour surmonter les obstacles et en arriver là où je suis aujourd'hui. Tu as ce don de m'apaiser et de me motiver en même temps, et je ne peux

que te remercier pour tout ce que tu fais pour moi. Tu as été un pilier, un repère, un soutien indéfectible, et cela vaut plus que tout.

À **MA SŒUR DARINE**, il est difficile de trouver les mots justes pour te remercier pleinement, tant ton soutien a été précieux tout au long de ce parcours. Tu n'es pas seulement ma sœur : tu es ma confidente, ma partenaire de tous les instants, celle avec qui je partage tout. Avec toi, chaque moment est plus léger, chaque défi semble plus surmontable, et chaque réussite devient plus belle. Merci pour ta présence constante, ton écoute et ton aide. Ton courage et tes encouragements m'ont porté dans les moments où le chemin semblait trop difficile. Tu as été une source inépuisable de force et d'inspiration, et pour cela, je te serai éternellement reconnaissante. Cette thèse, c'est aussi un peu la tienne, car sans toi, je n'en serais pas là aujourd'hui.

À mes précieuses compagnes de vie, mes chères tatas : **FAFI, AICHA, FOUZIA, MONIA, GHANIA, SAMIA, LATIFA, FARIDA, SABRINA, AMIRA** et toi, **AMEL**, plus qu'un simple nom, un cœur profondément lié au mien. Avec toi, j'ai partagé mes joies, mes peines et mes incertitudes. Tu es celle qui m'a tendu la main quand j'en avais besoin, celle qui m'a guidée sur le bon chemin, et celle à qui je confie mes rêves les plus chers et mes secrets les plus enfouis. À vous toutes, et à toi en particulier, je dédie cette pensée, empreinte d'une immense gratitude et d'un profond attachement.

À mes chers tontons : **AMIR, MOURAD, SOFIANE, NADJIB, ZOUBIR** et **HAMOUDI**, votre présence dans ma vie est une bénédiction. Vous avez su m'encourager, m'écouter et me guider avec votre sagesse et votre bienveillance. Je tiens à vous remercier du fond du cœur pour tout ce que vous êtes et tout ce que vous représentez pour moi.

À mes chers cousins : **LOKMAN, RAMI, ROUMAÏSSA, KHALIL, SKANDER, YASMINE, KENZI, LAMIS, LYNDA, ZAKI, ÉLIANE, ARSLANE, RANIA, NARIMANE** et **ADEM**. Vous êtes les éclats de rire qui ont illuminé mon enfance et les complices de mes souvenirs les plus doux. Dans chaque page de ce travail, il y a une part de cette complicité unique, de ces instants précieux qui nous lient si profondément. Je vous porte dans mon cœur avec un amour infini et une gratitude éternelle.

À **HOUDA, MARINA** et **ABDERAHIM**. Depuis que vous avez rejoint notre famille, vous avez apporté avec vous une immense joie et un bonheur qui illumine nos vies. Grâce à vous, nous avons eu la chance de découvrir les sourires et les éclats de rire des plus merveilleux neveux. Merci d'être une si belle addition à notre famille et de contribuer à la rendre encore plus spéciale.

À mes adorables neveux : **RACIM, NOUR, YAHIA, ELEANOR**, et **ALMA**. Vous êtes ma fierté et ma joie, mes petits trésors précieux. Chacun de vous apporte une étincelle unique dans ma vie. Je vous aime profondément, et je souhaite que votre avenir soit aussi radieux que vos sourires.

À mes amis, chacun à son nom, aucun hommage ne saurait réellement être à la hauteur de l'affection et du soutien dont vous ne cessez de m'entourer. Vous êtes bien plus que des amis vous êtes une extension de ma famille, des piliers sur lesquels je peux toujours compter. En témoignage des liens précieux qui nous unissent et des souvenirs inoubliables que nous avons partagés, je vous dédie ce travail, avec toute ma gratitude et mon amitié sincère.

# Résumés

### Résumé

La résistance aux antibiotiques représente aujourd'hui un défi majeur de santé publique, largement amplifié par l'usage inapproprié et excessif des agents antimicrobiens. Face à cette menace, les microorganismes déploient divers mécanismes d'adaptation, tels que la formation de biofilms protecteurs et la régulation de la virulence par le biais du Quorum Sensing (QS).

L'inhibition ciblée du QS émerge ainsi comme une stratégie innovante et prometteuse, susceptible de limiter la pathogénicité microbienne sans exercer la pression sélective induite par les antibiotiques conventionnels.

Dans ce contexte, plusieurs agents chimiques et phytochimiques ont démontré leur capacité à perturber les mécanismes de communication cellulaire.

Une étude conduite sur des souches microbiennes isolées de dispositifs médicaux a mis en évidence une hétérogénéité marquée des profils de sensibilité aux antimicrobiens. Parmi les composés évalués, la 3-(2-chloroacetyl) oxazolidin-2-one a révélé d'excellentes propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires, associées à une inhibition significative de la formation de biofilms bactériens (92,23 %) et fongiques (98,48 %). Ce composé a également induit une réduction notable de la motilité bactérienne et de la production de pigments chez *Chromobacterium violaceum* et *Pseudomonas aeruginosa*.

Par ailleurs, l'extrait méthanolique d'*Inula viscosa* L. a manifesté une activité antimicrobienne appréciable, avec des concentrations minimales inhibitrices (CMI) comprises entre 125 et 500 µg/mL pour les bactéries et entre 7,81 et 250 µg/mL pour les levures. Cet extrait a permis d'inhiber de manière significative la formation de biofilms bactériens (77,79 %) et fongiques (67,43 %), tout en réduisant la motilité bactérienne et la synthèse de pigments. Enfin, les essais d'inhibition du Quorum Sensing en culture duale, réalisés avec *Chromobacterium violaceum* 31532, *Chromobacterium violaceum* 026 et *Pseudomonas aeruginosa*, ont confirmé l'efficacité de ces composés dans la modulation de la communication microbienne. Ces résultats ouvrent des perspectives prometteuses pour le développement de nouvelles approches thérapeutiques ciblant la résistance microbienne.

**Mots clés :** Biofilm, *Inula viscosa* L., Quorum Sensing, Résistance microbienne, Synthèse chimique, 3-(2-chloroacétyl) oxazolidin-2-one.

## Abstract

Today, antibiotic resistance represents a major public health challenge, largely exacerbated by the excessive and inappropriate use of antimicrobial agents. Faced with this threat, microorganisms deploy various adaptation mechanisms, such as the formation of protective biofilms and the regulation of virulence via Quorum Sensing (QS).

Targeted inhibition of QS is thus emerging as an innovative and promising strategy, capable of limiting microbial pathogenicity without exerting the selective pressure induced by conventional antibiotics.

In this context, several chemical and phytochemical agents have demonstrated their ability to disrupt cellular communication mechanisms.

A study conducted on microbial strains isolated from medical devices revealed marked heterogeneity in antimicrobial susceptibility profiles. Among the compounds evaluated, 3-(2-chloroacetyl) oxazolidin-2-one revealed excellent antioxidant and anti-inflammatory properties, associated with significant inhibition of bacterial (92.23%) and fungal (98.48%) biofilm formation. The compound also significantly reduced bacterial motility and pigment production in *Chromobacterium violaceum* and *Pseudomonas aeruginosa*.

In addition, the methanolic extract of *Inula viscosa* L. displayed appreciable antimicrobial activity, with minimum inhibitory concentrations (MICs) ranging from 125 to 500 µg/mL for bacteria and from 7.81 to 250 µg/mL for yeasts. The extract significantly inhibited bacterial (77.79%) and fungal (67.43%) biofilm formation, while reducing bacterial motility and pigment synthesis. Finally, Quorum Sensing inhibition tests in dual culture, carried out with *Chromobacterium violaceum* 31532, *Chromobacterium violaceum* 026 and *Pseudomonas aeruginosa*, confirmed the efficacy of these compounds in modulating microbial communication. These results open up promising prospects for the development of new therapeutic approaches targeting microbial resistance.

**Key words:** Biofilm, Chemical compound, 3-(2-chloroacetyl) oxazolidin-2-one, *Inula viscosa* L., Microbial resistance, Quorum Sensing.

## ملخص

تعد مقاومة المضادات الميكروبية اليوم مشكلة صحية عامة خطيرة، تتفاقم بسبب الاستخدام المفرط وغير المناسب لهذه العوامل. طورت الكائنات الدقيقة آليات مقاومة متنوعة، من بينها تكوين الأغشية الحيوية (Biofilms) وتعديل ضراوتها عبر آلية الإحساس بالنصاب (Quorum Sensing - QS) ويُعد تثبيط هذه الآلية خيارًا واعدًا بديلاً للمضادات التقليدية للحد من ضراوة الميكروبات.

أثبتت المركبات الكيميائية والمواد النباتية فعاليتها في تثبيط الإحساس بالنصاب. وكشفت دراسة أجريت على سلالات ميكروبية معزولة من أجهزة طبية عن تفاوت واضح في حساسيتها تجاه المضادات. كما أظهر مركب كيميائي (3-2-كلوروأستينيل) أو كسازوليدين-2-ون) خصائص مضادة للأكسدة ومضادة للالتهابات، بالإضافة إلى تثبيط قوي لتكوين الأغشية الحيوية البكتيرية (92.23%) والفطرية (98.48%)، مع خفض قدرة البكتيريا على الحركة وإنتاج الأصباغ في *Chromobacterium violaceum* و *Pseudomonas aeruginosa*.

كذلك، أظهر المستخلص الميثانولي لنبات *Inula viscosa* L. نشاطاً مضاداً للميكروبات، بتركيز تثبيط دنيا (MIC) تراوحت بين 125-500 ميكروغرام/مل للبكتيريا ومن 7.81 إلى 250 ميكروغرام/مل للخمائر المجهرية. كما قلل من تكوين الأغشية الحيوية البكتيرية (77.79%) والفطرية (67.43%)، بالإضافة إلى خفض إنتاج الأصباغ والحركة البكتيرية.

أكدت تجارب التثبيط المزدوج للإحساس بالنصاب (Dual Culture QS Assay)، باستخدام سلالات *C. violaceum* و *CV31532* و *CV026* و *P. aeruginosa*، فعالية هذه المركبات في مكافحة العدوى من خلال استهداف الإحساس بالنصاب، مما يفتح آفاقاً لاستراتيجيات علاجية جديدة لمواجهة المقاومة الميكروبية.

**الكلمات المفتاحية:** الإحساس بالنصاب، الأغشية الحيوية، مركب كيميائي، مقاومة الميكروبات، *Inula viscosa* L.

# Liste des abréviations

## Liste des abréviations

<b>AA:</b>	Acide ascorbique
<b>ABC</b>	ABC (ATP-Binding Cassette) gènes de transport
<b>ACP</b>	Protéine porteuse d'Acyle
<b>ADN:</b>	Acide nucléique désoxyribonucléique
<b>AEIV:</b>	Extrait aqueux <i>Inula viscosa</i> L.
<b>Agr:</b>	Accessory gene regulator (système de régulation chez <i>Staphylococcus aureus</i> )
<b>AHL:</b>	Acyl-homoserine lactones
<b>AI:</b>	Autoinducteur
<b>AI-1, 2, 3:</b>	Autoinducteurs 1, 2, et 3
<b>aiiA:</b>	Gène codant une enzyme lactonase, impliqué dans la dégradation des AHL
<b>AIPs:</b>	Peptides Autoinducteurs
<b>AK10:</b>	Amikacine 10 µg
<b>AM10:</b>	Amoxicilline 10 µg
<b>AM-B:</b>	Amphotéricine B
<b>AMC30:</b>	Amoxicilline + acide clavulanique 30 µg
<b>AMP10:</b>	Ampicilline 10 µg
<b>ARN:</b>	Acide ribonucléiques
<b>ATB:</b>	Antibiotique
<b>ATM30:</b>	Aztréonam 30 µg
<b>ATP:</b>	Adénosine Triphosphate (Source d'énergie dans les processus cellulaires)
<b>AX25:</b>	Amoxicilline 25 µg
<b>BHIB:</b>	Bouillon Coeur-cervelle
<b>BSA:</b>	Albumine sérum bovin
<b>Ca<sup>2+</sup> :</b>	Ion calcium
<b>CAI-1 :</b>	<i>Cholerae</i> Autoinducer-1
<b>CASFM :</b>	Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie
<b>CAZ30 :</b>	Ceftazidime 30 µg
<b>CIP5 :</b>	Ciprofloxacine 5 µg
<b>CLSI :</b>	Clinical and Laboratory Standards Institute
<b>CMB/F</b>	Concentration minimale bactéricide/fongicide
<b>CMI :</b>	Concentration minimale inhibitrice
<b>CRISRP-</b>	Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats-CRISPR associated
<b>Cas :</b>	system
<b>CT10 :</b>	Cefotaxime 10 µg
<b>CTX30 :</b>	Cefotaxime 30 µg
<b>Cu<sub>2</sub>O :</b>	Oxyde de cuivre
<b>CV :</b>	Cristal violet
<b>CZ30 :</b>	Cefazoline 30 µg
<b>DPD:</b>	4,5-Dihydroxy-2,3-Pentanedione (Précurseur d'AI-2)
<b>DPPH:</b>	2,2-diphényl-1-picryl-hydrazyl
<b>DZI:</b>	Diamètre de zone d'inhibition
<b>E15:</b>	Erythromycine 15 µg
<b>EAG:</b>	Équivalent d'acide gallique
<b>EC:</b>	Équivalent de catéchine
<b>EPS:</b>	Substance Polymère extracellulaire
<b>EQ:</b>	Équivalent de quercétine
<b>ES:</b>	Extrait sec
<b>E-test:</b>	Test de gradient d'antifongique pour CMI

<b>FCZ:</b>	Fluconazole
<b>FLU-SDD:</b>	Fluconazole Sensible à dose dépendante (Fluconazole Susceptible Dose Dependent)
<b>FLO 11:</b>	Adhésine impliquée dans le quorum sensing fongique
<b>FOX30:</b>	Cefoxitine 30 µg
<b>G2/M:</b>	Transition entre la phase G2 (Gap 2) et la phase M (Mitose) du cycle cellulaire.
<b>GM10:</b>	Gentamicine 10 µg
<b>GN:</b>	Gélose nutritive
<b>GS:</b>	Gélose sabouraud
<b>IC50:</b>	Concentration requise pour inhiber 50 % du DPPH présent dans le milieu
<b>IMQ :</b>	Imizoquine (Voies de signalisation liées au stress)
<b>IPM10 :</b>	Imipénème 10 µg
<b>L1 :</b>	3-(2-chloroacetyl) oxazolidin-2-one
<b>LAI-1 :</b>	<i>Legionella</i> Autoinducer-1
<b>LB :</b>	Milieu Luria Bertani
<b>LuX I :</b>	Gène codant pour une acétyl-homoserine lactone synthase
<b>LuX R :</b>	Protéines régulatrices (Récepteurs d'autoinducteurs)
<b>LuX S :</b>	Métalloenzyme impliquée dans la synthèse de l'autoinducteur-2
<b>MEIV :</b>	Extrait méthanolique <i>Inula viscosa</i> L.
<b>MH:</b>	Mueller-Hinton
<b>MICA:</b>	Micafungine
<b>MTAN:</b>	Méthylthioadénosine Nucléosidase
<b>NN10:</b>	Acide nalidixique 10 µg
<b>OX10:</b>	Oxacilline 10 µg
<b>P10:</b>	Pénicilline 10 µg
<b>PDR:</b>	Résistance multidrogue perméase (Pleiotropic Drug Resistance)
<b>Pfs:</b>	5'-Méthylthioadénosine/S-Adénosylhomocystéine Nucleosidase
<b>PH:</b>	Potentiel hydrogène
<b>PO1:</b>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1
<b>QQ:</b>	Quorum quenching
<b>QS:</b>	Quorum sensing
<b>QSI:</b>	Inhibiteur de Quorum sensing
<b>RMN</b>	Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire
<b>RNAIII :</b>	Petit ARN régulateur dans le système Agr
<b>RPMI:</b>	Roswell Park Memorial Institute medium (milieu pour les tests de sensibilité aux antifongiques)
<b>SAH:</b>	S-adénosylhomocystéine
<b>SAHH:</b>	S-adénosylhomocystéine hydrolase
<b>SAM:</b>	S-adénosylméthionine
<b>SARM:</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méthicilline
<b>SNL 1:</b>	Kinase transmembranaire chez <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<b>SPbeta:</b>	Bactériophage SPβ (Phage de <i>Bacillus subtilis</i> )
<b>SRH:</b>	S-ribosylhomocystéine
<b>SXT25:</b>	Triméthoprime-sulfaméthoxazole 25 µg
<b>UV:</b>	Ultraviolet
<b>VA30:</b>	Vancomycine 30 µg
<b>VCZ:</b>	Voriconazole

# Liste des figures

## Liste des Figures

<b>Figure 1:</b> Étapes de la formation de biofilm	16
<b>Figure 2:</b> Observation d'un biofilm bactérien sur une plaie	22
<b>Figure 3:</b> Modèle schématique de la biosynthèse et de la transduction du signal AHL au sein d'une cellule bactérienne à Gram négatif.	36
<b>Figure 4:</b> Structure des autoinducteurs bactériens	39
<b>Figure 5:</b> Schéma de la formation du biofilm et de l'interruption des systèmes de communication intracellulaire par le quorum sensing	45
<b>Figure 6:</b> Anneau fondamentale des oxazolidinones	51
<b>Figure 7:</b> Agents antibactériens oxazolidinones commercialisés : linézolide et phosphate de tédizolide	52
<b>Figure 8:</b> Structure 3D de l'anneau fondamentale des oxazolidinones.	52
<b>Figure 9:</b> Acylation de oxazolin-2-one avec 2-chloroacetyl chloride.	56
<b>Figure 10:</b> Fiche technique de 3-(2-chloroacétyl) oxazolidin-2-one.	57
<b>Figure 11:</b> Spectres RMN de 3-(2-chloroacétyl) oxazolidin-2.	57
<b>Figure 12 :</b> Photo réelle de <i>Inula viscosa</i> L.	60
<b>Figure 13:</b> Répartition géographique de l'inule visqueuse	63
<b>Figure 14:</b> Carte géographique de la localisation de la commune de Dellys	67
<b>Figure 15:</b> Étapes expérimentales du dosage des polyphénols totaux	69
<b>Figure 16:</b> Étapes expérimentales du dosage des Flavonoïdes totaux	71
<b>Figure 17:</b> Étapes expérimentales du dosage des tannins	73
<b>Figure 18:</b> Chromatogrammes LC-MS/MS des standards et des extraits d' <i>Inula viscosa</i> L.	79
<b>Figure 19:</b> Schéma du protocole de l'essai de piégeage du radical libre le 2, 2-diphényl 1picrylhydrazyl (DPPH)	82
<b>Figure 20:</b> Représentation schématique du protocole de l'essai de la dénaturation de l'albumine bovine (BSA)	84
<b>Figure 21:</b> Activité de piégeage des radicaux libres de la molécule L1	85
<b>Figure 22:</b> Activité de piégeage des radicaux libres des extraits de <i>Inula viscosa</i> L.	86
<b>Figure 23:</b> Étapes expérimentales de l'antibiogramme	94
<b>Figure 24 :</b> Étapes expérimentales de l'antifongigramme	96
<b>Figure 25:</b> Étapes expérimentales de la détermination de l'hydrophobicité des souches par la méthode MATS	98

<b>Figure 26:</b> Schéma expérimental de l'évaluation de l'activité antimicrobienne par la méthode de diffusion _____	101
<b>Figure 27:</b> Approche expérimentale de la détermination des concentrations minimales inhibitrices _____	103
<b>Figure 28:</b> Étapes opératoires de la détermination des concentrations minimales Bactéricide/ Fongicide _____	105
<b>Figure 29:</b> Protocole expérimentale du screening de l'inhibition de la formation du biofilm, Méthode du cristal violet (CV) _____	107
<b>Figure 30:</b> Schéma expérimental de l'évaluation de l'inhibition de la formation du biofilm Méthode du cristal violet (CV) _____	109
<b>Figure 31:</b> Schéma expérimental de l'évaluation de la motilité bactérienne _____	111
<b>Figure 32:</b> Étapes expérimentales du Dual Culture Quorum Sensing Assay _____	115
<b>Figure 33:</b> Inhibition de la formation de biofilm par la molécule L1 _____	136
<b>Figure 34:</b> Inhibition de la formation de biofilm par l'extrait de <i>Inula viscosa</i> L. _____	138
<b>Figure 35:</b> Inhibition du quorum sensing par la molécule L1 _____	143
<b>Figure 36:</b> Inhibition du quorum sensing par l'extrait méthalonique d' <i>Inula viscosa</i> L. ____	144
<b>Figure 37:</b> Inhibition de la production de la violacéine par la molécule L1 _____	145
<b>Figure 38 :</b> Inhibition de la production de la violacéine par l'extrait méthalonique d' <i>Inula viscosa</i> L. _____	146
<b>Figure 39:</b> Inhibition de la production de la pyocyanine par la molécule L1 et <i>Inula viscosa</i> L. _____	147
<b>Figure 40 :</b> Photos réelles du résultats du Dual Culture Quorum Sensing Assay _____	150

# Liste des Tableaux

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1:</b> Usages traditionnels de quatre espèces du genre <i>Inula</i> _____	59
<b>Tableau 2:</b> Classification taxonomique de <i>Inula Viscosa</i> L. _____	62
<b>Tableau 3:</b> Les rendements d'extraction des extraits obtenus à partir de <i>Inula viscosa</i> L. __	75
<b>Tableau 4:</b> Teneurs en polyphénols totaux, en flavonoïdes totaux et en tannins des extrait d' <i>Inula viscosa</i> L. _____	76
<b>Tableau 5:</b> Analyse LC-MS/MS des composés phénoliques dans les extraits d' <i>Inula viscosa</i> L. _____	77
<b>Tableau 6:</b> IC <sub>50</sub> de la molécule et de l'acide ascorbique _____	85
<b>Tableau 7:</b> IC <sub>50</sub> des extraits de la plante et de l'acide ascorbique _____	87
<b>Tableau 8:</b> Inhibition de la dénaturation du BSA par la molécule, les extraits d' <i>Inula viscosa</i> et le Diclofénac sodique standard (2-acide éthanoïque) _____	88
<b>Tableau 9:</b> Microorganismes identifiés _____	116
<b>Tableau 10:</b> Antibiogramme des souches isolées _____	118
<b>Tableau 11:</b> Résultats de l'antifongigramme _____	125
<b>Tableau 12:</b> Pourcentages d'adhésion des souches étudiées aux solvants _____	127
<b>Tableau 13:</b> Détermination du caractère acide-base des souches microbiennes en fonction de la différence d'adhésion aux solvants. _____	128
<b>Tableau 14:</b> Activité antimicrobienne des extraits de <i>Inula viscosa</i> L. et de la molécule L1131	
<b>Tableau 15:</b> L'effet inhibiteur de l'extrait méthanolique de <i>Inula viscosa</i> L. et la molécule L1 sur la motilité de nage et d'essaim _____	140

# Table des matières

# Table des matières

Résumé

Abstract

ملخص

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

<b>Introduction</b>	<b>1</b>
<b>Chapitre I : La résistance aux antibiotiques</b>	<b>3</b>
I.1. Définition de la résistance aux antibiotiques	3
I.2. Mécanismes de la résistance aux antibiotiques	3
I.3. Facteurs contribuant à la résistance aux antibiotiques	5
I.4. Impacts de la résistance aux antibiotiques	7
I.5. Stratégies de lutte contre la résistance aux antibiotiques	9
<b>Chapitre II : Le Biofilm</b>	<b>13</b>
II.1. Définition du biofilm	13
II.2. Formation et structure du biofilm	13
II.3. Les facteurs favorisant la formation d'un biofilm	19
II.4. Fonctions et rôles des biofilms	19
II.5. Impacts sur la santé humaine et environnementale	22
II.6. Stratégies de prévention et de traitement des biofilms	24
II.7. Applications industrielles et biotechnologiques des biofilms	27
<b>Chapitre III : Le Quorum Sensing</b>	<b>30</b>
III.1. Définition du Quorum Sensing	30
III.2. Notions sur les autoinducteurs	30
III.3. Importance du Quorum Sensing dans le règne microbien	31
III.4. Mécanismes du Quorum Sensing chez les bactéries	31
III.5. Mécanismes du Quorum Sensing dans les populations fongiques	33
III.6. Mécanismes du Quorum Sensing chez les virus	34
III.7. Les différents types des molécules inductrices du Quorum Sensing	35
III.8. Fonctions biologiques du Quorum Sensing	43
III.9. Applications du Quorum Sensing	47

<b>Chapitre IV : Les oxazolidinones</b>	<b>51</b>
IV.1. Définition des oxazolidinones	51
IV.2. Structure chimique des oxazolidinones	52
IV.3. Application des oxazolidinones en pharmacologie	52
IV.4. Le développement de dérivés des oxazolidinones	55
	52
<b>Chapitre V : Caractérisation de 3-(2-chloroacetyl) oxazolidin-2-one</b>	<b>56</b>
<b>Chapitre VI : <i>Inula viscosa</i> L.</b>	<b>58</b>
VI.1. Description botanique de la famille de la plante étudiée	58
VI.2. Intérêt économique de la famille	58
VI.3. Le genre <i>Inula</i> et sa description botanique	59
VI.4. Usage traditionnel des plantes du genre <i>Inula</i>	59
VI.5. La plante <i>Inula Viscosa</i> L.	60
<b>Chapitre VII : Caractérisation des extraits d'<i>Inula viscosa</i> L.</b>	<b>67</b>
VII.1. Matériel végétal et extraction	67
VII.2. Dosage des composés	68
VII.3. Résultats et discussion	75
<b>Chapitre VIII : Activités Biologiques</b>	<b>81</b>
VIII.1. Évaluation de l'activité antioxydante	81
VIII.2. Évaluation de l'activité de l'activité Anti-inflammatoire	83
VIII.3. Résultats et discussion	85
<b>Chapitre IX : Évaluation de l'activité antimicrobienne</b>	<b>92</b>
IX.1. Les souches microbiennes	92
IX.2. Étude du comportement hydrophobe des souches	97
Screening de l'activité antimicrobienne	99
IX.3. Résultats et discussion	116
<b>Conclusion et perspectives</b>	<b>152</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>155</b>

## Annexes

### Production scientifique

# Introduction

### Introduction

Pendant longtemps, les antibiotiques et les antifongiques ont constitué le principal arsenal thérapeutique utilisé contre les infections provoquées par des bactéries et des champignons pathogènes **(De Lacerda et al., 2024)**. Néanmoins, l'émergence et la prolifération alarmante de la résistance aux antimicrobiens constituent aujourd'hui un important dilemme sanitaire mondial. Ce phénomène, exacerbé par l'utilisation excessive et parfois inappropriée de ces agents pharmacologiques, repose sur divers mécanismes adaptatifs, notamment la modification des cibles cellulaires, la production d'enzymes inactivantes et l'efflux actif d'agents antimicrobiens **(Gupta et al., 2023; Hosseini et al., 2023)**.

L'un des principaux facteurs de cette résistance est le quorum sensing, un système de communication intercellulaire qui permet aux microorganismes de synchroniser l'expression des gènes en fonction de leur densité de population. Ce mécanisme joue un rôle déterminant dans la régulation de nombreux processus de virulence, notamment la motilité, la sécrétion de toxines et en particulier la formation de biofilms **(Bhunja et al., 2022)**. Ces structures tridimensionnelles, constituées d'agrégats de cellules microbiennes encapsulées dans une matrice extracellulaire, confèrent aux agents pathogènes une protection accrue contre les interventions antimicrobiennes et les réponses immunitaires de l'hôte **(Flemming et al., 2016; Joshi et al., 2023; Koley et al., 2023)**. Les infections associées aux biofilms, notamment celles liées aux dispositifs médicaux (cathéters, sondes, prothèses), compliquent considérablement les interventions thérapeutiques et constituent un formidable défi pour les professionnels de santé **(Datta et al., 2024; Maillard et Centeghe, 2023)**.

À la lumière de cette crise sanitaire croissante, il est de plus en plus impératif de concevoir de nouvelles stratégies thérapeutiques capables de contourner les mécanismes de résistance et de rétablir l'efficacité des traitements existants **(Sher et al., 2024)**. Parmi les méthodologies prometteuses, l'inhibition ciblée de la détection du quorum sensing et la perturbation des biofilms apparaissent comme des stratégies innovantes **(Sher et al., 2024)**.

Dans la quête de nouveaux agents antimicrobiens, la médecine traditionnelle constitue une importante source d'inspiration. Les plantes ethnobotaniques, riches en composés bioactifs, apparaissent comme des candidats prometteurs pour le développement de molécules capables d'obstruer efficacement la communication intercellulaire bactérienne et de perturber les biofilms **(Izah et al., 2023; Sankar et al., 2023; Sayed, 2023)**. Notamment, *Inula viscosa* L., communément appelée *Dittrichia viscosa* Greuter, est une flore méditerranéenne qui se distingue par ses nombreux attributs thérapeutiques. Historiquement utilisée en médecine

traditionnelle pour ses effets antimicrobiens, anti-inflammatoires et antioxydants (**Andolfi et al., 2013; Eruygur et al., 2024**), cette espèce englobe un large éventail de métabolites secondaires bioactifs, notamment les guaianolides, les sesquiterpènes et les flavonoïdes, ouvrant ainsi la voie à de nouvelles voies pharmacologiques (**Ozkan et al., 2019; Ye et al., 2020**).

Parallèlement, le développement de molécules synthétiques reste un objectif essentiel de la recherche pharmaceutique. Parmi les classes les plus prometteuses figurent les oxazolidinones, des composés hétérocycliques dont l'efficacité a été prouvée contre diverses bactéries Gram positives multirésistantes (**Mahdi et al., 2023a**). Plus récemment, certains dérivés de cette classe ont démontré un potentiel sans précédent d'inhibition et de dispersion des biofilms, présentant ainsi une nouvelle alternative thérapeutique pour traiter les infections chroniques résistantes aux modalités de traitement conventionnelles (**Pierce et al., 2019; Roger et al., 2018**).

À la lumière des enjeux croissants liés à la résistance antimicrobienne, notre démarche scientifique s'est structurée autour de deux volets complémentaires :

- Le premier s'appuie sur une revue critique de la littérature, centrée sur les mécanismes de résistance aux antibiotiques, le rôle du quorum sensing et des biofilms dans la persistance des infections, ainsi que sur l'intérêt pharmacologique des oxazolidinones et de *Inula viscosa*, plante médicinale aux multiples vertus thérapeutiques.

- Le second volet, expérimental, a consisté en l'isolement et l'identification de souches microbiennes résistantes, suivis de l'évaluation de leur sensibilité à divers agents antimicrobiens. Parallèlement, un nouvel analogue d'oxazolidinone (L1) a été synthétisé et caractérisé, tandis que les extraits phytochimiques de *Inula viscosa* ont été obtenus et analysés. L'ensemble de ces composés a fait l'objet d'une évaluation *in vitro* de leurs propriétés antimicrobiennes, antioxydantes et anti-inflammatoires, ainsi que de leur capacité à moduler des facteurs clés de virulence bactérienne, notamment la formation de biofilms et l'inhibition du quorum sensing, ainsi que la motilité, et la production de pigments tels que la violacéine et la pyocyanine.

Ce travail s'inscrit dans une dynamique de recherche translationnelle visant à conjuguer innovation chimique et savoirs traditionnels pour le développement de nouvelles alternatives thérapeutiques contre les pathogènes multirésistants.

# Chapitre I : La Résistance Aux Antibiotiques

## Chapitre I : La résistance aux antibiotiques

### I.1. Définition de la résistance aux antibiotiques

La résistance aux antibiotiques constitue une menace majeure pour la santé mondiale. Elle se caractérise par la capacité des agents pathogènes, tels que les bactéries, les champignons, les parasites et les virus, à développer des mécanismes leur permettant de survivre et de se reproduire malgré la présence d'antibiotiques, conçus pour les éliminer ou inhiber leur croissance.

Ce phénomène survient lorsque les bactéries subissent des modifications génétiques qui leur confèrent une résistance aux effets des antibiotiques (Amyes, 2022; Bhaskar et Sahu, 2023; Ezeonu *et al.*, 2022; Ramos-Martín et D'amelio, 2023; Tang *et al.*, 2023).

L'utilisation abusive et excessive des antibiotiques en médecine humaine et en agriculture constitue les principaux moteurs de cette résistance, favorisant la sélection et la propagation de souches résistantes (Mehboob, 2022; Tang *et al.*, 2023).

### I.2. Mécanismes de la résistance aux antibiotiques

#### I.2.1. Génétique de la résistance

Les mutations génétiques jouent un rôle fondamental dans l'acquisition de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries, opérant par divers mécanismes. Ces mutations peuvent apparaître spontanément ou être induites par des facteurs environnementaux, comme l'exposition aux antibiotiques ou le stress oxydatif (Chodkowski et Shade, 2022).

##### I.2.1.1. Mutations spontanées

Les mutations chromosomiques chez les bactéries peuvent se produire spontanément en raison d'erreurs lors de la réplication de l'ADN, et ces mutations sont ensuite sélectionnées sous la pression des traitements antibiotiques (Buchanan et Wareham, 2019).

Ces mutations altèrent la constitution génétique, conférant directement une résistance ou facilitant l'acquisition et l'efficacité des gènes de résistance (Jangir *et al.*, 2022). Elles peuvent modifier les protéines cibles des antibiotiques, réduire l'entrée des antibiotiques dans la cellule bactérienne ou augmenter l'efflux des antibiotiques hors de la cellule bactérienne (Theuretzbacher, 2017).

##### I.2.1.2. Transfert horizontal de gènes

Les espèces microbiennes partagent continuellement entre elles des éléments génétiques peuvent être portés par des plasmides, des transposons ou des intégrons, dans un processus

connu sous le nom de transfert horizontal de matériel génétique. Ce transfert s'effectue principalement à travers trois mécanismes essentiels :

- **La transduction:** transfert des gènes via des bactériophages.
- **La transformation:** incorporation par une bactérie de fragments d'ADN libérés par d'autres bactéries.
- **La conjugaison:** transfert de fragments d'ADN via des plasmides conjugatifs (**Giedraitienė et al., 2011; Pitout, 2012; Sommer et al., 2009**).

Ce processus permet le transfert de gènes entre des bactéries phylogénétiquement distinctes, notamment entre les bactéries à Gram positif et celles à Gram négatif (**Bouyahya et al., 2017b**).

### I.2.2. Mécanismes biochimiques

#### I.2.2.1. Modification de la cible

La cible de l'antibiotique peut être structurellement modifiée ou remplacée, de sorte que le composé antibactérien ne puisse plus se lier et exercer son activité sur la bactérie. Ce type de résistance peut être dû à l'acquisition de matériel génétique mobile codant pour une enzyme modifiant la cible de l'antibiotique, ou à une mutation dans la séquence nucléotidique de la cible (**Nikaido, 2009; Weiss, 2002**).

#### I.2.2.2. Dégradation de l'antibiotique

Certaines bactéries produisent des enzymes qui neutralisent l'action des antibiotiques en les dégradant ou en les modifiant. Les modifications des antibiotiques peuvent se réaliser par divers mécanismes chimiques, tels que l'acétylation, la glycosylation, la nucléotidylation, la substitution, la ribosylation et la phosphorylation (**Bush et Jacoby, 2010; Tenover, 2006**).

En plus de ces modifications enzymatiques, certaines souches pathogènes réorganisent leurs organites pour échapper à l'action des antibiotiques (**Jana et Deb, 2006**).

#### I.2.2.3. Efflux des antibiotiques

L'efflux actif est un mécanisme nécessitant de l'énergie, utilisé par les bactéries et certaines cellules eucaryotes, y compris les protozoaires, pour expulser des métabolites et des composés toxiques comme les antibiotiques. Ce processus est médié par des protéines transmembranaires appelées pompes à efflux ou transporteurs actifs. Ces pompes ont généralement une large spécificité de substrats, mais seules certaines confèrent une résistance aux antibiotiques. Cette résistance provient de la réduction de la concentration d'antimicrobiens dans le cytoplasme bactérien, limitant ainsi l'accès de l'antibiotique à sa cible. Les pompes à efflux sont classées en

fonction de leur spécificité de substrats et de la source d'énergie qu'elles utilisent. (Carle, 2009; Nikaido et Pagès, 2012; Pitout *et al.*, 2004).

### I.2.2.4. Altération des voies métaboliques

Les bactéries modifient leurs voies métaboliques de manière stratégique pour résister aux effets des antibiotiques, en utilisant des mécanismes sophistiqués tels que l'ajustement de l'expression génique par des modifications épigénétiques et des ajustements du transcriptome, en réponse à des concentrations sublétales d'antibiotiques. Cette réponse adaptative métabolique transitoire réduit la sensibilité aux antibiotiques, potentiellement favorisant le développement d'une résistance permanente (D'Aquila *et al.*, 2023).

Les stratégies incluent la modification de la structure de la paroi cellulaire pour augmenter la perméabilité, la régulation des facteurs de virulence pour éviter la reconnaissance par l'immunité de l'hôte, la diminution de la toxicité liée au stress oxydatif, ainsi que l'adaptation du métabolisme énergétique (Pearcy *et al.*, 2021).

De plus, l'acquisition de mutations dans les gènes métaboliques centraux entraîne une réduction de la respiration basale, inhibant ainsi l'activation du cycle de l'acide tricarboxylique induite par les antibiotiques, ce qui diminue la toxicité métabolique et limite la létalité des médicaments (Lopatkin *et al.*, 2021).

## I.3. Facteurs contribuant à la résistance aux antibiotiques

### I.3.1. Utilisation abusive et inappropriée des antibiotiques

La surutilisation des antibiotiques joue un rôle majeur dans l'augmentation des bactéries résistantes, par divers mécanismes et voies. En médecine humaine, une proportion significative de l'utilisation des antibiotiques, allant d'un tiers à la moitié, est considérée comme inutile ou inappropriée. Cette surprescription crée une pression sélective favorisant la survie et la prolifération des souches résistantes (Padma, 2022; Xavier *et al.*, 2022).

L'utilisation abusive et inappropriée des antibiotiques entraîne des conséquences profondes et graves, touchant aussi bien la santé individuelle que les systèmes de santé publique. L'un des effets les plus critiques est la promotion de la résistance aux antibiotiques, où les bactéries évoluent pour résister aux traitements, rendant ces médicaments moins efficaces, voire inutiles, contre les infections (Aithal *et al.*, 2020; Padma, 2022).

Cette utilisation inappropriée ne se limite pas à la médecine humaine mais s'étend également aux animaux et à l'agriculture, contribuant au développement de la résistance aux antimicrobiens dans divers secteurs (Aithal *et al.*, 2020).

### I.3.2. Utilisation en médecine humaine et vétérinaire

L'utilisation d'antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire exerce une pression sélective significative, contribuant à l'émergence de souches multirésistantes. Ce phénomène est principalement dû à la surutilisation et à la mauvaise utilisation des antibiotiques, qui créent un environnement où seules les bactéries résistantes peuvent survivre et proliférer.

En médecine vétérinaire, il a été démontré que l'utilisation d'antibiotiques chez les animaux destinés à l'alimentation et de compagnie sélectionne des bactéries résistantes. Ces bactéries peuvent ensuite être transmises à l'homme et à l'environnement, soulignant l'interconnexion de l'approche « Une seule santé » (**Ahmad *et al.*, 2023; Caneschi *et al.*, 2023**). L'application généralisée d'antibiotiques dans l'élevage, souvent pour stimuler la croissance et prévenir les maladies, exacerbe encore ce problème en favorisant la sélection et la propagation de bactéries résistantes des animaux aux humains (**Ahmad *et al.*, 2023; Muthurulandi Sethuvel *et al.*, 2023**).

De plus, les résidus d'antibiotiques présents dans l'environnement, provenant des déchets humains et vétérinaires, contribuent à la persistance et à la dissémination des gènes de résistance. Ces résidus constituent une menace pour la santé humaine en altérant potentiellement le microbiote humain et en favorisant des souches résistantes. Ainsi, la gestion et l'utilisation responsables des antibiotiques sont essentielles pour limiter la propagation de la résistance et protéger la santé publique (**Ahmad *et al.*, 2023**).

### I.3.3. Environnement et agriculture

Les facteurs environnementaux jouent un rôle déterminant dans l'émergence et la propagation de la résistance aux antibiotiques, influençant à la fois les populations microbiennes naturelles et la santé humaine. L'environnement agit comme un réservoir pour les bactéries résistantes et les gènes de résistance aux antibiotiques, qui sont dispersés par des sources variées telles que le ruissellement agricole, les eaux usées des sociétés pharmaceutiques et les effluents hospitaliers. Ces sources facilitent la propagation des gènes de résistance en introduisant des micro-organismes résistants dans le sol, l'air, l'eau et les sédiments (**Puvača *et al.*, 2022; Shahid *et al.*, 2023**).

Les conditions environnementales locales, y compris la pression de sélection naturelle, la présence de métaux lourds et de nutriments tels que le phosphore, jouent également un rôle crucial dans l'augmentation des gènes de résistance aux antibiotiques, véhiculés par des vecteurs comme le bétail et les produits laitiers (**Asif et Mazhar, 2020; Miao *et al.*, 2022**).

En outre, la transmission de la résistance de l'environnement à l'homme peut profondément affecter l'épidémiologie des infections bactériennes résistantes chez l'homme, compromettant potentiellement l'efficacité des mesures visant à réduire l'utilisation d'antibiotiques chez les animaux (Lepper *et al.*, 2022).

### I.4. Impacts de la résistance aux antibiotiques

#### I.4.1. Augmentation de la morbidité et de la mortalité

La résistance aux antibiotiques, exacerbée par leur usage excessif et abusif, complique le traitement des infections, les rendant plus graves et potentiellement mortelles. Ce phénomène prolonge les maladies, augmente les complications et les taux de mortalité en raison des options de traitement limitées. Les infections nosocomiales causées par des bactéries résistantes entraînent des séjours hospitaliers prolongés, davantage d'échecs thérapeutiques et une mortalité plus élevée. La disponibilité restreinte d'antibiotiques efficaces oblige à recourir à des médicaments de dernier recours, souvent toxiques et coûteux, accentuant les défis posés par la résistance aux antibiotiques (Bagai *et al.*, 2023; Hariyanto *et al.*, 2022; Huemer *et al.*, 2020).

#### I.4.2. Coûts économiques

La résistance aux antibiotiques a un impact économique significatif en augmentant les dépenses de santé, les séjours hospitaliers prolongés et la nécessité de traitements plus intensifs. La prolifération des bactéries multirésistantes exige des traitements plus complexes et coûteux, ce qui entraîne des hospitalisations plus longues et des coûts de santé accrus. Cet impact économique ne se limite pas aux coûts directs des soins de santé, mais inclut également des coûts sociétaux plus larges, tels que la perte de productivité et la nécessité de développer de nouveaux médicaments antimicrobiens, un processus de plus en plus complexe et onéreux (Aabedeen *et al.*, 2023; Nadella *et al.*, 2023).

#### I.4.3. Réduction de l'efficacité des traitements médicaux

La résistance aux antibiotiques compromet gravement l'efficacité des traitements médicaux, posant ainsi une menace majeure pour la santé mondiale (Capozzi *et al.*, 2019). Cette situation complique la gestion des maladies infectieuses courantes, les rendant plus difficiles à traiter (Aabedeen *et al.*, 2023).

Les agents pathogènes multirésistants se répandent désormais non seulement dans les hôpitaux, mais aussi dans les milieux communautaires, compliquant encore la gestion efficace des infections (Chiş *et al.*, 2022).

La résistance aux antibiotiques affecte également le succès des procédures médicales critiques telles que les chirurgies, la chimiothérapie et les greffes d'organes, qui dépendent de la disponibilité d'antibiotiques efficaces pour prévenir et traiter les infections (**Ali et al., 2023; Mangal et Khedar, 2017**).

En outre, le fardeau économique est considérable, nécessitant des traitements plus coûteux et plus étendus, ainsi que le développement de nouveaux médicaments antimicrobiens, ce qui accentue la pression sur les ressources de santé (**Aabedeen et al., 2023**).

Le développement de nouveaux antibiotiques a ralenti, en partie à cause des exigences réglementaires strictes et de la diminution des incitations pour les entreprises, limitant ainsi les options disponibles pour lutter contre les infections résistantes (**Aabedeen et al., 2023; Mangal et Khedar, 2017**).

En résumé, la résistance aux antibiotiques réduit non seulement l'efficacité des traitements médicaux actuels, mais menace également les avancées globales des soins de santé, soulignant la nécessité de stratégies globales et multidisciplinaires pour s'attaquer à ce problème (**Bashir et al., 2021; Capozzi et al., 2019**).

#### I.4.4. Perte de productivité

La résistance aux antibiotiques a un impact significatif sur la productivité économique et la santé publique à travers plusieurs mécanismes. L'émergence des souches résistantes contribue à des maladies prolongées, une morbidité accrue et des taux de mortalité plus élevés, entraînant directement une diminution de la productivité (**Larsson et al., 2022**).

À l'échelle mondiale, cette résistance est projetée pour causer des pertes de 23 000 milliards de dollars d'ici 2050, affectant particulièrement les pays en développement en raison des coûts de santé accrus et des pertes de productivité associées (**Ahmed et al., 2018; Littmann et al., 2020; Popowska, 2017**).

L'utilisation inappropriée des antibiotiques dans la thérapie humaine, l'élevage et l'aquaculture contribue au développement de bactéries multirésistantes, aggravant les échecs thérapeutiques et prolongeant les maladies, ce qui amplifie les pertes de productivité, notamment dans le secteur agricole (**Manage et Liyanage, 2019**).

De plus, la propagation de la résistance chez les animaux diminue la productivité en provoquant des infections non traitées chez le bétail, entraînant ainsi des pertes économiques substantielles dans l'industrie alimentaire (**Bengtsson et Greko, 2014**).

### I.5. Stratégies de lutte contre la résistance aux antibiotiques

#### I.5.1. Sensibilisation et éducation du public et des professionnels de la santé

La sensibilisation du public est cruciale pour lutter contre la résistance aux antibiotiques, en fournissant les connaissances et la motivation nécessaires pour une utilisation judicieuse de ces médicaments.

Diverses stratégies ont été mises en œuvre pour sensibiliser le public, chacune avec ses points forts uniques. Par exemple, des outils interactifs comme le « calculateur de l’empreinte antibiotique » se sont révélés prometteurs pour impliquer les individus et encourager une action immédiate contre la surutilisation des antibiotiques (**Prapharsavat et al., 2023**). Toutefois, les campagnes de sensibilisation seules peuvent être insuffisantes ; il est important de comprendre les facteurs psychologiques tels que l’anxiété et la responsabilité sociétale, qui peuvent influencer la demande d’antibiotiques. Des stratégies de messagerie adaptées sont donc essentielles (**Alejandro et al., 2023**).

Les programmes efficaces de gestion des antibiotiques, qui incluent l’éducation, les directives cliniques et les campagnes de sensibilisation, sont essentiels pour orienter les professionnels de la santé et le public vers une utilisation appropriée des antibiotiques, réduisant ainsi les prescriptions inutiles et empêchant la propagation des bactéries résistantes (**Nair et al., 2021**).

Les examens des interventions publiques montrent que les éléments interactifs comme les jeux et les vidéos sont plus efficaces pour engager le public et améliorer la sensibilisation, bien que les impacts à long terme sur le comportement soient encore sous-étudiés (**Parveen et al., 2022**).

Des campagnes comme la semaine de sensibilisation aux antibiotiques d’Ispahan, utilisant diverses méthodes éducatives telles que la formation en face à face et les médias sociaux, ont démontré des améliorations significatives dans les connaissances et les attitudes du public à l’égard des antibiotiques (**Rostami et al., 2023**).

Des approches innovantes telles que la gamification et les tendances de la communication numérique ont également réussi à éduquer les jeunes, rendant les questions de santé plus compréhensibles et attrayantes (**Tarín-Pelló et al., 2022**).

En somme, la sensibilisation du public est indispensable à l’utilisation rationnelle des antibiotiques, car le soutien de la société est crucial pour le succès des politiques visant à limiter l’utilisation des antibiotiques aux seuls cas nécessaires (**Ruiz, 2021**).

#### I.5.2. Promotion de bonnes pratiques d'utilisation des antibiotiques

Pour lutter contre la menace croissante de la résistance aux antimicrobiens et garantir des résultats optimaux pour les patients, il est impératif de promouvoir les bonnes pratiques

d'utilisation des antibiotiques. Des programmes efficaces de gestion des antibiotiques sont nécessaires, incluant des interventions telles que l'éducation et la formation, des directives cliniques, des équipes de gestion des antimicrobiens, et des systèmes de surveillance pour guider les professionnels de santé et les patients vers une utilisation appropriée des antibiotiques (Nair *et al.*, 2021). Bien que le public ait un haut niveau de connaissances sur les antibiotiques, il existe souvent un écart entre les connaissances et la pratique, ce qui souligne l'importance de plans de promotion de la santé pour améliorer la sensibilisation et encourager une utilisation responsable des antibiotiques (Lacanilao *et al.*, 2023).

Les médecins généralistes jouent un rôle essentiel dans cette gestion en adoptant des stratégies comme l'étude des attentes des patients, la prescription différée, la gestion des symptômes sans antibiotiques, et la prescription d'antibiotiques uniquement lorsque cela est cliniquement indiqué, à la dose appropriée et pour la durée minimale nécessaire (Magin *et al.*, 2022).

Dans les hôpitaux, il est crucial de mettre en œuvre des mesures de gestion des antibiotiques basées sur des preuves, soutenues par un personnel suffisant et une surveillance fiable des agents pathogènes, de la résistance aux antibiotiques et de la consommation d'antibiotiques. Les équipes des mesures de gestion des antibiotiques doivent être autorisées à effectuer des audits antimicrobiens et à appliquer des interventions anti-infectieuses, avec des programmes de formation réguliers pour les cliniciens en milieu hospitalier (Nekarda *et al.*, 2022).

Par ailleurs, l'éducation du public sur l'utilisation rationnelle des antibiotiques et leur élimination appropriée doit être largement renforcée, étant donné la corrélation positive entre les connaissances et la pratique dans les communautés (Zairina *et al.*, 2023).

### **I.5.3. Développement de nouveaux antibiotiques et de thérapies alternatives**

Le développement de nouveaux antibiotiques et de thérapies alternatives a connu des avancées importantes ces dernières années, en réponse à la nécessité urgente de lutter contre la résistance aux antibiotiques.

Les antibiotiques traditionnels perdent en efficacité face à l'émergence rapide de souches bactériennes résistantes, ce qui rend indispensable l'exploration de thérapies antimicrobiennes non conventionnelles. Les recherches récentes ont mis en avant plusieurs alternatives prometteuses, telles que les anticorps monoclonaux, les peptides antimicrobiens, les aptamères et les phages, qui offrent de nouveaux mécanismes d'action contre les agents pathogènes (Kalpana *et al.*, 2023).

En outre, la combinaison de nouveaux antibiotiques avec des inhibiteurs de la  $\beta$ -lactamase, la phagothérapie, les nanoparticules et les agents antimicrobiens antisens fait l'objet d'évaluations

pour déterminer leur capacité à surmonter la résistance bactérienne (**Alaoui Mdarhri et al., 2022**).

Des approches innovantes, comme le système CRISPR-Cas et les acides nucléiques peptidiques, se montrent également prometteuses dans le développement d'antimicrobiens spécifiques à des séquences, tandis que les thérapies combinatoires ont amélioré l'efficacité des antibiotiques existants (**Konwar et al., 2022**).

Par ailleurs, le ciblage de nouveaux mécanismes bactériens, tels que les systèmes de sécrétion de toxines, la formation de biofilms et la détection du quorum, peut perturber les populations microbiennes et réduire la résistance (**Todosiichuk et al., 2022**).

Enfin, des alternatives d'origine naturelle, comme les composés phytochimiques, les composites à base d'enzymes et les probiotiques, ainsi que des entités synthétiques telles que les complexes métalliques et les nanomatériaux, sont en cours d'étude pour leurs propriétés antibactériennes (**Deb Adhikari et al., 2022**).

#### **I.5.4. Renforcement de la surveillance et de la recherche**

Le renforcement de la surveillance et de la recherche est crucial pour combattre la résistance aux antibiotiques, car il fournit les données nécessaires pour guider des interventions efficaces. Les systèmes de surveillance jouent un rôle essentiel en observant la prévalence des infections résistantes et en identifiant les menaces émergentes. Cependant, leur efficacité est souvent compromise par la disponibilité limitée des données, en particulier dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, ce qui peut introduire des biais et limiter la généralisabilité des résultats (**Bertagnolio et al., 2023**).

Dans des régions comme l'Afrique, où les soins cliniques sont médiocres, l'utilisation inconsidérée des antibiotiques est fréquente et les réglementations appropriées font défaut, des programmes de surveillance robustes sont indispensables. La mise en place de systèmes de surveillance de la résistance aux antimicrobiens, de programmes de gestion des antimicrobiens, ainsi que des outils de diagnostic abordables et rapides, peut significativement améliorer la gestion de la résistance aux antibiotiques (**Gulumbe et al., 2022**).

Par ailleurs, la recherche sur les mécanismes de résistance a mis en lumière la complexité du problème, révélant que les bactéries utilisent des stratégies variées telles que la formation de biofilms, le transfert horizontal de gènes et de nouveaux mécanismes de résistance. Les biofilms, en particulier, représentent un défi majeur en raison de leurs matrices extracellulaires protectrices qui limitent l'efficacité des antibiotiques. Les approches innovantes, telles que la

thérapie par anti-biofilm et les systèmes pour éliminer les gènes résistants aux antibiotiques, montrent un potentiel prometteur pour surmonter ces obstacles (**Prima *et al.*, 2023**).

La poursuite des recherches sur le traitement des biofilms est donc essentielle pour développer des stratégies efficaces contre ces communautés microbiennes résilientes (**Grooters *et al.*, 2024**).

Enfin, le fardeau mondial des infections nosocomiales résistantes souligne la nécessité de disposer de données complètes et précises pour surveiller et combattre efficacement la résistance aux antimicrobiens, bien que l'hétérogénéité des méthodes de collecte de données et des critères diagnostiques demeure un défi (**Bertagnolio *et al.*, 2023**).

# Chapitre II : Le Biofilm

## Chapitre II : Le Biofilm

### II.1. Définition du biofilm

Un biofilm est une communauté complexe de micro-organismes qui adhèrent à des surfaces, qu'elles soient vivantes ou inertes. Ces micro-organismes sont enveloppés dans une matrice polymérique autoproduite, composée de substances polymériques extracellulaires (EPS) telles que des polysaccharides, des protéines, des lipides, des ions métalliques, de l'ADN et des substances humiques (**Kumar *et al.*, 2020; Prakash *et al.*, 2023; Rana *et al.*, 2020**).

Cette matrice forme une structure protectrice qui permet aux micro-organismes de résister aux conditions environnementales extrêmes et de faciliter la coopération métabolique et l'expression de traits génétiques spécifiques (**Flemming *et al.*, 2016**).

Les biofilms peuvent être formés par une seule espèce de micro-organisme ou par une combinaison de plusieurs espèces, incluant des bactéries, des champignons, des archées et des diatomées. Ils représentent une stratégie de survie sophistiquée permettant aux micro-organismes de s'adapter et de prospérer dans des environnements variés et hostiles (**Flemming *et al.*, 2016; Kumar *et al.*, 2020; Rana *et al.*, 2020**).

Au sein des biofilms, les micro-organismes subissent des modifications phénotypiques et métaboliques qui augmentent leur résistance aux traitements antimicrobiens et aux conditions de stress environnemental (**Alam *et al.*, 2019**).

La formation des biofilms est régulée par des mécanismes de communication cellulaire, tels que le quorum sensing, qui permettent aux bactéries de coopérer et de coordonner diverses fonctions au sein de la communauté (**Rizzato *et al.*, 2019**).

### II.2. Formation et structure du biofilm

#### II.2.1. Processus de formation

##### II.2.1.1. Conditionnement de la surface

La préparation de la surface des biofilms est une étape essentielle qui influence la fixation initiale et le développement des biofilms sur diverses surfaces. Ce processus comprend l'adsorption de molécules organiques de l'environnement, formant un film de conditionnement qui modifie les propriétés de la surface et facilite la colonisation microbienne. Des recherches ont démontré que différents matériaux, tels que le polyéthylène téréphtalate, le polystyrène et le verre, présentent des degrés variés d'adsorption de matière organique, ce qui influence à son tour la fixation microbienne et la formation de biofilms (**Rummel *et al.*, 2021**).

### II.2.1.1.1. L'adhésion

L'adhésion initiale aux surfaces implique divers mécanismes physico-chimiques et biologiques complexes. Elle est généralement divisée en deux phases (**Bellifa *et al.*, 2020**):

#### II.2.1.1.1.1. Adhésion réversible

L'adhésion réversible est une étape cruciale dans la formation initiale des biofilms, servant de précurseur à l'adhésion irréversible et à la maturation ultérieure du biofilm. Cette fixation initiale des cellules bactériennes aux surfaces est médiée par de faibles forces physico-chimiques telles que les forces de Van der Waals, les interactions électrostatiques et les forces hydrophobes, ainsi que par des structures de surface telles que les flagelles, les pilis permettant une adhésion temporaire et transitoire avant une fixation définitive (**Hoffman *et al.*, 2015**; **Latag *et al.*, 2023**).

La réussite de cette étape déterminera si les bactéries évolueront vers une adhésion irréversible (**Mukherjee *et al.*, 2012**). De plus, cette phase est influencée par des facteurs environnementaux, comme la présence de polymères non adsorbants en solution, qui peuvent inciter les cellules bactériennes à adhérer à des surfaces normalement non bioadhésives via des interactions de déplétion (**Niu *et al.*, 2021**).

#### II.2.1.1.1.2. Adhésion irréversible

L'importance de l'adhésion irréversible est primordiale dans l'intégrité structurale des biofilms, transformant les cellules bactériennes d'un état planctonique libre faiblement attaché à un état fermement ancré, essentiel pour le développement et la stabilité des biofilms matures (**Van Der Mei *et al.*, 2008**).

Cette transition est caractérisée par la production de substances polymères extracellulaires et d'autres molécules adhésives, qui ancrent solidement les cellules à la surface et entre elles, formant une matrice stable (**Floyd *et al.*, 2017**; **Li *et al.*, 2021b**).

Des études montrent que la chimie et les propriétés physiques de la surface, telles que l'hydrophobie et la rugosité, influencent significativement la force et la permanence de l'adhésion bactérienne. Par exemple, les surfaces hydrophobes et adsorbant les protéines favorisent une fixation bactérienne plus forte et stable comparé aux surfaces hydrophiles résistantes aux protéines (**Latag *et al.*, 2023**).

Cette transition multifactorielle est également influencée par les propriétés physiques, chimiques et biologiques de l'environnement, de la surface et de la cellule bactérienne (**Berne *et al.*, 2018**). En outre, la présence de signaux de détection du quorum et l'accumulation de

diguanylate cyclique sont essentielles pour les changements phénotypiques conduisant à une adhésion irréversible et à la maturation du biofilm (Carabelli *et al.*, 2022).

### II.2.1.1.2. Formation de micro-colonies

Une fois fixés, les micro-organismes se multiplient et forment des micro-colonies, composées de diverses micro-communautés qui se coordonnent pour l'échange de substrats, la distribution des produits métaboliques et l'excrétion des déchets (Dowsett, 2013; Muhsin *et al.*, 2015).

La formation de ces micro-colonies est influencée par des facteurs intrinsèques et extrinsèques, notamment la croissance, le mouvement et les interactions physico-chimiques des cellules bactériennes ainsi que les substances polymères extracellulaires qu'elles sécrètent (Bera *et al.*, 2022).

Ce processus dynamique peut être modélisé comme un jeu de formation de réseaux, où les bactéries forment des adhésines intercellulaires pour collaborer à la production de ressources, offrant ainsi une protection contre les antimicrobiens (Canzian *et al.*, 2015).

La motilité cellulaire, le stress induit par la croissance et les propriétés physiques des EPS jouent un rôle crucial dans la formation des micro-colonies de biofilms. L'interaction de ces facteurs conduit à la coexistence d'agrégats mobiles et sessiles, essentiels pour la transition vers la formation de biofilms matures (Bera *et al.*, 2022).

### II.2.1.1.3. Maturation du biofilm

La maturation du biofilm désigne le processus par lequel des amas microbiens, incorporés dans des substances polymères extracellulaires, se développent et augmentent leur masse cellulaire totale ainsi que leur teneur en protéines au fil du temps (Kim et Park, 2023).

Ce processus implique des changements dynamiques dans l'expression des gènes tout au long des différentes étapes de la formation du biofilm (Vlaeminck *et al.*, 2022). Notamment, entre six et neuf heures de croissance, lorsque le pH descend en dessous de 5,5, des modifications significatives de l'activité génique se produisent. Durant cette période, l'expression de 29015 gènes est régulée à la hausse ou à la baisse, influençant diverses fonctions, telles que le métabolisme du pyruvate et du lactate, la production de molécules antibactériennes, la séquestration du fer, la neutralisation du pH, l'hydrolyse des protéines et la fixation à la surface (Edlund *et al.*, 2018).

#### II.2.1.1.4. Dispersion du biofilm

La dispersion du biofilm est un processus essentiel au cours duquel les cellules s'échappent activement de la structure du biofilm, créant des vides et libérant des cellules planctoniques (Manmohit *et al.*, 2023).

Cette étape cruciale permet aux cellules microbiennes de se propager vers de nouveaux sites pour une éventuelle colonisation, ce qui a des implications importantes en milieu clinique et industriel (Malek, 2023).

La dispersion survient en réponse à la détérioration des conditions au sein du biofilm et implique la libération de bactéries mobiles à partir de la matrice (Mello *et al.*, 2023).

Ce processus, influencé par des facteurs tels que la densité bactérienne, les signaux de détection du quorum et la disponibilité des nutriments, se déroule en trois phases : séparation cellulaire, translocation bactérienne et adhésion à un nouveau substrat. Les mécanismes de dispersion comprennent l'érosion, le pelage et l'ensemencement, avec des déclencheurs internes et externes, incluant la lyse bactérienne, jouant un rôle clé (Abaturov et Kryuchko, 2019; Nishikawa et Kobayashi, 2021). Ces dynamiques sont représentées schématiquement dans la Figure 1, qui illustre les différentes étapes de la formation et de la dispersion du biofilm.

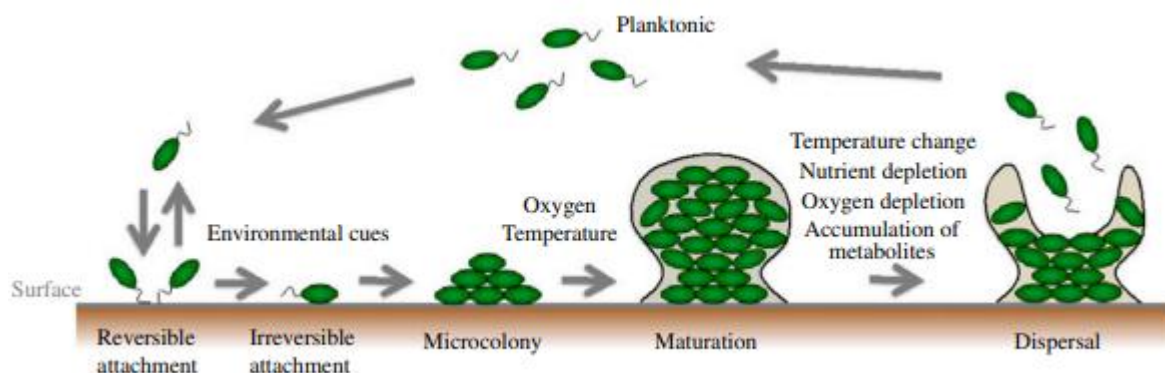


Figure 1: Étapes de la formation de biofilm (Toyofuku *et al.*, 2016).

#### II.2.1.2. Composition et architecture du biofilm

##### II.2.1.2.1. Composition

Les biofilms sont des communautés microbiennes complexes et structurées, où les microorganismes sont intégrés dans une matrice extracellulaire qu'ils produisent eux-mêmes. Ces microorganismes, incluant des bactéries et des champignons, constituent entre 5 et 35 % du volume total du biofilm. En revanche, la matrice extracellulaire, qui assure la cohésion et la protection de la communauté microbienne, représente entre 65 et 95 % du volume du biofilm (Di Perri et Ferlazzo, 2022).

### II.2.1.2.1.1. Microorganismes

Les biofilms sont des structures complexes composées de divers microorganismes, notamment des bactéries, des champignons, des archées et des diatomées, intégrés dans une matrice de substances polymères extracellulaires autoproduites. Ces communautés microbiennes peuvent être constituées d'une seule espèce ou de multiples espèces, en fonction des conditions abiotiques et biotiques telles que la température, la disponibilité de l'eau et la sécrétion de composants de l'EPS (**Kumar *et al.*, 2020; Yavorska et Vorobets, 2024**).

La composition spécifique d'un biofilm est donc fortement influencée par les facteurs environnementaux plutôt que par la nature intrinsèque des microorganismes présents (**Branger, 2007**).

### II.2.1.2.1.2. La matrice

La matrice extracellulaire autoproduite du biofilm est principalement composée d'eau (97 %), de protéines (2 %), de polysaccharides (1 à 2 %) et d'acides nucléiques (ADN/ARN, tous deux < 1 %) (**Di Perri et Ferlazzo, 2022**).

Sa composition peut varier selon les microorganismes et les conditions de croissance, intégrant divers polysaccharides, protéines, acides nucléiques, lipides et autres biopolymères (**Sharma *et al.*, 2022**).

Les polysaccharides jouent un rôle crucial en assurant l'intégrité structurale et en favorisant l'adhésion des cellules microbiennes aux surfaces (**Fernandes *et al.*, 2021; Shanmugam *et al.*, 2022**).

Les protéines, essentielles au maintien de la structure et de la stabilité du biofilm, participent également à l'apport de nutriments et à la croissance microbienne (**Sharma *et al.*, 2022**).

L'ADN extracellulaire contribue au cadre structurel du biofilm et facilite l'échange génétique entre les cellules (**Coenye, 2022**).

En outre, la matrice comprend d'autres composants mineurs, dont la composition peut varier en fonction des conditions environnementales et des microorganismes spécifiques impliqués (**Fernandes *et al.*, 2021**).

### II.2.1.2.2. Organisation

L'organisation des communautés de biofilms se caractérise par des arrangements structurels et spatiaux complexes. Au sein de ces communautés, les bactéries forment de petits groupes interdépendants, pouvant se comporter comme des liquides visqueux ou des structures rigides (**Buttaro, 2022**).

Les microorganismes dans les biofilms sont organisés en micro-colonies séparées par des canaux aqueux, formant un réseau de circulation sophistiqué crucial pour le transport de l'oxygène et des nutriments vers les zones plus profondes du biofilm et l'évacuation des déchets. La matrice extracellulaire joue un rôle central dans cette organisation dynamique, interagissant pour stabiliser la structure, acquérir des nutriments et protéger la communauté microbienne (**Böhning *et al.*, 2024; Flemming *et al.*, 2023**).

Cette matrice n'est pas statique; elle évolue dans l'espace et le temps, permettant la formation de diverses structures telles que des films, des crêtes et des colonnes en réponse aux conditions environnementales. L'organisation spatiale des biofilms dépend de la mobilité limitée des cellules et de la densité élevée de la communauté, permettant aux cellules de modifier leur microenvironnement local et de réaliser différentes réactions métaboliques selon l'emplacement. Cette disposition spatiale est cruciale pour l'activité métabolique globale et la survie de la communauté microbienne (**Ackermann et van Vliet, 2023; Flemming *et al.*, 2023; Han *et al.*, 2023**).

La formation de biofilms implique une interaction complexe de processus biologiques et physiques, tels que la sécrétion de substances polymères extracellulaires et la génération de forces physiques comme les contraintes osmotiques et les interactions d'épuisement, contribuant à l'organisation structurelle et fonctionnelle du biofilm (**Wong *et al.*, 2023**).

De plus, les biofilms sont des environnements complexes et hétérogènes, caractérisés par des variations spatiales de la disponibilité des nutriments, de l'oxygène et des niveaux de pH. Ces variations influencent significativement les comportements physiologiques et métaboliques des communautés microbiennes. Les régions centrales des agrégats bactériens sont souvent anaérobies et pauvres en nutriments, principalement en raison de la diffusion limitée de l'oxygène et des nutriments de la périphérie vers le cœur (**Basaran *et al.*, 2022**).

### II.2.1.3. Différents types de biofilms

Les types de biofilms peuvent être classés de manière générale en fonction de leur environnement, de leur composition microbienne et de la nature des surfaces qu'ils colonisent.

Le biofilm médical : est connu pour se former sur les implants médicaux et dans les tissus humains, contribuant ainsi aux infections chroniques et à la résistance aux antibiotiques (**Joshi *et al.*, 2023**).

Le biofilm industriel : joue un rôle important dans les stations de traitement des eaux usées, où ils facilitent la dégradation de la matière organique dans les filtres à ruissellement (**Aransiola *et al.*, 2022**).

Le biofilm marin : qui se forment sur les coques des navires, constituent une source de préoccupation majeure en raison de l'encrassement biologique (**Papadatou et al., 2021**).

En agriculture : les biofilms jouent un rôle crucial dans la promotion de la croissance des plantes en colonisant le sol, les racines et les pousses, améliorant ainsi la fertilité du sol et la productivité des cultures (**Kour et al., 2020**).

### II.3. Les facteurs favorisant la formation d'un biofilm

La formation de biofilms résulte d'un processus complexe soumis à divers facteurs tels que les conditions environnementales, les espèces microbiennes et les propriétés de surface (**Gemba et al., 2022; Silva et al., 2022**).

Les facteurs environnementaux : incluant le pH, la température, l'osmolarité et les ions de fer ferreux, peuvent influencer la formation de biofilms (**Ponomareva et al., 2018; Silva et al., 2022**).

La disponibilité de certains nutriments : particulièrement le glucose et le sel, impacte significativement la production de biofilms (**Bialucha et al., 2020; Silva et al., 2022**).

La présence d'ions spécifiques : comme le  $\text{Ca}^{2+}$  et les ions de fer favorise la formation de biofilms en modifiant la charge de surface cellulaire et en facilitant le pontage cationique, augmentant ainsi la biomasse du biofilm malgré une régulation négative de la production de substances polymères extracellulaires par cellule (**Xiong et al., 2022**).

Les propriétés de surface : en particulier la rugosité et le type de matériau, jouent un rôle clé. Les surfaces rugueuses et les matériaux comme le polyéthylène basse densité favorisent des biofilms plus denses que les surfaces lisses et des matériaux tels que le polypropylène (**Chun et al., 2022; Rajcoomar, 2023**).

Les espèces microbiennes : jouent un rôle fondamental, avec des capacités de formation de biofilms qui varient d'une bactérie à l'autre (**Şchiopu et al., 2023; Syed et al., 2020**).

Les conditions extérieures : incluant la lumière, l'oxygène disponible et le débit des fluides, ont un impact sur le développement des biofilms. Les environnements aérobies et une faible contrainte de cisaillement de la paroi soutiennent une formation plus robuste de biofilms (**Chun et al., 2022; Rajcoomar, 2023**).

### II.4. Fonctions et rôles des biofilms

#### II.4.1. Protection des micro-organismes

Les biofilms sont essentiels à la protection des microorganismes en offrant un mécanisme de défense solide contre diverses menaces environnementales et biologiques. Ces structures

complexes de micro-organismes sont enveloppées dans une matrice polymérique extracellulaire, qui fonctionne comme une barrière physique (**Bello et al., 2023; Prakash et al., 2023**).

Cette matrice restreint la pénétration d'agents nocifs tels que les antibiotiques, les désinfectants et les réactions immunitaires de l'hôte, augmentant ainsi la survie des cellules microbiennes du biofilm (**Upreti et al., 2023**). En plus de fournir une stabilité mécanique, la matrice EPS renforce également la résistance de la communauté microbienne en diminuant la pénétration des agents antimicrobiens (**Joshi et al., 2023**).

La croissance en biofilm permet aux microorganismes de survivre dans des conditions extrêmes, comme des températures élevées, des variations de pH, une salinité élevée, es rayons UV et un manque de nutriments, qui seraient autrement fatales pour les cellules planctoniques (**Al-Tayawi et al., 2023; Coenye, 2022**). En outre, les biofilms facilitent le transfert horizontal de gènes entre les bactéries, favorisant la propagation des gènes de résistance aux antibiotiques et contribuant ainsi à l'apparition de souches multirésistantes (**Bello et al., 2023**).

### II.4.2. Favoriser la cohésion et la survie des communautés microbiennes

Les substances polymères extracellulaires jouent un rôle central dans la cohésion et l'intégrité structurelle des biofilms en agissant comme une colle moléculaire, reliant les cellules microbiennes entre elles et aux surfaces. Composées principalement de polysaccharides, de protéines, d'acides nucléiques et de lipides, les EPS forment une matrice hydratée qui encapsule la communauté microbienne (**Kumar et al., 2022a; Shanmugam et al., 2022**).

Les polysaccharides des EPS sont essentiels pour leurs propriétés adhésives, facilitant la fixation des cellules aux surfaces biotiques et abiotiques et offrant une protection contre les stress environnementaux comme la prédation, la pénurie de nutriments et les réponses immunitaires (**Lahiri et al., 2022**). Ils contribuent également de manière significative à la cohésion du biofilm, comme l'illustre la forte corrélation entre la teneur en protéines extracellulaires et la croissance du biofilm dans la souche XL-2 de *Pseudomonas stutzeri*, où les protéines se sont avérées plus cruciales que les polysaccharides pour la formation du biofilm (**Ding et al., 2019**).

La présence d'EPS étroitement liée, notamment de protéines de tryptophane et d'acides humiques, améliore la stabilité et l'efficacité des biofilms dans les processus d'élimination de l'azote, soulignant l'importance de composants spécifiques des EPS pour maintenir la fonctionnalité du biofilm dans diverses conditions environnementales (**Fan et Zhou, 2023**). Ces EPS étroitement liées sont également essentielles pour la formation des biofilms,

améliorant l'adhésion cellulaire et la stabilité du biofilm via un réseau réticulé de protéines et de polysaccharides régulé par les voies de signalisation du diguanylate cyclique (Wang *et al.*, 2020). Les caractéristiques génétiques et biochimiques des EPS influencent également la formation des biofilms et la fixation des minéraux (Breitenbach *et al.*, 2022). Leur rôle est particulièrement évident dans l'encrassement biologique des procédés à base de membrane, où les EPS modifient la chimie de surface et la réactivité des membranes polymères, améliorant ainsi la fixation bactérienne et l'efficacité de sorption des métaux (Suganya *et al.*, 2021).

La co-agrégation des bactéries du biofilm, essentielle au développement du biofilm, dépend largement des EPS liées aux cellules. En conditions de stress, comme les variations de salinité, des biomolécules spécifiques telles que les lipides et les protéines sont exprimées pour maintenir l'intégrité du biofilm (Hede et Khandeparker, 2020).

### II.4.3. Impact sur les écosystèmes et les processus industriels

Les biofilms exercent une influence significative sur les écosystèmes et les activités industrielles. Dans les environnements naturels, les biofilms sont essentiels à la circulation des nutriments, à la productivité primaire et aux mécanismes biogéochimiques, améliorant ainsi le bien-être général et la résilience de l'écosystème (Krishnan *et al.*, 2023; Upreti *et al.*, 2023).

Les bactéries formant des biofilms jouent un rôle essentiel dans le processus de biorestauration, car elles décomposent les polluants tels que les hydrocarbures et les métaux lourds pour protéger les écosystèmes des substances toxiques et réduire la pollution de l'environnement, contribuant ainsi à la restauration des écosystèmes endommagés (Patel *et al.*, 2022; Savitha *et al.*, 2022; Upreti *et al.*, 2023). Néanmoins, les biofilms présentent des obstacles importants en milieu industriel. Ils peuvent provoquer un encrassement biologique et affecter les réseaux de distribution d'eau, les échangeurs de chaleur et les appareils maritimes en créant des obstructions et en diminuant leur efficacité (Rao, 2023; Shineh *et al.*, 2023).

Dans les centrales électriques, les biofilms jouent un rôle dans la corrosion d'origine microbiologique, ce qui entraîne une détérioration des matériaux et une augmentation des dépenses de maintenance. (Rao, 2023).

Dans les secteurs de l'alimentation et des produits laitiers, la contamination et la dégradation provoquées par le développement de biofilms sur les machines de transformation posent des problèmes, ce qui peut entraîner des risques pour la qualité et la sécurité des produits. (Devi *et al.*, 2023; Khan et Ahmad, 2023).

Indépendamment de ces difficultés, les biofilms offrent des perspectives industrielles fascinantes, en particulier dans les bioréacteurs qui facilitent la fabrication de produits

biochimiques, de biocarburants et de produits pharmaceutiques. Leur capacité à résister aux substances nocives et à maintenir une fonction enzymatique constante s'avère avantageuse dans ces applications. (Premarathna *et al.*, 2022; Rao, 2023; Shukla *et al.*, 2021).

## II.5. Impacts sur la santé humaine et environnementale

### II.5.1. Infections associées aux biofilms

Les infections associées aux biofilms sont un enjeu majeur en milieu clinique et vétérinaire en raison de la complexité de leur structure et de leur résistance aux thérapies conventionnelles (Bogadi *et al.*, 2024; Damyanova *et al.*, 2024).

Les biofilms en milieu médical, en particulier dans les hôpitaux, jouent un rôle important dans le développement des infections nosocomiales, en particulier chez les patients utilisant des cathéters veineux et urinaires. Ces infections peuvent entraîner de graves complications telles que des infections du sang et des infections des voies urinaires associées au cathéter (Bouhrour *et al.*, 2024; Hultqvist *et al.*, 2024).

La présence continue de biofilms dans les sites des plaies représente un défi important pour la progression efficace des mécanismes naturels de cicatrisation. Cette persistance entrave non seulement le taux attendu de fermeture de la plaie, mais augmente également le risque de complications liées à des infections et à un retard de cicatrisation. (Bogadi *et al.*, 2024).

La formation de biofilms joue un rôle clé en tant que mécanisme de virulence présent à la fois chez les bactéries Gram positives et Gram négatives, facilitant l'établissement d'infections chroniques et améliorant la survie bactérienne au sein de l'organisme hôte (Damyanova *et al.*, 2024).

Au-delà de leur impact sur la santé humaine, les biofilms exercent également une influence sur la santé animale, compliquant les approches thérapeutiques et présentant un défi persistant dans le contexte des infections. Cette situation affecte en fin de compte le bien-être des animaux de ferme, de la faune et des animaux de compagnie. (Araújo *et al.*, 2024). La Figure 2 illustre cette problématique à travers l'observation d'un biofilm bactérien persistant sur une plaie.



**Figure 2:** Observation d'un biofilm bactérien sur une plaie (Fromantin *et al.*, 2017).

### II.5.2. Rôle dans la résistance aux antibiotiques

Les biofilms ont un impact significatif sur le renforcement de la résistance aux antibiotiques en utilisant divers mécanismes qui améliorent la capacité des bactéries à survivre et à persister. Les défis liés à la formation de biofilms dans les environnements médicaux découlent en grande partie de leur résistance remarquablement élevée aux substances antibactériennes (**Almatroudi, 2024; Bello *et al.*, 2023**).

Le haut niveau de résistance observé est influencé par divers facteurs et est étroitement lié aux conditions environnementales du biofilm. Ces conditions impliquent la composition diversifiée des populations microbiennes, la présence de ressources vitales telles que les nutriments et l'oxygène, qui ralentissent les propriétés biologiques des microorganismes, entraînant la formation de mécanismes de résistance distincts en plus de ceux déjà établis (**Gėdas et Olszewska, 2020; Machineni, 2020; Shree *et al.*, 2023**).

La présence de variations génétiques dans les biofilms est un facteur clé de l'augmentation de la résistance, entravant le succès du traitement des infections liées aux biofilms par les méthodes antimicrobiennes traditionnelles (**Plusa, 2019**).

De plus, le système de détection du quorum (QS) joue également un rôle déterminant dans la régulation de l'expression des gènes en réaction à la densité des populations microbiennes, influençant ainsi la résistance (**Plusa, 2019**).

Ces conditions de vie spécifiques aux biofilms facilitent le développement et l'endurance de ces bactéries résilientes, ce qui constitue des obstacles importants au traitement des infections liées aux biofilms.

### II.5.3. Conséquences sur les systèmes naturels et artificiels

Dans le contexte des écosystèmes naturels, les biofilms sont essentiels au cycle des nutriments, à la biorestauration, à la stabilisation des racines des plantes et à la promotion de la santé des écosystèmes grâce à la création d'habitats adaptés à diverses populations microbiennes et à la facilitation des échanges génétiques, qui peuvent inclure des gènes liés à la résistance aux antibiotiques (**Bello *et al.*, 2023; Khan et Ahmad, 2023; Upreti *et al.*, 2023**). De plus, leur présence généralisée, leur comportement stationnaire et leur capacité d'adaptation rapide aux modifications de l'environnement en font de précieux indicateurs du bien-être des écosystèmes (**Rao, 2023**).

Dans le contexte des écosystèmes, les biofilms artificiels entraînent des répercussions considérables dans divers domaines.

En milieu médical, ils représentent une menace majeure en colonisant les dispositifs médicaux et en provoquant des infections chroniques (**Cappelli et al., 2007; Werneburg et al., 2023**).

Dans les systèmes industriels, les biofilms causent des problèmes d'encrassement biologique et de biocorrosion, notamment dans les réseaux d'eau potable et d'eau de chauffage, où ils peuvent résister aux désinfectants et dégrader les matériaux (**Lopes et al., 2009**).

Les biofilms présents dans les réseaux d'eau artificiels abritent des microorganismes pathogènes, posant un risque sanitaire en servant de réservoirs pour ces agents et en contaminant potentiellement les réserves d'eau (**Wingender, 2011**).

Dans les contextes environnementaux, les biofilms dans les systèmes de recharge des eaux souterraines peuvent obstruer les milieux poreux, réduisant significativement la conductivité hydraulique et impactant les pratiques de gestion de l'eau (**Wang et al., 2023b**).

La formation de biofilms dans les matériaux poreux, tels que le sol et les filtres industriels, peut entraîner un colmatage rapide, perturbant ainsi le flux et l'efficacité opérationnelle (**Drescher et al., 2013**).

## II.6. Stratégies de prévention et de traitement des biofilms

### II.6.1. Approches chimiques et physiques

Un éventail de méthodes, y compris des approches chimiques, ont été examinées pour déterminer leur capacité à inhiber et à gérer le développement du biofilm (**Srinivasan et al., 2021**).

Parmi les stratégies chimiques, citons l'application de revêtements antibactériens et la modification de la surface des biomatériaux. Ces méthodes visent à empêcher la fixation bactérienne et l'établissement de biofilms en modifiant les caractéristiques physiques et chimiques de la surface du matériau de l'implant (**Li et al., 2023**).

Les monocouches auto-assemblées constituent aussi une approche chimique viable et prometteuse. Cette méthode implique la fixation de composants antibactériens, tels que des antibiotiques à petites molécules, des nanoparticules, des peptides ou des polymères, sur des surfaces. L'objectif est d'inhiber le développement de biofilms sans libérer ces agents dans l'environnement (**Lundin et al., 2022**).

De plus, de nouvelles entités biochimiques, notamment des huiles essentielles, des enzymes et des biosurfactants, ont démontré leur potentiel d'empêcher le développement du biofilm à différents stades du processus, remplaçant ainsi de manière sûre et écologique les traitements chimiques conventionnels (**Zhu et al., 2022**).

Les méthodes physiques, quant à elles, impliquent l'utilisation de la chaleur, de la lumière, du son et de l'énergie électromagnétique pour perturber les biofilms. Bien que ces approches fassent actuellement l'objet de recherches, elles présentent des pistes prometteuses pour atténuer la morbidité et l'impact économique liés aux infections liées aux biofilms (**Ciarolla et al., 2022**).

Plusieurs approches, notamment l'énergie ultrasonique, les champs électriques ou magnétiques, le plasma et l'irradiation, se sont révélées avoir des propriétés microbiocides efficaces, se révélant prometteuses en tant qu'outils à des fins antimicrobiennes sans utiliser d'agents biocides (**Liu et al., 2022**).

Les modifications de surface telles que le dépôt chimique en phase vapeur, le dépôt physique en phase vapeur, le sol-gel et le dépôt par couche atomique ont la capacité de diminuer l'attachement des bactéries en modifiant la structure de surface et la composition chimique. Cela conduit à une biocompatibilité et à une résistance à la corrosion améliorée, ainsi qu'à une diminution de l'adhérence des biofilms. (**Lisoñ et al., 2022**).

### II.6.2. Développement de matériaux anti-biofilm

La mise au point de matériaux conçus pour lutter contre la formation de biofilms est un domaine d'étude essentiel, étant donné le risque considérable que présentent les biofilms pour la santé humaine et les opérations industrielles. (**Banerjee et al., 2023**).

De multiples techniques ont été explorées, telles que l'inclusion de polypeptides avec des groupes sulfonium connectés à des surfaces en silicone. Ces matériaux présentent de fortes caractéristiques antibactériennes et anti-biofilms, ainsi qu'une compatibilité avec le sang et les tissus vivants, ce qui les rend appropriés pour des utilisations médicales et des installations de purification de l'eau (**Ma et al., 2023**).

Une autre stratégie potentielle consiste à utiliser des nanoparticules de  $\text{Cu}_2\text{O}$  sur des surfaces souples telles que le polyester, le nylon et le polyéthylène afin d'améliorer les propriétés hydrofuges des surfaces et de produire des espèces réactives de l'oxygène qui peuvent empêcher à la fois les formes flottantes et les biofilms de bactéries résistantes aux médicaments (**Gupta et al., 2022**).

En outre, le développement d'examens fiables pour évaluer les caractéristiques anti-biofilm initiales des matériaux, tels que l'intégration d'éléments antibactériens à base de métaux comme points de référence, offre une méthode standardisée pour évaluer les matériaux d'implant innovants (**Vanheuverzwijn et al., 2023**).

Les revêtements flexibles dépourvus de nanoparticules, par exemple ceux qui incorporent de l'acide lithocholique, de la pyrithione de zinc et du cinnamaldéhyde, ont montré un potentiel significatif d'inhibition de l'adhésion bactérienne et du développement de biofilms sur différentes surfaces des dispositifs d'alimentation en eau en utilisant des actions bactéricides et bactériostatiques synergiques. (Samuel *et al.*, 2022).

De plus, il a été démontré que l'utilisation d'exopolysaccharides en tant qu'agents antiadhésifs non toxiques respectueux de l'environnement réduit efficacement la formation de biofilms en modifiant les interactions physico-chimiques entre les bactéries et les surfaces (Champion *et al.*, 2022).

Des revêtements nanostructurés à base de magnétite, modifiés avec du chitosane et du lysozyme, ont été créés. Ces revêtements démontrent leur capacité à empêcher l'adhésion et la formation de biofilms par les bactéries Gram négatives et Gram positives. De plus, ils améliorent la compatibilité avec les cellules humaines. (Spireescu *et al.*, 2021).

### II.6.3. Thérapies antimicrobiennes ciblant les biofilms

Les traitements antimicrobiens axés sur les biofilms sont devenus un domaine d'étude crucial en raison des obstacles considérables posés par les infections associées aux biofilms, connus pour leur résistance aux antibiotiques traditionnels (Mishra *et al.*, 2023; Nadar *et al.*, 2022).

De nouvelles approches sont à l'étude pour surmonter ces obstacles, telles que l'utilisation de nanoparticules et de systèmes d'administration de médicaments basés sur la nanotechnologie, qui ont montré un potentiel pour cibler spécifiquement les biofilms (Al-Saady *et al.*, 2006; Reddy *et al.*, 2022). L'utilisation de nanoparticules d'argent pour améliorer le traitement des plaies persistantes en ciblant précisément les formations de biofilms en est un bon exemple (Reddy *et al.*, 2022).

De plus, des recherches sont en cours sur les inhibiteurs de détection du quorum qui visent à interférer avec les voies de communication cruciales pour l'établissement et la maintenance des biofilms. Cette stratégie devrait améliorer l'efficacité des antibiotiques (Abdelhamid et Yousef, 2023; Chen *et al.*, 2023b).

Des techniques de conception de médicaments assistées par ordinateur et de criblage à haut débit sont actuellement utilisées dans le but de découvrir de nouveaux peptides antimicrobiens et de petits composés présentant des capacités de ciblage spécifiques contre les bactéries qui forment des biofilms (Chakravarty *et al.*, 2023; Zhang *et al.*, 2022a).

En outre, des études sont en cours sur l'efficacité des extraits de plantes, des peptides, des enzymes, des antibiotiques et des bio-surfactants pour perturber les biofilms et améliorer le traitement antimicrobien (**Asma et al., 2022**).

L'utilisation de nanoparticules sensibles au pH, telles que des nanoparticules groupées chargées de curcumine, a permis d'améliorer la pénétration du biofilm et d'améliorer l'antibiothérapie en inhibant la détection du quorum et en régulant la baisse des gènes liés à la pompe à efflux (**Chen et al., 2023b**).

## II.7. Applications industrielles et biotechnologiques des biofilms

### II.7.1. Bioremédiation

Les biofilms sont très prometteurs pour la biorestauration en raison de leurs caractéristiques structurales et opérationnelles distinctes. Ces communautés de micro-organismes, dotées d'une structure tridimensionnelle résiliente, fournissent une défense contre les pressions environnementales et contribuent à la dégradation des contaminants. Les biofilms sont particulièrement efficaces pour assainir les eaux usées et les milieux pollués, car ils ont la capacité de désintégrer, d'absorber et d'immobiliser un large éventail de polluants, notamment des métaux lourds, des hydrocarbures et diverses substances toxiques (**Regenberg et al., 2016; Salsabila et Rosariastuti, 2024; Singh et al., 2022; Verma et al., 2023**).

La caractéristique avantageuse des biofilms est leur densité cellulaire élevée, qui permet l'élimination efficace des nutriments biologiques lors du traitement des eaux usées (**Sharma et Dhiman, 2023**). De plus, les biofilms peuvent être améliorés dans les bioréacteurs afin d'optimiser les conditions de croissance microbienne et la dégradation des polluants, améliorant ainsi leur efficacité en matière de biorestauration. Ces biofilms sont également utilisés dans diverses méthodes de biorestauration telles que la bioventilation, le biosparging et les barrières réactives perméables pour l'assainissement des sols et des eaux souterraines contaminés (**Saeed et al., 2023**).

La présence de substances polymères extracellulaires dans les biofilms est cruciale pour la rétention des polluants, car la charge négative de l'EPS favorise la fixation efficace des contaminants chargés positivement (**Nandan et al., 2023**). Les biofilms sont utilisés non seulement pour l'élimination des métaux lourds, mais également pour lutter contre divers polluants tels que l'amiante, les processus microbiens décomposant les fibres d'amiante et diminuant leur réactivité (**Blanchon et al., 2024**). De plus, l'adaptabilité des biofilms à se développer dans diverses conditions environnementales, même extrêmes, renforce leur utilité pour l'assainissement de l'environnement (**Krishnan et al., 2023**).

Les caractéristiques électroactives de certains biofilms facilitent la transmission externe des électrons, un processus crucial pour l'élimination des ions métalliques et d'autres polluants persistants par biorestauration (**Jasu et Ray, 2021**).

### II.7.2. Applications en génie des procédés

Les biofilms sont indispensables en génie des procédés avec un large éventail d'applications. Leur nature robuste et stable permet un traitement en continu, ce qui est particulièrement avantageux pour la production de produits chimiques de plateforme et d'énergie à partir de sources durables (**Weiler et al., 2024**).

En milieu industriel, les biofilms sont appréciés pour leur résistance aux substances toxiques, leur facilité de séparation des liquides et leur activité enzymatique durable, ce qui les rend idéaux pour la biocatalyse continue (**Shukla et al., 2021**). Ils sont utilisés dans les réacteurs à biofilm pour améliorer l'efficacité de la production de divers composés précieux tels que les antibiotiques, les enzymes, le bioéthanol, les acides organiques et le biohydrogène, grâce à leur densité de biomasse plus élevée et à leur stabilité opérationnelle (**Azevedo et al., 2023**).

De plus, les biofilms sont conçus pour générer des biofertilisants, des produits pharmaceutiques, des biocarburants et de l'électricité en exploitant les produits biochimiques libérés par les biofilms pour restaurer les écosystèmes et promouvoir la durabilité (**Premarathna et al., 2022**).

Dans les systèmes bioélectrochimiques, les biofilms électrochimiquement actifs sont essentiels à l'oxydation de la matière organique et à la gestion du transfert d'électrons, les modifications génétiques améliorant leurs performances (**Reshmy et al., 2020**).

La capacité de prévoir et de réguler les communautés microbiennes au sein des biofilms a permis de progresser dans la production de biogaz et de mieux comprendre le rôle des biofilms dans les systèmes de traitement des eaux usées (**Machineni et Pawar, 2019**).

L'utilisation des biofilms en tant qu'usines de cellules industrielles pour la production durable de biocarburants, d'acides organiques, de vitamines, d'acides aminés, de bioplastiques et d'enzymes souligne encore leur importance dans l'ingénierie des procédés. (**Govil et al., 2022**).

### II.7.3. Utilisation dans les biocapteurs et les bioréacteurs

Les biofilms sont d'une grande importance dans les domaines des biocapteurs et des bioréacteurs, démontrant une utilité significative dans les deux domaines.

Dans les biocapteurs, les biofilms sont très appréciés pour leur capacité à identifier rapidement et de manière fiable les produits chimiques, en raison de leur présence généralisée, de leurs caractéristiques stationnaires et de leur courte durée de vie, ce qui leur permet de s'adapter

rapidement aux fluctuations de l'environnement (**Yadav et Sanyal, 2019**). La présence de biofilms métalliques sur les surfaces industrielles en est une illustration. Ils peuvent servir d'indicateurs du bien-être écologique en établissant des cellules de corrosion localisées détectables par diverses techniques (**Rao, 2023**).

Dans le domaine des bioréacteurs, les biofilms présentent une résilience accrue aux conditions environnementales difficiles et aux substances nocives, ce qui les rend parfaitement adaptés au traitement de l'eau et des eaux usées. Divers systèmes tels que les réacteurs à biofilm à lit mobile et les réacteurs aérobies à boues granulaires illustrent cette efficacité (**Krishnan et al., 2023**). Plus précisément, les bioréacteurs à biofilm s'avèrent efficaces pour éliminer les composés pharmaceutiques actifs des eaux usées, l'efficacité remarquable étant démontrée par les bioréacteurs à lit fluidisé et les bioréacteurs rotatifs pour traiter les persistants (**Alkarim et al., 2023**).

L'utilisation de biofilms dans les bioréacteurs de l'industrie de la transformation des aliments permet de mieux comprendre les mécanismes de formation des biofilms et de créer des revêtements antimicrobiens pour diminuer l'adhérence bactérienne sur les surfaces des équipements (**Prabhukhot et al., 2023**). En outre, l'application de bioréacteurs à flux continu dotés de capteurs intégrés, tels que des capteurs d'impédance, a été utilisée pour surveiller la croissance du biofilm sur des matériaux techniques, fournissant des informations vitales pour les réseaux d'alimentation en eau et diverses utilisations industrielles (**Wolf-Baca et al., 2022**).

En résumé, l'intégration de biofilms dans des biocapteurs et des bioréacteurs présente de nouvelles solutions pour la surveillance environnementale, les procédures industrielles et le progrès durable.

# Chapitre III: Le Quorum Sensing

## Chapitre III : Le Quorum Sensing

### III.1. Définition du Quorum Sensing

Dans le passé, les cellules bactériennes étaient considérées comme des entités vivantes autonomes, munies de mécanismes internes de régulation pour gérer leurs processus métaboliques et leur multiplication (Azimi *et al.*, 2020; De Kievit et Iglewski, 2000). Cependant, au cours des dernières cinq décennies, cette conception a été contestée, et il est maintenant bien établi que les cellules bactériennes produisent et détectent de petites molécules de signalisation pour interagir les unes avec les autres, via un processus connu sous le nom de quorum sensing (QS) (Moreno-Gámez *et al.*, 2023; Whiteley *et al.*, 2017).

Le quorum sensing est un mécanisme utilisé à la fois à l'intérieur et entre les espèces bactériennes. Il est basé sur la sécrétion de petites molécules contenant des informations chémiochimiques appelées autoinducteurs pendant la croissance bactérienne. Lorsque la concentration d'autoinducteurs dans le milieu atteint un seuil critique, ces molécules pénètrent à l'intérieur de la cellule et interagissent avec des régulateurs transcriptionnels spécifiques. Ces interactions induisent alors l'expression de gènes particuliers en réponse à la concentration élevée de l'autoinducteur correspondant (Czajkowski et Jafra, 2009; Kumar et Rawat, 2020; Schulz, 2014; Waters et Bassler, 2005).

Récemment, des études ont révélé que ce mécanisme de régulation global semble jouer un rôle à différents stades de la croissance bactérienne et pendant les périodes de stress (Handa *et al.*, 2023; Sedarat et Taylor-Robinson, 2023).

### III.2. Notions sur les autoinducteurs

Les autoinducteurs sont de petites molécules de signal chimique, diffusibles et synthétisées par les bactéries dotées d'un système de régulation de type QS. Leur concentration dans l'environnement externe augmente proportionnellement à la densité cellulaire (Sedarat et Taylor-Robinson, 2023). Lorsque la concentration seuil des autoinducteurs est atteinte, elle est détectée par les bactéries comme un signal, déclenchant ainsi l'expression de certains gènes et, par conséquent, de certains phénotypes ou comportements bactériens (Bhunia *et al.*, 2022; Rolland *et al.*, 2016). Ce système signal-réponse permet aux bactéries de coordonner leur comportement et d'adopter des comportements collectifs, semblables à ceux des organismes multicellulaires (Handa *et al.*, 2023; Koley *et al.*, 2023; Singh *et al.*, 2024b).

Les autoinducteurs impliqués dans le quorum sensing présentent différentes stabilités et solubilités. Ils sont détectés par des récepteurs spécifiques qui sont interconnectés (Cornforth

*et al.*, 2014). Ces autoinducteurs sont classés en trois types selon leurs voies de synthèse, à savoir l'Autoinducteur-1 (AI-1), l'Autoinducteur-2 (AI-2) et les Peptides Autoinducteurs (AIPs) (**Liu *et al.*, 2018; Williams, 2007**), et ils sont spécifiques au type de Gram des bactéries ainsi qu'à chaque espèce.

### III.3. Importance du Quorum Sensing dans le règne microbien

Le QS est à l'origine de l'expression de divers types de gènes qui orchestrent la production d'une gamme étendue de facteurs extracellulaires. Ces molécules, libérées par les cellules, remplissent des rôles variés, tels que l'émission de la bioluminescence, la régulation de la sporulation, la compétence, la synthèse d'antibiotiques, la sécrétion de facteurs de virulence, ainsi que la production de pigments (**Rutherford et Bassler, 2012; Stoutland *et al.*, 2024**). De plus, ces processus incluent des activités telles que la détection et l'assimilation de nutriments, la suppression de la réponse immunitaire, la promotion de la formation de biofilms, et la facilitation de la motilité (**Franco *et al.*, 2021; Kodaparthi et Bastipati, 2023; Whiteley *et al.*, 2017**). Ces facteurs confèrent un avantage adaptatif à la population bactérienne locale en lui permettant de s'adapter et de survivre dans des environnements changeants et potentiellement hostiles.

### III.4. Mécanismes du Quorum Sensing chez les bactéries

Le QS est un phénomène présent à la fois chez les bactéries Gram négatif et positif (**Koley *et al.*, 2023; Stoutland *et al.*, 2024**). Chez les bactéries Gram négatif, il implique la libération de petites molécules dérivées d'acides gras, tandis que chez les bactéries Gram positif, il est basé sur la production de dérivés peptidiques (**Jana *et al.*, 2024; LaSarre et Federle, 2013; Sedarat et Taylor-Robinson, 2023**).

Dans le contexte des bactéries Gram négatif, en plus des dérivés d'acides gras, certains dipeptides tels que les dicétopipérazines (**Papenfort et Bassler, 2016**) et les quinolones (**Park *et al.*, 2022; Sedarat et Taylor-Robinson, 2023; Xia *et al.*, 2024**) ont été identifiés comme des molécules de signalisation du QS. Une autre classe de molécules de signalisation, l'AutoInducteur-2, est détectée à la fois chez les bactéries Gram négatif et positif (**Pereira *et al.*, 2013; Szamosvári *et al.*, 2019; Zsila *et al.*, 2021**).

Malgré des différences dans les composants régulateurs et les mécanismes moléculaires, tous les systèmes QS connus dépendent de trois principes de base: l'autoinducteur, une synthase et un récepteur protéique (**Giannakara et Koumandou, 2021**).

L'autoinducteur constitue la molécule de signalisation produite par les bactéries pour établir une communication avec d'autres cellules. La synthase désigne l'enzyme chargée de la production de l'autoinducteur, tandis que le récepteur protéique représente la structure cellulaire chargée de détecter l'autoinducteur et de déclencher les réponses cellulaires appropriées. Ce processus de communication cellulaire permet aux bactéries de coordonner des actions collectives (**Abisado et al., 2018; Sifri, 2008; Windsor, 2020**)

### III.4.1. Chez les bactéries à Gram négatif

Le système de quorum sensing, initialement décrit chez *Vibrio fischeri* et fondé sur l'émission de bioluminescence, est considéré comme le modèle paradigmatique du QS chez la plupart des bactéries Gram négatif (**Alfinito et al., 2023; Neilson et Hastings, 1979**). Le mécanisme du QS le plus élucidé concerne les bactéries Gram négatif, impliquant la production et la réponse à de petites molécules inductrices appartenant à la famille des acyl-homosérine lactones (AHLs) (**Koley et al., 2023**).

Les AHLs sont synthétisées par une protéine homologue de LuxI et sont libérées des cellules soit par simple diffusion pour les courtes chaînes d'AHLs, soit par transport actif pour les longues chaînes (**Dong et al., 2020; Liao et al., 2018; Mu et al., 2022; Zhu et al., 2019**). Une fois leur concentration critique atteinte, les AHLs pénètrent dans les cellules et se lient à un récepteur homologue de LuxR (**Mion et al., 2019**).

Le complexe AHL-LuxR active alors la transcription de gènes spécifiques (**Papenfort et Bassler, 2016**). Certains auteurs suggèrent qu'il existe une forte spécificité entre les récepteurs et leurs AHLs correspondantes (**Cai et Zhang, 2024; Lau et al., 2020; Rémy et al., 2018**).

En l'absence d'AHL, le récepteur de type LuxR subit une dégradation rapide. À l'inverse, la liaison de l'AHL au récepteur stabilise ce dernier contre la protéolyse (**Dobretsov et al., 2009; Zhu et Winans, 2001**).

Outre les acyl-homosérine lactones, d'autres molécules jouent un rôle dans le QS des bactéries à Gram négatif. Ces molécules sont spécifiques à chaque espèce bactérienne. Parmi elles, on trouve le facteur de signalisation diffusible, un acide gras insaturé, utilisé par des bactéries telles que *Xanthomonas spp.*, *Burkholderia spp.* et *Xylella spp.* Les cétones, telles que le *cholerae* autoinducer-1 (CAI-1) et le *legionella* autoinducer-1 (LAI-1), utilisées par des bactéries des genres *Vibrio spp.* et *Legionella spp.* et l'épinéphrine et ses dérivés, utilisés par des bactéries entérohémorragiques (**Rémy et al., 2018**).

### III.4.2. Chez les bactéries à Gram positif

La nature des molécules de signalisation utilisées dans les systèmes de quorum sensing chez les bactéries Gram positif diffère de celle des organismes à Gram négatif. En effet, les systèmes de QS chez les bactéries Gram positives font généralement appel à des signaux à base de peptides qui ne diffusent pas à travers la membrane et qui ont subi des modifications post-traductionnelles (Bhatt, 2018; Kumaraswami *et al.*, 2023; Milly et Tal-Gan, 2023; Pattnaik, 2023).

Le signal peptidique est produit par une protéine précurseur et est excrété hors de la cellule par des systèmes d'exportation dédiés, ainsi que par des systèmes de détection localisés sur la membrane, voire dans certains cas, par des importateurs dédiés et des capteurs intracellulaires (Rutherford et Bassler, 2012; Waters et Bassler, 2005). Lorsque sa concentration extracellulaire atteint un seuil minimal de stimulation, le signal peptidique est détecté par deux composants membranaires, les histidine kinases, qui agissent en tant que récepteurs, ainsi que par un régulateur de réponse cytoplasmique apparenté, auquel l'activation est transmise via la phosphorylation (Prabhu *et al.*, 2019; Prazdnova *et al.*, 2022; Sedarat et Taylor-Robinson, 2023).

### III.5. Mécanismes du Quorum Sensing dans les populations fongiques

La détection du quorum chez les souches fongiques est un mécanisme de communication complexe qui régule divers comportements physiologiques en réponse à la densité de population. Contrairement aux bactéries, les champignons utilisent des molécules et des voies uniques pour le QS (Franco *et al.*, 2021). L'une des principales molécules de QS chez les champignons est l'oxylipine, un composé lipoxygénase dérivé de l'acide arachidonique, qui régulent le développement sexuel et asexué, la morphologie, la formation de biofilms, la virulence et le métabolisme secondaire (Liu *et al.*, 2023a).

Chez *Aspergillus ochraceus*, les oxylipines comme les hydroxyoctadécadiénoïques et les prostaglandines servent de molécules QS pour contrôler le développement fongique via la signalisation de la protéine G (Gao *et al.*, 2023a).

Chez *Candida spp.*, des signaux QS tels que le farnésol et le tyrosol régulent la transition levure-hyphe, essentielle à la pathogénicité et à la formation de biofilms (Zawrotniak *et al.*, 2019).

Chez *Saccharomyces cerevisiae*, la mécano-détection du quorum implique l'adhésine FLO11 et la kinase transmembranaire SLN1, qui régulent l'expression génique en réponse à la densité

cellulaire, résolvant ainsi les conflits de croissance dans les populations fongiques denses (**García-Navarrete et al., 2022**).

Les champignons phytopathogènes tels que *Fusarium culmorum* et *Cochliobolus sativus* utilisent des composés organiques volatils comme QS, influençant la croissance mycélienne en situation de surpopulation (**De Clerck et al., 2022**).

Les facteurs environnementaux, tels que la présence de métaux, peut moduler l'activité du QS en l'inhibant ou en la stimulant, selon la concentration et le système QS spécifique impliqué (**Torres et al., 2023**).

### III.6. Mécanismes du Quorum Sensing chez les virus

La détection du QS est un mécanisme de communication bien établi chez les bactéries. En revanche, le concept de QS chez les virus est moins étudié et constitue un domaine de recherche en pleine expansion.

Bien que les virus n'exhibent pas de QS au sens traditionnel, leur communication revêt une complexité multiforme qui influence de manière significative le comportement viral et la dynamique des infections. Les virus emploient divers mécanismes pour interagir entre eux et avec leur environnement hôte. Un exemple notable est le système d'arbitrage des phages du groupe SPbeta, où un peptide de communication à petites molécules aide à coordonner la décision entre les cycles lytique et lysogénique en fonction de sa concentration dans l'environnement (**Bernard et al., 2021**). Ce mécanisme permet aux phages de "communiquer" avec leurs prédécesseurs pour déterminer la meilleure stratégie de survie et de propagation (**Erez et al., 2017**).

Le principe d'exclusion compétitive illustre également comment différents virus en compétition au sein d'un même hôte peuvent conduire à la domination d'un variant, influencé par les interactions entre hôtes, affectant ainsi le parcours évolutif et la propagation du virus (**López-Pedrares et al., 2023**).

De plus, les interactions entre les virus et les cellules hôtes, ainsi que la propagation de l'infection, sont modulées par la communication entre les cellules infectées et leurs voisines. Par exemple, l'infection par le cytomégalovirus humain prépare les cellules adjacentes à des infections futures en modifiant leurs réponses immunitaires et leur matrice extracellulaire, facilitant ainsi la propagation virale (**Song et al., 2023**).

### III.7. Les différents types des molécules inductrices du Quorum Sensing

Plusieurs systèmes de régulation de type quorum sensing ont été identifiés jusqu'à présent, impliquant diverses molécules signalétiques. Parmi ceux-ci, les plus connus sont les acyl homosérine lactones, observés principalement chez les bactéries Gram négatif (**García-Aljaro et al., 2012; Kumar et al., 2022c; Portillo et al., 2023**), ainsi que la signalisation à base de peptides, observée chez de nombreuses espèces Gram positif (**LaSarre et Federle, 2013; Mion et al., 2019**).

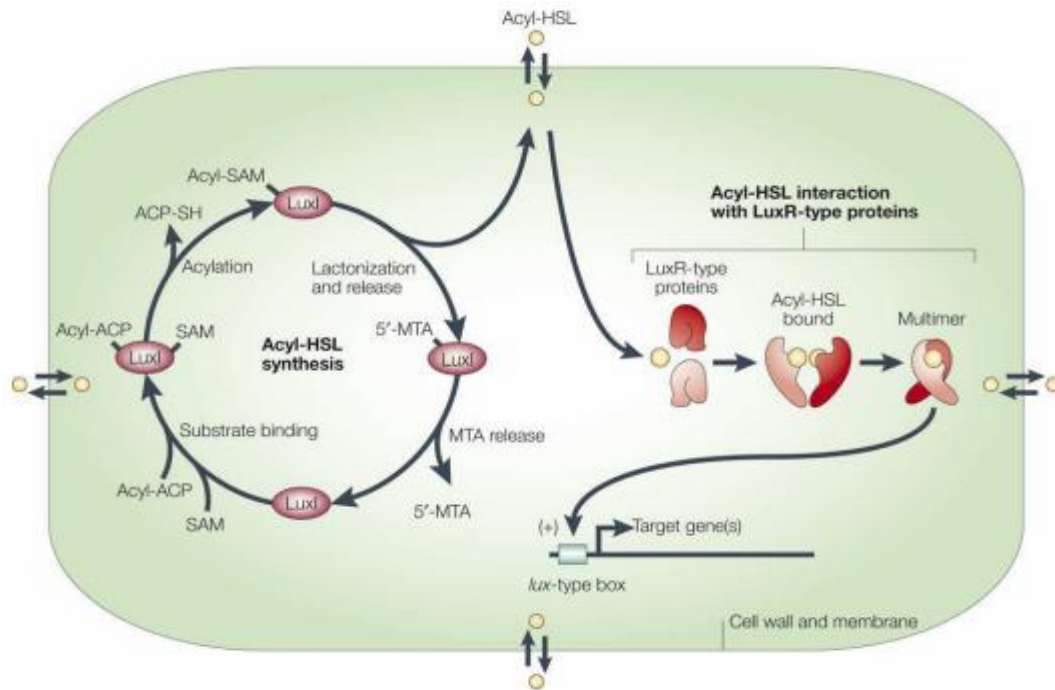
Cependant, un troisième système de signalisation, connu sous le nom de système AI-2, a été découvert chez les deux types de bactéries, Gram négatif et positif (**Parsek et Greenberg, 2005; Pereira et al., 2013**). De plus, un autre type de signal, nommé AI-3, a été décrit chez les bactéries pathogènes entériques telles que *Escherichia coli* et *Salmonella typhimurium* (**Kendall et al., 2007; LaSarre et Federle, 2013**).

#### III.7.1. Acyl Homosérine Lactones (AHLs)

D'importants efforts ont été entrepris par des équipes de microbiologistes et de chimistes pour caractériser la nature des signaux chimiques impliqués dans le quorum sensing. Ces recherches ont mis en évidence l'importance des homosérines lactones dans ces échanges (**Eberhard et al., 1981**). Synthétisées par des protéines synthases, qui appartiennent à la famille des protéines de type LuxI (**Dong et al., 2020; Mu et al., 2022**), les AHLs sont de petites molécules chimiques présentant une structure caractéristique conservée, composée d'un noyau de cycle d'homosérine lactone substitué en position  $\alpha$  par une chaîne d'acyle dérivée d'acide gras (**Blancas et Conrad, 2022; Sikdar et al., 2024**).

La longueur de cette chaîne varie entre 4 et 18 atomes de carbone, et son degré d'insaturation ainsi que l'état d'oxydation du carbone en position 3 peuvent également varier, pouvant être non substitué ou substitué par un groupement hydroxyle ou carbonyle (**Cha et al., 1998; Patel et al., 2016; Rajput et al., 2016**). Ces différences semblent jouer un rôle crucial dans la spécificité de la signalisation (**Sikdar et al., 2024**).

Un autre niveau de différence dans la structure des AHLs réside dans le degré d'activité des isomères. En effet, certains isomères d'AHLs sont plus ou moins actifs que d'autres. Des études ont montré que l'isomère (D) de la 3-oxo-C<sub>6</sub>-HSL était 60 fois moins actif que l'isomère (L) (**Churchill et Herman, 2008; McClean et al., 1997**). La Figure 3 présente un modèle schématique de la biosynthèse et de la transduction du signal AHL au sein d'une cellule bactérienne à Gram négatif, illustrant les étapes clés de ce mécanisme de communication moléculaire.



**Figure 3:** Modèle schématique de la biosynthèse et de la transduction du signal AHL au sein d'une cellule bactérienne a Gram négatif (Daniels et al., 2004).

### III.7.2. Peptides (AIPs)

La découverte de peptides naturels dotés de structures macrocycliques uniques représente un courant majeur dans la recherche, étant donné que ces peptides présentent un large spectre de bioactivité (Morrison, 2018; Vinogradov *et al.*, 2019).

La signalisation de type QS via des oligopeptides est généralement observée chez les bactéries Gram positives. Ce système régule une variété de processus en réponse à l'augmentation de la densité cellulaire (Ziemichód et Skotarczak, 2017). Les peptides autoinducteurs sont produits de manière ribosomale et se caractérisent par une diversité de taille (5 à 17 acides aminés) et de structures, qu'elles soient linéaires ou cycliques (Okada *et al.*, 2005; Thoendel *et al.*, 2011).

Les peptides extracellulaires établissent des interactions avec des kinases sensorielles membranaires qui transmettent un signal à travers la membrane cellulaire (Alvarez et Georgellis, 2022). Dans certains cas, le transport des AIPs à l'intérieur de la cellule est facilité par des perméases d'oligopeptides, suivies par une liaison avec des récepteurs intracellulaires (Bareia *et al.*, 2023). Les kinases sensorielles subissent l'autophosphorylation sur des résidus d'histidine conservés lorsqu'ils sont liés par les AIPs. Le groupe phosphate est ensuite transféré de l'histidine à un résidu d'aspartate conservé sur une protéine régulatrice de réponse cytoplasmique homologue. La protéine régulatrice de réponse phosphorylée contrôle alors l'expression des gènes cibles de la signalisation quorum (Alvarez et Georgellis, 2022; Straughn *et al.*, 2020; Terán-Melo *et al.*, 2019).

La signalisation quorum à base de peptides a été examinée chez *Staphylococcus aureus*, où les gènes Agr jouent un rôle dans la régulation du système de communication cellulaire. Ce système Agr est conservé de manière évolutive chez les bactéries Gram positives, comprenant notamment *Lactobacillus plantarum*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Listeria monocytogenes* et *Enterococcus faecalis* (**LaSarre et Federle, 2013; Wuster et Babu, 2008**).

Outre l'induction des gènes de régulation, de nombreux autres gènes sont activés transcriptionnellement par le système de signalisation quorum, notamment ceux codant pour la production de bactériocines, le développement de la compétence, ainsi que ceux impliqués dans la modification des peptides autoinducteurs (**García-Curiel et al., 2021; Tan et al., 2020**).

### III.7.3. Autres signaux

#### III.7.3.1. Autoinducteurs-2 (AI-2)

Les AHLs et les peptides sont les deux principales molécules de signalisation de la communication QS utilisées respectivement par les bactéries Gram négatif et Gram positif dans la communication intraespèce (interspécifique). Un troisième signal de communication inter-bactérienne, aussi bien connu que les AHLs et les peptides, a récemment été identifié. Il s'agit de l'AI-2, considéré comme le signal universel de la communication inter-bactérienne (**Sedarat et Taylor-Robinson, 2023; Shekarappa et al., 2022**), car il a été identifié chez les bactéries tant Gram négatif que positif.

L'AI2, un furanosyl-borate diester, est synthétisé par le produit du gène luxS, largement conservé chez les bactéries Gram négatif et positif (**Gao et al., 2024; Gao et al., 2023b**). LuxS (S-ribosyl-homocystéine lyase) catalyse le clivage de l'homocystéine à partir de la S-ribosyl-L-homocystéine, qui est produite à partir de la S-adénylhomocystéine (SAH) sous l'action de l'enzyme Pfs ou MTAN (5'-méthyl-thioadénosine/S-adényl-homocystéine nucléosidase). Ce processus génère le précurseur d'AI2 : le 4,5-dihydroxy-2,3-pentanedione (DPD), qui est instable et subit alors une réaction de cyclisation spontanée pour former l'AI2 (**Challan Belval et al., 2006; Rezzonico et al., 2012**).

Des études récentes ont révélé l'existence d'une voie alternative de synthèse de l'autoinducteur-2 chez les bactéries, distincte de la voie métabolique classique impliquant la méthionine et indépendante de LuxS. Cette voie, identifiée chez des bactéries extrémophiles, repose sur la transformation de la S-adénylhomocystéine en adénosine et homocystéine par l'enzyme SAH hydrolase. L'adénosine est ensuite métabolisée en ribose-1-P, puis en ribose-5-P. Sous l'influence de la chaleur, le ribose-5-P est converti en dihydroxy-acétone-phosphate (DPD),

précurseur de l'AI-2. Cette découverte élargit notre compréhension de la communication quorum-sensing basée sur l'AI-2, suggérant que cette voie de signalisation est encore plus répandue parmi les bactéries que précédemment envisagé, car même des bactéries sans le gène *luxS* peuvent produire de l'AI-2 (**Zhao et al., 2018**).

Comme dans le cas des AHLs, l'AI2 diffuse librement à travers la membrane cellulaire après sa synthèse jusqu'à ce qu'il atteigne à forte densité cellulaire une concentration seuil qui lui permette d'être détecté par son récepteur membranaire spécifique (**Gao et al., 2024; Zhang et al., 2020**).

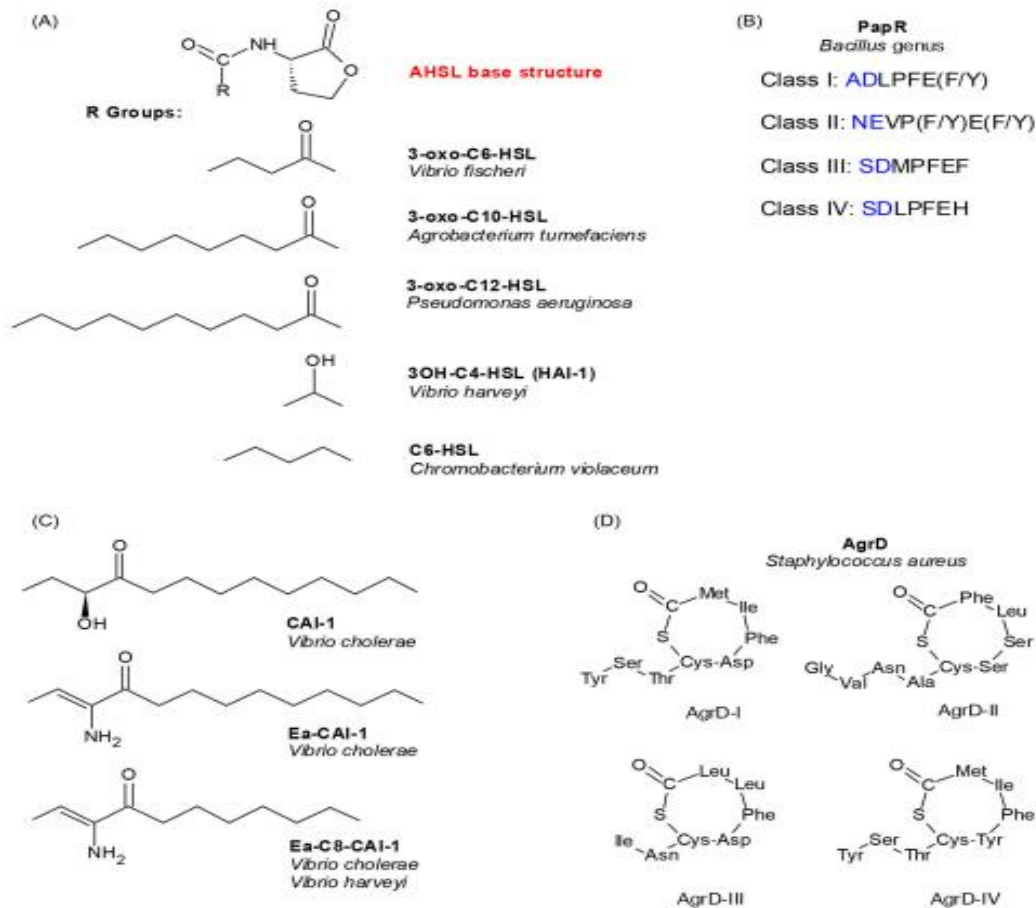
### III.7.3.2. Autres autoinducteurs

À ce jour, une diversité de mécanismes de signalisation font partie intégrante du système de QS, présents tant chez les bactéries Gram négatif que chez les bactéries Gram positif. Parmi ceux-ci, on trouve les quinolones, identifiées chez *Pseudomonas aeruginosa* (**Montagut et Marco, 2021**), ainsi que les dicétopipérazines isolées dans différentes espèces du genre et d'autres bactéries telles que *Proteus mirabilis*, *Enterobacter agglomerans*, *Vibrio vulnificus* (**Campbell et al., 2009; Wang et al., 2023a**).

En outre, les autoinducteurs-3 (AI-3) sont décrits au sein de la famille des *Enterobacteriaceae*, notamment chez la bactérie entérohémorragique *Escherichia coli* (**LaSarre et Federle, 2013**).

Des chercheurs ont indiqué le rôle de LuxS dans la synthèse de l'AI-3, une mutation au niveau du gène *luxS* entraînant une diminution de la virulence chez *Escherichia coli*. Ce signal AI-3 est transmis par un système à deux composants, QseC et QseB, qui, en réponse, activent l'expression des gènes de virulence chez *Escherichia coli* (**Walters et Sperandio, 2006**).

À ce jour, l'AI-3 reste peu étudié, et ni sa voie de biosynthèse ni sa structure ne sont connues (**Weigel et Demuth, 2016**). La Figure 4 illustre la diversité structurale des principaux autoinducteurs bactériens impliqués dans la communication intercellulaire, mettant en évidence la complexité et l'hétérogénéité des signaux utilisés par différentes espèces.



(A) Lactones d'acyl-homoserine (AHSL) produites par diverses bactéries Gram-négatives. On montre la structure de base de l'AHL, ainsi que divers groupes R qui diffèrent selon les espèces.  
 (B) Petits autoinducteurs peptidiques (AIPs) appelés PapR produits par le genre *Bacillus*. Les heptapeptides physiologiquement pertinents prédits sont indiqués par des résidus supplémentaires en bleu.  
 (C) CAI-1 et ses autoinducteurs apparentés produits par les espèces de *Vibrio*.  
 (D) Les quatre variants de AgrD produits par *Staphylococcus aureus*.

**Figure 4:** Structure des autoinducteurs bactériens (Hawver et al., 2016).

### III.7.4. Les protéines de la famille LuxI et LuxR

Les bactéries Gram négatives utilisent généralement des systèmes de communication cellulaire appelés quorum sensing. Les gènes impliqués dans ces systèmes, notamment LuxI et LuxR, sont souvent trouvés adjacents dans le génome et régulés par le même opéron (Scholz et Greenberg, 2017). Parfois, ces gènes sont retrouvés isolés dans le génome de certaines bactéries, sans être associés à leurs partenaires respectifs LuxI ou LuxR, et sont alors classés comme lux-solo (Hmelo, 2017).

La structure moléculaire des protéines LuxI et LuxR peut varier en fonction du groupe de bactéries. Les homologues de LuxI des entérobactéries sont généralement similaires à ceux des non-entérobactéries, tandis qu'il n'y a pas de différences évidentes entre les membres de la famille des homologues de LuxR (Rutherford et Bassler, 2012; Salmond et al., 1995; Xu, 2020).

### III.7.4.1. Les protéines de famille LuxI

Les protéines de type LuxI agissent en tant qu'enzymes catalysant la biosynthèse d'autoinducteurs à acyl-homosérine lactone à partir de deux composés : la S-adénylméthionine (SAM) et une protéine de transport portant un groupement acyle (acyl-ACP) provenant de la voie de biosynthèse des acides gras. Le processus commence par la formation d'une liaison amide entre la chaîne latérale acyle de l'acyl-ACP et le groupement amine du fragment homocystéine de la SAM (1), suivi de la lactonisation de l'intermédiaire formé par la SAM liée, aboutissant à la libération de la méthylthioadénosine (2) (**Abisado *et al.*, 2018; Blancas et Conrad, 2022; Miller et Bassler, 2001; Ng et Bassler, 2009.**

Les protéines de type LuxI ont généralement une taille variant entre 190 et 230 acides aminés et affichent une similitude de séquence d'environ 33% au niveau des paires de bases (**Rajput et Kumar, 2017**).

Chez la plupart d'entre-elles, dix résidus conservés se regroupent au niveau de l'acide aminé 110 dans l'extrémité N-terminale dirigeant l'aspect commun du mécanisme enzymatique, c'est à dire la reconnaissance de la SAM et l'ACP et sept d'entre eux portent des chaînes latérales chargées et sont absolument nécessaires pour diriger la réaction, car leur mutation empêche totalement la catalyse de la réaction (**Christensen *et al.*, 2014; Dong *et al.*, 2017; Hanzelka *et al.*, 1999; Rutherford et Bassler, 2012**).

### III.7.4.2. Les protéines de famille LuxR

LuxR est principalement localisée dans le cytoplasme, cependant, il a été observé dans certains cas qu'elle peut également présenter une localisation membranaire faible, en association avec d'autres protéines, notamment des protéines membranaires périphériques (**Styles *et al.*, 2022**).

Les protéines homologues de LuxR présentent une structure conservée comprenant trois régions distinctes : une région N-terminale qui joue un rôle dans l'interaction avec les autoinducteurs à acyl-homosérine lactone, une région centrale favorisant l'oligomérisation de la protéine, et une région C-terminale contenant un motif hélice-tour-hélice qui est impliqué dans la liaison à l'ADN (**Abisado *et al.*, 2018; Fuqua et Greenberg, 2002; Hawver *et al.*, 2016; Stevens et Greenberg, 1997**).

L'extrémité N-terminale de LuxR interagit avec les autoinducteurs à acyl-homosérine lactone, ce qui induit l'homodimérisation de LuxR et sa liaison subséquente à une séquence spécifique d'ADN appelée boîte Lux dans le promoteur cible. Lorsque LuxR est lié aux AHL, cela entraîne généralement la transcription de son gène homologue de synthétase de signal LuxI, créant ainsi une boucle de rétroaction positive qui amplifie la concentration d'AHL (**Abisado *et al.*, 2018**).

La plupart des protéines de la famille LuxR agissent en tant qu'activateurs transcriptionnels, bien que quelques-unes agissent comme des répresseurs (Tsevelkhoroloo *et al.*, 2022; Zhang *et al.*, 2021). Dans le cas des activateurs transcriptionnels, en l'absence d'AHL, le domaine N-terminal masque le domaine C-terminal impliqué dans la liaison à l'ADN, empêchant ainsi la formation du complexe ADN/LuxR. Lorsque les AHL se lient au domaine N-terminal, des changements conformationnels libèrent le domaine C-terminal, permettant ainsi l'interaction avec l'ADN et l'activation de la transcription des gènes cibles. Pour les répresseurs, en l'absence d'AHL, ces protéines se fixent aux promoteurs des gènes cibles, réprimant leur transcription. La liaison des AHL au domaine N-terminal induit la dimérisation des régulateurs, entraînant la dissociation du complexe ADN/LuxR et levant ainsi la répression (Hawver *et al.*, 2016; Zhang *et al.*, 2021).

### III.7.5. Le système Agr chez les bactéries à Gram positif

Les bactéries Gram positives possèdent des mécanismes de communication cellulaire basés sur des peptides, parmi lesquels le système Agr de *Staphylococcus aureus* est le plus étudié. Dans ce système, le signal de communication est généré par les protéines AgrB et AgrD. Le gène AgrD code pour un précurseur de signal, qui est exporté et modifié par la protéine AgrB qui est une endopeptidase membranaire. À des concentrations suffisantes, ce signal se lie au récepteur de surface cellulaire AgrC, une histidine kinase, phosphoryle un régulateur de réponse appelé AgrA. L'AgrA phosphorylé active la transcription de gènes sélectionnés via un petit ARN appelé ARNIII en se liant à des répétitions directes situées dans les régions promotrices (Abisado *et al.*, 2018; Bai et Rai, 2011).

### III.7.6. Rôle de LuxS dans le métabolisme bactérien

LuxS est une métalloenzyme impliquée dans la synthèse de l'autoinducteur-2, une molécule considérée comme un signal interspécifique en raison de la conservation du gène LuxS chez de nombreuses bactéries Gram positives et Gram négatives (Prabhu *et al.*, 2019; Styles *et al.*, 2022). Plusieurs auteurs ont signalé l'impact du système LuxS/AI2 sur divers phénotypes bactériens, y compris l'expression des transporteurs ABC x (Federle et Bassler, 2003; Man et Xiang, 2023; Parashar *et al.*, 2015).

Tous les organismes effectuent différentes réactions de transfert de méthyle, utilisant la S-adénosylméthionine comme donneur de méthyle. La S-adénosylhomocystéine est un sous-produit de ces réactions et, en raison de sa similarité structurale avec la SAM, elle agit comme un inhibiteur potentiel des enzymes SAM-dépendantes, ce qui la rend hautement toxique (Grandclément *et al.*, 2016; Rutherford et Bassler, 2012).

Chez les eucaryotes, les archées et les bactéries dépourvues de LuxS, la SAH est convertie en adénosine et homocystéine par une seule étape catalysée par la S-adénosylhomocystéine hydrolase (SAHH). En revanche, les bactéries possédant LuxS ont évolué vers un mécanisme plus sophistiqué impliquant deux étapes de dégradation, réalisées par la nucléosidase Pfs et LuxS, pour accomplir la même tâche. Ce processus de détoxification est également connu sous le nom de voie de synthèse d'AI2, se produisant lorsque LuxS agit sur la SRH (**Chen et al., 2024; Iwasaki et al., 2023; Li et al., 2021a**).

### III.7.7. Rôle des oxylipines dans le métabolisme fongique

Les oxylipines jouent un rôle crucial et complexe dans l'influence de la pathogénicité fongique à travers divers mécanismes. Ces molécules dérivées de lipides sont essentielles pour la communication et le développement des champignons, ce qui affecte leur capacité à infecter les hôtes. Elles interviennent significativement dans les interactions hôte-pathogène, façonnant le développement fongique et les processus infectieux (**Liu et al., 2023a**). Par exemple, les oxylipines dérivées d'acides gras comme les acides oléique, linoléique et linoléique sont essentielles pour moduler le mode de vie pathogène des champignons lors des interactions plantes-pathogènes, suggérant un potentiel de communication interrègne (**Beccaccioli et al., 2022**). De plus, des oxylipines spécifiques telles que le 5,8-diHODE ont été démontrées pour induire la différenciation cellulaire chez des champignons pathogènes comme *Aspergillus fumigatus* et *Magnaporthe grisea*, soulignant leur rôle dans la morphogénèse et la formation de structures infectieuses (**Niu et al., 2020**).

Chez les plantes, les oxylipines agissent comme agents biocides et activent des voies de signalisation liées au stress, intégrées dans le mécanisme de défense contre les agents pathogènes fongiques (**Rafiq et al., 2023**). De plus, les oxylipines régulent la biosynthèse des aflatoxines chez *Aspergillus flavus*, pouvant inhiber la production de toxines par des voies comme celle de l'imizoquine (IMQ), influençant ainsi la pathogénicité et la capacité de contamination du champignon (**Wu et al., 2022**).

### III.7.8. Rôle du farnésol dans le métabolisme fongique

Le farnésol, un isoprénoïde intermédiaire de la voie du mévalonate, jouant un rôle crucial pour la biosynthèse de stérols chez les souches fongiques en particulier chez *Candida albicans*. Il est impliqué dans divers processus physiologiques, notamment la régulation de la croissance cellulaire, la transformation morphologique, la différenciation, la formation d'hyphes et de biofilm, ainsi que la production de métabolites clés dans sa pathogénicité tels que l'ubiquinone et l'ergostérol (**Cardoza et al., 2022; Jadhav et Karuppayil, 2020; Wu et al., 2021a**). De plus,

le farnésol influence l'expression des gènes liés aux rythmes circadiens et aux réponses de défense des plantes, soulignant son importance dans le maintien de l'homéostasie fongique et des interactions écologiques (Cardoza *et al.*, 2022). Il possède également des propriétés antifongiques en inhibant la croissance de certains champignons et bactéries et affecte la détection du quorum, qui à son tour influence les caractéristiques de virulence et la dynamique du biofilm chez *Candida albicans* (Jadhav et Karuppaiyil, 2020). Le rôle du farnésol s'étend aux interactions hôte-pathogène en modifiant le métabolisme de la cellule hôte. Dans les cellules dendritiques humaines, il a un impact sur le métabolisme des sphingolipides, entraînant des modifications de la sécrétion de cytokines et de l'amorçage des lymphocytes T, ce qui peut influencer les réponses immunitaires contre *Candida albicans* (Batliner *et al.*, 2024).

Dans des études portant sur des modèles murins de candidose systémique, une réduction de la production endogène de farnésol chez *Candida albicans* a entraîné une diminution de la virulence, tandis que l'administration de farnésol exogène a augmenté la pathogénicité, ce qui suggère son rôle en tant que facteur de virulence (Navarathna *et al.*, 2007).

### III.8. Fonctions biologiques du Quorum Sensing

Le mécanisme de la communication cellulaire QS joue un rôle crucial dans la coordination et la régulation de l'expression génique au sein des communautés bactériennes. À ce jour, plusieurs phénotypes ou processus bactériens ont été identifiés comme étant soumis à la régulation par un ou plusieurs systèmes QS (Parsek et Greenberg, 2005; Whiteley *et al.*, 2017).

#### III.8.1. Régulation de la virulence

La communication cellulaire revêt un rôle crucial dans la pathogénèse bactérienne, permettant aux microorganismes de déclencher des maladies et d'éviter la réponse immunitaire de l'hôte (Lydick *et al.*, 2024; Mangwani *et al.*, 2012).

De nombreuses études ont été menées pour approfondir la compréhension de la relation entre le quorum sensing et l'expression des gènes de virulence chez les bactéries à Gram négatif et à Gram positif. Par exemple, des recherches indiquent que les infections associées aux bactéries à Gram négatif sont régies par la production de facteurs de virulence via des circuits de QS de type LuxI/LuxR (Rutherford et Bassler, 2012). Ces circuits sont connus pour participer à la production de multiples facteurs de virulence, tels que l'élastase, la protéase, la toxine A, la tase alcaline, l'hémolysine A, ainsi que la production de substances favorisant l'invasivité

bactérienne, notamment des enzymes extracellulaires et des polysaccharides capsulaires (**Jung et al., 2015; Liu et al., 2018; Mangwani et al., 2012**).

Concernant les pathogènes à Gram positif, le système le plus étudié dans ce groupe de pathogènes est le système Agr de *Staphylococcus aureus* (**Thoendel et al., 2011**). Ce pathogène est une cause majeure d'infections aiguës et chroniques. *Staphylococcus aureus* exprime un ensemble de facteurs de virulence, comprenant des toxines, des hémolysines, des leucocidines, des exoenzymes et des protéines de surface qui lui confèrent la capacité d'éviter le système immunitaire (**Ahmed et al., 2024b**).

### III.8.2. Formation de biofilm

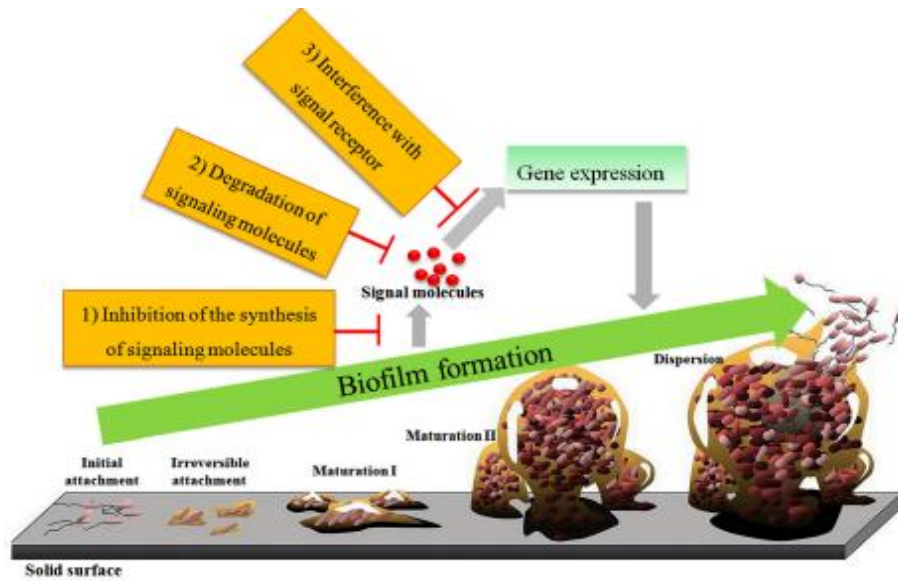
L'implémentation du biofilm et le mécanisme de quorum sensing sont deux caractéristiques essentielles et étroitement liées de la dynamique sociale des bactéries. De ce fait, le QS peut contribuer de manière significative à la formation et à la maturation du biofilm bactérien en orchestrant un processus de différenciation minutieusement régulé (**Erkihun et al., 2024; Singh et al., 2024a**).

L'implication du quorum sensing dans la formation de biofilm chez les bactéries a fait l'objet d'un examen approfondi par plusieurs équipes de recherche. Des études ont en effet démontré que les autoinducteurs AHLs peuvent influencer divers aspects de la dynamique du biofilm, notamment son hétérogénéité, son architecture, sa résistance au stress et sa stabilité (**Shin et Nagarajan, 2018; Sweeney et al., 2019; Waters et Bassler, 2005**).

Des investigations approfondies ont également souligné le rôle crucial du QS dans les phases précoces du développement du biofilm, notamment dans l'attachement initial des cellules, la régulation de leur agrégation et de leur prolifération, ainsi que dans la production de substances exopolymériques et la maturation du biofilm (**Bai et Rai, 2011; De Kievit et Iglewski, 2000; Liu et al., 2018**). De plus, des observations ont mis en lumière la capacité des autoinducteurs AHLs à modifier la morphologie des colonies bactériennes, facilitant ainsi la formation de biofilm (**Anetzberger et al., 2009; Sweeney et al., 2019**).

À la phase finale du cycle de formation du biofilm, lorsque les bactéries sont confrontées à des conditions environnementales adverses, le biofilm commence à se désagréger, ce qui entraîne une augmentation de la motilité des cellules bactériennes au sein de la matrice. Les réseaux de quorum sensing semblent également jouer un rôle crucial dans la libération des bactéries de la matrice extracellulaire du biofilm, favorisant ainsi leur migration et leur prolifération vers des environnements plus propices (**Erkihun et al., 2024; Oyewole et al., 2022**). La Figure 5 illustre schématiquement l'interaction entre la formation du biofilm et les

systèmes de communication intracellulaire médiés par le quorum sensing, ainsi que leur interruption potentielle.



**Figure 5:** Schéma de la formation du biofilm et de l'interruption des systèmes de communication intracellulaire par le quorum sensing (Zhang et Li, 2016).

### III.8.3. Bioluminescence et production de pigments

La bioluminescence est définie comme une réaction chimique dans laquelle l'énergie chimique est convertie en énergie lumineuse aboutissant alors à l'émission de la lumière par des organismes vivants (Mangwani *et al.*, 2012; Peat et Adams, 2008).

Des bactéries produisent une bioluminescence bleu-verte à haute densité cellulaire mais sont non bioluminescentes lorsqu'elles sont cultivées à faible densité cellulaire (Wang *et al.*, 2022).

Cette réaction est contrôlée par l'intervention d'une enzyme luciférase qui est une oxydase à multiples fonctions puisqu'elle catalyse en même temps l'oxydation de l'aldéhyde et de la flavine mononucléotide réduite. Ceci entraîne une conversion de la luciférine en oxy-luciférine excitée énergétiquement et instable qui émet pendant son retour à l'état stable un photon aboutissant à la production de la lumière (Lawan *et al.*, 2022; Nijvipakul *et al.*, 2010; Tinikul *et al.*, 2020; Tinikul *et al.*, 2021).

Chez les bactéries lumineuses, l'expression des gènes codant pour la luciférase ainsi que les enzymes impliqués dans la synthèse de ses substrats est contrôlée par un promoteur nommé Lux box (Brodl *et al.*, 2018). Les produits des gènes LuxI et LuxR fonctionnent tous deux comme régulateurs de la bioluminescence (Bazhenov *et al.*, 2021; Soto-Aceves *et al.*, 2023).

### III.8.4. Coopération et compétition entre espèces

Le système de quorum sensing est répandu dans le monde bactérien et va au-delà de la communication intraespèces pour inclure la communication entre espèces et même entre différents royaumes. Il coordonne le comportement des cellules bactériennes en régulant plusieurs fonctions, notamment le contrôle de la densité microbienne, le développement de biofilms, l'acquisition de nutriments, la virulence, et même les interactions microbiennes au sein d'un même environnement (**De Kievit et Iglewski, 2000; Whiteley et al., 2017**). Ce système joue un rôle crucial dans la régulation de deux types fondamentaux d'interactions au sein des communautés microbiennes : la coopération et la compétition (**Evans et al., 2018**).

Des études antérieures ont montré que le quorum sensing prévient la surpopulation inutile, régule la compétition pour les nutriments, bloque l'adhérence des microorganismes, et inhibe même la croissance de certains microorganismes en sécrétant des substances inhibitrices de croissance (**Babaniyi et al., 2023; Bhunia et al., 2022; Khan et al., 2022; Moreno-Gámez et al., 2023**). D'autres études ont démontré que la morphologie de certaines souches peut être altérée lorsqu'elles sont exposées à des molécules de quorum sensing provenant d'une autre souche lorsqu'elles coexistent en tant que biofilms mixte (**Gaálová-Radochová et al., 2023**).

En ce qui concerne la coopération entre microorganismes, elle peut se manifester sous différentes formes, notamment par le biais d'une coopération métabolique. Certaines souches sont capables de métaboliser des substances qui modulent le pH environnemental, favorisant ainsi la croissance d'autres microorganismes (**Griffin, 2024**). De plus certaines bactéries ne sont pas capables de produire leurs propres molécules de signalisation mais peuvent répondre aux molécules inductrices exogènes (**Alencar et al., 2021**).

Par ailleurs, il a été observé que l'adhésion des souches aux surfaces est favorisée par d'autres microorganismes, et que les germes peuvent également adhérer les uns aux autres en l'absence d'une population suffisante ou d'une affinité compétitive avec les colonisateurs primaires (**Carrias et Sime-Ngando, 2009; Laskowski et al., 2021; Schluter et al., 2015**).

En outre, la coopération entre microorganismes peut également amplifier la virulence de certains d'entre eux en stimulant leur croissance et en augmentant leurs chances d'échapper aux agents antimicrobiens (**Bakkeren et al., 2021; Book et al., 2017; Ruiz-Bedoya et al., 2023**).

Cependant, les mécanismes exacts par lesquels les espèces microbiennes coexistent harmonieusement dans un environnement mixte restent encore largement inconnus. C'est pourquoi il existe actuellement un intérêt croissant pour la recherche sur ces interactions, notamment dans des domaines tels que la santé, l'industrie alimentaire, l'agriculture et l'environnement.

### III.9. Applications du Quorum Sensing

La généralisation de l'emploi du quorum sensing par un grand nombre de pathogènes animaux et végétaux pour moduler leur virulence suggère que les approches d'interférence avec ces mécanismes de signalisation peuvent offrir des perspectives prometteuses dans le contexte du contrôle biologique des agents pathogènes (De Kievit et Iglewski, 2000; Singh, 2015).

#### III.9.1. Médecine et santé

La prévalence élevée de la multirésistance aux antibiotiques et le manque de perspectives de développement de nouveaux agents antibactériens exigent l'exploration de nouvelles approches thérapeutiques. L'inhibition QS représente une piste prometteuse dans cette optique. Cette méthode, appelée quorum quenching QQ, diffère des antibiotiques car elle n'agit pas directement sur la croissance bactérienne, mais plutôt sur la diminution de la virulence des souches (Defoirdt *et al.*, 2010; Smith et Iglewski, 2003).

Actuellement, trois cibles potentielles peuvent être envisagées pour inhiber le QS :

- La régulation de la synthèse et de l'activité des autoinducteurs.
- La perturbation de la formation de complexes avec les récepteurs.
- L'inhibition des enzymes qui dégradent les molécules de signalisation quorum sensing, appelées autoinducteurs (El-Hamid, 2016; Omwenga *et al.*, 2023; Williams, 2017).

En effet, plusieurs études se sont penchées sur les voies de synthèse des autoinducteurs. Ces travaux ont révélé que des analogues synthétiques des AI, capables de se lier aux protéines LuxR sans les activer, pourraient agir en tant qu'antagonistes pour empêcher la liaison des AI, ce qui aurait pour effet d'interrompre la cascade de communication par quorum (Scutera *et al.*, 2014). Les séquestrateurs d'AI ont également été envisagés, notamment l'utilisation d'anticorps capables de séquestrer les molécules signal (Nikolova *et al.*, 2021). D'autres molécules peuvent également être exploitées pour piéger les AI et perturber la communication bactérienne (Engelen *et al.*, 2017).

Par ailleurs, des recherches ont mis en lumière des enzymes produites naturellement par des bactéries sont capables de dégrader les N-acyl homosérine lactones, ces enzymes étant codées par le gène *aiiA* (autoinducteur inactivation). Elles présentent l'avantage d'agir au niveau extracellulaire et en quantité catalytique. Plusieurs classes d'enzymes de quorum quenching ont été décrites, la plupart ciblant les AHL, telles que les lactonases, les acylases et les oxydoréductases (Dong *et al.*, 2000; Fetzner, 2015).

Une autre approche pour perturber le quorum sensing consiste à cibler les voies de biosynthèse de certaines molécules AHL. En interrompant la voie de biosynthèse des AHL et en inhibant

leur synthèse, potentiellement par l'utilisation d'analogues de précurseurs d'AHL, il serait possible de bloquer efficacement la cascade de communication par quorum (**D'Aquila et al., 2023**).

Enfin, les propriétés de bioluminescence et la production de pigment microbiens médiés par le quorum sensing peuvent être exploités pour la création de biosenseurs capables de cibler les cellules cancéreuses *in vivo* (**Champagne et al., 2022; Jiang et al., 2021; Yun et al., 2021**).

Les dispositifs médicaux, tels que les pansements, les cathéters et les endoscopes, sont des éléments essentiels de la médecine moderne mais peuvent également servir de point d'entrée aux microorganismes pathogènes (**Neoh et al., 2017**). Pour limiter les infections associées à ces dispositifs, le QQ offre des perspectives prometteuses en restreignant la formation de biofilm, la tolérance aux antimicrobiens et la virulence des microbes (**Mion et al., 2018; Rémy et al., 2018**). Des inhibiteurs de quorum sensing (QSI) et des peptides inhibiteurs greffés à la surface des implants, de biomatériaux, de cathéters urinaires et sanguins, ont démontré leur efficacité pour réduire la colonisation bactérienne aussi bien *in vivo* qu'*in vitro* (**Rémy et al., 2018**).

### III.9.2. Agriculture et industrie

Si le blocage du quorum sensing présente des avantages évidents en santé humaine, d'autres domaines pourraient également bénéficier des avancées dans ce domaine. En effet, les bactéries sont responsables d'infections, que ce soit chez les animaux ou chez les plantes, et les biofilms qu'elles forment posent des problèmes dans de nombreux secteurs (**Bzdrenga et al., 2017**).

Dans le domaine agricole, de nombreuses bactéries associées aux plantes utilisent le quorum sensing pour réguler des phénotypes spécifiques dans le cadre de leur mode de vie pathogène ou symbiotique. Ainsi, la capacité de bloquer ou de favoriser ces systèmes de quorum sensing peut offrir de nouvelles stratégies pour gérer les maladies des plantes et augmenter la productivité des cultures. Des études ont montré que dans les interactions entre AHL et les plantes, l'expression de certains gènes végétaux est stimulée, ce qui entraîne une défense accrue contre les agents pathogènes et une stimulation de la croissance (**Schikora et al., 2016**). De plus, il a été observé que les AHL solubles dans l'eau sont absorbés par les plantes à travers leur système vasculaire, ce qui peut modifier l'activité de plusieurs enzymes pour améliorer la tolérance au stress (**Götz-Rösch et al., 2015; Sieper et al., 2014**). En outre, les AHL peuvent renforcer la capacité des bactéries fixatrices d'azote, un facteur critique pour la croissance et le rendement des plantes (**Saraf et Sharma, 2021; Zhang et al., 2023a**).

Dans le domaine des applications industrielles, la violacéine, qui provient de *Chromobacterium violaceum*, *Alteromonas luteoviolacea* ou *Janthinobacterium lividum*,

présente un potentiel dans la gestion des infestations parasitaires. Ce pigment particulier présente une efficacité remarquable contre une multitude de ravageurs agricoles. Des recherches précédentes ont indiqué que la violacéine supprime efficacement la prolifération des champignons phytopathogènes, atténuant ainsi la dissémination d'agents pathogènes qui provoquent des maladies des plantes (*Fusarium spp.*, *Phytophthora spp.*, *Botrytis cinerea*) (Durán *et al.*, 2016). De plus, il possède des propriétés nématocides, ciblant spécifiquement les nématodes phytoparasites tels que *Meloidogyne incognita*, reconnu comme un important ravageur agricole (Hoshino, 2011). En raison de ses caractéristiques antifongiques et antiparasitaires, la violacéine apparaît comme une alternative biologique viable aux pesticides synthétiques, offrant une protection robuste aux cultures contre diverses infections (Durán *et al.*, 2016).

De plus, la violacéine produite par le quorum sensing a été exploitée dans l'industrie textile pour produire des tissus de couleur pourpre bleuâtre (Durán *et al.*, 2012). D'autres applications incluent son utilisation dans les encres pour mettre en évidence les mots imprimés (Durán *et al.*, 2016; Venil *et al.*, 2015; Venil *et al.*, 2013).

Dans le domaine alimentaire, plusieurs études ont montré que les extraits phytochimiques bioactifs de fruits, d'herbes et d'épices communs peuvent inhiber de manière significative la communication par quorum. Ces extraits ont également été efficaces pour inhiber la motilité en essaim des pathogènes connus pour être modulés par la communication par quorum (Dimitrova *et al.*, 2024). Par exemple, les furocoumarines naturelles du jus de pamplemousse agissent comme des inhibiteurs puissants de l'activité AI-1 et AI-2 ainsi que de la formation de biofilms (Girenavar *et al.*, 2008). Cette découverte ouvre la voie à l'identification de composés inhibiteurs de la communication par quorum à partir d'une multitude de sources naturelles, offrant ainsi des possibilités pour prévenir la colonisation des surfaces alimentaires, la formation de toxines et la prolifération de souches liées à la détérioration des aliments.

### III.9.3. Environnement et bioremédiation

La prise de conscience croissante des effets néfastes de la pollution environnementale a suscité un intérêt accru pour les différentes stratégies pouvant être utilisées pour dépolluer les sites contaminés. La bioremédiation basée sur la communication par quorum des polluants organiques émerge comme une approche prometteuse dans la restauration environnementale (Mangwani *et al.*, 2012).

Plusieurs études ont démontré une amélioration de la biodégradation de divers polluants, tels que le phénol, l'hexadécane, le phénanthrène, le pyrène, l'azote et le carbone organique total,

par des bactéries impliquant un système QS dans ces processus (De Clippeleir *et al.*, 2011; Huang *et al.*, 2013; Kang et Park, 2010; Toyofuku *et al.*, 2007; Toyofuku *et al.*, 2008; Valle *et al.*, 2004; Yong et Zhong, 2010; Zhang *et al.*, 2015). De plus, des bactéries des grands fonds ont montré une production d'extrémozymes, offrant des solutions potentielles pour la dégradation de composés dangereux tels que le pétrole brut, les hydrocarbures aromatiques polycycliques et les métaux lourds (Lyu *et al.*, 2022; Prartono *et al.*, 2022).

En outre, les polysaccharides extracellulaires produits par certaines bactéries ont été étudiés pour leur potentiel dans l'élimination des ions cadmium toxiques des eaux polluées, suggérant ainsi l'utilisation de stratégies basées sur l'EPS pour dépolluer la contamination par les métaux lourds (Jebril, 2023). Les biofilms formés par la dégradation des micro-organismes sont également utilisés pour éliminer les hydrocarbures, les métaux lourds et les nutriments, améliorant ainsi le processus de minéralisation (Singh *et al.*, 2006).

Dans le domaine de l'aquaculture, il a été largement confirmé que les systèmes QS sont impliqués dans la régulation de la virulence des agents pathogènes. Les facteurs de virulence de ces agents pathogènes, tels que les toxines extracellulaires, les sidérophores, les métalloprotéases, les systèmes de sécrétion de type III, les phospholipases, les caséinases et les gélatinases, sont régulés par les systèmes QS (Manisha *et al.*, 2024; Natrah *et al.*, 2011; Pais *et al.*, 2023; Zhu *et al.*, 2023).

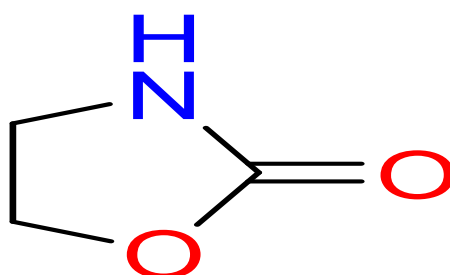
L'atténuation de la QS chez ces espèces pathogènes a entraîné une réduction significative de la mortalité chez leurs hôtes respectifs, tels que la lotte, les larves d'artémias et la crevette géante d'eau douce (Natrah *et al.*, 2012; Pande *et al.*, 2013).

# Chapitre IV : Les Oxazolidinones

## Chapitre IV : Les oxazolidinones

### IV.1. Définition des oxazolidinones

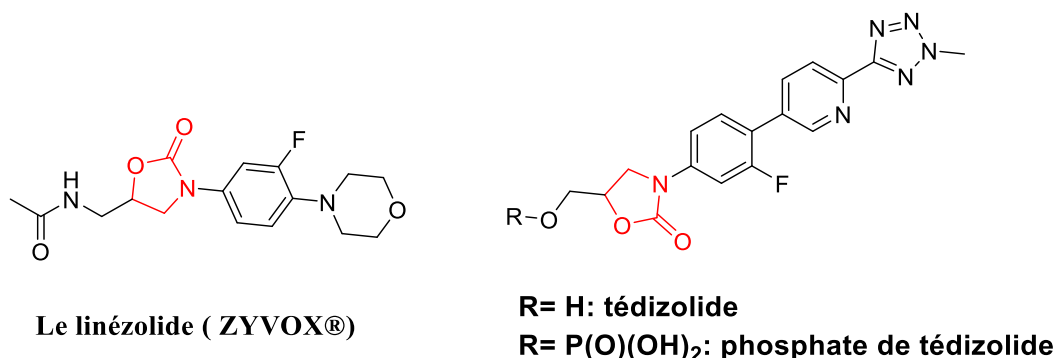
L'oxazolidinone, terme donné par Evans et ses collègues de Merck (**Evans *et al.*, 1988**), est un important composé hétérocyclique composé d'azote et d'oxygène, utilisé dans la composition de nombreuses substances pharmaceutiques en raison de son importance et de son grand potentiel thérapeutique, en particulier contre les bactéries Gram positives (**Bourgeois-Nicolaos *et al.*, 2012**). La Figure 6 met en évidence l'anneau fondamentale des oxazolidinones, structure clé à la base de leur activité biologique et de leur utilisation pharmacologique.



**Figure 6:** Anneau fondamentale des oxazolidinones (**Majhi *et al.*, 2024**).

La recherche scientifique s'est concentrée sur la synthèse et le développement de dérivés contenant l'anneau oxazolidinone et sur l'étude de leurs diverses activités biologiques. Parmi ces dérivés, on trouve le linézolide commercial connu sous le nom de ZYVOX®, dont l'utilisation a été approuvée par la Food and Drug Administration des États-Unis en 2000, en tant que premier composé oxazolidinone à inhiber la synthèse des protéines bactériennes (**Brickner *et al.*, 2008**). Il s'agit d'un agent clé dans le traitement des infections graves causées par des bactéries à Gram positif, telles que le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM). Ce composé a conquis le marché pendant de nombreuses années parce qu'il cible le centre de transfert peptidique dans la grande sous-unité du ribosome bactérien, qui est codé par plusieurs gènes d'ARNr, réduisant apparemment le développement de la résistance au niveau de la cible (**Leach *et al.*, 2011**). Le tédzolide (anciennement connu sous le nom de tétrizolide puis de turazolide) a également été autorisé à la commercialisation en 2014 sous le nom de phosphate de tédzolide (SIVEXTRO®) indiqué dans le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous chez l'adulte. Le tédzolide agit en inhibant la synthèse des protéines bactériennes en se liant à la sous-unité 50S du ribosome, empêchant ainsi la formation du complexe d'initiation essentiel à la traduction protéique (**Aïn *et al.*, 2023; Barbachyn, 2018; Brickner *et al.*, 2008; Burdette et Trotman, 2015; Mahdi *et al.*, 2023a; Tian *et al.*, 2023;**

Yuan *et al.*, 2023). La Figure 7 illustre ces deux agents antibactériens oxazolidinones commercialisés, le linézolide et le phosphate de tédzolide.

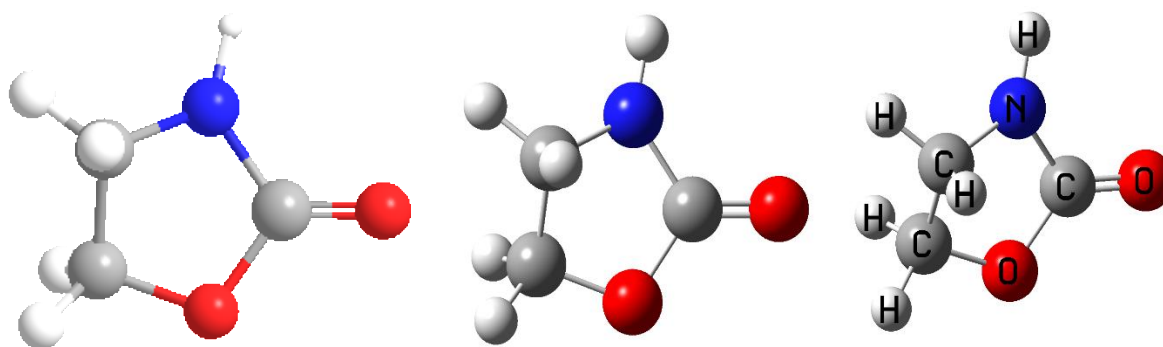


**Figure 7:** Agents antibactériens oxazolidinones commercialisés : linézolide et phosphate de tédzolide (Burdette et Trotman, 2015).

En termes de nomenclature, le terme « Oxazolidine » fait référence au composé dépourvu de groupes fonctionnels tandis que « oxazolidinone » est utilisé lorsqu'il y a un carbonyle en position 2 (F Branco-Junior *et al.*, 2017).

### IV.2. Structure chimique des oxazolidinones

La structure chimique des oxazolidinones se compose d'un cycle hétérocyclique à cinq chaînons connu sous le nom de oxazolidine, avec un atome d'azote adjacent à un atome d'oxygène (Fernandes *et al.*, 2023a; Mahdi *et al.*, 2023a). Cette structure cyclique est caractérisée par la configuration S du substituant en position C5, un groupe acyl-amino-méthyle connecté à C5 et un substituant N-aryle qui la rendent particulièrement intéressante pour la recherche en chimie et en pharmacologie (Mahdi *et al.*, 2023a). La Figure 8 met en évidence la structure tridimensionnelle de l'anneau fondamentale des oxazolidinones.



**Figure 8:** Structure 3D de l'anneau fondamentale des oxazolidinones.

### IV.3. Application des oxazolidinones en pharmacologie

Les oxazolidinones trouvent des applications dans de nombreux domaines pharmacologiques.

### IV.3.1. Applications antibactériennes

La principale raison de la popularité des oxazolidinones, telles que la linézolide et la tédizolide, est leur efficacité contre les infections bactériennes à Gram positif, y compris celles qui sont résistantes à d'autres antibiotiques comme les entérocoques résistants à la vancomycine et *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (Mahdi *et al.*, 2023a; Tian *et al.*, 2023). Ces médicaments ont un bon profil pharmacocinétique et pharmacodynamique, ce qui les rend adaptés au traitement des infections bactériennes sévères comme celles provoquée par le COVID-19 (Mahdi *et al.*, 2023b; Yuan *et al.*, 2023).

Malgré leur efficacité contre les bactéries Gram positives, l'utilisation des oxazolidinones contre les bactéries Gram négatives est limitée en raison de défis tels que les barrières de perméabilité et les mécanismes d'efflux. Néanmoins, les modifications structurales stratégiques se sont révélées prometteuses pour surmonter ces limites (Hu *et al.*, 2022). Des recherches ont démontré que de petits changements structuraux des oxazolidinones peuvent avoir un impact significatif sur leur capacité à pénétrer les membranes bactériennes à Gram négatif et à échapper aux mécanismes d'efflux (Fernandes *et al.*, 2023b). Par exemple, des analogues spécifiques de l'oxazolidinone tels que Zoliflodacin, ETX0914, (R) 3-(4'-(Aminométhyl)-2-fluoro-[1,1'-biphényl]-4-yl)-5-(hydroxyméthyl)oxazolidin-2-one et (R)-3-(3-Fluoro-4-(pyridin-4-yl)phényl)-5-(hydroxyméthyl)oxazolidin-2-one se sont révélés actifs contre *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* et *Pseudomonas aeruginosa*, qui ne sont généralement pas sensibles au linézolide, un antibiotique oxazolidinone standard (Fernandes *et al.*, 2023b; Hu *et al.*, 2022).

### IV.3.2. Applications anti-cancéreuses

Le potentiel de produits dérivés de l'oxazolidinone comme médicaments anticancéreux a été étudié. Ces les composés peuvent agir via une variété de mécanismes, comme le blocage d'enzymes importantes liées à des problèmes hormono-dépendants tel que la modification du métabolisme des sphingolipides cancer (Ramalho *et al.*, 2020).

L'étude menée par Armentano *et al.* (2020) ont mis en évidence la promesse des 5-(carbamoyleméthylène) -oxazolidin-2-ones en tant qu'agents anticancéreux. Leur mécanisme d'action implique l'induction de l'apoptose par l'activation de la caspase-9 et la libération du cytochrome C, ainsi qu'un dysfonctionnement mitochondrial et une augmentation des taux d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) dans la chaîne respiratoire mitochondriale. De plus, il a été démontré que les dérivés de l'oxazolidinone tels que le LPSF/NBM-2 induisent l'arrêt du cycle cellulaire à la phase G2/M et favorisent l'apoptose dans les lignées cellulaires de

lymphome, ce qui suggère leur potentiel en tant qu'agents cytostatiques et un rôle prometteur dans le traitement du cancer (**Ramalho et al., 2020**). De même, **Sochacka-Ćwikła et al. (2022)** ont démontré que ces composés interagissent avec diverses cibles moléculaires. Par exemple, les dérivés de l'oxazolo [5,4-d] pyrimidine inhibent le récepteur-2 du facteur de croissance endothélial vasculaire humain (VEGFR-2), qui est crucial pour l'angiogenèse tumorale.

### IV.3.3. Applications en tant qu'anti-inflammatoire

Les oxazolidinones se sont révélés prometteurs dans divers domaines thérapeutiques, y compris le traitement de maladies inflammatoires. L'action anti-inflammatoire des oxazolidinones est liée à leur potentiel en tant qu'agents anti-inflammatoires en ciblant diverses voies biologiques impliquées dans l'inflammation (**Hewage et al., 2024**). En particulier, les dérivés d'oxazolidinones contenant des fractions benzothiazinène ont montré des effets inhibiteurs de l'inflammation d'œdème des pattes induit par la carraghénane chez le rat (**Jennifer et al., 2013**). De plus, les chercheurs ont développé des dérivés de l'oxazolidinone qui ciblent spécifiquement la D-5 désaturase (D5D), une enzyme cruciale pour la biosynthèse des acides gras inflammatoires (**Fernandes et al., 2023a**). Cette approche multidimensionnelle met en évidence le potentiel thérapeutique des oxazolidinones dans la gestion de l'inflammation.

### IV.3.4. Applications en tant qu'antioxydant

Les oxazolidinones constituent des cadres multifonctionnels dans le domaine de la chimie médicinale, leur utilité s'étendant bien au-delà des applications antibiotiques classiques. Une telle polyvalence implique la possibilité d'un examen plus approfondi de leurs caractéristiques antioxydantes dans des contextes biologiques (**Fernandes et al., 2023a**).

Les propriétés antioxydantes des oxazolidinones peuvent être attribuées à leur capacité à atténuer le stress oxydatif, qui contribue de manière significative à la détérioration des substrats et des tissus biologiques. Cette caractéristique s'avère particulièrement avantageuse dans les contextes industriels où la stabilité à l'oxydation est impérative, notamment dans les lubrifiants et autres matériaux soumis à des conditions environnementales sévères (**El-Mekabaty et al., 2012**). Des études menées par **Kaur et al. (2016)** sur la synthèse de nouveaux hybrides d'oxazolidinone-thiazole, qui ont démontré une activité antioxydante significative surpassant les antioxydants traditionnels tels que l'acide ascorbique et présentant également des effets protecteurs contre les dommages causés à l'ADN par les UV, ce qui indique leur potentiel pour prévenir les dommages cellulaires liés au stress oxydatif.

### IV.4. Le développement de dérivés des oxazolidinones

Les dérivés de l'oxazolidinone constituent une classe de composés dérivés de modifications apportées à la structure de l'oxazolidinone. Ces entités présentent des caractéristiques structurales et des propriétés diverses qui les rendent particulièrement attrayantes pour des utilisations pharmacologiques et chimiques. Les modifications de leurs structures facilitent l'étude de nouvelles activités biologiques et la création de composés présentant des caractéristiques physicochimiques ciblées. La synthèse de ces dérivés peut être réalisée au moyen de diverses méthodologies, offrant ainsi un large éventail de possibilités pour la conceptualisation de nouvelles entités moléculaires (**Fournier, 2018; Liu *et al.*, 2023c; Yuan *et al.*, 2023**). Parmi ces méthodologies figurent l'utilisation des solvants eutectique profond (**Ahmadi *et al.*, 2022**), la catalyse par liquide ionique (**Wu *et al.*, 2024**), l'emploi des catalyseurs solides ioniques (**Li *et al.*, 2024**) et la fixation du CO<sub>2</sub> comme stratégie de fonctionnalisation (**Mei *et al.*, 2018**).

**Chapitre V : La Caractérisation  
De 3-(2-Chloroacetyl)  
Oxazolidin-2-One**

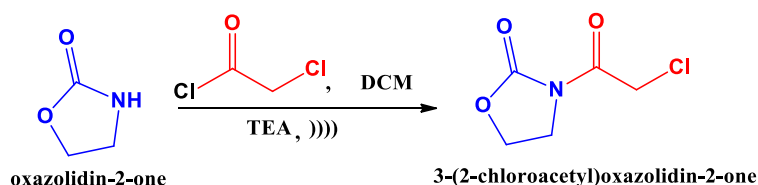
## Chapitre V : Caractérisation de 3-(2-chloroacetyl) oxazolidin-2-one

La synthèse de ces molécules biologiquement importantes, est passé de méthodes traditionnelles telles que l'utilisation de la chaleur et de solvants chimiques traditionnels (**Wang, 2008**) à un intérêt progressif pour l'application de méthodes vertes et respectueuses de l'environnement telles que l'utilisation de l'irradiation par micro-ondes (**Ochoa-Terán et al., 2014**), de l'irradiation par ultrasons (**Panigrahi et al., 2019**) et de solvants verts et respectueux de l'environnement (**Oschmann et al., 2019; Zhang et al., 2018**).

Après cette revue, il est apparu que la structure de l'oxazolidinone se distingue par ses propriétés biologiques uniques. Nous avons donc opté de synthétiser le dérivé de la 3-(2-chloroacetyl) oxazolidin-2-one afin d'évaluer ses propriétés biologiques.

Pour réaliser cette synthèse, nous avons suivi les principes de la chimie verte en utilisant des méthodes respectueuses de l'environnement. L'un des objectifs était de développer un nouveau procédé propre, efficace et rapide. Ainsi, la synthèse de la 3-(2-chloroacetyl) oxazolidin-2-one a été réalisée au sein du Laboratoire d'Excellence de Chimie Organique Appliquée de l'université Badji Mokhtar Annaba, garantissant un cadre optimisé pour le développement de nouvelles approches en chimie durable.

La réaction d'acylation (Figure 9) a été réalisée par l'action du chlorure de 2-chloroacétate (1 équiv.) avec l'oxazolidin-2-one (1 équiv.) en présence de triéthylamine (1,2 équiv.) dans du dichlorométhane comme solvant sous irradiation ultrasonique. L'évolution de la réaction a été suivie par chromatographie sur couche mince (CCM) après quelques minutes, l'oxazolidinone a été complètement consommée, le produit synthétisé a été directement récupéré par purification sur une colonne de gel de silice, et le produit désiré 3-(2-chloroacetamido) oxazolidin-2-one a été obtenu sous forme de poudre blanche à jaunâtre avec des rendements satisfaisants 70% (Figure 10).



**Figure 9:** Acylation de oxazolin-2-one avec 2-chloroacetyl chloride.

La structure du composé cible 3-(2-chloroacetamido) oxazolidin-2-one a été confirmée par analyse élémentaire, la spectroscopie infrarouge et des méthodes spectroscopiques de RMN du  $^1\text{H}$  et du  $^{13}\text{C}$  (Figure 11).

## Caractérisation De 3-(2-Chloroacetyl) Oxazolidin-2-One

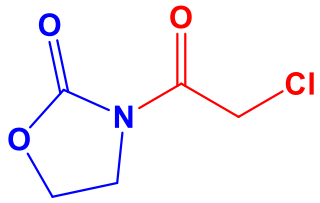
3-(2-chloroacetyl) oxazolidin-2-one	
<b>Structure</b>	Formule chimique : $C_5H_6ClNO_3$
	Masse molaire : $163,56 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
	Aspect : poudre : blanche à jaunâtre
	Rendement : 70 %
<b>FT-IR (KBr, <math>\text{vcm}^{-1}</math>):</b> $\nu = 1717.20$ and $1761.14$ (C=O) $\text{cm}^{-1}$ .	
<b>RMN <math>^1\text{H}</math> (<math>\text{CDCl}_3</math>):</b> $\delta = 4.21$ (s, 2H, CO-CH <sub>2</sub> -Cl), 4.05 (t, J = 5.4 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N-cyc), 4.40 (t, J = 5.4 Hz, 2H, -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -cyc) ppm.	
<b>RMN <math>^{13}\text{C}</math> (<math>\text{CDCl}_3</math>):</b> $\delta = 168.50, 153.11, 62.7, 44.11, 41.70$ .	

Figure 10: Fiche technique de 3-(2-chloroacétyl) oxazolidin-2-one.

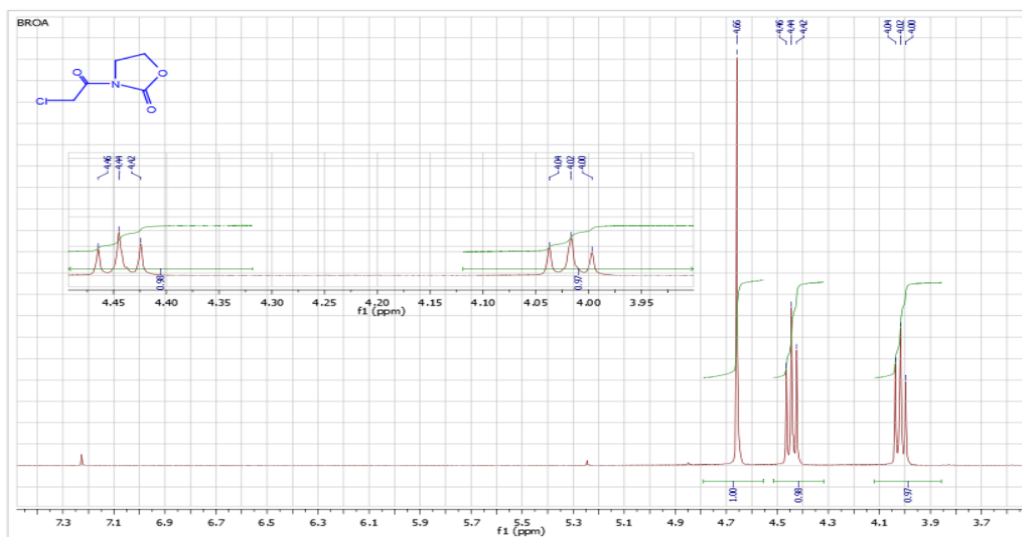


Figure 11: Spectres RMN de 3-(2-chloroacetyl) oxazolidin-2.

## Chapitre V : *Inula viscosa* L.

## Chapitre VI : *Inula viscosa* L.

### VI.1. Description botanique de la famille de la plante étudiée

La famille *Asteraceae*, connue également sous le nom de Composées (*Compositae* en latin) ou moins couramment de composacées (Lee, 2004), représente l'une des familles les plus étendues parmi les angiospermes. Elle englobe environ 25 000 espèces réparties dans 13 sous-familles et de 1 600 à 1 700 genres (Funk *et al.*, 2009). Les membres de cette famille se présentent principalement sous forme d'herbes vivaces ou annuelles, bien qu'il existe également des arbustes, des sous-arbrisseaux et occasionnellement des plantes aquatiques, des plantes grimpantes ou des épiphytes. Les feuilles sont généralement alternes, mais peuvent aussi être opposées ou disposées de manière radiale, et sont généralement simples et exstipulées. Les composées sont classées en deux types en fonction de leur type de fleurs : celles avec des corolles ligulées et celles avec des corolles tubulées (Gaussen *et al.*, 1982).

La famille *Asteraceae* se retrouve dans diverses régions, notamment les régions tempérées (Dupont et Guignard, 2007), les régions sèches telles que le bassin méditerranéen, l'Afrique australe, le Mexique, le Sud-Ouest des États-Unis et les zones arides d'Amérique du Sud (Botineau, 2010). Les espèces de cette famille peuvent également se développer dans des environnements froids (Bruneton, 1996). En Algérie, on dénombre 109 genres et 408 espèces appartenant à cette famille, tandis que dans la petite Kabylie 49 genres et 69 espèces y sont répertoriés (Gharzouli et Djellouli, 2005; Quézel et Santa, 1962).

### VI.2. Intérêt économique de la famille

La famille *Asteraceae* joue un rôle économique de premier plan en fournissant une gamme variée de plantes alimentaires. Parmi celles-ci, la laitue se distingue en tant que plante la plus largement cultivée au sein de la famille, suivie de près par des espèces telles que l'artichaut, l'endive, le salsifis, la chicorée, l'estragon et le tournesol. De nombreuses autres espèces de cette famille sont également appréciées pour leur valeur esthétique en tant que plantes ornementales, parmi lesquelles on compte la marguerite, le dahlia, le zinnia, le cosmos, le chrysanthème et l'aster.

Outre leur utilisation alimentaire et ornementale, plusieurs membres de cette famille sont également exploités dans le domaine de la pharmacie. Des exemples notables incluent l'Arnica (*Arnica montana* L.), la camomille (*Matricaria chamomilla* L. et *Anthemis nobilis* L.), le pied de chat (*Antenaria djioca* Gartn) et le tussilage (*Tussilago farfara* L.), tous utilisés à des fins médicinales. Certains genres, tels que *Pyrethrum*, sont également réputés pour leur propriété

insecticide, tandis que d'autres, comme le genre *Artemisia*, sont valorisés pour leurs applications médicinales et leur utilisation dans la fabrication de liqueurs telles que l'absinthe ou le génépi (Gaussen *et al.*, 1982; Guignard, 1994).

### VI.3. Le genre *Inula* et sa description botanique

Le genre *Inula*, classé dans la sous-famille des *Asteroideae* et la tribu des *Inuleae*, a été initialement décrit par Linnaeus en 1753, qui a identifié et caractérisé treize espèces sous ce genre (Linnaeus, 1753). Des recherches antérieures ont démontré que la tribu des *Inuleae*, en tant qu'entité taxonomique, englobe approximativement 60 genres et 600 espèces (Beentje, 2000).

*Inula*, appartenant à la famille des *Compositae* (*Asteraceae*), représente le plus grand genre au sein de la tribu des *Inuleae*, comprenant environ une centaine d'espèces. Principalement répandu en Afrique, en Asie et dans la région méditerranéenne de l'Europe (Cantrell *et al.*, 2010; Seca *et al.*, 2014), ce genre compte six espèces recensées en Algérie : *Inula graveolens* (L.) Desf, *Inula viscosa* (L.) Ait., *Inula crithmoides* (L.), *Inula squarrosa* (L.) Bernh., *Inula montana* et *Inula oculus-christi* (L.) (Quézel et Santa, 1962).

Les plantes appartenant au genre *Inula* sont des herbacées vivaces avec des feuilles alternes. Leurs capitules jaunes renferment à la fois des fleurs tubuleuses et des fleurs ligulées, avec des bractées disposées en plusieurs séries. Les fleurs périphériques sont pistillées, avec des ligules tridentées, et les anthères sont sagittées à la base. Les akènes sont pourvus de côtes (Anderberg, 1991).

### VI.4. Usage traditionnel des plantes du genre *Inula*

Depuis des temps anciens, des parties du genre *Inula* ont été employés à des fins thérapeutiques et sont répertoriés pour leurs multiples applications médicinales, notamment en tant qu'antioxydants, anti-inflammatoires, antiviraux, antibactériens, antifongiques, antitumoraux, antidiabétiques, antiasthmatiques, antiallergiques et cytotoxiques. (Ben Mrid *et al.*, 2022; Eruygur *et al.*, 2024; Lee *et al.*, 2009; Ökmen *et al.*, 2023) comme présenté dans le Tableau 1.

**Tableau 1:** Usages traditionnels de quatre espèces du genre *Inula*

Plante	Usage
<i>Inula britannica</i> L.	Les fleurs ou les parties aériennes de cette plante ont montré des activités anticancéreuses, antioxydantes, anti-inflammatoires, neuroprotectrices et hépato-protectrices (Khan <i>et al.</i> , 2010; Yang <i>et al.</i> , 2021; Zarei <i>et al.</i> , 2018).

	Les fleurs d' <i>Inula britannica</i> ont été utilisées dans la médecine traditionnelle indienne pour traiter des maladies telles que les troubles digestifs, la bronchite, l'inflammation et l'excès de mucus ( <b>Zarei et al., 2018</b> ).
<i>Inula helenium</i> L.	Comme remède familial au Japon, Comme diaphorétique en Europe, et Comme agent thérapeutique pour la tuberculose et les troubles gastro-intestinaux en Taiwan et en Chine. Elle possède des propriétés antiseptiques, antibiotiques, antispasmodiques, toniques et aromatiques, ce qui souligne sa polyvalence en tant que plante médicinale ( <b>Gierlikowska et al., 2019; Kenny et al., 2022</b> )
<i>Inula montana</i> L.	Possède des effets anti-inflammatoires, antioxydants et hépatoprotecteurs et des effets bénéfiques sur le système digestif ( <b>Al Naser, 2018</b> ).
<i>Inula racemosa</i> L.	Les racines de cette plante sont traditionnellement utilisées en médecine traditionnelle chinoise pour renforcer la rate, réguler la fonction de l'estomac, soulager la dépression du Qi de foie, atténuer les douleurs rhumatismales, en particulier entre le cou et les épaules, et pour prévenir l'avortement ( <b>Albahri et al., 2023</b> ).

### VI.5. La plante *Inula Viscosa* L.

L'espèce *Inula viscosa* (L.), également connue sous le nom de *Dittrichia viscosa* (L.) Greuter et désignée en Algérie sous les appellations de Amagramane du (amagra :prochaine, et aman : eau) ou Mersitt (**Zeguerrou et al., 2010**), est largement répandue dans le nord de l'Algérie, où elle prospère dans les conditions relativement peu exigeantes de la région méditerranéenne.

Cette plante est classée dans le genre *Dittrichia* en raison de la présence de poils glanduleux sur l'ovaire, une caractéristique qui la distingue des autres espèces du genre *Inula* (**Ciccarelli et al., 2007**).



**Figure 12** : Photo réelle de *Inula viscosa* L.  
(Prise par Djendi ML)

### VI.5.1. Description botanique de la plante

*Inula viscosa* (L.) est une plante annuelle herbacée, caractérisée par sa viscosité et ses glandes (**Bekkara et al., 2008**). Ses racines peuvent atteindre une longueur spécifique de 116 cm/g. Cette plante présente une tige droite avec des bifurcations se développant à partir de la base de la tige. Les nombreuses branches sont inclinées, formant une partie aérienne dense pouvant atteindre une hauteur de 150 cm (**Stavrianakou et al., 2006**).

Les feuilles, d'où son nom "inule visqueuse", sont visqueuses et de forme allongée, avec des bords dentelés. Les feuilles matures mesurent environ 7 x 1,8 cm et ont une épaisseur moyenne de 197 µm, avec une surface spécifique moyenne de 502 cm<sup>2</sup>/g (**Stavrianakou et al., 2006**). Elles sont disposées près ou en dessous des fleurs, ces dernières étant nombreuses et regroupées en grappes composées.

L'inflorescence de l'inule visqueuse est longue, et la corolle de ses fleurs jaunes à un diamètre d'environ 2 cm (**Rameau et al., 2008**).

Cette plante est réputée pour son odeur forte, attribuable aux poils glandulaires couvrant les jeunes tiges et feuilles, lesquels exsudent une huile visqueuse très odorante. Les poils glandulaires des feuilles, très denses et dotés de structures complexes, sécrètent des lipides, des polysaccharides et des protéines tout au long de la durée de vie de la feuille (**Parolin et al., 2014**).

### VI.5.2. Phénologie

L'*Inula viscosa* commence son cycle de croissance à la fin du mois de mars ou au début d'avril, atteignant sa pleine croissance en mai, tandis que les accumulations d'amidon dans toute la plante culminent en juin. Une deuxième période de croissance survient en octobre/novembre, suivie de la chute des feuilles en décembre (**Parolin et al., 2014**).

### VI.5.3. Étymologie

Le nom du genre *Inula* auquel appartient l'espèce provient du grec "*Inéo*" signifiant "je purge", en référence à une propriété thérapeutique de la plante. Le terme "*viscosa*" vient également du latin signifiant "visqueuse", d'où le nom "Aunée visqueuse" (**Merghoub et al., 2011**).

### VI.5.4. Noms vernaculaire

Français: Inule visqueuse (**Baba Aissa, 1991**);

Anglais: Sticky fleabane (**Wang et al., 2004**);

Arabe: Magramane, Bagramane, Mersitt (**Quézel et Santa, 1962**),

Berbère: Amagramane ou bayraman (**Baba Aissa, 1999**).

### VI.5.5. Taxonomie

La position systématique d'*Inula viscosa* est la suivante (Dupont et Guignard, 2007; Quézel et Santa, 1962; Spichiger et Jeanmonod, 2002) :

Tableau 2: Classification taxonomique de *Inula Viscosa* L.

<b>Règne :</b>	<i>Plantea</i>
<b>Embranchement</b>	<i>Spermaphytes</i>
<b>Sous-embranchement</b>	<i>Angiospermes</i>
<b>Classe</b>	<i>Dicotyledones</i>
<b>Sous-classe</b>	<i>Gamopetales</i>
<b>Ordre</b>	<i>Astérales</i>
<b>Famille</b>	<i>Asteraceae</i> ou <i>composeae</i>
<b>Genre</b>	<i>Inula</i>
<b>Espèce</b>	<i>Inula viscosa</i> (L) Aiton.

### VI.5.6. Synonymie

Selon les travaux de Brullo et de Marco (2000) ainsi que ceux de Dobignard *et al.* (2011), cette espèce végétale est également répertoriée sous les dénominations suivantes :

*Cupularia viscosa* L. ;

*Erigeron viscosum* L. ;

*Paniopsis viscosum* Raf. ;

*Pulicaria viscosa* L. ;

*Senecio littoralis* Scop. ;

*Solidago viscosa* L..

### VI.5.7. Distribution géographique de *Inula viscosa* L.

*Inula viscosa* a une aire de répartition très étendue (Figure 13), étant largement répandue dans le bassin méditerranéen (Oka *et al.*, 2006; Ökmen *et al.*, 2023; Parolin *et al.*, 2014). Sa répartition naturelle englobe les côtes de l'Europe du Sud, notamment l'Espagne, la Grèce, l'Italie et la Bulgarie, ainsi que le Moyen-Orient, comprenant la Jordanie, la Syrie et la Turquie (Parolin *et al.*, 2014; Ulubelen *et al.*, 1987). Elle se trouve aussi dans les pays de l'Asie tels que: La Chine, le Japon, la Corée et dans des régions d'Afrique telles que l'Égypte, l'Algérie, le Maroc et la Tunisie (Reeb, 2010). Dans le nord de l'Algérie, elle est particulièrement abondante (Bekkara *et al.*, 2008).

Les habitats caractéristiques d'*Inula viscosa* incluent les lits de rivières asséchées, les champs abandonnés, les bordures de routes, les sentiers de randonnée et même les zones urbaines (Brullo et de Marco, 2000; Reeb, 2010). Elle prospère sur des sols argileux et sableux

(Benayache *et al.*, 1991; Ciccarelli *et al.*, 2007; Quézel et Santa, 1962), ainsi que sur des côtes rocheuses, des marécages naturels, des zones humides et des rives de cours d'eau (Baytop, 1999), nécessitant une exposition importante à la lumière. Elle se développe également dans des environnements où les sols présentent des concentrations élevées en sel, en calcaire, en magnésium et en azote (De Felice, 1967; Parolin *et al.*, 2014).

Cette plante est capable de coloniser des zones peu propices à la végétation, telles que les décombres, les jachères et les garrigues. Elle montre une préférence pour les sites récemment perturbés par des travaux ou par le feu (Ciccarelli *et al.*, 2007).

En Algérie, l'espèce est surtout présente dans les régions de moyenne altitude du Tell, ainsi que dans les terres de garrigues et de rocailles, ainsi que dans des terrains argileux secs (Quézel et Santa, 1962).



**Figure 13:** Répartition géographique de l'inule visqueuse (Google Earth, 2024).

#### **VI.5.8. Composition chimique et métabolites secondaires de *Inula viscosa* L.**

De nombreuses études ont été réalisées sur la composition chimique de *Inula viscosa*. Cette plante synthétise divers composés organiques tels que des sucres solubles, de l'amidon, des lipides et de l'azote. Les sucres solubles sont produits pendant les périodes de croissance estivale et de sécheresse qui suit, et leur concentration diminue juste après. L'amidon s'accumule dans toutes les parties de la plante pendant la croissance de mars à juin, puis est progressivement épuisé, pouvant être converti en sucres solubles en cas de conditions climatiques adverses. Les lipides sont stockés principalement dans les jeunes feuilles en développement à partir d'avril, avec une accumulation maximale pendant l'été, notamment pendant les périodes de sécheresse (Albouchi *et al.*, 1997; Ouazzani et Moustaghfir, 2020; Parolin *et al.*, 2014).

Les concentrations les plus élevées en azote sont observées en hiver et au printemps, influencées par l'application d'engrais et l'exposition à la lumière, bien que le manque d'eau n'affecte pas significativement ces concentrations (**Karageorgou et al., 2002**).

Les études antérieures sur *Inula viscosa* ont révélé la richesse de cette plante en métabolites secondaires. Les parties aériennes d'*Inula viscosa* sont particulièrement riches en flavonoïdes, en acides sesquiterpéniques, en triterpènes et en esters (**Benayache et al., 1991**). Parmi les composés identifiés dans les parties aériennes de cette plante, on retrouve l'apigénine, la quercétine et le 2-O-méthylkaempferol appartenant à la classe des flavonoïdes, ainsi que le 3 $\beta$ -acetoxydammara-20, 24-diène classé parmi les terpènes (**Bohlmann et al., 1977; Öksüz, 1976**).

Les racines contiennent une variété de composés, notamment l'inuline, l'hélénine ou camphre d'aunée (**Fournier et Leclerc, 1947**), la paraffine et trois sesquiterpènes essentiels : l'alantol, l'alantolactone et l'acide allantique. En outre, des substances mineures telles que des résines et des pectines, formant une matière noirâtre appelée phytomélane (**Benchohra et al., 2011; Öksüz, 1976**), sont également présentes.

La plante est également riche en huile essentielle, dont les principaux constituants sont le bornéol, le cadinène, l'eudesmol, le cadinol, le fokienol, l'oxyde de caryophyllène et l'acide isocostique (**Mssillou et al., 2022**).

Il convient de noter que la composition chimique précise de la plante peut varier en fonction de divers facteurs environnementaux (montagneux ou à proximité de la mer) et génétiques (**Parolin et al., 2014**).

#### **VI.5.9. Utilisations traditionnelles de la plante**

L'inule visqueuse est considérée comme la reine des plantes médicinales en raison de sa diversité de propriétés biologiques et pharmacologiques. Ces propriétés, qui trouvent leurs origines dans des écrits romains anciens tels que ceux de Pline (**Baydar et Gürel, 1998; Ciccarelli et al., 2007**), ainsi que dans des sources hébraïques et arabes, sont bien documentées. Les parties utilisées de la plante comprennent les inflorescences, les racine et les feuilles, qui sont séchées et utilisées dans des infusions, tandis que les huiles essentielles sont extraites pour divers usages thérapeutiques (**Reeb, 2010**).

##### **VI.5.9.1. Applications thérapeutiques**

*Inula viscosa* est fréquemment utilisée en médecine traditionnelle pour le traitement d'un large éventail de pathologies. Les pratiques thérapeutiques liées à cette plante, incluant les parties

utilisées, les modes d'administration et les doses prescrites, sont détaillées dans divers pays à travers le monde (Seca *et al.*, 2014).

*Inula viscosa* L. est largement étudiée pour ses multiples propriétés bénéfiques en raison de ses effets antioxydants, antibactériens, antifongiques, hypoglycémiques, hypolipidémiques, anticancéreux, antiparasitaires et phytotoxiques (Andolfi *et al.*, 2013; Danino *et al.*, 2009; Eruygur *et al.*, 2024; Hernández *et al.*, 2007; Ökmen *et al.*, 2023; Uckaya, 2022). De plus, elle présente des activités anti-inflammatoires, antipyrétiques, astringentes et vulnéraires (Kheyar-Kraouche *et al.*, 2023; Reeb, 2010), ainsi que des propriétés antivirales (Abad *et al.*, 2000), anti-malaria (Waller *et al.*, 2003) et antiseptiques (Lauro et Rolih, 1990).

Des études ont également mis en évidence son efficacité dans le traitement de l'hypertension, des maladies rénales (Reeb, 2010; Zeggwagh *et al.*, 2006), des troubles gastroduodénaux et intestinaux (Al-Dissi *et al.*, 2001; Kattouf *et al.*, 2009; Parolin *et al.*, 2014), ainsi que des abcès (Tahri *et al.*, 2012).

*Inula viscosa* L. est également connue pour ses propriétés dermatologiques, notamment son efficacité contre les inflammations cutanées, la gale et ses capacités cicatrisantes (Bekkara *et al.*, 2008; Haoui *et al.*, 2015; Harmankaya *et al.*, 2023; Khalil *et al.*, 2007). Elle est également bénéfique pour améliorer l'appétit, agir en tant qu'antiémétique, anthelminthique, expectorante et diurétique (Al-Dissi *et al.*, 2001; Roulier, 1990).

Dans le domaine médical, *Inula viscosa* L. est utilisée pour stopper les hémorragies (De Laurentis *et al.*, 2002; Tahri *et al.*, 2012) et traiter diverses affections telles que la bronchite, la tuberculose, l'anémie, ainsi que comme cataplasme pour les maux rhumatismaux (Al-Dissi *et al.*, 2001). En outre, elle est réputée pour ses propriétés analgésiques lorsqu'elle est utilisée en externe, notamment pour soulager les céphalées et les douleurs abdominales (Kaddem, 1990). Enfin, ses applications s'étendent même au traitement des blessures chez les animaux (Chahmi *et al.*, 2015).

#### VI.5.9.2. Applications en cytotoxicité et génotoxicité

L'impact cytotoxique et génotoxique des extraits de feuilles de l'inule visqueuse a été évalué au moyen d'expériences menées sur les méristèmes des racines de plantes. Les résultats ont mis en évidence une inhibition significative de la croissance des racines en corrélation avec la concentration des extraits, par rapport aux groupes témoins. De plus, une observation spécifique a révélé que cet effet était associé aux cellules membranaires dans les groupes traités avec différentes concentrations d'extraits, ce qui explique le phénomène de cytotoxicité (Aşkin Çelik et Aslantürk, 2010).

#### VI.5.9.3. Applications industrielles

L'*Inula viscosa* présente un potentiel d'application dans l'industrie de la parfumerie en raison de la présence de composants tels que le bornéol, l'acétate de bornyle et l'acétate d'isobornyle. Ces ingrédients sont couramment utilisés dans la formulation de parfums et peuvent être extraits des huiles essentielles et des oléorésines de la plante (**Pérez-Alonso et al., 1996**).

D'autres études ont également révélé que l'*Inula viscosa* pourrait prolonger la durabilité des produits alimentaires, ouvrant ainsi des perspectives d'application dans l'industrie agroalimentaire pour augmenter la durée de conservation des produits (**Larbi et al., 2016**).

#### VI.5.9.4. Applications en lutte biologique

Depuis de nombreuses années, les plantes ont été largement exploitées en tant qu'agents de lutte biologique. Elles sont souvent introduites en bordure des champs ou même à l'intérieur de ceux-ci. L'inule visqueuse est reconnue comme un "insecticide végétal" (**Bouchelta et al., 2005; Bssaibis et al., 2009; Tahri et al., 2012**). Elle est couramment utilisée comme herbicide naturel en raison de son pouvoir allélopathique et de sa capacité à inhiber la germination et l'émergence de plusieurs mauvaises herbes (**Omezzine et al., 2011**).

#### VI.5.9.5. Applications en phytomanagement

L'inule visqueuse démontre une capacité remarquable à pousser dans des sols riches en nickel, magnésium ou arsenic, comme l'ont souligné diverses études. Cette aptitude lui confère un potentiel considérable en tant que plante bio-accumulatrice, capable de concentrer ces éléments dans ses tissus (**Conesa et al., 2011**).

#### VI.5.9.6. Application comme inhibiteur de corrosion

Des recherches antérieures ont été réalisées pour étudier l'effet anticorrosif des extraits de l'inule visqueuse. Ces études ont démontré que l'extrait aqueux de cette plante présente une efficacité significative contre la corrosion du cuivre (pour 7 mL d'extrait, un taux d'inhibition de corrosion de 86,49 % a été observé). De plus, il a été noté que cette inhibition de la corrosion augmente proportionnellement à la concentration de l'extrait et à la température (**Nawafleh et al., 2012**).

Chapitre VI : Caractérisation  
Des Extraits D'*Inula viscosa* L.

## Chapitre VII : Caractérisation des extraits d'*Inula viscosa* L.

### VII.1. Matériel végétal et extraction

#### VII.1.1. Matériel végétal

La présente étude a été menée sur *Inula viscosa*, une plante endémique appartenant à la famille des astéracées, répandue dans la région méditerranéenne. La partie aérienne (feuilles, tige et fleur) de *Inula viscosa* L. a été récoltée dans le nord de l'Algérie (Boumerdes, Dellys), au mois d'avril 2022. L'échantillon cueilli a été lavé à l'eau distillée, et séché naturellement à l'ombre et à température ambiante avant d'être broyé avec un broyeur électrique, et tamisé afin d'obtenir une poudre fine ; qui sera conservé dans un récipient hermétique à l'abri de la lumière et de l'humidité. La confirmation de l'identification botanique de l'échantillon végétal a été confirmée au préalable par Professeur HAMEL Tarek, du Laboratoire de Botanique du département de Biologie de l'université Badji Mokhtar-Annaba. La localisation géographique précise de la zone de récolte, notamment la commune de Dellys, est représentée dans la Figure 14.



**Figure 14:** Carte géographique de la localisation de la commune de Dellys (Google Maps, 2024)

#### VII.1.2. Préparation des extraits

100 g de la matière végétale en poudre a été placée dans une cartouche de cellulose et extraite à l'aide d'un appareil Soxhlet avec 800 mL de (eau distillée ou méthanol) pendant une durée de 6 heures. Après refroidissement, l'extrait obtenu a été concentré à 1 mL à l'aide d'un évaporateur rotatif (IKA® RV10), relié à une pompe à vide Buchi V-700, à une température de 40°C. Les résidus séchés obtenus sont conservés à 4°C en l'absence de lumière jusqu'à l'analyse phytochimique (Kaner et Chanda, 2012).

### VII.1.3. Détermination du rendement de l'extraction

Parmi les nombreux solvants disponibles pour l'extraction des plantes, nous avons opté pour deux : l'eau distillée et le méthanol. L'eau distillée, en tant que solvant polaire, est efficace pour extraire les composés hydrosolubles tels que les flavonoïdes glycosylés, les tanins et certains acides phénoliques (**Dai et Mumper, 2010**). D'autre part, le méthanol est préféré pour extraire les composés phénoliques en raison de sa forte capacité à solubiliser à la fois les polyphénols hydrophiles et les flavonoïdes aglyconiques (**Salih et al., 2021**). Après filtration et évaporation du solvant jusqu'à obtention d'un poids constant (**Bohui et al., 2018**), le rendement en terme de pourcentage de l'extrait est calculé selon la formule suivante:

$$\text{Rendement (\%)} = 100 \times [(\text{Masse d'extrait sec} / \text{Masse de la matière végétale initiale})]$$

## VII.2. Dosage des composés

### VII.2.1. Dosage des composés phénoliques

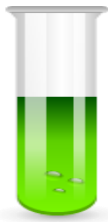
Les composés phénoliques, notamment les acides phénoliques, flavonoïdes et les tanins sont largement reconnus pour leur activité antioxydante, mais aussi pour leurs effets anti-inflammatoires, antimicrobiens, antiviraux, anticancéreux, et cardioprotecteurs (**Dai et Mumper, 2010; Scalbert et al., 2005**). Le dosage permet de :

- Sélectionner les extraits végétaux ou fractions les plus riches en substances bioactives.
- Corréler quantitativement ces effets biologiques à la teneur en composés phénoliques.

#### VII.2.1.1. Dosage des polyphénols totaux

L'évaluation de la concentration des composés polyphénoliques dans les échantillons a été réalisée conformément au protocole décrit par **Wong et al. (2006)**. Après une période d'incubation de 30 minutes à température ambiante, la densité optique de l'échantillon a été mesurée à 750 nm. La quantification de la teneur totale en polyphénoliques a été présentée en milligrammes d'équivalents d'acide gallique par gramme d'extrait (mg EAG/g d'extrait). Les étapes de ce protocole expérimental sont représentées dans la Figure 15.

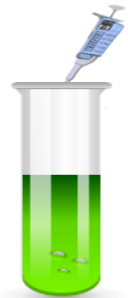
## Caractérisation Des Extraits D'*Inula viscosa* L.



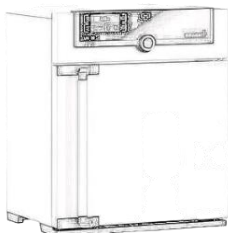
1. Mélanger 100  $\mu$ l de chaque extrait avec 2000  $\mu$ l de la solution de carbonate de sodium à 2% fraîchement préparé.



2. Agiter le mélange par un vortex et incubé pendant 5 minutes.



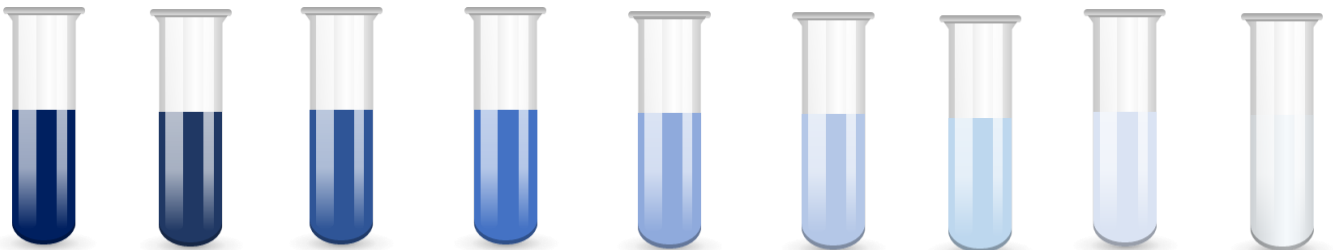
3. Ajouter au mélange 100  $\mu$ l du réactif **Folin-Ciocalteu** 0,1N.



4. Incuber le mélange à température ambiante et à l'abri de la lumière pendant 30 minutes.



5. Lire l'absorbance contre un blanc à 750 nm. La concentration des polyphénols est estimée en milligramme (mg) équivalent d'acide gallique par gramme (g) du poids de la matière sèche à partir de la courbe d'étalonnage.



6. Réaliser une courbe d'étalonnage en parallèle dans les mêmes conditions opératoires en utilisant l'acide gallique comme contrôle positif (voir tableau ci-dessous).

**Tableau:** Méthode de dosage des polyphénols totaux La gamme d'étalon (acide gallique)

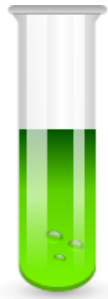
<b>Acide gallique <math>\mu</math>g/ml</b>	Blanc	2.5	50	100	150	200	250	300	350	400
<b>Acide gallique (ml)</b>	-	5	10	20	30	40	50	60	70	80
<b>Eau distillée(ml)</b>	100	95	90	80	70	60	50	40	30	20
<b>Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2%)</b>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
<b>Agitation et incubation pendant 5 minutes</b>										
<b>Réactif de Folin (1N) (ml)</b>	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
NB : Trois répétitions pour chaque extrait sont nécessaires pour confirmer les résultats obtenus.										

**Figure 15:** Étapes expérimentales du dosage des polyphénols totaux (Wong *et al.*, 2006)

#### VII.2.1.2. Dosage des flavonoïdes

La concentration des flavonoïdes totaux des extraits, a été réalisée selon la procédure décrite par **Metrouh-Amir *et al.* (2015)**. La densité optique de l'échantillon a été mesurée à 430 nm après une incubation de 10 minutes à température ambiante. La quantité de flavonoïdes totaux présents a été exprimée en milligrammes d'équivalents de quercétine par gramme d'extrait (mg EQ/g d'extrait). Les étapes du dosage des flavonoïdes sont représentées dans la Figure 16.

## Caractérisation Des Extraits D'*Inula viscosa* L.



1. Mélanger 1 ml de chaque extrait avec 1 ml de chlorure d'aluminium à 2 % et incuber à l'abri de la lumière et à température ambiante pendant 10 minutes.

2. Lire l'absorbance contre un blanc à 430 nm. Les concentrations en flavonoïdes ont été exprimées en mg équivalents de quercétine par gramme d'extrait sec (mg QE/g d'extrait), en se référant à une courbe d'étalonnage.



3. Réaliser une courbe d'étalonnage en parallèle dans les mêmes conditions opératoires en utilisant la quercétine comme contrôle positif (Voir tableau ci-dessous).

**Tableau :** Méthode de dosage des flavonoïdes totaux. La gamme d'étalon (Quercétine)

[Quercétine] µg/ml	Blanc	2.5	50	100	150	200	250	300	350	400
Quercétine (ml)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
AlCl <sub>3</sub> (2%)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

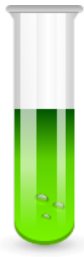
NB : Trois répétitions pour chaque extrait sont nécessaires pour confirmer les résultats obtenus.

**Figure 16:** Étapes expérimentales du dosage des Flavonoïdes totaux (Metrouh-Amir *et al.*, 2015)

### VII.2.1.3. Dosage des tannins

La concentration de tanins dans les extraits a été déterminée selon le protocole décrit par **Julkunen-Tiitto (1985)**. L'absorbance de l'échantillon a été mesurée à une longueur d'onde de 550 nm après une incubation de 20 minutes à température ambiante. La teneur en tanin a été quantifiée en milligrammes d'équivalent de catéchine par gramme d'extrait (mg EC/g d'extrait). Les étapes de ce protocole expérimental sont représentées dans la Figure 17.

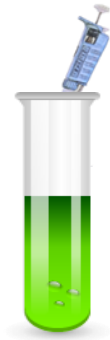
## Caractérisation Des Extraits D'*Inula viscosa* L.



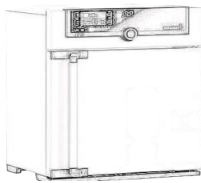
1. Mélanger 50  $\mu\text{l}$  de chaque extrait avec 1500 $\mu\text{L}$  de la solution vanilline /méthanol (4% ; m/v).



2. Agiter le mélange par un vortex.



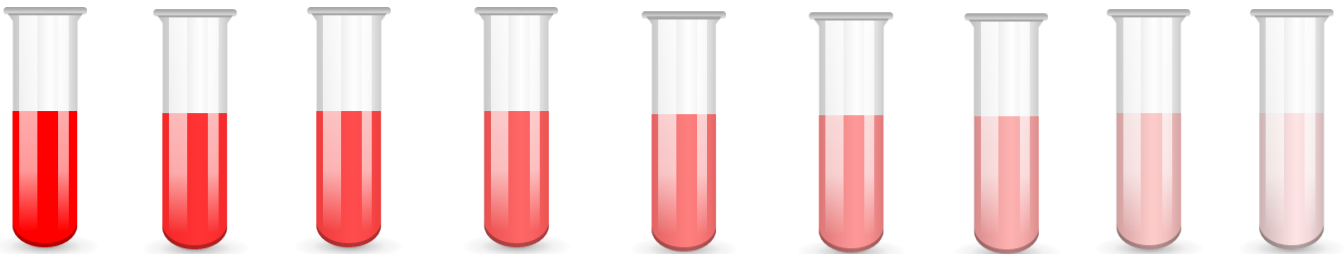
3. Ajouter au mélange 750 $\mu\text{L}$  de l'acide chlorhydrique concentré.



4. Incuber le mélange à l'abri de la lumière à température ambiante pendant 20 minutes.



5. Lire l'absorbance contre un blanc à 550 nm. La concentration des tannins est estimée en milligramme (mg) équivalent de catéchine par gramme (g) du poids de la matière sèche à partir de la courbe d'étalonnage.



6. Réaliser une courbe d'étalonnage en parallèle dans les mêmes conditions opératoires en utilisant la catéchine comme contrôle positif (Voir tableau ci-dessous).

**Tableau** : Méthode de dosage des tannins. La gamme d'étalon (Catéchine)

<b>[Catechine] <math>\mu\text{g/mL}</math></b>	Blanc	2.5	50	100	150	200	250	300	350	400
<b>Catéchine (<math>\mu\text{L}</math>)</b>	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
<b>Vanilline/méthanol (4%)</b>	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
<b>Mélangé le contenu à l'aide d'un vortex</b>										
<b>HCl (<math>\mu\text{L}</math>)</b>	750	750	750	750	750	750	750	750	750	750
NB : Trois répétitions pour chaque extrait sont nécessaires pour confirmer les résultats obtenus.										

**Figure 17:** Étapes expérimentales du dosage des tannins (Julkunen-Tiitto, 1985)

### VII.2.2. Identification des composés phytochimiques par LC-MS/MS

L'identification des composés phytochimiques des extraits d'*Inula viscosa* L. a été effectuée par une chromatographie liquide à ultra-haute performance (UHPLC) modèle Shimadzu-Nexera, couplé à un spectromètre de masse en tandem, selon la méthode développée et validée par **Yilmaz (2020)** en utilisant 54 standards phytochimiques comme références.

L'UHPLC en phase inverse était équipé d'un auto-échantillonneur (modèle SIL-30AC), d'un four pour colonne (modèle CTO-10ASvp), de pompes binaires (modèle LC-30AD) et d'un dégazeur (modèle DGU-20A3R). Les conditions chromatographiques ont été optimisées afin d'obtenir une séparation optimale des 54 phytochimiques et de surmonter les effets de suppression.

Différentes colonnes (telles que Agilent Poroshell 120 EC-C18 (150 mm × 2,1 mm, 2,7 µm) et Inertsil ODS-4 RP-C18 (100 mm × 2,1 mm, 2 µm)), diverses phases mobiles (B) (acétonitrile et méthanol), différents additifs pour la phase mobile (formiate d'ammonium, acide formique, acétate d'ammonium et acide acétique) et plusieurs températures de colonne (25 °C, 30 °C, 35 °C et 40 °C) ont été testés et appliqués jusqu'à l'obtention des conditions optimales.

Finalement, la séparation chromatographique a été réalisée sur une colonne analytique Agilent Poroshell 120 EC-C18 (150 mm × 2,1 mm, 2,7 µm) en phase inverse. La température de la colonne a été fixée à 40 °C.

Le gradient d'éluion utilisé était le suivant :

- 0-25 min : 20 % → 100 % B
- 25-35 min : 100 % B
- 35-45 min : 100 % → 20 % B

Le débit de la phase mobile était de 0,5 mL/min et le volume d'injection de 5 µL.

La détection par spectrométrie de masse a été réalisée à l'aide d'un spectromètre de masse en tandem Shimadzu LCMS-8040, équipé d'une source d'ionisation par électrospray (ESI) fonctionnant en modes d'ionisation positif et négatif. Les données LC-ESI-MS/MS ont été acquises et traitées avec le logiciel LabSolutions (Shimadzu).

La quantification des phytochimiques a été effectuée en mode MRM (Multiple Reaction Monitoring). Cette méthode MRM a été optimisée pour détecter et quantifier sélectivement les composés phytochimiques en se basant sur la surveillance des transitions d'ions précurseurs vers les ions fragments.

Les énergies de collision (CE) ont été ajustées pour obtenir une fragmentation optimale des phytochimiques et assurer une transmission maximale des ions produits souhaités.

Les conditions opératoires du spectromètre de masse étaient les suivantes :

- Débit de gaz de séchage (N<sub>2</sub>) : 15 L/min
- Débit de gaz de nébulisation (N<sub>2</sub>) : 3 L/min
- Température de la ligne de décharge (DL) : 250 °C
- Température du bloc chauffant : 400 °C
- Température de l'interface : 350 °C.

### VII.3. Résultats et discussion

#### VII.3.1. Détermination du rendement d'extraction

Les résultats du rendement d'extraction obtenus sont présentés par le tableau 3.

**Tableau 3:** Les rendements d'extraction des extraits obtenus à partir de *Inula viscosa* L.

Extrait	Extrait aqueux (AEIV)	Extrait méthanolique (MEIV)
Rendement	13,68%	5,74%

La méthode d'extraction utilisée pour *Inula viscosa* a donné des rendements variables, l'extrait aqueux présentant le rendement le plus important, quantifié à 13,68 %, et suivi de près par l'extrait méthanolique, qui a produit 5,74 %. Ces résultats sont conformes aux travaux de **Salim et al. (2017)** dans leur enquête scientifique. Les écarts observés dans les grandeurs de rendement suggèrent des interactions spécifiques entre les solvants utilisés et les constituants chimiques inhérents à la matière végétale. De telles interactions sont essentielles pour déterminer l'efficacité d'extraction des solvants respectifs, comme le soulignent les recherches menées par **Tlemcani et al. (2024)**.

Le rendement conséquent de l'extrait aqueux peut être attribué aux caractéristiques polaires de l'eau, qui démontre une efficacité supérieure dans l'extraction de composés particuliers à partir de matières végétales, comme expliqué par **Minevich et Ushchapovsky (2023)**. Inversement, l'extrait méthanolique, avec une polarité plus faible, peut présenter un rendement diminué en raison de sa nette affinité pour les constituants chimiques d'*Inula viscosa*, comme décrit **Keskin Cavdar et al. (2022)**.

### VII.3.2. Dosage des composés phénoliques

**Tableau 4:** Teneurs en polyphénols totaux, en flavonoïdes totaux et en tanins des extrait d'*Inula viscosa* L.

Extrait	Teneur en polyphénols (mg EAG/g ES)	Teneur en flavonoïdes (mg EQ/g ES)	Teneur en tanins (mg EC/g ES)
AEIV	95,31 ± 1,44	11,95 ± 2,50	131,48 ± 1,04
MEIV	102,56 ± 2,69	37,75 ± 3,62	299,67 ± 4,78

EAG : Équivalents d'acide gallique, EQ : Équivalents de quercétine, EC : Équivalent de catéchine, ES : Extrait sec, AEIV : extrait aqueux, MEIV : extrait méthanolique

Les concentrations de polyphénols, de flavonoïdes totaux et de tanins sont quantifiées en milligrammes d'acide gallique, de quercétine et de catéchine par gramme d'extrait sec de plante sont représenté par le tableau 4.

La comparaison entre les extraits méthanolique et aqueux révèle que l'extrait méthanolique est riche en composés phytochimiques, en particulier en polyphénols totaux (102,56 ± 2,69 mg EAG/g pour l'extrait méthanolique et 95,31 ± 1,44 mg EAG/g pour l'extrait aqueux), en flavonoïdes totaux (37,75 ± 3,62 mg EQ/g pour le méthanolique et 11,95 ± 2,50 mg EQ/g pour l'aqueux) et en tanins (299,67 ± 4,78 mg EC/g pour le méthanolique et 131,48 ± 1,04 mg EC/g pour l'aqueux). Ces résultats sont en accord avec ceux de **Ben Mrid *et al.* (2022)** et **Pane *et al.* (2023)** qui ont rapporté que l'extrait méthanolique est riche en polyphénols et en flavonoïdes par rapport à l'extrait aqueux qui présentaient généralement des concentrations plus faibles de ces composés bioactifs.

De plus, des études antérieures menées par **Eruygur *et al.* (2024)**; **Ouahchia *et al.* (2020)**; **Rhimi *et al.* (2017)** ont également rapporté des niveaux élevés de polyphénols totaux, de flavonoïdes et de tanins dans les extraits méthanoliques de cette plante.

Cette variation observée dans les teneurs en polyphénols, en flavonoïdes totaux et en tanins détectés dans nos extraits peut être attribuées à des variations de polarités des solvants. Les divers solvants utilisés ont la capacité de dissoudre et d'extraire différents composés **Kumari *et al.* (2024)**. Elle peut être due également à une biodiversité liée à la répartition géographique, le type de sol, la saison, et même l'heure de la récolte (**Benzaid 2019**).

### VII.3.3. Identification qualitative et quantitative des composés phytochimiques

Compte tenu de la richesse des extraits des parties aériennes d'*Inula viscosa* en polyphénols, flavonoïdes et tanins, une analyse qualitative et quantitative a été réalisée par une chromatographie liquide à haute performance (HPLC) couplée à un double spectromètre de masse (LC-MS/MS), en utilisant 54 composés phytochimiques comme étalons de référence

pour déterminer son profil chimique. Le tableau 5 présente les concentrations des constituants phytochimiques identifiés.

**Tableau 5:** Analyse LC-MS/MS des composés phénoliques dans les extraits d'*Inula viscosa* L.

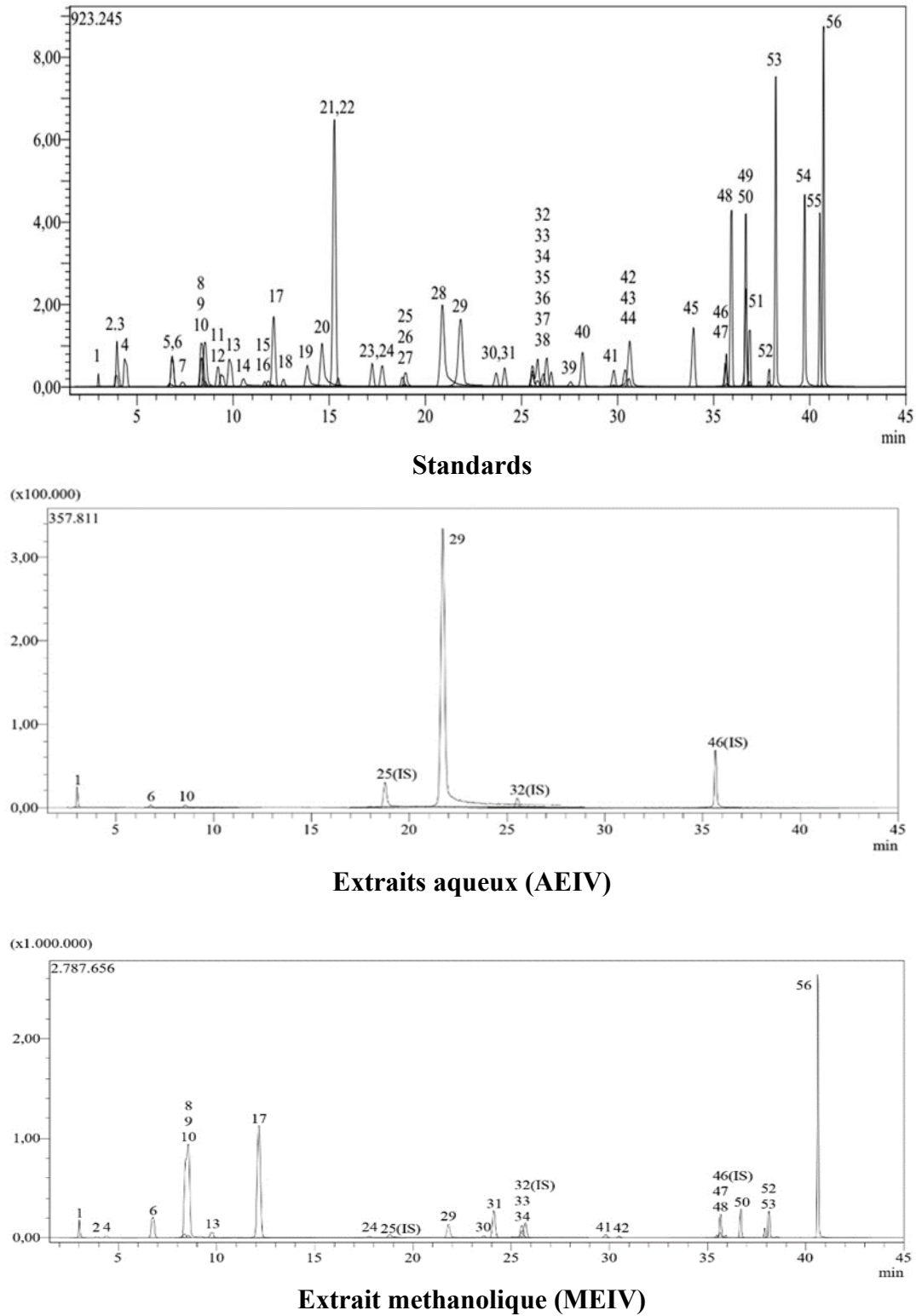
No	Standards	RT <sup>a</sup>	M.I. (m/z) <sup>b</sup>	F.I. (m/z) <sup>c</sup>	AEIV (mg/g)	MEIV (mg/g)
1	Acide quinique	3.0	190.8	93.0	1,715	11,4
2	Acide fumarique	3.9	115.2	40.9	N.D.	0,208
3	Acide aconitique	4.0	172.8	129.0	N.D.	N.D.
4	Acide gallique	4.4	168.8	79.0	N.D.	0,247
5	Épigallocatechine	6.7	304.8	219.0	N.D.	N.D.
6	Acide protocatechique	6.8	152.8	108.0	0,093	7,283
7	Catéchine	7.4	288.8	203.1	N.D.	N.D.
8	Acide gentisique	8.3	152.8	109.0	N.D.	0,211
9	Acide chlorogénique	8.4	353.0	85.0	N.D.	28,049
10	Aldéhyde protocatechique	8.5	137.2	92.0	0,024	0,741
11	Acide tannique	9.2	182.8	78.0	N.D.	N.D.
12	Épigallocatechine gallate	9.4	457.0	305.1	N.D.	N.D.
13	Cynarine	9.5	243.2	136.9	N.D.	6,094
14	Acide 1,5-dicaféoylquinique	9.8	515.0	191.0	N.D.	N.D.
15	Acide 4-OH Benzoïque	10.5	137,2	65.0	N.D.	N.D.
16	Épicatéchine	11.6	289.0	203.0	N.D.	N.D.
17	Acide vanillique	11.8	166.8	108.0	N.D.	N.D.
18	Acide caféique	12.1	179.0	134.0	N.D.	7,622
19	Acide syringique	12.6	196.8	166.9	N.D.	N.D.
20	Vanilline	13.9	153.1	125.0	N.D.	N.D.
21	Aldéhyde syringique	14.6	181.0	151.1	N.D.	N.D.
22	Daidzine	15.2	417.1	199.0	N.D.	N.D.
23	Épicatéchine gallate	15.5	441.0	289.0	N.D.	N.D.
24	Piceid	17.2	391.0	135/106.9	N.D.	N.D.
25	Acide <i>p</i> -Coumarique	17.8	163.0	93.0	N.D.	0,18
26	Acide férulique-D3-IS <sup>h</sup>	18.8	196.2	152.1	N.A.	N.A.
27	Acide férulique	18.8	192.8	149.0	N.D.	N.D.
28	Acide sinapique	18.9	222.8	193.0	N.D.	N.D.
29	Coumarine	20.9	146.9	103.1	N.D.	N.D.
30	Acide salicylique	21.8	137.2	65.0	1,73	0,706
31	Cynaroside	23.7	447.0	284.0	N.D.	0,026
32	Miquélianine	24.1	477.0	150.9	N.D.	10,747
33	Rutine-D3-IS <sup>h</sup>	25.5	612.2	304.1	N.A.	N.A.
34	Rutine	25.6	608.9	301.0	N.D.	1,992
35	Isoquercitrine	25.6	463.0	271.0	N.D.	6,276
36	Hespéridine	25.8	611.2	449.0	N.D.	N.D.
37	Acide <i>o</i> -Coumarique	26.1	162.8	93.0	N.D.	N.D.
38	Génistine	26.3	431.0	239.0	N.D.	N.D.
39	Acide rosmarinique	26.6	359.0	197.0	N.D.	N.D.
40	Acide ellagique	27.6	301.0	284.0	N.D.	N.D.
41	Cosmosiine	28.2	431.0	269.0	N.D.	N.D.
42	Quercitrine	29.8	447.0	301.0	N.D.	1,553

## Caractérisation Des Extraits D'*Inula viscosa* L.

43	Astragaline	30.4	447.0	255.0	N.D.	0,587
44	Nicotiflorine	30.6	592.9	255.0/284.0	N.D.	N.D.
45	Fisetine	30.6	285.0	163.0	N.D.	N.D.
46	Daidzeine	34.0	253.0	223.0	N.D.	N.D.
47	Quercétine-D3-IS <sup>h</sup>	35.6	304.0	275.9	N.A.	N.A.
48	Quercétine	35.7	301.0	272.9	N.D.	6,148
49	Naringénine	35.9	270.9	119.0	N.D.	0,087
50	Hespérétine	36.7	301.0	136.0/286.0	N.D.	0,025
51	Lutéoline	36.7	284.8	151.0/175.0	N.D.	0,764
52	Génistéine	36.9	269.0	135.0	N.D.	N.D.
53	Kaempférol	37.9	285.0	239.0	N.D.	0,041
54	Apigénine	38.2	268.8	151.0/149.0	N.D.	0,145
55	Amentoflavone	39.7	537.0	417.0	N.D.	0,003
56	Chrysin	40.5	252.8	145.0/119.0	N.D.	N.D.
57	Acacétine	40.7	283.0	239.0	N.D.	10,881

<sup>a</sup>**R.T.**: Temps de rétention, <sup>b</sup>**MI (m/z)** : Ions moléculaires des standards (rapport m/z), <sup>c</sup>**FI (m/z)** : Ions fragments (rapport m/z), **No** : Représente le regroupement des standards internes (IS), ces numéros indiquent quel standard interne correspond à quel composé phénolique, **AEIV** : extrait aqueux, **MEIV** : extrait méthanolique, **N.D.**: Non détecté, **N.A.**: Non applicable

## Caractérisation Des Extraits D'*Inula viscosa* L.



**Figure 18:** Chromatogrammes LC-MS/MS des standards et des extraits d'*Inula viscosa* L.

Les résultats de l'analyse par LC-MS/MS des extraits d'*Inula viscosa* L., ont été rapporté dans le tableau 5 et la figure 18, différents composants ont été détectés comme le montre les chromatogrammes obtenus à différents temps de rétention (de 3,0 à 40,7 min). Dans l'extrait aqueux, seuls quatre acides phénoliques ont été détectés, notamment l'acide quinique (1,715 mg/g), l'acide protocatéchique (0,093 mg/g), le protocatéchaldéhyde (0,024 mg/g) et l'acide salicylique (1,73 mg/g). En revanche, l'extrait méthanolique a révélé une richesse plus importante en métabolites secondaires. Parmi les acides phénoliques, les plus abondants sont l'acide chlorogénique (28,049 mg/g), l'acide protocatéchique (7,283 mg/g), l'acide caféique (7,622 mg/g), l'acide gallique (0,247 mg/g), l'acide fumarique (0,208 mg/g), l'acide gentisique (0,211 mg/g), l'acide p-coumarique (0,18 mg/g) et l'acide salicylique (0,706 mg/g). Cet extrait contient également une quantité notable de flavonoïdes, notamment la miquelianine (10,747 mg/g), la quercétine (6,148 mg/g), l'isoquercitrine (6,276 mg/g), la quercitrine (1,553 mg/g), l'astragaline (0,587 mg/g), la rutine (1,992 mg/g), la lutéoline (0,764 mg/g), l'hésperétine (0,025 mg/g), le kaempférol (0,041 mg/g), l'apigénine (0,145 mg/g) et l'amentoflavone (0,003 mg/g).

D'autres composés ont également été mis en évidence, comme le protocatéchaldéhyde (0,741 mg/g), la cynarine (6,094 mg/g), le cynaroside (0,026 mg/g), la naringénine (0,087 mg/g) et l'acacétine (10,881 mg/g).

Les résultats indiquent que les extraits d'*Inula viscosa* sont riches en acides phénoliques et flavonoïdes, une composition similaire à celle généralement rapportée pour les espèces du genre *Inula*. Ces composés ont déjà été identifiés dans des travaux antérieurs. À titre d'exemple, **Kheyar-Kraouche et al. (2018)** ont montré que l'extrait éthanolique d'*Inula viscosa* provenant de Bejaia (Algérie) contient de la quercétine, l'acide gallique, et de la catéchine. De même, **Brahmi-Chendouh et al. (2019)** ont identifié, dans un extrait méthanolique des feuilles récoltées dans cette même région, la présence de composés phénoliques majeurs tels que l'acide caféique, la rutine, la quercétine et le kaempférol. Par ailleurs, **Asraoui et al. (2021)** a révélé que l'extrait méthanolique d'*Inula viscosa* du Maroc renferme également de l'acide caféique (157,7 mg/kg) et de la quercétine (384,7 mg/kg). Plus récemment, **Eruygur et al. (2024)** ont rapporté que l'extrait méthanolique de *Inula viscosa* L. de la Turquie contient une diversité de composés phénoliques, incluant l'acide gallique (1,60mg/L), la catéchine (2,14mg/L), acide vanilique (1,92mg/L), acide coumarique (1,44mg/L), acide férulique (1,44mg/L), acide chlorogénique (2,15mg/L), rutine (1,09mg/L), quercétine (1,16mg/L), l'apigénine (0,96mg/L) et le Kaempferol (1,49mg/L). En outre, différents acides phénoliques et flavonoïdes ont été identifiés dans genre *Inula* (**Ceylan et al., 2021; Rhimi et al., 2017; Trimech et al., 2014**).

# Chapitre VII : Activités Biologiques

## Chapitre VIII : Activités Biologiques

Dans cette étude, nous entreprendrons l'évaluation des activités antioxydante et anti-inflammatoire de la L1, ainsi que les extraits d'*Inula viscosa* L. Cette double approche permettra non seulement de mieux comprendre les contributions respectives de la molécule et des extraits à l'activité biologique globale mais aussi de valoriser le potentiel pharmacologique de la molécule et des extraits en tant qu'agent antioxydant et anti-inflammatoire.

### VIII.1. Évaluation de l'activité antioxydante

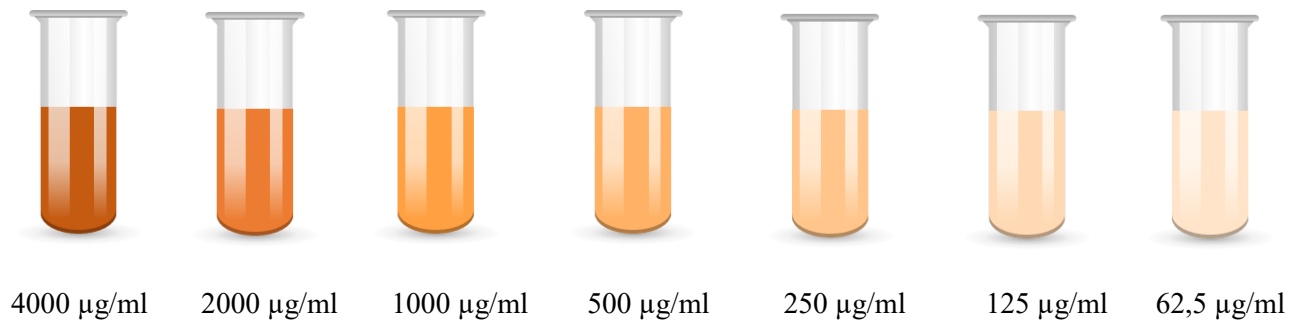
L'évaluation de l'activité antioxydante est une étape essentielle dans divers domaines de la recherche biomédicale, pharmaceutique, agroalimentaire et environnementale. Elle vise à mesurer la capacité d'un composé ou d'un extrait naturel à neutraliser les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et/ou de l'azote (RNS), responsables du stress oxydatif (Apak *et al.*, 2016).

#### VIII.1.1. Essai de piégeage du radical libre le 2, 2-diphényl 1picrylhydrazyl (DPPH)

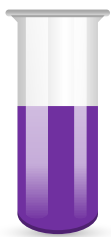
Le test DPPH est une technique couramment utilisée pour évaluer les propriétés antioxydantes de différentes substances en évaluant leur capacité à neutraliser les radicaux libres. Cette méthode est privilégiée en raison de sa facilité d'utilisation, de sa fiabilité et de sa rapidité d'obtention des résultats. Le radical DPPH est un radical libre stable caractérisé par une teinte violet foncé en solution, qui diminue lorsqu'il est réduit par un antioxydant. L'ampleur du changement de couleur reflète la capacité de l'antioxydant à capter les radicaux libres (Avelino, 2024).

200µL de la solution de la molécule ou les extraits à différentes concentrations a été ajouté à 800µL d'une solution de 2.2-diphény 1-picryl-hydrazyl (DPPH) (6mg/100mL) dans du méthanol. L'absorbance (Abs) de l'échantillon a été lue à 517nm après une incubation de 30 min à température ambiante dans l'obscurité (Li *et al.*, 2007) (figure 19). L'activité de piégeage des radicaux DPPH a été exprimée en tant que l'activité antiradicalaire ou l'inhibition des radicaux libres en pourcentages en utilisant la formule suivante :

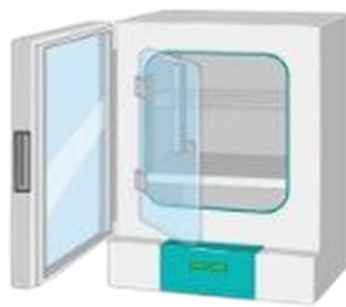
$$\text{Pourcentage d'inhibition} = [(Abs_{\text{Contrôle négatif}} - Abs_{\text{Échantillon}} / Abs_{\text{Contrôle négatif}})] \times 100$$



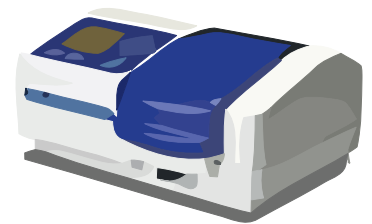
1. Faire une série de dilution décimale de la molécule à partir de la solution mère d'une concentration de 4mg/ml



2. Mettre dans chaque tube 200µl de chaque dilution et 800µl de la solution de DPPH à une concentration de 6mg/100ml (l'expérience est répétée en triplicatas pour chaque dilution)



3. Les tubes sont incubés à 37° pendant 30 min



4. Après incubation lire l'absorbance à 517 nm

**NB :** Trois répétitions pour chaque échantillon sont nécessaires pour confirmer les résultats

**Figure 19:** Schéma du protocole de l'essai de piégeage du radical libre le 2, 2-diphényl 1picrylhydrazyl (DPPH) (Li *et al.*, 2007).

## VIII.2. Évaluation de l'activité de l'activité Anti-inflammatoire

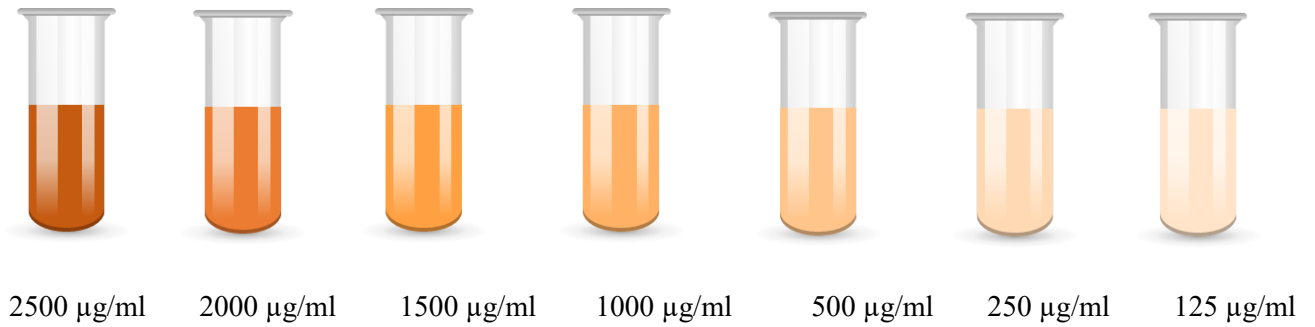
L'évaluation *in vitro* des propriétés anti-inflammatoires de diverses substances représente une méthode précieuse pour examiner leur capacité à prévenir la dénaturation des protéines, un phénomène clé dans les processus inflammatoires. En effet, la dénaturation des protéines, souvent causée par des stress oxydatifs ou des perturbations environnementales, peut entraîner une altération fonctionnelle de protéines cruciales impliquées dans la régulation de l'inflammation (Abbas *et al.*, 2022).

### VIII.2.1. Essai de la dénaturation de l'albumine bovine (BSA)

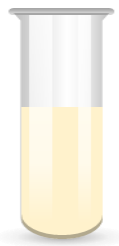
L'évaluation des propriétés anti-inflammatoires de la molécule et des extraits d'*Inula viscosa* évaluée à l'aide du test de stabilisation de l'albumine sérique bovine (BSA), basé sur la capacité des échantillons à inhiber la dénaturation thermique des protéines, un mécanisme considéré comme analogue à certaines réactions inflammatoires *in vivo* (Nirmala *et al.*, 2023).

L'activité anti-inflammatoire *in vitro* de la molécule et des extraits a été déterminée en utilisant le test de dénaturation des protéines de l'albumine sérique bovine (BSA) selon Lekouaghet *et al.* (2020). Pour chaque concentration de l'échantillon à tester ou le standard (Diclofénac 75 mg/3mL), 0,5 mL de solution de BSA (0,2%) préparée dans un tampon Tris (pH 6,8) ont été ajoutés. Les échantillons ont été incubés dans une étuve à 37 °C pendant 15 minutes, puis immergés dans un bain-marie à 72 °C pendant 5 minutes (figure 20). Après refroidissement des tubes, la turbidité a été mesurée à 660 nm par un spectrophotomètre et le pourcentage d'inhibition de la dénaturation des protéines a été calculé en utilisant l'équation suivante :

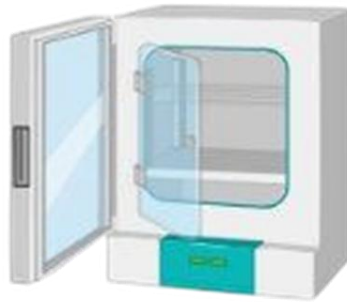
$$\text{Pourcentage d'inhibition} = \left[ \frac{\text{Abs}_{\text{Contrôle négatif}} - \text{Abs}_{\text{Échantillon}}}{\text{Abs}_{\text{Contrôle négatif}}} \right] \times 100$$



1. Faire une série de dilutions de la molécule à partir de la solution mère d'une concentration de 2,5 mg/ml



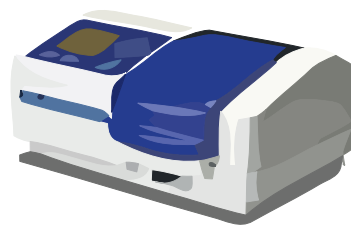
4. Mettre dans chaque tube 500µl de chaque dilution et 500µl de la solution de BSA



5. Les tubes sont incubés à 37° pendant 15 min



6. Les tubes sont incubés à 72° pendant 5 min dans un bain marie



8. Lire l'absorbance à 660 nm

**NB :** Trois répétitions pour chaque échantillon sont nécessaires pour confirmer les résultats

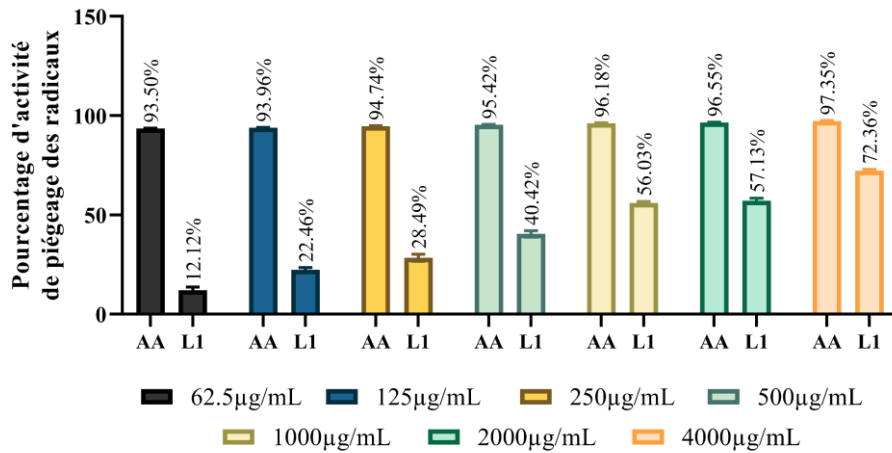
**Figure 20:** Représentation schématique du protocole de l'essai de la dénaturation de l'albumine bovine (BSA) (Lekouaghet *et al.*, 2020)

### VIII.3. Résultats et discussion

#### VIII.3.1. Essai de piégeage du radical libre le 2, 2-diphényl 1picrylhydrazyl (DPPH)

##### VIII.3.1.1. La molécule L1 : 3-(2-chloroacetyl) oxazolidin-2-one

La capacité antioxydante du composé L1 (3 (2-chloroacetyl) oxazolidin-2-one) représenté par le pourcentage d'activité de piégeage des radicaux par la figure 21.



**Figure 21:** Activité de piégeage des radicaux libres de la molécule L1

Les énoncées de la figure 21 relatif à l'efficacité de la molécule L1 à neutraliser les radicaux libres indiquent que ce composé présente un effet antioxydant maximal de 72,36 % à la concentration de 4000 µg/mL, qui reste inférieur à celui de l'acide ascorbique avec 97,35 %.

##### VIII.3.1.1.1. Calcul de la IC<sub>50</sub>

La capacité antioxydante de la L1 a été quantifiée à l'aide des valeurs d'IC<sub>50</sub>. Les valeurs d'IC<sub>50</sub> obtenues sont les suivantes :

**Tableau 6:** IC<sub>50</sub> de la molécule et de l'acide ascorbique

Test DPPH		
IC <sub>50</sub> µg/mL	Acide ascorbique (AA)	L1
	1,96 ± 0,01	5,24 ± 0,02

IC<sub>50</sub> : la concentration requise pour inhiber 50 % du DPPH présent dans le milieu., AA : Acide ascorbique, L1 : 3-(2-chloroacetyl) oxazolidin-2-one

Selon les travaux de **Benzaid et al. (2019)**, la capacité réductrice d'un composé peut servir d'indicateur de son activité antioxydante. Cette capacité est déterminée à partir des IC<sub>50</sub>, représentant la concentration du composé et de l'acide ascorbique nécessaire pour inhiber 50 % du DPPH présent dans le milieu. Comme le montre le tableau 6, la comparaison de l'activité de

piégeage du DPPH du composé ( $5,24 \pm 0,02 \mu\text{g/mL}$ ) avec celle exprimée par l'antioxydant de référence, l'acide ascorbique ( $1,96 \pm 0,01 \mu\text{g/mL}$ ), a révélé que la molécule présentait des effets antioxydants modérés par rapport à l'acide ascorbique. En fait, l'effet antioxydant de notre composé était environ 3 fois inférieur à celui de ce dernier.

Le test DPPH est couramment utilisé pour évaluer l'activité antioxydante en mesurant la capacité à piéger les radicaux libres, ce qui est important pour réduire les dommages causés par le stress oxydatif (Benzaid *et al.*, 2019).

Les oxazolidinones sont réputés pour leurs diverses activités biologiques, notamment leurs propriétés antioxydantes. Des recherches récentes ont synthétisé divers dérivés des oxazolidinones et testé leurs effets antioxydants en utilisant le test DPPH. Par exemple, la création de dérivés substitués en C5 de la 4-thioxothiazolidin-2-one et de la 4-iminothiazolidin-2-one a montré des propriétés antioxydantes significatives, démontrant un fort impact sur le piégeage des radicaux DPPH (Merazka *et al.*, 2023). De plus, les études menées par Ghrab *et al.* (2017); Kaur *et al.* (2016) et Dong *et al.* (2012) sur des dérivés de la même famille (oxazolidinones) confirment nos résultats, soulignant le potentiel antioxydant de cette famille de composés.

### VIII.3.1.2. Les extraits de *Inula viscosa* L.

La figure 22 illustre le pourcentage de pouvoir antioxydant des deux extraits dérivés de *Inula viscosa* L..

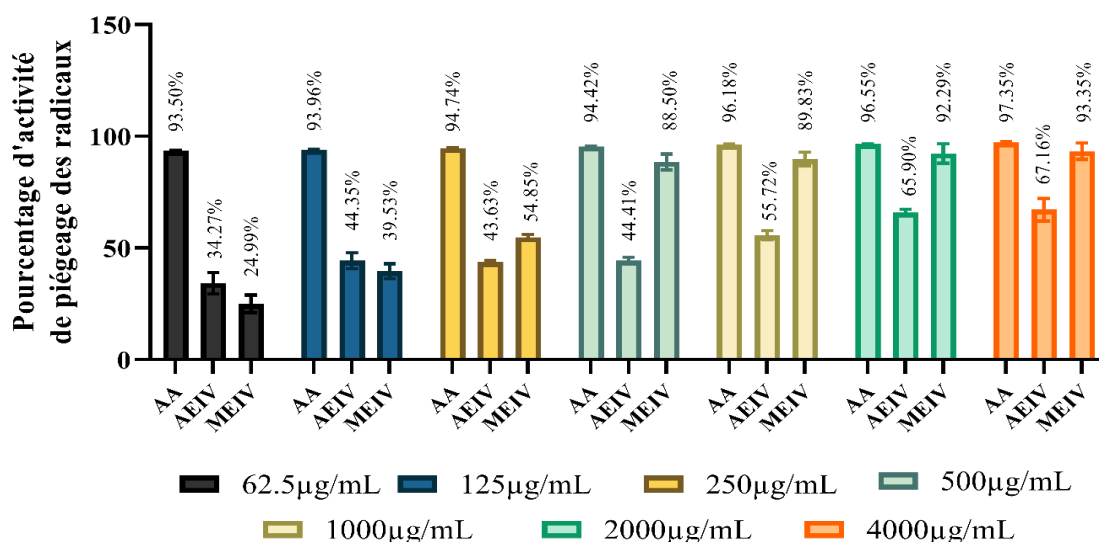


Figure 22: Activité de piégeage des radicaux libres des extraits de *Inula viscosa* L.

Les résultats illustrés sur la figure 22 indiquent que les extraits aqueux et méthanoliques présentent une activité antiradicalaire qui dépend de la dose, l'efficacité augmentant à mesure

que la concentration de chaque extrait augmente. Il est à noter que l'extrait méthanolique présente un niveau d'activité antiradicalaire remarquable, atteignant un taux d'inhibition de 93,35 %, tandis que l'acide ascorbique a atteint un pourcentage légèrement plus élevé de 97,35 %. Inversement, l'extrait aqueux présente un niveau d'activité plus modéré, présentant un taux d'inhibition de 67,16 %.

#### VIII.3.1.2.1. Calcul de la IC<sub>50</sub>

L'évaluation de la capacité antioxydante des extraits a été réalisée en quantifiant leurs valeurs de IC<sub>50</sub>, qui servent d'indicateurs du niveau de concentration nécessaire pour inhiber 50% du DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl) présent lors de l'expérimentation.

**Tableau 7:** IC<sub>50</sub> des extraits de la plante et de l'acide ascorbique

Test DPPH			
IC <sub>50</sub> in µg/mL	Acide ascorbique (AA)	AEIV	MEIV
	1,96 ± 0,01	5,58 ± 0,34	3,76 ± 0,15

IC<sub>50</sub> : la concentration requise pour inhiber 50 % du DPPH présent dans le milieu, AA : Acide ascorbique, AEMI : Extrait aqueux, MEIV : Extrait méthanolique

Ces résultats indiquent que les extraits méthanoliques et aqueux possèdent des capacités antioxydantes, avec un taux plus élevé observé dans l'extrait méthanolique avec une IC<sub>50</sub> de 3,76 ± 0,15 µg/mL. Il convient de noter que l'activité antioxydante de ces deux extraits est comparable à celle de l'acide ascorbique avec une IC<sub>50</sub> de 1,96 ± 0,01 µg/mL. Des recherches antérieures suggèrent que l'activité antioxydante des extraits de plantes est liée à leur teneur en composés phénoliques, ce qui indique une relation de cause à effet directe, principalement attribuée aux caractéristiques d'oxydoréduction des composés phénoliques, qui peuvent jouer un rôle important dans la neutralisation des radicaux libres grâce à leur capacité donneuse d'hydrogène (Ceylan *et al.*, 2021; Tichati *et al.*, 2022).

Nos résultats sont en accord avec ceux de Eruygur *et al.* (2024) ou l'extrait méthanolique d'*Inula viscosa* présentait un activité anti radicalaire significative attribuées à sa forte teneur en composés phénoliques (236,78 ± 7,63 mg EAG/g ES) et en flavonoïdes (94,36 ± 1,86 mg EQ/g ES) ; et ceux de Kesim et Yıldıztekin (2023); Ökmen *et al.* (2023) appuyant nos résultats ou l'extrait méthanolique d'*Inula viscosa* présentait l'activité antioxydante la plus élevée parmi les différents extraits de solvants, avec des résultats remarquables dans le test DPPH.

Parallèlement, Spiegel *et al.* (2020), Ceylan *et al.* (2021) et (Gao *et al.*, 2022) ont démontré que les acides phénoliques tels que l'acide gallique, l'acide vanillique, l'acide chlorogénique, l'acide caféique, sont connus pour leur activité antioxydante due aux groupes hydroxyles, qui

améliorent leur capacité à donner des atomes d'hydrogène et à stabiliser les radicaux libres. De même, **Chen *et al.* (2020)** a souligné que l'acide férulique démontre une activité antioxydante significative, attribuée à ses groupes méthoxy et hydroxyle qui facilitent le don d'électrons.

D'autres études menée par **Hossein Maleki *et al.* (2022)** et **Ceylan *et al.* (2021)** sur l'activité antioxydante des flavonoïdes suggèrent que la rutine, de la myricétine, de la quercétine, de la catéchine, de l'apigénine, de la quercitrine, de la lutéoline, du kaempférol et de l'isoquercitrine présentent un pouvoir anti-radicalaire important en raison de ses multiples groupes hydroxyles, qui renforcent sa capacité à piéger les radicaux. Le rapprochement avec nos résultats avec ceux de la littérature révèle une concordance, venant étayer la pertinence de notre analyse.

### VIII.3.2. Activité anti-inflammatoire : Essai de la dénaturation de l'albumine bovine (BSA)

Les résultats de l'activité anti-inflammatoire *in vitro* de la molécule L1 et les extraits de *Inula viscosa* L. sont présentés dans le tableau 8.

**Tableau 8:** Inhibition de la dénaturation du BSA par la molécule, les extraits d'*Inula viscosa* et le Diclofénac sodique standard (2-acide éthanoïque)

Concentration en µg/mL	Pourcentage d'inhibition %			
	Diclofénac (75 mg/3mL)	L1	AEIV	MEIV
2500	97,22 ± 2,52	84,38 ± 5,11	91,76 ± 1,77	74,36 ± 1,39
2000	92,24 ± 3,91	77,21 ± 0,76	87,12 ± 0,76	63,54 ± 3,13
1500	78,49 ± 1,72	64,4 ± 1,77	86,36 ± 3,63	57,91 ± 4,23
1000	57,12 ± 0,65	59,88 ± 0,78	77,93 ± 0,78	45,28 ± 2,35
500	34,31 ± 3,15	27,43 ± 3,63	52,46 ± 1,77	28,30 ± 1,54
250	27,70 ± 0,24	19,16 ± 1,12	44,59 ± 0,67	17,90 ± 0,63
125	18,67 ± 1,88	10,15 ± 0,67	27,58 ± 1,12	12,25 ± 1,20

L1 : 3-(2-chloroacétyl) oxazolidin-2-one, AEIV : Extrait aqueux, MEIV : Extrait méthanolique,

BSA : Albumine sérique bovine

La dénaturation des protéines résulte de la modification des liaisons électrostatiques, hydrogène, hydrophobes et disulfure qui maintiennent leur structure tridimensionnelle. Ce phénomène perturbe les interactions cruciales responsables de la conformation spatiale naturelle des protéines, conduisant ainsi à la perte de leurs propriétés fonctionnelles. Cette altération peut être provoquée par divers facteurs tels que la chaleur, les pH extrêmes, les solvants organiques, ainsi que d'autres agents physiques et chimiques (**Malarkani *et al.*, 2018;** **Park *et al.*, 2018**).

### VIII.3.2.1. Inhibition de la dénaturation de l'albumine bovine par la molécule L1

Les résultats révèlent une corrélation entre le taux d'inhibition de la dénaturation de la BSA (0,2 %) et la concentration de L1. Ces résultats sont proches à celles du diclofénac (75 mg/3mL) traitement standard. Le taux d'inhibition présentait une variabilité comprise entre  $10,15 \pm 0,67$  % et  $84,38 \pm 0,67$  % pour L1, et entre  $18,67 \pm 1,88$  % et  $97,22 \pm 2,52$  % pour le diclofénac. La variation des pourcentages d'inhibition met en évidence l'impact des différentes concentrations du composé sur la dénaturation de la BSA.

Les oxazolidinones, une classe d'antibiotiques synthétiques, montrent des effets anti-inflammatoires significatifs par divers mécanismes (**Brenciani et al., 2022**), bien que la recherche se soit initialement concentrée sur leurs propriétés antimicrobiennes, il existe un intérêt croissant pour leur activité anti-inflammatoire potentielle, directement ou par le contrôle des infections. Les dérivés de l'oxazolone, similaires aux oxazolidinones, ont aussi démontré des effets anti-inflammatoires significatifs, surtout lorsqu'ils sont combinés à d'autres agents pour traiter les pathologies cutanées (**Chen et al., 2015; Diaz et al., 2014**).

**Nargund et al. (1994)** ont indiqué que des composés structurellement similaires aux oxazolidinones, tels que les dérivés 1,3,4-oxadiazoles, ont montré une activité anti-inflammatoire en inhibant la dénaturation de la BSA à une concentration de 1 mM, présentaient une inhibition de la dénaturation de la BSA variant de 27,1 % à 66,3 %.

De plus, des inhibiteurs sélectifs du facteur de coagulation Xa, particulièrement les oxazolidinones, ont été explorés pour traiter les affections inflammatoires du tractus gastro-intestinal, la maladie cœliaque, et les événements thromboemboliques (**Von Degenfeld et al., 2011**). À cet effet, **Maheswari et al. (2023)**, ont confirmé que les oxazolidinones interfèrent avec la production de protéines en interagissant avec la sous-unité ribosomique 50S, ce qui impacte la synthèse des leucotriènes et régule l'inflammation. Ces composés suppriment aussi la production de médiateurs inflammatoires tels que l'iNOS et la COX-2, et inhibent le NF- $\kappa$ B, un facteur de transcription clé dans la réponse inflammatoire (**Lim et al., 2009; Phillips et al., 2020**).

En outre, les travaux de **Stamford Henrique da Silva Guerra (2011)** ont démontré que les dérivés indole-imidazolidine modulent les réponses immunitaires en réduisant les cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- $\alpha$  et l'IL-1 $\beta$ , et inhibent la migration des leucocytes dans divers modèles d'inflammation. Ces études soulignent le potentiel des oxazolidinones et de leurs dérivés pour le développement de nouveaux traitements anti-inflammatoires (**Ghafoori et al., 2017**).

### VIII.3.2.2. Inhibition de la dénaturation de l'albumine bovine par *Inula viscosa* L.

Les résultats présentés dans le tableau 8 indiquent que l'extrait aqueux présentait des taux d'inhibition proches à ceux observés avec l'anti-inflammatoire de référence. Les pourcentages d'inhibition variaient notamment de  $27,58 \pm 1,12$  % à  $91,76 \pm 1,77$  % pour l'extrait aqueux, tandis que le diclofénac présentait des pourcentages d'inhibition allant de  $18,67 \pm 1,88$  % à  $97,22 \pm 2,52$  %. En revanche, l'extrait méthanolique présentait des taux d'inhibition allant de  $12,25 \pm 1,20$  % à  $74,36 \pm 1,39$  %, qui sont nettement inférieurs aux taux d'inhibition atteints par le standard positif. Le potentiel anti-inflammatoire de *Inula viscosa* est confirmé par son utilisation traditionnelle dans le traitement de maladies telles que l'inflammation, la bronchite et les rhumatismes, qui sont souvent lié à des processus inflammatoires (Bouyahya *et al.*, 2018; Kheyar *et al.*, 2022; Uckaya, 2022).

Une recherche de Lounis *et al.* (2018) a testé la capacité de l'extrait aqueux d'*Inula viscosa* à présenter des propriétés anti-inflammatoires. L'étude a révélé que cet extrait était efficace pour supprimer la production d'oxyde nitrique et l'expression inductible de l'oxyde nitrique synthase dans les macrophages stimulés par les lipopolysaccharides. De plus, plusieurs études ont exploré les activités anti-inflammatoires des acides phénoliques identifiés dans notre extrait. L'acide quinique a démontré une activité anti-inflammatoire en inhibant le facteur de transcription pro inflammatoire NF- $\kappa$ B (Zeng, 2010)

Spadafranca *et al.* (2007) et Shara et Stohs (2015) ont montré que l'acide salicylique est largement reconnu pour ses propriétés anti-inflammatoires. Il est couramment utilisé pour traiter divers problèmes cutanés inflammatoires, aidant à réduire les rougeurs et les inflammations de la peau. Ces résultats suggèrent que l'extrait aqueux a le potentiel de réguler les réponses inflammatoires au niveau cellulaire.

D'autres chercheurs Eruygur *et al.* (2024); Kheyar *et al.* (2022); Ouahchia *et al.* (2020); Rechek *et al.* (2023) ont démontré que l'extrait méthanolique d'*Inula viscosa*. présente une activité anti-inflammatoire multiforme, soutenue par ses propriétés antioxydantes, son inhibition enzymatique, sa réduction des marqueurs pro-inflammatoires et ses effets analgésiques, ce qui en fait un candidat prometteur pour le développement de thérapies anti-inflammatoires.

Dans le même contexte , Xie *et al.* (2024) a démontré que les acides phénoliques identifiées dans notre extrait présentaient un pouvoir anti-inflammatoire notable, l'acide gallique inhibe la voie NF- $\beta$ , réduisant ainsi la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1 $\beta$  et le TNF- $\alpha$ , et l'acide coumarique réduit l'inflammation en interférant avec la voie NF-B et en diminuant la production de cytokines. D'autres études ont également démontré l'effet anti-

inflammatoire des flavonoïdes identifiés dans notre extrait. **Rakotondrabe *et al.* (2023)** indiqué que la rutine démontre une activité anti-inflammatoire en inhibant la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et en modulant la voie NF- $\beta$ . **Al-Khayri *et al.* (2022)**; **Park *et al.* (2024)** ont souligné que la quercétine, l'apigénine et le kaempférol présentent de puissants effets anti-inflammatoires en inhibant la production de médiateurs inflammatoires et d'enzymes comme la COX-2 et l'oxyde nitrique synthase inductible.

# Chapitre VIII : Évaluation De L'Activité Antimicrobienne

## Chapitre IX : Évaluation de l'activité antimicrobienne

L'évaluation de l'activité antimicrobienne de diverses substances revêt une importance capitale dans la recherche de nouveaux agents thérapeutiques et dans l'optimisation des traitements contre les infections provoquées par des micro-organismes pathogènes. Ce processus permet de déterminer l'efficacité d'une substance, qu'il s'agisse d'un composé naturel, d'un médicament déjà existant ou d'une molécule novatrice, à inhiber ou à éradiquer la prolifération microbienne.

### IX.1. Les souches microbiennes

#### IX.1.1. Prélèvements et échantillonnage

Les échantillons ont été prélevés au service de réanimation chirurgicale du Centre hospitalier universitaire d'Annaba- Algérie, à partir de divers dispositifs médicaux utilisés par les patients admis dans le service, notamment des cathéters urinaires, des sondes buccales, des sondes bronchiques, sondes nasogastriques, sondes d'aspiration bronchique et des cathéters veineux. Au total, 40 patients ont été inclus dans le processus d'échantillonnage mené entre décembre 2021 et avril 2022. Après un prélèvement aseptique, les dispositifs collectés ont été placés dans des flacons stériles, transportés dans une glacière, puis rapidement acheminés vers le laboratoire pour analyse.

#### IX.1.2. Isolement des souches microbiennes étudiée

Les échantillons ont été découpés aseptiquement à l'aide d'une lame de scalpel en petits fragments et déposés soigneusement à l'aide d'une pince stérile sur la surface du milieu gélose Nutritive (GN) et gélose Sabouraud (GS) préalablement coulés dans des boîtes de Pétri. Ces boîtes ont été soumises à une période d'incubation de 24 heures à 37 °C pour la gélose Nutritive et de 48h pour la gélose Sabouraud. Les manipulations ont été réalisées au niveau du Laboratoire de Microbiologie et Biologie Moléculaire (LMBM), département de Biochimie, faculté des Sciences, Université Badji Mokhtar Annaba.

#### IX.1.3. Purification et identification des souches

La purification et l'identification des souches ont été réalisées selon les méthodes conventionnelles. Après la période d'incubation, une détermination de la morphologie des colonies observées sur les milieux de culture est réalisée. Dans les cas où plusieurs types de colonies sont présents dans les boîtes, la souche est purifiée par des repiquages successifs sur

divers milieux de culture, notamment : gélose Baird Parker, gélose au Cétrimide, gélose Chapman, l'Hektoen, gélose au Sang Cuit, gélose Sabouraud et gélose Chromagar orientation.

- Les boîtes de Chapman, Hektoen, Chromagar, Baird Parker et Cétrimide sont incubées à 37°C pendant 24 heures.

- Les boîtes de gélose Sabouraud à 37°C pendant 48 heures.

- Les boîtes de gélose au Sang Cuit sont incubées dans une jarre afin d'assurer l'anaérobiose puis incubées à 37°C pendant 24 heures. Les souches ont été identifiées au moyen d'une série d'examen utilisant des méthodologies microscopiques, macroscopiques et biochimiques. Ces tests comprenaient la coloration de Gram, le test d'oxydase, le test de catalase, le test de coagulase, l'utilisation du système galerie API, y compris l'API 20E, l'API 20NE, l'API Staph et l'API Strep, ainsi que l'automate VITEK. (Voir Annexe 16)

### IX.1.4. Détermination du profil de résistance des souches

L'évaluation de la résistance des souches microbiennes aux antibiotiques et aux antifongiques est indispensable pour identifier les limites des traitements actuels et pour orienter la recherche vers de nouvelles alternatives thérapeutiques. Face à l'émergence croissante de souches multi-résistantes, cette approche permet non seulement de surveiller l'évolution des profils de résistance, mais aussi de justifier le développement de nouveaux agents antimicrobiens (Sader *et al.*, 2019; Terreni *et al.*, 2021).

#### IX.1.4.1. Antibiogramme standard

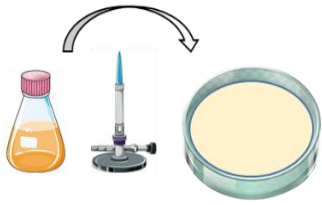
Un antibiogramme conventionnel a été réalisé à l'aide d'un panel de 20 antibiotiques, conformément aux directives fournies par le CASFM (2022), dans le but de déterminer les profils de sensibilité ou de résistance de différents isolats cliniques.

- **Principe**

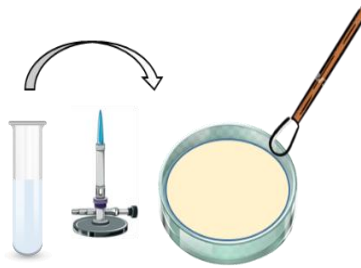
L'antibiogramme classique est un test de laboratoire réalisé *in vitro* afin d'évaluer la sensibilité d'un microorganisme à un ou plusieurs antibiotiques par la méthode de diffusion sur milieu gélosé (Jehl *et al.*, 2015).

L'approche consiste à placer des disques d'antibiotiques sur la surface de la gélose Muller Hinton (MH) dans des boîtes de Pétri, qui ont été préalablement inoculées avec la souche spécifique destinée à l'analyse (figure 23). Ces disques sont imprégnés d'une quantité précise d'antibiotique, ce qui garantit que les niveaux de diffusion dans la gélose imitent les concentrations thérapeutiques atteintes par les schémas posologiques standard. Après la période d'incubation, les boîtes de Pétri seront examinées.

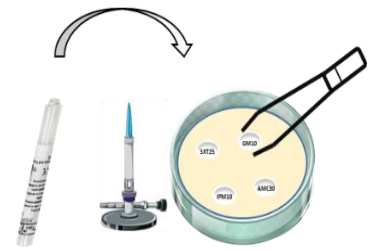
## Évaluation De L'activité Antimicrobienne



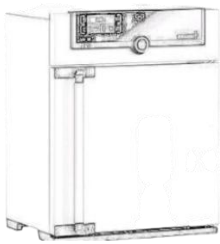
1. Couler le milieu en surfusion dans les boîtes de Pétri à une épaisseur de 4mm environ.



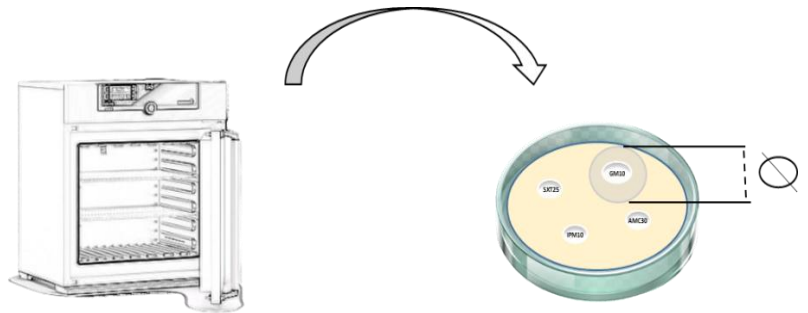
2.ensemencer les boîtes avec un écouvillon stérile trempé dans l'inoculum (DO entre 0.08 et 0.1 à 600nm).



3. Déposer les disques d'antibiotiques sur la surface à l'aide d'une pince stérile d'une façon à respecter une distance de 25 à 30 mm.



4. Mettre les boîtes à l'étuve à 37 °C pendant 24.



5. Après la durée de l'incubation, l'absence de la croissance des microorganismes se traduit par un halo translucide autour du disque dont le diamètre est mesuré à l'aide d'une règle (en mm).

**NB :** Trois répétitions sont nécessaires pour confirmer les résultats obtenus.

**Figure 23:** Étapes expérimentales de l'antibiogramme (Jehl *et al.*, 2015)

### IX.1.4.2. Antifongigramme standard

La sensibilité aux antifongiques a été réévaluée à l'aide de la technique commerciale appelée E-test en utilisant quatre antifongiques couramment utilisés dans le traitement des candidémies, à savoir l'Amphotéricine B (AM-B), le Fluconazole (FCZ), le Voriconazole (VCZ) et la Micafungine (MICA). Cette approche intègre les concepts de diffusion et de dilution à base de gélose pour déterminer la concentration inhibitrice minimale des agents antifongiques, recommandée par le Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), comme représenté par la figure 24 (**Lakhmawar *et al.*, 2015; Maurya *et al.*, 2024**).

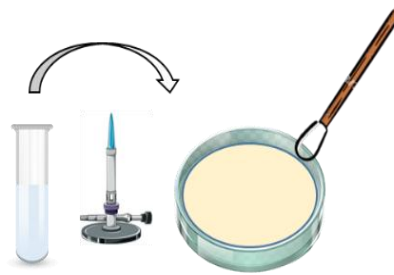
- **Principe**

Le principe du E-test (Epsilonometer Test) consiste à placer une bandelette en plastique contenant un gradient de concentration d'antifongique sur une plaque de gélose RPMI qui a été inoculée avec une suspension fongique à évaluer. Après la période d'incubation, deux mesures sont effectuées : une évaluation initiale à 24 heures et une évaluation concluante à 48 heures. La concentration inhibitrice minimale est déterminée en identifiant le point où la zone elliptique d'inhibition croise la bandelette (**Dannaoui et Espinel-Ingroff, 2019**).

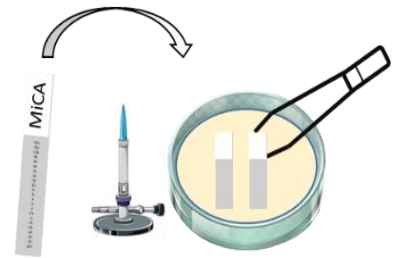
## Évaluation De L'activité Antimicrobienne



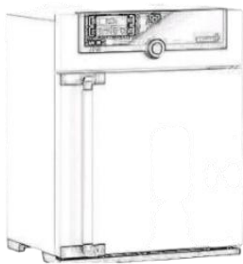
1. Couler le milieu en surfusion dans les boites de Pétri à une épaisseur de 4mm environ.



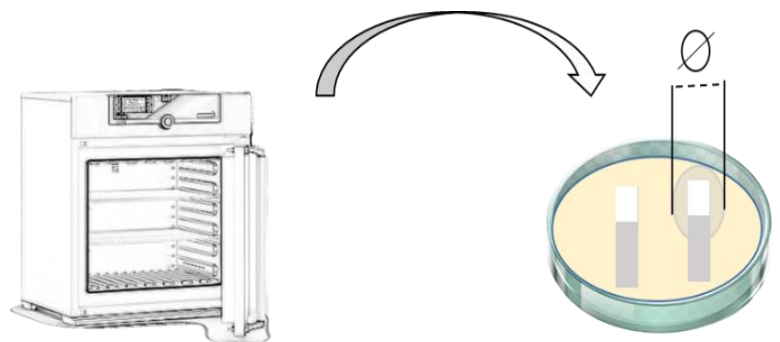
2. Ensemencer les boites avec un écouvillon stérile trempé dans l'inoculum (DO entre 0.08 et 0.1 à 600nm).



3. Appliquer la bandelette sur la surface de la gélose avec l'échelle vers le haut et le code de la bandelette vers l'extérieur de la plaque, en la pressant avec une pince stérile sur la surface de la gélose et s'assurer que toute la longueur du gradient antifongique est en contact complet avec la surface de la gélose.



4. Mettre les boites à l'étuve à 37 °C pendant 24.



5. Après incubation, une ellipse d'inhibition symétrique centrée le long de la bande est formée. La CMI est lue directement sur l'échelle en  $\mu\text{g/ml}$  au point où le bord de l'ellipse d'inhibition coupe la bandelette de test CMI

**NB :** Trois répétitions sont nécessaires pour confirmer les résultats obtenus.

**Figure 24 :** Étapes expérimentales de l'antifongigramme (Dannaoui et Espinel-Ingroff, 2019)

### IX.2. Étude du comportement hydrophobe des souches

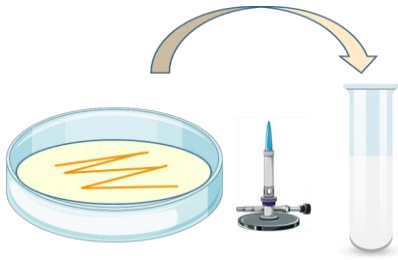
L'étude du comportement hydrophobe et du caractère acido-basique des cellules microbiennes est cruciale pour comprendre leurs interactions avec l'environnement, les surfaces et d'autres substances. L'hydrophobicité, ou comportement hydrofuge, est une propriété clé qui influence l'adhésion microbienne, la formation de biofilms et la survie dans diverses niches écologiques. De même, le caractère acido-basique des surfaces microbiennes joue un rôle important dans leur réactivité chimique, leurs échanges d'ions et leurs interactions avec les particules chargées (Claessens *et al.*, 2006; Danchik et Casadevall, 2021; Janvier *et al.*, 2024; Krasowska et Sigler, 2014).

- **Principe**

La technique d'adhésion microbienne aux solvants (MATS) est une méthode utilisée pour caractériser les propriétés de surface des cellules microbiennes, en particulier leur hydrophobicité et leurs caractéristiques de donneur/accepteur d'électrons (Hamadi et Latrache, 2008; Zanane *et al.*, 2023).

Cette technique consiste à comparer l'affinité des cellules microbiennes pour un solvant polaire avec un solvant apolaire, où le solvant polaire peut être acide (accepteur d'électrons) ou basique (donneur d'électrons), et les deux solvants doivent avoir une tension de surface similaire à celle des composants de Kifshitz Van der Waals (Zanane *et al.*, 2023). L'approche expérimentale est représentée par la figure 25.

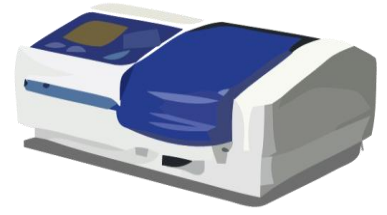
## Évaluation De L'activité Antimicrobienne



1. Préparer une suspension microbienne très dense



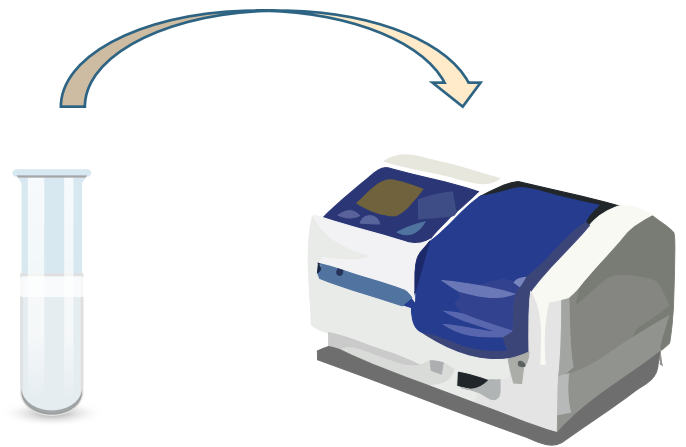
2. Centrifuger à 5000t/min pendant 15 minutes



3. Mesurer l'absorbance ( $A_0$ ) du culot cellulaire remis en suspension dans du PBS à 600 nm



4. Ajouter 0,4mL de solvant 2,4 mL de suspension cellulaire, Agiter 90 secondes



5. Mesurer l'absorbance de la phase aqueuse ( $A_1$ ) après séparation des phases à 600 nm

**NB** : Trois répétitions pour chaque échantillon sont nécessaires pour confirmer les résultats

**Figure 25:** Étapes expérimentales de la détermination de l'hydrophobicité des souches par la méthode MATS (*Zanane et al., 2023*)

### Screening de l'activité antimicrobienne

#### IX.2.1. Préculture des souches microbiennes

À partir des boîtes de Pétri contenant les souches d'intérêt, un repiquage a été effectué afin d'obtenir des cultures pures et jeunes. Les échantillons ont été transférés sur des milieux de culture adaptés : gélose Nutritive (GN) pour les bactéries et gélose Sabouraud (GS) supplémentée en Chloramphénicol pour les levures. L'incubation a été réalisée à 37°C pendant 24 heures pour les bactéries et 48 heures pour les levures, afin de favoriser une croissance optimale.

#### IX.2.2. Préparation de l'inoculum

À partir d'une culture pure jeune de 18 à 24h sur le milieu d'isolement approprié (GN pour les bactéries et GS pour les levures), une suspension microbienne dans l'eau physiologique stérile (0,9 % NaCl) est préparée dont la densité optique est ajustée à 0,08 à 0,1 à 600 nm, correspondant à ( $1 \times 10^8$  UFC/mL) Mc Farland (**Boughendjioua, 2017**).

#### IX.2.3. Évaluation de l'activité antimicrobienne par la méthode de diffusion

##### IX.2.3.1. Préparation des solutions mères

- Une solution de la molécule L1 a été préparée selon le protocole décrit par **Bahadi et al. (2023)** en dissolvant 4 mg du composé dans 1 mL de diméthylsulfoxyde (DMSO). La dissolution a été facilitée par agitation au vortex jusqu'à obtention d'une solution homogène.
- Préparation de la solution des extraits de la plante : 4mg de chaque extrait ont été pesés, puis transférés dans des tubes à essai. Un volume de 1 mL de DMSO a été ajouté pour la solubilisation de l'extrait méthanolique, tandis que 1 mL d'eau distillée a été utilisé pour l'extrait aqueux.

##### IX.2.3.2. Évaluation de l'activité antimicrobienne

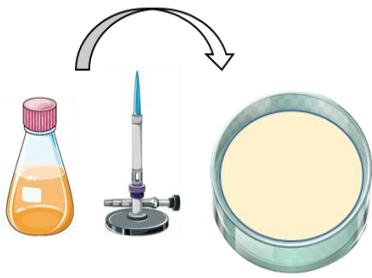
La technique de diffusion sur puits d'agar a été employée conformément à la méthode décrite par **Bouyahya et al. (2017a)**. Des puits de huit millimètres de diamètre ont été creusés de façon aseptique dans la gélose MH et GS à l'aide de billes en verre stériles. La surface de la gélose a ensuite étéensemencée avec un inoculum microbien établi à une densité optique (DO) comprise entre 0,08 et 0,1 à une longueur d'onde de 600 nm. Chaque puits a été rempli par 100 µL des solutions à testées (molécule ou extraits).

Le DMSO et l'eau distillée ont servi de témoins négatifs, tandis que l'antibiogramme et l'antifongigramme ont été utilisés comme témoins positifs dans cette étude.

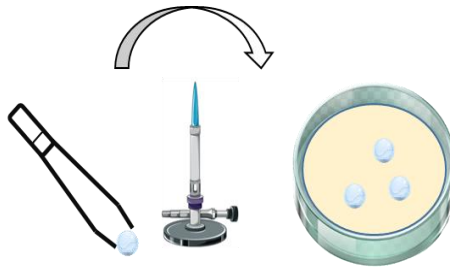
## Évaluation De L'activité Antimicrobienne

Les cultures ont été incubées à 37°C pendant 24h pour les bactéries et 48h pour les levures, l'efficacité antimicrobienne des échantillons testée a été évaluée en mesurant le diamètre de la zone d'inhibition (DZI). Cette zone est caractérisée par un halo translucide entourant les puits après l'incubation (**Bahadi *et al.*, 2023**). L'approche expérimentale adoptée est schématisée dans la figure 26.

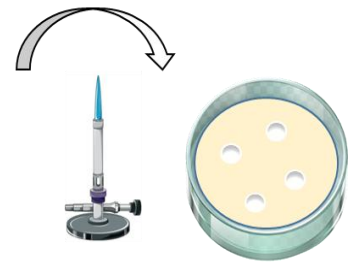
## Évaluation De L'activité Antimicrobienne



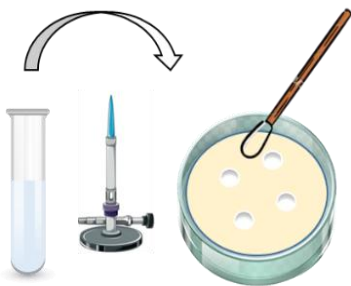
1. Couler le milieu en surfusion dans les boites de Pétri à une épaisseur de 4mm environ.



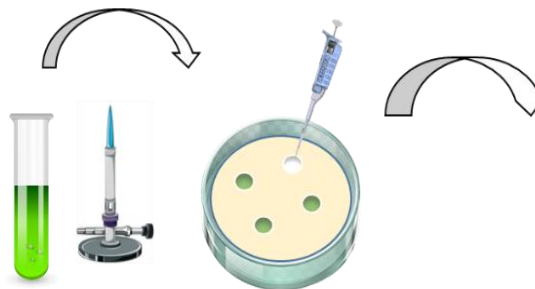
2. Jeter les billes en verre stériles dont le diamètre est de 8mm à l'aide d'une pince stérile d'une façon à respecter une distance de 25 à 30 mm entre les puits



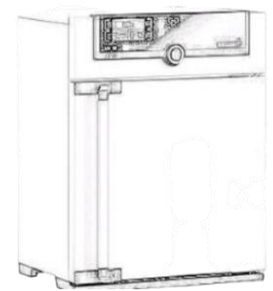
3. Laisser la gélose refroidir puis retirer les billes à l'aide d'une pince stérile et les puits sont donc réalisés



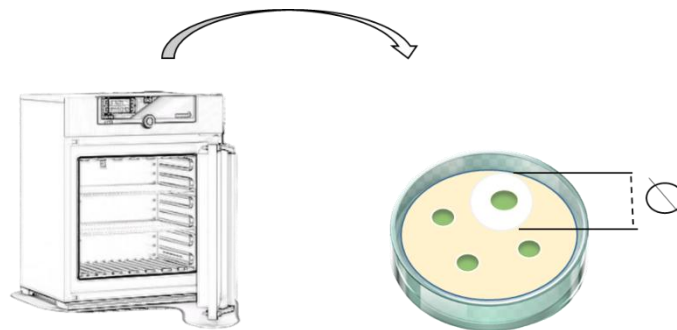
4. Ensemencer les boites avec un écouvillon stérile trempé dans l'inoculum.



5. Les puits creusés dans la gélose vont être rempli par 100µl des échantillons à tester



6. Mettre les boites à l'étuve à 37 °C pendant 24 heures pour les bactéries et 48h pour les levures.



7. Après la durée de l'incubation, l'absence de la croissance des microorganismes se traduit par un halo translucide autour du puit dont le diamètre est mesuré à l'aide d'une règle (en mm).

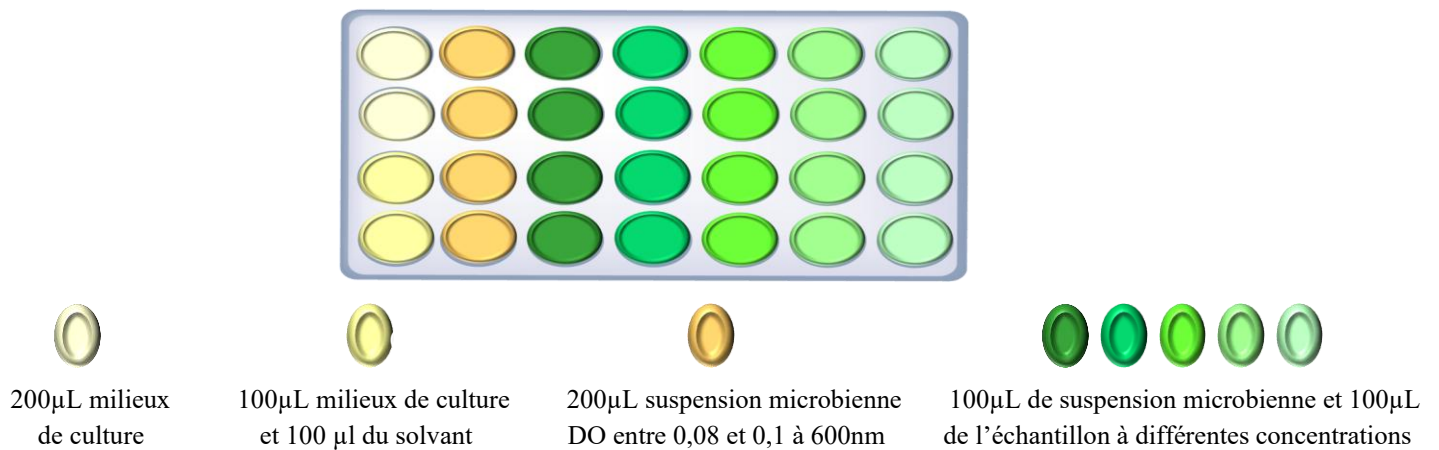
**NB :** Trois répétitions pour chaque échantillon sont nécessaires pour confirmer les résultats

**Figure 26:** Schéma expérimental de l'évaluation de l'activité antimicrobienne par la méthode de diffusion (Bouyahya *et al.*, 2017a)

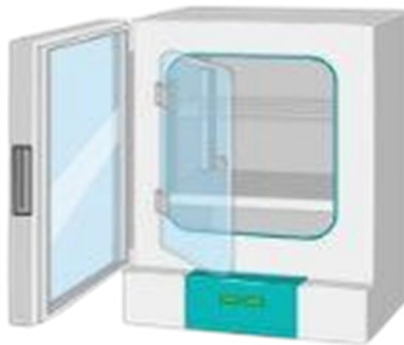
### IX.2.3.3. Détermination de la Concentration Minimale Inhibitrice

Les concentrations inhibitrices minimales (CMI) des extraits d'*Inula viscosa* L. et de L1 ont été déterminées pour toutes les souches présentant une sensibilité aux extraits et au composé en utilisant la méthode de micro-dilution dans des microplaques à 96 puits (figure 27), comme indiqué par **Rahmoun *et al.* (2010)**. Une série de dilutions a été initiée avec une concentration initiale de 4 mg/mL. Des dilutions décimales ont été effectuées comme suit : 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64, 1/128 et 1/256. Pour chaque puit, introduire 100 µL d'inoculum bactérien et 100 µL du composé correspondant à la plage de dilution a été ajouté. Après la période d'incubation à une température de 37 °C pendant 24 pour les bactéries et 48 heures pour les levures, la CMI a été identifiée comme étant la concentration présente dans le puits initial où aucune croissance n'était observée. Le contrôle positif a été caractérisé comme la suspension microbienne dépourvue de toute substance supplémentaire.

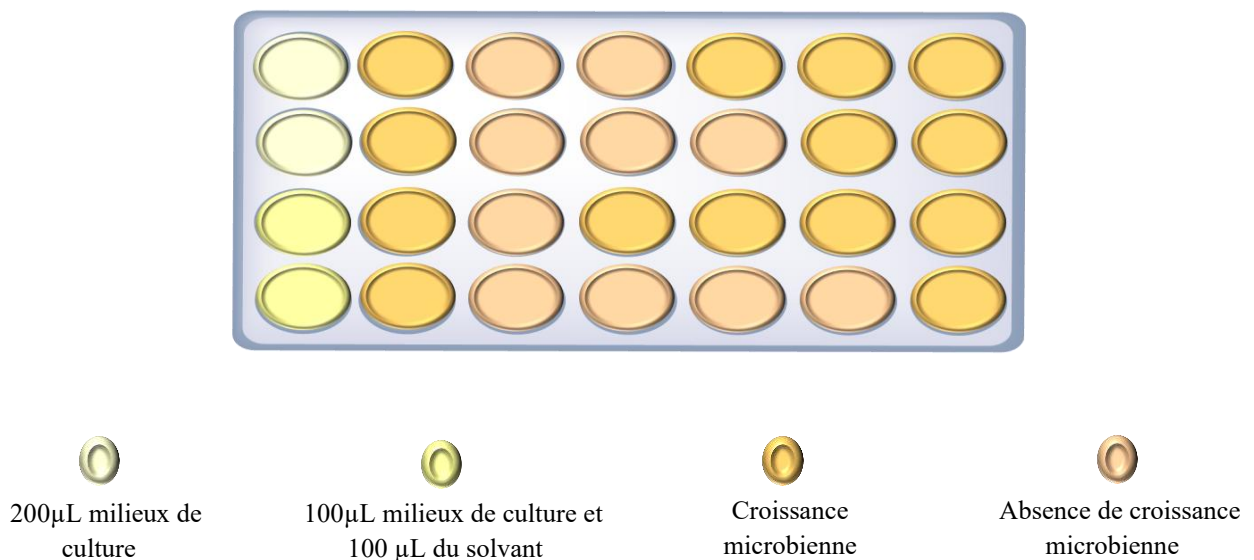
## Évaluation De L'activité Antimicrobienne



### 1. Inoculer la microplaque



### 2. Incuber à 37°C pendant 24h pour les bactéries et 48H pour les levures



**NB :** Trois répétitions pour chaque échantillon sont nécessaires pour confirmer les résultats

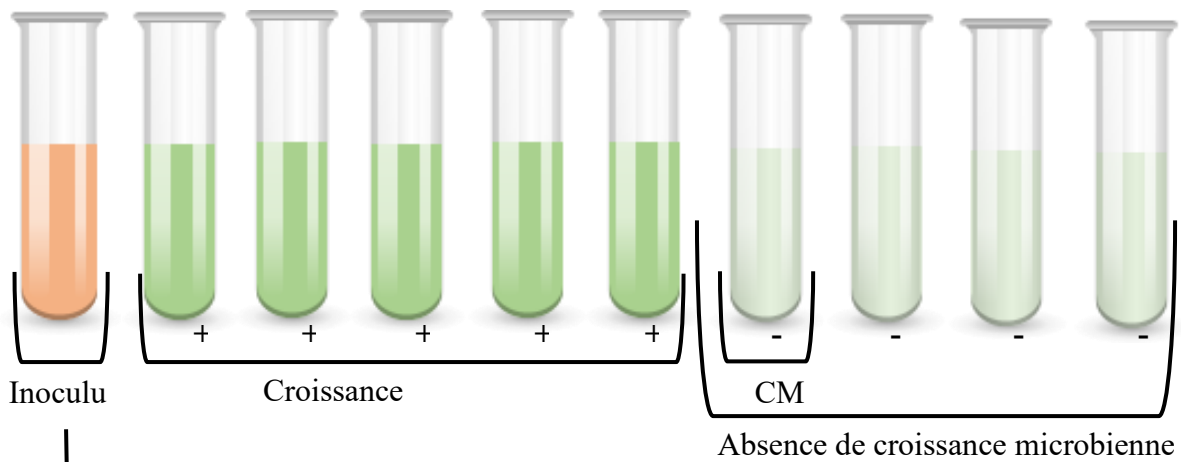
**Figure 27:** Approche expérimentale de la détermination des concentrations minimales inhibitrices (Rahmoun *et al.*,2010)

### IX.2.3.4. Détermination de la Concentration Minimale Bactéricide/ Fongicide

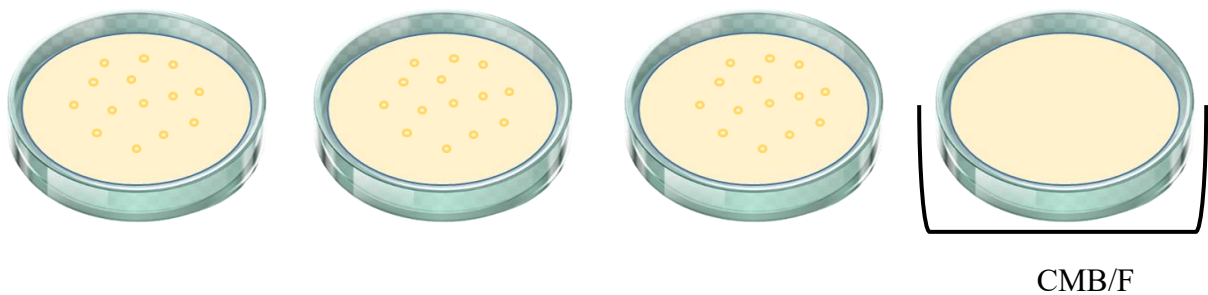
La concentration minimale bactéricide/fongicide (CMB/F) fait référence à la plus faible concentration d'une substance à laquelle un maximum de 0,01 % des microorganismes survivent (Toty *et al.*, 2013). À l'aide d'une boucle d'anse de platine, des échantillons provenant des tubes ne présentant aucune croissance visible ont été extraits et inoculés sur de la gélose, en commençant par le tube CMI. L'inoculation a été réalisée à l'aide de stries alignées parallèlement à la surface de la gélose. Les plaques ont ensuite été incubées à 37°C pendant une durée de 24 heures. La CMB/F est définie comme la concentration minimale à laquelle toutes les cellules microbiennes sont éradiquées, ce qui entraîne l'absence de colonies discernables sur le milieu gélosé (Tsinirindravo et Andrianarisoa, 2009). La figure 28 illustre l'approche expérimentale mise en œuvre.

Selon Marmonier (1990), une substance antimicrobienne est qualifiée de bactéricide lorsque le rapport CMB/CMI est inférieur ou égal à quatre ( $\leq 4$ ). En revanche, si ce rapport est supérieur à quatre ( $> 4$ ), la substance est considérée comme bactériostatique.

## Évaluation De L'activité Antimicrobienne



Ensemencement sur gélose Muller Hinton et Sabouraud et incubation à 37°C pendant 24 à 48 heures.



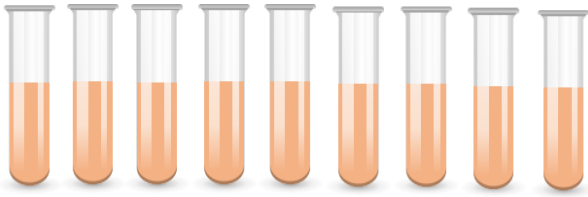
**NB :** Trois répétitions pour chaque échantillon sont nécessaires pour confirmer les résultats

**Figure 28:** Étapes opératoires de la détermination des concentrations minimales Bactéricide/ Fongicide (Toty *et al.*, 2013)

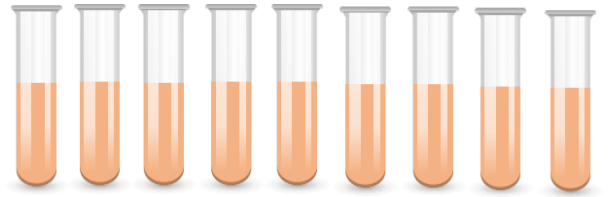
### IX.2.3.5. Screening de l'inhibition de la formation du biofilm

Pour tester l'efficacité des extraits et de la molécule à inhiber la formation de biofilm de nos isolats, la méthode classique de coloration au Cristal Violet (CV) sur des tubes en polystyrène décrite par **Djordjevic *et al.* (2002)** et **Hassan *et al.* (2011)** a été adoptée (figure 29). La concentration des échantillons a été ajustée en fonction des valeurs de la CMI. Après solubilisation du CV fixé sur la paroi des tubes avec de l'éthanol la densité de la solution obtenue est mesurée à 570 nm à l'aide d'un spectrophotomètre. La masse microbienne accumulée au sein des biofilms formés est ainsi quantifiée. La quantité de colorant retenue étant alors directement proportionnelle à la quantité des souches fixées.

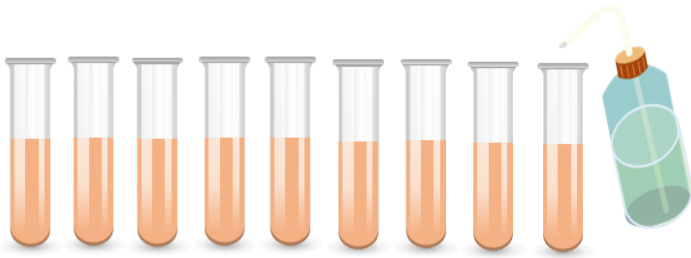
## Évaluation De L'activité Antimicrobienne



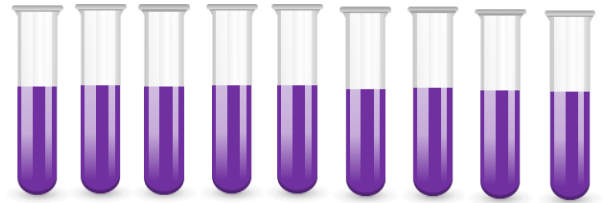
1. Introduire dans chaque tube 1ml de la suspension bactérienne à une DO de 0,4 à 600nm (Contrôle positif).  
Introduire dans chaque tube 1ml de milieu de culture sans aucune addition et dans d'autres tubes 500µl de milieu de culture avec 500µl du solvant (Contrôles négatifs).



2. Introduire dans chaque tube 500 µl de la suspension bactérienne à une DO de 0,4 à 600nm et 500µl de l'échantillon à tester aux concentrations CMI.



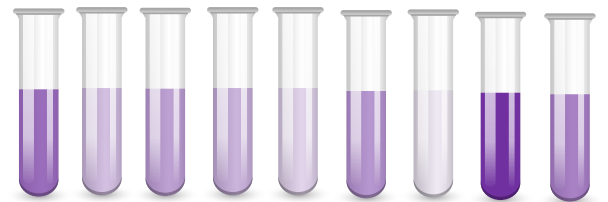
3. Après incubation à 37°C pendant 24 à 48 heures, vider les tubes et laver 3 fois à l'eau distillée et laisser sécher.



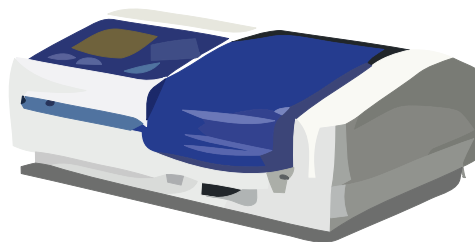
4. Ajouter 1 ml de Cristal violet (CV) à 0,1% et incuber pendant 45 min.



5. Rincer les tubes à l'eau distillée et laisser sécher.



6. Solubiliser le CV fixé sur la paroi avec l'éthanol (1ml).



7. Lire la DO a 595nm à l'aide d'un spectrophotomètre.

**NB :** Trois répétitions pour chaque échantillon sont nécessaires pour confirmer les résultats

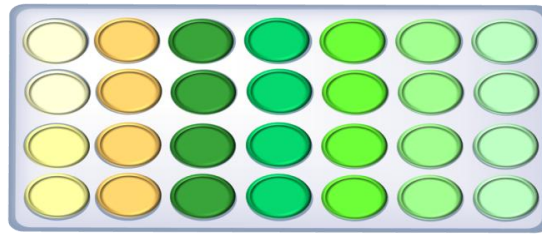
**Figure 29:** Protocole expérimentale du screening de l'inhibition de la formation du biofilm, Méthode du cristal violet (CV) (Djordjevic *et al.*, 2002 ; Hassan *et al.*, 2011)





### IX.2.3.6. Évaluation de l'inhibition de la formation du biofilm

Pour évaluer l'efficacité des extraits et du composé dans la prévention de la formation de biofilm par les souches testées, on a opté pour la méthode classique de coloration au Cristal Violet (CV) sur des microplaques à 96 puits (figure 30) décrite par **Christensen *et al.* (1985)**; **Musk *et al.* (2005)**. Les concentrations des échantillons ont été choisies en conformité avec les valeurs de la CMI déterminées préalablement. L'évaluation de l'inhibition de la formation du biofilm est calculée selon la formule suivante :

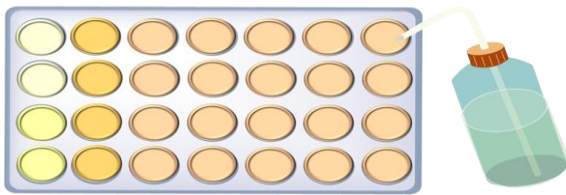
$$\% = [(DO_{\text{témoin négatif}} - DO_{\text{test}}) / DO_{\text{témoin négatif}}] \times 100$$

## Évaluation De L'activité Antimicrobienne

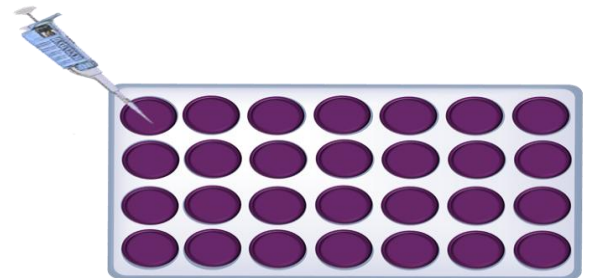


 200µL milieux     
  100µLmilieux de culture     
  200µL suspension microbienne  
 DO entre 0,08 et 0,1 à 600nm     
  100µL de suspension microbienne et  
 100µL de l'échantillon aux

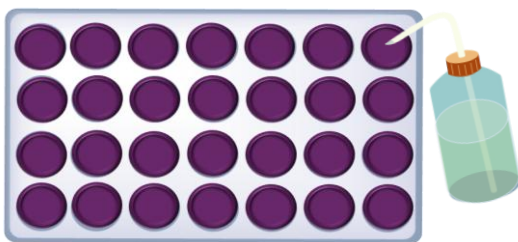
1. Inoculer la microplaque et incuber à 37°C pendant 24h pour les bactéries et 48H pour les levures



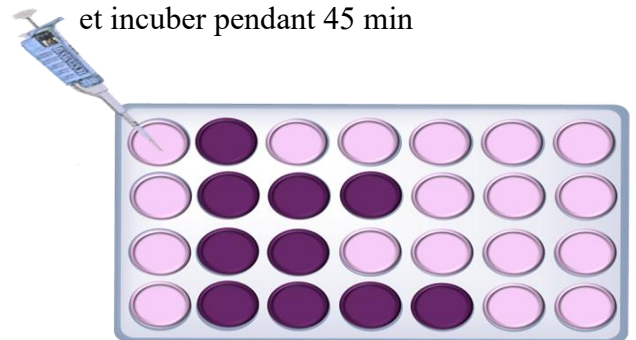
2. Après incubation, vider la microplaque et la rincer 3 fois avec de l'eau distillée



3. Ajouter 200 µl de Cristal violet (CV) à 0,1% et incuber pendant 45 min



4. Rincer la microplaque à l'eau distillée et laisser sécher



5. solubiliser le CV fixer sur la paroi avec l'éthanol (200µl)



6. Lire la DO a 595nm à l'aide d'un lecteur microplaque.

**NB :** Trois répétitions pour chaque échantillon sont nécessaires pour confirmer les résultats

**Figure 30:** Schéma expérimental de l'évaluation de l'inhibition de la formation du biofilm  
Méthode du cristal violet (CV) (Christensen *et al.*, 1985; Musk *et al.*, 2005)

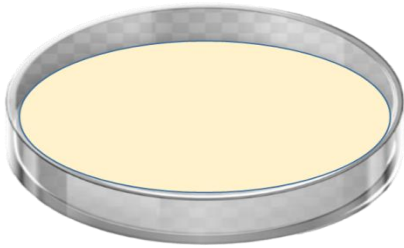
### IX.2.3.7. Évaluation de l'inhibition de la motilité microbienne

La motilité microbienne a un impact sur la manière dont les microorganismes interagissent avec leur environnement, influençant ainsi des processus comme la chimiotaxie et l'absorption de nutriments. Grâce à des techniques d'imagerie avancées, telles que la microfluidique et la microscopie accélérée, elle a amélioré notre compréhension de ces interactions dynamiques **(Son *et al.*, 2015)**.

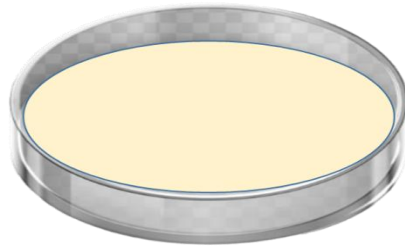
La motilité est associée à la pathogénicité car elle permet aux bactéries de se déplacer dans l'environnement de l'hôte et d'établir des infections **(Nakamura, 2019)**.

Les tests de motilité ont été réalisés conformément à la méthodologie de **Geng *et al.* (2021)**, avec de légères modifications. La méthode consistait à inoculer des microorganismes sensibles aux échantillons testés sur des plaques de gélose à essaim et à nager placées en un point central, avec ou sans 100 µg/mL de substance d'essai. Par la suite, l'étendue de la migration a été évaluée après une incubation à 37 °C pendant 24 heures pour le test d'essaimage et 16 heures pour le test de nage. L'approche expérimentale suivie est représentée dans la figure 31.

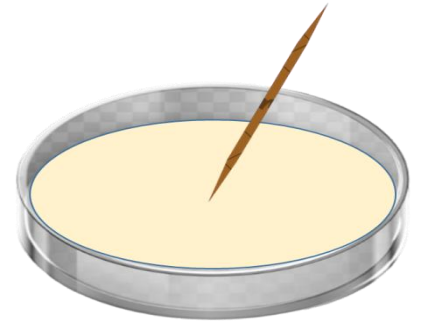
## Évaluation De L'activité Antimicrobienne



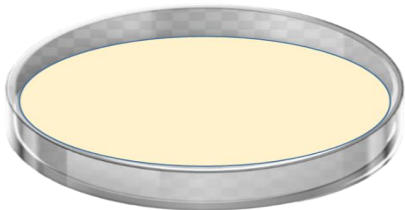
Contrôle Swimming (nage):  
agar 0.3%, tryptone 1% et  
NaCl 0.5%



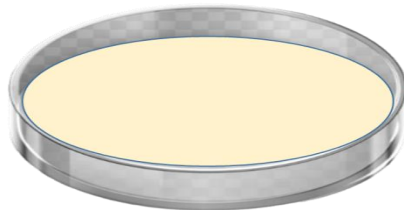
Test : agar 0.3%, tryptone  
1%, NaCl 0.5% et 100  
 $\mu\text{g/ml}$  de l'échantillon à  
tester



1. Inoculation des plaques d'agar  
avec la souche microbienne en un  
point central avec un cure-dent



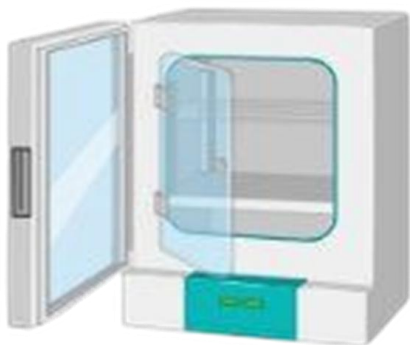
Contrôle Swarming (essaim):  
agar 0.5%, peptone 1%, NaCl  
0.5% et glucose 0.5%



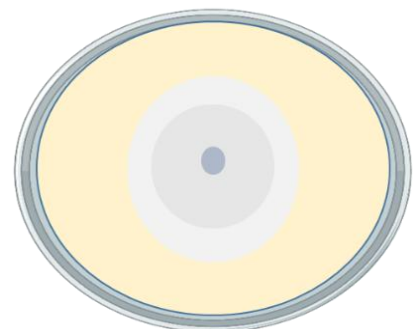
Test : agar 0.5%, peptone 1%,  
NaCl 0.5%, glucose 0.5% et 100  
 $\mu\text{g/ml}$  de l'échantillon à tester



1. Inoculation des plaques d'agar  
en un point central avec 5  $\mu\text{l}$  de  
la suspension microbienne



2. Incuber les boites à 37°C pendant 24h pour le test  
Swarming et 16 heures pour le test Swimming.



3. Après incubation, évaluer l'étendue de la  
migration avec une règle en mm.

**NB :** Trois répétitions pour chaque échantillon sont nécessaires pour confirmer les résultats

**Figure 31:** Schéma expérimental de l'évaluation de la motilité bactérienne (Geng *et al.*, 2021)

### IX.2.3.8. Évaluation de l'activité anti-Quorum Sensing

Dans le but d'évaluer l'efficacité des extraits d'*Inula viscosa* L. et de la molécule L1 comme agents anti-quorum sensing (QS), une expérimentation a été menée sur trois souches. Ces souches comprenaient deux souches de références de *Chromobacterium violaceum*, à savoir *C. violaceum* 026 et *C. violaceum* 31532, et une souche pathogène de *Pseudomonas aeruginosa*.

#### IX.2.3.8.1. Les souches *Chromobacterium violaceum*

##### IX.2.3.8.1.1. Screening de l'activité anti-Quorum Sensing par *Chromobacterium violaceum*

Le screening de l'activité anti-QS avec *Chromobacterium violaceum* 026 et *Chromobacterium violaceum* 31532 a été réalisé selon la méthode décrite précédemment par **Noumi et al. (2023)**. Cette méthode consiste à inoculer une microplaque de 96 puits avec une culture nocturne de *Chromobacterium violaceum* à une DO de 0.4 à 600 nm dans le bouillon LB à différentes concentrations des échantillons à tester (CMI/32 à la CMI). La culture de *Chromobacterium violaceum* sans aucun ajout a servi de contrôle positif. Le pourcentage d'inhibition de la violacéine a été ensuite calculé en utilisant l'équation suivante :

$$\text{Inhibition de la violacéine} = [(DO_{585} \text{ Témoin} - DO_{585} \text{ Échantillon}) / DO_{585} \text{ Témoin}] \times 100$$

##### IX.2.3.8.1.2. Quantification de production de violacéine par *Chromobacterium violaceum*

La quantification de la production de violacéine impactée par l'effet de *Inula viscosa* L. et de L1 a été menée par spectrophotométrie, en suivant les protocoles détaillés dans des études antérieures faite par **Packiavathy et al. (2013)**.

Les cultures de *Chromobacterium violaceum*, à une concentration de  $1 \times 10^8$  UFC/mL, ont été préparés dans du bouillon LB, avec et sans diverses concentrations sub-inhibitrices (sub-CMI) des échantillons. Après une incubation de 18 heures à 30 °C, 1 mL de culture de chaque groupe de traitement a été centrifugé à 10 000 rpm pendant 5 minutes pour éliminer les cellules. Ensuite, le pigment violacéine présent dans le culot a été extrait en agitant vigoureusement avec 1 mL de DMSO, suivi d'une centrifugation supplémentaire afin de séparer les cellules bactériennes. La densité optique du surnageant a ensuite été mesurée à 585 nm en utilisant le DMSO comme le blanc, et ce à l'aide d'un spectrophotomètre SECOCAM.

Enfin, le pourcentage de croissance de la souche traitée a été comparé à celui du témoin non traité en mesurant la densité optique (OD) à 600 nm.

**Quantification de la violacéine** =  $[(DO_{600} \text{Témoin} - DO_{585} \text{Échantillon}) / DO_{600} \text{Témoin}] \times 100$

### IX.2.3.8.2. La souche *Pseudomonas aeruginosa*

#### IX.2.3.8.2.1. Dosage pour la production de pyocyanine

L'estimation quantitative de la pyocyanine a été réalisée dans un bouillon de *Pseudomonas* (PB) (1,4 g/L de MgCl<sub>2</sub>, 10 g/L de K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et 20 g/L de peptone) pour quantifier la production de pigment pyocyanine, comme décrite par **Qais et Ahmad (2022)** avec modifications mineures : *Pseudomonas aeruginosa* a été cultivée en présence ou en absence de concentrations sous-inhibitrices (500, 250, 125 µg/mL) de l'extrait et de la molécule à 37 °C avec agitation pendant 18 heures. Après incubation, la culture bactérienne traitée ou non traitée a été centrifugée (centrifugeuse de table haute vitesse Sigma 2-16KL) à 10 000 rmp pendant 10 minutes et le surnageant résultant (5 mL) a été mélangé avec 3 mL de chloroforme, suivi de l'ajout de 1 mL de HCl 0,2 M dans la phase organique. Après centrifugation à 10 000 rmp pendant 10 minutes, l'absorbance de la couche supérieure rose ou rouge foncé a été enregistrée à l'aide du spectrophotomètre à 520 nm. La concentration de pyocyanine est obtenue en µg/mL en multipliant l'OD 520 par 17,072.

#### IX.2.3.9. Dual Culture Quorum Sensing Assay

Le test Dual Culture Quorum Sensing Assay présente un intérêt majeur dans l'étude des interactions microbiennes, en particulier pour la détection de substances capables d'inhiber la communication intercellulaire régulée par le quorum sensing (QS). Ce test permet d'identifier des composés qui interfèrent avec ce système de régulation, sans nécessairement inhiber la croissance bactérienne, permet une évaluation rapide, simple et visuelle de l'activité anti-QS (**Naga et al., 2024; Zhang et al., 2023c**).

La souche non mutante *Chromobacterium violaceum* 31532 (CV31532) et la souche mutante *Chromobacterium violaceum* 026 (CV026) ont été utilisées dans ce test en tant qu'indicateurs pour la détection du quorum, *Pseudomonas aeruginosa*, pour sa production de l'AHL. Une suspension microbienne de *Chromobacterium violaceum* 31532 et *Chromobacterium violaceum* 026 : ont été préparées à une densité 0,4 – 0,6 à 600nm, et une autre de *Pseudomonas aeruginosa* : a une densité entre 0,8 – 1,0

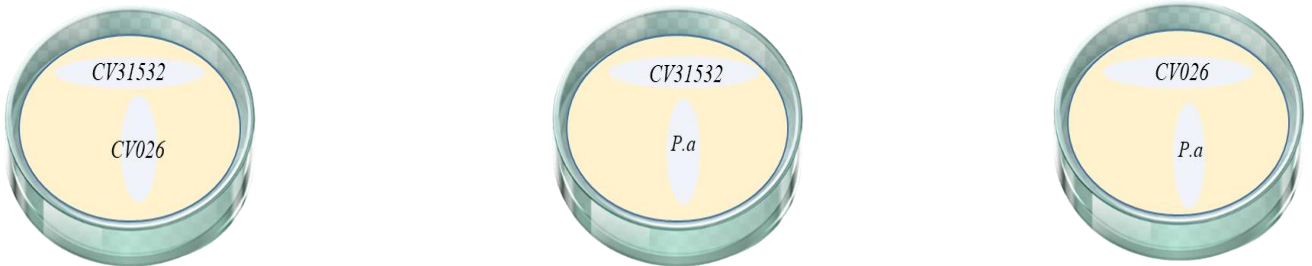
On a appliqué de manière homogène sur la surface de la plaque de gélose le *Chromobacterium violaceum* 31532 et *Chromobacterium violaceum* 026, et on a réalisé directement une strie avec *Pseudomonas aeruginosa* pour effectuer une coculture. Puis on incube les boîtes Pétri à une température de 30 °C pendant 48h.

L'observation d'une nuance violette particulière lors de la coculture de ces espèces bactériennes témoigne de l'activation des mécanismes de détection du quorum (**McClellan *et al.*, 1997; Venturi, 2006**).

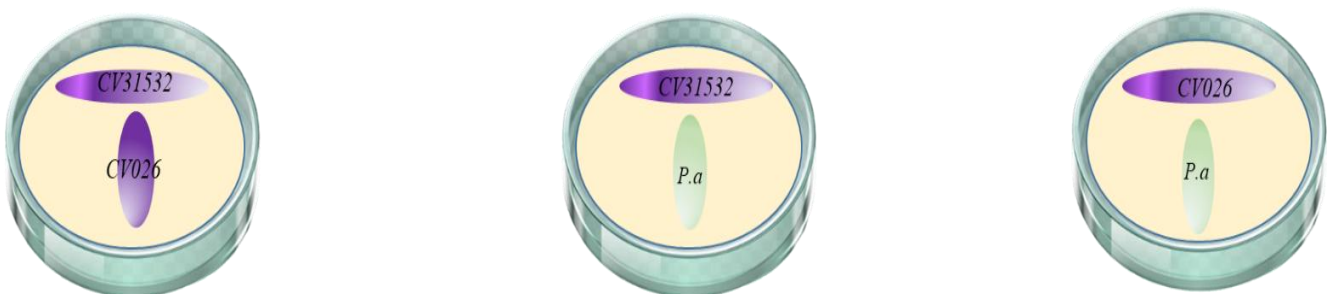
Dual Culture Quorum Sensing Assay



1. Inoculer la plaque avec la première souche



2. Inoculer la plaque avec la deuxième souche



3. Après incubation à 37°C pendant 24 à 48 heures, observer la production de pigments

**NB :** Trois répétitions sont nécessaires pour confirmer les résultats obtenus.

**Figure 32:** Étapes expérimentales du Dual Culture Quorum Sensing Assay (McClellan *et al.*, 1997; Venturi, 2006)

### Traitement des données

Les dessins des molécules chimiques ont été visualisé par les logiciels : ChemDraw Professional 16.0, Chem 3D 16.0, GaussView 6.0. Les résultats obtenus sont exprimés sous forme de moyenne  $\pm$  écart-type ( $m \pm sd$ ) et tous les traitements ont été réalisés en triplicata. Les graphiques ont été créés à l'aide du logiciel GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, San Diego, CA, États-Unis).

## IX.3. Résultats et discussion

### IX.3.1. Microorganismes identifiés

Dans le cadre de la présente étude, des échantillons microbiens prélevés à partir de divers dispositifs médicaux utilisés chez quarante patients admis en unité de soins intensifs pendant une période excédant un mois. L'âge des patients variait de 2 à 55 ans, avec une répartition de dix-neuf de sexe féminin et vingt et un de sexe masculin. L'analyse microbiologique de ces échantillons a permis l'identification de dix-sept souches microbiennes, comprenant douze souches bactériennes et cinq souches de levures.

**Tableau 9:** Microorganismes identifiés

Microorganismes	Gram
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Gram -
<i>Enterobacter cloacae</i>	Gram -
<i>Enterococcus faecium</i>	Gram +
<i>Escherichia coli</i>	Gram -
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Gram -
<i>Moraxella lacunata</i>	Gram -
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Gram -
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	Gram -
<i>Serratia marcescens</i>	Gram -
<i>Serratia odorifera</i>	Gram -
<i>Staphylococcus aureus</i>	Gram +
<i>Staphylococcus aureus2</i>	Gram +
<i>Candida albicans</i>	/
<i>Candida kefyri</i>	/
<i>Candida Krusei</i>	/
<i>Candida lusitaniae</i>	/
<i>Candida tropicalis</i>	/

Les résultats présentés dans le tableau 9 révèlent une prédominance de bactéries à Gram négatif parmi les souches microbiennes isolées. Neuf espèces de ce groupe ont été identifiées, notamment *A. baumannii*, *E. cloacae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *M. lacunata*, *P. aeruginosa*, *P. fluorescens*, *S. marcescens* et *S. odorifera*. Par ailleurs, trois souches à Gram positif ont été

recensées, incluant *E. faecium* ainsi que deux isolats de *S. aureus*. En complément, cinq espèces fongiques appartenant au genre *Candida* ont également été isolées, à savoir : *C. albicans*, *C. kefyr*, *C. krusei*, *C. lusitaniae* et *C. tropicalis*.

Ces observations concordent avec de nombreuses études antérieures qui mettent en lumière la prévalence des bactéries à Gram négatif comme principaux agents des infections nosocomiales, en particulier en unités de soins intensifs. En effet, des espèces telles que *A. baumannii*, *E. coli*, *K. pneumoniae* et *P. aeruginosa* sont fréquemment citées parmi les pathogènes les plus impliqués dans ce contexte (Afroz *et al.*, 2018; Benzaid *et al.*, 2022; Elzouki *et al.*, 2023; Jeyaraman *et al.*, 2023; Kumar *et al.*, 2022b; Paulson *et al.*, 2023; Sayed, 2022; Scaglione *et al.*, 2024).

D'autres bactéries Gram négatif, notamment *E. cloacae*, *M. lacunata*, *S. marcescens* et *S. odorifera*, sont également reconnues comme des pathogènes opportunistes significatifs dans les environnements hospitaliers. Leur implication croissante dans les infections nosocomiales est bien documentée (Aracil-Gisbert *et al.*, 2023; Aracil-Gisbert *et al.*, 2024; Bicol *et al.*, 2021; Hussain *et al.*, 2024; Sawada *et al.*, 2020; Walker *et al.*, 2017; Xu *et al.*, 2022). *S. marcescens*, en particulier, est fréquemment isolée et associée à diverses pathologies chez les patients vulnérables, contribuant à une morbidité et une mortalité élevée (Åttman *et al.*, 2018; Coggins *et al.*, 2023; Deniz *et al.*, 2023; Rogers et Wallace, 2022).

En ce qui concerne les bactéries à Gram positif, *S. aureus* et les entérocoques, notamment *E. faecium*, figurent parmi les principaux responsables des infections nosocomiales. *S. aureus*, notamment dans sa forme résistante à la méticilline (SARM), est fréquemment détecté dans les services de soins intensifs et de réanimation (Benzaid *et al.*, 2022; Korotetskiy *et al.*, 2023).

Quant aux espèces du genre *Candida*, il est bien établi qu'ils sont des agents associés aux infections nosocomiales, en particulier chez les patients immunodéprimés ou atteints de pathologies sévères. *C. albicans* demeure l'espèce la plus couramment isolée. Toutefois, des espèces non-albicans, telles que *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* et *C. krusei*, sont de plus en plus signalées dans différents contextes hospitaliers, incluant les unités de soins intensifs et les blocs opératoires (Atakishizade, 2019; Büyüktuna *et al.*, 2019; Goncalves *et al.*, 2021; Jahagirdar *et al.*, 2018).

### IX.3.2. Antibiogramme

Les résultats de la sensibilité des souches bactériennes identifiées sont décrits dans le tableau suivant. De plus, le profil de sensibilité des souches références a été inclus, qui seront utilisés

dans les tests suivants. Ces données ont été interprétées conformément aux directives du CASFM 2022. (Voir annexe 2)

**Tableau 10:** Antibiogramme des souches isolées

<b>Microorganismes</b>	<b>Code antibiotique</b>	<b>DZI (mm)</b>	<b>Interprétation</b>
<i>Acinetobacter baumannii</i>	AK10	R	R
	AMC30	R	R
	ATM30	R	R
	CAZ30	R	R
	CTX30	R	R
	FOX10	R	R
	GM10	R	R
	IPM10	R	R
	SXT25	R	R
<i>Enterobacter cloacae</i>	AK10	R	R
	AMC30	R	R
	ATM30	R	R
	CAZ30	R	R
	CTX30	R	R
	FOX10	R	R
	GM10	R	R
	IPM10	R	R
	SXT25	40mm	S
<i>Enterococcus faecium</i>	AK10	20mm	S
	AMC30	R	R
	AMP30	R	R
	AX25	10mm	R
	E15	29mm	S
	FOX30	24mm	R
	GM10	25mm	S
	IPM10	15mm	I
	P10	31mm	R
	SXT25	R	S
<i>Escherichia coli</i>	AK10	R	R
	AMC30	R	R
	ATM30	R	R
	CAZ30	R	R
	CTX30	R	R
	FOX10	R	R
	GM10	R	R
	IPM10	R	R
	SXT25	R	R

Suite tableau 10 :

Microorganismes	Code antibiotique	DZI (mm)	Interprétation
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	AK10	R	R
	AMC30	R	R
	ATM30	R	R
	CAZ30	R	R
	CTX30	R	R
	FOX10	R	R
	GM10	R	R
	IPM10	R	R
	SXT25	R	R
<i>Moraxella lacunata</i>	AK10	R	R
	AMC30	R	R
	ATM30	R	R
	CIP5	R	R
	CTX30	R	R
	GM10	R	R
	IPM10	R	R
	NN10	R	R
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	AK10	19mm	S
	ATM30	24mm	R
	CIP5	31mm	R
	CTX30	R	R
	GM10	12mm	S
	IPM10	8mm	R
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	AK10	R	R
	AMC30	R	R
	ATM30	R	R
	CAZ30	R	R
	CTX30	R	R
	FOX30	R	R
	GM10	R	R
	IPM10	R	R
	SXT25	R	R
<i>Serratia marcescens</i>	AK10	17,5	R
	AMC30	R	R
	ATM30	31mm	S
	CAZ30	R	R
	CTX30	R	R
	FOX30	R	R
	GM10	21,5mm	S
	IPM10	15mm	R
	SXT25	R	R

R : Résistant, S : Sensible

Suite tableau 10 :

Microorganismes	Code antibiotique	DZI (mm)	Interprétation
<i>Serratia odorifera</i>	AMC30	R	R
	AMP10	R	R
	ATM30	30mm	S
	CAZ30	R	R
	CT10	12mm	R
	CTX30	R	R
	FOX30	R	R
	GM10	R	R
	IPM10	22mm	R
	SXT25	R	R
<i>Staphylococcus aureus</i>	AK10	23	S
	AMC30	R	R
	AMP10	R	R
	AX25	15mm	S
	E15	R	R
	GM10	22mm	S
	OX1	R	R
	P10	R	R
	SXT25	18mm	S
	VA30	16mm	S
<i>Staphylococcus aureus2</i>	AK10	21	S
	AM10	R	R
	AMC30	R	R
	AX25	18,5mm	S
	E15	24mm	S
	GM10	14mm	R
	IPM10	31,5mm	S
	P10	19mm	R
	SXT25	25,5mm	S
	VA30	16,5mm	S
<i>Escherichia coli ATCC25922</i>	AK10	18mm	S
	AMC30	R	R
	AMP10	R	R
	ATM30	30mm	S
	CAZ30	R	R
	CT10	R	R
	CTX30	R	R
	GM10	R	R
	IPM10	R	R
	SXT25	21mm	S

R : Résistant, S : Sensible

Suite tableau 10 :

<b>Microorganismes</b>	<b>Code antibiotique</b>	<b>DZI (mm)</b>	<b>Interprétation</b>
<i>Pseudomonas aeruginosa ATCC27853</i>	AK10	16mm	S
	ATM30	28mm	S
	CTX30	R	R
	GM10	R	R
	IPM10	10mm	R
	P10	35mm	S
<i>Staphylococcus aureus ATCC27923</i>	AK10	R	R
	AMP10	R	R
	AX25	R	R
	E15	20mm	I
	GM10	R	R
	IPM10	R	R
	P10	R	R
SXT25	25mm	S	
<i>Chromobacterium violaceum 026</i>	AMC30	R	R
	AMP10	R	R
	CAZ30	R	R
	CTX30	R	R
	CZ30	R	R
	FOX30	R	R
	IPM10	20mm	S
	OX1	R	R
	P10	R	R
<i>Chromobacterium violaceum 31532</i>	AMC30	12mm	S
	AMP10	13mm	S
	CAZ30	11mm	S
	CTX30	10mm	S
	CZ30	9mm	R
	FOX30	9mm	R
	IPM10	17mm	S
	OX1	12mm	S
	P10	14mm	S

**R** : Résistant, **S** : Sensible

À l'aide des antibiogrammes réalisés par la méthode de diffusion sur disque sur milieu gélosé Mueller-Hinton (MH), la sensibilité des souches bactériennes isolées a été évaluée vis-à-vis des principaux antibiotiques couramment utilisés, tant pour les bactéries à Gram négatif que pour celles à Gram positif.

- **Les bactéries à Gram négatif**

Sensibilité aux aminosides :

Dans le cadre de cette étude, la totalité des souches à Gram négatif testées se sont avérées résistantes aux antibiotiques aminosides, à l'exception de *P. aeruginosa* et *S. marcescens*, qui

ont montré une sensibilité à la Gentamicine (GM), ainsi que *E. coli* ATCC25922 et *P. aeruginosa* ATCC27853, sensibles à l'Amikacine (AK). Les aminosides représentent une classe d'antibiotiques puissants, souvent utilisés pour traiter des infections graves d'origine à Gram négatif. Toutefois, leur efficacité est compromise par de nombreux mécanismes de résistance. Nos résultats corroborent les observations de travaux menés en Égypte et en Iran par **Ahmed et al. (2024a)** et **Azimi et al. (2022)**, qui rapportent un taux de résistance aux aminosides de 68,75 %, *K. pneumoniae* et *Acinetobacter spp.* étant les espèces les plus concernées.

### Sensibilité aux $\beta$ -lactamines :

Les données du tableau 10 révèlent une résistance prépondérante des souches à Gram négatif aux  $\beta$ -lactamines. Seules les souches de référence, *E. coli* ATCC25922 et *P. aeruginosa* ATCC27853, se sont montrées sensibles à l'Aztréonam (ATM), tandis que la Pénicilline G (P) n'était efficace que contre *P. aeruginosa* ATCC27853.

Ces observations s'accordent avec celles de **Tsai et al. (2024)** qui rapportent une recrudescence de la résistance aux  $\beta$ -lactamines parmi les Enterobacterales et *Acinetobacter spp.* aux États-Unis. Des taux similaires de résistance élevés aux combinaisons  $\beta$ -lactamines/inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases ont également été signalés en Chine (**Shi et Xie, 2023**) et au Guatemala (**Velarde et al., 2023**).

### Sensibilité aux carbapénèmes :

Toutes les souches à Gram négatif testées ont présenté une résistance importante aux carbapénèmes, conformément aux données de **Gashaw et al. (2024)** en Éthiopie (19 % de résistance), **Prabhala et al. (2023)** en Inde (26,5 %), et **Afify et al. (2024)** en Égypte (98,2 %), avec *K. pneumoniae* en cause principale. **Hammour et al. (2023)** ont également rapporté une prévalence de 41,2 % en Jordanie, *A. baumannii* affichant les taux les plus élevés (93,3 %).

### Sensibilité aux fluoroquinolones :

L'ensemble des souches de Gram négatif se sont montrées résistantes à la Ciprofloxacine. Ce résultat rejoint ceux de **Chatterjee et al. (2022)** et **Velarde et al. (2023)**, qui font état de taux de résistance élevés (57,9 % et 24,83 % respectivement), notamment dans les infections oculaires et les populations immunodéprimées.

### La sensibilité aux Sulfamides :

Nos résultats montrent que toutes les souches de bactéries à Gram négatif présentent une résistance prononcée à cette classe d'antibiotiques, excepté d'*E. cloacae*, notre souche était sensible au Triméthoprime/Sulfaméthoxazole (SXT).

Les recherches de **Velarde et al. (2023)** mettent en évidence un taux de résistance de 65,28 % au Triméthoprime/Sulfaméthoxazole chez les bactéries Gram négatives en milieu clinique, en

particulier chez les patients cancéreux, ce qui corrobore nos résultats. Fait intéressant, la résistance aux sulfamides chez les bactéries Gram négatives présente des variations géographiques, des gènes de résistance tels que *sul1*, *sul2* et *sul3* étant répandus chez *Enterobacter spp.* et *K. pneumoniae* en Afrique, indiquant une résistance généralisée (**Osei Sekyere et Reta, 2020**).

- **Les bactéries à Gram positif**

La sensibilité aux Aminosides :

Toutes les souches Gram positives testées ont montré une sensibilité aux aminosides, contrairement aux résultats de plusieurs études antérieures. **Moussa (2018)** a signalé une résistance significative à la Gentamicine (84 %) et à la Streptomycine (68 %) chez *E. faecium* en Malaisie. **Khodabandeh et al. (2020)** ont rapporté des taux encore plus élevés, avec une résistance à la Gentamicine de 77,3 % et à la Streptomycine de 90,1 %. De même, **Gade Neeta et Qazi Mohiuddin (2014)** ont observé une résistance à au moins un aminoside chez 26,4 % des isolats de *S. aureus*.

La sensibilité aux Bêta-lactamines :

Nos résultats révèlent que seule *S. aureus* a montré une sensibilité à l'Amoxicilline (AX) parmi les bêta-lactamines testés. Des résultats de recherches antérieures menée par **Sadab et al. (2022)** relatives à la prévalence fluctuante de la résistance aux bêta-lactamines parmi les Cocci à Gram positif dans une unité de soins intensifs a indiqué que *S. aureus* présentait la résistance la plus élevée à la Pénicilline, tandis que les entérocoques présentaient des niveaux de résistance aux antimicrobiens compris entre 65 % et 85 %. Dans un contexte similaire, une autre étude de **Gebremariam et al. (2022)** menée en Éthiopie a noté un taux de résistance à la Pénicilline de 85 % parmi les isolats de *S. aureus*.

En outre, une étude distincte de **Zhang et al. (2023b)** a mis en évidence une augmentation notable de la résistance aux bêta-lactamines chez les Cocci à Gram positif, en particulier *E. faecium*. Les taux de résistance d'*E. faecium* à la Pénicilline et à l'Ampicilline sont passés de 50,3 % et 47,6 % en 2014 à 93,1 % et 91,6 % en 2021, respectivement.

La sensibilité aux Carbapénèmes :

Les résultats du tableau 10 indiquent que seules *E. faecium* et une souche de *S. aureus* ont montré une sensibilité à l'Imipénème (IPM). Cette observation est cohérente avec les études de **Hunjra et al. (2022)** et de **Rahayu et al. (2020)** qui ont souligné l'efficacité accrue de l'Imipénème contre des entérocoques et *S. aureus* non résistants. De même, **Arslan et Özdemir (2012)** ont constaté une résistance à l'Imipénèmes chez seulement 0,7 % des isolats de *S. aureus*.

### La sensibilité aux Glycopeptides :

Parmi nos isolats les deux souches, *S. aureus* et *S. aureus 2*, étaient sensibles à la Vancomycine. Dans une étude menée par **Liang et al. (2023)** dans la région du delta du fleuve Jaune, 204 souches de *S. aureus* ont été analysées, révélant que 182 d'entre elles étaient sensibles à la Vancomycine, ce qui indique une forte prévalence de sensibilité à la vancomycine dans cette région. **Nirwan et al. (2024)** ont rapporté une sensibilité universelle à la Vancomycine chez des souches de SARM. **Sangwan et al. (2024)** en Inde et **Belete et al. (2023)** en Éthiopie ont signalé une prévalence relativement faible de souches résistantes à la Vancomycine (14,52 %). Enfin, une méta-analyse mondiale de **Wu et al. (2021b)** a mis en évidence des variations régionales importantes, les taux les plus élevés étant observés en Afrique et en Asie. Ces résultats collectifs correspondent aux résultats observés dans notre étude.

### La sensibilité aux Macrolides :

À la lumière des résultats présentés dans le tableau 10, il apparaît que seule la souche de *S. aureus* présente une résistance à l'Érythromycine (E), tandis que les autres bactéries à Gram positif testées demeurent sensibles à cet antibiotique. Cette observation corrobore les données rapportées par **El Mammery et al. (2023)**, dont l'étude, menée en Espagne entre 2004 et 2020, a mis en évidence une augmentation progressive de la résistance à l'Érythromycine chez les souches de *S. aureus* sensibles à la Mécicilline, passant de 13,6 % à 28,9 %. En revanche, une tendance inverse a été observée chez les souches de *S. aureus* résistantes à la Mécicilline (SARM), où la prévalence de la résistance est passée de 68,7 % à 61,8 %.

De plus, **Mamman et al. (2022)** ont rapporté un taux de résistance à l'Érythromycine de 18,9 % chez des isolats de *S. aureus* issus d'échantillons cliniques et environnementaux. De manière plus préoccupante, une étude menée dans le Pendjab, au Pakistan, par **Idrees et al. (2023)** a révélé un taux de résistance très élevé de 77,4 % à l'Érythromycine parmi les souches de SARM, illustrant la forte prévalence de cette résistance dans les milieux cliniques de cette région.

### Sensibilité aux sulfamides

L'ensemble des souches à Gram positif isolés dans la présente étude s'est révélé sensible au Triméthoprime/Sulfaméthoxazole (SXT). Ce résultat est soutenu par une étude de **Kime et al. (2023)** qui a examiné 1470 isolats de *S. aureus* multirésistants, et a constaté que seuls 4,1 % présentaient une résistance au Cotrimoxazole (SXT). En revanche, des taux plus élevés de résistance ont été relevés pour le Triméthoprime seul (15,2 %) et le Sulfaméthoxazole seul (5,2 %), suggérant que l'association des deux molécules conserve une meilleure efficacité.

Aux États-Unis, **Ham et al. (2023)** ont observé une augmentation de la prévalence de souches de *S. aureus* résistantes à la Méricilline et simultanément résistantes au SXT entre 2012 et 2018. Par ailleurs, **Masihuddin et al. (2015)** ont signalé que 82,4 % des isolats de SARM testés étaient résistants au SXT, témoignant d'une résistance préoccupante dans cette région. Concernant *E. faecium*, des études antérieures ont souligné la faible efficacité du SXT. **Crider et Colby (1985)** ont montré une absence d'effet synergique entre le Triméthoprime et le Sulfaméthoxazole *in vitro*, suggérant une résistance intrinsèque à cette association chez *E. faecium*. De même, **Pacaud et al. (1973)** ont rapporté que seulement 20 % des souches d'entérocoques étaient sensibles au SXT, confirmant la résistance fréquente de ce genre bactérien à cette classe thérapeutique.

Dans l'ensemble, ces résultats confirment nos observations et soulignent l'importance croissante de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries à Gram positif, en particulier dans les contextes cliniques où les pressions de sélection sont importantes.

### IX.3.3. Antifongigramme

Les résultats de la sensibilité des souches de *Candida* aux antifongiques sont consignés dans le tableau 11. (Voir annexe 3)

Tableau 11: Résultats de l'antifongigramme

Microorganismes	Code antifongique	CMI en µg/mL	Interprétation
<i>Candida albicans</i>	AM-B	0,500	S
	FCZ	0,047	S
	MICA	0,012	S
	VCZ	0,004	S
<i>Candida kefyr</i>	AM-B	0,500	S
	FCZ	0,125	S
	MICA	>256	R
	VCZ	0,25	S
<i>Candida Krusei</i>	AM-B	4	S
	FCZ	>256	R
	MICA	0,125	S
	VCZ	0,50	S
<i>Candida lusitaniae</i>	AM-B	4	S
	FCZ	>256	R
	MICA	0,125	S
	VCZ	0,25	S
<i>Candida tropicalis</i>	AM-B	2	S
	FCZ	1,5	S
	MICA	0,032	S
	VCZ	0,064	S

R : Résistant, S : Sensible

D'après les données présentées dans le tableau 11, la majorité des souches fongiques se sont avérées sensibles aux antifongiques testés. Néanmoins, certaines résistances spécifiques ont été observées : *C. kefyr* s'est montrée résistante à la Micafungine, tandis que *C. krusei* et *C. lusitaniae* ont présenté une résistance au Fluconazole.

*C. kefyr* est un agent pathogène peu commun, dont la prévalence fluctue entre 0,83 % et 9,3 % parmi les isolats cliniques de levure. Les recherches menées par **Ahmad et al. (2020)**; **Çuhadar et Kalkanci (2017)** et **Nagy et al. (2018)** démontrent que *C. kefyr* présente généralement de faibles concentrations inhibitrices minimales (CMI) pour la Micafungine, ce qui implique une sensibilité favorable à ce composé antifongique particulier. Néanmoins, certains isolats ont montré une sensibilité diminuée, ce qui indique un potentiel de résistance.

À l'inverse, *C. krusei* possède une résistance intrinsèque au Fluconazole attribuable à ses caractéristiques inhérentes, notamment une affinité réduite pour l'enzyme cible du médicament et l'existence de pompes à efflux qui extrudent le médicament de l'environnement cellulaire, comme en témoignent les enquêtes menées par **Khalifa et al. (2022)** et **Fadilah et al. (2022)**. De plus, des recherches récentes menées par **Jain et al. (2022)** ont révélé que la surexpression des transporteurs de cassettes liant l'ATP (ABC), en particulier ABC1 et PDR12, a été documentée dans des isolats dose-dépendants sensibles au Fluconazole (FLU-SDD) dérivés de *C. krusei*. Ces transporteurs facilitent activement l'expulsion du Fluconazole hors de la cellule, diminuant ainsi sa concentration intracellulaire.

Pour *C. lusitaniae*, **Scott et al. (2023)** révèle que le développement rapide d'une résistance aux agents antifongiques est fréquemment corrélé à des mutations génétiques, en particulier dans le gène ERG3. Ces mutations ont été associées à une résistance croisée au Fluconazole et à d'autres agents antifongiques, comme cela a été observé dans des isolats cliniques au cours d'une monothérapie à l'échinocandine, indiquant ainsi un risque de développement d'une résistance même en l'absence d'exposition directe aux antifongiques azolés. Ces résultats corroborent nos observations concernant les diverses espèces de *Candida* examinées.

### IX.3.4. Étude de l'hydrophobicité des souches

L'hydrophobie microbienne fait référence à la tendance des surfaces des cellules microbiennes à repousser l'eau, ce qui influence de manière significative leur adhérence à diverses surfaces et interfaces. Cette propriété est essentielle à l'adhésion des bactéries pathogènes, influençant les processus d'infection et de colonisation (**Rosenberg, 1991**).

**IX.3.4.1. Capacité d'adhérence des souches**

Afin d'évaluer les caractéristiques de surface des cellules microbiennes utilisées dans notre étude, trois différents solvants ont été testés (Armas *et al.*, 2017).

- Le xylène, qui est un solvant apolaire ;
- Chloroforme (accepteur d'électrons) un solvant polaire et acide ;
- L'acétate d'éthyle, (donneur d'électrons) un solvant polaire et basique.

Le pourcentage d'adhésion a été calculer selon la formule suivante :

$$\text{Pourcentage d'adhésion} = (1 - A/A_0) \times 100$$

où : A<sub>0</sub> est l'absorbance initiale et A l'absorbance après mélange.

Les résultats du pourcentage d'adhésion microbienne aux différents solvants sont illustrés dans le tableau suivant :

**Tableau 12:** Pourcentages d'adhésion des souches étudiées aux solvants (xylène, acétate d'éthyle et chloroforme).

<b>Souches</b>	<b>Xylène</b>	<b>Acétate d'éthyle</b>	<b>Chloroforme</b>
<i>A. baumannii</i>	34,04 ± 1,70	38,24 ± 0,73	30,31 ± 2,58
<i>C. violaceum026</i>	23,13 ± 0,21	24,43 ± 2,18	34,07 ± 0,62
<i>C. violaceum31532</i>	22,52 ± 2,03	29,55 ± 0,68	50,88 ± 0,64
<i>E. cloacae</i>	2,61 ± 0,08	19,73 ± 2,03	35,12 ± 1,98
<i>E. faecium</i>	12,96 ± 1,31	40,23 ± 1,16	49,66 ± 1,93
<i>E. coli</i>	59,75 ± 2,71	66,00 ± 1,02	52,79 ± 2,44
<i>K. pneumoniae</i>	18,02 ± 1,96	20,14 ± 1,77	30,10 ± 2,49
<i>M. lacunata</i>	7,10 ± 1,12	32,12 ± 0,97	25,70 ± 2,32
<i>P. aeruginosa</i>	11,36 ± 2,24	25,07 ± 0,60	35,57 ± 1,96
<i>P. fluorescens</i>	15,03 ± 0,69	20,56 ± 0,61	33,17 ± 2,41
<i>S. marsescens</i>	14,07 ± 2,27	31,06 ± 1,71	37,87 ± 1,46
<i>S. odorifera</i>	25,68 ± 0,75	30,25 ± 1,09	37,41 ± 1,36
<i>S. aureus</i>	61,40 ± 0,30	70,14 ± 1,13	79,18 ± 0,41
<i>S. aureus2</i>	44,50 ± 1,12	59,89 ± 1,20	33,30 ± 2,34
<i>E. coli 25922</i>	5,86 ± 2,37	24,57 ± 1,49	34,02 ± 2,82
<i>P. aeruginosa 27853</i>	29,89 ± 1,20	88,56 ± 0,38	34,94 ± 2,78
<i>S. aureus 27923</i>	12,26 ± 1,84	22,15 ± 0,44	27,02 ± 2,70
<i>C. albicans</i>	15,28 ± 1,51	55,02 ± 0,91	38,41 ± 0,07
<i>C. kefyr</i>	55,63 ± 0,55	51,80 ± 0,24	60,02 ± 2,85
<i>C. krusei</i>	65,20 ± 2,82	65,71 ± 0,56	58,20 ± 2,42
<i>C. lusitaniae</i>	50,75 ± 0,39	52,94 ± 0,15	47,24 ± 2,65
<i>C. tropicalis</i>	73,86 ± 2,74	68,96 ± 2,17	79,09 ± 0,84

L'hydrophobicité est déterminée par le pourcentage de cellules adhérant au solvant non polaire xylène. Si plus de 50 % des cellules adhèrent au xylène, la surface cellulaire est classée comme

hydrophobe. Inversement, si 50 % ou moins de cellules adhèrent, la surface est considérée comme relativement hydrophile (Zanane *et al.*, 2023).

#### IX.3.4.2. Évaluation du caractère acide-base des cellules microbiennes

La caractérisation des propriétés donneur/accepteur des électrons repose sur l'analyse comparative de l'affinité manifestée par les cellules pour les solvants polaires et non polaires constituant chaque paire de solvants.

Si la différence entre le pourcentage d'adhésion à l'acétate d'éthyle et celui de xylène est positive, le caractère des souches étudiées est jugé acide (Armas *et al.*, 2017; Hamadi et Latrache, 2008; Zanane *et al.*, 2023).

Les résultats sont illustrés dans le tableau 13.

**Tableau 13:** Détermination du caractère acide-base des souches microbiennes en fonction de la différence d'adhésion aux solvants.

Souches	Acétate d'éthyle % – Xylène %	Chloroforme %- Xylène %
<i>A. baumannii</i>	2,20	- 4,04
<i>C. violaceum 026</i>	1,30	10,94
<i>C. violaceum 31532</i>	7,03	28,36
<i>E. cloacae</i>	17,12	32,51
<i>E. faecium</i>	27,27	36,7
<i>E. coli</i>	6,25	-6,96
<i>K. pneumoniae</i>	2,12	12,08
<i>M. lacunata</i>	25,02	18,6
<i>P. aeruginosa</i>	13,71	24,21
<i>P. fluorescens</i>	5,53	18,14
<i>S. marsescens</i>	16,99	23,8
<i>S. odorifera</i>	4,57	11,73
<i>S. aureus</i>	8,74	-12,22
<i>S. aureus2</i>	15,39	-11.20
<i>E. coli 25922</i>	18,71	28,16
<i>P. aeruginosa 27853</i>	58,67	5,05
<i>S. aureus 27923</i>	9,89	14,76
<i>C. albicans</i>	39,74	23,13
<i>C. kefyr</i>	-3,83	4,39
<i>C. krusei</i>	0,51	-7,00
<i>C. lusitaniae</i>	2,16	-3,51
<i>C. tropicalis</i>	-4,90	5,23

Les résultats relatifs à l'adhésion et au caractère acide-base des cellules microbienne présenté par les tableaux 12 et 13, indiquent que la plupart des souches étudiées présentent des propriétés hydrophiles vis-à-vis du xylène, excepté *E. coli*, *S. aureus*, *C. kefyr*, *C. krusei*, *C. lusitaniae* et *C. tropicalis*, qui se manifestent une nature hydrophobe dans le xylène.

En termes de caractère acide-base des cellules microbiennes sur les vingt-deux souches analysées, vingt à savoir : *A. baumannii*, *C. violaceum* 026, *C. violaceum* 31532, *E. cloacae*, *E. faecium*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *M. lacunata*, *P. aeruginosa*, *P. fluorescens*, *S. marsescens*, *S. odorifera*, *S. aureus*, *S. aureus*2, *E. coli* 25922, *P. aeruginosa* 27853, *S. aureus* 27923, *C. albicans*, *C. krusei* et *C. lusitaniae* présentaient un caractère acide. À l'inverse, *C. kefyr*, *C. tropicalis* présentent un caractère basique.

L'hydrophobie des cellules microbiennes est souvent associée à la présence de substances organiques hydrophobes à leur surface. Ces substances peuvent inclure des protéines, des lipides, des polysaccharides ou d'autres biomolécules qui réduisent la mouillabilité (**Vogelmann et al., 2013**). Cette hydrophobicité n'est pas une caractéristique fixe ; elle peut être modulée dynamiquement par des facteurs environnementaux comme le pH et la force ionique. Par exemple, des études sur *P. aeruginosa* ont révélé que des variations de pH et de force ionique induisaient des modifications réversibles de l'absorbance des bandes amide II, témoignant d'une modification de la distance entre les cellules bactériennes et les surfaces, comme démontré par la spectroscopie ATR-IR (**McWhirter et al., 2002**).

Les interactions hydrophobes sont essentielles à l'adhésion initiale des bactéries aux surfaces, (**Yang et al., 2022**). Ce processus est largement facilité par des adhésines, des structures spécifiques de la surface cellulaire qui présentent une forte affinité pour les substrats hydrophobes. Plusieurs auteurs, notamment **Krasowska et Sigler (2014)** et **Das (2014)** soulignent que l'hydrophobicité cellulaire influence de manière significative l'aptitude des microorganismes à adhérer aux surfaces biotiques et abiotiques, renforçant ainsi la formation de biofilms et la capacité d'évasion face aux défenses immunitaires de l'hôte.

Les microorganismes hydrophobes sont particulièrement aptes à former des biofilms robustes, ce qui peut endommager les surfaces et les contaminer. En revanche, les microorganismes hydrophiles sont moins susceptibles de former des biofilms, mais ils ont tendance à être plus résistants aux produits chimiques hydrophobes, ce qui les rend intéressants dans les environnements contaminés. Par exemple, les souches hydrophobes de *C. albicans* sont plus virulentes que les souches hydrophiles, car elles peuvent adhérer plus efficacement aux tissus de l'hôte et former des biofilms robustes (**Fatahinia et al., 2023**). De même, *P. aeruginosa* hydrophobe se révèle plus résistante à la destruction sérique, renforçant sa virulence dans les infections nosocomiales (**Wojnicz et al., 2008**).

Des travaux récents d' **Angiolella et al. (2024)** utilisant un modèle de larves de *Galleria mellonella* ont démontré que les isolats hydrophobes de *Candida* entraînent des taux de mortalité plus élevés que les isolats hydrophiles.

Par ailleurs, les recherches de **Thewes *et al.* (2014)** ont montré que chez les staphylocoques, les interactions hydrophobes non spécifiques, médiées par les protéines de la paroi cellulaire, améliorent l'adhésion grâce à des forces hydrophobes à courte portée.

**Maikranz *et al.* (2020)** ont également indiqué que l'hydrophobicité bactérienne peut être modulée par l'expression de protéines spécifiques de surface.

Conjointement, les propriétés acido-basiques des surfaces microbiennes sont déterminées par la présence de groupes fonctionnels tels que les groupes carboxyle (COOH), amine (NH<sup>+</sup>) et phosphate (PO). Ces groupes peuvent capter ou céder des protons, conférant aux surfaces une nature amphotère, dépendante du pH ambiant par des phénomènes de protonation et déprotonation (**Leone *et al.*, 2007**).

Selon **Araújo (2010)** ces propriétés acido-basiques jouent un rôle crucial dans l'adhésion microbienne, notamment dans les environnements où le pH et la force ionique fluctuent. **Dwight (2023)** ainsi que **Chen *et al.* (2011)** affirment que les interactions acido-basiques, combinées aux forces de Lifshitz-Van der Waals, régissent l'énergie d'adhésion globale entre les cellules microbiennes et les surfaces, influençant ainsi fortement la dynamique d'adhésion.

### IX.3.5. Activité antimicrobienne des extraits de *Inula Viscosa L.* et de la L1

L'efficacité antimicrobienne des extraits d'*Inula viscosa* et de la molécule L1 a été évaluée en utilisant la méthode de diffusion en puits. L'activité antimicrobienne peut être définie en trois niveaux :

- Faible activité (zone d'inhibition  $\leq 12$  mm) ;
- Activité moyenne ( $12 \text{ mm} < \text{zone d'inhibition} < 20 \text{ mm}$ ) ;
- Forte activité (zone d'inhibition  $\geq 20$  mm) **Bouyahya *et al.* (2017b)**.

L'efficacité antibactérienne des échantillons a été évaluée quantitativement et qualitativement en mesurant la zone d'inhibition de la croissance (DZI), puis en déterminant la concentration minimale inhibitrice (CMI) pour chaque microorganisme sensible à l'extrait. Les résultats de ces évaluations sont récapitulés dans le tableau 14. (**Voir annexe 4**)

Tableau 14: Activité antimicrobienne des extraits de *Inula viscosa* L. et de la molécule L1

Souches	Extraits					L1		
	DZI AEIV	CMI AEIV	DZI MEIV	CMI MEIV	CMB/F MEIV	DZI L1	CMI L1	CMB/F L1
<i>A. baumannii</i>	R	R	16 ± 2,00	500	1000	R	R	R
<i>E. cloacae</i>	R	R	16 ± 1,00	250	500	R	R	R
<i>E. Faecium</i>	R	R	R	R	R	R	R	R
<i>E. coli</i>	R	R	R	R	R	14 ± 1,73	250	500
<i>K. pneumoniae</i>	R	R	R	R	R	18,5 ± 2,65	125	250
<i>M. lacunata</i>	R	R	19 ± 2,52	125	125	19 ± 1,53	500	1000
<i>P. aeruginosa</i>	R	R	18 ± 3,00	125	125	16 ± 2,00	250	250
<i>P. fluorescens</i>	R	R	15 ± 1,53	500	500	18 ± 1,00	500	500
<i>S. marcescens</i>	R	R	R	R	R	R	R	R
<i>S. odorifera</i>	R	R	R	R	R	R	R	R
<i>S. aureus</i>	R	R	19 ± 2,52	500	500	15 ± 1,00	500	1000
<i>S. aureus 2</i>	R	R	18,5 ± 3,06	125	250	23 ± 2,65	125	125
<i>E. coli 25922</i>	R	R	16,5 ± 3,51	500	500	18 ± 1,80	250	250
<i>P. aeruginosa 27853</i>	R	R	18 ± 1,00	125	125	14,5 ± 2,65	500	1000
<i>S. aureus 27923</i>	R	R	R	R	R	R	R	R
<i>C. violaceum 026</i>	R	R	15 ± 3,00	250	250	25 ± 2,00	125	125
<i>C. violaceum 31532</i>	R	R	20,5 ± 3,06	125	125	19 ± 2,29	125	125
<i>C. albicans</i>	R	R	17 ± 1,00	125	125	36,5 ± 1,00	7,81	15,32
<i>C. kefyr</i>	R	R	29,5 ± 2,08	7,81	7,81	25 ± 2,65	31,25	31,25
<i>C. Krusei</i>	R	R	R	R	R	29 ± 1,73	7,81	7,81
<i>C. lusitaniae</i>	R	R	13 ± 1,00	250	250	17,5 ± 2,18	125	250
<i>C. tropicalis</i>	R	R	R	R	R	16 ± 2,00	250	250

AEMI : Extrait aqueux, MEIV : Extrait méthanolique, L1 : 3-(2-chloroacetyl) oxazolidin-2-one, CMI : La concentration minimale inhibitrice, CMB/F : La concentration minimale bactéricide/fongicide

### IX.3.5.1. Inhibition de la croissance microbienne par la L1

Les résultats du tableau 14 indiquent que les bactéries testées manifestent une variabilité importante de sensibilité à l'égard de la molécule L1, avec des diamètres de zones d'inhibition (DZI) allant de 14 à 25 mm et des concentrations minimales inhibitrices (CMI) comprises entre 125 et 500 µg/mL. Cette variabilité témoigne d'un spectre d'activité différentiel selon les espèces bactériennes. Certaines souches, notamment *E. cloacae*, *S. marcescens*, *S. odorifera* ainsi que *S. aureus ATCC 27923*, ont présenté une résistance apparente, se traduisant par l'absence de zone d'inhibition.

À l'inverse, la souche de *C. violaceum026* et la souche clinique *S. aureus 2* se sont révélées particulièrement sensibles à la molécule L1, affichant un diamètre d'inhibition de 25 et 23 mm respectivement, soient les plus élevés observés parmi l'ensemble des souches testées, et une CMI de 125 µg/mL, indiquant une forte activité inhibitrice. Ces résultats suggèrent une efficacité notable du composé L1 contre les souches Gram négatives et Gram positives, en particulier celles appartenant au genre *Staphylococcus*.

Les résultats concernant la sensibilité des souches aux antibiotiques de contrôle soulignent la résistance de nos isolats.

En ce qui concerne les souches fongiques, toutes étaient sensibles à cette molécule, avec des diamètres de zones d'inhibition allant de 16 à 36,5 mm et des concentrations minimales inhibitrices CMI situées entre 7,81 µg/mL et 250 µg/mL. *C. albicans* s'est révélée être la levure la plus sensible, tandis que *C. krusei* s'est montrée résistante.

D'après les résultats de CMI et CMB/F, pour toutes les souches étudiées varient entre un et deux. Étant donné que le rapport d'activité de la substance antimicrobienne est inférieur ou égal à quatre ( $\leq 4$ ), elle est qualifiée de substance bactéricide. Par conséquent, cette molécule présente une activité bactéricide contre nos isolats.

Selon **Ndukwe et al. (2022)**, les oxazolidinones, connues sous les noms de Linezolid et Tedizolid phosphate, sont reconnues comme des pharmacophores efficaces pour le traitement de diverses infections graves attribuées aux bactéries Gram positives. Les progrès de la recherche pharmaceutique, comme l'ont noté **Nadaf et al. (2020)** et **Becheker et al. (2023)**, ont conduit au développement de nouvelles molécules dotées de spectres d'activité plus larges et de propriétés biologiques intéressantes.

La molécule L1 nouvellement synthétisée montre une activité contre les bactéries Gram positives, les bactéries Gram négatives, et même contre les levures du genre *Candida*. Nos résultats sont similaires à ceux de **Kus et al. (2018)** qui ont observé une activité antimicrobienne du composé (E)-2-(4-chlorophenyl)-4-(2,4-difluorobenzylidene)oxazol-5(4H)-one contre *S. aureus* ATCC 25923 avec une concentration minimale inhibitrice (CMI) de 25 µg/mL ; contre *E. coli* ATCC 25922 avec une CMI de 100 µg/mL. Contre *B. subtilis* ATCC 6633 avec une CMI de 100 µg/mL pour les composés (E)-4-(2,4- difluorobenzylidene)-2-(p-tolyl)oxazol-5(4H)-one et (E)-2-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-(2,4- difluorobenzylidene)oxazol-5(4H)-one ; contre un isolat clinique de *S. aureus* résistant à la Mécicilline avec une CMI de 100 µg/mL pour les composés (E)-4-(2,4-difluorobenzylidene)- 2-(p-tolyl)oxazol-5(4H)-one, (E)-2-(4-chlorophenyl)-4-(2,4-difluorobenzylidene)oxazol- 5(4H)-one; et contre *C. albicans* ATCC 1023 avec une CMI comprise entre 50 et 100 µg/mL pour les composés (E)-4-(2,4-difluorobenzylidene)-2-(p-tolyl)oxazol-5(4H)-one, (E)-2-(4- chlorophenyl)-4-(2,4-difluorobenzylidene)oxazol-5(4H)-one et (E)-2-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-4- (2,4-difluorobenzylidene)oxazol-5(4H)-one.

Nos résultats corroborent également ceux de **Al-Adhami et Al-Majidi (2021)** qui ont rapporté une activité antibactérienne du composé 6-(2-(3-chlorophényl)-5-oxothiazolidin-3-yl)-1,3-diméthylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione, avec des diamètres de zones d'inhibition de 11 mm pour *E. coli* et de 8 mm pour *K. pneumoniae*, ainsi que ceux obtenus avec le composé 6-(2-(3-chlorophényl)-5-oxooxazolidin-3-yl)-1,3-diméthylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione contre *S. aureus* (10 mm), *S. epidermidis* (8 mm) et *C. parapsilosis* (12 mm), ainsi que ceux de

**Ampomah-Wireko et al. (2024)** sur des bactéries multirésistantes Gram positives et Gram négatives.

**Kus et al. (2018)** ont souligné que l'activité antimicrobienne est influencée de manière significative par l'électronégativité atomique, qui joue un rôle essentiel dans l'efficacité biologique. Leurs résultats indiquent que la présence de groupes chloro ou phényle en position 4 du phényle augmente l'activité antimicrobienne contre *S. aureus* (CMI 25µg/mL), attribuant cet effet à l'électronégativité des molécules contenant du chlore.

Dans le même contexte, **Hamdy et al. (2022)** ont noté que les oxazolidinones inhibent la croissance de *Candida*, avec des taux d'inhibition atteignant 99,3 % pour *C. albicans* et 99 % pour *C. auris* en ciblant la lanostérol 14 $\alpha$ -déméthylase, une enzyme essentielle à la synthèse de l'ergostérol, essentielle au maintien de l'intégrité structurale de la membrane cellulaire fongique.

**Revie et al. (2020)** a ajouté que ce mécanisme d'action est similaire à celui des médicaments azolés tels que le Fluconazole, couramment utilisés pour traiter les infections à *Candida*. De plus, il a été démontré que les composés contenant de l'oxazolidinone améliorent l'efficacité du Fluconazole contre *C. albicans* et diverses souches autres que les albicans, y compris celles résistantes au traitement à l'azolé.

La L1 est la Linezolid (Linezolid), un antibiotique de la classe des oxazolidinones. Sa structure chimique, comprenant des groupements fonctionnels clés, conditionne directement ses activités biologiques.

- Avec un noyau oxazolidinone doté d'une structure : hétérocycle à cinq atomes, avec un groupement cétone (C=O) et une amine (N) confère le pharmacophore principal responsable de l'inhibition de la synthèse protéique bactérienne. Il agit en se liant à la sous-unité 50S du ribosome bactérien, bloquant ainsi la formation du complexe d'initiation de la traduction (**Bouasla et Berredjem, 2024**).
- Un Groupe acylméthylé avec atome de chlore essentiel pour la pénétration cellulaire et l'activité contre les bactéries Gram positives.
- Le chlore participe à l'augmentation de la lipophilie et donc à une meilleure diffusion à travers les membranes bactériennes.
- Un anneau phényl lié à un morpholine qui stabilise l'interaction avec le site ribosomal. Ainsi qu'un groupement morpholine (cycle avec N et O) améliore la solubilité et biodisponibilité du composé, ainsi que son profil pharmacocinétique (**Devi et al., 2013; Karaman et al., 2018; Pandit et al., 2012**).

### IX.3.5.2. Inhibition de la croissance microbienne par *Inula viscosa* L.

L'extrait méthanolique d'*Inula viscosa* (MEIV) a démontré une activité antibactérienne significative contre la majorité des souches microbiennes évaluées, comme en témoignent les valeurs des diamètres de zones d'inhibition comprises entre 15 et 20,5 mm et des concentrations minimales inhibitrices variant de 125 à 500 µg/mL. Néanmoins, certaines souches telles que *E. faecium*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens* et *S. odorifera*, se sont révélées résistantes à cet extrait, ne montrant aucune zone d'inhibition.

Parmi les souches les plus sensibles à l'extrait méthanolique, trois espèces se distinguent par leur profil de susceptibilité élevé : *C. violaceum* 31532, *M. lacunata* et *S. aureus*. En effet, *C. violaceum* 31532 a présenté une zone d'inhibition de 20,5 mm, associée à une CMI de 125 µg/mL, ce qui indique une réponse marquée à l'extrait. De même, *M. lacunata* et *S. aureus* ont montré des DZI respectifs de 19 mm, avec des CMI de 125 µg/mL pour *M. lacunata* et de 500 µg/mL pour *S. aureus*, traduisant une sensibilité élevée des souches. Ces résultats suggèrent que MEIV possède une efficacité accrue contre certaines souches Gram négatives et Gram positives pathogènes.

En termes d'activité fongique, les trois souches *C. albicans*, *C. kefyr* et *C. lusitaniae*, se sont révélées sensibles à l'extrait méthanolique, avec des diamètres de zone d'inhibition de 17 mm, 29,5 mm et 13 mm, respectivement. Les CMI pour ces souches fongiques variaient de 7,81 à 250 µg/mL.

En revanche, l'extrait aqueux d'*Inula viscosa* ne présentait aucune activité antimicrobienne.

Les résultats de CMI et CMB/F montrent clairement que le rapport CMB/CMI ou CMF/CMI pour toutes les souches étudiées varie entre un et deux, il en résulte que cet extrait possède une activité bactéricide contre les isolats testés (**Marmonier, 1990**).

L'extrait méthanolique d'*Inula viscosa* L. a un effet étendu contre un large éventail de microorganismes pathogènes y compris les bactéries à Gram positif, les bactéries à Gram négatif ainsi que les souches fongiques telles que : *P. aeruginosa*, *S. aureus* et *C. albicans*. Nos résultats s'alignent avec des études antérieures de **Asraoui et al. (2023)** qui ont mis en évidence l'effet antagoniste de l'extrait méthanolique de *Inula viscosa* avec des concentrations minimales inhibitrices (CMI) de 64 µg/mL contre *C. albicans* et de 128 µg/mL contre *C. glabrata*, et ceux de **Ökmen et al. (2023)** qui ont observé une activité antibactérienne de cet extrait contre diverses souches, avec des diamètres de zones d'inhibition mesurant 12 mm pour *S. aureus*, 8 mm pour *S. typhimurium*, 19 mm pour *B. subtilis* et 8 mm pour *E. faecalis*.

Par ailleurs, **Asraoui et al. (2023)** et **Rhimi et al. (2017)**, soutiennent que l'efficacité antibactérienne de l'*Inula viscosa* est liée à sa riche composition phytochimique, notamment à

ses niveaux élevés de composés phénoliques et de flavonoïdes. Ces composés sont reconnus pour leur capacité à perturber les parois cellulaires bactériennes et à inhiber des enzymes bactériennes cruciales, contribuant ainsi à leurs effets bactéricides. Appuyant ainsi nos résultats ou l'extrait méthanolique renferme des composés phénoliques avec ( $102,56 \pm 2,69$  mg EAG/g ES) et de flavonoïdes ( $37,75 \pm 3,62$  mg EQ/g ES).

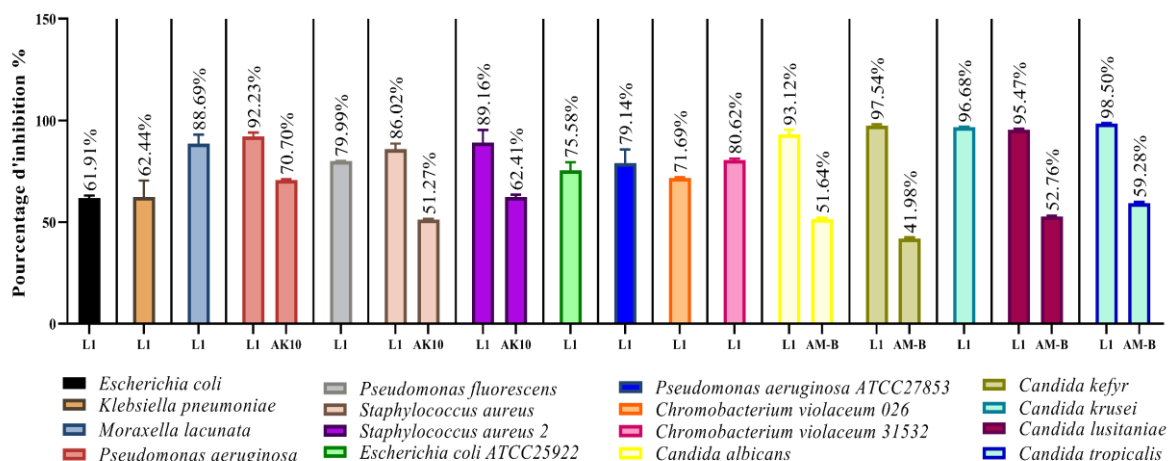
L'analyse (HPLC) couplée à un double spectromètre de masse (LC-MS/MS) a révélé des quantités importantes de composés bioactifs tels que l'acide gallique (0,247 mg/g), l'acide salicylique (0,706 mg/g), l'acide chlorogénique (28,049 mg/g), l'acide p-coumarique (0,18 mg/g), l'acide caféique (7,622 mg/g), la rutine (1,992 mg/g), la quercétine (6,148 mg/g), l'apigénine (0,145 mg/g), lutéoline (0,764 mg/g), naringénine (0,087 mg/g), et le kaempférol (0,041 mg/g). Ces composés sont reconnus pour leurs propriétés antimicrobiennes contre un large éventail de microorganismes pathogènes tels que *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* et *C. albicans* ce qui renforce leur potentiel antibactérien. **Hamid et al. (2024); Liu et al. (2023b); Luís et al. (2014); Mandal (2024) et Eddardaki et al. (2024)** illustrant le rôle de ces composés dans l'inhibition de la prolifération bactérienne en perturbant les parois cellulaires microbiennes et en interférant avec les processus cellulaires.

De plus, une étude menée par **Larbi et al. (2016)** a montré que les extraits méthanoliques d'*Inula viscosa* peuvent améliorer l'efficacité des antibiotiques classiques tels que la Gentamycine et l'Oxacilline, suggérant un effet synergique qui pourrait être particulièrement avantageux dans le traitement des infections causées par des bactéries multirésistantes.

### **IX.3.6. Inhibition de la formation de biofilm**

#### **IX.3.6.1. Inhibition de la formation de biofilm par la molécule L1**

L'impact de la molécule L1 sur la formation de biofilms par chaque microorganisme inclus dans notre étude a été examiné. Les résultats obtenus sont résumés dans la figure 33. **(Voir annexe 5)**



**Figure 33:** Inhibition de la formation de biofilm par la molécule L1

Les résultats de la figure 33 présentent une inhibition de la formation de biofilms chez les souches bactériennes et fongiques au contact de la L1. Les taux d'inhibition des biofilms bactériens variaient de 61,91 % à 92,23 %, dépassant ainsi ceux observés avec l'Amikacine, dont l'inhibition se situait entre 51,27 % et 70,70 %. Concernant les biofilms fongiques, les taux d'inhibition obtenus avec L1 étaient encore plus marqués, allant de 93,12 % à 98,48 %, surpassant nettement ceux de l'Amphotéricine B, dont l'efficacité variait entre 41,98 % et 59,28 %.

Concernant les biofilms bactériens, *E. coli* a présenté le taux d'inhibition le plus faible, avec 61,91 %, tandis que *P. aeruginosa* a affiché le taux d'inhibition le plus élevé, atteignant 92,23 %. Pour les biofilms fongiques, *C. albicans* a montré le pourcentage d'inhibition le plus faible, avec 93,12 %, alors que *C. tropicalis* a atteint le taux d'inhibition maximal, correspondant à 98,50 %. Nos résultats vont de pair avec ceux de **Wu et al. (2014)**, qui affirment que le nouveau composé d'oxazolidinone FYL-67 est très efficace sur l'inhibition de la formation de biofilms par *S. aureus* dans des modèles *in vitro* et *in vivo*. Le FYL-67 présente notamment une activité anti-biofilm accrue par rapport au Linézolide. En outre, les recherches menées par **Ndukwe et al. (2023)** et **Edwards et al. (2017)** soulignent la promesse de développer de nouveaux dérivés d'oxazolidinone, tels que les 3-aryl-2-oxazolidinones, en particulier ceux fonctionnalisés par le pipérazinyle ou des oxazolidinones comportant des groupes benzylidène.

Ces dérivés ont montré une inhibition allant jusqu'à 98 % contre les biofilms de SARM, offrant ainsi une solution potentielle pour surmonter la résistance associée à la formation de biofilms.

Dans le même sens, **Jin et al. (2022)** confirment l'hypothèse selon laquelle les dérivés de l'oxazolidinone, en particulier la 3- (pyridine-3-yl) -2-oxazolidinone, présente des résultats prometteurs en matière d'inhibition de la formation de biofilms chez diverses souches

bactériennes, mettant en évidence une activité anti-biofilm exceptionnelle. De plus, **Jiang et al. (2020)** indique que des composés tels que le YXL-13 inhibe de manière significative la formation de biofilms et les facteurs de virulence chez *P. aeruginosa*, ce qui suggère que les oxazolidinones peuvent cibler efficacement la formation de biofilms par de multiples mécanismes.

Sur le plan moléculaire, il a été reconnu que le linézolide inhibe la formation de biofilms en se liant aux protéines IcaA et IcaB de *S. aureus*, qui sont essentielles à la synthèse des polysaccharides extracellulaires et à la structure du biofilm. Cette liaison perturbe le processus de formation du biofilm, comme en témoigne la microscopie électronique à balayage qui montre une production réduite de biofilm et une invagination de surface chez les souches traitées (**Bi et al., 2022**).

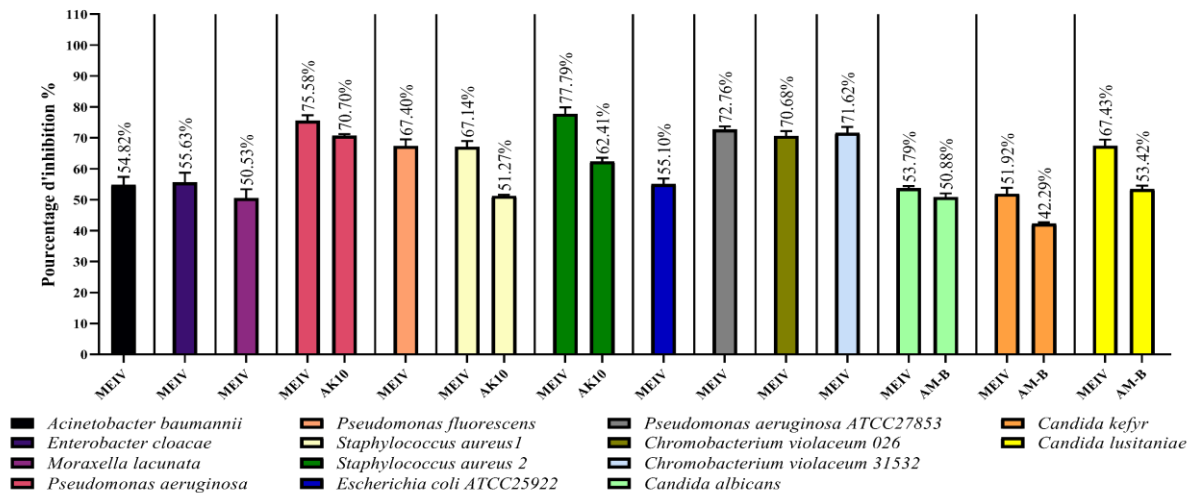
Dans le SARM, le linézolide affecte les gènes liés au biofilm tels que AgRC, AtLa et SarA, qui sont impliqués dans la formation et le maintien du biofilm. Il en résulte une modification de la morphologie bactérienne et une meilleure perméabilité du biofilm (**Zhang et al., 2022b**).

Dans le contexte des souches fongiques, **Revie et al. (2020)** et **Shin et Eom (2019)** ont indiqué que la configuration moléculaire spécifique des composés contenant de l'oxazolidinone améliore la perméabilité de la membrane. Cette amélioration facilite leur pénétration à travers la paroi cellulaire et la membrane des champignons, leur permettant d'atteindre des cibles intracellulaires et de prévenir efficacement la croissance et la formation de biofilms de *Candida*.

Le linézolide, qui est connu comme un antibiotique utilisé principalement contre les bactéries à Gram positif, s'est révélé capable d'inhiber la formation de biofilms de *C. albicans*, en particulier lorsqu'il est utilisé en association avec des antifongiques azolés. Il a été démontré que cette association réduisait significativement les concentrations minimales inhibitrices (CMI) des azolés contre les souches de *C. albicans* sensibles et résistantes, y compris les biofilms préformés pendant une durée maximale de 12 heures. Il a été démontré que l'effet synergique du linézolide avec des azolés tels que le Fluconazole réduit la CMI sessile du Fluconazole de  $> 1024$  à 1 à 4  $\mu\text{g/mL}$ , ce qui indique une amélioration substantielle de l'efficacité antifongique contre les biofilms (**Lu et al., 2019**).

### IX.3.6.2. Inhibition de la formation de biofilm par *Inula viscosa* L.

Les résultats de l'analyse quantitative de l'effet de l'extrait méthanolique d'*Inula viscosa* L. à inhiber la formation de biofilm par les microorganismes testés, évaluée avec méthode de la coloration au cristal violet sont représentés par la figure 34. (**Voir annexe 5**)



**Figure 34:** Inhibition de la formation de biofilm par l'extrait de *Inula viscosa* L.

D'après les résultats de la figure 34, une diminution de la formation de biofilm a été observée chez les souches bactériennes et fongiques étudiées. Pour les souches bactériennes, les taux d'inhibition ont varié entre 50,53 % et 77,79 %. Les souches *P. aeruginosa* et *S. aureus 2* ont présenté les taux les plus élevés, atteignant respectivement 75,58 % et 77,79 %. Ces résultats dépassent ceux enregistrés avec l'Amikacine qui arbore des taux d'inhibition de 70,70 % pour *P. aeruginosa* et 62,41 % pour *S. aureus 2*.

Concernant les souches fongiques, l'inhibition de la formation de biofilm était modérée, avec des pourcentages de 53,79 % pour *C. albicans*, 51,92 % pour *C. kefyr* et 67,43 % pour *C. lusitanae*. Ces résultats ont également mis en évidence un pouvoir remarquable de l'extrait comparé à l'activité de l'Amphotéricine B, qui a affiché des taux d'inhibition de 50,88 %, 42,29 % et 53,42 % pour *C. albicans*, *C. kefyr* et *C. lusitanae* respectivement.

Les extraits d'*Inula viscosa* ont montré des propriétés anti-biofilm prometteuses, ouvrant une porte vers une potentielle utilisation thérapeutique. Les recherches menées par **Dimitrova et al. (2024)** ont indiqué que ces extraits peuvent réduire de manière significative la biomasse du biofilm et modifier la structure des biofilms formés par *C. violaceum*. De plus, **Asraoui et al. (2023)** a signalé une inhibition remarquable de 90 % de la formation de biofilms contre les espèces de *Candida* à une concentration fongicide minimale de 128 µg/ml, corroborant avec nos résultats.

L'efficacité d'*Inula viscosa* dans l'inhibition de la formation de biofilms peut être attribuée à son riche profil phytochimique. Des études antérieures menées par **Darmasiwi et al. (2022)**; **Kostić et al. (2020)**; **Salem et al. (2022)**; **Salim et al. (2017)**, **Luis et al. (2014)**; **Sari et al. (2024)** et **Mashal et al. (2024)** soulignent que les extraits riches en composés phénoliques, tels

que l'acide gallique, l'acide salicylique, et l'acide p-coumarique, présentent une activité anti-biofilm significative, atteignant plus de 70 % d'inhibition contre *S. aureus* et *P. aeruginosa*.

Les flavonoïdes, dont la rutine, la quercétine, l'apigénine et le kaempférol, sont connus pour leurs activités anti-biofilms à large spectre. Ils perturbent la formation de biofilms en inhibant la détection du quorum et en réduisant la production de facteurs de virulence (**Benny et al., 2024; Nwafor et al., 2024**). Ces composés sont efficaces contre divers agents pathogènes, notamment *S. aureus* et *P. aeruginosa*, ce qui met en évidence leur potentiel en tant qu'agents anti-biofilms alternatifs (**Benny et al., 2024; Park et al., 2024**).

### IX.3.7. Inhibition de la motilité microbienne

Selon **Chu et Zhuang (2022); Jiang et al. (2020); Wadhwa et Berg (2022); Yang et al. (2023)** et **Zhang et Liu (2023)** la nage et l'essaimage sont deux mécanismes de mouvement fondamentaux pour les bactéries régulés par le quorum sensing.

Ces mécanismes offrent des avantages significatifs dans divers aspects tels que l'acquisition de nutriments, la formation de biofilms, la résistance aux médicaments et l'occupation de la surface. La motilité bactérienne est un facteur crucial de pathogénicité, la capacité des bactéries à se déplacer et à s'adapter aux conditions environnementales changeantes, telles que les fluctuations de température et la disponibilité des nutriments, mettant en évidence la complexité de la motilité en tant que facteur de virulence.

Le tableau 15 présente les résultats des effets inhibiteurs observés à partir de l'extrait d'*Inula viscosa* L. et la molécule L1 sur la motilité de la nage et de l'essaimage. (**Voir annexe 6**)

**Tableau 15:** L'effet inhibiteur de l'extrait méthanolique de *Inula viscosa* L. et la molécule L1 sur la motilité de nage et d'essaim

Souches	Swimming			Swarming		
	Zone de migration en mm					
	Contrôle	L1	MEIV	Contrôle	L1	MEIV
<i>A. baumannii</i>	32,5 ± 3,54	-	9,5 ± 0,71	28,5 ± 2,12	-	9 ± 1,41
<i>E. cloacae</i>	31,5 ± 2,12	-	20,5 ± 0,71	32 ± 2,83	-	15 ± 1,41
<i>E. faecium</i>	22,5 ± 3,54	-	2,5 ± 2,12	8 ± 2,83	-	4,5 ± 2,12
<i>E. coli</i>	6 ± 1,41	2,5 ± 0,71	-	11,5 ± 0,71	3 ± 1,41	-
<i>K. pneumoniae</i>	7,5 ± 3,54	5,5 ± 3,54	-	16,5 ± 2,12	1,5 ± 0,71	-
<i>M. lacunata</i>	18,5 ± 2,12	3 ± 1,41	2,5 ± 0,71	7 ± 2,83	1,5 ± 0,71	4,5 ± 2,12
<i>P. aeruginosa</i>	18 ± 8,49	7 ± 4,24	3,5 ± 0,71	24 ± 1,41	11,5 ± 0,71	15,5 ± 0,71
<i>P. fluorescens</i>	19 ± 8,49	7 ± 4,24	3,5 ± 2,12	5,5 ± 3,54	3,5 ± 0,71	3,5 ± 0,71
<i>S. aureus</i>	7,5 ± 0,71	4 ± 1,41	2,5 ± 0,71	3 ± 1,41	1,5 ± 0,71	2,5 ± 1,44
<i>S. aureus 2</i>	4 ± 3,54	1,5 ± 0,71	1,5 ± 0,71	8 ± 1,41	6,5 ± 2,12	1,5 ± 0,71
<i>E. coli 25922</i>	40 ± 5,66	6,5 ± 2,12	3 ± 1,41	6,5 ± 0,71	4,5 ± 0,71	2,5 ± 1,41
<i>P. aeruginosa 27853</i>	29 ± 1,41	3,5 ± 2,12	8,5 ± 2,12	3 ± 1,41	1,5 ± 0,71	1 ± 1,41
<i>C. violaceum 026</i>	5,5 ± 0,71	2 ± 1,41	4,5 ± 0,71	30,5 ± 0,71	25,5 ± 0,71	22 ± 1,41
<i>C. violaceum 31532</i>	4,5 ± 0,71	1,5 ± 0,71	1,5 ± 0,71	29 ± 2,83	22 ± 4,24	8,5 ± 2,12

MEIV : Extrait méthanolique, L1 : 3-(2-chloroacetyl) oxazolidin-2-one

Selon Packiavathy *et al.* (2013). La motilité de nage, qui dépend des flagelles, est cruciale pour l'attachement initial des cellules à la surface, tandis que la migration en essaim est considérée comme un facteur de virulence car elle favorise la formation du biofilm en permettant une translocation massive de cellules, facilitée par l'expression de molécules biosurfactante.

#### IX.3.7.1. Activité sur la motilité microbienne par la molécule L1

Sur la base des résultats du tableau 15, on note une réduction significative de la motilité chez les microorganismes testés après traitement avec L1. En ce qui concerne la motilité en nage (swimming), la diminution maximale a été enregistrée chez *P. aeruginosa* ATCC 27853 avec un taux d'inhibition de 87,93 %, tandis que l'inhibition la plus faible a été observée avec *K. pneumoniae* à un taux de 26,67 %. En ce qui concerne la motilité en essaim (swarming), l'inhibition maximale a été obtenue avec *K. pneumoniae*, atteignant 90,91 %, alors que l'inhibition minimale a été relevée chez *C. violaceum*, avec un taux de 16,39 %.

Il est également important de noter que les bactéries Gram négatives ont globalement présenté les taux d'inhibition de la motilité les plus élevés par rapport aux bactéries Gram positives testées, tant pour la nage que pour l'essaim. Ce constat suggère une plus grande sensibilité des bactéries Gram négatives à l'action inhibitrice de L1 sur les systèmes de motilité. Les études sur les oxazolidinones mettent en évidence leur rôle potentiel dans l'inhibition de la motilité microbienne et dans l'influence du comportement des cellules épithéliales. Tsai *et al.* (2022) a suggéré que ces composés pourraient moduler la migration des feuillettes cellulaires et la

prolifération des monocouches de cellules épithéliales. Cela correspond aux résultats de **Jiang et al. (2020)** et **Griewisch et al. (2020)**, qui ont démontré qu'une oxazolidinone synthétisée réduisait significativement la motilité des essaims de *P. aeruginosa*, corroborés par notre étude montrant une inhibition de 49,91 %.

D'autres recherches menées par **Spengler et al. (2004)** ont indiqué que des composés tels que le TF18 (1-(2-benzoxazolyl) -3,3,3-trifluoro-2-propanone) peuvent modifier la motilité en influant sur la force motrice des protons et l'action motrice biologique, liant ainsi l'inhibition de la motilité à la perturbation de la synthèse des protéines. De plus, **Mc Henry et al. (2002)** a découvert que l'UIC-1005 (a 3,4-disubstituted oxazolidinone) peut inhiber la migration et la croissance des feuilles cellulaires sans provoquer de toxicité, ce qui souligne l'intérêt des dérivés d'oxazolidinone pour l'exploration des voies de motilité cellulaire.

Par ailleurs, le ciblage de complexes protéiques membranaires iono-sélectifs semble inhiber le moteur flagellaire bactérien, essentiel à la survie et à la virulence des bactéries. Ainsi, **Islam et al. (2021)** a rapporté que des composés tels que le phénamil peuvent inhiber les stators alimentés au sodium chez *Vibrio spp.*, essentiels à la fonction motrice flagellaire. L'ensemble de ces résultats suggère que les oxazolidinones et les composés similaires peuvent constituer des outils précieux pour la recherche sur la motilité microbienne et pour des applications thérapeutiques potentielles.

### IX.3.7.2. Activité sur la motilité microbienne par *Inula viscosa* L.

Au cours de cette étude (tableau 15), une réduction significative de la motilité en essaim (swarming) a été observée. La diminution maximale enregistrée était de 81,25 % avec *S. aureus* 2, tandis que l'inhibition minimale a atteint 16,67 % avec *S. aureus*. De plus, la motilité en nage (swimming) présentait une inhibition maximale de 92,50 % observée avec *E. coli* 25922, et une inhibition minimale de 18,18 % avec *C.violaceum*026 après traitement l'extrait méthanolique de *Inula viscosa* L.

Il est important de souligner que, dans l'ensemble, les bactéries Gram négatives (*E. coli* ATCC 25922, *M. lacunata*) ainsi que les bactéries Gram positives (*E. faecium*, *S. aureus*) ont présenté les taux d'inhibition de la motilité les plus élevés. Cette observation indique que l'extrait de *Inula viscosa* possède une capacité d'interférence significative sur les mécanismes de locomotion, affectant aussi bien les systèmes de motilité flagellaire typiques des Gram négatifs que ceux, plus rudimentaires mais néanmoins fonctionnels, des Gram positifs. Cette inhibition suggère un impact potentiel sur les processus de colonisation et de formation de biofilms chez ces pathogènes.

Ces résultats sont accord avec ceux apportés par **Dimitrova et al. (2024)** qui démontré que les extraits des plantes du genre *Inula* ont réduit la biomasse du biofilm et modifiés l'architecture du biofilm, ce qui indique une perturbation de la motilité et de la communication microbiennes, et a souligné que la capacité de la plante à inhiber la motilité en essaim, soulignant encore son potentiel en tant qu'agent anti-virulence.

Dans ce sens, **Talib et al. (2012)** et **Cryan et al. (2018)** ont démontré que les composés isolés d'*Inula viscosa*, tels que les flavonoïdes à savoir la rutine, la quercétine, l'apigénine et le kaempférol, ont été identifiés comme des contributeurs clés à ses propriétés antimicrobiennes. Ces composés inhibent non seulement la croissance microbienne, mais induisent également des dommages structuraux aux cellules bactériennes, affectant leur motilité. Pareillement, **Borges et al. (2012)** a démontré que l'acide gallique inhibe de manière significative la motilité bactérienne. Plus précisément, il peut complètement inhiber les motilités natatoires et d'essaimage d'*E. coli*, suggérant que ce composé peut perturber la capacité des bactéries à se déplacer.

### IX.3.8. Inhibition du Quorum Sensing

#### IX.3.8.1. Les souches *Chromobacterium violaceum*

Comme il a été rapporté par **Durán et Menck (2001)**, *Chromobacterium violaceum* est définie comme une bactérie saprophyte qui en règle générale, est considérée comme non pathogène pour l'Homme, cependant, dans certaines situations, elle peut se transformer en un pathogène opportuniste capable de causer des infections graves, voire mortelles chez l'Homme. Cette bactérie produit divers facteurs de virulence qui sont régulés par le Quorum Sensing. Parmi ces facteurs, on peut citer la production de pigment violet (violacéine), la production de cyanure d'hydrogène, la dégradation des cyanures, la production d'élastase Pilus, la formation du biofilm, ainsi que d'autres phénotypes tels que la production de protéases, de toxines et d'adhésines (**Champalal et al., 2018; Kothari et al., 2017; Venkatramanan et Nalini, 2024**).

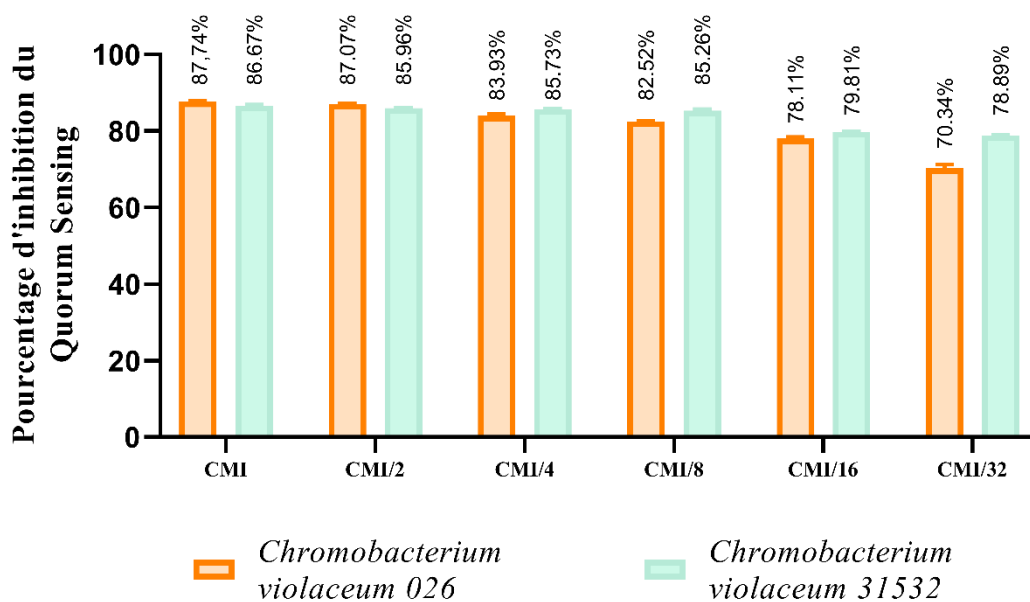
Une diminution de la production de l'un de ces facteurs de virulence est souvent considérée comme un signe d'interférence avec le système de quorum sensing.

#### IX.3.8.1.1. Screening de l'activité anti-Quorum Sensing de *Chromobacterium violaceum*

##### IX.3.8.1.1.1. Screening de l'activité anti-Quorum Sensing avec la molécule L1

L'analyse qualitative visait à déterminer les concentrations inhibitrices minimales nécessaires pour que la molécule testée inhibe efficacement les activités anti-quorum sensing chez deux souches de référence de *Chromobacterium violaceum* : *C. violaceum* 026 et *C. violaceum*

31532. Les résultats de cette analyse sont illustrés dans la figure 35, qui illustre les pourcentages d'inhibition du quorum sensing par rapport à des concentrations sub-CMI.



**Figure 35:** Inhibition du quorum sensing par la molécule L1

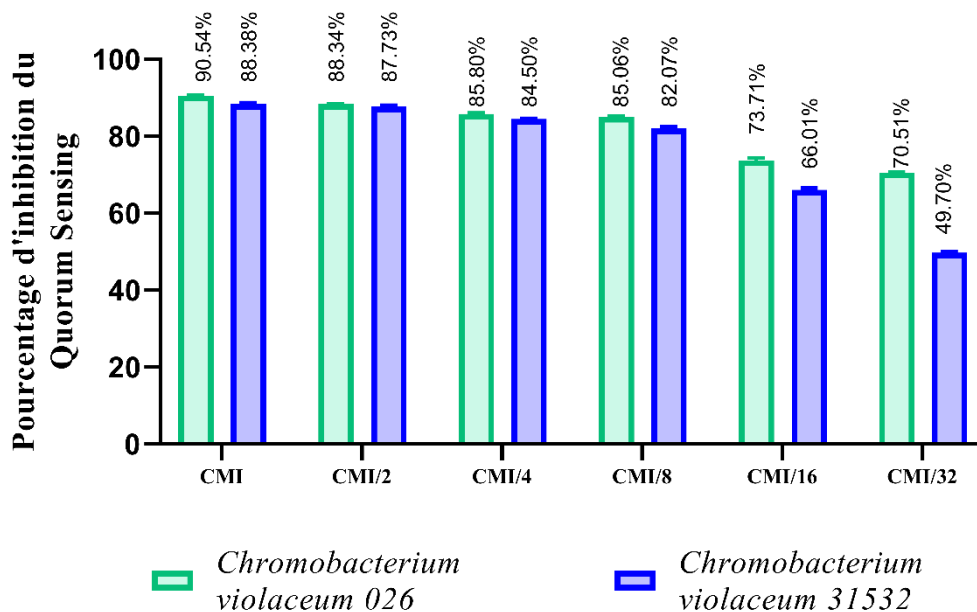
D'après les résultats de la figure 35, L1 a montré une activité anti-QS prometteuse à des niveaux sub-CMI, de manière dépendante de la dose. Elle a réduit précisément la production du pigment de violacéine de 87,74 % pour *C. violaceum026* et de 86,67 % pour *C. violaceum31532*. De plus, à une concentration de 3,91  $\mu\text{g/mL}$  (CMI/32), la molécule a inhibé la croissance bactérienne de 70,34 % pour *C. violaceum026* et de 78,89 % pour *C. violaceum31532*. Nos résultats sont en accord avec des études précédentes de **Chen et al. (2023a)**; **Favero et al. (2023)** et **Jiang et al. (2020)** qui suggèrent que les dérivés de l'oxazolidinone tels que les dérivés de l'oxazolopyridinone ont démontré une activité inhibitrice prometteuse de la QS chez *C. violaceum*. Ces composés ciblent la protéine régulatrice de la transcription CviR, essentielle à la détection du quorum dans cette bactérie. L'inhibition de CviR perturbe la communication cellulaire nécessaire à l'expression des gènes de virulence, entraînant une réduction significative de la production de violacéine de 10% à 80% à une concentration de 625  $\mu\text{M}$ .

Selon **Herrera-Arizmendi et al. (2020)**, les dérivés des oxazolidinones, notamment les dérivés de l'hexyloxyphénylimidazoline, ont démontré une inhibition complète (100 %) de la production de violacéine à une concentration de  $10^{-4}$  M en présence du composé 2-(4'-chlorophénoxy) -N-butanoÿlhomosérine lactone. Ces composés ciblent la protéine régulatrice de la transcription CviR, essentielle à la détection du quorum chez *C. violaceum 31532* et *C.*

*violaceum CV026*. L'inhibition de cette protéine perturbe la voie de signalisation du quorum sensing, compromettant ainsi la communication bactérienne nécessaire à l'expression des facteurs de virulence.

#### IX.3.8.1.1.2. Screening de l'activité anti-Quorum Sensing avec *Inula viscosa* L.

Les résultats relatifs à l'analyse qualitative des concentrations inhibitrices minimales d'*Inula viscosa* L. nécessaires pour inhiber les activités anti-QS contre *C. violaceum*026 et *C. violaceum* 31532, sont illustrés par la figure 36.



**Figure 36:** Inhibition du quorum sensing par l'extrait méthanolique d'*Inula viscosa* L.

L'extrait méthanolique d'*Inula viscosa* L. a été évalué pour sa capacité à interférer avec le QS en évaluant son effet sur la production de violacéine chez deux souches de *C. violaceum* : 026 et 31532. Les résultats de la figure 36 indiquent que l'extrait méthanolique réduit significativement la production de pigments de manière dose-dépendante à des concentrations inférieures à la CMI. Cela suggère que l'extrait perturbe les fonctions régulées par le QS, car il inhibe efficacement la production de violacéine, atteignant une réduction de 90,54 % pour *C. violaceum* 026 et de 88,38 % pour *C. violaceum* 31532, sans affecter négativement la croissance bactérienne.

Des résultats similaires ont été rapportés antérieurement par **Packiavathy et al. (2013)** , **Venkatramanan et al. (2020)** et **Qais et Ahmad (2022)** avec des extraits de plantes comme ceux de *Cuminum cyminum*, *Passiflora edulis* et *Vachellia nilotica* ont également constaté une inhibition similaire de la production de violacéine médiée par le QS.

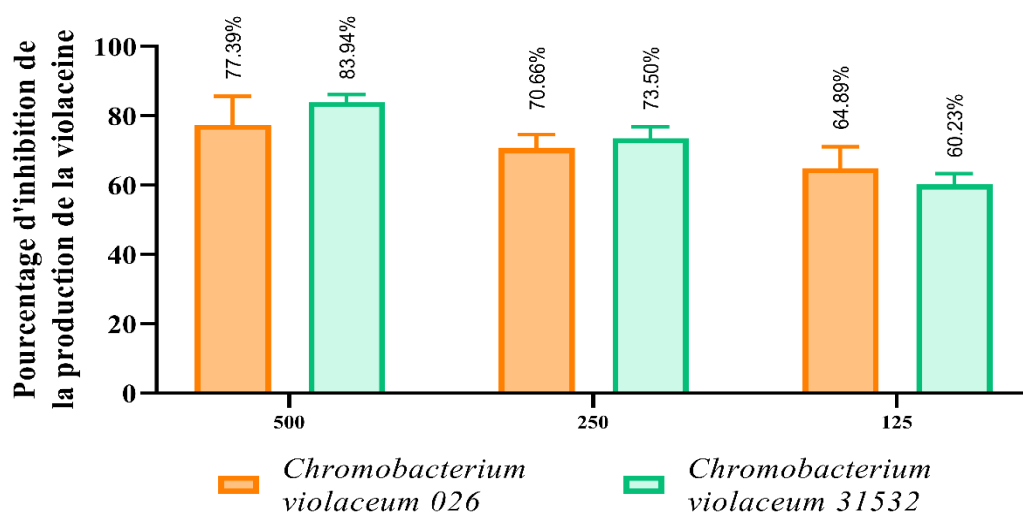
De plus, **Dimitrova et al. (2024)** a démontré que les extraits méthanoliques des plantes du genre *Inula* présentent une activité anti-QS, essentielle pour réduire la virulence bactérienne de *C. violaceum 30191*. Les taux d'inhibition observés variaient de 52,14 % à 84,65 %, avec une efficacité maximale atteinte à une concentration de 250 µg/mL.

Des recherches sur l'activité anti-quorum sensing des flavonoïdes ont montré que la quercétine et le kaempférol agissent comme des inhibiteurs compétitifs des récepteurs de quorum sensing, réduisant ainsi la synthèse de la violacéine de 50 % à 75 % à des concentrations de 25 à 50 µM sans affecté la viabilité bactérienne. Par ailleurs, l'apigénine a également été identifiée comme capable de diminuer l'expression des gènes impliqués dans la biosynthèse de la violacéine, notamment *vioB*, *vioC* et *vioD*, ce qui conduit à une réduction de 60 % de la production de ce pigment à une concentration de 30 µM (**Dimitrova et al., 2023; Skogman et al., 2016**).

### IX.3.8.1.2. Quantification de la violacéine de *Chromobacterium violaceum*

#### IX.3.8.1.2.1. Par la molécule L1

L'évaluation quantitative de l'activité inhibitrice du QS par le composé chimique L1 est représentés par la figure 37.



**Figure 37:** Inhibition de la production de la violacéine par la molécule L1

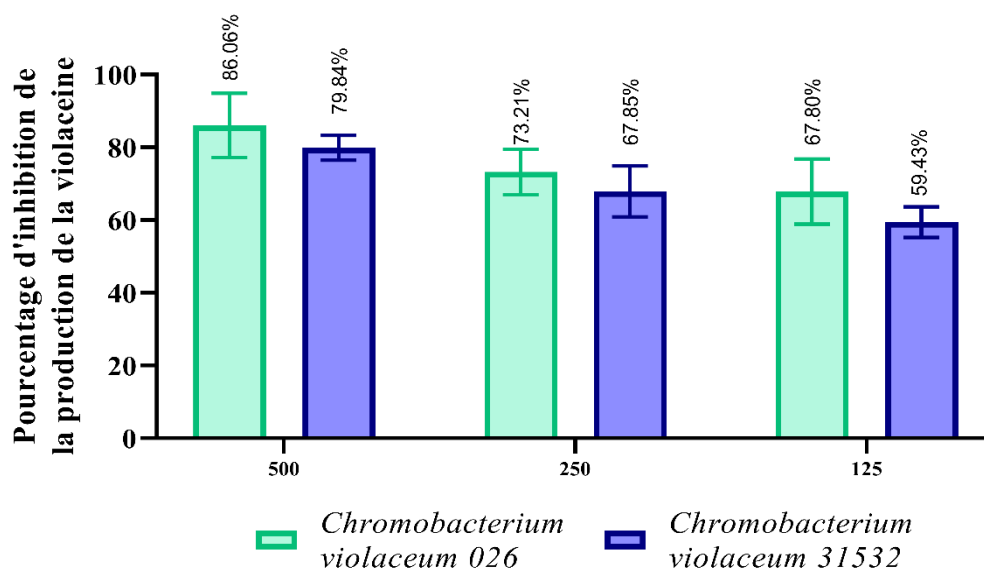
Les résultats de la figure 37 indiquent qu'à des concentrations sub-inhibitrices de 125 µg/mL, 62,5 µg/mL et 31,2 µg/mL de L1, les pourcentages d'inhibition e la production de violacéine observés avec *C. violaceum 026* étaient respectivement de 77,39 %, 70,66 % et 64,98 %. En comparaison, *C. violaceum 31532* présentait des pourcentages de 83,94 %, 73,50 % et 60,23 % aux mêmes concentrations. Nos résultats concordent avec les études *in vitro* menées par **Jiang et al. (2020)** qui ont démontré l'efficacité des dérivés de l'oxazolidinone pour inhiber la

production de violacéine chez *C. violaceum* 026. Parmi les composés testés, YXL-13 s'est révélé particulièrement efficace, avec une concentration inhibitrice de  $3,686 \pm 0,579 \mu\text{M}$ . Cette réduction indique une perturbation réussie des voies de détection du quorum sensing. En outre, **Devescovi et al. (2017)** ont souligné que l'inhibition de la synthèse des protéines par les oxazolidinones pourrait influencer la production de violacéine, étant donné que la biosynthèse de la violacéine repose sur l'expression de gènes spécifiques régulés par les systèmes QS, qui sont modulés positivement par les molécules de N-acyl-homosérine lactone. De plus, le processus est régulé négativement par la protéine répresseur VIOs, ce qui ajoute une autre complexité au contrôle de la biosynthèse de la violacéine. À l'appui de cela, **Ohta et al. (2020)** ont souligné que les inhibiteurs de détection du quorum peuvent diminuer efficacement la production de violacéine, renforçant ainsi le rôle du QS dans cette voie de biosynthèse.

D'autres travaux avec des analogues de la 3-aminoxazolidinone ont été identifiés comme des modulateurs QS hydrolytiquement stables. Ils peuvent moduler la production de violacéine chez *C. violaceum*, bien qu'ils ne soient pas aussi puissants que les ligands naturels de l'acyl-homosérine lactone (AHL). La stabilité de ces analogues en fait des candidats prometteurs pour la modulation QS dans les applications de biologie synthétique et d'antivirulence (**Guo et al., 2015**).

### IX.3.8.1.2.2. Par l'extrait de *Inula viscosa* L.

Les résultats obtenus de l'étude quantitative de la production de violacéine médiée par le QS sont illustrés par la figure 38.

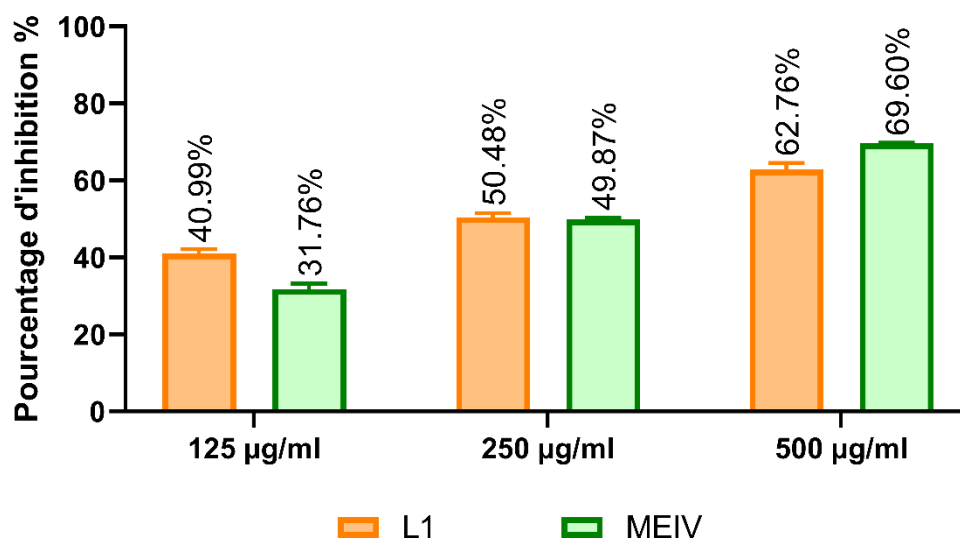


**Figure 38 :** Inhibition de la production de la violacéine par l'extrait méthalonique d'*Inula viscosa* L.

La perturbation de la production de pigment violet, induite par l'interférence avec le système de communication QS chez *C. violaceum*026 et *C. violaceum*31532, témoigne d'une inhibition du QS. L'activité inhibitrice du QS par la plante étudiée a mis en évidence une inhibition qui varie en fonction de la concentration du pigment de violacéine par rapport au témoin non traité (figure 38). Aux concentrations sub-inhibitrices de 125 µg/mL, 62,5 µg/mL et 31,25 µg/mL de cet extrait méthanolique, le pourcentage d'inhibition de la production de violacéine par *C. violaceum* 026 était respectivement de 86,06 %, 73,21 % et 67,80 %. De même, pour *C. violaceum* 31532, les pourcentages d'inhibition observés étaient de 79,84 %, 67,85 % et 59,43 %.

Les recherches de **Bali et al. (2019)** a mis en évidence que la quercétine et l'apigénine ont montré une inhibition significative de la production de violacéine chez *C. violaceum* 1247. L'inhibition variait de 11 % à 88 % selon la concentration, ce qui indique un fort potentiel pour ces composés d'agir en tant qu'inhibiteurs de la QS. Cette variabilité de l'inhibition souligne le potentiel élevé de ces flavonoïdes en tant qu'inhibiteurs efficaces de la QS, ce qui confirme nos résultats.

### IX.3.8.1.3. Quantification de la pyocyanine de la souche *Pseudomonas aeruginosa*



**Figure 39:** Inhibition de la production de la pyocyanine par la molécule L1 et *Inula viscosa* L.

*P. aeruginosa* produit divers facteurs de virulence régulés par le QS, tels que l'élastase, la protéase, la chitinase et la pyocyanine, qui contribuent de manière significative à la perturbation des diverses fonctions cellulaires et la formation de biofilm (**Bricha et al., 2009; Qais et al., 2021**). Une réduction de leur niveau de production est souvent considérée comme une indication directe d'une interférence avec le système de QS.

### IX.3.8.1.3.1. Quantification de la pyocyanine de la souche *Pseudomonas aeruginosa* par L1

L'analyse de l'activité inhibitrice du QS chez *P. aeruginosa* avec L1 révèle un effet dose-dépendant clair sur l'inhibition de la production de pyocyanine. Les données de la figure 39 indiquent qu'à mesure que la concentration de la molécule L1 augmente, le pourcentage d'inhibition de la pyocyanine augmente également. À la concentration de 125 µg/mL, l'inhibition de la production de pyocyanine est de 40,99 %. Cette inhibition s'élève à 50,48 % avec la concentration de 250 µg/mL, et à 500 µg/mL, elle atteint 62,76 %. Ces résultats rejoignent des études précédentes renforçant la compréhension de divers composés dérivés des oxazolidinones qui présentent des effets antagonistes contre la détection du QS chez *P. aeruginosa*.

Selon **Jiang et al. (2020)** les effets de l'YXL-13, un dérivé de la série des 3-amino-2-oxazolidinones, sur la production de pyocyanine chez *P. aeruginosa* montrent qu'à une concentration de 162,5 µM, le YXL-13 entraînait une réduction de 22,5 % des niveaux de pyocyanine par rapport au témoin. Le composé agit comme un analogue de l'AHL, réduisant efficacement la pathogénicité et la résistance aux médicaments de *P. aeruginosa* en inhibant son système de détection du quorum. De même, **Yan et al. (2024)** ont étudié un autre dérivé d'oxazolidinone, le Y-31, qui a également montré une réduction significative de la production de pyocyanine, avec une diminution de 22,48 % à la même concentration de 162,5 µM. En outre, **Iaconis et al. (2024)** a mentionné que l'association de dérivés d'oxazolidinone avec des antibiotiques tels que le Méropénem a montré une réduction synergique de la production de pyocyanine, améliorant l'efficacité globale du traitement.

### IX.3.8.1.3.2. Quantification de la pyocyanine de la souche *Pseudomonas aeruginosa* par *Inula viscosa* L.

L'évaluation de l'effet inhibiteur de l'extrait méthanolique de *Inula viscosa* L. sur le système de QS de *P. aeruginosa* (figure 39) révèle une inhibition dose-dépendante de la production de pyocyanine. À des concentrations sub-inhibitrices de 125 µg/mL, 250 µg/mL et 500 µg/mL, les taux d'inhibition observés étaient respectivement de 31,76 %, 49,87 % et 69,60 %. Les composés naturels, y compris les composés phytochimiques, ont montré un potentiel d'inhibition des systèmes QS chez *P. aeruginosa*. Ces composés peuvent interférer avec la production de signaux ou la liaison aux récepteurs, atténuant ainsi la virulence du pathogène (**Fakhar et al., 2024; Shariati et al., 2024**). Par exemple, l'études de **Yang et al. (2018)** a montré que les acides phénoliques tels que l'acide gallique à une concentration de 0,217

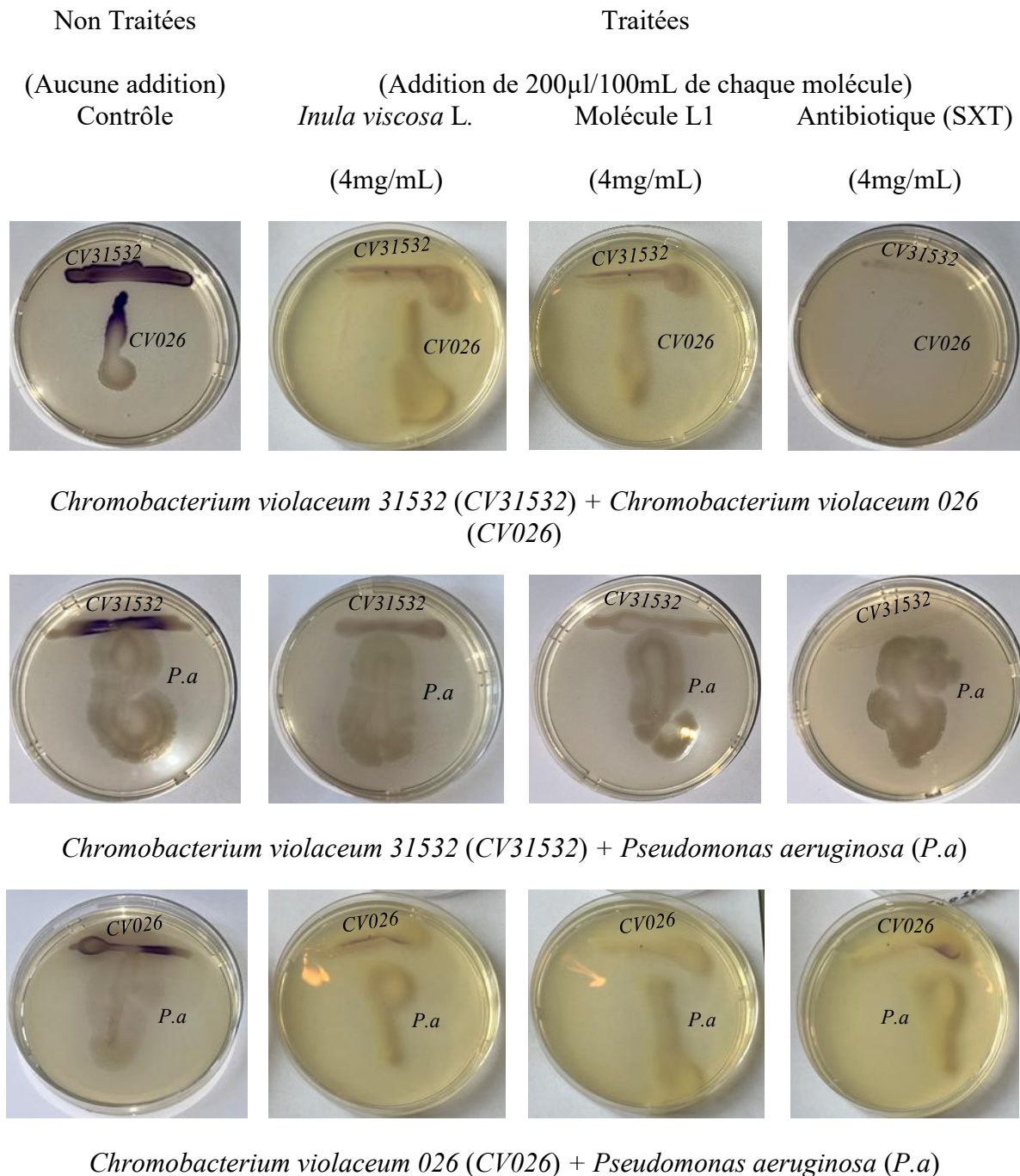
mg/mL, ainsi que des flavonoïdes comme la quercétine à 16 µg/mL et le kaempférol à 0,037 mg/mL, inhibent l'expression des gènes liés au QS : lasI de 34 %, lasR de 68 %, rhII de 57 % et rhIR de 50 %. Cette modulation génétique a conduit à une diminution significative de la production de pyocyanine de *P. aeruginosa*.

### IX.3.9. Dual Culture Quorum Sensing Assay

Le test de détection du quorum en double culture impliquant *C. violaceum* et *P. aeruginosa* est une méthode utilisée pour étudier l'inhibition du quorum sensing (QS), un mécanisme de communication de cellule à cellule qui régule la virulence et la formation de biofilms chez les bactéries. Ce test est essentiel pour identifier les inhibiteurs potentiels du quorum sensing (QSI) qui peuvent atténuer la pathogénicité bactérienne sans favoriser la résistance aux antibiotiques. Le test implique généralement la coculture de ces bactéries avec des QSI potentiels et l'évaluation de l'impact sur les phénotypes régulés par le QS tels que la production de pigments, la motilité et la formation de biofilms.

Les systèmes de détection du quorum des bactéries s'appuient sur des molécules de signal et leurs protéines réceptrices apparentées pour la régulation des gènes et les activités coordonnées (Li et Tian, 2012). Les résultats du dual culture quorum sensing essay sont représenté par la figure 40.

## Évaluation De L'activité Antimicrobienne



**Figure 40 :** Photos réelles du résultats du Dual Culture Quorum Sensing Assay

L'interprétation des résultats repose sur l'observation de la coloration autour des colonies :

- L'apparition d'une coloration violet proche de *Pseudomonas* → production d'AHLs et activation du QS dans *C. violaceum* (CV31532) et *C. violaceum* (CV026).
- Absence de coloration → pas de QS ou production d'AHLs insuffisante (McClellan *et al.*, 1997; Venturi, 2006).

Les résultats de cette étude indiquent que l'inhibition du QS est clairement observable lors de l'exposition des souches à l'extrait méthanolique d'*Inula viscosa* L., la molécule L1, et

l'antibiotique Triméthoprime/Sulfaméthoxazole (SXT). La réduction de la pigmentation violette entourant les colonies signifie une altération de la signalisation AHL, ce qui implique que ces composés peuvent perturber les mécanismes de régulation du QS. Cette inhibition est particulièrement remarquable car elle représente une approche potentielle pour atténuer la virulence bactérienne sans exercer de pression sélective susceptible de favoriser la résistance aux antibiotiques (Al-Daghistani *et al.*, 2025; McClean *et al.*, 1997; Savijoki *et al.*, 2022).

En ce qui concerne la souche non mutante *C. violaceum* 31532, elle présente une réponse plus prononcée au QS en présence de *P. aeruginosa*, ce qui suggère que l'intégrité de son système de détection AHL facilite un engagement plus complet avec les signaux générés par *P. aeruginosa* (Al-Daghistani *et al.*, 2025; McClean *et al.*, 1997). L'intensité accrue de la pigmentation violette, par rapport au *C. violaceum* 026, illustre une activation plus importante du QS. Cette observation souligne que le *C. violaceum* 31532 constitue un modèle plus représentatif des interactions bactériennes naturelles, ce qui pourrait bénéficier à de futures recherches visant à élucider des modulations QS nuancées.

La modulation QS observée dans les essais expérimentaux correspond à des études précédentes qui indiquaient que l'interférence avec la signalisation AHL peut modifier le comportement bactérien, notamment en atténuant la production de pigments et en modulant la formation de biofilms (Gonzales *et al.*, 2024; Mion *et al.*, 2021). De plus, il a été démontré que la régulation du QS chez *P. aeruginosa* peut être influencée par une multitude de facteurs environnementaux, affirmant ainsi la complexité et l'adaptabilité inhérentes à ce processus (Ratray *et al.*, 2022).

Les résultats obtenus renforcent l'idée que l'inhibition du QS constitue une alternative prometteuse aux antibiotiques traditionnels, notamment en ce qui concerne les infections associées aux biofilms de *P. aeruginosa*, un pathogène opportuniste notoire connu pour sa résistance à de multiples agents thérapeutiques (Coutiño *et al.*, 2023). L'identification de nouveaux inhibiteurs de la QS, qu'ils soient dérivés de sources naturelles ou synthétisés, pourrait donc ouvrir la voie à la formulation de stratégies thérapeutiques innovantes fondées sur la perturbation de la communication bactérienne plutôt que sur l'éradication directe des populations bactériennes.

Des composés tels que des analogues modifiés des AHL (Kalia, 2013) ou des extraits naturels de *Forsythia suspensa* (Zhang et Chu, 2017) ont déjà démontré un potentiel significatif d'inhibition de la QS, et leur intégration dans des cadres thérapeutiques nécessiterait des études approfondies dans des contextes cliniques.

# Conclusion Et Perspectives

### Conclusion et perspectives

L'escalade inquiétante de la résistance aux antimicrobiens, intensifiée par l'utilisation excessive et parfois inappropriée d'antibiotiques et d'antifongiques, nécessite une réévaluation complète des stratégies thérapeutiques dominantes. Cette étude s'est concentrée sur l'exploration de nouvelles alternatives en intégrant des méthodologies chimiques et naturelles visant à atténuer la virulence des microorganismes pathogènes isolés à partir de dispositifs médicaux.

Nos résultats ont permis de délimiter dix-sept souches microbiennes, comprenant douze espèces bactériennes et cinq levures du genre *Candida*. L'examen de leurs caractéristiques de surface au moyen du test MATS a indiqué que la majorité des souches présentaient des propriétés hydrophiles, un facteur important influençant leurs capacités d'adhésion et la formation de biofilms.

Parallèlement, l'évaluation de la molécule synthétique L1 (3- (2-chloroacetyl) oxazolidin- 2-one) a révélé une efficacité antimicrobienne substantielle. La L1 a démontré une capacité prononcée à inhiber la prolifération bactérienne et fongique, avec des zones d'inhibition allant de 14 à 25 mm et des concentrations inhibitrices minimales (CMI) comprises entre 125 et 500 µg/mL. De plus, la L1 présentait une activité anti-biofilm inhibant efficacement la formation de biofilms bactériens de 61,88 % à 92,23 % et celle des levures de 93,33 % à 98,48 %. Il a également été démontré que la L1 agit comme un puissant inhibiteur de la détection du quorum, ciblant les mécanismes de communication intercellulaire chez *Chromobacterium violaceum* et *Pseudomonas aeruginosa*. En diminuant la production de violacéine de 87,74 % dans *Chromobacterium violaceum* 026 et de 86,67 % dans *Chromobacterium violaceum* 31532, en plus de réduire la production de pyocyanine de 62,67 % chez *Pseudomonas aeruginosa* et en réduisant également la motilité bactérienne. Les évaluations *in vitro* des propriétés biologiques du composé ont révélé des propriétés prometteuses, notamment une capacité anti-radicalaire remarquable de 72,36 % avec une IC<sub>50</sub> de 5,24 µg/mL. La molécule a également démontré une inhibition significative de la dénaturation de la BSA, atteignant un maximum de 84,38 %.

Par ailleurs, l'étude d'extrait méthanolique d'*Inula viscosa* L., une flore médicinale originaire du nord de l'Algérie, a révélé une abondance de métabolites bioactifs, déterminés par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) couplée à un double spectromètre de masse (LC-MS/MS). Son efficacité antimicrobienne était remarquable, présentant des zones d'inhibition allant de 15 à 19 mm pour les souches bactériennes et de 13 à 29,5 mm pour les espèces de levures, avec des concentrations inhibitrices minimales (CMI) allant de 7,81 à 500

$\mu\text{g/mL}$ . Inversement, l'extrait aqueux a démontré une absence d'activité antimicrobienne, ce qui implique que les constituants actifs sont extraits de manière optimale à l'aide d'un solvant organique. En ce qui concerne les propriétés anti-biofilm, *Inula viscosa* L. a montré une inhibition des biofilms bactériens allant de 50,53% à 77,79 % et des biofilms fongiques de 53,79 % à 67,43 %. L'influence d'*Inula viscosa* sur les mécanismes de détection du quorum a également été confirmée, comme en témoigne une diminution significative de la production de violacéine, atteignant une réduction de 90,54 % dans *Chromobacterium violaceum* 026 et de 88,38 % dans *Chromobacterium violaceum* 31532. De plus, la production de pyocyanine chez *Pseudomonas aeruginosa* a été diminuée de 69,60 %. L'extrait méthanolique a également significativement réduit la motilité bactérienne, ce qui renforce l'hypothèse selon laquelle cette plante pourrait être exploitée pour le développement de nouveaux agents anti-virulents. Les propriétés biologiques des extraits évalués *in vitro* ont montré une capacité anti-radicalaire notable de 67,16% et 93,35% avec une  $\text{IC}_{50}$  de 5,58  $\mu\text{g/mL}$  et 3,76 $\mu\text{g/mL}$  pour l'extrait aqueux et méthanolique respectivement. Les extraits ont également démontré une inhibition significative de la dénaturation de la BSA, atteignant un maximum de 91,76 % pour l'extrait aqueux et 74.36% pour l'extrait méthanolique.

Nos résultats montrent que la fusion de méthodologies chimiques et naturelles constitue une voie prometteuse dans la lutte contre les infections microbiennes multirésistantes. La molécule L1 associée et l'extrait méthanolique de *Inula viscosa* ont arboré des activités biologiques intéressantes, inhibant non seulement la prolifération des agents pathogènes, mais également leurs processus de communication et leurs mécanismes de formation de biofilms. Ces découvertes offrent des opportunités intéressantes pour la formulation de nouvelles thérapies antimicrobiennes qui ciblent la virulence plutôt que la simple viabilité des bactéries, atténuant ainsi la pression sélective qui facilite l'émergence de résistances.

De nombreux aspects restent à étudier et à élucider de manière approfondie. Par conséquent, les orientations prospectives des futures initiatives de recherche sont principalement axées sur les objectifs suivants :

- L'optimisation chimique méticuleuse de la molécule L1 est impérative afin d'améliorer son efficacité thérapeutique, tout en s'efforçant de minimiser toute toxicité associée et d'augmenter sa biodisponibilité dans les systèmes biologiques.
- Une exploration approfondie des interactions synergiques qui peuvent exister entre la molécule synthétique et divers extraits de plantes en association avec des antibiotiques établis est justifiée, car de telles recherches pourraient potentiellement amplifier leurs

effets thérapeutiques contre les souches présentant une résistance aux traitements conventionnels.

- L'évaluation *in vivo* complète des effets des composés identifiés dans des modèles contrôlés expérimentalement est essentielle pour valider leur efficacité thérapeutique et leur profil de sécurité avant toute transition potentielle vers une application clinique.
- Une analyse approfondie des implications environnementales des molécules et des extraits de plantes récemment développés est cruciale, notamment en ce qui concerne leur biodégradabilité et les effets toxiques potentiels qu'ils peuvent exercer sur les écosystèmes microbiens naturels existants.

# Références Bibliographiques

Références bibliographiques

- [1] Aabedeen, Z.U., Shakeel, A., Ehsan, T., Ziafat, S., Ali, W., Khan, Z.A., Abrar, M., Azam, A., Rao, S., Durr-e-Sameen, S.F., 2023. Impact of antimicrobial resistance on health and economy: A comprehensive. *Biomedical Letters* 9, 56-63.
- [2] Abad, M., Guerra, J., Bermejo, P., Irurzun, A., Carrasco, L., 2000. Search for antiviral activity in higher plant extracts. *Int J Phytother Res* 14, 604-607.
- [3] Abaturov, A., Kryuchko, T., 2019. Dispersion of bacterial biofilm and chronic infection of the respiratory tract. *Child's health* 14, 337-342.
- [4] Abbas, M.W., Hussain, M., Akhtar, S., Ismail, T., Qamar, M., Shafiq, Z., Esatbeyoglu, T., 2022. Bioactive compounds, antioxidant, anti-inflammatory, anti-cancer, and toxicity assessment of *Tribulus terrestris*—*In vitro* and *in vivo* studies. *Antioxidants* 11, 1160.
- [5] Abdelhamid, A.G., Yousef, A.E., 2023. Combating bacterial biofilms: current and emerging antibiofilm strategies for treating persistent infections. *Antibiotics* 12, 1005.
- [6] Abisado, R.G., Benomar, S., Klaus, J.R., Dandekar, A.A., Chandler, J.R., 2018. Bacterial quorum sensing and microbial community interactions. *MBio* 9.
- [7] Ackermann, M., van Vliet, S., 2023. Spatial self-organization of metabolism in microbial systems: a matter of enzymes and chemicals. *Cell Syst* 14, 98-108.
- [8] Afify, F.A., Shata, A.H., Aboelnaga, N., Osama, D., Elsayed, S.W., Saif, N.A., Mouftah, S.F., Shawky, S.M., Mohamed, A.A., Loay, O., 2024. Emergence of carbapenem resistant gram-negative pathogens with high rate of colistin resistance in Egypt: A cross sectional study to assess resistance trends during the COVID-19 pandemic. *J Genet Eng Biotechnol* 22, 100351.
- [9] Afroz, Z., Basavaraj, C.M., Gilani, F.N., Jyothi, P., 2018. Bacteriological profile of gram negative nosocomial isolates from intensive care units and their antibiogram in a tertiary care hospital of South India. *Int J Med Microbiol Trop*.
- [10] Ahmad, N., Joji, R.M., Shahid, M., 2023. Evolution and implementation of one Health to control the dissemination of antibiotic-resistant bacteria and resistance genes: A review. *Front Cell Infect Microbiol* 12, 1065796.
- [11] Ahmad, S., Khan, Z., Al-Sweih, N., Alfouzan, W., Joseph, L., Asadzadeh, M., 2020. *Candida kefyr* in Kuwait: Prevalence, antifungal drug susceptibility and genotypic heterogeneity. *PLoS One* 15, e0240426.
- [12] Ahmadi, F., Nejad, M.J., Shariatipour, M., Heydari, A., 2022. A Greener Approach to Oxazolidinone Synthesis Using a Ternary Deep Eutectic Solvent. *ChemistrySelect* 7, e202200068.
- [13] Ahmed, M.A., Dawoud, M.H., Mansy, M.S., Ashour, M.S., 2024a. Evaluation of Phenotypic and Genotypic Patterns of Aminoglycoside Resistance among Certain Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Isolates Collected from Different Egyptian Hospitals. *Al-Azhar J Pharm Med Sci* 4, 101-109.
- [14] Ahmed, S.A., Barış, E., Go, D.S., Lofgren, H., Osorio-Rodarte, I., Thierfelder, K., 2018. Assessing the global poverty effects of antimicrobial resistance. *World Dev* 111, 148-160.
- [15] Ahmed, S.A., Hasan, H.M., Tawfeeq, H.K., 2024b. Quorum Sensing in *Staphylococcus aureus*. *Rafidain J Eng Sci* 33.
- [16] Aïn, C., Laffont-Lozes, P., Loubet, P., Mazet, J., Kinowski, J., Sotto, A., Larcher, R., 2023. Résultats préliminaires d'une étude de cohorte rétrospective dans un CHU français sur l'utilisation du tédizolide: indication, efficacité et tolérance. *Médecine et Maladies Infectieuses Formation* 2, S56.

- [17] Aithal, A., Pradhan, A., Aithal, S., Shabaraya, A., 2020. Complex determinants influencing inappropriate antibiotic use-a systematic review. *Int J Health Sci Pharm IJHSP* 4, 34-53.
- [18] Al-Adhami, H., Al-Majidi, S.M., 2021. Synthesis, Characterization of Thiazolidin-4-one, Oxazolidin-4-one and Imidazolidin-4-one Derivatives from 6-Amino-1, 3-dimethyluracil and evaluation of their Antioxidant and Antimicrobial Agent. *Q J Polit Sci* 26, 59–72-59–72.
- [19] Al-Daghistani, H.I., Matalqah, S.M., Shadid, K.A., Abu-Niaaj, L.F., Zein, S., Abo-Ali, R.M., 2025. Quorum Quenching of *P. aeruginosa* by *Portulaca oleracea* Methanolic Extract and Its Phytochemical Profile. *Pathogens* 14, 163.
- [20] Al-Dissi, N.M., Salhab, A.S., Al-Hajj, H.A., 2001. Effects of *Inula viscosa* leaf extracts on abortion and implantation in rats. *J Ethnopharmacol* 77, 117-121.
- [21] Al-Khayri, J.M., Sahana, G.R., Nagella, P., Joseph, B.V., Alessa, F.M., Al-Mssallem, M.Q., 2022. Flavonoids as potential anti-inflammatory molecules: A review. *Molecules* 27, 2901.
- [22] Al-Saady, A.J., Aldujaili, N., Banoon, S., Al-Abboodi, A., 2006. Antimicrobial properties of nanoparticles in biofilms. *Revista Bionatura*
- [23] Al-Tayawi, T.S., Adel, E.M., Omer, F.H., 2023. An Overview of Biofilm as a Virulence Factor for Bacteria to Survive in the Harsh Environment. *Int J Med Sci Clin Res Rev* 3, 1188-1197.
- [24] Al Naser, O., 2018. Effet des conditions environnementales sur les caractéristiques morpho-physiologiques et la teneur en métabolites secondaires chez *Inula montana*: une plante de la médecine traditionnelle Provençale. Université d'Avignon,
- [25] Alam, A., Kumar, A., Tripathi, P., Ehtesham, N.Z., Hasnain, S.E. 2019. Biofilms: A phenotypic mechanism of bacteria conferring tolerance against stress and antibiotics, In: *Mycobacterium Tuberculosis: Molecular Infection Biology, Pathogenesis, Diagnostics and New Interventions*. 315-333.
- [26] Alaoui Mdarhri, H., Benmessaoud, R., Yacoubi, H., Seffar, L., Guennouni Assimi, H., Hamam, M., Boussettine, R., Filali-Ansari, N., Lahlou, F.A., Diawara, I., 2022. Alternatives therapeutic approaches to conventional antibiotics: Advantages, limitations and potential application in medicine. *Antibiotics* 11, 1826.
- [27] Albahri, G., Badran, A., Hijazi, A., Daou, A., Baydoun, E., Nasser, M., Merah, O., 2023. The therapeutic wound healing bioactivities of various medicinal plants. *Life Sci* 13, 317.
- [28] Albouchi, A., Ghrir, R., El Aouni, M. 1997. Endurcissement à la sécheresse et accumulation de glucides solubles et d'acides aminés libres dans les phyllodes d'*Acacia cyanophylla* Lindl. In: *Ann Front Sci*, 155-168.
- [29] Alejandro, A.L., Leo, W.W.C., Bruce, M., Gimutao, K., 2023. Does antibiotic awareness campaigns exposure decrease intention to demand antibiotic treatment? Testing a structural model among parents in Western Australia. *Plos One* 18, e0285396.
- [30] Alencar, V.C., Silva, J.d.F.d.S., Vilas Boas, R.O., Farnézio, V.M., de Maria, Y.N., Acirole Barbosa, D., Almeida, A.T., de Souza, E.M., Müller-Santos, M., Jabes, D.L., 2021. The quorum sensing auto-inducer 2 (AI-2) stimulates nitrogen fixation and favors ethanol production over biomass accumulation in *Zymomonas mobilis*. *Int J Mol Sci* 22, 5628.
- [31] Alfinito, E., Beccaria, M., Cesaria, M., 2023. Quorum Sensing as a long-range interaction for bacteria growth and bioluminescence. *Eur Phys J E*.
- [32] Ali, M.H., Reshad, R.A.I., Rahman, M.M., Miah, M.F., 2023. Antimicrobial resistance: Understanding the mechanism and strategies for prevention and control. *J Adv Biotechnol Exp Ther*.

- [33] Alkarim, I., Wong, F.W.F., Mohamed, M.S., Halim, M., Ariff, A.B., 2023. A review on the application of biofilm-based bioreactors in the removal of pharmaceutically active compounds (PhACs) from wastewater. *J Environ Chem Eng* 11, 110226.
- [34] Almatroudi, A., 2024. Investigating Biofilms: Advanced Methods for Comprehending Microbial Behavior and Antibiotic Resistance. *Front Biosci Landmark* 29, 133.
- [35] Alvarez, A.F., Georgellis, D., 2022. The role of sensory kinase proteins in two-component signal transduction. *Biochem Soc Trans* 50, 1859-1873.
- [36] Ampomah-Wireko, M., Chen, S., Li, R., Gao, C., Wang, M., Qu, Y., Kong, H., Nininahazwe, L., Zhang, E., 2024. Recent advances in the exploration of oxazolidinone scaffolds from compound development to antibacterial agents and other bioactivities. *Eur J Med Chem*, 116326.
- [37] Amyes, S.G., 2022. *Bacteria: a very short introduction*, Vol 352. Oxford University Press.
- [38] Anderberg, A.A., 1991. Taxonomy and phylogeny of the tribe *Inuleae* (*Asteraceae*). *Pl Syst Evol* 176, 75-123.
- [39] Andolfi, A., Zermane, N., Cimmino, A., Avolio, F., Boari, A., Vurro, M., Evidente, A., 2013. Inuloxins A–D, phytotoxic bi- and tri-cyclic sesquiterpene lactones produced by *Inula viscosa*: Potential for broomrapes and field dodder management. *Phytochemistry* 86, 112-120.
- [40] Anetzberger, C., Pirch, T., Jung, K., 2009. Heterogeneity in quorum sensing-regulated bioluminescence of *Vibrio harveyi*. *Mol Microbiol* 73, 267-277.
- [41] Angiolella, L., Rojas, F., Giammarino, A., Bellucci, N., Giusiano, G., 2024. Identification of virulence factors in isolates of *Candida haemulonii*, *Candida albicans* and *Clavispora lusitaniae* with low susceptibility and resistance to fluconazole and amphotericin B. *Microorganisms* 12, 212.
- [42] Apak, R.a., Özyürek, M., Güçlü, K., Çapanoğlu, E., 2016. Antioxidant activity/capacity measurement. 1. Classification, physicochemical principles, mechanisms, and electron transfer (ET)-based assays. *J Agric Food Chem* 64, 997-1027.
- [43] Aracil-Gisbert, S., Fernández-de-Bobadilla, M.D., Guerra-Pinto, N., Serrano-Calleja, S., Pérez-Cobas, A.E., Soriano, C., De Pablo, R., Lanza, V.F., Pérez-Viso, B., Reuter, S., 2023. Long-term dynamics of the *Serratia marcescens* complex in the hospital-built environment. *BioRxiv*, 2023.2010. 2015.562376.
- [44] Aracil-Gisbert, S., Fernández-De-Bobadilla, M.D., Guerra-Pinto, N., Serrano-Calleja, S., Pérez-Cobas, A.E., Soriano, C., de Pablo, R., Lanza, V.F., Pérez-Viso, B., Reuters, S., 2024. The ICU environment contributes to the endemicity of the “*Serratia marcescens* complex” in the hospital setting. *Mbio* 15, e03054-03023.
- [45] Aransiola, S., Musa, O., Babaniyi, B., Maddela, N.R. 2022. Microbial biofilm, applications and control, In: Maddela, N.R., Abiodun, A.S. (Eds.) *Microbial Biofilms*. CRC Press, Boca Raton, 3-21.
- [46] Araújo, D., Silva, A.R., Fernandes, R., Serra, P., Barros, M.M., Campos, A.M., Oliveira, R., Silva, S., Almeida, C., Castro, J., 2024. Emerging Approaches for Mitigating Biofilm-Formation-Associated Infections in Farm, Wild, and Companion Animals. *Pathogens* 13, 320.
- [47] Araújo, E.A., de Andrade, N.J., da Silva, L.H.M., de Carvalho, A.F., de Sá Silva, C.A., Ramos, A.M., 2010. Control of microbial adhesion as a strategy for food and bioprocess technology. *Food Bioprocess Technol* 3, 321-332.
- [48] Armas, F., Camperio, C., Marianelli, C., 2017. *In vitro* assessment of the probiotic potential of *Lactococcus lactis* LMG 7930 against ruminant mastitis-causing pathogens. *PLoS One* 12, e0169543.

- [49] Armentano, B., Curcio, R., Brindisi, M., Mancuso, R., Rago, V., Ziccarelli, I., Frattaruolo, L., Fiorillo, M., Dolce, V., Gabriele, B., 2020. 5-(Carbamoylmethylene)-oxazolidin-2-ones as a promising class of heterocycles inducing apoptosis triggered by increased ros levels and mitochondrial dysfunction in breast and cervical cancer. *Biomedicines* 8, 35.
- [50] Arslan, S., Özdemir, F., 2012. Antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from human and food against Linezolid, Quinupristin-Dalfopristin, Quinolones and Imipenem. *Afr J Microbiol Res* 6, 2616-2621.
- [51] Asif, L., Mazhar, S., 2020. A review on the role of genomics, various environmental factors, biochemical and physiological determinants and biofilms responsible for the development of antibiotics resistance in microbes. *Pure Appl Biol* 9, 2305-2317.
- [52] Aşkin Çelik, T., Aslantürk, Ö.S., 2010. Evaluation of cytotoxicity and genotoxicity of *Inula viscosa* leaf extracts with Allium test. *Biomed Res Int* 2010, 8.
- [53] Asma, S.T., Imre, K., Morar, A., Herman, V., Acaroz, U., Mukhtar, H., Arslan-Acaroz, D., Shah, S.R.A., Gerlach, R., 2022. An overview of biofilm formation–combating strategies and mechanisms of action of antibiofilm agents. *Life* 12, 1110.
- [54] Asraoui, F., El Mansouri, F., Cacciola, F., Brigui, J., Louajri, A., Simonetti, G., 2023. Biofilm Inhibition of *Inula viscosa* L. Aiton and *Globularia alypum* L. Extracts Against *Candida* Infectious Pathogens and In Vivo Action on *Galleria mellonella* Model. *Adv Biol* 7, 2300081.
- [55] Asraoui, F., Kounoun, A., Cacciola, F., El Mansouri, F., Kabach, I., Oulad El Majdoub, Y., Alibrando, F., Arena, K., Trovato, E., Mondello, L., 2021. Phytochemical profile, antioxidant capacity,  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase inhibitory potential of wild Moroccan *Inula viscosa* (L.) aiton leaves. *Molecules* 26, 3134.
- [56] Atakishizade, S., 2019. Role of genus *Candida* in etiology of nosocomial infections in a multidisciplinary surgical clinic. *Kazan Med J* 100, 125-129.
- [57] Ättman, E., Korhonen, P., Tammela, O., Vuento, R., Aittoniemi, J., Syrjänen, J., Mattila, E., Österblad, M., Huttunen, R., 2018. A *Serratia marcescens* outbreak in a neonatal intensive care unit was successfully managed by rapid hospital hygiene interventions and screening. *Acta Paediatr* 107, 425-429.
- [58] Avelino, F., 2024. Antioxidant Methods: A guideline for understanding and determining antioxidant capacity. Elsevier.
- [59] Azevedo, A., Carvalho, F.M., Gomes, L.C., Mergulhão, F.J. 2023. Use of bacterial biofilms to produce high added-value compounds, In: *Understanding Microbial Biofilms*. 665-681.
- [60] Azimi, L., Armin, S., Samadi Kafil, H., Abdollahi, N., Ghazvini, K., Hasanzadeh, S., Shahraki Zahedani, S., Rafiei Tabatabaei, S., Fallah, F., 2022. Evaluation of phenotypic and genotypic patterns of aminoglycoside resistance in the Gram-negative bacteria isolates collected from pediatric and general hospitals. *Mol Cell Pediatr* 9, 2.
- [61] Azimi, S., Klementiev, A.D., Whiteley, M., Diggle, S.P., 2020. Bacterial quorum sensing during infection. *Annu Rev Microbiol* 74, 201-219.
- [62] Baba Aissa, F., 1991. Les plantes médicinales en Algérie. Coédition Bouchène et Ad.Diwan, Alger, 29.
- [63] Baba Aissa, F., 1999. Encyclopédie des plantes utiles. Flore d'Algérie et du Maghreb. Substances végétales d'Afrique, d'Orient et d'Occident, Librairie Moderne Rouiba, EDAS, Alger.
- [64] Babaniyi, G.G., Akor, U.J., Babaniyi, B.R. 2023. Anti-quorum Sensing Therapies: Issues and Limitations, In: *Quorum Quenching*. 30-58.
- [65] Bagai, A., Kulkarni, A., Parmar, M.S., 2023. Antimicrobial resistance–Impact on humans. EOT 4th edition.

- [66] Bahadi, R., Berredjem, M., Benzaid, C., Bouchareb, F., Dekir, A., Djendi, M.L., Ibrahim-Ouali, M., Boussaker, M., Bouacida, S., Bhat, A.R., 2023. Efficient synthesis, crystallography study, antibacterial/antifungal activities, DFT/ADMET studies and molecular docking of novel  $\alpha$ -aminophosphonates. *J Mol Struct* 1289, 135849.
- [67] Bai, A.J., Rai, V.R., 2011. Bacterial quorum sensing and food industry. *CRFSFS* 10, 183-193.
- [68] Bakkeren, E., Gül, E., Huisman, J.S., Steiger, Y., Rocker, A., Hardt, W.-D., Diard, M., 2021. Cooperative virulence can emerge via horizontal gene transfer but is stabilized by transmission. *BioRxiv*, 2021.2002. 2011.430745.
- [69] Bali, E.B., Türkmen, K.E., Erdönmez, D., Sağlam, N., 2019. Comparative study of inhibitory potential of dietary phytochemicals against quorum sensing activity of and biofilm formation by *Chromobacterium violaceum* 12472, and swimming and swarming behaviour of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Food Technol. Biotechnol* 57, 212.
- [70] Banerjee, A., Chowdhury, P., Bauri, K., Saha, B., De, P., 2023. Inhibition and eradication of bacterial biofilm using polymeric materials. *Biomater Sci* 11, 11-36.
- [71] Barbachyn, M.R. 2018. The oxazolidinones, In: Jed F. Fisher, S.M., Marvin J. Miller (Ed.) *Antibacterials*. 97-121.
- [72] Bareia, T., Pollak, S., Guler, P., Puyesky, S., Eldar, A., 2023. Major distinctions between the two oligopeptide permease systems of *Bacillus subtilis* with respect to signaling, development and evolutionary divergence. *Microbiology* 169, 001382.
- [73] Basaran, M., Yüce, T.C., Yaman, Y.I., Vetter, R., Kocabas, A., 2022. Bacterial biofilms use chiral branches to escape crowded environments by tracking oxygen gradient. *arXiv*.
- [74] Bashir, N., Ashraf, S., Rashid, N., Naqvi, S.T.R., Majeed, S., Murtaza, G., Ashiq, M.N., Najam-ul-Haq, M. 2021. Drugs Resistance Management, In: *Biochemistry of Drug Resistance*. 539-558.
- [75] Batliner, M., Schumacher, F., Wigger, D., Vivas, W., Prell, A., Fohmann, I., Köhler, T., Schempp, R., Riedel, A., Vaeth, M., 2024. The *Candida albicans* quorum-sensing molecule farnesol alters sphingolipid metabolism in human monocyte-derived dendritic cells. *MBio* 15, e00732-00724.
- [76] Baydar, H., Gürel, F., 1998. Antalya doğal florasında bal arısı (*Apis mellifera*)'nın polen toplama aktivitesi, polen tercihi ve farklı polen tiplerinin morfolojik ve kalite özellikleri. *Turk J Agric For* 22, 475-482.
- [77] Baytop, T., 1999. Therapy with medicinal plants in Turkey. *Past and Present* 2, 348-349.
- [78] Bazhenov, S., Melkina, O., Fomin, V., Scheglova, E., Krasnik, P., Khurulnova, S., Zavilgelsky, G., Manukhov, I., 2021. LitR directly upregulates autoinducer synthesis and luminescence in *Aliivibrio logei*. *PeerJ* 9, e12030.
- [79] Beccaccioli, M., Pucci, N., Salustri, M., Scortichini, M., Zaccaria, M., Momeni, B., Loreti, S., Reverberi, M., Scala, V., 2022. Fungal and bacterial oxylipins are signals for intra-and inter-cellular communication within plant disease. *Front Plant Sci* 13, 823233.
- [80] Becheker, I., Melakhessou Mohamed, A., Marref Salah, E., Grib, I., Amarouyache, M., Berredjem, M., Berredjem, H., 2023. Antibacterial, Cytotoxic and Genotoxic Assessment of New Sulfonamide Derivatives. *Chem Biodiversity* 20, e202300505.
- [81] Beentje, H., 2000. New taxa and new combinations in *Helichrysum* (Compositae: *Inuleae*). *Kew Bull*, 349-365.
- [82] Bekkara, F.A., Benhammou, N., Panovska, T.K., 2008. Biological activities of the essential oil and ethanolic extract of *Inula viscosa* from the Tlemcen region of Algeria. *Adv Food Sci* 30, 132.

- [83] Belete, M.A., Gedefie, A., Alemayehu, E., Debash, H., Mohammed, O., Gebretsadik, D., Ebrahim, H., Tilahun, M., 2023. The prevalence of vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control* 12, 86.
- [84] Bellifa, S., Hassaine, H., Benamar, I., Terki, I.K., M'hamedi, I., Lachachi, M., Gaouar, S., Forestier, C., 2020. Detection of biofilm formation of *Klebsiella pneumoniae* isolated from medical devices at the University Hospital of Tlemcen, Algeria. *J Med Technol* 4, 518-519.
- [85] Bello, O.O., Martins, F.T., Bello, T.K., Anuoluwa, I.A., Anyakudo, M.M., Amolegbe, O.A., Ilemobayo, A.M., 2023. Occurrence and Role of Bacterial Biofilms in Different Systems. *Acta Microbiol Bulg.*
- [86] Ben Mrid, R., Bouchmaa, N., Kabach, I., Zouaoui, Z., Chtibi, H., Maadoudi, M.E., Kounoun, A., Cacciola, F., Majdoub, Y.O.E., Mondello, L., 2022. *Dittrichia viscosa* L. leaves: a valuable source of bioactive compounds with multiple pharmacological effects. *Molecules* 27, 2108.
- [87] Benayache, S., Benayache, F., Dendougui, H., Jay, M., 1991. Flavonoids from *Inula viscosa* L. *Plantes Médicinales et Phytothérapie* 25, 170 -176.
- [88] Benchohra, H., Hamel, L., Bendimered, F., Benchohra, M., 2011. Chemical composition of essential oil of *Inula viscosa*. *Sci lib* 3, 1-6.
- [89] Bengtsson, B., Greko, C., 2014. Antibiotic resistance—consequences for animal health, welfare, and food production. *Upsala J Med Sci* 119, 96-102.
- [90] Benny, A.T., Thamim, M., Easwaran, N., Gothandam, K.M., Thirumoorthy, K., Radhakrishnan, E.K., 2024. Attenuation of quorum sensing mediated virulence factors and biofilm formation in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 by substituted chalcones and flavonols. *Chem Biodiversity* 21, e202400393.
- [91] Benzaid, C., 2019. Screening de molécules a activité antimicrobienne. Badji Mokhtar Annaba University, Annaba.
- [92] Benzaid, C., Tichati, L., Djeribi, R., Rouabhia, M., 2019. Evaluation of the chemical composition, the antioxidant and antimicrobial activities of *Mentha × Piperita* essential oil against microbial growth and biofilm formation. *J Essent Oil-Bear Plants* 22, 335-346.
- [93] Benzaid, C., Tichati, L., Rouabhia, M., Dahdouh, S.A., 2022. Prevalence of microbial nosocomial infections in the resuscitation unit of the University Hospital of Annaba-Algeria. *Ann Biol Clin* 80, 527-536.
- [94] Bera, P., Wasim, A., Ghosh, P., 2022. A mechanistic understanding of biofilm morphogenesis: Coexistence of mobile and sessile aggregates and phase-separated patterns. *bioRxiv*, 2022.2006. 2007.494910.
- [95] Bernard, C., Li, Y., Lopez, P., Baptiste, E.J.b., 2021. Large-scale identification of viral quorum sensing systems reveals density-dependent sporulation-hijacking mechanisms in bacteriophages. 2021.2007. 2015.452460.
- [96] Berne, C., Ellison, C.K., Ducret, A., Brun, Y.V., 2018. Bacterial adhesion at the single-cell level. *Nat Rev Microbiol* 16, 616-627.
- [97] Bertagnolio, S., Suthar, A.B., Tosas, O., Van Weezenbeek, K., 2023. Antimicrobial resistance: Strengthening surveillance for public health action. *PLoS Med* 20, e1004265.
- [98] Bhaskar, P., Sahu, B., 2023. Antimicrobial resistance: global concern and the critical need for new antibiotics. *J Appl Biol Chem* 4, 1-3.
- [99] Bhatt, V.S. 2018. Quorum sensing mechanisms in gram positive bacteria, In: implication of quorum sensing system in biofilm formation and virulence. 297-311.

- [100] Bhunia, A., Narayan, K., Singh, A., Sircar, A., Chatterjee, N. 2022. Quorum Sensing: A Potential Mechanism Toward Microbial Activity and Biofilm Formation, In: Omics for Environmental Engineering and Microbiology Systems. CRC Press, 85-111.
- [101] Bi, H., Deng, R., Liu, Y., 2022. Linezolid decreases *Staphylococcus aureus* biofilm formation by affecting the IcaA and IcaB proteins. *Acta Microbiol Immunol Hung.*
- [102] Białucha, A., Gospodarek-Komkowska, E., Kwiecińska-Piróg, J., Skowron, K., 2020. Influence of selected factors on biofilm formation by *Salmonella enterica* strains. *Microorganisms* 9, 43.
- [103] Bicoll, P.S., Goyal, A., Blatt, N.B., Freij, B.J., 2021. Eculizumab-associated *Moraxella lacunata* bacteremia and systemic inflammatory response syndrome in a toddler with atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin Med Insights Pediatr* 15, 1179556521992367.
- [104] Blancas, A., Conrad, L.M., 2022. Acyl Homoserine Lactone Analogs as Potential Inhibitors of Quorum Sensing. *FASEB J* 36.
- [105] Blanchon, D., de Lange, P.J., Doyle, E., Tang, T., Waipara, N., Berry, T.-A., 2024. Siderophore production in fungi from asbestos biofilms: The first step towards bioremediation of a carcinogenic mineral. *Biodiversity*.
- [106] Bogadi, S., Rao, P., KU, V., Kuppusamy, G., Madhunapantula, S.V., Subramaniyan, V., Satyanarayana Reddy Karri, V.V., Aswathanarayan, J.B., 2024. Management of biofilm-associated infections in diabetic wounds—from bench to bedside. *Pure Appl Chem*.
- [107] Bohlmann, F., Czerson, H., Schöneweiß, S., 1977. Natürlich vorkommende terpen-derivate, 83. Neue inhaltsstoffe aus *Inula viscosa* Ait. *Chem Ber* 110, 1330-1334.
- [108] Böhning, J., Tarafder, A.K., Bharat, T.A., 2024. The role of filamentous matrix molecules in shaping the architecture and emergent properties of bacterial biofilms. *Biochem J* 481, 245-263.
- [109] Bohui, P.S.G., Adima, A.A., Niamké, F.B., N'Guessan, J.D., 2018. Etude comparative de trois méthodes d'extraction des flavonoïdes totaux à partir des feuilles de plantes médicinales: *Azadirachta indica* et *Psidium guajava*. *J Soc Ouest-Afr Chim* 46, 50-58.
- [110] Book, G., Ingham, C., Ariel, G., 2017. Modeling cooperating micro-organisms in antibiotic environment. *PLoS One* 12, e0190037.
- [111] Borges, A., Saavedra, M.J., Simões, M., 2012. The activity of ferulic and gallic acids in biofilm prevention and control of pathogenic bacteria. *Biofouling* 28, 755-767.
- [112] Botineau, M., 2010. Botanique systématique et appliquée des plantes à fleurs. Tec & doc.
- [113] Bouasla, R., Berredjem, M., 2024. Microwave-assisted condensation of two potential antibacterial pharmacophores (sulfonamide and oxazolidinone). *Eng Proc* 67, 64.
- [114] Bouchelta, A., Boughdad, A., Blenzar, A., 2005. Effets biocides des alcaloïdes, des saponines et des flavonoïdes extraits de *Capsicum frutescens* L. (*Solanaceae*) sur *Bemisia tabaci* (*Gennadius*) (Homoptera: *Aleyrodidae*). *Biotechnol Agron Soc Environ*.
- [115] Boughendjioua, H., 2017. Composition chimique et activité antibactérienne de l'huile essentielle de *Lavandula officinalis* cultivées dans la région de Skikda-Algérie. Chemical composition and antibacterial activity of essential oil of *Lavandula officinalis* grown in the region of Skikda-Algeria. *Taureau Soc R Sci Liège*.
- [116] Bouhrour, N., Nibbering, P.H., Bendali, F., 2024. Medical Device-Associated Biofilm Infections and Multidrug-Resistant Pathogens. *Pathogens* 13, 393.
- [117] Bourgeois-Nicolaos, N., Rouard, C., Desroches, M., Doucet-Populaire, F., 2012. Update on linezolid resistance in staphylococci. *J Anti-Infect* 14, 108-115.

- [118] Bouyahya, A., Abrini, J., Bakri, Y., Dakka, N., 2017a. Screening phytochimique et évaluation de l'activité antioxydante et antibactérienne des extraits d'*Origanum compactum*. *Phytothérapie* 15, 379-383.
- [119] Bouyahya, A., Bakri, Y., Et-Touys, A., Talbaoui, A., Khouchlaa, A., Charfi, S., Abrini, J., Dakka, N., 2017b. Resistance to antibiotics and mechanisms of action of essential oils against bacteria. *Phytothérapie*, 1-11.
- [120] Bouyahya, A., Et-Touys, A., Khouchlaa, A., El-Baaboua, A., Benjouad, A., Amzazi, S., Dakka, N., Bakri, Y., 2018. Notes ethnobotaniques et phytopharmacologiques sur *Inula viscosa*. *Phytothérapie* 16, 263-268.
- [121] Brahmi-Chendouh, N., Piccolella, S., Crescente, G., Pacifico, F., Boulekbache, L., Hamri-Zeghichi, S., Akkal, S., Madani, K., Pacifico, S., 2019. A nutraceutical extract from *Inula viscosa* leaves: UHPLC-HR-MS/MS based polyphenol profile, and antioxidant and cytotoxic activities. *J Food Drug Anal* 27, 692-702.
- [122] Branger, A., 2007. Microbiochimie et alimentation. Educagri éditions.
- [123] Breitenbach, R., Gerrits, R., Dementyeva, P., Knabe, N., Schumacher, J., Feldmann, I., Radnik, J., Ryo, M., Gorbushina, A.A., 2022. The role of extracellular polymeric substances of fungal biofilms in mineral attachment and weathering. *npj Mater Degrad* 6, 42.
- [124] Brenciani, A., Morroni, G., Schwarz, S., Giovanetti, E., 2022. Oxazolidinones: mechanisms of resistance and mobile genetic elements involved. *J Antimicrob Chemother* 77, 2596-2621.
- [125] Bricha, S., Ounine, K., Oulkheir, S., Haloui, N., Attarassi, B., 2009. Facteurs de virulence et epidemiologie lies au *pseudomonas aeruginosa* virulence factors and epidemiology related to pseudomonas aeruginosa. *Rev Tun Infectiol* 2, 7-14.
- [126] Brickner, S.J., Barbachyn, M.R., Hutchinson, D.K., Manninen, P.R., 2008. Linezolid (ZYVOX), the first member of a completely new class of antibacterial agents for treatment of serious gram-positive infections. *Med Chem* 51, 1981-1990.
- [127] Brodl, E., Winkler, A., Macheroux, P., 2018. Molecular mechanisms of bacterial bioluminescence. *Comput Struct Biotechnol J* 16, 551-564.
- [128] Brullo, S., de Marco, G., 2000. Taxonomical revision of the genus *Dittrichia* (Asteraceae). *Port Acta Biol* 19, 341-354.
- [129] Bruneton, J., 1996. Plantes toxiques: végétaux dangereux pour l'homme et les animaux. Tec & Doc Lavoisier.
- [130] Bssaïbis, F., Gmira, N., Meziane, M., 2009. Activité antibactérienne de *Dittrichia viscosa* (L.) W. Greuter. *Rev Microbiol Ind San Environ* 3, 44-55.
- [131] Buchanan, R., Wareham, D., 2019. Mechanisms of antibiotic resistance. 347.
- [132] Burdette, S.D., Trotman, R., 2015. Tedizolid: the first once-daily oxazolidinone class antibiotic. *Clin Infect Dis* 61, 1315-1321.
- [133] Bush, K., Jacoby, G.A., 2010. Updated functional classification of  $\beta$ -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 54, 969-976.
- [134] Buttaro, B. 2022. Playing by the Rules: Structural and Spatial Organization of Biofilm Communities. In: *IEEE Signal Processing in Medicine and Biology Symposium (SPMB)*, 1-1.
- [135] Büyüktuna, S.A., Hasbek, M., Elaldı, N., Gözel, M.G., Çelik, C., Engin, A., Bakıcı, M.Z., Bakır, M., 2019. Epidemiological analysis of Nosocomial *Candida* infections: Experience of a university hospital. *Cumhuriyet Med J* 41, 318-327.
- [136] Bzdrenga, J., Daude, D., Remy, B., Jacquet, P., Plener, L., Elias, M., Chabriere, E., 2017. Biotechnological applications of quorum quenching enzymes. *Chem Biol Interact* 267, 104-115.

- [137] Cai, Y., Zhang, X., 2024. The atypical organization of the luxI/R family genes in AHL-driven quorum-sensing circuits. *J Bacteriol* 206, e00430-00423.
- [138] Campbell, J., Lin, Q., Geske, G.D., Blackwell, H.E., 2009. New and unexpected insights into the modulation of LuxR-type quorum sensing by cyclic dipeptides. *ACS Chem Biol* 4, 1051-1059.
- [139] Caneschi, A., Bardhi, A., Barbarossa, A., Zaghini, A., 2023. The use of antibiotics and antimicrobial resistance in veterinary medicine, a complex phenomenon: A narrative review. *Antibiotics* 12, 487.
- [140] Cantrell, C.L., Pridgeon, J.W., Fronczek, F.R., Becnel, J.J., 2010. Structure–activity relationship studies on derivatives of eudesmanolides from *Inula helenium* as toxicants against *Aedes aegypti* larvae and adults. *Chem Biodiversity* 7, 1681-1697.
- [141] Canzian, L., Zhao, K., Wong, G.C., van der Schaar, M., 2015. A dynamic network formation model for understanding bacterial self-organization into micro-colonies. *IEEE Trans Mol Biol Multi-Scale Commun* 1, 76-89.
- [142] Capozzi, C., Maurici, M., Panà, A., 2019. Antimicrobial resistance: it is a global crisis," a slow tsunami". *Ig. Sanita Pubblica* 75, 429-450.
- [143] Cappelli, G., Ricardi, M., Ravera, F., Ligabue, G., Ballestri, M., Bonucchi, D., Bondi, M. 2007. Biofilm on artificial surfaces, In: *Disinfection by Sodium Hypochlorite: Dialysis Applications*. 61-71.
- [144] Carabelli, A.M., Dubern, J.-F., Papangeli, M., Farthing, N.E., Sanni, O., Heeb, S., Hook, A.L., Alexander, M.R., Williams, P., 2022. Polymer-directed inhibition of reversible to irreversible attachment prevents *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation. *bioRxiv*, 2022.2001. 2008.475475.
- [145] Cardoza, R.E., McCormick, S.P., Lindo, L., Mayo-Prieto, S., González-Cazón, D., Martínez-Reyes, N., Carro-Huerga, G., Rodríguez-González, Á., Proctor, R.H., Casquero, P.A., 2022. Effect of Farnesol in *Trichoderma* Physiology and in Fungal–Plant Interaction. *J fungi* 8, 1266.
- [146] Carle, S., 2009. La résistance aux antibiotiques: un enjeu de santé publique important. *Pharmactuel* 42, 6-21.
- [147] Carrias, J., Sime-Ngando, T. 2009. Bacteria, attached to surfaces, In: *Plankton of Inland Waters*. Elsevier, 182-192.
- [148] Ceylan, R., Zengin, G., Mahomoodally, M.F., Sinan, K.I., Ak, G., Jugreet, S., Cakır, O., Ouelbani, R., Paksoy, M.Y., Yılmaz, M.A., 2021. Enzyme inhibition and antioxidant functionality of eleven *Inula* species based on chemical components and chemometric insights. *Biochem Syst Ecol* 95, 104225.
- [149] Cha, C., Gao, P., Chen, Y.-C., Shaw, P.D., Farrand, S.K., 1998. Production of acyl-homoserine lactone quorum-sensing signals by gram-negative plant-associated bacteria. *Mol Plant Microbe Interact* 11, 1119-1129.
- [150] Chahmi, N., Anissi, J., Jennan, S., Farah, A., Sendide, K., El Hassouni, M., 2015. Antioxidant activities and total phenol content of *Inula viscosa* extracts selected from three regions of Morocco. *Pac Asiatique J Trop Biomed* 5, 228-233.
- [151] Chakravarty, D., Bhattacharya, D., Ganguli, S., Ghosh, U.D. 2023. Targeting microbial biofilms using genomics-guided drug discovery, In: *Microbial Biofilms: Challenges and Advances in Metabolomic Study*. Elsevier, 315-324.
- [152] Challan Belval, S., Gal, L., Margiewes, S., Garmyn, D., Piveteau, P., Guzzo, J., 2006. Assessment of the roles of LuxS, S-ribosyl homocysteine, and autoinducer 2 in cell attachment during biofilm formation by *Listeria monocytogenes* EGD-e. *Appl. Environ. Microbiol.* 72, 2644-2650.

- [153] Champagne, A., Jain, P., Vélot, L., Riopel, J., Lefebvre, V., Neveu, B., Pouliot, F., 2022. A transcriptional biosensor to monitor single cancer cell therapeutic responses by bioluminescence microscopy. *Theranostics* 12, 474.
- [154] Champalal, L., Kumar, U.S., Krishnan, N., Vaseeharan, B., Mariappanadar, V., Raman, P., 2018. Modulation of quorum sensing-controlled virulence factors in *Chromobacterium violaceum* by selective amino acids. *FEMS Microbiol Lett* 365, fny252.
- [155] Champion, M., Portier, E., Vallée-Réhel, K., Linossier, I., Balnois, E., Vignaud, G., Moppert, X., Hellio, C., Faÿ, F., 2022. Anti-biofilm activity of a hyaluronan-like Exopolysaccharide from the marine *Vibrio* MO245 against pathogenic bacteria. *Marine drugs* 20, 728.
- [156] Chatterjee, S., Agrawal, D., Gomase, S.N., Parchand, S.M., Gangwe, A.B., Mishra, M., 2022. Fluoroquinolone resistance in bacterial isolates from ocular infections: Trend in antibiotic susceptibility patterns between 2005-2020. *Indian J Ophthalmol* 70, 4391-4398.
- [157] Chen, J., Yang, J., Ma, L., Li, J., Shahzad, N., Kim, C.K., 2020. Structure-antioxidant activity relationship of methoxy, phenolic hydroxyl, and carboxylic acid groups of phenolic acids. *Sci Rep* 10, 2611.
- [158] Chen, T.Y., Wang, F.Y., Lee, P.J., Hsu, A.L., Ching, T.T., 2024. Mitochondrial S-adenosylmethionine deficiency induces mitochondrial unfolded protein response and extends lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *Aging Cell* 23, e14103.
- [159] Chen, W., Zhang, P., Guo, T., Gu, X., Bai, B., Zhang, S., Chang, X., Wang, Y., Ma, S., 2023a. Design, synthesis and evaluation of oxazolopyridinone derivatives as quorum sensing inhibitors. *Bioorg Chem* 130, 106266.
- [160] Chen, Y., Busscher, H.J., van der Mei, H.C., Norde, W., 2011. Statistical analysis of long-and short-range forces involved in bacterial adhesion to substratum surfaces as measured using atomic force microscopy. *Appl Environ Microbiol* 77, 5065-5070.
- [161] Chen, Y., Gao, Y., Huang, Y., Jin, Q., Ji, J., 2023b. Inhibiting quorum sensing by active targeted pH-sensitive nanoparticles for enhanced antibiotic therapy of biofilm-associated bacterial infections. *ACS nano* 17, 10019-10032.
- [162] Chen, Y., Ruan, Z.X., Wang, F., Huangfu, D.S., Sun, P.H., Lin, J., Chen, W.M., 2015. Novel oxazolidinone antibacterial analogues with a substituted ligustrazine C-ring unit. *Chem Biol Drug Des* 86, 682-690.
- [163] Chiş, A.A., Rus, L.L., Morgovan, C., Arseniu, A.M., Frum, A., Vonica-Țincu, A.L., Gligor, F.G., Mureşan, M.L., Dobrea, C.M., 2022. Microbial resistance to antibiotics and effective antibiotherapy. *Biomedicines* 10, 1121.
- [164] Chodkowski, J.L., Shade, A., 2022. A coevolution experiment reveals parallel mutations in the AcrA-AcrB-TolC efflux pump that contributes to bacterial antibiotic resistance. *bioRxiv*, 2022.2003. 2016.484489.
- [165] Christensen, G.D., Simpson, W.A., Younger, J., Baddour, L., Barrett, F., Melton, D., Beachey, E., 1985. Adherence of coagulase-negative staphylococci to plastic tissue culture plates: a quantitative model for the adherence of staphylococci to medical devices. *J Clin Microbiol* 22, 996-1006.
- [166] Christensen, Q.H., Brecht, R.M., Dudekula, D., Greenberg, E.P., Nagarajan, R., 2014. Evolution of acyl-substrate recognition by a family of acyl-homoserine lactone synthases. *PLoS One* 9, e112464.
- [167] Chu, W., Zhuang, X., 2022. Visualizing bacterial motility based on a color reaction. *JoVE*, e63706.

- [168] Chun, A.L., Mosayyebi, A., Butt, A., Carugo, D., Salta, M., 2022. Early biofilm and streamer formation is mediated by wall shear stress and surface wettability: A multifactorial microfluidic study. *Microbiologyopen* 11, e1310.
- [169] Churchill, M.E., Herman, J.P. 2008. Acyl-Homoserine Lactone Biosynthesis: Structure and Mechanism, In: *Chemical communication among bacteria*. 273-289.
- [170] Ciarolla, A.A., Lapin, N., Williams, D., Chopra, R., Greenberg, D.E., 2022. Physical approaches to prevent and treat bacterial biofilm. *Antibiotics* 12, 54.
- [171] Ciccarelli, D., Garbari, F., Pagni, A.M. 2007. Glandular hairs of the ovary: a helpful character for *Asteroideae* (*Asteraceae*) taxonomy? In: *Ann Bot Fenn*, 1-7.
- [172] Claessens, J., van Lith, Y., Laverman, A., Van Cappellen, P., 2006. Acid–base activity of microorganisms. *J Geochem Explor* 88, 181-185.
- [173] Coenye, T., 2022. Biofilms. *Life Sci*.
- [174] Coggins, S.A., Edwards, E.M., Flannery, D.D., Gerber, J.S., Horbar, J.D., Puopolo, K.M., 2023. *Serratia* infection epidemiology among very preterm infants in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 42, 152-158.
- [175] Conesa, H., María-Cervantes, A., Álvarez-Rogel, J., González-Alcaraz, M., 2011. Influence of soil properties on trace element availability and plant accumulation in a Mediterranean salt marsh polluted by mining wastes: implications for phytomanagement. *Sci Total Environ* 409, 4470-4479.
- [176] Cornforth, D.M., Popat, R., McNally, L., Gurney, J., Scott-Phillips, T.C., Ivens, A., Diggle, S.P., Brown, S.P., 2014. Combinatorial quorum sensing allows bacteria to resolve their social and physical environment. *Proc Natl Acad Sci* 111, 4280-4284.
- [177] Coutiño, R., Hernández, A., Morales, M.G., Arias, D., Monterrosa, M.J.A., Reyes, R.V.J.T.R.C., 2023. Quorum sensing en *Pseudomonas Aeruginosa* y su relación con algunas patologías en la medicina. *Teknos Revista Científica* 23, 48-56.
- [178] Crider, S.R., Colby, S.D., 1985. Susceptibility of enterococci to trimethoprim and trimethoprim-sulfamethoxazole. *Antimicrob Agents Chemother* 27, 71-75.
- [179] Cryan, J.F., Clarke, G., Dinan, T.G., Schellekens, H., 2018. A microbial drugstore for motility. *Cell Host Microbe* 23, 691-692.
- [180] Çuhadar, T., Kalkanci, A., 2017. Önem Kazanan Patojen: *Candida kefyr* (*Kluyveromyces marxianus*). *Microbiol Bull* 51, 387-395.
- [181] Czajkowski, R., Jafra, S., 2009. Quenching of acyl-homoserine lactone-dependent quorum sensing by enzymatic disruption of signal molecules. *Acta Biochim Pol* 56.
- [182] D’Aquila, P., De Rango, F., Paparazzo, E., Passarino, G., Bellizzi, D., 2023. Epigenetic-based regulation of transcriptome in *Escherichia coli* adaptive antibiotic resistance. *Microbiol Spectr* 11, e04583-04522.
- [183] Dai, J., Mumper, R.J., 2010. Plant phenolics: extraction, analysis and their antioxidant and anticancer properties. *Molecules* 15, 7313-7352.
- [184] Damyanova, T., Dimitrova, P.D., Borisova, D., Topouzova-Hristova, T., Haladjova, E., Paunova-Krasteva, T., 2024. An overview of biofilm-associated infections and the role of phytochemicals and nanomaterials in their control and prevention. *Pharmaceutics* 16, 162.
- [185] Danchik, C., Casadevall, A., 2021. Role of cell surface hydrophobicity in the pathogenesis of medically-significant fungi. *Front Cell Infect Microbiol* 10, 594973.
- [186] Daniels, R., Vanderleyden, J., Michiels, J., 2004. Quorum sensing and swarming migration in bacteria. *FEMS Microbiol Rev* 28, 261-289.
- [187] Danino, O., Gottlieb, H.E., Grossman, S., Bergman, M., 2009. Antioxidant activity of 1, 3-dicaffeoylquinic acid isolated from *Inula viscosa*. *Int Food Res* 42, 1273-1280.
- [188] Dannaoui, E., Espinel-Ingroff, A., 2019. Antifungal susceptibility testing by concentration gradient strip Etest method for fungal isolates: a review. *J Fungus* 5, 108.

- [189] Darmasiwi, S., Aramsirirujwet, Y., Kimkong, I., 2022. Antibiofilm activity and bioactive phenolic compounds of ethanol extract from the *Hericium erinaceus basidiome*. *J Adv Pharm Technol Res* 13, 111-116.
- [190] Das, M., 2014. Effect of cell surface hydrophobicity in microbial biofilm formation. *Eur J Exp Biol* 4, 254-256.
- [191] Datta, S., Nag, S., Roy, D.N., 2024. Biofilm-producing antibiotic-resistant bacteria in Indian patients: a comprehensive review. *Curr Med Res Opin* 40, 403-422.
- [192] De Clerck, C., Josselin, L., Vangoethem, V., Lassois, L., Fauconnier, M.-L., Jijakli, H., 2022. Weapons against themselves: Identification and use of Quorum Sensing volatile molecules to control plant pathogenic fungi growth. *Microorganisms* 10, 2459.
- [193] De Clippeleir, H., Defoirdt, T., Vanhaecke, L., Vlaeminck, S.E., Carballa, M., Verstraete, W., Boon, N., 2011. Long-chain acylhomoserine lactones increase the anoxic ammonium oxidation rate in an OLAND biofilm. *Appl Microbiol Biotechnol Adv* 90, 1511-1519.
- [194] De Felice, P., 1967. Guide pour l'étude de quelques plantes tropicales.
- [195] De Kievit, T.R., Iglewski, B.H., 2000. Bacterial quorum sensing in pathogenic relationships. *Infect Immun* 68, 4839-4849.
- [196] De Lacerda, D.A., Lima, L.L.L., Honorato, P.F., Vale, R.B., Das Neves, D.F., De Sá Filho, C.P., De Moura, T.Q., Figueiredo, V.C., De Oliveira, A.V.L., De Andrade Isidório, U., 2024. Pharmacology and pharmacotherapy of antimicrobials. *Revista Sistemática* 14, 306-310.
- [197] De Laurentis, N., Losacco, V., Milillo, M.A., Lai, O., 2002. Chemical investigations of volatile constituents of *Inula viscosa* (L.) Aiton (*Asteraceae*) from different areas of Apulia, Southern Italy. *Delpinoa* 44, 115-119.
- [198] Deb Adhikari, M., Saha, T., Tiwary, B.K. 2022. Quest for Alternatives to Antibiotics: An Urgent Need of the Twenty-First Century, In: *Alternatives to Antibiotics: Recent Trends and Future Prospects*. Springer, 3-32.
- [199] Defoirdt, T., Boon, N., Bossier, P., 2010. Can bacteria evolve resistance to quorum sensing disruption? *PLoS Pathog* 6, e1000989.
- [200] Deniz, S., Köse, S.O., Soyak, F., Kök, A., Kaçar, İ., 2023. *Serratia spp.* Infections Outside An Outbreak Scenario: A Five-year Review of Patients in A University Hospital. *Hamidiye Med J* 4.
- [201] Devescovi, G., Kojic, M., Covaceuszach, S., Cámara, M., Williams, P., Bertani, I., Subramoni, S., Venturi, V., 2017. Negative regulation of violacein biosynthesis in *Chromobacterium violaceum*. *Front Microbiol* 8, 349.
- [202] Devi, K., Asmat, Y., Jain, S., Sharma, S., Dwivedi, J., 2013. An efficient approach to the synthesis of novel oxazolidinones as potential antimicrobial agents. *J Chem* 2013, 252187.
- [203] Devi, S., Sharma, P., Sharma, N., Chauhan, S., Sharma, A., Thakur, M., 2023. Microbial Biofilms : Beneficial and detrimental impatcs. *J MICRobiol Biotechnol Food Sci* 12.
- [204] Di Perri, G., Ferlazzo, G., 2022. Biofilm Development and Approaches to Biofilm Inhibition by Exopolysaccharides. *New Microbiol* 45, 227-236.
- [205] Diaz, G., De Freitas, M.A., Ricci-Silva, M.E., Diaz, M.A., 2014. Easy access to evans' oxazolidinones. Stereoselective synthesis and antibacterial activity of a new 2-oxazolidinone derivative. *Molecules* 19, 7429-7439.
- [206] Dimitrova, P.D., Damyanova, T., Paunova-Krasteva, T., 2023. *Chromobacterium violaceum*: a model for evaluating the anti-quorum sensing activities of plant substances. *Scientia Pharmaceutica* 91, 33.

- [207] Dimitrova, P.D., Ivanova, V., Trendafilova, A., Paunova-Krasteva, T., 2024. Anti-Biofilm and Anti-Quorum-Sensing Activity of *Inula* Extracts: A Strategy for Modulating *Chromobacterium violaceum* Virulence Factors. *Pharmaceuticals* 17, 573.
- [208] Ding, X.S., Zhao, B., An, Q., Tian, M., Guo, J.S., 2019. Role of extracellular polymeric substances in biofilm formation by *Pseudomonas stutzeri* strain XL-2. *Appl Microbiol Biotechnol* 103, 9169-9180.
- [209] Djordjevic, D., Wiedmann, M., McLandsborough, L., 2002. Microtiter plate assay for assessment of *Listeria monocytogenes* biofilm formation. *Appl Environ Microbiol* 68, 2950-2958.
- [210] Dobignard, A.A., Chatelain, C.A., Fisher, M.C., Orso, J.C., Jeanmonod, D.C., 2011. Index synonymique de la flore d'Afrique du Nord (Volume 2, *Dicotyledoneae: Acanthaceae-Asteraceae*). 2.
- [211] Dobretsov, S., Teplitski, M., Paul, V., 2009. Mini-review: quorum sensing in the marine environment and its relationship to biofouling. *Biofouling* 25, 413-427.
- [212] Dong, J., Karki, S.B., Parikh, M., Riggs, J.C., Huang, L., 2012. Oxidative degradation studies of an oxazolidinone-derived antibacterial agent, RWJ416457, in aqueous solutions. *Drug Dev Ind Pharm* 38, 1289-1297.
- [213] Dong, S.-H., Frane, N.D., Christensen, Q.H., Greenberg, E.P., Nagarajan, R., Nair, S.K., 2017. Molecular basis for the substrate specificity of quorum signal synthases. *Proc Natl Acad Sci* 114, 9092-9097.
- [214] Dong, S.-H., Nhu-Lam, M., Nagarajan, R., Nair, S.K., 2020. Structure-guided biochemical analysis of quorum signal synthase specificities. *ACS Chem Biol* 15, 1497-1504.
- [215] Dong, Y.-H., Xu, J.-L., Li, X.-Z., Zhang, L.-H., 2000. AiiA, an enzyme that inactivates the acylhomoserine lactone quorum-sensing signal and attenuates the virulence of *Erwinia carotovora*. *Proc Natl Acad Sci* 97, 3526-3531.
- [216] Dowsett, C., 2013. Biofilms: A practice-based approach to identification and treatment. *Wounds UK* 9.
- [217] Drescher, K., Shen, Y., Bassler, B.L., Stone, H.A., 2013. Biofilm streamers cause catastrophic disruption of flow with consequences for environmental and medical systems. *Proc Natl Acad Sci* 110, 4345-4350.
- [218] Dupont, F., Guignard, J.-L., 2007. *Botanique: systématique moléculaire*. Elsevier Health Sciences.
- [219] Durán, M., Ponezi, A.N., Faljoni-Alario, A., Teixeira, M.F., Justo, G.Z., Durán, N., 2012. Potential applications of violacein: a microbial pigment. *Med Chem Res* 21, 1524-1532.
- [220] Durán, N., Justo, G.Z., Durán, M., Brocchi, M., Cordi, L., Tasic, L., Castro, G.R., Nakazato, G., 2016. Advances in *Chromobacterium violaceum* and properties of violacein-Its main secondary metabolite: A review. *Biotechnol Adv* 34, 1030-1045.
- [221] Durán, N., Menck, C.F., 2001. *Chromobacterium violaceum*: a review of pharmacological and industrial perspectives. *Crit Rev Microbiol* 27, 201-222.
- [222] Dwight, D.W. 2023. Relationships between interfacial acid-base interactions and adhesive bond strength. In: *First International Congress on Adhesion Science and Technology---invited papers*, 63-80.
- [223] Eberhard, A., Burlingame, A.L., Eberhard, C., Kenyon, G.L., Nealson, K.H., Oppenheimer, N., 1981. Structural identification of autoinducer of *Photobacterium fischeri luciferase*. *Biochemistry* 20, 2444-2449.
- [224] Eddardaki, F.E., Benoutman, A., Ettakifi, H., Legssyer, M., Saidi, R., Lamrani, Z., da Silva, J.C.E., Maouni, A., 2024. Phytochemical composition, antioxidant and antifungal activity of essential oils and crude extracts of *Dittrichia viscosa maritime*

- (*L.*), an aromatic and medicinal plant from Northern Morocco. *Multidiscip Sci J* 6, 2024182-2024182.
- [225] Edlund, A., Yang, Y., Yooseph, S., He, X., Shi, W., McLean, J.S., 2018. Uncovering complex microbiome activities via metatranscriptomics during 24 hours of oral biofilm assembly and maturation. *Microbiome* 6, 1-22.
- [226] Edwards, G.A., Shymanska, N.V., Pierce, J.G., 2017. 5-Benzylidene-4-oxazolidinones potently inhibit biofilm formation in Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Chem Commun* 53, 7353-7356.
- [227] El-Hamid, M., 2016. A new promising target for plant extracts: Inhibition of bacterial quorum sensing. *J Mol Biol Biotechnol* 1, 1-3.
- [228] El-Mekabaty, A., Habib, O.M., Hassan, H.M., Moawad, E.B., 2012. Synthesis and evaluation of some new oxazolones and imidazolones as antioxidant additives for Egyptian lubricating oils. *Pet Sci* 9, 389-399.
- [229] El Mammery, A., Ramírez de Arellano, E., Cañada-García, J.E., Cercenado, E., Villar-Gómara, L., Casquero-García, V., García-Cobos, S., Lepe, J.A., Ruiz de Gopegui Bordes, E., Calvo-Montes, J., 2023. An increase in erythromycin resistance in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* from blood correlates with the use of macrolide/lincosamide/streptogramin antibiotics. EARS-Net Spain (2004–2020). *Front Microbiol* 14, 1220286.
- [230] Elzouki, E.M., Ibrahim, N.A., Eljamay, S.M., Bojazyah, A.M., 2023. Antimicrobial Resistant Bacteria Isolated from Intensive Care Units. *Indones J Appl Sci* 3, 45-50.
- [231] Engelen, W., Meijer, L.H., Somers, B., De Greef, T.F., Merckx, M., 2017. Antibody-controlled actuation of DNA-based molecular circuits. *Nat Commun* 8, 14473.
- [232] Erez, Z., Steinberger-Levy, I., Shamir, M., Doron, S., Stokar-Avihail, A., Peleg, Y., Melamed, S., Leavitt, A., Savidor, A., Albeck, S., 2017. Communication between viruses guides lysis–lysogeny decisions. *Nature* 541, 488-493.
- [233] Erkihun, M., Asmare, Z., Endalamew, K., Getie, B., Kiros, T., Berhan, A., 2024. Medical Scope of Biofilm and Quorum Sensing during Biofilm Formation: Systematic Review. *Bacteria* 3, 118-135.
- [234] Eruygur, N., Tuzcu, N., Tugay, O., Yilmaz, M.A., Cakir, O., 2024. Phytochemical characterization and biological activities of *Inula viscosa L.* Aiton: a promising plant from Turkey. *Int J Environ Health Res*, 1-14.
- [235] Evans, B., Rittle, K., Bock, M., DiPardo, R., Freidinger, R., Whitter, W., Lundell, G., Veber, D., Anderson, P., Chang, R., 1988. Methods for drug discovery: development of potent, selective, orally effective cholecystokinin antagonists. *J Med Chem* 31, 2235-2246.
- [236] Evans, K.C., Benomar, S., Camuy-Vélez, L.A., Nasser, E.B., Wang, X., Neuenswander, B., Chandler, J.R., 2018. Quorum-sensing control of antibiotic resistance stabilizes cooperation in *Chromobacterium violaceum*. *ISME T* 12, 1263-1272.
- [237] Ezeonu, I.M., Iroha, I., Esiobu, N.D. 2022. Antibiotic Resistance: Global Trends, Impact and Mitigation, In: *Medical Biotechnology, Biopharmaceutics, Forensic Science and Bioinformatics*. CRC Press, 99-113.
- [238] F Branco-Junior, J., RC Teixeira, D., C Pereira, M., R Pitta, I., R Galdino-Pitta, M., 2017. The role of oxazolidinone derivatives in the treatment of infectious and chronic diseases. *Curr Bioact Compd* 13, 292-304.
- [239] Fadilah, F., Adawiyah, R., Wahyuningsih, R., Rozaliyani, A., Fatril, A.E., Paramita, R.I., Erlina, L., Istiadi, K.A., 2022. Whole genome sequencing data of *Candida krusei*, the pathogen causing Candidaemia, from Department of Parasitology Culture Collection, Faculty of Medicine Universitas Indonesia. *FRsearch* 11.

- [240] Fakhar, M., Ahmed, M., Sabri, A.N., 2024. Computational and experimental strategies for combating MBL *P. aeruginosa* (MBLPA) biofilms using phytochemicals: Targeting the quorum sensing network. Saudi J Biol Sci 31, 104001.
- [241] Fan, Z., Zhou, X., 2023. Decoding the Role of Extracellular Polymeric Substances in Enhancing Nitrogen Removal from High-Ammonia and Low-C/N Wastewater in a Sequencing Batch Packed-Bed Biofilm Reactor. Polymers 15, 1510.
- [242] Fatahinia, M., Molavinia, S., Seyedian, S.S., Amirrajab, N., 2023. Investigation and comparison of virulence factors (hydrophobicity, biofilm formation, ergosterol content, secretory enzymes) in Iranian clinical and environmental *Candida albicans* strains. Research Square.
- [243] Favero, F., Tolentino, T.A., Fernandes, V., Treptow, W., Pereira, A.L., Machado, A.H.L., 2023.  $\alpha$ -Alkylidene  $\delta$ -lactones inhibit quorum sensing phenotypes in *Chromobacterium* strain CV026 showing interaction with the CviR receptor. RSC adv 13, 18045-18057.
- [244] Federle, M.J., Bassler, B.L., 2003. Interspecies communication in bacteria. J Clin Invest 112, 1291-1299.
- [245] Fernandes, G., Bastos, M.C., Mondamert, L., Labanowski, J., Burrow, R.A., Rheinheimer, D.d.S., 2021. Organic composition of epilithic biofilms from agricultural and urban watershed in South Brazil. Environ Sci Pollut Res 28, 28808-28824.
- [246] Fernandes, G.F.S., Scarim, C.B., Kim, S.-H., Wu, J., Castagnolo, D., 2023a. Oxazolidinones as versatile scaffolds in medicinal chemistry. RSC med. chem. 14, 823-847.
- [247] Fernandes, G.F.S., Scarim, C.B., Kim, S.-H., Wu, J., Castagnolo, D., 2023b. Oxazolidinones as versatile scaffolds in medicinal chemistry. RSC Med Chem 14, 823-847.
- [248] Fetzner, S., 2015. Quorum quenching enzymes. J Biotechnol 201, 2-14.
- [249] Flemming, H.-C., van Hullebusch, E.D., Neu, T.R., Nielsen, P.H., Seviour, T., Stoodley, P., Wingender, J., Wuertz, S., 2023. The biofilm matrix: multitasking in a shared space. Nat Rev Microbiol 21, 70-86.
- [250] Flemming, H.-C., Wingender, J., Szewzyk, U., Steinberg, P., Rice, S.A., Kjelleberg, S., 2016. Biofilms: an emergent form of bacterial life. Nat Rev Microbiol 14, 563-575.
- [251] Floyd, K., Eberly, A., Hadjifrangiskou, M. 2017. Adhesion of bacteria to surfaces and biofilm formation on medical devices, In: Biofilms and implantable medical devices. Elsevier, 47-95.
- [252] Fournier, A., 2018. Développement de procédés écoresponsables pour la synthèse de solvants et d'organocatalyseurs biosourcés. Université Bourgogne Franche-Comté,
- [253] Fournier, P., Leclerc, H., 1947. Le livre des plantes médicinales et vénéneuses de France. La Société Linnéenne de Lyon 17-15 pp.
- [254] Franco, A., Gacto, M., Gómez-Gil, E., Madrid, M., Vicente-Soler, J., Vázquez-Marín, B., Cansado, J., Soto, T. 2021. Quorum sensing: A major regulator of fungal development. In Developmental Biology in Prokaryotes and Lower Eukaryotes, 331-366.
- [255] Fromantin, I., Rollot, F., Cheron, M., Nicodème, M., Kriegel, I., 2017. Biofilm et plaies. Revue Francophone de Cicatrisation 1, 10-12.
- [256] Funk, V.A., Stuessy, T., Bayer, R., 2009. Systematics, evolution, and biogeography of *Compositae*. International Association for Plant Taxonomy Vienna.
- [257] Fuqua, C., Greenberg, E.P., 2002. Listening in on bacteria: acyl-homoserine lactone signalling. Nat Rev Mol Cell Biol 3, 685-695.

- [258] Gaálová-Radochová, B., Kendra, S., Jordao, L., Kursawe, L., Kikhney, J., Moter, A., Bujdaková, H., 2023. Effect of quorum sensing molecule farnesol on mixed biofilms of *Candida albicans* and *Staphylococcus aureus*. *Antibiotics* 12, 441.
- [259] Gade Neeta, D., Qazi Mohiuddin, S., 2014. Recent trend of aminoglycoside resistance among *Staphylococcus aureus* isolates in tertiary care hospital. *JMA* 6, 94-96.
- [260] Gao, J., Liu, H., Zhang, Z., Liang, Z., 2023a. Quorum sensing-mediated lipid oxidation further regulating the environmental adaptability of *Aspergillus ochraceus*. *Metabolites* 13, 491.
- [261] Gao, Q., Li, Y., Li, Y., Zhang, Z., Liang, Y., 2022. Antioxidant and prooxidant activities of phenolic acids commonly existed in vegetables and their relationship with structures. *Food Sci Technol* 42, e07622.
- [262] Gao, S., Mao, C., Yuan, S., Quan, Y., Jin, W., Shen, Y., Zhang, X., Wang, Y., Yi, L., Wang, Y., 2024. AI-2 quorum sensing-induced galactose metabolism activation in *Streptococcus suis* enhances capsular polysaccharide-associated virulence. *J Vet Res* 55, 80.
- [263] Gao, S., Quan, Y., Jin, W., Shen, Y., Yuan, S., Wang, Y., Tian, M., Qi, J., Bao, Y., Wang, S., 2023b. AI-2 quorum sensing system contributes fluoroquinolones resistance of *Salmonella typhimurium* by regulating metabolism. *Res Sq*.
- [264] García-Curiel, L., del Rocío López-Cuellar, M., Rodríguez-Hernández, A.I., Chavarría-Hernández, N., 2021. Toward understanding the signals of bacteriocin production by *Streptococcus spp.* and their importance in current applications. *World J Microbiol Biotechnol* 37, 1-14.
- [265] García-Navarrete, M., Sanchis, D.R., Sánchez-Muñoz, I., González-Ruiz, S., Avdovic, M., Atienza-Sanz, S., Wabnik, K., 2022. A quorum of mechano-sensing fungal consortia. *bioRxiv*.
- [266] García-Aljaro, C., Vargas-Cespedes, G., Blanch, A., 2012. Detection of acylated homoserine lactones produced by *Vibrio spp.* and related species isolated from water and aquatic organisms. *J App Microbiol* 112, 383-389.
- [267] Gashaw, M., Gudina, E.K., Ali, S., Gabriele, L., Seeholzer, T., Alemu, B., Froeschl, G., Kroidl, A., Wieser, A., 2024. Molecular characterization of carbapenem-resistance in Gram-negative isolates obtained from clinical samples at Jimma Medical Center, Ethiopia. *Front Microbiol* 15, 1336387.
- [268] Gaussen, H., Leroy, J., Ozenda, P., 1982. Précis de Botanique, tome II, végétaux supérieurs. Ed. Masson, Paris, 110.
- [269] Gebremariam, N.M., Bitew, A., Tsige, E., Woldesenbet, D., Tola, M.A., 2022. A high level of Antimicrobial Resistance in Gram-Positive Cocci isolates from different clinical samples among patients referred to Arsho Advanced Medical Laboratory, Addis Ababa, Ethiopia. *Infect Dis Resist*, 4203-4212.
- [270] Gędas, A., Olszewska, M.A. 2020. Biofilm formation and resistance, In: Recent trends in biofilm science and technology. Elsevier, 1-21.
- [271] Gemba, M., Rosiak, E., Nowak-Życzyńska, Z., Kałęcka, P., Łodykowska, E., Kołożyn-Krajewska, D., 2022. Factors influencing biofilm formation by *Salmonella enterica* sv. *typhimurium*, *E. cloacae*, *E. hormaechei*, *Pantoea spp.*, and *Bacillus spp.* isolated from human milk determined by PCA analysis. *Foods* 11, 3862.
- [272] Geng, Y.F., Yang, C., Zhang, Y., Tao, S.N., Mei, J., Zhang, X.C., Sun, Y.J., Zhao, B.T., 2021. An innovative role for luteolin as a natural quorum sensing inhibitor in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Life Sci* 274, 119325.
- [273] Ghafoori, H., Rezaei, M., Mohammadi, A., 2017. Anti-inflammatory effects of novel thiazolidinone derivatives as bioactive heterocycles on RAW264. 7 cells. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 28-38.

- [274] Gharzouli, R., Djellouli, Y., 2005. Diversité floristique de la Kabylie des Babors (Algérie). *Science et changements planétaires/Sécheresse* 16, 217-223.
- [275] Ghrab, S., Lahbib, K., Aroua, L., Beji, M., 2017. Evaluation of antioxidant activity of selected new synthesized oxazolidin-2-one derivatives. *J Tunis Chem I Soc* 19, 368-374.
- [276] Giannakara, M., Koumandou, V.L., 2021. Phylogenetic analysis of quorum sensing systems in bacteria. *bioRxiv*.
- [277] Giedraitienė, A., Vitkauskienė, A., Naginienė, R., Pavilonis, A., 2011. Antibiotic resistance mechanisms of clinically important bacteria. *Medicina* 47, 19.
- [278] Gierlikowska, B., Gierlikowski, W., Bekier, K., Skalicka-Woźniak, K., Czerwińska, M.E., Kiss, A.K., 2019. *Inula helenium* and *Grindelia squarrosa* as a source of compounds with anti-inflammatory activity in human neutrophils and cultured human respiratory epithelium. *J Ethnopharmacol* 249, 1-11.
- [279] Girenavar, B., Cepeda, M.L., Soni, K.A., Vikram, A., Jesudhasan, P., Jayaprakasha, G., Pillai, S.D., Patil, B.S., 2008. Grapefruit juice and its furocoumarins inhibits autoinducer signaling and biofilm formation in bacteria. *Int J Food Microbiol* 125, 204-208.
- [280] Goncalves, C.L., Dos Santos, P.R., Pereira, E.C., De Freitas, C.H., Ferreira, M.R., Conceição, F.R., Nascente, P.S., 2021. Distribution of genetically characterized yeasts and its antifungals susceptibility in the hospital environment. *An Acad Bras Cienc* 93, e20201070.
- [281] Gonzales, M., Jacquet, P., Gaucher, F., Chabrière, É., Plener, L., Daudé, D., 2024. AHL-Based Quorum Sensing Regulates the Biosynthesis of a Variety of Bioactive Molecules in Bacteria. *J Nat Prod* 87, 1268-1284.
- [282] Götz-Rösch, C., Sieper, T., Fekete, A., Schmitt-Kopplin, P., Hartmann, A., Schröder, P., 2015. Influence of bacterial N-acyl-homoserine lactones on growth parameters, pigments, antioxidative capacities and the xenobiotic phase II detoxification enzymes in barley and yam bean. *Front Plant Sci* 6, 128577.
- [283] Govil, T., Solanki, S., Hogan, Z., Kumar, S., Salem, D.R., Sani, R.K. 2022. Understanding the Potential Applications of Biofilms as Industrial “Cell Factories”, In: *Microbial Biotechnology for Renewable and Sustainable Energy*. Springer, 165-189.
- [284] Grandclément, C., Tannières, M., Moréra, S., Dessaux, Y., Faure, D., 2016. Quorum quenching: role in nature and applied developments. *FEMS Microbiol Rev* 40, 86-116.
- [285] Griewisch, K., Pierce, J., Elfenbein, J., 2020. Genetic determinants of *Salmonella* resistance to the biofilm-inhibitory effects of a synthetic 4-oxazolidinone analog. *Appl Environ Microbiol* 86, e01120-01120.
- [286] Griffin, A., 2024. Microbial Primer: cooperation in bacteria. *Microbiology* 170.
- [287] Grooters, K.E., Ku, J.C., Richter, D.M., Krinock, M.J., Minor, A., Li, P., Kim, A., Sawyer, R., Li, Y., 2024. Strategies for combating antibiotic resistance in bacterial biofilms. *Front Cell Infect Microbiol* 14, 1352273.
- [288] Guignard, J., 1994. *Abrégé botanique*, 9<sup>eme</sup> édition. Édition Masson, Paris 204.
- [289] Gulumbe, B.H., Haruna, U.A., Almazan, J., Ibrahim, I.H., Faggio, A.A., Bazata, A.Y., 2022. Combating the menace of antimicrobial resistance in Africa: a review on stewardship, surveillance and diagnostic strategies. *Biol Proced Online* 24, 19.
- [290] Guo, M., Zheng, Y., Starks, R., Opoku-Temeng, C., Ma, X., Sintim, H.O., 2015. 3-Aminooxazolidinone AHL analogs as hydrolytically-stable quorum sensing agonists in Gram-negative bacteria. *Med Chem Comm* 6, 1086-1092.

- [291] Gupta, A., Maruthapandi, M., Das, P., Saravanan, A., Jacobi, G., Natan, M., Banin, E., Luong, J.H., Gedanken, A., 2022. Cuprous oxide nanoparticles decorated fabric materials with anti-biofilm properties. *ACS Appl Bio Mater* 5, 4310-4320.
- [292] Gupta, A.K., Mann, A., Wang, T., 2023. Navigating fungal infections and antifungal stewardship: drug resistance, susceptibility testing, therapeutic drug monitoring and future directions. *Ital J Dermatol Venerol*.
- [293] Ham, D.C., Fike, L., Wolford, H., Lastinger, L., Soe, M., Baggs, J., Walters, M.S., 2023. Trimethoprim-sulfamethoxazole resistance patterns among *Staphylococcus aureus* in the United States, 2012–2018. *Infect Control Hosp Epidemiol* 44, 794-797.
- [294] Hamadi, F., Latrache, H., 2008. Comparison of contact angle measurement and microbial adhesion to solvents for assaying electron donor–electron acceptor (acid–base) properties of bacterial surface. *Colloids Surf B Biointerfaces* 65, 134-139.
- [295] Hamdy, R., Hamoda, A.M., Al-Khalifa, M., Menon, V., El-Awady, R., Soliman, S.S., 2022. Efficient selective targeting of *Candida* CYP51 by oxadiazole derivatives designed from plant cuminaldehyde. *RSC Med Chem* 13, 1322-1340.
- [296] Hamid, M.E., Alamri, F., Abdelrahim, I.M., Joseph, M., Elamin, M.M., Alraih, A.M., Abdelrahim Sr, I.M., Alraih, A.H.M., 2024. Effects of antimicrobial flavonoids against representative bacteria and fungi: a review of the literature. *Cureus* 16.
- [297] Hammour, K.A., Abu-Farha, R., Itani, R., Karout, S., Allan, A., Manaseer, Q., Hammour, W.A., 2023. The prevalence of Carbapenem resistance gram negative pathogens in a tertiary teaching hospital in Jordan. *BMC Infect Dis* 23, 634.
- [298] Han, Y., Jiang, N., Xu, H., Yuan, Z., Xiu, J., Mao, S., Liu, X., Huang, J., 2023. Extracellular Matrix Rigidity Regulate the Tricarboxylic Acid Cycle and Antibiotic Resistance of Three-Dimensionally Confined Bacterial Microcolonies. *Adv Sci* 10, 2206153.
- [299] Handa, V., Dhiman, S., Jawaharraj, K., Peta, V., Bomgni, A., Gnimpieba, E.Z., Gadhamshetty, V. 2023. Quorum Sensing Mechanisms, Biofilm Growth, and Microbial Corrosion Effects of Bacterial Species, In: *Machine Learning in 2D Materials Science*. CRC Press, 133-146.
- [300] Hanzelka, B.L., Parsek, M.R., Val, D.L., Dunlap, P.V., Cronan Jr, J.E., Greenberg, E., 1999. Acylhomoserine lactone synthase activity of the *Vibrio fischeri* AinS protein. *J Bacteriol* 181, 5766-5770.
- [301] Haoui, I.E., Derriche, R., Madani, L., Oukali, Z., 2015. Analysis of the chemical composition of essential oil from Algerian *Inula viscosa* (L.) Aiton. *Arabian J Chem* 8, 587-590.
- [302] Hariyanto, H., Yahya, C.Q., Cucunawangsih, C., Pertiwi, C.L.P., 2022. Antimicrobial resistance and mortality. *Afr J Infect Dis (AJID)* 16, 13.
- [303] Harmankaya, A., Çınar, İ., Yayla, M., Harmankaya, S., Beytur, M., Öziç, C., 2023. In vitro evaluation of the effects of *Inula viscosa*'s different extracts on wound healing and oxidative stress in mouse L929 fibroblast cell line. *FABAD J Pharm Sci* 49, 129-142.
- [304] Hassan, A., Usman, J., Kaleem, F., Omair, M., Khalid, A., Iqbal, M., 2011. Evaluation of different detection methods of biofilm formation in the clinical isolates. *Braz J Infect Dis* 15, 305-311.
- [305] Hawver, L.A., Jung, S.A., Ng, W.-L., 2016. Specificity and complexity in bacterial quorum-sensing systems. *FEMS Microbiol Rev* 40, 738-752.
- [306] Hede, N., Khandeparker, L., 2020. Extracellular polymeric substances mediate the coaggregation of aquatic biofilm-forming bacteria. *Hydrobiologia* 847, 4249-4272.

- [307] Hernández, V., Recio, M.C., Máñez, S., Giner, R.M., Ríos, J.-L., 2007. Effects of naturally occurring dihydroflavonols from *Inula viscosa* on inflammation and enzymes involved in the arachidonic acid metabolism. *Life Sci* 81, 480-488.
- [308] Herrera-Arizmendi, J.L., Curiel-Quesada, E., Correa-Basurto, J., Bello, M., Reyes-Arellano, A., 2020. Effect of New Analogs of Hexyloxy Phenyl Imidazoline on Quorum Sensing in *Chromobacterium violaceum* and In Silico Analysis of Ligand-Receptor Interactions. *J Chem* 2020, 8735190.
- [309] Hewage, V.C.L., Gunaratna, M.J., Egodawaththa, N.M., Nesnas, N., 2024. Synthesis and anti-inflammatory activities of 4-arylidene-2-phenyl-oxazol-5(4H)-one derivatives. *Asian J Chem* 36, 1872-1880.
- [310] Hmelo, L.R., 2017. Quorum sensing in marine microbial environments. *Ann Rev Mar Sci* 9, 257-281.
- [311] 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. *J Anal Chem* 87, 12032-12039.
- [312] Hoshino, T., 2011. Violacein and related tryptophan metabolites produced by *Chromobacterium violaceum*: biosynthetic mechanism and pathway for construction of violacein core. *Appl Microbiol Biotechnol* 91, 1463-1475.
- [313] Hossein Maleki, M., Daneshniya, M., Latifi, Z., Pirouz Zarrin, Y., Behzadinia, M., Morakabati, N., 2022. Evaluating the potential of phytochemicals as natural substitute for synthetic antioxidant: a review. *Asian J Res Biochem* 10, 36-62.
- [314] Hosseini, S., Morovati Moez, N., Arabestani, M. 2023. Antibacterial and Antifungal Materials, In: *R Soc Chim*.
- [315] Hu, Z., Leus, I.V., Chandar, B., Sherborne, B.S., Avila, Q.P., Rybenkov, V.V., Zgurskaya, H.I., Duerfeldt, A.S., 2022. Structure–uptake relationship studies of oxazolidinones in Gram-negative ESKAPE pathogens. *J Med Chem* 65, 14144-14179.
- [316] Huang, Y., Zeng, Y., Yu, Z., Zhang, J., Feng, H., Lin, X., 2013. In silico and experimental methods revealed highly diverse bacteria with quorum sensing and aromatics biodegradation systems—a potential broad application on bioremediation. *Bioresour Technol* 148, 311-316.
- [317] Huemer, M., Mairpady Shambat, S., Brugger, S.D., Zinkernagel, A.S., 2020. Antibiotic resistance and persistence—Implications for human health and treatment perspectives. *EMBO Rep* 21, e51034.
- [318] Hultqvist, L.D., Andersen, J.B., Nilsson, C.M., Jansen, C.U., Rybtke, M., Jakobsen, T.H., Nielsen, T.E., Qvortrup, K., Moser, C., Graz, M., 2024. High efficacy treatment of murine *Pseudomonas aeruginosa* catheter-associated urinary tract infections using the c-di-GMP modulating anti-biofilm compound Disperazol in combination with ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 68, e01481-01423.
- [319] Hunjra, N.A., Ashraf, A., Niamat, H., 2022. The Comparative Efficacy of Imipenem and Meropenem On Different Bacterial Strains Obtained from Clinical Samples: Imipenem and Meropenem On Different Bacterial Strains. *Pak J Health Sci*, 229-233.
- [320] Hussain, M., Tewoldemedhin, B., Waqas, M., Marium, F., Tewoldemedhin, N., Hussien, S., Michael, M., Slim, J., 2024. Infective Endocarditis Due to *Serratia odorifera*: A Case Report and Literature Review. *Cureus* 16.
- [321] Iaconis, A., De Plano, L.M., Caccamo, A., Franco, D., Conoci, S., 2024. Anti-Biofilm Strategies: A Focused Review on Innovative Approaches. *Microorganisms* 12, 639.
- [322] Idrees, M.M., Saeed, K., Shahid, M.A., Akhtar, M., Qammar, K., Hassan, J., Khaliq, T., Saeed, A., 2023. Prevalence of mecA-and mecC-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in clinical specimens, Punjab, Pakistan. *Biomedicines* 11, 878.

- [323] Islam, M., Bae, J., Ishida, T., Ridone, P., Lin, J., Kelso, M., Sowa, Y., Buckley, B., Baker, M., 2021. Novel amiloride derivatives that inhibit bacterial motility across multiple strains and stator types. *J Bacteriol* 203, 10.1128/jb. 00367-00321.
- [324] Iwasaki, R., Bito, T., Ishihara, A., Watanabe, F., Yabuta, Y., 2023. NAD<sup>+</sup> enhances the activity and thermostability of S-adenosyl-L-homocysteine hydrolase from *Pyrococcus horikoshii* OT3. *Biosci Biotechnol Biochem* 87, 717-723.
- [325] Izah, S.C., Joshua, M.T., Torru, K.E., Ngun, C.T., Ogwu, M.C., Hait, M., 2023. Antimicrobial Resistance and the Role of Herbal Medicine: Challenges, Opportunities, and Future Prospects. *Herb Med Phytochem*, 1-26.
- [326] Jadhav, A.K., Karuppayil, S.M. 2020. Farnesol: From perfumery to quorum sensing, In: *New and Future Developments in Microbial Biotechnology and Bioengineering*. Elsevier, 71-77.
- [327] Jahagirdar, V.L., Davane, M.S., Aradhya, S.C., Nagoba, B.S., 2018. *Candida* species as potential nosocomial pathogens--A review. *Electron J Gen Med* 15.
- [328] Jain, K., Shivarathri, R., Bashir, G., Chauhan, N., Chowdhary, A., 2022. P008 Molecular mechanisms associated with fluconazole resistance and genetic diversity in clinical *Candida krusei* isolates from North India. *Med Mycol* 60, myac072P008.
- [329] Jana, P., Dey, S., Jana, D., Raul, P., Manna, M., Das, B., Patra, A., Panda, A.K., Ghosh, C. 2024. Quorum Sensing Directed Microbial Diversity in Infectious Bacteria, In: *Microbial Diversity in the Genomic Era*. Elsevier, 625-639.
- [330] Jana, S., Deb, J., 2006. Molecular understanding of aminoglycoside action and resistance. *App Microbiol Biotechnol* 70, 140-150.
- [331] Jangir, P.K., Yang, Q., Shaw, L.P., Caballero, J.D., Ogunlana, L., Wheatley, R., Walsh, T., MacLean, R.C., 2022. Pre-existing chromosomal polymorphisms in pathogenic *E. coli* potentiate the evolution of resistance to a last-resort antibiotic. *Elife* 11, e78834.
- [332] Janvier, X., Jansen, S., Prenom, C., Khodabux, N., Zuttion, F., Duclairoir-Poc, C., Cupferman, S., Khodr, A., 2024. Preventing bacterial adhesion to skin by altering their physicochemical cell surface properties specifically. *NPJ Biofilms Microbiomes* 10, 94.
- [333] Jasu, A., Ray, R.R., 2021. Biofilm mediated strategies to mitigate heavy metal pollution: A critical review in metal bioremediation. *Biocatal Agr Biotech* 37, 102183.
- [334] Jebiril, N.M.T., 2023. Nanobiopolymer: Potential Applications in Bioremediation of Cadmium Contaminated Water. *Iraqi J Ind Res* 10, 117-125.
- [335] Jehl, F., Chabaud, A., Grillon, A., 2015. L'antibiogramme: diamètres ou CMI? *J Anti-Infect* 17, 125-139.
- [336] Jennifer, F., Pankaj, K., Abhishek, K., 2013. Synthesis and biological evaluation of Oxazolidinones Having Benzo Thiazine Derivatives as Antimicrobial and Anti-Inflammatory Agents. *Int Res J Pharm* 4, 260-264.
- [337] Jeyaraman, U.D., Jagadeesan, P., Sundaram, V., Rebba, V., 2023. Characterization and Antimicrobial Susceptibility Pattern of Non-fermenting Gram-negative Bacilli and Molecular Analysis of *Pseudomonas* Species from Respiratory Samples of Intensive Care Unit Patients in A Tertiary Care Hospital. *J Pure Appl Microbiol* 17.
- [338] Jiang, K., Yan, X., Yu, J., Xiao, Z., Wu, H., Zhao, M., Yue, Y., Zhou, X., Xiao, J., Lin, F., 2020. Design, synthesis, and biological evaluation of 3-amino-2-oxazolidinone derivatives as potent quorum-sensing inhibitors of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Eur J Med Chem* 194, 112252.
- [339] Jiang, T., Yang, X., Li, G., Zhao, X., Sun, T., Müller, R., Wang, H., Li, M., Zhang, Y., 2021. Bacteria-based live vehicle for *in vivo* bioluminescence imaging. *J Anal Chem* 93, 15687-15695.

- [340] Jin, B., Wang, T., Chen, J.-y., Liu, X.-q., Zhang, Y.-x., Zhang, X.-y., Sheng, Z.-l., Yang, H.-L., 2022. Synthesis and biological evaluation of 3-(pyridine-3-yl)-2-oxazolidinone derivatives as antibacterial agents. *Front Chem* 10, 949813.
- [341] Joshi, S., Lahiri, D., Ray, R.R., Davoodbasha, M., 2023. Microbial Biofilms: Challenges and Advances in Metabolomic Study, 1-17 pp.
- [342] Julkunen-Tiitto, R., 1985. Phenolic constituents in the leaves of northern willows: methods for the analysis of certain phenolics. *J Agri Food Chem* 33, 213-217.
- [343] Jung, S.A., Chapman, C.A., Ng, W.-L.J.P.p., 2015. Quadruple quorum-sensing inputs control *Vibrio cholerae* virulence and maintain system robustness. 11, e1004837.
- [344] Kaddem, S., 1990. Les plantes médicinales en Algérie Identification, description, principes actifs, propriétés et usages traditionnel de plantes communes en Algérie. Pp. 181.
- [345] Kalia, V.C., 2013. Quorum sensing inhibitors: an overview. *Biotechnol. Adv.* 31, 224-245.
- [346] Kalpana, S., Lin, W.-Y., Wang, Y.-C., Fu, Y., Wang, H.-Y., 2023. Alternate antimicrobial therapies and their companion tests. *Diagnostics* 13, 2490.
- [347] Kaneria, M., Chanda, S., 2012. Evaluation of antioxidant and antimicrobial properties of *Manilkara zapota* L.(chiku) leaves by sequential soxhlet extraction method. *Asian Pac J Trop Biomed* 2, S1526-S1533.
- [348] Kang, Y.S., Park, W., 2010. Contribution of quorum-sensing system to hexadecane degradation and biofilm formation in *Acinetobacter sp.* strain DR1. *J Applied Microbiol* 109, 1650-1659.
- [349] Karageorgou, P., Levizou, E., Manetas, Y., 2002. The influence of drought, shade and availability of mineral nutrients on exudate phenolics of *Dittrichia viscosa*. *Flora: Morphol Distrib Funct Ecol Plants* 197, 285-289.
- [350] Karaman, N., Adil Zainel, R., Kapkaç, H.A., Karaca Gençer, H., Ilgın, S., Karaduman, A.B., Karaküçük-İyidoğan, A., Oruç-Emre, E.E., Koçyiğit-Kaymakçioğlu, B., 2018. Design and evaluation of biological activities of 1, 3-oxazolidinone derivatives bearing amide, sulfonamide, and thiourea moieties. *Archiv der Pharm* 351, 1800057.
- [351] Kattouf, J., Belmoukhtar, M., Harnafi, H., Mekhfi, H., Ziyat, A., Aziz, M., Bnouham, M., Legssyer, A., 2009. Effet antihypertenseur des feuilles d'*Inula viscosa*. *Phytothérapie* 7, 309-312.
- [352] Kaur, K., Kumar, V., Beniwal, V., Kumar, V., Kumar, N., Sharma, V., Jaglan, S., 2016. Synthesis of some novel oxazolidinone-thiazole hybrids as potential antimicrobial, antioxidant and UV mediated DNA damage protecting agents. *Med Chem Res* 25, 2237-2249.
- [353] Kendall, M.M., Rasko, D.A., Sperandio, V., 2007. Global effects of the cell-to-cell signaling molecules autoinducer-2, autoinducer-3, and epinephrine in a luxS mutant of enterohemorrhagic *Escherichia coli*. *Infect Immun* 75, 4875-4884.
- [354] Kenny, C.-R., Stojakowska, A., Furey, A., Lucey, B., 2022. From monographs to chromatograms: The antimicrobial potential of *Inula helenium* L.(Elecampane) naturalised in Ireland. *Molecules* 27, 1406.
- [355] Kesim, H., Yıldıztekin, M., 2023. The biological activity features and mineral element analyses of some *Inula L.* species exhibit natural spread in Mugla (Turkiye). *Int J Agric Food Sci* 7, 316-325.
- [356] Keskin Çavdar, H., Yıldırım, Z.İ., Fadiloğlu, S., 2022. Evaluation of the effect of geographical origin and extraction solvents on bioactive and antioxidative properties of *Inula viscosa L.* grown in Turkey by chemometric approach. *Eur Food Res Technol* 248, 253-261.

- [357] Khalifa, H.O., Hubka, V., Watanabe, A., Nagi, M., Miyazaki, Y., Yaguchi, T., Kamei, K., 2022. Prevalence of antifungal resistance, genetic basis of acquired azole and echinocandin resistance, and genotyping of *Candida krusei* recovered from an international collection. *Antimicrob Agents Chemother* 66, e01856-01821.
- [358] Khalil, E.A., Afifi, F.U., Al-Hussaini, M., 2007. Evaluation of the wound healing effect of some Jordanian traditional medicinal plants formulated in Pluronic F127 using mice (*Mus musculus*). *J Ethnopharmacol* 109, 104-112.
- [359] Khan, A.L., Hussain, J., Hamayun, M., Gilani, S.A., Ahmad, S., Rehman, G., Kim, Y.-H., Kang, S.-M., Lee, I.-J., 2010. Secondary metabolites from *Inula britannica L.* and their biological activities. *Molecules* 15, 1562-1577.
- [360] Khan, M.S.A., Ahmad, I. 2023. Pathogenic biofilms in environment and industrial setups and impact on human health, In: *Understanding Microbial Biofilms*. Elsevier, 587-604.
- [361] Khan, S.U., Khan, M.U., Chen, W.L., 2022. Recent Developments in Quorum Sensing-Based Suppression of Intestinal Pathogenic Bacteria. *Int J Celiac Disease* 10, 39-46.
- [362] Kheyar-Kraouche, N., Boucheffa, S., Bellik, Y., Farida, K., Brahmi-Chendouh, N., 2023. Exploring the potential of *Inula viscosa* extracts for antioxidant, antiproliferative and apoptotic effects on human liver cancer cells and a molecular docking study. *BioTechnologia* 104, 183.
- [363] Kheyar-Kraouche, N., da Silva, A.B., Serra, A.T., Bedjou, F., Bronze, M.R., 2018. Characterization by liquid chromatography–mass spectrometry and antioxidant activity of an ethanolic extract of *Inula viscosa* leaves. *J Pharm Biomed Anal* 156, 297-306.
- [364] Kheyar, N., Bellik, Y., Serra, A.T., Kheyar, F., Bedjou, F., 2022. *Inula viscosa* phenolic extract suppresses colon cancer cell proliferation and ulcerative colitis by modulating oxidative stress biomarkers. *BioTechnologia* 103, 269.
- [365] Khodabandeh, M., Mohammadi, M., Abdolsalehi, M.R., Hasannejad-Bibalan, M., Gholami, M., Alvandimanesh, A., Pournajaf, A., Rajabnia, R., 2020. High-level aminoglycoside resistance in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*; as a serious threat in hospitals. *Infect Disord Drug Targets* 20, 223-228.
- [366] Kim, S.-Y., Park, S., 2023. Maturation of pathogenic biofilms induces enhanced resistance against gaseous chlorine dioxide. *Lett Appl Microbiol* 76, ovad016.
- [367] Kime, L., Waring, T., Mohamad, M., Mann, B.F., O'Neill, A.J., 2023. Resistance to antibacterial antifolates in multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*: prevalence estimates and genetic basis. *J Antimicrob Chemother* 78, 1201-1210.
- [368] Kodaparthi, A., Bastipati, S.B., 2023. Trends in Quorum Sensing and Quorum Quenching.
- [369] Koley, S., Bose, A., Mukherjee, M. 2023. Quorum Sensing in Gram-Negative Bacteria, In: *Natural Products*. CRC Press, 25-61.
- [370] Konwar, A.N., Hazarika, S.N., Bharadwaj, P., Thakur, D., 2022. Emerging non-traditional approaches to combat antibiotic resistance. *Curr Microbiol* 79, 330.
- [371] Korotetskiy, I.S., Shilov, S.V., Kuznetsova, T., Kerimzhanova, B., Korotetskaya, N., Ivanova, L., Zubenko, N., Parenova, R., Reva, O.N., 2023. Analysis of whole-genome sequences of pathogenic Gram-positive and Gram-negative isolates from the same hospital environment to investigate common evolutionary trends associated with horizontal gene exchange, mutations and DNA methylation patterning. *Microorganisms* 11, 323.
- [372] Kostić, M., Ivanov, M., Stojković, D., Ćirić, A., Soković, M., 2020. Antibacterial and antibiofilm activity of selected polyphenolic compounds: An in vitro study on *Staphylococcus aureus*. *Lekovite sirovine* 40, 57-61.

- [373] Kothari, V., Sharma, S., Padia, D., 2017. Recent research advances on *Chromobacterium violaceum*. *Asian Pac J Trop Med* 10, 744-752.
- [374] Kour, D., Rana, K.L., Kaur, T., Yadav, N., Yadav, A.N., Rastegari, A.A., Saxena, A.K. 2020. Microbial biofilms: functional annotation and potential applications in agriculture and allied sectors, In: *New and future developments in microbial biotechnology and bioengineering: microbial biofilms*. Elsevier, 283-301.
- [375] Krasowska, A., Sigler, K., 2014. How microorganisms use hydrophobicity and what does this mean for human needs? *Front Cell Infect Microbiol* 4, 112.
- [376] Krishnan, S., Patil, S.A., Nancharaiah, Y. 2023. Environmental microbial biofilms: formation, characteristics, and biotechnological applications, In: *Material-Microbes Interactions*. Elsevier, 3-45.
- [377] Kumar, A., Devi, S., Khasa, S., Duhan, S. 2022a. Biosurfactant as antibiofilm agent, In: *Green Sustainable Process for Chemical and Environmental Engineering and Science*. Elsevier, 515-527.
- [378] Kumar, A., Tanwar, S., Chetiwal, R., Kumar, R., 2022b. Nosocomial infections-related antimicrobial resistance in a multidisciplinary intensive care unit. *MGM J Med Sci* 9, 12-18.
- [379] Kumar, J., Sharma, V.K., Parmar, S., Singh, P., Singh, R.K. 2020. Biofilm: A microbial assemblage on the surface—A boon or bane?, In: *New and Future Developments in Microbial Biotechnology and Bioengineering: Microbial Biofilms*. Elsevier, 139-150.
- [380] Kumar, L., Patel, S.K.S., Kharga, K., Kumar, R., Kumar, P., Pandohee, J., Kulshresha, S., Harjai, K., Chhibber, S., 2022c. Molecular mechanisms and applications of N-acyl homoserine lactone-mediated quorum sensing in bacteria. *Molecules* 27, 7584.
- [381] Kumar, V., Rawat, J. 2020. Quorum sensing: the microbial linguistic, In: *Recent Advancements in Microbial Diversity*. Elsevier, 233-250.
- [382] Kumaraswami, M., Huang, E., Do, H., Makthal, N., Aggarwal, S., Li, Y., Baptiste, E., Lopez, P., Bernard, C., 2023. A broadly distributed new class of quorum sensing signals mediate bacterial intercellular signaling. *Res Sq*.
- [383] Kumari, K., Adhikari, P., Pandey, A., Samant, S.S., Lal, M., Pande, V., 2024. Influence of Solvent Polarity on Phytochemicals, Antioxidants, and Antimicrobial Properties of *Delphinium denudatum*: A Medicinal Herb from Sainj Valley, Himachal Pradesh, India. *Bioactivities* 2, 30-40.
- [384] Kus, C., Ugurlu, E., Altanlar, N., 2018. A research for some oxazolidinones to evaluate their antimicrobial activity. *J Fac Pharm Ankara* 42, 32-37.
- [385] Lacanilao, L.M.G., Alviz, J.R., Sumagui, K.N.D., Manlutac, J.M., 2023. Knowledge and Practices about Antibiotic use among the residents of Pampanga: Basis for health promotion plan. *Med Health Nutr* 127, 20-20.
- [386] Lahiri, D., Nag, M., Dutta, B., Dey, A., Ray, R.R. 2022. Bacterial extracellular polysaccharides in biofilm formation and function, In: *Application of Biofilms in Applied Microbiology*. Elsevier, 1-23.
- [387] Lakhmawar, S., Thamke, D., Jain, S., 2015. Evaluation of E Test Strips EASYMIC of Fluconazole & HICOMB MIC of Ketoconazole for Antifungal Susceptibility Testing of Trichophyton Species. *Int J Health Sci Res*.
- [388] Larbi, K.S., Meddah, B., Meddah, A.T.T., Sonnet, P., 2016. The antibacterial effect of two medicinal plants *Inula viscosa*, *Anacyclus valentinus* (*Asteraceae*) and their synergistic interaction with antibiotic drugs. *J Fundam Appl Sci* 8, 244-255.
- [389] Larsson, S., Svensson, M., Ternhag, A., 2022. Production loss and sick leave caused by antibiotic resistance: a register-based cohort study. *BMC Public Health* 22, 527.
- [390] LaSarre, B., Federle, M.J., 2013. Exploiting quorum sensing to confuse bacterial pathogens. *Microbiol Mol Biol Rev* 77, 73-111.

- [391] Laskowski, D., Strzelecki, J., Dahm, H., Balter, A., 2021. Adhesion heterogeneity of individual bacterial cells in an axenic culture studied by atomic force microscopy. *Environ Microbiol Rep* 13, 668-674.
- [392] Latag, G.V., Nakamura, T., Palai, D., Mondarte, E.A.Q., Hayashi, T., 2023. Investigation of three-dimensional bacterial adhesion manner on model organic surfaces using quartz crystal microbalance with energy dissipation monitoring. *ACS Appl Bio Mater* 6, 1185-1194.
- [393] Lau, Y.Y., How, K.Y., Yin, W.-F., Chan, K.-G., 2020. Functional characterization of quorum sensing LuxR-type transcriptional regulator, EasR in *Enterobacter asburiae* strain L1. *PeerJ* 8, e10068.
- [394] Lauro, L., Rolih, C., 1990. Observations and research on an extract of *Inula viscosa* Ait. *Boll Soc Ital Biol Sper* 66, 829-834.
- [395] Lawan, N., Tinikul, R., Surawatanawong, P., Mulholland, A.J., Chaiyen, P., 2022. QM/MM molecular modeling reveals mechanism insights into flavin peroxide formation in bacterial luciferase. *J Chem Inf Model* 62, 399-411.
- [396] Leach, K.L., Brickner, S.J., Noe, M.C., Miller, P.F., 2011. Linezolid, the first oxazolidinone antibacterial agent. *Ann N Y Acad Sci* 1222, 49-54.
- [397] Lee, K.-H., 2004. Current developments in the discovery and design of new drug candidates from plant natural product leads. *J Nat Prod* 67, 273-283.
- [398] Lee, N.-H., Hong, J.-I., Kim, J.-Y., Chiang, M.-H., Technology, 2009. Antioxidant properties and protective effects of *Inula britannica* var. *chinensis* regel on oxidative stress-induced neuronal cell damage. *Korean J Food Sci Technol* 41, 87-92.
- [399] Lekouaghet, A., Boutefnouchet, A., Bensuici, C., Gali, L., Ghenaiet, K., Tichati, L., 2020. In vitro evaluation of antioxidant and anti-inflammatory activities of the hydroalcoholic extract and its fractions from *Leuzea conifera* L. roots. *S Afr J Bot* 132, 103-107.
- [400] Leone, L., Ferri, D., Manfredi, C., Persson, P., Shchukarev, A., Sjöberg, S., Loring, J., 2007. Modeling the acid– base properties of bacterial surfaces: A combined spectroscopic and potentiometric study of the Gram-positive bacterium *Bacillus subtilis*. *Environ Sci Technol* 41, 6465-6471.
- [401] Lepper, H.C., Woolhouse, M.E., van Bunnik, B.A., 2022. The role of the environment in dynamics of antibiotic resistance in humans and animals: A modelling study. *Antibiotics* 11, 1361.
- [402] Li, H.-B., Cheng, K.-W., Wong, C.-C., Fan, K.-W., Chen, F., Jiang, Y., 2007. Evaluation of antioxidant capacity and total phenolic content of different fractions of selected microalgae. *Food Chem* 102, 771-776.
- [403] Li, J., Wang, Y., Du, Y., Zhang, H., Fan, Q., Sun, L., Yi, L., Wang, S., Wang, Y., 2021a. mRNA-Seq reveals the quorum sensing system luxS gene contributes to the environmental fitness of *Streptococcus suis* type 2. *BMC microbiol* 21, 1-10.
- [404] Li, J., Xie, Y., Wang, X., Li, C., Zhang, J., 2024. Green synthesis of oxazolidinone from propylene carbonate catalyzed by ionic solid catalyst. *Sust Chem Pharm* 39, 101562.
- [405] Li, P., Yin, R., Cheng, J., Lin, J., 2023. Bacterial biofilm formation on biomaterials and approaches to its treatment and prevention. *Int J Mol Sci* 24, 11680.
- [406] Li, Y.-H., Tian, X., 2012. Quorum sensing and bacterial social interactions in biofilms. *Sensors* 12, 2519-2538.
- [407] Li, Y., Li, X., Hao, Y., Liu, Y., Dong, Z., Li, K., 2021b. Biological and physiochemical methods of biofilm adhesion resistance control of medical-context surface. *Int J Biol Sci* 17, 1769.
- [408] Liang, J., Hu, Y., Fu, M., Li, N., Wang, F., Yu, X., Ji, B., 2023. Resistance and molecular characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and

- heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Infect Drug Resist*, 379-388.
- [409] Liao, L., Schaefer, A.L., Coutinho, B.G., Brown, P.J., Greenberg, E.P., 2018. An aryl-homoserine lactone quorum-sensing signal produced by a dimorphic prosthecate bacterium. *Proc Natl Acad Sci* 115, 7587-7592.
- [410] Lim, K.M., Lee, J.Y., Lee, S.M., Bae, O.N., Noh, J.Y., Kim, E.J., Chung, S.M., Chung, J.H.J.B.j.o.p., 2009. Potent anti-inflammatory effects of two quinolinedione compounds, OQ1 and OQ21, mediated by dual inhibition of inducible NO synthase and cyclooxygenase-2. *Br. J. Pharmacol.* 156, 328-337.
- [411] Linnaeus, C., 1753. *Plant species*, Vol. 2.
- [412] Lisoñ, J., Taratuta, A., Paszenda, Z., Szindler, M., Basiaga, M., 2022. Perspectives in prevention of biofilm for medical applications. *Coatings* 12, 197.
- [413] Littmann, J., Viens, A.M., Silva, D.S. 2020. The super-wicked problem of antimicrobial resistance, In: *Ethics and drug resistance: Collective responsibility for global public health*. 421-443.
- [414] Liu, D., Huang, Q., Gu, W., Zeng, X.-A., 2022. A review of bacterial biofilm control by physical strategies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 62, 3453-3470.
- [415] Liu, H., Zhang, X., Chen, W., Wang, C., 2023a. The regulatory functions of oxylipins in fungi: A review. *J Basic Microbiol* 63, 1073-1084.
- [416] Liu, J., Fu, K., Wu, C., Qin, K., Li, F., Zhou, L., 2018. “In-Group” communication in marine vibrio: a review of N-acyl homoserine lactones-driven quorum sensing. *Front Cell Infect Microbiol* 8, 139.
- [417] Liu, J., Poojary, M.M., Zhu, L., Williams, A.R., Lund, M.N., 2023b. Phenolic Acid–Amino Acid Adducts Exert Distinct Immunomodulatory Effects in Macrophages Compared to Parent Phenolic Acids. *J Agri Food Chem* 71, 2344-2355.
- [418] Liu, P., Jiang, Y., Jiao, L., Luo, Y., Wang, X., Yang, T., 2023c. Strategies for the Discovery of Oxazolidinone Antibacterial Agents: Development and Future Perspectives. *J Med Chem* 66, 13860-13873.
- [419] Lopatkin, A.J., Bening, S.C., Manson, A.L., Stokes, J.M., Kohanski, M.A., Badran, A.H., Earl, A.M., Cheney, N.J., Yang, J.H., Collins, J.J., 2021. Clinically relevant mutations in core metabolic genes confer antibiotic resistance. *Science* 371, eaba0862.
- [420] Lopes, F., Morin, P., Oliveira, R., Melo, L., 2009. Impact of biofilms in simulated drinking water and urban heat supply systems. *Inter J Envir Eng* 1, 276-294.
- [421] López-Pedrares, J., Vázquez-Cendón, M.E., Muñuzuri, A.P., 2023. Interactions between hosts affect virus competition mechanism within an infectious strain. *Chaos, Solitons & Fractals* 170, 113344.
- [422] Lounis, H., Bergheim, I., Bouhaimi, A., Guignon, J.-M., Belhamel, K., *Medicine*, E., 2018. Anti-inflammatory and antioxidant activities of *Inula viscosa* and *Senecio anteuophorbium*. *Orient. Pharm.* 18, 225-236.
- [423] Lu, M., Yang, X., Yu, C., Gong, Y., Yuan, L., Hao, L., Sun, S., 2019. Linezolid in combination with azoles induced synergistic effects against *Candida albicans* and protected *Galleria mellonella* against experimental candidiasis. *Front Microbiol* 9, 3142.
- [424] Luís, Â., Silva, F., Sousa, S., Duarte, A.P., Domingues, F., 2014. Antistaphylococcal and biofilm inhibitory activities of gallic, caffeic, and chlorogenic acids. *Biofouling* 30, 69-79.
- [425] Lundin, P.M., Fiser, B.L., Blackledge, M.S., Pickett, H.L., Copeland, A.L., 2022. Functionalized self-assembled monolayers: versatile strategies to combat bacterial biofilm formation. *Pharmaceutics* 14, 1613.

- [426] Lydick, V.N., Mass, S., Pepin, R., Podicheti, R., Klempic, E., Rusch, D., Ushijima, B.B., Brown, L.C., Salomon, D., van Kessel, J., 2024. Quorum Sensing Regulates Virulence Factors in the Coral Pathogen *Vibrio coralliilyticus*. bioRxiv.
- [427] Lyu, L., Li, J., Chen, Y., Mai, Z., Wang, L., Li, Q., Zhang, S., 2022. Potential for alkane degradation by various oil-degrading bacteria in deep-sea sediments of the Haima cold seep areas, South China Sea. *Front Microbiol* 13, 920067.
- [428] Ma, X., Lin, M., Sun, J., Chen, X., 2023. Fabrication of Antifouling/Antimicrobial Polysulfonium-Coated Surface Against Biofilms and Water Bacterial Contamination. *Adv Nanobiomed Res* 3, 2200150.
- [429] Machineni, L., 2020. Effects of biotic and abiotic factors on biofilm growth dynamics and their heterogeneous response to antibiotic challenge. *J Biosci* 45, 25.
- [430] Machineni, L., Pawar, P.D. 2019. Role of Biofilms in Bioprocesses: A Framework for Multidimensional IBM Modelling of Heterogeneous Biofilms, In: *Horizons in Bioprocess Engineering*. 93-112.
- [431] Magin, P., Davey, A.R., Davis, J., 2022. Evidence-based strategies for better antibiotic prescribing. *Aust J Gen Pract* 51, 21-24.
- [432] Mahdi, A.S., Alani, B.G., Ibrahim, I.T., 2023a. Oxazolidinones Antibiotics, Chemistry, Applications and Role in COVID-19 Treatment. *Pharmacol Pharm* 14, 19-32.
- [433] Mahdi, A.S., Alani, B.G., Ibrahim, I.T., 2023b. Oxazolidinones Antibiotics, Chemistry, Applications and Role in COVID-19 Treatment. *J. Pharmacol. Pharm* 14, 19-32.
- [434] Maheswari, R.T.U., Kumar, P., Rajan, M. 2023. Mechanisms of antiinflammatory effects of naturally derived secondary metabolites, In: *Recent Developments in Anti-Inflammatory Therapy*. Elsevier, 233-244.
- [435] Maikranz, E., Spengler, C., Thewes, N., Thewes, A., Nolle, F., Jung, P., Bischoff, M., Santen, L., Jacobs, K., 2020. Different binding mechanisms of *Staphylococcus aureus* to hydrophobic and hydrophilic surfaces. *Nanoscale* 12, 19267-19275.
- [436] Maillard, J.-Y., Centeleghe, I., 2023. How biofilm changes our understanding of cleaning and disinfection. *Antimicrob Resist Infect Control* 12, 95.
- [437] Majhi, J., Roy, S., Chattopadhyay, A., Fasan, R., 2024. Highly Enantioselective Construction of Oxazolidinone Rings via Enzymatic C (sp<sup>3</sup>)-H Amination. *ACS Catalysis* 15, 809-816.
- [438] Malarkani, K., Sarkar, I., Selvam, S., 2018. Denaturation studies on bovine serum albumin–bile salt system: Bile salt stabilizes bovine serum albumin through hydrophobicity. *J Pharm Anal* 8, 27-36.
- [439] Malek, F., 2023. Microorganism Carrier-Surface Method as an Efficient Model for Microscopic Characterization of Biofilm Structure and Dispersion in Dairy Associated Spore-Forming Bacteria. *J Food Eng Techno* 12, 21-28.
- [440] Mamman, G., Angulu, C., Musa, G., Angulu, S., 2022. Identification and antibiotic susceptibility profile of methicillin and erythromycin resistant genes in clinical and environmental strains of *Staphylococcus aureus* in Minna Nigeria. *Bayero J Pure Appl Sci* 15, 195-201.
- [441] Man, L.-L., Xiang, D.-J., 2023. Effect of LuxS/AI-2-mediated quorum sensing system on bacteriocin production of *Lactobacillus plantarum* NMD-17. *Folia Microbiologica* 68, 855-866.
- [442] Manage, P.M., Liyanage, G.Y. 2019. Antibiotics induced antibacterial resistance, In: *Pharmaceuticals and personal care products: waste management and treatment technology*. Elsevier, 429-448.
- [443] Mandal, D., 2024. Evaluating the Impact of Antifungal Drugs on Human Health and Exploring Alternative Treatments. *Orient J Chem* 40.

- [444] Mangal, K., Khedar, R., 2017. Antibiotic Resistance: Challenges and Solutions. RUHS J Health Sci.
- [445] Mangwani, N., Dash, H.R., Chauhan, A., Das, S., 2012. Bacterial quorum sensing: functional features and potential applications in biotechnology. J Mol Microbiol Biotechnol 22, 215-227.
- [446] Manisha, Y., Srinivasan, M., Jobichen, C., Rosenshine, I., Sivaraman, J., 2024. Sensing for survival: specialised regulatory mechanisms of Type III secretion systems in Gram-negative pathogens. Biol Rev 99, 837-863.
- [447] Manmohit, K., Amari, D., Davies, D.G., Sauer, K., 2023. cis-DA-dependent dispersion by *Pseudomonas aeruginosa* biofilm and identification of cis-DA-sensory protein DspS. Mbio 14, e02570-02523.
- [448] Marmonier, A., 1990. Introduction aux techniques d'étude des antibiotiques, 227-236 pp.
- [449] Mashal, S., Siddiqua, A., Ullah, N., Baloch, R., Khan, M., Hasnain, S.Z.U., Imran Aziz, M., Huseynov, E., Selakovic, D., Rosic, G., 2024. Bioactive plant waste components targeting oral bacterial pathogens as a promising strategy for biofilm eradication. Front Chem 12, 1406869.
- [450] Masihuddin, A., Fatima, M., Tanvir, S.B., Rehman, Z., Shariq, A., Hussain, A., 2015. Susceptibility pattern of trimethoprim/sulfamethoxazole in methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolates of a tertiary care hospital in Karachi. European J Biotechnol Biosci 20, 30yrs.
- [451] Maurya, K., Raj, N., Singh, A.K., Das, A., Sen, M., Garg, J., Agarwal, J., RAJ, N., Singh, A.K., Agarwal, J., 2024. A Road Less Traveled: E-test Method for Antifungal Susceptibility Testing in Trichophyton mentagrophyte Isolates Among Patients Presenting With Dermatophytosis at a Tertiary Healthcare Center in North India. Cureus 16.
- [452] Mc Henry, K.T., Ankala, S.V., Ghosh, A.K., Fenteany, G., 2002. A non-antibacterial oxazolidinone derivative that inhibits epithelial cell sheet migration. ChemBioChem 3, 1105-1111.
- [453] McClean, K.H., Winson, M.K., Fish, L., Taylor, A., Chhabra, S.R., Camara, M., Daykin, M., Lamb, J.H., Swift, S., Bycroft, B.W., 1997. Quorum sensing and *Chromobacterium violaceum*: exploitation of violacein production and inhibition for the detection of N-acylhomoserine lactones. Microbiology 143, 3703-3711.
- [454] McWhirter, M.J., Bremer, P.J., McQuillan, A.J., 2002. Direct Infrared Spectroscopic Evidence of pH-and Ionic Strength-Induced Changes in Distance of Attached *Pseudomonas aeruginosa* from ZnSe Surfaces. Langmuir 18, 1904-1907.
- [455] Mehboob, R., 2022. Antibiotic Resistance: An upcoming Pandemic. Pak J Health Sci, 01-01.
- [456] Mei, C., Zhao, Y., Chen, Q., Cao, C., Pang, G., Shi, Y., 2018. Synthesis of Oxazolidinones and Derivatives through Three-Component Fixation of Carbon Dioxide. ChemCatChem 10, 3057-3068.
- [457] Mello, T.P., Barcellos, I.C., Branquinha, M.H., Santos, A.L., 2023. Cell dispersion during biofilm formation by *Scedosporium apiospermum*, *Scedosporium aurantiacum*, *Scedosporium minutisporum* and *Lomentospora prolificans*. Curr Res Microb Sci 4, 100191.
- [458] Merazka, H., Bouchoucha, A., Nessaib, M., Bensouilah, N., Si Larbi, K., Bouzaheur, A., Brahimi, M., 2023. Novel oxazolidinone zinc (II) complexes as antibacterial and anti-SARS-CoV-2 agents: synthesis, characterization, DFT calculations, ADMET, in silico molecular docking and biological activities. J Coord Chem 76, 798-829.

- [459] Merghoub, N., Benbacer, L., Terryn, C., Attaleb, M., Madoulet, C., Benjouad, A., Morjani, H., Amzazi, S., 2011. In vitro antiproliferative effect and induction of apoptosis by *Retama monosperma L.* extract in human cervical cancer cells. *Cell Mol Biol* 57, 1581-1591.
- [460] Metrouh-Amir, H., Duarte, C.M., Maiza, F., 2015. Solvent effect on total phenolic contents, antioxidant, and antibacterial activities of *Matricaria pubescens*. *Ind Crop Prod* 67, 249-256.
- [461] Miao, J., Ling, Y., Chen, X., Wu, S., Umar, S., Xu, S., Anderson, B.D., 2022. Assessment of Environmental Factors Associated with Antibiotic Resistance Genes (ARGs) in the Yangtze Delta, China. medRxiv.
- [462] Miller, M.B., Bassler, B.L., 2001. Quorum sensing in bacteria. *Annu Rev Microbiol* 55, 165-199.
- [463] Milly, T.A., Tal-Gan, Y., 2023. Targeting peptide-based quorum sensing systems for the treatment of gram-positive bacterial infections. *J Pept Sci* 115, e24298.
- [464] Minevich, I., Ushchapovsky, V.I., 2023. The influence of varietal diversity on the efficiency of protein water extraction from whole flaxseeds. *Sci J NRU ITMO*.
- [465] Mion, S., Carriot, N., Lopez, J., Plener, L., Ortalo-Magné, A., Chabrière, E., Culioli, G., Daudé, D., 2021. Disrupting quorum sensing alters social interactions in *Chromobacterium violaceum*. *npj Biofilms and Microbiomes* 7, 40.
- [466] Mion, S., Rémy, B., Plener, L., Chabrière, E., Daudé, D. 2018. Empêcher les bactéries de communiquer: diviser pour mieux soigner. In: *Ann Pharm Fr*, 249-264.
- [467] Mion, S., Rémy, B., Plener, L., Chabrière, E., Daudé, D., 2019. Quorum sensing et quorum quenching: Comment bloquer la communication des bactéries pour inhiber leur virulence? *Médecine/Sciences* 35, 31-38.
- [468] Mishra, S., Gupta, A., Upadhye, V., Singh, S.C., Sinha, R.P., Häder, D.-P., 2023. Therapeutic strategies against biofilm infections. *Life* 13, 172.
- [469] Montagut, E.J., Marco, M.P., 2021. Biological and clinical significance of quorum sensing alkylquinolones: current analytical and bioanalytical methods for their quantification. *Anal Bioanal Chem* 413, 4599-4618.
- [470] Moreno-Gámez, S., Hochberg, M.E., Van Doorn, G., 2023. Quorum sensing as a mechanism to harness the wisdom of the crowds. *Nat Commun* 14, 3415.
- [471] Morrison, C., 2018. Constrained peptides' time to shine? *Nat Rev Drug Discov* 17, 531-534.
- [472] Moussa, A.A., 2018. Characterization of Antibiotic Susceptibility and High Level Aminoglycoside Resistant Genes in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* Clinical Isolates. *Putra Malaysia*,
- [473] Mssillou, I., Agour, A., Allali, A., Saghrouchni, H., Bourhia, M., El Moussaoui, A., Salamatullah, A.M., Alzahrani, A., Aboul-Soud, M.A., Giesy, J.P., 2022. Antioxidant, Antimicrobial, and Insecticidal Properties of a Chemically Characterized Essential Oil from the Leaves of *Dittrichia viscosa L.* *Molecules* 27, 2282.
- [474] Mu, H., Liu, Q., Dong, D., Hu, H., Ding, L., Wu, B., Wang, J., Ren, H., 2022. The diversity of AHLs in WWTPs needs to be assessed more rigorously. *Chem Eng J Adv* 12, 100391.
- [475] Muhsin, J., Ufaq, T., Tahir, H., Saadia, A.J.J.M.B., 2015. Bacterial biofilm: its composition, formation and role in human infections. *J Microbiol Biotechnol* 4, 1-14.
- [476] Mukherjee, J., Karunakaran, E., Biggs, C.A., 2012. Using a multi-faceted approach to determine the changes in bacterial cell surface properties influenced by a biofilm lifestyle. *Biofouling* 28, 1-14.
- [477] Musk, D.J., Banko, D.A., Hergenrother, P.J., 2005. Iron salts perturb biofilm formation and disrupt existing biofilms of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Chem Biol* 12, 789-796.

- [478] Muthuirulandi Sethuvel, D.P., Bakthavatchalam, Y.D., Veeraraghavan, B. 2023. Avenues in the Determination of AMR in Human Health, In: Handbook on Antimicrobial Resistance: Current Status, Trends in Detection and Mitigation Measures. Springer, 621-643.
- [479] Nadaf, A.Q.A., Najare, M.S., Garbhagudi, M., Mantur, S., Sunagar, M.G., Gaonkar, S., Joshi, S., Khazi, I.A.M., 2020. Synthesis of 6-[4-(4-propoxyphenyl) piperazin-1-yl]-9h-purine derivatives as antimycobacterial and antifungal agents: In vitro evaluation and in silico study. Chem Biodiversity 17, e2000053.
- [480] Nadar, S., Khan, T., Patching, S.G., Omri, A., 2022. Development of antibiofilm therapeutics strategies to overcome antimicrobial drug resistance. Microorganisms 10, 303.
- [481] Nadella, R.K., Nilavan, E.S., Mothadaka, M.P. 2023. Economic Impact of Antimicrobial Resistance and Projected Future Trends, In: Handbook on Antimicrobial Resistance: Current Status, Trends in Detection and Mitigation Measures. Springer, 1019-1034.
- [482] Naga, N.G., Shaaban, M.I., El-Metwally, M.M., 2024. An insight on the powerful of bacterial quorum sensing inhibition. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 43, 2071-2081.
- [483] Nagy, F., Bozó, A., Tóth, Z., Daróczy, L., Majoros, L., Kovács, R., 2018. *In vitro* antifungal susceptibility patterns of planktonic and sessile *Candida kefyr* clinical isolates. Med Mycol J 56, 493-500.
- [484] Nair, M.M., Mahajan, R., Burza, S., Zeegers, M.P., 2021. Behavioural interventions to address rational use of antibiotics in outpatient settings of low-income and lower-middle-income countries. Trop Med Int Health 26, 504-517.
- [485] Nakamura, S., 2019. Mechanism of bacterial motility. Nihon Saikingaku Zasshi. Japan J Bacteriol 74, 157-165.
- [486] Nandan, R.M.H., Chaudhary, S., Bhandari, G. 2023. Microbial exopolysaccharides and their application for bioremediation of environmental pollutants, In: Advanced Microbial Technology for Sustainable Agriculture and Environment. Elsevier, 47-65.
- [487] Nargund, L., Reddy, G., Hariprasad, V., 1994. Anti-inflammatory activity of substituted 1, 3, 4-oxadiazoles. J Pharm Sci 83, 246-248.
- [488] Natrah, F., Alam, M.I., Pawar, S., Harzevili, A.S., Nevejan, N., Boon, N., Sorgeloos, P., Bossier, P., Defoirdt, T., 2012. The impact of quorum sensing on the virulence of *Aeromonas hydrophila* and *Aeromonas salmonicida* towards burbot (*Lota lota* L.) larvae. Vet Microbiol 159, 77-82.
- [489] Natrah, F., Ruwandeepika, H.D., Pawar, S., Karunasagar, I., Sorgeloos, P., Bossier, P., Defoirdt, T., 2011. Regulation of virulence factors by quorum sensing in *Vibrio harveyi*. Vet Microbiol 154, 124-129.
- [490] Navarathna, D.H., Hornby, J.M., Krishnan, N., Parkhurst, A., Duhamel, G.E., Nickerson, K.W., 2007. Effect of farnesol on a mouse model of systemic candidiasis, determined by use of a DPP3 knockout mutant of *Candida albicans*. Infect Immun 75, 1609-1618.
- [491] Nawafleh, E., Irshedat, M., Bataineh, T., Muhaidat, R., Al-Qudah, M., Alomary, A., 2012. The effects of *Inula viscosa* extract on corrosion of copper in NaOH solution. Res J Chem 2231, 606X.
- [492] Ndukwe, A.R., Hawas, S., Qin, J., Wiedbrauk, S., Totsika, M., Boase, N.R., Fairfull-Smith, K.E., 2023. Simple and Efficient Synthesis of 3-Aryl-2-oxazolidinone Scaffolds Enabling Increased Potency toward Biofilms. Mol Pharm 20, 3484-3493.
- [493] Ndukwe, A.R., Wiedbrauk, S., Boase, N.R., Fairfull-Smith, K.E., 2022. Strategies to improve the potency of oxazolidinones towards bacterial biofilms. Chem Asian J 17, e202200201.

- [494] Neelson, K.H., Hastings, J.W., 1979. Bacterial bioluminescence: its control and ecological significance. *Microbiol Rev* 43, 496-518.
- [495] Nekarda, P., Schulze, C., Katsounas, A., 2022. Practice-oriented presentation of the German S3 guideline “Strategies to ensure rational antibiotic use in hospitals”. *AINS anesthesiology intensive care emergency medicine pain therapy* 57, 292-301.
- [496] Neoh, K.G., Li, M., Kang, E.-T., Chiong, E., Tambyah, P.A.J.J.o.m.c.B., 2017. Surface modification strategies for combating catheter-related complications: recent advances and challenges. 5, 2045-2067.
- [497] Ng, W.-L., Bassler, B.L., 2009. Bacterial quorum-sensing network architectures. *Annu Rev Genet* 43, 197-222.
- [498] Nijvipakul, S., Ballou, D.P., Chaiyen, P., 2010. Reduction kinetics of a flavin oxidoreductase LuxG from *Photobacterium leiognathi* (TH1): half-sites reactivity. *Biochemistry* 49, 9241-9248.
- [499] Nikaido, H., 2009. Multidrug resistance in bacteria. *Annu Rev Biochem* 78, 119-146.
- [500] Nikaido, H., Pagès, J.-M., 2012. Broad-specificity efflux pumps and their role in multidrug resistance of Gram-negative bacteria. *FEMS Microbiol Rev* 36, 340-363.
- [501] Nikolova, G., Georgieva, Y., Atanasova, A., Radulova, G., Kapogianni, A., Tsacheva, I., 2021. Autoinduction as means for optimization of the heterologous expression of recombinant single-chain Fv (scFv) antibodies. *Mol Biotechnol* 63, 1049-1056.
- [502] Nirmala, A.R., Permatasari, L., Muliastari, H., Deccati, R.F., 2023. analysis of optimal conditions of bovine serum albumin (BSA) protein denaturation inhibition method in anti-inflammatory activity testing of various plant leaf extracts. *J Agritech Food Process* 3, 101-113.
- [503] Nirwan, A., Khan, S., Vyas, J., Kataria, A., 2024. Sensitivity Pattern of *Staphylococcus aureus* Isolates from Different Sources for Methicillin, Vancomycin,  $\beta$ -lactamase and ESBL Production. *Indian J Anim Res* 58.
- [504] Nishikawa, M., Kobayashi, K., 2021. Calcium prevents biofilm dispersion in *Bacillus subtilis*. *J Bacteriol* 203.
- [505] Niu, M., Steffan, B.N., Fischer, G.J., Venkatesh, N., Raffa, N.L., Wettstein, M.A., Bok, J.W., Greco, C., Zhao, C., Berthier, E., 2020. Fungal oxylipins direct programmed developmental switches in filamentous fungi. *Nat Commun* 11, 5158.
- [506] Niu, W.A., Rivera, S.L., Siegrist, M.S., Santore, M.M., 2021. Depletion forces drive reversible capture of live bacteria on non-adhesive surfaces. *J Soft Matter* 17, 8185-8194.
- [507] Noumi, E., Ahmad, I., Adnan, M., Merghni, A., Patel, H., Haddaji, N., Bouali, N., Alabbosh, K.F., Ghannay, S., Aouadi, K., 2023. GC/MS Profiling, antibacterial, anti-quorum sensing, and antibiofilm properties of *Anethum graveolens* L. essential oil: Molecular docking study and In-silico ADME profiling. *Plants* 12, 1997.
- [508] Nwafor, I.R., Alhassan, Y., Udoh, J.I., Odanibeh, D., Oyaniyi, J., Efoli-Bam, V.K., Azubuike, E.O., Ojobor, J.-F.C., Nwokafor, C.V., 2024. Plant-derived Bioactive Compounds and Their Mechanistic Roles in Combating Microbial Biofilms. *Microbiol Res J Int*.
- [509] Ochoa-Terán, A., Guerrero, L., Rivero, I.A., 2014. A Novel One-Pot and One-Step Microwave-Assisted Cyclization-Methylation Reaction of Amino Alcohols and Acetylated Derivatives with Dimethyl Carbonate and TBAC. *Sci World J* 2014, 634935.
- [510] Ohta, T., Fukumoto, A., Iizaka, Y., Kato, F., Koyama, Y., Anzai, Y., 2020. Quorum sensing inhibitors against *Chromobacterium violaceum* CV026 derived from an actinomycete metabolite library. *Biol Pharm Bull* 43, 179-183.

- [511] Oka, Y., Ben-Daniel, B.-H., Cohen, Y., 2006. Control of *Meloidogyne javanica* by formulations of *Inula viscosa* leaf extracts. *J Nematol* 38, 46.
- [512] Okada, M., Sato, I., Cho, S.J., Iwata, H., Nishio, T., Dubnau, D., Sakagami, Y., 2005. Structure of the *Bacillus subtilis* quorum-sensing peptide pheromone ComX. *Nat Chem Biol* 1, 23-24.
- [513] Ökmen, G., Arslan, K., Tekin, R., 2023. *Inula viscosa L. (Asteraceae)*: A study on its antimicrobial and antioxidant activities, chromatographic fingerprinting profile. *Int J Second Metab* 10, 525-534.
- [514] Öksüz, S., 1976.  $\omega$ -Taraxasterol acetate from *Inula viscosa*. *Planta Med* 29, 343-345.
- [515] Omezzine, F., Rinez, A., Ladhari, A., Farooq, M., Haouala, R., 2011. Allelopathic potential of *Inula viscosa* against crops and weeds. *Int J Agric Sci*.
- [516] Omwenga, E., Awour, S., Goycoolea, F., 2023. Paradigm shift: Bacterial quorum sensing and possible control targets. *J Clin Images Med Case Rep* 4, 2632.
- [517] Oschmann, M., Placais, C., Nagendiran, A., Bäckvall, J.E., Verho, O., 2019. Efficient 1, 3-Oxazolidin-2-one Synthesis through Heterogeneous PdII-Catalyzed Intramolecular Hydroamination of Propargylic Carbamates. *Chem A Eur J* 25, 6295-6299.
- [518] Osei Sekyere, J., Reta, M.A., 2020. Genomic and resistance epidemiology of Gram-negative bacteria in Africa: a systematic review and phylogenomic analyses from a one health perspective. *Msystems* 5.
- [519] Ouahchia, C., Hamaidi-Chergui, F., Cherif, H., Hemma, R., Negab, I., Azine, K., Saidi, F., 2020. Total phenolic content, anti-inflammatory, analgesic, and antipyretic activities of some extracts of *Inula viscosa (L.)* from Algeria. *Phytothérapie* 18, 81.
- [520] Ouazzani, C., Moustaghfir, A., 2020. Accumulation des sucres dans les tiges et les feuilles de différentes variétés de tournesol exposées à l'environnement salin. *J Appl Biosci* 154, 15905-15912.
- [521] Oyewole, O.A., Raji, R.O., Yakubu, J.G. 2022. The Role of Quorum Sensing in Microbial Biofilm Formation, In: *Microbial Biofilms*. CRC Press, 47-63.
- [522] Ozkan, E., Karakas, F.P., Yildirim, A.B., Tas, I., Eker, I., Yavuz, M.Z., Turker, A.U., 2019. Promising medicinal plant *Inula viscosa L.*: Antiproliferative, antioxidant, antibacterial and phenolic profiles. *Prog Nutr* 21, 652-661.
- [523] Pacaud, G., Grosset, J., Bismuth, R., 1973. La sensibilité bactérienne à l'association sullaméthoxazole-triméthoprime: Etude portant sur 3210 souches. *Med Mal Infect* 3, 293-296.
- [524] Packiavathy, I.A.S.V., Sasikumar, P., Pandian, S.K., Veera Ravi, A., 2013. Prevention of quorum-sensing-mediated biofilm development and virulence factors production in *Vibrio spp.* by curcumin. *Appl Microbiol Biotechnol* 97, 10177-10187.
- [525] Padma, K., 2022. Overuse and misuse of antibiotics. *J Biomed Pharm Res* 11.
- [526] Pais, S.V., Kim, E., Wagner, S., 2023. Virulence-associated type III secretion systems in Gram-negative bacteria. *Microbiology* 169, 001328.
- [527] Pande, G.S.J., Scheie, A.A., Benneche, T., Wille, M., Sorgeloos, P., Bossier, P., Defoirdt, T., 2013. Quorum sensing-disrupting compounds protect larvae of the giant freshwater prawn *Macrobrachium rosenbergii* from *Vibrio harveyi* infection. *Aquaculture* 406, 121-124.
- [528] Pandit, N., Singla, R.K., Shrivastava, B., 2012. Current updates on oxazolidinone and its significance. *Int J Med Chem* 2012, 159285.
- [529] Pane, C., Manganiello, G., Vitti, A., Celano, R., Piccinelli, A.L., De Falco, E., 2023. Phytochemical Extracts of *Dittrichia viscosa (L.)* greuter from agroecological systems: Seed antigerminative properties and effectiveness in counteracting alternaria leaf spot disease on baby-leaf spinach. *Biology* 12, 790.

- [530] Panigrahi, N., Ganguly, S., Panda, J., 2019. Ultrasound assisted synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of novel oxazolidinone-biphenyl chalcone hybrid derivatives. *Indian J Pharm Educ Res* 53, 286-300.
- [531] Papadatou, M., Robson, S.C., Dobretsov, S., Watts, J.E., Longyear, J., Salta, M., 2021. Marine biofilms on different fouling control coating types reveal differences in microbial community composition and abundance. *Microbiologyopen* 10, e1231.
- [532] Pappenfort, K., Bassler, B.L., 2016. Quorum sensing signal–response systems in Gram-negative bacteria. *Nat Rev Microbiol* 14, 576-588.
- [533] Parashar, V., Aggarwal, C., Federle, M.J., Neiditch, M.B., 2015. Rgg protein structure–function and inhibition by cyclic peptide compounds. *Proc Natl Acad Sci* 112, 5177-5182.
- [534] Park, J.H., Jackman, J.A., Ferhan, A.R., Ma, G.J., Yoon, B.K., Cho, N.-J., interfaces, 2018. Temperature-induced denaturation of BSA protein molecules for improved surface passivation coatings. *ACS Appl Mater* 10, 32047-32057.
- [535] Park, M., Ryu, D., Cho, J., Ku, K.-M., Kang, Y.-H., 2024. Anti-Inflammatory Flavonoids from *Agrimonia pilosa* Ledeb: Focusing on Activity-Guided Isolation. *Molecules* 29, 283.
- [536] Park, Y.-J., Choi, G.S., Lee, S.-W., Ahn, J.-H., 2022. Production of quinolone derivatives in *Escherichia coli*. *Appl Microbiol Chem* 65, 65.
- [537] Parolin, P., Scotta, M.I., Bresch, C., 2014. Biology of *Dittrichia viscosa*, a Mediterranean ruderal plant: a review. *Phyton* 83, 251-262.
- [538] Parsek, M.R., Greenberg, E., 2005. Sociomicrobiology: the connections between quorum sensing and biofilms. *Trends in microbiology* 13, 27-33.
- [539] Parveen, S., Garzon-Orjuela, N., Amin, D., McHugh, P., Vellinga, A., 2022. Public health interventions to improve antimicrobial resistance awareness and behavioural change associated with antimicrobial use: a systematic review exploring the use of social media. *Antibiotics* 11, 669.
- [540] Patel, H.K., Ruparelia, J., Thumar, N.K., Gohil, A.V. 2022. Microbial Biofilm—a modern sustainable approach for bioremediation in 21st century, In: *Application of Biofilms in Applied Microbiology*. Elsevier, 65-92.
- [541] Patel, N.M., Moore, J.D., Blackwell, H.E., Amador-Noguez, D., 2016. Identification of unanticipated and novel N-acyl L-homoserine lactones (AHLs) using a sensitive non-targeted LC-MS/MS method. *PloS One* 11, e0163469.
- [542] Pattnaik, S. 2023. Quorum Sensing in Gram-Positive Bacteria, In: *Natural Products*. CRC Press, 13-24.
- [543] Paulson, S., Holmes, C., Mohobia, N., Patel, S. 2023. 281 Patterns of gram-negative infection and heat mapping nosocomial acquisition in PICU (BMJ Publishing Group Ltd).
- [544] Percy, N., Hu, Y., Baker, M., Maciel-Guerra, A., Xue, N., Wang, W., Kaler, J., Peng, Z., Li, F., Dottorini, T., 2021. Genome-scale metabolic models and machine learning reveal genetic determinants of antibiotic resistance in *Escherichia coli* and unravel the underlying metabolic adaptation mechanisms. *Msystems* 6.
- [545] Peat, S.M., Adams, B.J., 2008. Natural selection on the luxA gene of bioluminescent bacteria. *Symbiosis*.
- [546] Pereira, C.S., Thompson, J.A., Xavier, K.B., 2013. AI-2-mediated signalling in bacteria. *FEMS Microbiol Rev* 37, 156-181.
- [547] Pérez-Alonso, M.J., Velasco-Negueruela, A., Duru, M.E., Harmandar, M., García Vallejo, M.C., 1996. Composition of the volatile oil from the aerial parts of *Inula viscosa* (L.) Aiton. *FLAVOUR FRAG J* 11, 349-351.

- [548] Phillips, O.A., Bosso, M.A., Ezeamuzie, C.I., 2020. Synthesis and structure-activity relationships of novel 5-(hydroxamic acid) methyl oxazolidinone derivatives as 5-lipoxygenase inhibitors. *J Enzyme Inhib Med Chem* 35, 1471-1482.
- [549] Pierce, J.G., Mills, J.J., Robinson, K.R., 2019. 4-oxazolidinone antimicrobial agents. *ACS Med Chem Lett* 10, 374 - 377.
- [550] Pitout, J.D., 2012. Extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*: a combination of virulence with antibiotic resistance. *Front Microbiol* 3, 9.
- [551] Pitout, J.D., Hanson, N.D., Church, D.L., Laupland, K.B., 2004. Population-based laboratory surveillance for *Escherichia coli*-producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: importance of community isolates with bla CTX-M genes. *Clin Infect Dis* 38, 1736-1741.
- [552] Plusa, T., 2019. The importance of biofilm in the context of increasing bacterial resistance to antibiotics. *Europe PMC* 47, 197-202.
- [553] Ponomareva, A., Buzoleva, L., Bogatyrenko, E., 2018. Abiotic environmental factors affecting the formation of microbial biofilms. *Biol Bull* 45, 490-496.
- [554] Popowska, M., 2017. Antibiotic resistance in the natural environment - causes and consequences. *Kosmos* 66, 81-91.
- [555] Portillo, A.E., Dhaubhadel, U., Horacek, O., Sung, Y., Armstrong, D.W., 2023. Investigating chirality in quorum sensing by analysis of *Burkholderia cepacia* and *Vibrio fischeri* with comprehensive chiral LC-MS/MS and GC-MS/MS methods. *FEMS Microbiol Lett* 370, fnad011.
- [556] Prabhala, S., Sundaresan, A., Varaiya, A., 2023. Prevalence and molecular characterization of carbapenem resistant gramnegative bacilli in a tertiary care hospital in Mumbai. *IP Int J Med Microbiol Trop Dis* 3, 150-154.
- [557] Prabhu, M., Naik, M., Manerikar, V. 2019. Quorum sensing-controlled gene expression systems in gram-positive and gram-negative bacteria, In: *Implication of Quorum Sensing and Biofilm Formation in Medicine, Agriculture and Food Industry*. 11-20.
- [558] Prabhukhot, G.S., Eggleton, C.D., Patel, J., 2023. Multispecies Bacterial Biofilms and Their Evaluation Using Bioreactors. *Foods* 12, 4495.
- [559] Prakash, P.O., Rayasam, K., Chaitanya, K.V., Peddireddy, V. 2023. Biofilms: cities of microorganisms, In: *Bacterial Survival in the Hostile Environment*. Elsevier, 131-148.
- [560] Prapharsavat, R., Kittikongnapang, R., Smithkittipol, C., Udomrat, W., Numsawat, S., Hernandez-Koutoucheva, A., Naemiratch, B., Chomkatekaew, C., Amaratunga, C., Bleho, J., 2023. Raising awareness of antimicrobial resistance: development of an 'antibiotic footprint calculator'. *J Antimicrob Chemother* 78, 1317-1321.
- [561] Prartono, T., Dwinovantyo, A., Syafrizal, S., Syakti, A.D., 2022. Potential use of deep-sea sediment bacteria for oil spill biodegradation: a laboratory simulation. *Microorganisms* 10, 1616.
- [562] Prazdnova, E.V., Gorovtsov, A.V., Vasilchenko, N.G., Kulikov, M.P., Statsenko, V.N., Bogdanova, A.A., Refeld, A.G., Brislavskiy, Y.A., Chistyakov, V.A., Chikindas, M.L., 2022. Quorum-sensing inhibition by Gram-positive bacteria. *Microorganisms* 10, 350.
- [563] Premarathna, M., Rathnathilaka, T., Seneviratne, G., Madawala, S., 2022. Engineering Microbial Biofilms for Improved Productivity of Biochemicals Important in Restoration of Degraded Ecosystems. *Adv Biosci Biotechnol* 13, 145-158.
- [564] Prima, M.J., Hassan, M., Sharma, J., 2023. Novel Approaches for Combating Antibiotic Resistance in Pathogenic Bacteria. *Microbial Bioactives* 6, 1-18.

- [565] Puvača, N., Tankosić, J.V., Ignjatijević, S., Carić, M., Prodanović, R., 2022. Antimicrobial resistance in the environment: review of the selected resistance drivers and public health concerns. *J Agron Technol Eng Manag* 5, 793-802.
- [566] Qais, F.A., Ahmad, I., 2022. Anti-quorum sensing and biofilm inhibitory effect of some medicinal plants against gram-negative bacterial pathogens: In vitro and in silico investigations. *Heliyon* 8.
- [567] Qais, F.A., Khan, M.S., Ahmad, I., Husain, F.M., Khan, R.A., Hassan, I., Shahzad, S.A., AlHarbi, W., 2021. *Coumarin* exhibits broad-spectrum antibiofilm and anti-quorum sensing activity against gram-negative bacteria: in vitro and in silico investigation. *ACS Omega* 6, 18823-18835.
- [568] Quézel, P., Santa, S., 1962. Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales.
- [569] Rafiq, S., Wani, T., Bhat, M.S., Malik, I., Farooq, I. 2023. The Role of Oxylipins in Biotic Stress Resistance, In: *Phyto-Oxylipins*. CRC Press, 97-114.
- [570] Rahayu, S., Widiyanti, D., Arsyad, M., 2020. Sensitivity of *Staphylococcus aureus* Isolated from Nasal and Throat of Pre-Clerkship Students to Antibiotics. *Mutiara Medika J Kedokt dan Kesehat* 20, 74-78.
- [571] Rahmoun, M., Benabdallah, M., Villemin, D., Boucherit, K., Mostefa-Kara, B., Ziani-Cherif, C., Choukchou-Braham, N., 2010. Antimicrobial screening of the Algerian *Lawsonia inermis* (henna). *Der Pharma Chemica* 2, 320-326.
- [572] Rajcoomar, S., 2023. The factors affecting bacterial colonisation on microplastics and the impact of tertiary treatment of wastewater on the attached bacteria and microplastics. Durban University of Technology,
- [573] Rajput, A., Kaur, K., Kumar, M., 2016. SigMol: repertoire of quorum sensing signaling molecules in prokaryotes. *Nucleic Acids Res* 44, D634-D639.
- [574] Rajput, A., Kumar, M., 2017. *In silico* analyses of conservational, functional and phylogenetic distribution of the LuxI and LuxR homologs in Gram-positive bacteria. *Sci Rep* 7, 6969.
- [575] Rakotondrabe, T.F., Fan, M.-X., Muema, F.W., Guo, M.-Q., 2023. Modulating inflammation-mediated diseases via natural phenolic compounds loaded in nanocarrier systems. *Pharmaceutics* 15, 699.
- [576] Ramalho, E.A.V.d.F., Pitta, M.G.d.R., Neto, H.d.B.S., Pitta, I.d.R., 2020. Does the Oxazolidinone Derivatives Constitute a Functional Approach for Cancer Therapy? *Clin Cancer Drugs* 7, 95-106.
- [577] Rameau, J.-C., Mansion, D., Dumé, G., Gauberville, C., Bardat, J., Bruno, E., Keller, R., 2008. Flore forestière française: guide écologique illustré.
- [578] Ramos-Martín, F., D'amelio, N., 2023. Drug resistance: An incessant fight against evolutionary strategies of survival. *Microbiol Res* 14, 507-542.
- [579] Rana, K.L., Kour, D., Yadav, A.N., Yadav, N., Saxena, A.K. 2020. Agriculturally important microbial biofilms: biodiversity, ecological significances, and biotechnological applications, In: *New and future developments in microbial biotechnology and bioengineering: Microbial biofilms*. Elsevier, 221-265.
- [580] Rao, T.S. 2023. Industrial applications and implications of biofilms, In: *Understanding Microbial Biofilms*. Elsevier, 713-738.
- [581] Rattray, J.B., Thomas, S.A., Wang, Y., Molotkova, E., Gurney, J., Varga, J.J., Brown, S.P., 2022. Bacterial quorum sensing allows graded and bimodal cellular responses to variations in population density. *MBio* 13, e00745-00722.
- [582] Rechek, H., Haouat, A., Hamaidia, K., Pinto, D.C., Boudiar, T., Válega, M.S., Pereira, D.M., Pereira, R.B., Silva, A.M., 2023. *Inula viscosa* (L.) Aiton ethanolic extract

- inhibits the growth of human AGS and A549 cancer cell lines. *Chem Biodiversity* 20, e202200890.
- [583] Reddy, T.S., Hadi, M.A., Navanita, S., Karri, V.N.R., Pagar, K., Shanker, K., 2022. Targeting microbial biofilms altering chronic wound healing: new breakthrough in drug development using silver. *J Pharm Negat Results*, 2024-2032.
- [584] Reeb, C., 2010. Plantes mellifères l'inule visqueuse'. *Abeilles & fleurs* 720, 19-20.
- [585] Regenber, B., Hanghøj, K.E., Andersen, K.S., Boomsma, J.J., 2016. Clonal yeast biofilms can reap competitive advantages through cell differentiation without being obligatorily multicellular. *Proc Roy Soc London Ser B Biol Sci* 283, 20161303.
- [586] Rémy, B., Mion, S., Plener, L., Elias, M., Chabrière, E., Daudé, D., 2018. Interference in bacterial quorum sensing: a biopharmaceutical perspective. *Front Pharm* 9, 203.
- [587] Reshmy, R., Thomas, D., Sindhu, R., Binod, P., Pandey, A. 2020. Biofilms: Engineering Approaches to Enhance Process Efficiency, In: *Bioelectrochemical Systems: Vol. 2 Current and Emerging Applications*. 43-59.
- [588] Revie, N.M., Robbins, N., Whitesell, L., Frost, J.R., Appavoo, S.D., Yudin, A.K., Cowen, L.E., 2020. Oxadiazole-containing macrocyclic peptides potentiate azole activity against pathogenic *Candida* species. *Mosphere* 5.
- [589] Rezzonico, F., Smits, T.H., Duffy, B., 2012. Detection of AI-2 receptors in genomes of Enterobacteriaceae suggests a role of type-2 quorum sensing in closed ecosystems. *Sensors* 12, 6645-6665.
- [590] Rhimi, W., Ben Salem, I., Immediato, D., Saidi, M., Boulila, A., Cafarchia, C., 2017. Chemical composition, antibacterial and antifungal activities of crude *Dittrichia viscosa* (L.) greuter leaf extracts. *Molecules* 22, 942.
- [591] Rizzato, C., Torres, J., Kasamatsu, E., Camorlinga-Ponce, M., Bravo, M.M., Canzian, F., Kato, I., 2019. Potential role of biofilm formation in the development of digestive tract cancer with special reference to *Helicobacter pylori* infection. *Front Microbiol* 10, 846.
- [592] Roger, C., Roberts, J.A., Muller, L., 2018. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxazolidinones. *Clin Pharmacokinet* 57, 559-575.
- [593] Rogers, A.D., Wallace, D.L., 2022. 708 *Serratia* infections in burn care. *J Burn Care Res* 43, S159-S160.
- [594] Rolland, J.L., Stien, D., Sanchez-Ferandin, S., Lami, R., 2016. Quorum sensing and quorum quenching in the phycosphere of phytoplankton: a case of chemical interactions in ecology. *J Chem Eco* 42, 1201-1211.
- [595] Rosenberg, M., 1991. Basic and applied aspects of microbial adhesion at the hydrocarbon: water interface. *Crit Rev Microbiol* 18, 159-173.
- [596] Rostami, S., Kassaian, N., Nokhodian, Z., Ataei, B., Zamanimoghadam, A., Nasri, P., Ahangarzadeh, S., Tahvilian, Z., Shoaie, P., Shahzamani, K., 2023. A process evaluation of the Isfahan antibiotic awareness campaign: Developing engagement on antimicrobial resistance. *Adv Biomed Res* 12, 6.
- [597] Roulier, G., 1990. Les huiles essentielles pour votre santé. Dangles St. Jean-de-Braye, France.
- [598] Ruiz-Bedoya, T., Wang, P.W., Desveaux, D., Guttman, D.S., 2023. Cooperative virulence via the collective action of secreted pathogen effectors. *Nat Microbiol* 8, 640-650.
- [599] Ruiz, J., 2021. Antimicrobial Resistance, from bench-to-publicside. *Microbes Infect Chemother* 1, e1182-e1182.
- [600] Rummel, C.D., Lechtenfeld, O.J., Kallies, R., Benke, A., Herzsprung, P., Rynek, R., Wagner, S., Potthoff, A., Jahnke, A., Schmitt-Jansen, M., 2021. Conditioning film and early biofilm succession on plastic surfaces. *Environ Sci Technol* 55, 11006-11018.

- [601] Rutherford, S.T., Bassler, B.L., 2012. Bacterial quorum sensing: its role in virulence and possibilities for its control. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2, a012427.
- [602] Sadab, M., Sharma, D.A., Sultan, M.M.D., 2022. Antibiotics Resistance Pattern Among Gram Positive Cocci Isolated From Intensive Care Units In A Tertiary Care Hospital. *Indian J Appl Res.*
- [603] Sader, H.S., Rhomberg, P.R., Fuhrmeister, A.S., Mendes, R.E., Flamm, R.K., Jones, R.N. 2019. Antimicrobial resistance surveillance and new drug development. In: *Open Forum Infectious Diseases*, S5-S13.
- [604] Saeed, M.U., Hussain, N., Javaid, M., Zaman, H. 2023. Microbial remediation for environmental cleanup, In: *Advanced Microbial Technology for Sustainable Agriculture and Environment*. Elsevier, 247-274.
- [605] Salem, M.A., Salama, M.M., Ezzat, S.M., Hashem, Y.A., 2022. Comparative metabolite profiling of four polyphenol rich *Morus* leaves extracts in relation to their antibiofilm activity against *Enterococcus faecalis*. *Sci Rep* 12, 20168.
- [606] Salih, A.M., Al-Qurainy, F., Nadeem, M., Tarroum, M., Khan, S., Shaikhaldein, H.O., Al-Hashimi, A., Alfagham, A., Alkahtani, J., 2021. Optimization method for phenolic compounds extraction from medicinal plant (*Juniperus procera*) and phytochemicals screening. *Molecules* 26, 7454.
- [607] Salim, H., Rimawi, W.H., Mjahed, A., 2017. Analysis of extracts from Palestinian *Inula viscosa* for their phenolic, flavonoid and lipid contents, antioxidant and antibacterial activity.
- [608] Salmond, G.P., Bycroft, B.W., Stewart, G.S., Williams, P., 1995. The bacterial ‘enigma’: cracking the code of cell–cell communication. *Mol Microbiol* 16, 615-624.
- [609] Salsabila, H., Rosariastuti, R. 2024. Developed biofilm-based biofertilizer as a bioremediation agent for agroecosystem and environment contaminated with Cr (VI). In: *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 012004.
- [610] Samuel, M.S., Moghaddam, S.T., Shang, M., Niu, J., 2022. A flexible anti-biofilm hygiene coating for water devices. *ASCS Appl Bio Mater* 5, 3991-3998.
- [611] Sangwan, J., Lohan, K., ManE, P., 2024. Determination of Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration in Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by Various Phenotypic Methods: A Cross-sectional Study. *Natl J Lab Med* 13, MO33-MO37.
- [612] Sankar, P., Vijayakaran, K., Ramya, K. 2023. Phytomolecules as an Alternative Medicine to Combat Antimicrobial Resistance, In: *Handbook on Antimicrobial Resistance: Current Status, Trends in Detection and Mitigation Measures*. Springer, 1-18.
- [613] Saraf, M., Sharma, S. 2021. Quorum Sensing Enhances Nitrogen Uptake in Plant, In: *Soil Nitrogen Ecology*. Springer, 371-388.
- [614] Sari, R., Pratiwi, S.U.T., Murti, Y.B., Damayanti, E., 2024. Potential of Indonesian Plants as Polymicrobial Anti-Biofilm. *Borneo J Pharm* 7, 63-79.
- [615] Savijoki, K., San-Martin-Galindo, P., Pitkänen, K., Edelman, M., Sillanpää, A., van der Velde, C., Miettinen, I., Patel, J.Z., Yli-Kauhaluoma, J., Parikka, M., 2022. Food-grade bacteria combat pathogens by blocking AHL-mediated quorum sensing and biofilm formation. *Foods* 12, 90.
- [616] Savitha, T., Khalifa, A.Y., Sankaranarayanan, A. 2022. Biofilm interceded microbial prospecting of bioremediation, In: *Bioprospecting of Microbial Diversity*. Elsevier, 371-391.
- [617] Sawada, N., Morohashi, T., Mutoh, T., Kuwana, T., Yamaguchi, J., Kinoshita, K., Morioka, I., Hao, H., 2020. *Moraxella lacunata* infection accompanied by acute glomerulonephritis. *Open Med J* 15, 962-967.

- [618] Sayed, M.G., 2022. Microbiological And Molecular Studies Of Some Gram Negative Pathogens Causing Blood Stream Infections In Intensive Care Units. *Al-Azhar J Pharm Sci* 65, 148-168.
- [619] Sayed, S.F. 2023. Herbal drugs as antibiotics, In: *Antibiotics-Therapeutic Spectrum and Limitations*. Elsevier, 479-532.
- [620] Scaglione, G., Perego, M., Colaneri, M., Genovese, C., Brivio, F., Covizzi, A., Viaggi, B., Bandera, A., Gori, A., Finazzi, S., 2024. Understanding the burden of antibiotic resistance: a decade of carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections in Italian intensive care units. *Front Microbiol* 15, 1405390.
- [621] Scalbert, A., Johnson, I.T., Saltmarsh, M., 2005. Polyphenols: antioxidants and beyond. *Am J Clin Nutr* 81, 215S-217S.
- [622] Schikora, A., Schenk, S.T., Hartmann, A., 2016. Beneficial effects of bacteria-plant communication based on quorum sensing molecules of the N-acyl homoserine lactone group. *Plant Mol Biol* 90, 605-612.
- [623] Şchiopu, P., Toc, D.A., Colosi, I.A., Costache, C., Ruospo, G., Berar, G., Gălbău, Ş.-G., Ghilea, A.C., Botan, A., Pană, A.-G., 2023. An overview of the factors involved in biofilm production by the *Enterococcus* genus. *Int J Mol Sci* 24, 11577.
- [624] Schluter, J., Nadell, C.D., Bassler, B.L., Foster, K.R., 2015. Adhesion as a weapon in microbial competition. *ISME J* 9, 139-149.
- [625] Scholz, R.L., Greenberg, E.P., 2017. Positive autoregulation of an acyl-homoserine lactone quorum-sensing circuit synchronizes the population response. *Mbio* 8.
- [626] Schulz, S., 2014. A new bacterial chemical signal: mapping the chemical space used for communication. *Chembiochem* 15, 498-500.
- [627] Scott, N.E., Edwin Erayil, S., Kline, S.E., Selmecki, A., 2023. Rapid evolution of multidrug resistance in a *Candida lusitanae* infection during micafungin monotherapy. *Antimicrob Agents Chemother* 67, e00543-00523.
- [628] Scutera, S., Zucca, M., Savoia, D., 2014. Novel approaches for the design and discovery of quorum-sensing inhibitors. *Expert Opin Drug Discov* 9, 353-366.
- [629] Seca, A.M., Grigore, A., Pinto, D.C., Silva, A.M., 2014. The genus *Inula* and their metabolites: from ethnopharmacological to medicinal uses. *J Ethnopharmacol* 154, 286-310.
- [630] Sedarat, Z., Taylor-Robinson, A.W. 2023. Quorum Sensing in Biofilm, In: *Progrès récents dans les études sur les biofilms bactériens – Formation, régulation et éradication des infections humaines*.
- [631] Shahid, A., Muzammil, S., Aslam, B., Ashfaq, U.A., Hayat, S., Bilal, M., Rajoka, M.S.R., Nisar, M.A., Khurshid, M. 2023. Antibiotics and antibiotic-resistant bacteria in the environment: sources and impacts, In: *Degradation of antibiotics and antibiotic-resistant bacteria from various sources*. Elsevier, 39-65.
- [632] Shanmugam, J., Gopal, M., Sampatkumar, S., Sharmili, S.A. 2022. Bacterial extracellular polymeric substances in biofilm matrix, In: *Application of Biofilms in Applied Microbiology*. Elsevier, 189-202.
- [633] Shara, M., Stohs, S., 2015. Efficacy and safety of white willow bark (*Salix alba*) extracts. *Phytother Res* 29, 1112-1116.
- [634] Shariati, A., Noei, M., Askarina, M., Khoshbayan, A., Farahani, A., Chegini, Z., 2024. Inhibitory effect of natural compounds on quorum sensing system in *Pseudomonas aeruginosa*: a helpful promise for managing biofilm community. *Front Pharmacol* 15, 1350391.
- [635] Sharma, A., Dhiman, S. 2023. Microbial Biofilms in Wastewater Remediation, In: *Microbial Technologies in Industrial Wastewater Treatment*. Springer, 101-118.

- [636] Sharma, S., Meena, M., Marwal, A., Swapnil, P. 2022. Biofilm matrix proteins, In: Application of Biofilms in Applied Microbiology. Elsevier, 51-64.
- [637] Shekarappa, S.B., Rimac, H., Lee, J., 2022. In Silico Screening of Quorum Sensing Inhibitor Candidates Obtained by Chemical Similarity Search. *Molecules* 27, 4887.
- [638] Sher, E.K., Džidić-Krivić, A., Sesar, A., Farhat, E.K., Čeliković, A., Beća-Zećo, M., Pinjic, E., Sher, F., 2024. Current state and novel outlook on prevention and treatment of rising antibiotic resistance in urinary tract infections. *Pharmacol Ther*, 108688.
- [639] Shi, T., Xie, L., 2023. Distribution and antimicrobial resistance analysis of gram-negative bacilli isolated from a tertiary hospital in Central China: a 10-year retrospective study from 2012 to 2021. *Front Microbiol* 14, 1297528.
- [640] Shin, D.-S., Eom, Y.-B., 2019. Zerumbone inhibits *Candida albicans* biofilm formation and hyphal growth. *Can J Microbiol* 65, 713-721.
- [641] Shin, D., Nagarajan, R. 2018. Enzymatic Assays to Investigate Acyl-Homoserine Lactone Autoinducer Synthases, In: Quorum Sensing: Methods and Protocols. 161-176.
- [642] Shineh, G., Mobaraki, M., Perves Bappy, M.J., Mills, D.K., 2023. Biofilm formation, and related impacts on healthcare, food processing and packaging, industrial manufacturing, marine industries, and sanitation—a review. *Appl Microbiol* 3, 629-665.
- [643] Shree, P., Singh, C.K., Sodhi, K.K., Surya, J.N., Singh, D.K., 2023. Biofilms: Understanding the structure and contribution towards bacterial resistance in antibiotics. *Med Microecol* 16, 100084.
- [644] Shukla, S.K., Manobala, T., Rao, T.S. 2021. Biofilms: naturally immobilized microbial cell factories, In: Immobilization Strategies: Biomedical, Bioengineering and Environmental Applications. 535-555.
- [645] Sieper, T., Forczek, S., Matucha, M., Krämer, P., Hartmann, A., Schröder, P., 2014. N-acyl-homoserine lactone uptake and systemic transport in barley rest upon active parts of the plant. *New Phytologist* 201, 545-555.
- [646] Sifri, C.D., 2008. Quorum sensing: bacteria talk sense. *Clin Infect Dis* 47, 1070-1076.
- [647] Sikdar, R., Beauclaire, M.V., Lima, B.P., Herzberg, M.C., Elias, M.H., 2024. N-acyl homoserine lactone signaling modulates bacterial community associated with human dental plaque. *BioRxiv*.
- [648] Silva, V., Pereira, J.E., Maltez, L., Poeta, P., Igrejas, G., 2022. Influence of environmental factors on biofilm formation of Staphylococci isolated from wastewater and surface water. *Pathogens* 11, 1069.
- [649] Singh, A., Lalbiaktluangi, C., Zomuansangi, R., Srivastava, S., Yadav, M.K., Gupta, A.K. 2024a. Cell-to-cell interaction and cell signaling in biofilm formation, In: *Microbial Biofilms*. Elsevier, 177-214.
- [650] Singh, P., Maheshwari, A., Dharmesh, V., Anand, V., Kaur, J., Srivastava, S., Verma, S.K., Srivastava, S., 2022. Microbial Biofilm in Remediation of Environmental Contaminants from Wastewater: Mechanisms, Opportunities, Challenges, and Future Perspectives, 469-492 pp.
- [651] Singh, R., Paul, D., Jain, R.K., 2006. Biofilms: implications in bioremediation. *Trends in microbiology* 14, 389-397.
- [652] Singh, R.P., 2015. Attenuation of quorum sensing-mediated virulence in Gram-negative pathogenic bacteria: implications for the post-antibiotic era. *Med Chem Comm* 6, 259-272.
- [653] Singh, U., Saifi, Z., Tirumalai, P.S., Krishnananda, S.D., 2024b. Unveiling bacterial communication with a MATLAB GUI implementing the diffusion-based quorum sensing model. *Sci Rep* 14, 13104.

- [654] Skogman, M.E., Kanerva, S., Manner, S., Vuorela, P.M., Fallarero, A., 2016. Flavones as quorum sensing inhibitors identified by a newly optimized screening platform using *Chromobacterium violaceum* as reporter bacteria. *Molecules* 21, 1211.
- [655] Smith, R.S., Iglewski, B.H., 2003. *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing as a potential antimicrobial target. *J Clin Invest* 112, 1460-1465.
- [656] Sochacka-Ćwikła, A., Mączyński, M., Czyżnikowska, Ż., Wiatrak, B., Jeśkowiak, I., Czernski, A., Regiec, A., 2022. New Oxazolo [5, 4-d] pyrimidines as Potential Anticancer Agents: Their Design, Synthesis, and In Vitro Biological Activity Research. *Int J Mol Sci* 23, 11694.
- [657] Sommer, M.O., Dantas, G., Church, G.M., 2009. Functional characterization of the antibiotic resistance reservoir in the human microflora. *Science* 325, 1128-1131.
- [658] Son, K., Brumley, D.R., Stocker, R., 2015. Live from under the lens: exploring microbial motility with dynamic imaging and microfluidics. *Nat Rev Microbiol* 13, 761-775.
- [659] Song, B., Sheng, X., Justice, J.L., Lum, K.K., Metzger, P.J., Cook, K.C., Kostas, J.C., Cristea, I.M., 2023. Intercellular communication within the virus microenvironment affects the susceptibility of cells to secondary viral infections. *Sci Adv* 9, eadg3433.
- [660] Soto-Aceves, M.P., Diggle, S.P., Greenberg, E.P., 2023. Microbial primer: LuxR-LuxI quorum sensing. *Ann Rev Microbiol* 169, 001343.
- [661] Spadafranca, A., Bertoli, S., Fiorillo, G., Testolin, G., Battezzati, A., 2007. Circulating salicylic acid is related to fruit and vegetable consumption in healthy subjects. *Br J Nutr* 98, 802-806.
- [662] Spengler, G., Molnár, A., Klausz, G., Mándi, Y., Kawase, M., Motohashi, N., Molnár, J., 2004. The antimotility action of a trifluoromethyl ketone on some gram-negative bacteria. *Acta Microbiol Immunol* 51, 351-358.
- [663] Spichiger, R.-E., Jeanmonod, D., 2002. Botanique systématique des plantes à fleurs: une approche phylogénétique nouvelle des angiospermes des régions tempérées et tropicales. PPUR presses polytechniques.
- [664] Spiegel, M., Kapusta, K., Kołodziejczyk, W., Saloni, J., Żbikowska, B., Hill, G.A., Sroka, Z., 2020. Antioxidant activity of selected phenolic acids–ferric reducing antioxidant power assay and QSAR analysis of the structural features. *Molecules* 25, 3088.
- [665] Spirescu, V.A., Niculescu, A.-G., Slave, Ş., Bîrcă, A.C., Dorcioman, G., Grumezescu, V., Holban, A.M., Oprea, O.-C., Vasile, B.Ş., Grumezescu, A.M., 2021. Anti-biofilm coatings based on chitosan and lysozyme functionalized magnetite nanoparticles. *Antibiotics* 10, 1269.
- [666] Srinivasan, R., Santhakumari, S., Poonguzhali, P., Geetha, M., Dyavaiah, M., Xiangmin, L., 2021. Bacterial biofilm inhibition: A focused review on recent therapeutic strategies for combating the biofilm mediated infections. *Front Microbiol* 12, 676458.
- [667] Stamford Henrique da Silva Guerra, A., 2011. Estudo das Atividades Anti-inflamatória e Antinociceptiva dos Derivados Indol-imidazolidínicos 5-(1H-Indol-3-il-metileno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (LPSF/NN-56) e 3-(4-Bromo-benzil)-5-(1H-indol-3-il-metileno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (LPSF/NN-52). Universidade Federal de Pernambuco,
- [668] Stavrianakou, S., Liakopoulos, G., Karabourniotis, G., 2006. Boron deficiency effects on growth, photosynthesis and relative concentrations of phenolics of *Dittrichia viscosa* (*Asteraceae*). *Environ Exp Bot* 56, 293-300.
- [669] Stevens, A.M., Greenberg, E., 1997. Quorum sensing in *Vibrio fischeri*: essential elements for activation of the luminescence genes. *J Bacteriol* 179, 557-562.

- [670] Stoutland, I., Aguirre-Figueroa, G., Blackwell, H., 2024. Chemical probes to control a dissociative LuxR-type quorum sensing receptor in Gram-negative bacteria. ChemRxiv.
- [671] Straughn, P.B., Vass, L.R., Yuan, C., Kennedy, E.N., Foster, C.A., Bourret, R.B., 2020. Modulation of response regulator CheY reaction kinetics by two variable residues that affect conformation. J Bacteriol 202.
- [672] Styles, M.J., Boursier, M.E., McEwan, M.A., Santa, E.E., Mattmann, M.E., Slinger, B.L., Blackwell, H.E., 2022. Autoinducer-fluorophore conjugates enable FRET in LuxR proteins in vitro and in cells. Nat Chem Biol 18, 1115-1124.
- [673] Suganya, S., Kumar, M.A., Haldar, S. 2021. Effect of bacterial attachment on permeable membranes aided by extracellular polymeric substances, In: Microbial and Natural Macromolecules. Elsevier, 733-749.
- [674] Sweeney, E.G., Nishida, A., Weston, A., Bañuelos, M.S., Potter, K., Conery, J., Guillemin, K., 2019. Agent-based modeling demonstrates how local chemotactic behavior can shape biofilm architecture. Msphere 4.
- [675] Syed, A.K., Vickery, C.R., Lenhart, T., Llewellyn, E., Walker, S., Losick, R., 2020. Biofilm formation by *Staphylococcus aureus* is triggered by a drop in the levels of the second messenger cyclic-di-AMP. bioRxiv.
- [676] Szamosvári, D., Schuhmacher, T., Hauck, C.R., Böttcher, T., 2019. A thiochromenone antibiotic derived from the *Pseudomonas* quinolone signal selectively targets the Gram-negative pathogen *Moraxella catarrhalis*. Chem Sci 10, 6624-6628.
- [677] Tahri, N., El Basti, A., Zidane, L., Rochdi, A., Douira, A., 2012. Etude ethnobotanique des plantes médicinales dans la province de Settat (Maroc). Kastamonu University Journal of Forestry Faculty 12, 192-208.
- [678] Talib, W.H., Zarga, M.H.A., Mahasneh, A.M., 2012. Antiproliferative, antimicrobial and apoptosis inducing effects of compounds isolated from *Inula viscosa*. Molecules 17, 3291-3303.
- [679] Tan, C.H., Subramoni, S., Oh, H.-S. 2020. Bacterial Quorum Sensing in Multispecies Communities: The Presence, Functions and Applications, In: Trends in Quorum Sensing and Quorum Quenching. 157-174.
- [680] Tang, K.W.K., Millar, B.C., Moore, J.E., 2023. Antimicrobial resistance (AMR). Br J Biomed Sci 80, 11387.
- [681] Tarín-Pelló, A., Marco-Crespo, E., Suay-García, B., Galiana-Roselló, C., Bueso-Bordils, J.I., Pérez-Gracia, M.-T., 2022. Innovative gamification and outreach tools to raise awareness about antimicrobial resistance. Front Microbiol 13, 977319.
- [682] Tenover, F.C., 2006. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. Am J Med 119, S3-S10.
- [683] Terán-Melo, J.L., Rodríguez-Rangel, C., Georgellis, D., Álvarez, A.F., 2019. Mecanismos de autofosforilación y transfosforilación en sistemas de dos componentes bacterianos. Tip Rev Espec Cienc Quím Biol 22, 1-11.
- [684] Terreni, M., Taccani, M., Pregnoiato, M., 2021. New antibiotics for multidrug-resistant bacterial strains: latest research developments and future perspectives. Molecules 26, 2671.
- [685] Theuretzbacher, U., 2017. Global antimicrobial resistance in Gram-negative pathogens and clinical need. Curr Opin Microbiol 39, 106-112.
- [686] Thewes, N., Loskill, P., Jung, P., Peisker, H., Bischoff, M., Herrmann, M., Jacobs, K., 2014. Hydrophobic interaction governs unspecific adhesion of staphylococci: a single cell force spectroscopy study. Beilstein J Nanotechnol 5, 1501-1512.
- [687] Thoendel, M., Kavanaugh, J.S., Flack, C.E., Horswill, A.R., 2011. Peptide signaling in the staphylococci. Chem Rev 111, 117-151.

- [688] Tian, L., Xin, L., Gao, Y., Zhai, X., Zhang, J., Zhao, Y., Liang, C. 2023. Oxazolidinone scaffolds in drug discovery and development, In: *Privileged Scaffolds in Drug Discovery*. Elsevier, 117-146.
- [689] Tichati, L., Benzaid, C., Trea, F., Mahmoud, R., Kheireddine, O., 2022. Ameliorating effects of *Rhamnus alaternus L.* aqueous extract on aluminum chloride-induced nephrotoxicity via attenuation of oxidative stress in male Wistar rats. *Comp Clin Path* 31, 1025-1036.
- [690] Tinikul, R., Chunthaboon, P., Phonbuppha, J., Paladkong, T. 2020. Bacterial luciferase: Molecular mechanisms and applications, In: *The enzymes*. Elsevier, 427-455.
- [691] Tinikul, R., Lawan, N., Akeratchatapan, N., Pimviriyakul, P., Chinantuya, W., Suadee, C., Sucharitakul, J., Chenprakhon, P., Ballou, D.P., Entsch, B., 2021. Protonation status and control mechanism of flavin–oxygen intermediates in the reaction of bacterial luciferase. *FEBS J* 288, 3246-3260.
- [692] Tlemcani, S., El Ouadrhiri, F., Hmamou, A., Lahkimi, A., Touijer, H., Kara, M., Idrissi, A.M., Bekkari, H., 2024. Geographical Origin and Solvent Type Impact on *Inula viscosa (L.)* Aiton Grown in El Menzel-Morocco-Insights into Bioactivity and Applications. *Ecol Eng Environ Technol* 25.
- [693] Todosiichuk, T.S., Soloviov, S.O., Wu, L., Dzyublyk, I.V., Trokhimenko, O.P., Dudek, M., Symchuk, A., Vasylenko, V., 2022. Directions in the development of modern and promising antimicrobial agents. *Biologija* 68.
- [694] Torres, M.A., Palacios, E.A.R., Lacosegliaz, M.J., de Figueroa, L.I.C., Nieto-Peñalver, C.G., 2023. Modulation of quorum sensing activity by copper sulfate, potassium dichromate, and cadmium chloride in biosensor strains. *Lett Appl Microbiol* 76, ovac055.
- [695] Toty, A.A., Guessennd, N., Bahi, C., KRA, A.K.M., Tokore, D.A., Dosso, M., 2013. Évaluation in-vitro de l'activité antibactérienne de l'extrait aqueux de l'écorce de tronc de *Harungana madagascariensis* sur la croissance de souches multi-résistantes. *Bull Soc R Sci Liege* 82, 12-21.
- [696] Toyofuku, M., Inaba, T., Kiyokawa, T., Obana, N., Yawata, Y., Nomura, N., 2016. Environmental factors that shape biofilm formation. *Biosci Biotechnol Biochem* 80, 7-12.
- [697] Toyofuku, M., Nomura, N., Fujii, T., Takaya, N., Maseda, H., Sawada, I., Nakajima, T., Uchiyama, H., 2007. Quorum sensing regulates denitrification in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *J Bacteriol* 189, 4969-4972.
- [698] Toyofuku, M., Nomura, N., Kuno, E., Tashiro, Y., Nakajima, T., Uchiyama, H., 2008. Influence of the *Pseudomonas* quinolone signal on denitrification in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Bacteriol* 190, 7947-7956.
- [699] Trimech, I., Weiss, E.K., Chedea, V.S., Marin, D., Detsi, A., Ioannou, E., Roussis, V., Kefalas, P., 2014. Evaluation of anti-oxidant and acetylcholinesterase activity and identification of polyphenolics of the invasive weed *Dittrichia viscosa*. *Phytochem Anal* 25, 421-428.
- [700] Tsai, K., Stojković, V., Lee, D.J., Young, I.D., Szal, T., Klepacki, D., Vázquez-Laslop, N., Mankin, A.S., Fraser, J.S., Fujimori, D.G., 2022. Structural basis for context-specific inhibition of translation by oxazolidinone antibiotics. *Nat Struct Mol Biol* 29, 162-171.
- [701] Tsai, Y.V., Bookstaver, P.B., Kohn, J., Justo, J.A., Childress, D., Stramel, S., Slain, D., Tu, P., Wingler, M.J.B., Jones, B.M., 2024. The prevalence of gram-negative bacteria with difficult-to-treat resistance and utilization of novel  $\beta$ -lactam antibiotics in the southeastern United States. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol* 4, e35.

- [702] Tsevelkhoroloo, M., Xiaoqiang, L., Jin, X.-M., Shin, J.-H., Lee, C.-R., Kang, Y., Hong, S.-K., 2022. LuxR-Type SCO6993 Negatively regulates antibiotic production at the transcriptional stage by binding to promoters of pathway-specific regulatory genes in *Streptomyces coelicolor*. *J Microbiol Biotechnol* 32, 1134.
- [703] Tsirinirindravo, L.H., Andrianarisoa, B., 2009. Activités antibactériennes de l'extrait des feuilles de *Dalechampia clematidifolia* (*Euphorbiaceae*). *Int J Biol Chem Sci* 3.
- [704] Uckaya, F., 2022. Anti-aging and antioxidant activities of ethanol and three-phase partitioned extracts of *Inula viscosa*. *Biointerface Res Appl Chem* 13, 246.
- [705] Ulubelen, A., Öksüz, S., Gören, N., 1987. Sesquiterpene acids from *Inula viscosa*. *Phytochemistry* 26, 1223-1224.
- [706] Upreti, S., Gouri, V., Pande, V., Sati, D., Tamta, G., Pandey, S.C., Samant, M. 2023. Recent advances in biofilm formation and their role in environmental protection, In: *Advanced Microbial Techniques in Agriculture, Environment, and Health Management*. 263-279.
- [707] Valle, A., Bailey, M.J., Whiteley, A.S., Manefield, M., 2004. N-acyl-L-homoserine lactones (AHLs) affect microbial community composition and function in activated sludge. *Environ Microbiol* 6, 424-433.
- [708] Van Der Mei, H.C., Rustema-Abbing, M., de Vries, J., Busscher, H.J., 2008. Bond strengthening in oral bacterial adhesion to salivary conditioning films. *Appl Environ Microbiol* 74, 5511-5515.
- [709] Vanheuverzwijn, J., Maillard, E.-E., Mahat, A., Fowler, L., Monteyne, D., Bonnaud, L., Landercy, N., Hemberg, A., Janković, A., Meyer, F., 2023. Easy, Flexible and Standardizable Anti-Nascent Biofilm Activity Assay to Assess Implant Materials. *Microorganisms* 11, 1023.
- [710] Velarde, A., Molokwu, N., Escobar, K., de Falla, V., Kihn, A., Reynoso, C.G., Moraga, J.F., 2023. Prevalence of Antimicrobial Resistance in Gram-Negative Bacteria Isolated From Cancer Patients: A Retrospective Descriptive Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 32, 69-69.
- [711] Venil, C.K., Aruldass, C.A., Abd Halim, M.H., Khasim, A.R., Zakaria, Z.A., Ahmad, W.A., 2015. Spray drying of violet pigment from *Chromobacterium violaceum* UTM 5 and its application in food model systems. *Int Biodeterior Biodegradation* 102, 324-329.
- [712] Venil, C.K., Zakaria, Z.A., Ahmad, W.A., 2013. Bacterial pigments and their applications. *Process Biochem* 48, 1065-1079.
- [713] Venkatramanan, M., Nalini, E., 2024. Regulation of virulence in *Chromobacterium violaceum* and strategies to combat it. *Front Microbiol* 15, 1303595.
- [714] Venkatramanan, M., Sankar Ganesh, P., Senthil, R., Akshay, J., Veera Ravi, A., Langeswaran, K., Vadivelu, J., Nagarajan, S., Rajendran, K., Shankar, E.M., 2020. Inhibition of quorum sensing and biofilm formation in *Chromobacterium violaceum* by fruit extracts of *Passiflora edulis*. *ACS Omega* 5, 25605-25616.
- [715] Venturi, V., 2006. Regulation of quorum sensing in *Pseudomonas*. *EMS Microbiol Rev* 30, 274-291.
- [716] Verma, R.K., Bohra, Y., Gautam, A.K., Avasthi, S., Ashok, D., 2023. Role of microbial biofilms in bioremediation: Current perspectives. *Microbial Inoculants*, 253-276.
- [717] Vinogradov, A.A., Yin, Y., Suga, H., 2019. Macrocyclic peptides as drug candidates: recent progress and remaining challenges. *J Am Chem Soc* 141, 4167-4181.
- [718] Vlaeminck, J., Lin, Q., Xavier, B.B., De Backer, S., Berkell, M., De Greve, H., Hernalsteens, J.-P., Kumar-Singh, S., Goossens, H., Malhotra-Kumar, S., 2022. The dynamic transcriptome during maturation of biofilms formed by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Front Microbiol* 13, 882346.

- [719] Vogelmann, E.S., Reichert, J.M., Prevedello, J., Awe, G.O., 2013. Hydro-physical processes and soil properties correlated with origin of soil hydrophobicity. *Ciência Rural* 43, 1582-1589.
- [720] Von Degenfeld, G., Perzborn, E., Thielemann, W., Röhrig, S., McDonald, F. 2011. Oxazolidinones for the Treatment of Inflammatory Conditions of the Gastrointestinal Tract (Google Patents).
- [721] Wadhwa, N., Berg, H.C., 2022. Bacterial motility: machinery and mechanisms. *Nat Rev Microbiol* 20, 161-173.
- [722] Walker, D.K., Altamimi, S., Henneberry, J., 2017. *Moraxella lacunata* Bacteremia and Sepsis associated with Ecthyma Gangrenosum: A case report and review of the literature. *Infect Dis Clin Pract* 25, 131-133.
- [723] Waller, K.L., Muhle, R.A., Ursos, L.M., Horrocks, P., Verdier-Pinard, D., Sidhu, A.B.S., Fujioka, H., Roepe, P.D., Fidock, D.A.J.J.o.B.C., 2003. Chloroquine resistance modulated in vitro by expression levels of the Plasmodium falciparum chloroquine resistance transporter. 278, 33593-33601.
- [724] Walters, M., Sperandio, V., 2006. Quorum sensing in *Escherichia coli* and *Salmonella*. *Int J Med Microbiol* 296, 125-131.
- [725] Wang, C., Zhou, Y., Yang, L., Hu, H., Chen, J., Ying, Y., Wang, H., 2023a. Discovery of 2, 5-diketopiperazine alkaloids with quorum sensing inhibitory activity from the marine fungus *Penicillium sp.* ZJUT-34. *Nat Prod Res*, 1-8.
- [726] Wang, D., Bai, L., Li, S., Yan, W., 2022. Similarities and Differences in Quorum Sensing-Controlled Bioluminescence between *Photobacterium phosphoreum* T3 and *Vibrio qinghaiensis sp.-Q67*. *Appl Sci* 12, 2066.
- [727] Wang, G., 2008. Synthesis and antibacterial properties of oxazolidinones and oxazinanones. *Anti Infective Agents Med Chem* 7, 32-49.
- [728] Wang, H., Xin, J., Zheng, X., Fang, Y., Zhao, M., Zheng, T., 2023b. Effect of biofilms on the clogging mechanisms of suspended particles in porous media during artificial recharge. *J Hydrol* 619, 129342.
- [729] Wang, S., Zhi, L., Shan, W., Lu, H., Xu, Q., Li, J.J.M.b., 2020. Correlation of extracellular polymeric substances and microbial community structure in denitrification biofilm exposed to adverse conditions. *Microb Biotechnol* 13, 1889-1903.
- [730] Wang, W., Ben-Daniel, B., Cohen, Y., 2004. Extracts of *Inula viscosa* control downy mildew caused by *Plasmopara viticola* in grape-vines. *Phytoparasitica* 32, 208-211.
- [731] Waters, C.M., Bassler, B.L., 2005. Quorum sensing: cell-to-cell communication in bacteria. *Annu Rev Cell Dev Biol* 21, 319-346.
- [732] Weigel, W., Demuth, D., 2016. Qse BC, a two-component bacterial adrenergic receptor and global regulator of virulence in *Enterobacteriaceae* and *Pasteurellaceae*. *Mol Oral Microbiol* 31, 379-397.
- [733] Weiler, J., Edel, M., Gescher, J., 2024. Biofilms for Production of Chemicals and Energy. *Annu Rev Chem Biomol Eng* 15.
- [734] Weiss, K., 2002. La résistance bactérienne, la nouvelle guerre froide. *Le Médecin du Québec* 37.
- [735] Werneburg, G.T., Hettel, D., Adler, A., Mukherjee, S.D., Lundy, S.D., Angermeier, K.W., Wood, H.M., Gill, B.C., Vasavada, S.P., Goldman, H.B., 2023. Biofilms on Indwelling Artificial Urinary Sphincter Devices Harbor Complex Microbe–Metabolite Interaction Networks and Reconstitute Differentially *In Vitro* by Material Type. *Biomedicines* 11, 215.
- [736] Whiteley, M., Diggle, S.P., Greenberg, E.P., 2017. Progress in and promise of bacterial quorum sensing research. *Nature* 551, 313-320.

- [737] Williams, P., 2007. Quorum sensing, communication and cross-kingdom signalling in the bacterial world. *Microbiology* 153, 3923-3938.
- [738] Williams, P., 2017. Strategies for inhibiting quorum sensing. *Emerg Top Life Sci* 1, 23-30.
- [739] Windsor, J., 2020. How quorum sensing works. *Am Soc Microbiol*, 12.
- [740] Wingender, J. 2011. Hygienically relevant microorganisms in biofilms of man-made water systems, In: *Biofilm highlights*. 189-238.
- [741] Wojnicz, D., Korzekwa, K., Cisowska, A., 2008. Bactericidal action of human serum against *Pseudomonas aeruginosa* strains with hydrophilic or hydrophobic cell surface. *Medycyna Doswiadczalna i Mikrobiologia* 60, 303-309.
- [742] Wolf-Baca, M., Grzebyk, T., Siedlecka, A., 2022. Detection of Biofilm on Water Supply Technical Materials with the Application of an Impedance Sensor. *Int J Environ Res* 16, 64.
- [743] Wong, C.-C., Li, H.-B., Cheng, K.-W., Chen, F., 2006. A systematic survey of antioxidant activity of 30 Chinese medicinal plants using the ferric reducing antioxidant power assay. *Food Chem* 97, 705-711.
- [744] Wong, L.L., Mugunthan, S., Kundukad, B., Ho, J.C.S., Rice, S.A., Hinks, J., Seviour, T., Parikh, A.N., Kjelleberg, S., 2023. Microbial biofilms are shaped by the constant dialogue between biological and physical forces in the extracellular matrix. *Environ Microbiol*.
- [745] Wu, C., Yin, X., Cui, Y., Xu, D., Wang, Z., Zhou, Z., Yang, C., Tang, J., 2021a. Investigation of the potential mechanism of farnesol in protecting the intestinal epithelium barrier from invasion by *Candida albicans* via untargeted metabolomics. *Ann Palliat Med* 10, 48494-48494.
- [746] Wu, F., Guo, Z., Fang, X., Lan, X., Zhao, Y., Wang, Y., Liu, D., Xie, T., Hu, D., Wu, L., 2024. Hydrogen Bond-Catalyzed Synthesis of Oxazolidinone over Ionic Liquid 1-Hydroxyethyl-3-methylimidazolium Acetate. *Ind Eng Chem Res* 63, 20769-20777.
- [747] Wu, Q., Sabokroo, N., Wang, Y., Hashemian, M., Karamollahi, S., Kouhsari, E., 2021b. Systematic review and meta-analysis of the epidemiology of vancomycin-resistance *Staphylococcus aureus* isolates. *Antimicrob Resist Infect Control* 10, 1-13.
- [748] Wu, S., Yang, T., Luo, Y., Li, X., Zhang, X., Tang, J., Ma, X., Wang, Z., 2014. Efficacy of the novel oxazolidinone compound FYL-67 for preventing biofilm formation by *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 69, 3011-3019.
- [749] Wu, S., Zhang, Q., Zhang, W., Huang, W., Kong, Q., Liu, Q., Li, W., Zou, X., Liu, C.-M., Yan, S., 2022. Linolenic acid-derived Oxylipins inhibit aflatoxin biosynthesis in *aspergillus flavus* through activation of Imizoquin biosynthesis. *J Agri Food Chem* 70, 15928-15944.
- [750] Wuster, A., Babu, M.M., 2008. Conservation and evolutionary dynamics of the *agr* cell-to-cell communication system across firmicutes. *J Bacteriol* 190, 743-746.
- [751] Xavier, S.P., Victor, A., Cumaquela, G., Vasco, M.D., Rodrigues, O.A.S.J.A.R., 2022. Inappropriate use of antibiotics and its predictors in pediatric patients admitted at the Central Hospital of Nampula, Mozambique. *Antimicrob Resist Infect Control* 11, 79.
- [752] Xia, L., Li, Y., Wang, Y., Zhou, H., Dandekar, A.A., Wang, M., Xu, F., 2024. Quorum-sensing regulation of phenazine production heightens *Pseudomonas aeruginosa* resistance to ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 68, e00118-00124.
- [753] Xie, J., Xiong, S., Li, Y., Xia, B., Li, M., Zhang, Z., Shi, Z., Peng, Q., Li, C., Lin, L., 2024. Phenolic acids from medicinal and edible homologous plants: A potential anti-inflammatory agent for inflammatory diseases. *Front Immunol* 15, 1345002.
- [754] Xiong, F., Wen, D., Li, Q., 2022. Calcium-mediated regulation promotes the biofilm formation of two novel pyridine-degrading bacteria. *Front Environ Sci* 10, 815528.

- [755] Xu, G., 2020. Evolution of LuxR solos in bacterial communication: receptors and signals. *Biotechnol Lett* 42, 181-186.
- [756] Xu, T., Xue, C.-X., Huang, J., Wu, J., Chen, R., Zhou, K., 2022. Emergence of an epidemic hypervirulent clone of *Enterobacter hormaechei* coproducing *mcr-9* and carbapenemases. *The Lancet Microbe* 3, e474-e475.
- [757] Yadav, S.K., Sanyal, S. 2019. Biofilms: The good and the bad, In: *Biofilms in Human Diseases: Treatment and Control*. 13-26.
- [758] Yan, X., Hou, S., Xing, C., Zhang, Y., Chang, J., Xiao, J., Lin, F., 2024. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of the Quorum-Sensing Inhibitors of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Molecules* 29, 2211.
- [759] Yang, L., Wang, X., Hou, A., Zhang, J., Wang, S., Man, W., Yu, H., Zheng, S., Wang, Q., Jiang, H., 2021. A review of the botany, traditional uses, phytochemistry, and pharmacology of the Flos *Inulae*. *J Ethnopharmacol* 276, 114125.
- [760] Yang, R., Guan, Y., Zhou, J., Sun, B., Wang, Z., Chen, H., He, Z., Jia, A., 2018. Phytochemicals from *Camellia nitidissima* Chi flowers reduce the pyocyanin production and motility of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Front Microbiol* 8, 2640.
- [761] Yang, X.-C., Zeng, C.-M., Avula, S.R., Peng, X.-M., Geng, R.-X., Zhou, C.-H., 2023. Novel coumarin aminophosphonates as potential multitargeting antibacterial agents against *Staphylococcus aureus*. *Eur J Med Chem* 245, 114891.
- [762] Yang, Y., Huang, J., Dornbusch, D., Grundmeier, G., Fahmy, K., Keller, A., Cheung, D.L., 2022. Effect of surface hydrophobicity on the adsorption of a pilus-derived adhesin-like peptide. *Langmuir* 38, 9257-9265.
- [763] Yavorska, H., Vorobets, N., 2024. Screening Of The Ability Of Microorganismes To Biofilm Formation. *Ukrainian J Lab Med* 2, 9-16.
- [764] Ye, L., Zhang, J., Xiao, W., Liu, S., 2020. Efficacy and mechanism of actions of natural antimicrobial drugs. *Pharmacol Ther* 216, 107671.
- [765] Yilmaz, M.A., 2020. Simultaneous quantitative screening of 53 phytochemicals in 33 species of medicinal and aromatic plants: A detailed, robust and comprehensive LC-MS/MS method validation. *Ind Crops Prod* 149, 112347.
- [766] Yong, Y.-C., Zhong, J.-J., 2010. N-acylated homoserine lactone production and involvement in the biodegradation of aromatics by an environmental isolate of *Pseudomonas aeruginosa*. *Process Biochem* 45, 1944-1948.
- [767] Yuan, S., Shen, D.-D., Bai, Y.-R., Zhang, M., Zhou, T., Sun, C., Zhou, L., Wang, S.-Q., Liu, H.-M., 2023. Oxazolidinone: A promising scaffold for the development of antibacterial drugs. *Eur J Med Chem* 250, 115239.
- [768] Yun, M., You, S.-H., Nguyen, V.H., Prakash, J., Glasl, S., Gujrati, V., Choy, H.E., Stiel, A.C., Min, J.-J., Ntziachristos, V., 2021. Reporter gene-based optoacoustic imaging of *E. coli* targeted colon cancer *in vivo*. *Sci Rep* 11, 24430.
- [769] Zairina, E., Azzahrya, A.B., Nugraheni, G., Sulistyarini, A., 2023. Knowledge, attitudes, and practices for using and disposing of antibiotics: A cross-sectional study at an Indonesian community. *Pharm Educ* 23, 110-115.
- [770] Zane, C., Mitro, S., Mazigh, D., Lekchiri, S., Hakim, T., El Louali, M., Latrache, H., Zahir, H., 2023. Characterization of *Streptomyces* Cell Surface by the Microbial Adhesion to Solvents Method. *Int J Microbiol* 2023, 8841509.
- [771] Zarei, M., Mohammadi, S., Komaki, A., 2018. Antinociceptive activity of *Inula britannica* L. and patuletin: *In vivo* and possible mechanisms studies. *J Ethnopharmacol* 219, 351-358.
- [772] Zawrotniak, M., Wojtalik, K., Rapala-Kozik, M., 2019. Farnesol, a quorum-sensing molecule of *Candida albicans* triggers the release of neutrophil extracellular traps. *Cells* 8, 1611.

- [773] Zeggwagh, N.-A., Ouahidi, M.-L., Lemhadri, A., Eddouks, M., 2006. Study of hypoglycaemic and hypolipidemic effects of *Inula viscosa* L. aqueous extract in normal and diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 108, 223-227.
- [774] Zeguerrou, R., Guesmia, H., Lahmadi, S., 2010. Recueil des plantes médicinales dans la région des Ziban. Centre De Recherche Scientifique Et Technique Sur Les Regions ARrides Omar El Barnaoui, 25.
- [775] Zeng, K., 2010. Discovery of Quinic Acid Derivatives as Oral Anti-inflammatory Agents. University of Tennessee Health Science Center, Tennessee.
- [776] Zhang, A., Chu, W.-H., 2017. Anti-quorum sensing activity of *Forsythia suspensa* on *Chromobacterium violaceum* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Pharmacognosy magazine* 13, 321.
- [777] Zhang, B., Zhao, M., Tian, J., Lei, L., Huang, R., 2022a. Novel antimicrobial agents targeting the *Streptococcus mutans* biofilms discovery through computer technology. *Front Cell Infect Microbiol* 12, 1065235.
- [778] Zhang, C., Liu, D., 2023. Characterization of bacterial swarming motility: a review. *Chin J Biotechnol* 39, 3188-3203.
- [779] Zhang, J., Liu, B., Gu, D., Hao, Y., Chen, M., Ma, Y., Zhou, X., Reverter, D., Zhang, Y., Wang, Q., 2021. Binding site profiles and N-terminal minor groove interactions of the master quorum-sensing regulator LuxR enable flexible control of gene activation and repression. *Nucleic Acids Res* 49, 3274-3293.
- [780] Zhang, K., Zheng, X., Shen, D.-s., Wang, M.-z., Feng, H.-j., He, H.-z., Wang, S., Wang, J.-h., 2015. Evidence for existence of quorum sensing in a bioaugmented system by acylated homoserine lactone-dependent quorum quenching. *Environ Sci Pollut Res Int* 22, 6050-6056.
- [781] Zhang, L., Li, S., Liu, X., Wang, Z., Jiang, M., Wang, R., Xie, L., Liu, Q., Xie, X., Shang, D., 2020. Sensing of autoinducer-2 by functionally distinct receptors in prokaryotes. *Nat Commun* 11, 5371.
- [782] Zhang, L., Yang, W., Chu, Y., Wen, B., Cheng, Y., Mahmood, T., Bao, M., Ge, F., Li, L., Yi, J., 2022b. The inhibition effect of linezolid with reynanning mixture on MRSA and its biofilm is more significant than that of linezolid alone. *Front Pharm* 12, 766309.
- [783] Zhang, S., Wang, T., Lima, R.M., Pettkó-Szandtner, A., Kereszt, A., Downie, J.A., Kondorosi, E., 2023a. Widely conserved AHL transcription factors are essential for NCR gene expression and nodule development in *Medicago*. *Nat Plants* 9, 280-288.
- [784] Zhang, W., Li, C., 2016. Exploiting quorum sensing interfering strategies in gram-negative bacteria for the enhancement of environmental applications. *Front Microbiol* 6, 155243.
- [785] Zhang, X., Tan, L., Ouyang, P., Ma, H., Peng, J., Shi, T., Xie, L., 2023b. Analysis of distribution and antibiotic resistance of Gram-positive bacteria isolated from a tertiary-care hospital in southern China: an 8-year retrospective study. *Front Microbiol* 14, 1220363.
- [786] Zhang, Z., Sun, Y., Yi, Y., Bai, X., Zhu, L., Zhu, J., Gu, M., Zhu, Y., Jiang, L., 2023c. Screening and identification of a *Streptomyces* strain with quorum-sensing inhibitory activity and effect of the crude extracts on virulence factors of *Pseudomonas aeruginosa*. *Microorganisms* 11, 2079.
- [787] Zhang, Z., Ye, J.H., Wu, D.S., Zhou, Y.Q., Yu, D.G., 2018. Synthesis of Oxazolidin-2-ones from Unsaturated Amines with CO<sub>2</sub> by Using Homogeneous Catalysis. *Chem Asian J* 13, 2292-2306.
- [788] Zhao, J., Quan, C., Jin, L., Chen, M., 2018. Production, detection and application perspectives of quorum sensing autoinducer-2 in bacteria. *J Biotechnol* 268, 53-60.

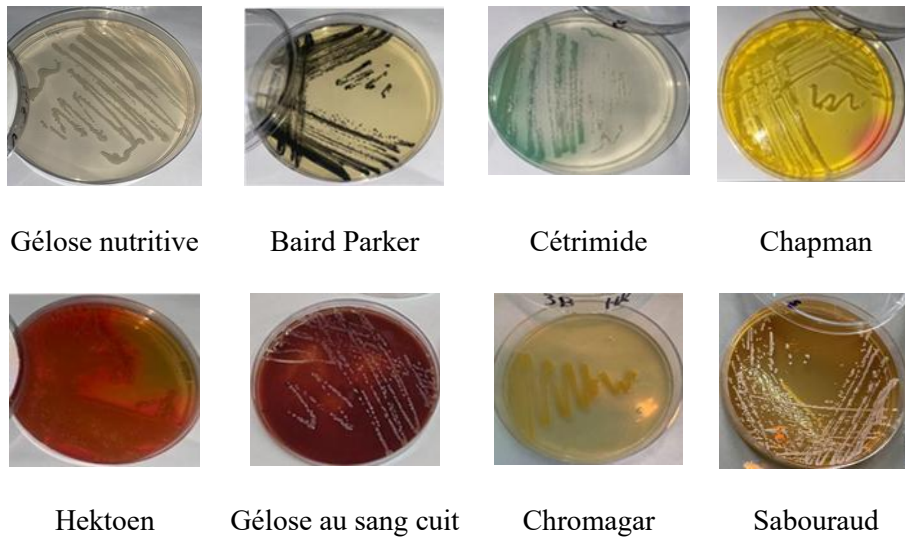
- [789] Zhu, J., Winans, S.C., 2001. The quorum-sensing transcriptional regulator TraR requires its cognate signaling ligand for protein folding, protease resistance, and dimerization. *Proc Natl Acad Sci* 98, 1507-1512.
- [790] Zhu, T., Yang, C., Bao, X., Chen, F., Guo, X., 2022. Strategies for controlling biofilm formation in food industry. *Grain Oil Sci Technol* 5, 179-186.
- [791] Zhu, X., Chen, W.-J., Bhatt, K., Zhou, Z., Huang, Y., Zhang, L.-H., Chen, S., Wang, J., 2023. Innovative microbial disease biocontrol strategies mediated by quorum quenching and their multifaceted applications: A review. *Front Plant Sci* 13, 1063393.
- [792] Zhu, Y.L., Hou, H.M., Zhang, G.L., Wang, Y.F., Hao, H.S., 2019. AHLs regulate biofilm formation and swimming motility of *Hafnia alvei* H4. *Front Microbiol* 10, 1330.
- [793] Ziemichód, A., Skotarczak, B., 2017. QS–systems communication of gram-positive bacterial cells. *Acta Biologica*, 51-56.
- [794] Zsila, F., Ricci, M., Szigyártó, I.C., Singh, P., Beke-Somfai, T., 2021. Quorum sensing *Pseudomonas* quinolone signal forms chiral supramolecular assemblies with the host defense peptide LL-37. *Front Mol Biosci* 8, 742023.

## Webographie

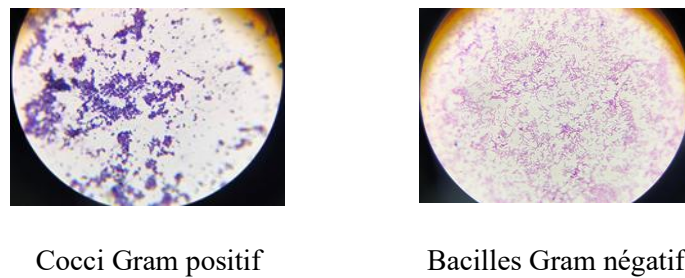
- [1] Google Earth (2025). Carte satellite du bassin méditerranéen, répartition géographique de l'inule visqueuse. Google LLC. Disponible sur : <https://earth.google.com> (consulté le 2 Novembre 2024).
- [2] Google Maps (2024). Carte de la commune de Dellys, Wilaya de Boumerdès, Algérie. Google LLC. Disponible sur : <https://maps.google.com> (consulté le 24 Décembre 2024).

# Annexes

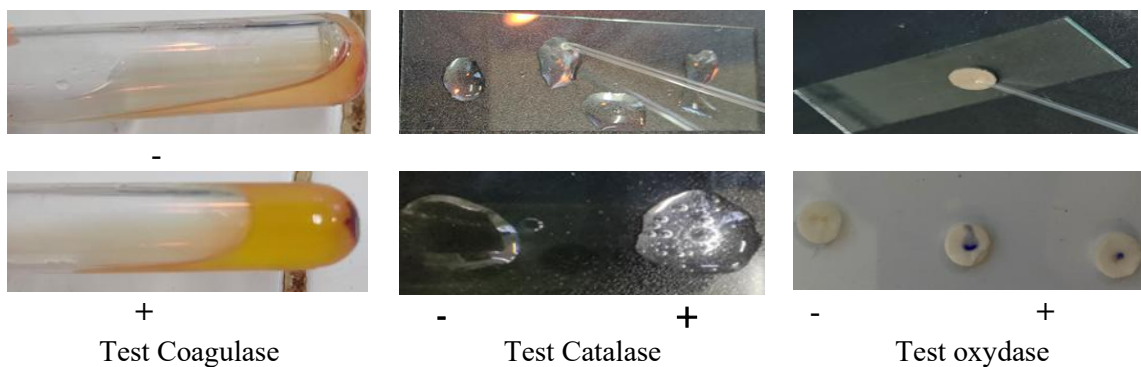
**Annexe 1: Photos de l'isolement et l'identification des microorganismes**



**Figure :** Photos réelles des différents milieux de cultures utilisés

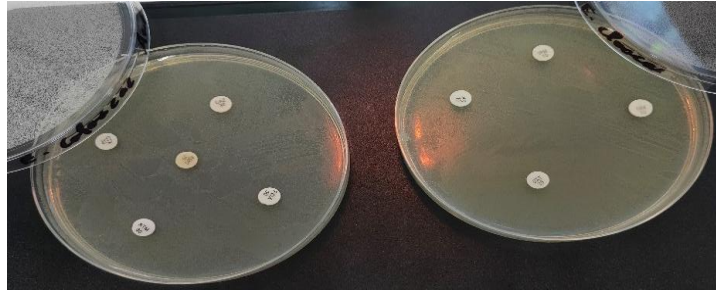


**Figure :** Observation microscopique des souches bactérienne

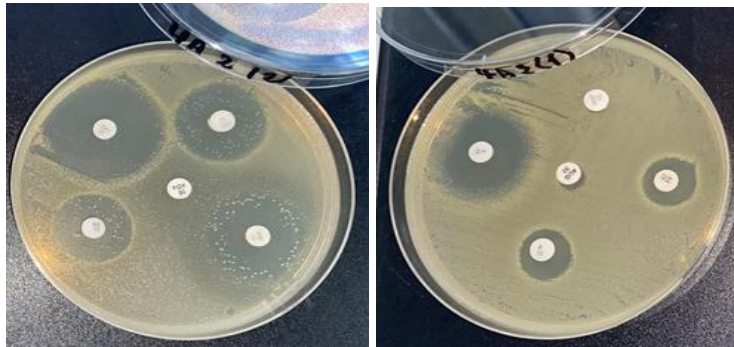


**Figure :** Photos des différents tests Coagulase, Catalase et oxydase prises par (Djendi Manel Lina, 2021)

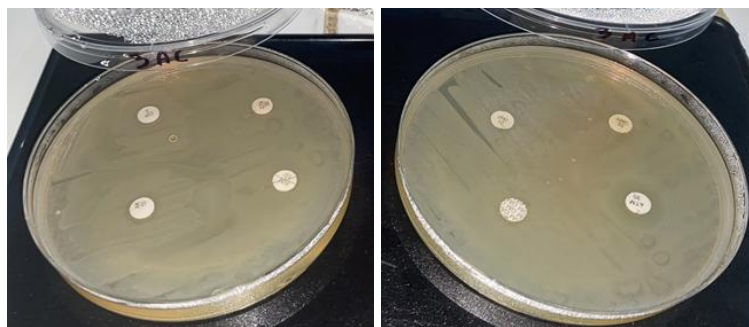
Annexe 2 : Photos de l'antibiogramme prises par



*Enterobacter cloacae*



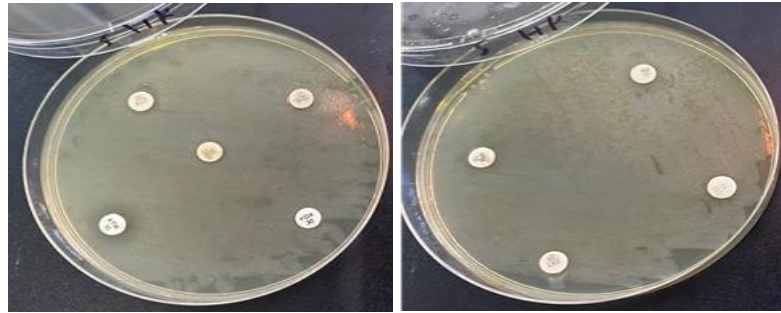
*Enterococcus faecium*



*Moraxella lacunata*



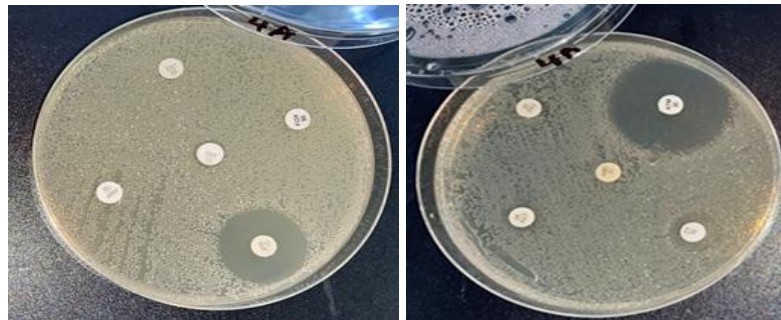
*Pseudomonas aeruginosa*



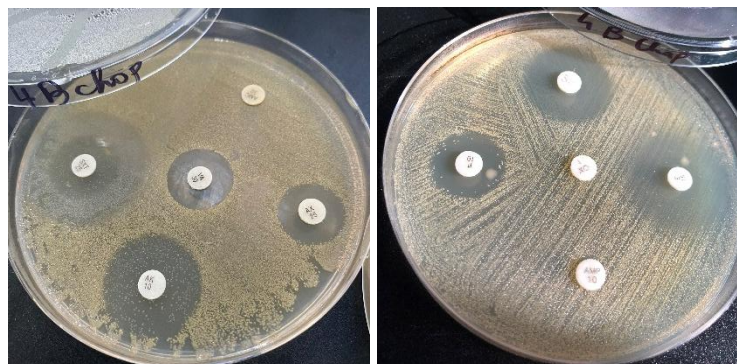
*Pseudomonas fluorescens*



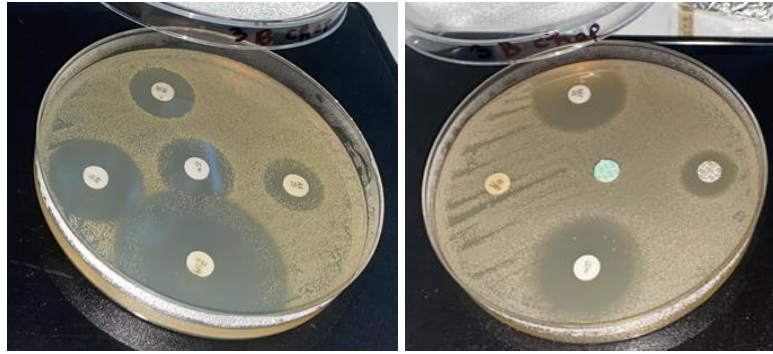
*Serratia marcescens*



*Serratia odorifera*



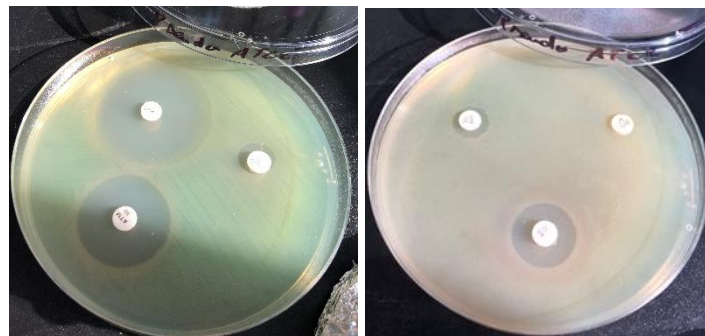
*Staphylococcus aureus 1*



*Staphylococcus aureus 2*



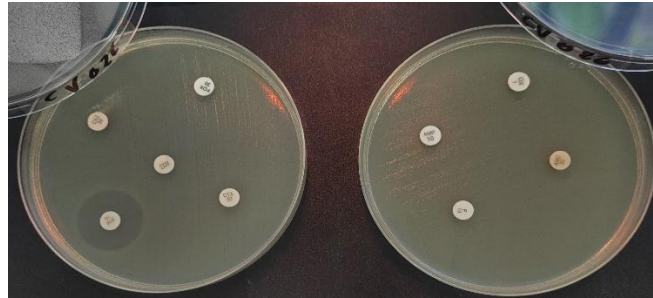
*Escherichia coli ATCC25922*



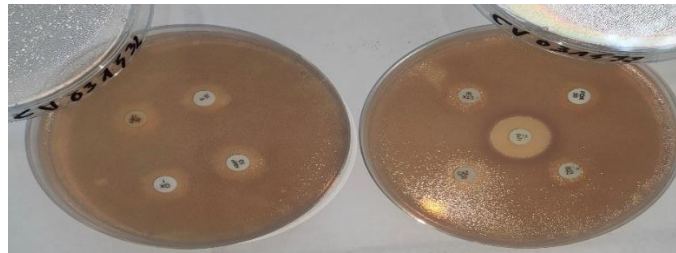
*Pseudomonas aeruginosa ATCC27853*



*Staphylococcus aureus ATCC27923*



*Chromobacterium violaceum* 026



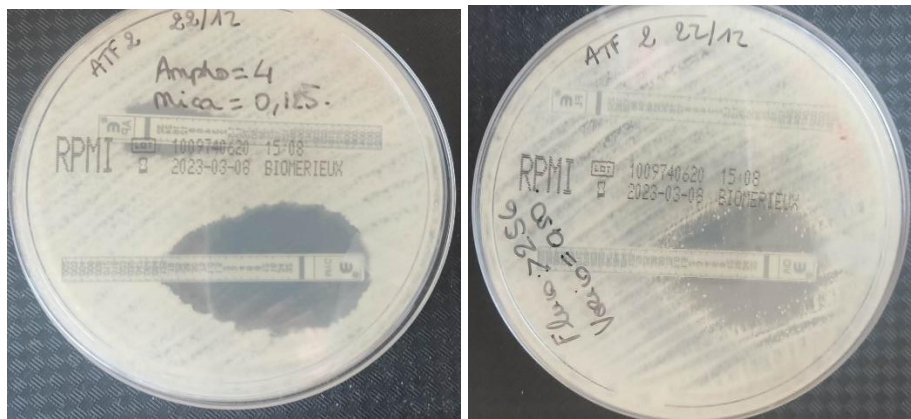
*Chromobacterium violaceum* 31532

**Figure** : Photos de l'antibiogramme réalisé prises par (Djendi Manel Lina, 2022)

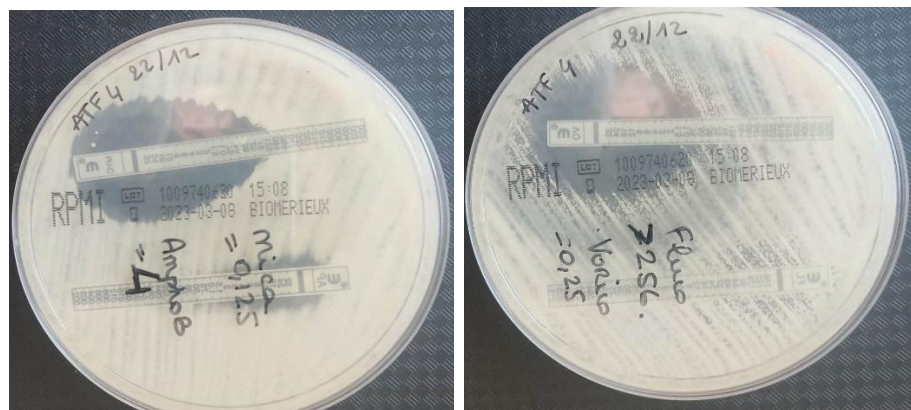
Annexe 3 : Photos de l'antifongigramme



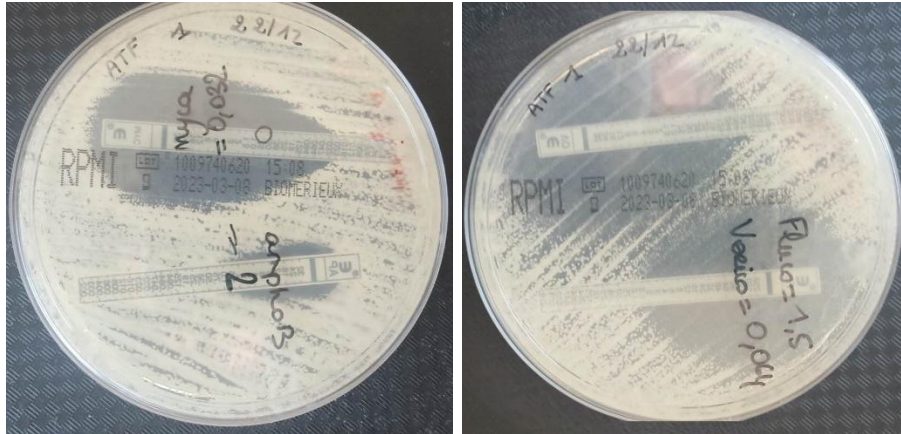
*Candida albicans*



*Candida krusei*



*Candida lusitanae*

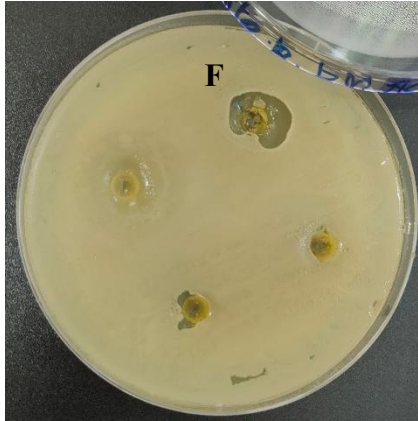


*Candida tropicalis*

**Figure :** Photos de l'antifongigramme prises par (Djendi Manel Lina, 2022)

Annexe 4 : Photos du screening de l'activité antimicrobienne

*Inula viscosa* L.



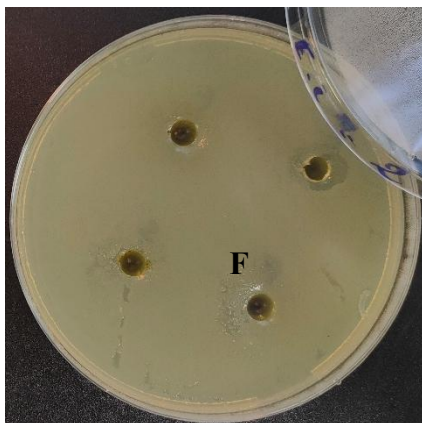
Molécule L1



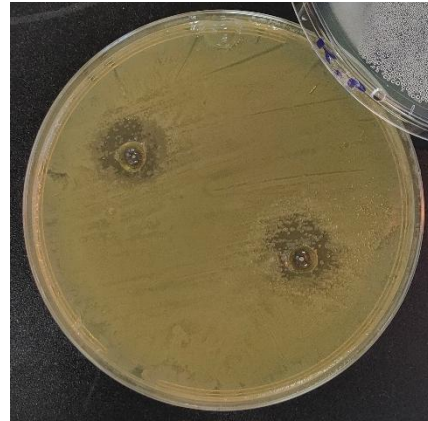
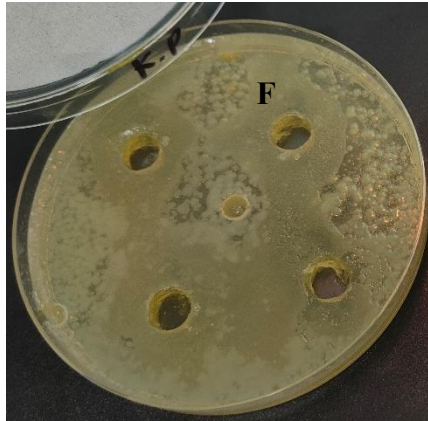
*Acinetobacter baumannii*



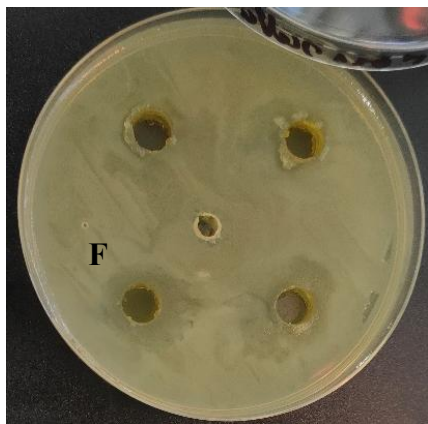
*Enterobacter cloacae*



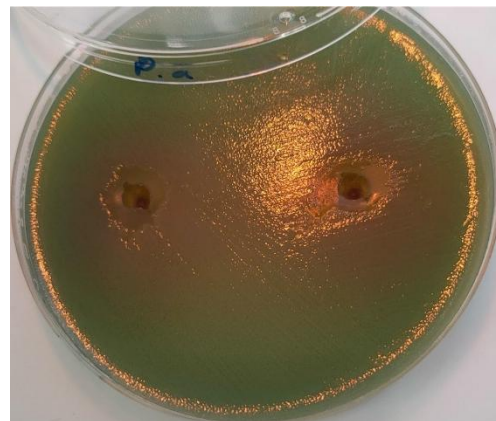
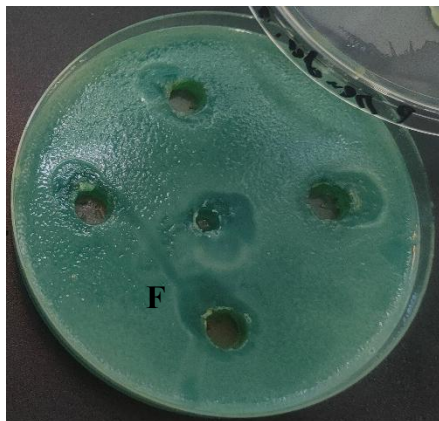
*Escherichia coli*



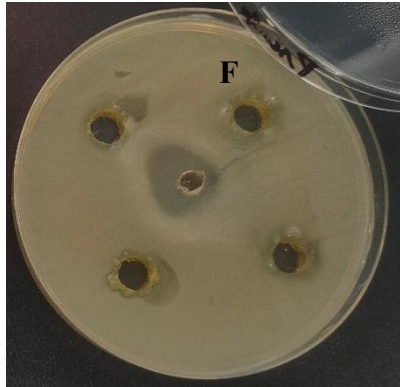
*Klebsiella pneumoniae*



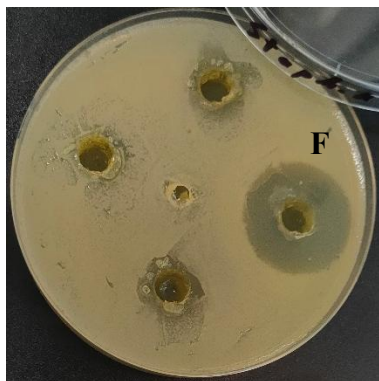
*Moraxella lacunata*



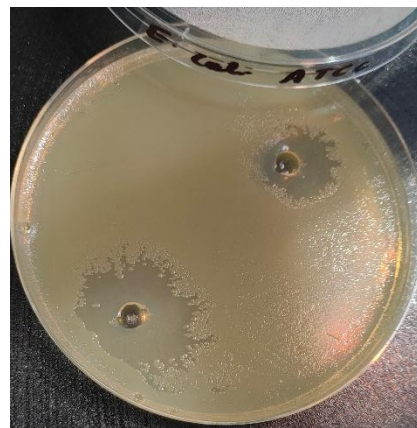
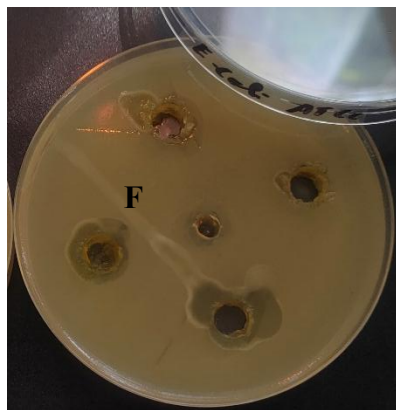
*Pseudomonas aeruginosa*



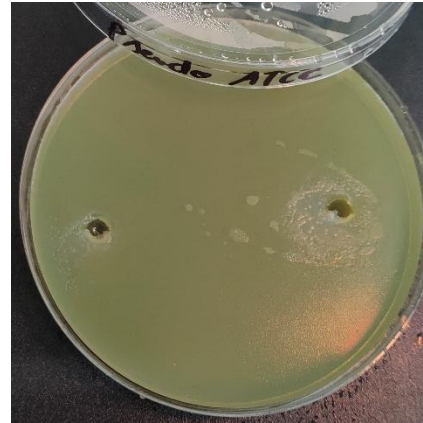
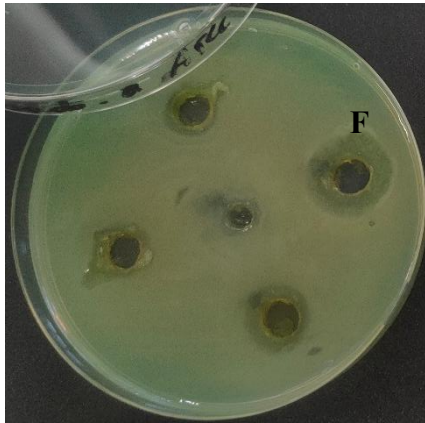
*Pseudomonas fluorescences*



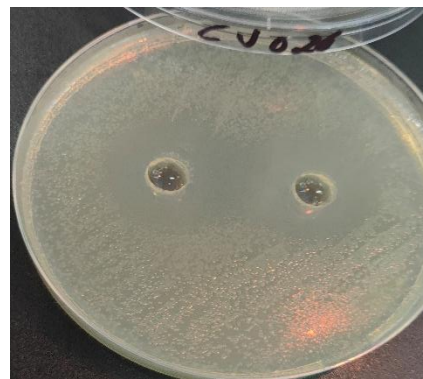
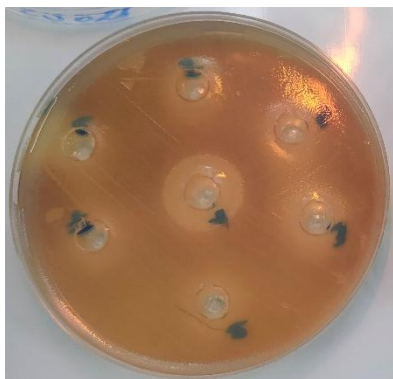
*Staphylococcus aureus 1*



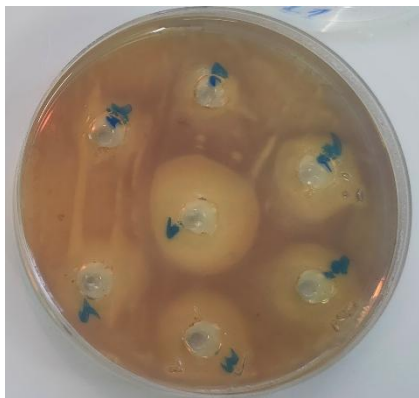
*Escherichia coli ATCC25922*



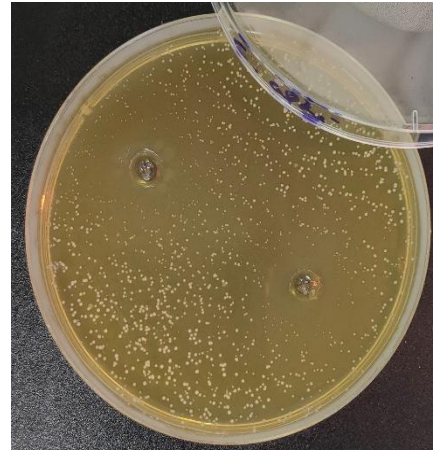
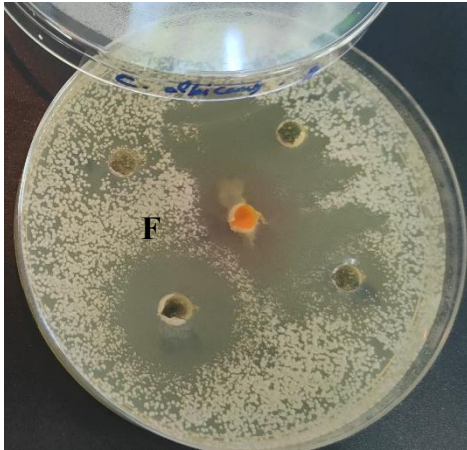
*Pseudomonas aeruginosa* ATCC27853



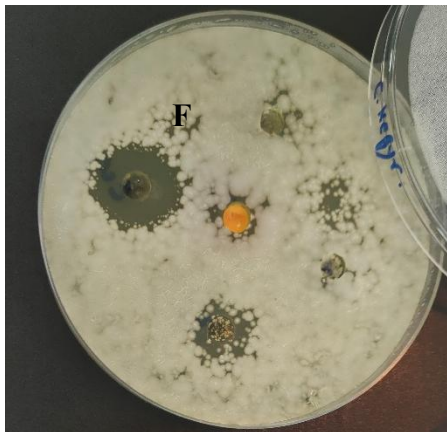
*Chromobacterium violaceum* ATCC026



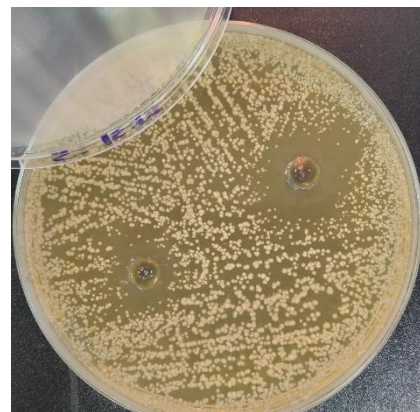
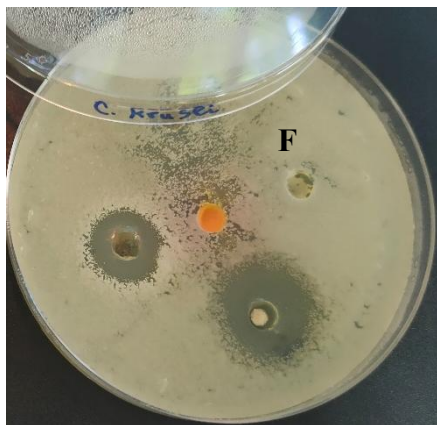
*Chromobacterium violaceum* ATCC31532



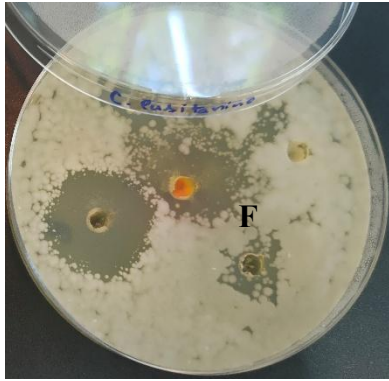
*Candida albicans*



*Candida kefyr*



*Candida krusei*



*Candida lusitaniae*



*Candida tropicalis*

**Figure :** Photos du screening de l'activité antimicrobienne prises par  
(Djendi Manel Lina, 2023)

Annexe 5 : Photos du screening l'activité anti-biofilm

**Contrôle**

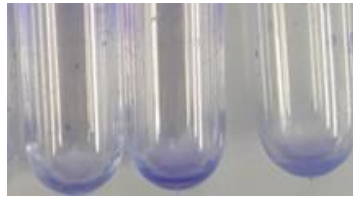
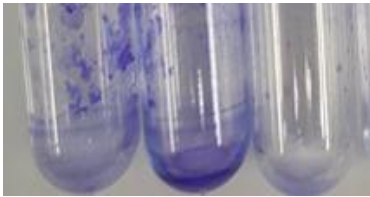


***Inula viscosa* L.**



***Acinetobacter baumannii***

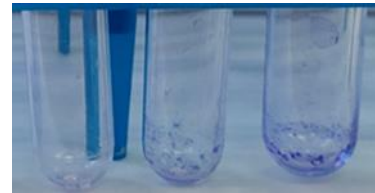
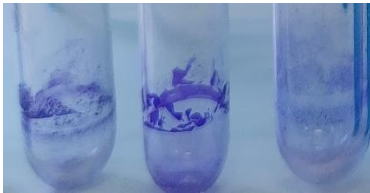
**Molécule L1**



***Enterobacter cloacae***



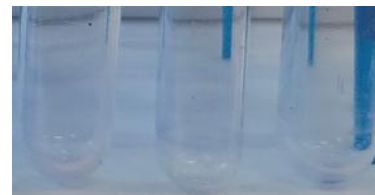
***Escherichia coli***



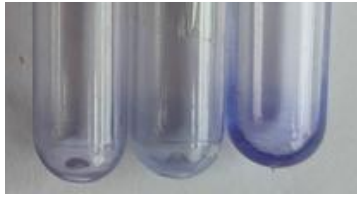
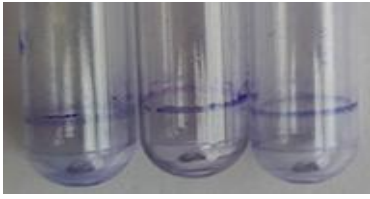
***Klebsiella pneumoniae***



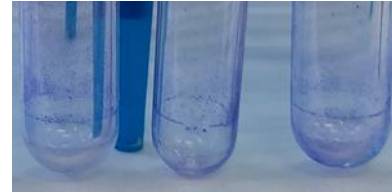
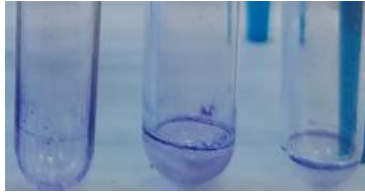
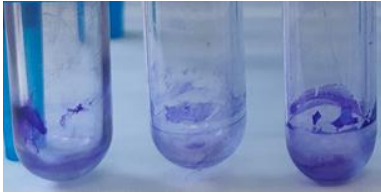
***Moraxella lacunata***



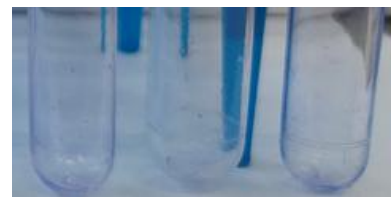
***Pseudomonas aeruginosa***



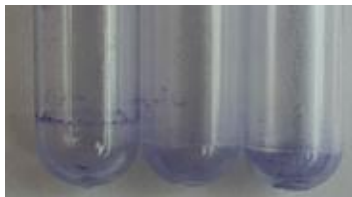
*Pseudomonas fluorescens*



*Staphylococcus aureus 1*



*Staphylococcus aureus 2*



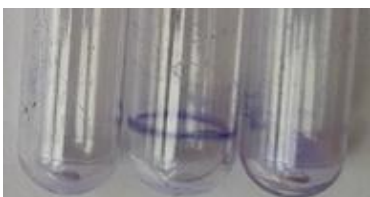
*Escherichia coli ATCC*



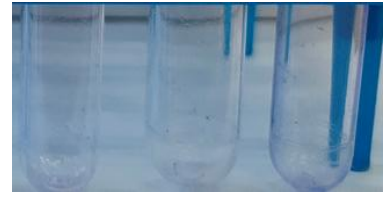
*Pseudomonas aeruginosa ATCC*



*Chromobacterium violaceum ATCC026*



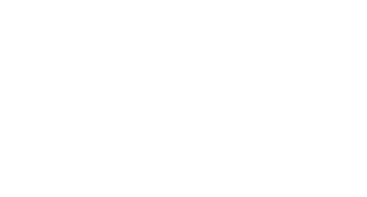
*Chromobacterium violaceum ATCC31532*



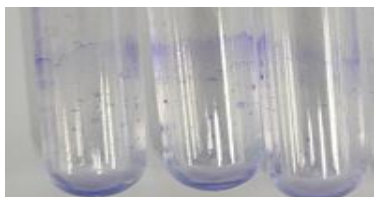
*Candida albicans*



*Candida kefyr*



*Candida krusei*



*Candida lusitaniae*



*Candida tropicalis*

**Figure :** Photos du screening de l'inhibition de la formation du biofilm prises par

(Djendi Manel Lina, 2023)

Annexe 6 : Photos de l'inhibition de la motilité microbienne

Swimming

Swarming

Contrôle

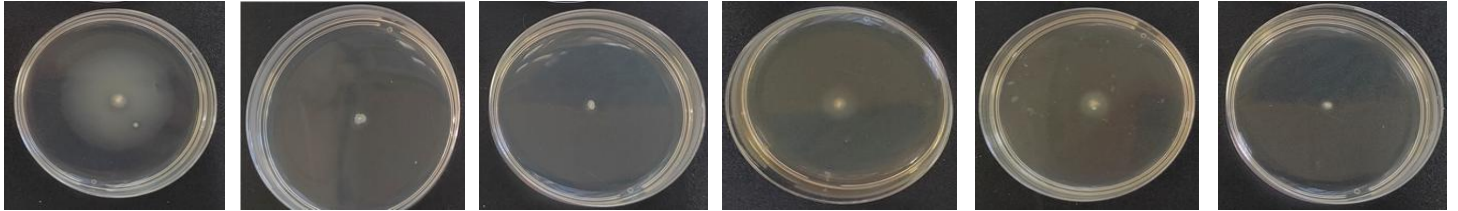
*Inula viscosa* L.

Molécule 1

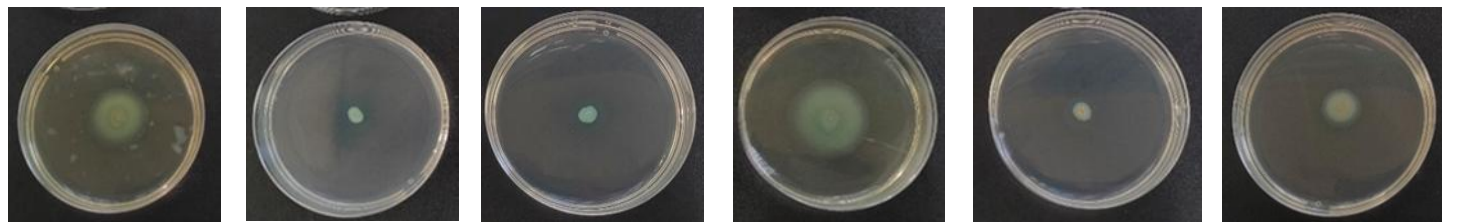
Contrôle

*Inula viscosa* L.

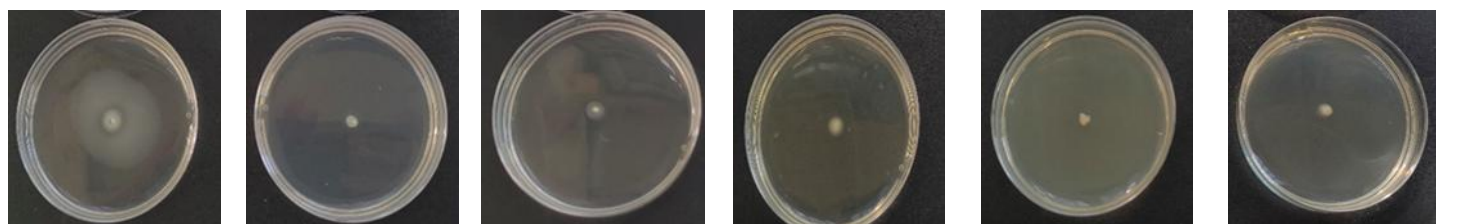
Molécule 1



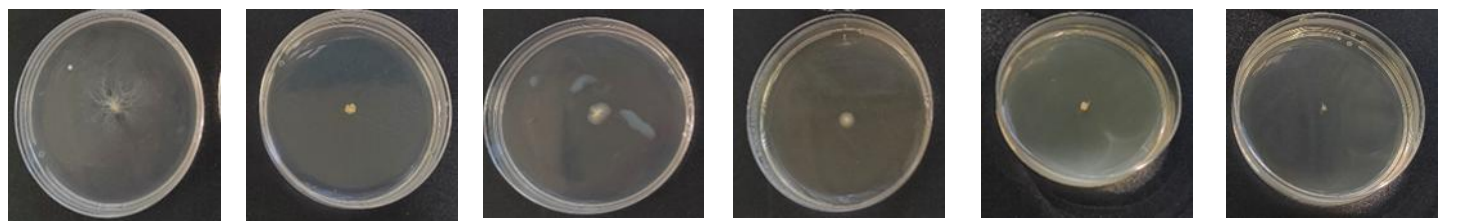
*Moraxella lacunata*



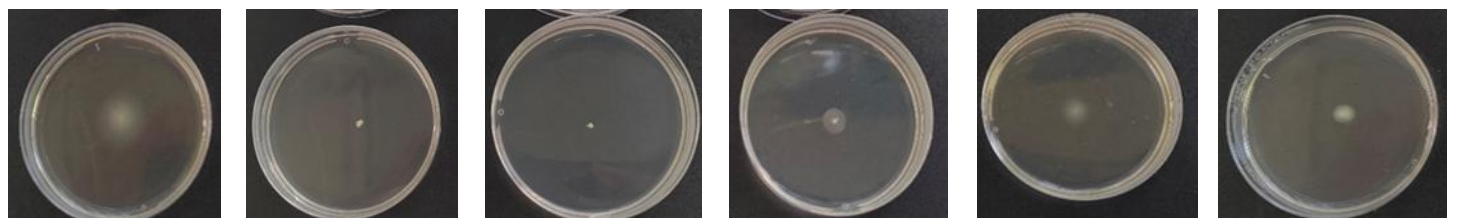
*Pseudomonas aeruginosa*



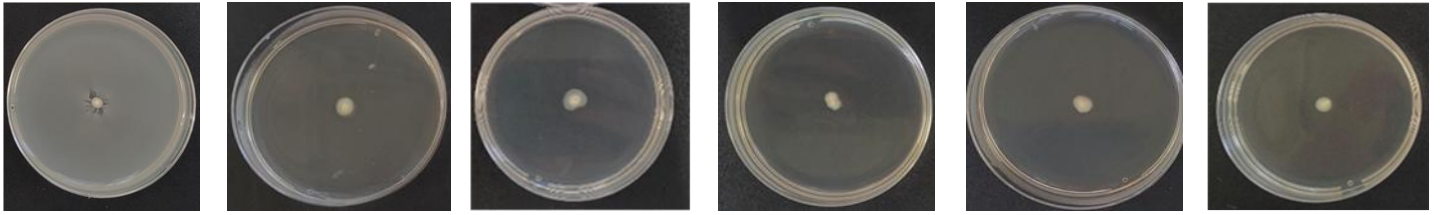
*Pseudomonas fluorescens*



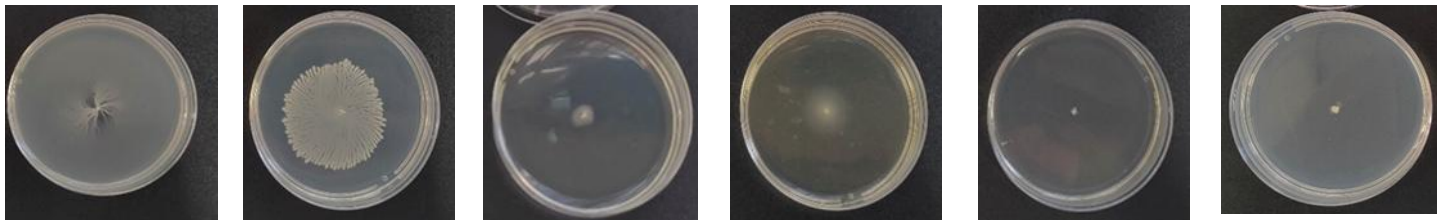
*Staphylococcus aureus 1*



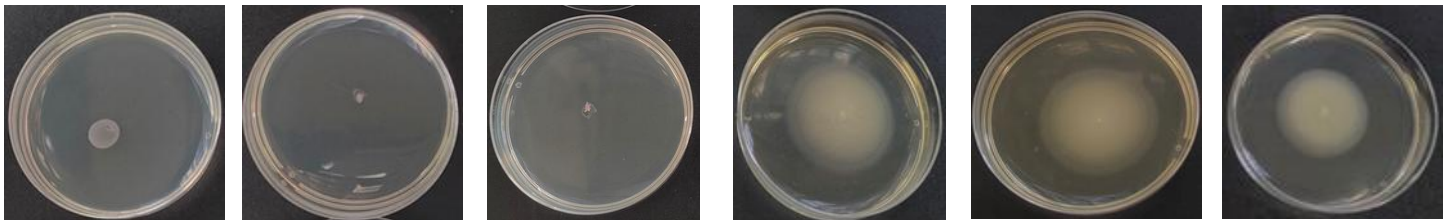
*Staphylococcus aureus 2*



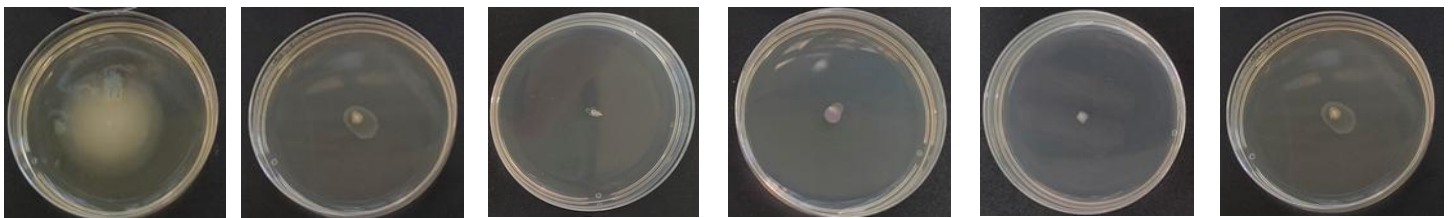
*Escherichia coli ATCC25922*



*Pseudomonas aeruginosa ATCC27853*



*Chromobacterium violaceum ATCC026*

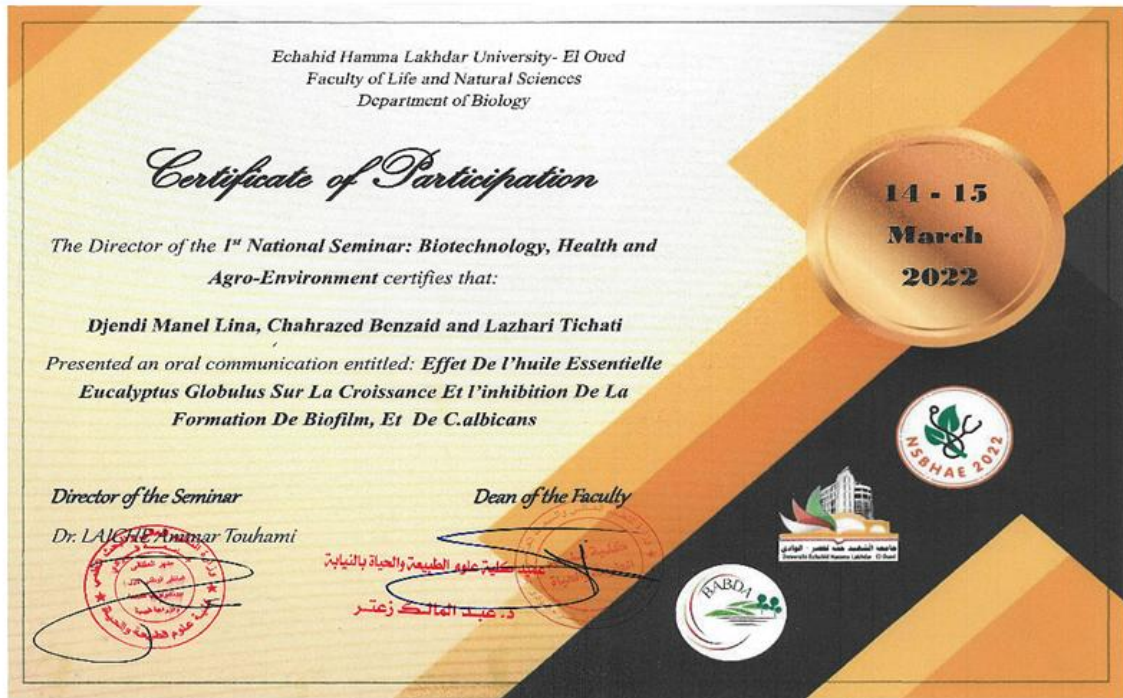


*Chromobacterium violaceum ATCC31532*

**Figure :** Photos de l'inhibition de la motilité microbienne prises par  
(Djendi Manel Lina, 2024)

# Production Scientifique

Communications nationales









LABORATORY OF ORGANIC SYNTHESIS, MODELING AND OPTIMISATION OF CHEMICAL PROCESSES (LOMOP)



BADJI-MOKHTAR ANNABA UNIVERSITY  
FACULTY OF SCIENCES  
DEPARTMENT OF CHEMISTRY



CERTIFICATE  
OF PARTICIPATION

THIS CERTIFICATE IS AWARDED TO: **Ms. Manel Lina DJENDI**

For successful participation in the national seminar on **Green Chemical Processes. Impact on the Environment and Sustainable Development (GCPIESD'24)** held on March 6<sup>th</sup> 2024 at Badji Mokhtar Annaba University with a **Poster** communication entitled :

**Étude De L'activité Antibactérienne Des Huiles Essentielles De Lavandula stoechas Et Lavandula dentata de la région de Annaba- Algérie**

Co-authors : Benzaid Chahrazed

Topic: **Organic synthesis and molecular modeling**

PRESIDENT OF THE SESSION

CHAHRAZED B. ZIAJ

PRESIDENT OF GCPIESD'24

Pr. BIDJOU-HAIOUR Chahra



Université Mohamed Boudiaf - M'sila  
Faculté des sciences  
Département de Chimie



Le 2<sup>ème</sup> colloque national de chimie (CNC2@2024)  
6 - 7 mai 2024



ATTESTATION  
DE PARTICIPATION

Le comité d'organisation du séminaire atteste que :

**Djendi Manel Lina**

A participé activement au séminaire et a présenté une communication **Affiche (Poster)**

Intitulée: **Screening de l'effet antibactérien et antibiofilm de l'huile essentielle de Zingiber officinale**

Co-auteurs : **Khaled Ben Elwalid MAHDADI, Chahrazed BENZAID**

Le Président du Séminaire  
**Dr. Abdelhakim KHENICHE**



Le Doyen de la Faculté des Sciences  
**Pr. Ettayib BENSACI**







**ATTESTAION DE PARTICIPATION**  
**SEMINAIRE UNIVERS, TERRE, NATURE & VIE**



**Tlemcen le 24 Novembre 2024**

Le président du séminaire atteste que :

**Djendi Manel Lina** Doctorante, Département de Biochimie, Faculté des Sciences, Université Badji Mokhtar Annaba, Laboratoire de microbiologie et biologie moléculaire(LMBM)

**Benzaid Chahrazed** Maitre de conférence A, Département de Biochimie, Faculté des Sciences, Université Badji Mokhtar Annaba, Laboratoire de microbiologie et biologie moléculaire (LMBM)

**Tichati Lazhari** Maitre de conférence A, Centre de Recherche en Environnement (CRE), Château d'Alzon, Rue BoughaziSaid, PB 2024, Annaba 23000, Algérie

ont participé **au séminaire univers, terre, nature & vie** organisé par la Startup Pedagogic and Scientific Conferences and Publications Tlemcen en collaboration avec la Maison des Universitaires pour l'édition, l'imprimerie et la diffusion Tlemcen ainsi que le Bureau d'Etudes d'Archives de Documentations et d'Informations Tlemcen qui s'est tenu **le 24 Novembre 2024 à Tlemcen** par **une communication orale** intitulée :

**Évaluation de l'activité antibactérienne d'une nouvelle oxazolidinone synthétisée contre les souches impliquées dans les infections urinaires**



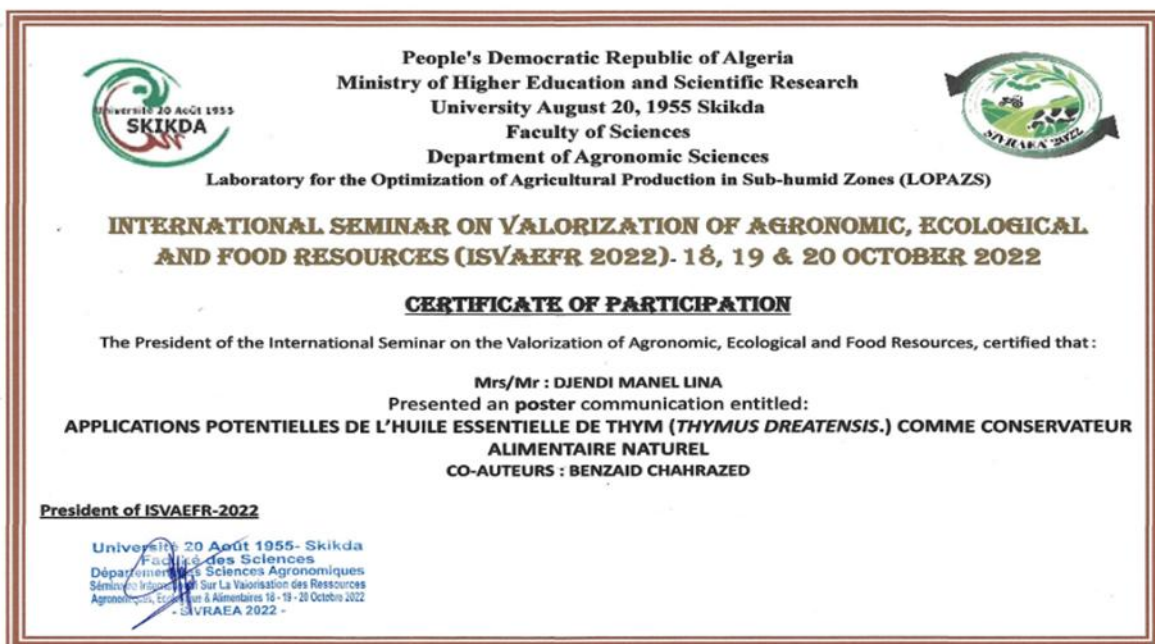
Le président du séminaire

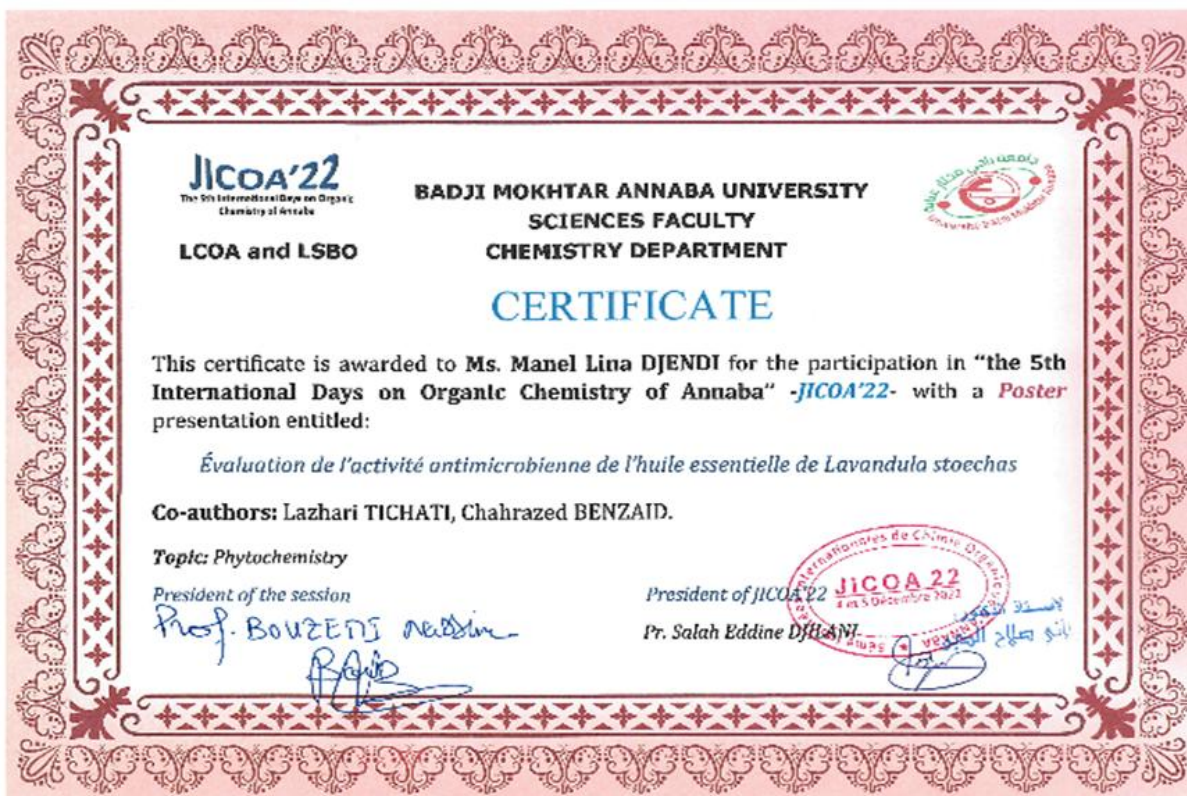


Le président du comité scientifique

Communications internationales









PEOPLE'S DEMOCRATIC REPUBLIC OF ALGERIA  
Ministry of Higher Education and Scientific Research  
Djilali Bounaama University of Khemis Miliana  
Faculty of Life and Nature Sciences and Earth Sciences  
Department of Biological Sciences  
Laboratory of production Agricultural and Valuation Sustainable Natural Resources

**Certificate**  
of Participation  
This certifies that  
**Manel Lina Djendi**  
has actively participated in an 1<sup>st</sup> International Seminar on AgriFood and Industrial Biotechnology  
and presented an **Oral communication** entitled:  
**Évaluation de l'activité antibactérienne et antibiofilm de l'huile essentielle de Ocimum basilicum**  
Co-Authors: Benzaid Chahrazed

**Congratulations**  
In recognition for her active participation in seminar.  
This certificate is proudly awarded from ORGANISATOR GROUP on **June 26-27th, 2024.**  
Dean of the Faculty

ISABI President 2024  
1<sup>er</sup> séminaire International sur  
L'Agroalimentaire & Biotechnologie  
Industrielle  
ISABI 26-27 Juin 2024  
Dr AMROUCHE Zoheir



**BADJI MOKHTAR-ANNABA UNIVERSITY**  
**FACULTY OF SCIENCES**  
**CHEMISTRY DEPARTMENT**  
*Laboratory of Applied Organic Chemistry (LOA) and*  
*Laboratory of Synthesis and Organic Biocatalysis (LSBO)*

The 1st International Seminar on medicinal chemistry and green chemistry (1st IS MCGC)  
November 13 to 14, 2024 – Annaba, Algeria

**ID : P-249**

**CERTIFICATE OF PARTICIPATION**  
This Certifies That  
**Djendi Manel Lina**  
Presented an **Poster** communication at the first International Seminar on medicinal chemistry and green chemistry  
"1st IS MCGC ", organized on **November 13-14, 2024** at Badji Mokhtar-Annaba University, entitled:  
**« Propriétés antimicrobiennes, antioxydantes et anti-inflammatoires de la nouvelle synthèse de la 3-(2-chloroacétyl)oxazolidin-2-one»**

Co-author (s): **Benzaid Chahrazed**  
President of the Session

**President of the Scientific Committee**  
**Chairman of 1st IS MCGC**





Democratic And Popular Republic Of Algeria  
Ministry Of Higher Education And Scientific  
Research  
University Khemis Miliana  
Faculty Of Nature And Life Sciences  
Agricultural Production And Sustainable  
Valorization of Natural Resources Laboratory



**International Seminar On Beekeeping-Plant  
And Innovative Technology November 27<sup>th</sup>-28<sup>th</sup>,2024**

## CERTIFICATE

This Is To Certify That :

**DJENDI MANEL LINA**

Has Successfully Participated In This International Event And Presented A poster Communication Online  
Entitled: **L'Extrait Methanolique De Inula Viscosa L. Une Nouvelle Arme Contre Les Infections  
Bactériennes.**

Co-Authors: BENZAID Chahrazed.

**ISBPIT President**

**1<sup>st</sup> International Seminar  
On Beekeeping-Plant and  
Innovative Technology  
ISBPIT 27-28 November 2024  
Dr.NABTI Djahida**



## Articles

Manel Lina DJENDI /Afr.J.Bio.Sc. 6(16) (2024)

ISSN: 2663-2187

<https://doi.org/10.48047/AFJBS.6.16.2024.1032-1070>

**Antimicrobial, Anti virulence factors, antioxidant and anti inflammatory Properties of 3-(2-chloroacetyl) oxazolidin-2-one new synthesis: Molecular Docking Study and In-Silico ADME Profiling**

**Manel Lina DJENDI<sup>1,2</sup>, Chahrazed BENZAID<sup>2\*</sup>, Radia BOUASLA<sup>3</sup>, Seif-Eddine DJOUAD<sup>3,4</sup>, Lazhari TICHATI, Khadidja OTMANE RACHEDI<sup>3,5</sup>, Sarra TOUAIBIA<sup>2</sup>, Boudjema SOUMATI<sup>1</sup>, Iris BERTANI<sup>6</sup>, José RAMOS-VIVAS<sup>7,8</sup>, Fouzia TREA<sup>9</sup>, Malika BERREDJEM<sup>3</sup>.**

<sup>1</sup>Laboratory of Biochemistry and Environmental Toxicology, Department of Biochemistry, Faculty of Sciences, University of Badji Mokhtar, Annaba, 23000, Annaba, Algeria.

<sup>2</sup>Laboratory of Microbiology and Molecular Biology, Badji-Mokhtar Annaba University, Box 12, 23000. Annaba, Algeria.

<sup>3</sup>Laboratory of Applied Organic Chemistry, Synthesis of Biomolecules and Molecular Modelling Group, Department of Chemistry, Sciences Faculty, Badji-Mokhtar-Annaba University, Box 12, 23000 Annaba, Algeria.

<sup>4</sup>Laboratory of therapeutic chemistry of Hospitalo-University Center Benflis Touhami Batna, Algeria.

<sup>5</sup>Department of technology sciences. Faculty of Sciences and Technology, Chadli Bendjedid EL-Tarf University, Box: 73, EL-Tarf 36000 Algeria.

<sup>6</sup>International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology, Trieste, Italy

<sup>7</sup>Grupo de Investigación en Acuicultura (GIA), Instituto Ecoaqua, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, 35001 Las Palmas de Gran Canaria, Espagne.

<sup>8</sup>Groupe de recherche sur les aliments, la biochimie nutritionnelle et la santé, Universidad Europea del Atlántico, 39010 Santander, Espagne.

<sup>9</sup>Laboratory of Environmental Biosurveillance (LBSE), Department of Biology, Faculty of Sciences, Badji Mokhtar University, BP 12 Sidi Amar, 23000 Annaba, Algeria.

<sup>10</sup> Environment and Biodiversity Research Division, Environmental Research Center, Alzon Castle, Boughazi Said Street, PB 2024, Annaba 23000, Algeria

\*Corresponding author-E-mails: [cbenzaid@gmail.com](mailto:cbenzaid@gmail.com), [chahrazed.benzaid@univ-annaba.dz](mailto:chahrazed.benzaid@univ-annaba.dz)

## ORCID:

Djendi Manel Lina <https://orcid.org/0000-0003-1835-1178>

Benzaid Chahrazed <https://orcid.org/0000-0002-4881-4199>

Otmanc Rachedi Khadidja <https://orcid.org/0009-0000-5463-6950>

Touaibia Sarra <https://orcid.org/0000-0001-7018-6734>

Trea Fouzia <https://orcid.org/0000-0002-9950-8239>

Berredjam Malika: <https://orcid.org/0000-0002-4312-8771>

# $\alpha$ -Aminophosphonates: Antimicrobial, Anti-Inflammatory, Antioxidant Activities, Molecular Docking, and DFT Studies

Manel Lina Djendi,<sup>[a, b]</sup> Chahrazed Benzaid,<sup>[a, c]</sup> Malika Berredjem,<sup>\*,[a]</sup> Ismahene Grib,<sup>[a]</sup> Rania Bahadi,<sup>[a]</sup> Seif-Eddine Djouad,<sup>[a, d]</sup> Khadidja Otmane Rachedi,<sup>[a, e]</sup> Kheir Eddine Ouali,<sup>[f]</sup> Ajmal R. Bhat,<sup>[g]</sup> and Anissa Acidi<sup>[a]</sup>

Three  $\alpha$ -aminophosphonates derived from 2-hydroxybenzaldehyde were synthesized and evaluated their biological activities. The antimicrobial and antibiofilm properties of compounds 1A, 1B, and 1C were evaluated against a range of pathogenic bacteria and fungi, including four Gram-negative bacteria: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*; one Gram-positive bacterium: *Staphylococcus aureus*; and five yeasts of the *Candida* genus: *Candida albicans*, *Candida kefyr*, *Candida krusei*, *Candida lusitanae*, and *Candida tropicalis*. The antioxidant activity of these compounds was assessed by DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl). Determination of the anti-

inflammatory activity of the compounds in vitro was carried out using bovine serum albumin (BSA) protein. Computational analysis was carried out using density functional theory (DFT) with the B3LYP 6-31G (d,p) basis set, and the theoretical results were correlated with experimental data. Molecular docking study was carried out to give insights into the interactions of three derivatives with the binding sites of thymidylate kinase (TMK) in *S. aureus*. Compound 1b uses its phenol group to create a hydrogen bond with the amino acid Gln101. Additionally, its phenyl ring engages in a  $\pi$ -stacking interaction with Tyr100 and Phe66 in the hydrophobic zone of the *S. aureus* TMK binding site.

## 1. Introduction

The ability to resist pathogenic biofilms pose a major health problem due to their antibiotics resistance, leading to the worsening of serious diseases and even death. Although numerous

efforts have been made to target bacteria within biofilms, a completely effective antibacterial effect has not yet been achieved.<sup>[1-3]</sup> Many efforts have been made so far to target bacteria present in biofilms. However, obtaining a complete antibacterial effect is difficult due to the complexity and diversity of biofilms, as well as their ability to mutually protect each other.<sup>[4,5]</sup>

Traditional antibacterial treatment approaches, such as conventional antibiotics, have often proven to be ineffective against biofilms due to their inability to penetrate the extracellular matrix and reach the buried bacteria inside.<sup>[6]</sup> The inherent resilience of biofilms to antibiotics underscores the urgency of rapidly developing new effective anti-biofilm agents.<sup>[7]</sup>  $\alpha$ -Aminophosphonates are an interesting class of organophosphorus compounds, they are widely studied due to their diverse biological activities and synthetic versatility. They have been found to exhibit a wide range of pharmacological properties, making them valuable candidates for drug discovery and development. For instance,  $\alpha$ -aminophosphonates have been investigated for their antibacterial, antiviral, antifungal, anti-tumor, antioxidant, anti-inflammatory, and enzyme inhibitory activities<sup>[8-10]</sup> (Figure 1).

Among its various advantages, several reports highlight the antimicrobial activity of these compounds. For example, Alafosfalin 5, a simple dialkyl  $\alpha$ -aminophosphonate, has shown effectiveness against pathogenic strains of *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus*, and *Klebsiella pneumoniae*. The proper design of the alkoxy groups in the H-phosphite, such as; 6- $\alpha$ -amino dibenzo [d,f][1,3,2] dioxaphosphepin 6-oxides and 2,10-dichloro-6-phenylaminobenzyl-dibenzo[d,g] 1,3,6,2- dioxathiaphosphocin 6-oxides can significantly enhance their antimicrobial properties (Figure 2).<sup>[11-14]</sup>

[a] M. L. Djendi, C. Benzaid, M. Berredjem, I. Grib, R. Bahadi, S.-E. Djouad, K. O. Rachedi, A. Acidi  
Laboratory of Applied Organic Chemistry, Synthesis of Biomolecules and Molecular Modelling Group, Department of Chemistry, Sciences Faculty, Badji Mokhtar Annaba University, Box 12, Annaba23000, Algeria  
E-mail: malika.berredjem@univ-annaba.org

[b] M. L. Djendi  
Laboratory of Biochemistry and Environmental Toxicology, Department of Biochemistry, Faculty of Sciences, University of Badji Mokhtar, Annaba23000, Algeria

[c] C. Benzaid  
Laboratory of Microbiology and Molecular Biology, Badji-Mokhtar Annaba University, Box 12, Annaba23000, Algeria

[d] S.-E. Djouad  
Laboratory of therapeutic chemistry of Hospitalo-University Center Benflis Touhami, Batna, Algeria

[e] K. O. Rachedi  
Department of Technology Sciences, Faculty of Sciences and Technology, Chadli Bendjedid EL-Tarf University, Box: 73, El-Tarf36000, Algeria

[f] K. E. Ouali  
Laboratory of Environmental Biosurveillance (LBSE), Department of Biology, Faculty of Sciences, Badji Mokhtar University, BP 12 Sidi Amar, Annaba23000, Algeria

[g] A. R. Bhat  
Department of Chemistry, RTM Nagpur University, Nagpur440033, India

Supporting information for this article is available on the WWW under <https://doi.org/10.1002/slct.202500015>



**Effects of temperature fluctuations on the germination and vigor of durum wheat seeds in Algeria.** Efeitos das flutuações de temperatura na germinação e no vigor de sementes de trigo duro na Argélia.

Manel Lina Djendi<sup>1</sup>, Amel Soussa<sup>2\*</sup>, Nabila Bouhaddouda<sup>3</sup>, Amina Dridi<sup>2</sup>, Ibtissem Zeriri<sup>2</sup>, Hiba Daas<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Laboratory of Microbiology and Molecular Biology, Department of Biochemistry, Faculty of Sciences, Badji-Mokhtar - Annaba University, Box 12, Annaba 23000, Algeria. E-mail: [linadjendi23@gmail.com](mailto:linadjendi23@gmail.com)

<sup>2</sup> Environmental Research Center, Alzon Castle, Boughazi Said Street, PB 2024, Annaba 23000, Algeria. E-mail: [soussa-amel@hotmail.fr](mailto:soussa-amel@hotmail.fr), [bilamina@hotmail.com](mailto:bilamina@hotmail.com), [zeririibtissem@gmail.com](mailto:zeririibtissem@gmail.com), [hiba\\_daas@outlook.fr](mailto:hiba_daas@outlook.fr)

<sup>3</sup> Faculty of Science, Biology Department, Skikda, Algeria. E-mail: [bouhaddouda.n@hotmail.fr](mailto:bouhaddouda.n@hotmail.fr)

\* Correspondence author. E-mail: [soussa-amel@hotmail.fr](mailto:soussa-amel@hotmail.fr)

#### Abstract

Understanding the influence of temperature variations on durum wheat seed germination is of practical importance to farmers, researchers and agricultural decision-makers. The ability of seeds to germinate optimally is crucial to ensuring satisfactory crop yields. The main objective of this work is to analyze the impact of temperature variations on the viability and vigor of durum wheat seeds in Algeria. To achieve this goal, we adopted a comprehensive approach that primarily focused on studying the morphological, physiological, biochemical, and technological parameters (such as germination, seedling growth kinetics, soluble protein, proline, and soluble sugar content) of the seeds. Indeed, over a span of two years, four wheat varieties (Bousselam, Setifis, Megress, Saoura) were subjected to two distinct temperature and humidity conditions for the duration of the study. The first condition involved ambient temperatures fluctuating between 11°C and 37°C, with relative humidity ranging from 30% to 85%. However, the second condition involved storing the seeds in a cold room at a temperature of -04°C and a humidity of 12%. The results show significant variations in the germination rate of all varieties under both temperature conditions ( $F=40$ ,  $54$   $P=0,000$ , with variety Bousselam (B) proving to be the most resistant to thermal changes. According to the results obtained, temperature affects the growth of the roots of the S variety, while the Bousselam (B), Megress(M), Saoura (SW) are not affected; in addition, storage under both temperature conditions has an impact on the average number of roots and the length of coleoptiles. Protein analyses revealed significant effects of storage under ambient conditions ( $F=4,70$   $P=0,000$ ), while in the cold room, these effects were attenuated. In addition, storage showed variations in soluble sugar and proline content, with different responses under the two temperature conditions. These results underline the importance of understanding the responses of durum wheat varieties to variable thermal conditions, offering useful prospects for improving agricultural practices and preserving seed quality in changing environments.

**Keywords:** Temperature. Germination. Durum wheat. Seeds. Algeria.

#### Resumo

Compreender a influência das variações de temperatura na germinação de sementes de trigo duro é de importância prática para agricultores, pesquisadores e tomadores de decisões agrícolas. A capacidade das sementes de germinar de forma ideal é crucial para garantir rendimentos satisfatórios das colheitas. O principal objetivo deste trabalho é analisar o impacto das variações de temperatura na viabilidade e vigor das sementes de trigo duro na Argélia. Para atingir esse objetivo, adotamos uma abordagem abrangente que se concentrou principalmente no estudo dos parâmetros morfológicos, fisiológicos, bioquímicos e tecnológicos (como germinação, cinética de crescimento de mudas, proteína solúvel, prolina e teor de açúcar solúvel) das sementes. De fato, ao longo de um período de dois anos, quatro variedades de trigo (Bousselam, Setifis, Megress, Saoura) foram submetidas a duas condições distintas de temperatura e umidade durante o estudo. A primeira condição envolveu temperaturas ambientes flutuando entre 11°C e 37°C, com umidade relativa variando de 30% a 85%. Entretanto, a segunda condição envolveu o armazenamento das sementes em uma câmara fria a uma temperatura de -04°C e umidade de 12%. Os resultados mostram variações significativas na taxa de germinação de todas as variedades sob ambas as condições de temperatura ( $F=40$ ,  $54$   $P=0,000$ , com a variedade Bousselam (B) se destacando como a mais resistente às mudanças térmicas. De acordo com os resultados obtidos, a temperatura afeta o crescimento das raízes da variedade S, enquanto as variedades Bousselam (B), Megress(M), Saoura (SW) não são afetadas; além disso, o armazenamento sob ambas as condições de temperatura tem impacto no número médio de raízes e no comprimento dos coleóptilos. As análises de proteínas revelaram efeitos significativos do armazenamento sob condições ambientais ( $F=4,70$   $P=0,000$ ), enquanto na câmara fria, esses efeitos foram atenuados. Além disso, o armazenamento mostrou variações no teor de açúcar solúvel e prolina, com diferentes respostas sob as duas condições de temperatura. Esses resultados ressaltam a importância de entender as respostas de variedades de trigo duro a condições térmicas variáveis, oferecendo perspectivas úteis para melhorar práticas agrícolas e preservar a qualidade das sementes em ambientes em mudança.

**Palavras-chave:** Temperatura. Germinação. Trigo duro. Sementes. Argélia.



## Évaluation de l'activité antimicrobienne l'huile essentielle de la lavande (*Lavandula stoechas*)

Manel Lina Djendi<sup>1</sup>, Chahrazed Benzaid<sup>1</sup>, Karima Bouguerra<sup>2</sup> et Mahfoud Djebien<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire de Chimie Organique Appliquée (LCOA)- Université Badji Mokhtar -Annaba

<sup>2</sup>Faculté de médecine - Université Badji Mokhtar -Annaba. BP 12, 23000 Annaba, Algérie.

Article Info	Résumé
<p><b>Article history:</b></p> <p>Received 30/04/2023 Revised 31/05/2023/ Accepted 04/06/2023</p> <p><b>Mots clés :</b></p> <p><i>Lavandula stoechas</i> ; résistance microbienne ; huile essentielle ; activité antimicrobienne.</p>	<p>La multi-résistance microbienne pose de grands problèmes pour la santé publique. À cet effet, il ne reste que peu d'agents antimicrobiens effectifs contre certains microbes multi-résistants. Ce qui a pour conséquence majeure la recherche de nouveaux produits antimicrobiens. Cette étude vise l'évaluation de l'activité antimicrobienne l'huile essentielle de la <i>Lavandula stoechas</i> largement utilisée en médecine traditionnelle algérienne. Ainsi, des tests de sensibilité sur des microorganismes ont été effectués sur quatre souches bactériennes cliniques multi résistantes (<i>Escherichia coli</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Staphylococcus aureus</i>) et une levure (<i>Candida albicans</i>) en utilisant la technique des disques. Les résultats révèlent que l'huile essentielle extraite à partir des fleurs de <i>Lavandula stoechas</i> exerce une importante activité vis-à-vis d'<i>Escherichia coli</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i> une activité inhibitrice modérée sur la croissance de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et <i>staphylococcus aureus</i>, tandis qu'avec la levure <i>Candida albicans</i> une résistance est observée. Ces résultats démontrent que l'huile essentielle de <i>Lavandula stoechas</i> est une source prometteuse d'agents antimicrobiens, qui peut être adoptée à des fins thérapeutiques.</p>
<p><b>Corresponding Author :</b> <a href="mailto:cbenzaid@gmail.com">cbenzaid@gmail.com</a></p>	

### 1. INTRODUCTION

La résistance aux antibiotiques est aujourd'hui un problème majeur de santé publique. L'augmentation de la résistance aux antibiotiques se traduit dans la pratique hospitalière par une augmentation de temps de séjour, la morbidité et de la mortalité ; ainsi que par l'apparition de microorganismes résistants à l'ensemble des antibiotiques disponibles, et ce par la création d'un mécanisme de protection [1]. Le fait que le nombre de microorganismes multi-résistants augmente, surgit une grande inquiétude que plusieurs antibiotiques deviendront inefficaces. D'où la nécessité de développement de nouveaux agents antimicrobiens [2].

L'utilisation thérapeutique des plantes pour le traitement de toutes les maladies de l'homme est très ancienne et évolue avec l'histoire de l'humanité [3]. En effet, il existe environ 500.000 espèces de plantes sur terre, dont 80.000 possèdent des propriétés médicinales [4].

Les *Lavandula* (un genre de la famille des Lamiacées), composées de 39 espèces et d'une large gamme de 400 cultivars, sont parmi les plantes les plus populaires récoltées pour la production d'huiles essentielles utilisées dans de nombreuses applications comme l'industrie alimentaire, cosmétique et de la parfumerie et sont surtout en aromathérapie, ou l'inhalation de leurs composés volatils soulagerait les symptômes du stress, de l'épuisement, des migraines, de l'anxiété, de l'insomnie et de la dépression [5].

Les huiles essentielles de *Lavandula* sont obtenues à partir de deux espèces principales : *L. angustifolia* mill. et *L. stoechas* L. L'huile essentielle de *L. angustifolia* est souvent utilisée dans l'industrie du parfum [4], tandis que l'huile essentielle de *L. stoechas* est principalement utilisée comme agent thérapeutique [6]. Les huiles essentielles de *Lavandula* présentent également des propriétés antimicrobiennes, anticholinérgiques et antioxydantes, ce qui a conduit à leur utilisation en tant qu'ingrédients actifs dans les produits de traitement de la peau et pour la production de biopesticides [7]. D'où l'intérêt que porte notre étude à cette plante omniprésente dans la flore endémique algérienne en voulant évaluer l'activité antimicrobienne de l'huile essentielle (HE) dans le but d'une éventuelle exploitation thérapeutique.

## Investigation of Antioxidant, Anti-Inflammatory, Antimicrobial, and Antigenotoxic Capacities, HPLC Phenolic Profile, and Computational Study of *Cistus albidus*

Chahrazed Benzaid<sup>1</sup> | Ladhari Tichati<sup>2</sup> | Abdelsem Bouzina<sup>3</sup> | Monel Lina Djendi<sup>4</sup> | Younes Ouafa Bouzou<sup>5</sup> | Mustapha Mourir Bouhenna<sup>6</sup> | Nouha Dzarti<sup>1</sup> | Mahmoud Rouabha<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Laboratory of Microbiology and Molecular Biology (LMBM), Badj-Mokhtar Annaba University, Annaba, Algeria | <sup>2</sup>Environment and Biodiversity Research Division, Environmental Research Center, Annaba, Algeria | <sup>3</sup>Chemistry Department, Laboratory of Applied Organic Chemistry, Bioorganic Chemistry Group, Sciences Faculty, Badj-Mokhtar-Annaba University, Annaba, Algeria | <sup>4</sup>Centre For Scientific and Technical Research in Physico-Chemical Analysis (CRAPC), Bna-Jemal, Algeria | <sup>5</sup>Faculty of Dentistry, Oral Ecology Research Group, Laval University, Laval, Canada

Correspondence: Chahrazed Benzaid (chahrazed.benzaid@univ-annaba.dz)

Received: 7 March 2025 | Revised: 21 August 2025 | Accepted: 23 August 2025

Funding: The authors received no specific funding for this work.

Keywords: antigenotoxic capacity | biological activities | *Cistus albidus* | HPLC | molecular docking

### ABSTRACT

Natural products from *flora possea* bioactive constituents. This investigation evaluated the phenolic composition of the methanolic extract of *Cistus albidus* (CAME) from Algeria using HPLC and assessed its bioactivity. Key components of CAME were identified as rutin (24.03%), vanillic acid (15.22%), and myricetin (5.89%). The extract demonstrated antioxidant capabilities with an IC<sub>50</sub> of 37.28 µg/mL in DPPH assays and an EC<sub>50</sub> of 53.06 mg/mL in reducing power assays. In addition, the extract exhibited *in vitro* anti-inflammatory properties with an IC<sub>50</sub> of 98.22 µg/mL. Antimicrobial evaluations indicated inhibition zones of 15.00–28.50 mm and MICs of 0.5–32.5 mg/mL against various Gram-negative pathogens, particularly *Escherichia coli* and *Proteus vulgaris*. The antifungal activity was variable, with DIZ values ranging from 11 to 23 mm, and *Saccharomyces cerevisiae* 9763 displayed the highest susceptibility. Genotoxicity evaluations affirmed the extract's safety, revealing no mutagenic properties and significant antigenotoxic activity (92% inhibition at 50 µg/test). Genotoxicity assays (Ames and SOS chromotests) validated CAME's non-mutagenic profile and considerable antigenotoxic efficacy (92% inhibition). Furthermore, molecular docking analyses indicated that rutin interacts stably with *E. coli* gyrase B, potentially acting as a competitive ATP inhibitor with a binding energy of -7.56 kcal/mol. Moreover, rutin demonstrated notable stability within the active site of PDE4, an enzyme associated with anti-inflammatory activities.

### 1 | Introduction

Natural products, mainly from plant-based origins, represent a potential source of bioactive molecules due to their availability and chemical diversity [1]. Phenolic compounds are plants' most abundant phytochemical group, consisting of about 8000

molecules divided into ten chemical classes, each characterized by a benzene ring to which one or more hydroxyl groups are directly attached [2]. These compounds are known for their antioxidant properties, which modulate internal functions and prevent the human body from oxidative-related damage [3]. However, their efficacy varies according to their nature and

# In Vitro Antimicrobial Activity and In Silico Study of Phosphoramidate Derivatives: Interaction with Dihydropteroate Synthase

Djenet Amel Dehmchi,<sup>[a, b]</sup> Fouzia Bouchareb,<sup>[a, b]</sup> Malika Berredjem,<sup>[a, b]</sup> Khadidja Otmane-Rachedi,<sup>[a, b]</sup> Lina Manel Djendi,<sup>[c]</sup> Chahra Benzaid,<sup>[c]</sup> and Ali Dekir<sup>[b]</sup>

This work presents a comprehensive evaluation of a series of previously synthesized phosphoramidate compounds, focusing on their biological potential and physicochemical properties. The synthesized phosphoramidates were subjected to in vitro biological activity testing. To further validate the observed bioactivities, we conducted in silico investigations, including density functional theory (DFT) calculations, ADMET (absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity) predictions, and molecular docking analyses. The in vitro antimicrobial assays

demonstrated promising therapeutic potential for the phosphoramidate derivatives. The in silico studies provided valuable insights into the physicochemical properties, drug-likeness, and probable binding interactions of the synthesized compounds with dihydropteroate synthase. DFT calculations, ADMET predictions, and molecular docking analyses collectively suggest the favorable profiles of the phosphoramidates, highlighting their potential as viable drug candidates for further development.

## 1. Introduction

The chemistry of organophosphorus compounds has become a focal point of research, particularly within the field of medicine.<sup>[1–10]</sup> Among these compounds, phosphoramidates and phosphoramidates have garnered significant attention. Phosphoramidates are phosphate analogues characterized by a nitrogen atom connecting the phosphorus moiety to the rest of the molecule.<sup>[11–18]</sup> Notably, this phosphoramidate motif is not limited to synthetic compounds; it is also found in a diverse array of biologically active natural products.<sup>[19,20]</sup>

The presence of the phosphoramidate group in natural compounds highlights its relevance in biological processes and cellular signaling pathways. Researchers have been keen on exploring the potential of phosphoramidates in drug design and development,<sup>[21–27]</sup> investigating their therapeutic applications across various disease areas. By incorporating the phosphoramidate motif into synthetic compounds, scientists can capitalize on its unique properties to enhance drug efficacy, bioavailability, and target specificity.

Phosphoramidates and phosphoramidates have attracted significant attention in the field of biomedicine due to their potential applications as antimicrobial agents,<sup>[21–41]</sup> antioxidants,<sup>[21]</sup> anticancer therapeutics,<sup>[24]</sup> antimalarial drugs,<sup>[27]</sup> antiviral agents,<sup>[28,29]</sup> anti-HIV drugs and prodrugs,<sup>[29]</sup> as well as for their antifungal<sup>[30]</sup> and anti-inflammatory activities.<sup>[32]</sup> These diverse applications highlight the versatility of phosphoramidates in addressing a wide range of ailments and underscore their significance as a valuable class of compounds in biomedical research.

Two notable examples showcase the significance of phosphoramidates in medicine (Figure 1). These compounds have demonstrated their potential as antibacterial drugs. Sivala et al.<sup>[31]</sup> synthesized phosphoramidate derivatives of 6-fluoro-3-(piperidin-4-yl)benzo[d]isoxazole as a new class of potential antibacterial and antifungal agents. The compounds exhibited antibacterial activity against *S. aureus*, *S. subtilis*, *K. pneumoniae*, *S. typhi*, and *P. mirabilis*, as well as antifungal activity against *A. niger* and *A. flavus*. The study included molecular docking studies that revealed high docking scores compared to standard drugs norfloxacin and nystatin. The authors consider their compounds promising in the era of antibiotic resistance.

Cox et al.<sup>[32]</sup> and Adams et al.<sup>[33]</sup> studied the inhibition of the enzyme aspartate-semialdehyde dehydrogenase (ASA-DH) using phosphoramidates and phosphoramidates. This enzyme is essential for the synthesis of diaminopimelic acid (DAP), which is crucial for bacterial replication due to its role in strengthening the cell wall. Although ASA-DH is present in fungi, it has no counterpart in mammalian metabolism, making its inhibition selective.<sup>[34]</sup> The new phosphoramidates were designed to enhance their inhibitory effectiveness.

The objective of this study is to assess the antimicrobial activity of eighteen phosphoramidates against a set of pathogenic

[a] D. A. Dehmchi, F. Bouchareb, K. Otmane-Rachedi  
Department of Chemistry, Faculty of Science and Technology, Chastel  
Institute University, BP 73, El Tafra 36000, Algeria  
E-mail: d.dehmchi@univ-chastel.dz

[b] D. A. Dehmchi, F. Bouchareb, M. Berredjem, K. Otmane-Rachedi, A. Dekir  
Laboratory of Applied Organic Chemistry (COA), Synthesis of Biomolecules  
and Molecular Modeling Group, Badji-Mokhtar-Annaba University, Box 02,  
Annaba 23000, Algeria  
E-mail: malika.berredjem@univ-annaba.org

[c] J. M. Djendi, C. Benzaid  
Laboratory of Microbiology and Molecular Biology, Badji-Mokhtar Annaba  
University, Box 02, Annaba 23000, Algeria

**In silico study, antimicrobial and antiinflammatory activities of eighteen sulfonamide derivatives: Interaction with matrix metalloproteinases (MMPs)**

Essam M. Hussein<sup>1,2</sup>, Taibi Ben Hadda<sup>3</sup>, Malika Berredjem<sup>\*4</sup>, Munirah M. Al-Rooqi<sup>1</sup>, Reem I. Absantal<sup>5</sup>, Abdulrahman A. Alsimaree<sup>6</sup>, Faisal A. Almalki<sup>7</sup>, Chahrazed Benzaid<sup>4</sup>, Manel Lina Djendi<sup>4</sup>, Khadidja Otmame Rachedi<sup>4</sup>, Chakib Nejjar<sup>1</sup>, Said El Kazzouli<sup>8</sup>, Joazaizulfazli Jamalis<sup>9</sup>, Rabab S. Jassas<sup>9</sup>, Alan M. Alqahtani<sup>7</sup>, Sultan I. Alkubaysi<sup>7</sup>, Supriyo Saha<sup>10</sup>, Sarkar M.A. Kawsar<sup>11</sup>, Ajmal Rachid Bhat<sup>12</sup>, Saleh A. Ahmed<sup>\*12</sup>

<sup>1</sup>Department of Chemistry, Faculty of Science, Umm Al-Qura University, Makkah 21955, Saudi Arabia.

<sup>2</sup>Chemistry Department, Faculty of Science, Assiut University, 71516 Assiut, Egypt.

<sup>3</sup>Enawed University of Fes, Fes 30000, Morocco.

<sup>4</sup>Laboratoire de chimie organique appliquée (LCOA), Groupe de Synthèse de biomolécules et modélisation moléculaire, Université Badji-Mokhtar Annaba, BP 12, Annaba 23000, Algérie.

<sup>5</sup>Department of Pharmaceutical Chemistry, College of Pharmacy, Taif University, P.O. Box 11099, Taif 21944, Saudi Arabia

<sup>6</sup>Department of Chemistry, College of Science and Humanities, Shaqra University, Shaqra, Saudi Arabia

<sup>7</sup>Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Umm Al-Qura University, 21955 Makkah, Saudi Arabia.

<sup>8</sup>Department of Chemistry, Faculty of Science, Universiti Teknologi Malaysia, Johor Bahru 81310, Johor, Malaysia.

<sup>9</sup>Department of Chemistry, Jawahar University College, Umm Al-Qura University, 21955 Makkah, Saudi Arabia

<sup>10</sup>Department of Pharmaceutical Chemistry, Uttarakhand Institute of Pharmaceutical Sciences, Uttarakhand University, Prerangar, Dehradun- 248007, Uttarakhand India.

<sup>11</sup>Laboratory of Carbohydrate and Nucleoside Chemistry (LCNC), Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Chittagong, Chittagong-4331, Bangladesh.

<sup>12</sup>Department of Chemistry, R.T.M. Nagpur University, India-440033.

\*Correspondence: [mberredjem@yahoo.fr](mailto:mberredjem@yahoo.fr) (M. Berredjem), [saleh\\_63@hotmail.com](mailto:saleh_63@hotmail.com) (S.A. Ahmed)

**Abstract**

The primary compounds, comprising sulfonamide derivatives 1 to 18, were subjected to *in vitro* assessments to determine their antibacterial efficacy against clinically relevant gram-positive and gram-negative bacterial strains recognized for their antibiotic resistance, as well as their antifungal potency against yeasts belonging to the *Candida* genus, which are acknowledged for their invasive characteristics. In parallel, a molecular docking study was performed to investigate the potential of these synthesized compounds as inhibitors of Matrix metalloproteinases (MMPs), with a focus on their binding interactions within the active site. The most active compound demonstrated significant interactions, including hydrogen bonding with (specific residues). Additionally, the phenyl rings and nitrogen atoms of the sulfonamide derivatives facilitated numerous aromatic and Van der Waals interactions, particularly with

DF-597  
[1-7]

RESEARCH ARTICLE

Agricultural Science Digest, Volume Issue : ()



# Comparative Study of the Technological Potential of Durum Wheat Varieties after Natural Aging

Amina Dridi<sup>1</sup>, Amel Soussa<sup>1</sup>, Hiba Daas<sup>1</sup>, Manel Lina Djendi<sup>2</sup>, Kübra Sağlam<sup>3</sup>

10.18805/ag.DF-597

## ABSTRACT

**Background:** Durum wheat [*Triticum turgidum* L. ssp. durum (Desf.) Husn.] is one of the most essential cereal species and is cultivated worldwide over almost 17 million ha, with a global production of 38.1 million tonnes in 2019 (Ioannis *et al.*, 2020). Cereal grains have always been the main source of food for humans and domestic animals. In Algeria, cereal products, mainly wheat, play a strategic role in the food system and the national economy. Knowledge of the phenomena governing their preservation and mastery of storage techniques are crucial to the survival of the world's population. The world human population is increasing day by day and estimated to reach 8.0 billion by 2025 and 8.9 billion by 2050.

**Methods:** The ideal of this work was to study the effect of natural aging on the viability and technological quality of four kinds of durum wheat, saved for two years under two storage conditions, favorable conditions in the cold room, temperature (-04°C); moisture (12%) and inimical conditions (medium), temperature estimated between 11 and 37°C and relative moisture of 30 to 85-83%. To do this, a study of morphological, physiological, biochemical and technological parameters was initiated on the seed and on the whole factory.

**Result:** The protein content values recorded are low compared to the control under both conditions (favorable, inimical) of natural aging; the differences are veritably largely significant. A significant increase in proline situations in seeds subordinated to natural aging compared to the control. Under good natural aging conditions, we notice that the different genotypes tested record low answerable sugar contents compared to the control; whereas under inimical NA conditions, we note a significant increase in answerable sugar content; the differences are veritably largely significant. The results attained show that, in general, the kinds are more sensitive to inimical conditions of natural aging, while without favorable conditions, the effect is less drastic.

**Key words:** Durum wheat, Natural aging, Technological quality, Viability, Vigor.

## INTRODUCTION

Wheat is one of world's major sources of dietary calories and proteins. In Algeria, wheat cultivation is mostly practiced in a fallow-wheat rotation under rain-fed conditions and the production covers only 30 to 35% of population needs (Haddad *et al.*, 2016; Chouter Assya *et al.* (2024). Durum wheat [*Triticum turgidum* L. ssp. durum (Desf.) Husn.] is one of the most essential cereal species and is cultivated worldwide over almost 17 million ha, with a global production of 38.1 million tonnes in 2019 (Frih *et al.*, 2022). To meet the demand of increasing population, there is need to double world food production by 2025 in order to feed the world (Soni Shobha *et al.*, 2022).

Wheat is a cereal that takes a very important place in the basic food in Algeria. Daily consumption is assured by a single recolt, sometimes two in a year, which is the reason why it is necessary to store it (Druvefors, 2004). In most cases, cereal production is ensured by a single harvest in the year, while the consumption period is extended throughout the year, hence the need for storage (Bonjean and Picard, 1990). Seeds are generally stored under physiological and environmental conditions that favor the maintenance or loss of their germination capacity and vigor. Cereals and grains have always been the main food resource for

<sup>1</sup>Division of Environment and Biodiversity Research, Environmental Research Center, Alzon Castle, Boughazi Said Street, PB 2024, Annaba 23000, Algeria.

<sup>2</sup>Laboratory of Applied Organic Chemistry, Synthesis of Biomolecules and Molecular Modelling Group, Department of Chemistry, Sciences Faculty, Badji-Mokhtar-Annaba University, Box 12, Annaba 23000, Algeria.

<sup>3</sup>Departement of Food Processing, Istanbul Gelisim Vocational School, Istanbul Gelisim University, Food Technology Pr./Istanbul Turkiye.

**Corresponding Author:** Amel Soussa, Division of Environment and Biodiversity Research, Environmental Research Center, Alzon Castle, Boughazi Said Street, PB 2024, Annaba 23000, Algeria. Email: soussa-amel@hotmail.fr

**How to cite this article:** Dridi, A., Soussa, A., Daas, H., Djendi, M.L. and Sağlam, K. (2024). Comparative Study of the Technological Potential of Durum Wheat Varieties after Natural Aging. Agricultural Science Digest. DOI: 10.18805/ag.DF-597.

**Submitted:** 15-01-2024 **Accepted:** 16-05-2024 **Online:** 15-07-2024

humans and domestic animals; this is why the knowledge of the phenomena controlling their conservation and the mastery of the techniques of their storage is determining the survival of millions of people.

**In silico study, X-ray characterization, antimicrobial and antioxidant activities of sulfonylphthalimide: Interaction with dihydropteroate synthase (DHPS)**

**Meriem Boussaker<sup>1</sup>, Malika Berredjem<sup>\*1</sup>, Ismahene Grib<sup>1</sup>, Ali Dekir<sup>1</sup>, Khadidja Otmane Rachedi<sup>1</sup>, Malika Ouali Ibrahim<sup>2</sup>, Lina Manel Djendi<sup>1,3</sup>, Chahra Benzaid<sup>3</sup>, Sofiane Bouacida<sup>4</sup>, Ajmal Bhat,<sup>5</sup> Radia Bouasla<sup>1,6</sup>**

<sup>1</sup>Laboratory of Applied Organic Chemistry, Synthesis of Biomolecules and Molecular Modelling Group, Department of Chemistry, Faculty of Sciences, Badji-Mokhtar - Annaba University, Box 12, 23000 Annaba, Algeria.

<sup>2</sup>Aix Marseille Univ, CNRS, Centrale Marseille, iSm2, Marseille, France

<sup>3</sup>Laboratory of Microbiology and Molecular Biology, Badji-Mokhtar - Annaba University, Box 12, 23000 Annaba, Algeria.

<sup>4</sup>Department of Material Sciences, Université Oum El Bouaghi, 04000 Oum El Bouaghi, Unite for Research on Environmental Chemistry and Molecular Structure, Constantine university

<sup>5</sup>Department of Chemistry, RTM Nagpur University, Nagpur, 440033, India.

<sup>6</sup>Higher National School of Technology and Engineering-Annaba, Box 218, 23000 Annaba, Algeria.

**Abstract**

Three novel sulfonylphthalimide derivatives (A-C) have been produced and their antibacterial efficacy was assessed against five bacterial strains: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens*, *Serratia odorifera*, and three fungal strains of the *Candida* genus : *Candida albicans*, *Candida Kefyr* and *Candida krusei*. One crystal of compound **C** under study was chosen for X-ray diffraction study, it crystallizes in orthorhombic crystal system with  $Pmn2_1$  space group. Synthesized chemicals have the ability to inhibit Dihydropteroate synthase, according to a molecular docking study regarding binding mode and binding affinity analysis. All synthetic molecules exhibited no toxicity profile, excellent absorption, and good pharmacokinetics, according to the ADME/toxicity analyses.

**Keywords.**  $\alpha$ -sulfonylphthalimide, antimicrobial activity, antioxidant activity, molecular docking, ADMET analysis, DHPS.

**Synthesis and antimicrobial activity of novel sulfonamide-aziridine hybride molecules. Molecular docking, DFT, ADME, SAR and Drug-likeness studies**

**Radia Bouasla<sup>1,2</sup>, Khadidja Otmane Rachedi<sup>1,3</sup>, Malika Berredjem<sup>\*1</sup>, Chahrazed Benzaid<sup>1</sup>, Ali Dekir<sup>1</sup>, Lina Manel Djendi<sup>1</sup>, Ismahene Grib<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Laboratory of Applied Organic Chemistry, Synthesis of Biomolecules and Molecular Modelling Group, Department of Chemistry, Sciences Faculty, Badji-Mokhtar-Annaba University, Box 12, 23000 Annaba, Algeria.

<sup>2</sup>National Higher School of Technology and Engineering, Preparatory Classes Department, Annaba 23005, Algeria.

<sup>3</sup>Université El-Tarf, Faculté des sciences et de la technologie, BP 73.

\*Corresponding author-E-mails: [mberredjem@yahoo.fr](mailto:mberredjem@yahoo.fr), [malika.berredjem@univ-annaba.org](mailto:malika.berredjem@univ-annaba.org) (M. Berredjem).

**Abstract**

The combination of sulfonamide and aziridine can produce a molecule possessing both antibacterial properties associated with sulfonamides and reactive characteristics typical of aziridines. In this study, new sulfonamide-aziridine derivatives were designed and successfully synthesized using chlorosulfonyl isocyanate, various amines, and dibromoethane as starting materials. The compounds were obtained in good yield, and their chemical structures were determined by <sup>1</sup>H NMR and HRMS spectra. All the newly synthesized derivatives were assessed for their antimicrobial activity against bacterial and fungal strains: *S. aureus*, *E. cloacae*, *Moraxella lacunata*, *P. aeruginosa*, *C. albicans*, *C. krusei*, and *C. lusitaniae*. A theoretical study of the synthesized compounds using DFT and molecular docking was conducted to elucidate their chemical reactivity and confirm their stability within the biological target cavity.

**Keywords:** sulfonamide, aziridine, molecular docking, DFT study, ADME.

**Efficient synthesis, crystallographic study, antimicrobial activity and *in silico* studies of novel bioactive  $\alpha$ -aminophosphonates based on pyridine moiety**

Ismahene GRIB<sup>1</sup>, Malika BERREDJEM<sup>1\*</sup>, Seif-Eddine DJOUAD<sup>1,2</sup>, Chahra BENZAID<sup>1,3</sup>  
Khadidja OTMANE RACHEDI<sup>1,4</sup>, Rania BAHADI<sup>1</sup>, Lina Manel DJENDI<sup>1</sup>, Malika IBRAHIM-  
OUALI<sup>5</sup>, Sofiane BOUACIDA<sup>6</sup>, Khaldoun BACHARI<sup>7</sup>, Yacine LAICHI<sup>7</sup>, Christelle  
MARMINON<sup>8</sup>, Marc LE BORGNE<sup>8</sup>, Radia BOUASLA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratory of Applied Organic Chemistry, Synthesis of Biomolecules and Molecular Modelling Group, Faculty of Sciences, Department of Chemistry, Badji-Mokhtar - Annaba University, Box 12, 23000 Annaba, Algeria.

<sup>2</sup>Laboratory of Therapeutic Chemistry of Hospitalo-University Center Benfis Touhami, Batna, Algeria

<sup>3</sup>Laboratory of Microbiology and Molecular Biology, Badji-Mokhtar - Annaba University, Box 12, 23000 Annaba, Algeria.

<sup>4</sup>Université El-Tarf, Faculté des sciences et de la technologie, BP 73, Algeria

<sup>5</sup>Aix Marseille Univ, CNRS, Centrale Marseille, iSm2, Marseille, France

<sup>6</sup>Département de Sciences de la Matière, Université Oum El Bouaghi, 04000 Oum El Bouaghi, Algérie and Unité de Recherche de Chimie de l'Environnement et Moléculaire Structurale, Université Frères Mentouri Constantine

<sup>7</sup>Centre de Recherche Scientifique et Technique en Analyses Physico-chimiques (CRAPC), BP384, Bou-Ismaïl, RP 42004, Tipasa, Algeria.

<sup>8</sup>Small Molecules for Biological Targets Team, Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon, Centre Léon Bérard, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) 1052, Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) 5286, Université Claude Bernard Lyon 1, 69373 Lyon, France

\*Corresponding authors-E-mails: mberredjem@yahoo.fr, malika.berredjem@univ-annaba.org (M. B).

**ABSTRACT**

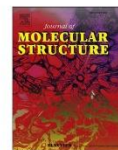
This study articulates the synthesis, spectroscopic characterization, antimicrobial, anti-inflammatory evaluation, theoretical calculations, and molecular docking analysis of a novel  $\alpha$ -aminophosphonates derived from aminopyridine as potential antibacterial pharmacophore. The structures of all compounds was established using FTIR, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>31</sup>P NMR spectroscopy. A single crystal of the studied compound **3g** was selected for X-ray diffraction analysis, it crystallizes in the monoclinic crystal system with P 21/n space group. Theoretical studies based on density functional theory (DFT) at the B3LYP /6-31G (d, p) level of theory was utilized to investigate the stability and electronic properties electronic of the studied  $\alpha$ -aminophosphonates. The ADME/toxicity analyzes carried out by Swiss ADME and OSIRIS software show that all synthesized molecules exhibited good pharmacokinetics, bioavailability and had no toxicity profile.

**Keywords:**  $\alpha$ -Aminophosphonate, X-ray diffraction, DFT, molecular docking, antimicrobial activity.



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Molecular Structure

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/molstr](http://www.elsevier.com/locate/molstr)

## Efficient synthesis, crystallography study, antibacterial/antifungal activities, DFT/ADMET studies and molecular docking of novel $\alpha$ -aminophosphonates

Rania Bahadi<sup>a,\*</sup>, Malika Berredjem<sup>a,\*</sup>, Chahrazed Benzaid<sup>a</sup>, Fouzia Bouchareb<sup>a,b</sup>, Ali Dekir<sup>a</sup>, Manel Lina Djendi<sup>a</sup>, Malika Ibrahim-Ouali<sup>c</sup>, Meriem Boussaker<sup>a</sup>, Sofiane Bouacida<sup>d,e</sup>, Ajmal Rashid Bhat<sup>f</sup>, Sumeer Ahmed<sup>g</sup>, Khaldoun Bachari<sup>h</sup>, Rayenne Redjemia<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Laboratory of Applied Organic Chemistry, Synthesis of Biomolecules and Molecular Modelling Group, Department of Chemistry, Sciences Faculty, Badji Mokhtar Annaba University, Box 12, Annaba 23000, Algeria

<sup>b</sup> Department of Chemistry, Faculty of Sciences and Technology, Chaouli Beudjedid EL-Tarf University, Box: 73, El-Tarf 36000, Algeria

<sup>c</sup> Aix Marseille Univ, CNRS, Centrale Marseille, ISM2, Marseille, France

<sup>d</sup> Département sciences de la matière, Université Oum El Bouaghi, Oum El Bouaghi 04000, Algérie

<sup>e</sup> Unité de Recherche de Chimie de l'Environnement et Moléculaire Structurale, Université Frères Mentouri Constantine, 25000, Algérie

<sup>f</sup> Department of Chemistry, RTM Nagpur University, Nagpur 440033, India

<sup>g</sup> Research Department of Chemistry, The New College (Autonomous), University of Madras, Chennai- 600 014, India

<sup>h</sup> Centre de Recherche Scientifique et Technique en Analyses Physico-chimiques (CRAPC), BP384, Bou-Ismaïl, RP 42004, Tipasa, Algeria.

### ARTICLE INFO

#### Keywords:

$\alpha$ -aminophosphonates  
RX study  
Antibacterial activity  
Antifungal activity  
Molecular docking  
Dft  
ADMET

### ABSTRACT

An efficient method for the synthesis of a new series of  $\alpha$ -aminophosphonates has been developed in a one-pot Kabachnik-Fields reaction of 4-methylaminophenol with various aldehydes and triethylphosphite under microwave irradiation and neat conditions using ZnO nanoparticles as a reusable and heterogeneous catalyst, with 82–93% yield at 250 Hz within 2–5 min. A single crystal of the studied compound 3e was selected for X-ray diffraction analysis, it crystallizes in the monoclinic crystal system with P 2<sub>1</sub>/n space group. All the compounds were evaluated for their antimicrobial against a panel of Gram-negative pathogenic bacteria such as *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas aeruginosa* and Gram positive: *Staphylococcus aureus* and against fungi: *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida kefyr*, *Candida lusitanae*, and *Candida tropicalis*. Further in silico target hunting reveals the antibacterial activity of the designed compounds by inhibiting Dihydropteroate synthase and all the designed compounds have shown significant drug-like characteristics.

### 1. Introduction

Organophosphorus constitutes a significant class of chemical substances that exhibit high levels of activity across diverse fields including industry, agriculture, and medicine [1]. In recent years, significant focus has been directed towards the synthesis of  $\alpha$ -aminophosphonate esters 1 and  $\alpha$ -aminophosphonic acids 2, which are recognized as analogs of amino acids 3 wherein the carboxylic group has been substituted with a phosphoric group Fig. 1.

The literature reports the biological properties of  $\alpha$ -aminophosphonates, which have been found to exhibit diverse and significant activity such as anticancer [2], antibacterial [3], antitumor [4],

anti-inflammatory, and antimicrobial effects [5] Fig. 2. Furthermore, these compounds are used as antifungal, antiviral agents [6,7] and herbicides [8,9]. For that reason, the synthesis of  $\alpha$ -aminophosphonates has received considerable attention, and significant progress has been made to develop more efficient methods for the synthesis of these compounds; in the following, we briefly discuss some of them. In 1952 Martin Izrailevich Kabachnik and Ellis K. Fields had discovered a novel multicomponent reaction for the synthesis of  $\alpha$ -aminophosphonate from an amine, a carbonyl compound and a dialkyl phosphite in the presence of a catalyst. The multicomponent reaction was named after them as Kabachnik-Field reaction [10]. The second pathway is the Pudovik reaction [11] where dialkyl phosphite or trialkyl phosphite is added to

\* Corresponding author.

E-mail address: [malika.berredjem@univ-annaba.org](mailto:malika.berredjem@univ-annaba.org) (M. Berredjem).

<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.135849>

Received 6 April 2023; Received in revised form 29 April 2023; Accepted 23 May 2023

Available online 27 May 2023

0022-2860/© 2023 Elsevier B.V. All rights reserved.