



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique Et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي



Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique

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

جامعة قسنطينة 1 الاخوة منتوري
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département de: Microbiologie

قسم: الميكروبيولوجيا

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biotechnologies

Spécialité : Mycologie et Biotechnologie Fongique

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Rôle des champignons dans l'industrie pharmaceutique

Présenté par : DERRADJ NOURHANE
MOUNCHAR CHAHINAZ

Le : 10 /06/2024

Jury d'évaluation :

Président : Dr Almi Hiba (MC(B) – U Constantine 1 Frères Mentouri)

Encadrant : Dr Meziani Meriem (MC(B) – U Constantine 1 Frères Mentouri)

Examineur : Dr Djamaa Ouahiba (MC(B) – U Constantine 1 Frères Mentouri)

Année Universitaire

2023 - 2024

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à tous ceux qui ont croisé mon chemin et m'ont aidé, ne serait-ce que par un mot, dans mon parcours. Qu'ils m'aient offert une parole bienveillante, un conseil avisé ou même un simple sourire, ils ont tous été pour moi une motivation et une source d'inspiration pour avancer vers cette réalisation.

Dédicace

Louange à Dieu, par la grâce duquel les bonnes actions sont accomplies, et que la bénédiction et la paix soient sur le plus honorable des prophètes et messagers, notre maître Muhammad, ainsi que sur toute sa famille et ses compagnons.

Je dédie cette réalisation, fruit d'années d'efforts et d'efforts réalisés, grâce à Dieu, aux plus grandes bénédictions de ma vie. Ma mère, que Dieu prolonge sa vie. Merci pour votre patience, votre motivation continue et votre. Des prières qui m'ont ouvert les portes du succès, et à mon modèle de vie, mon père, que Dieu le protège... Merci pour tout ce que vous m'avez donné dans ma carrière. Et à mon soutien dans la vie, mon cher frère, sans oublier la joie et la lumière de ma vie, ma petite sœur, "Tasneem", et ma douce "Assil" Merci, ma petite perle, je prie Dieu de te protéger et de te rendre heureuse.

Remerciement

Louange à Allah qui nous a guidés afin de mener à bien ce modeste travail. À Lui reviennent les remerciements et les éloges pour Son assistance et Son aide, car c'est Lui le Maître de cela et Celui qui en a la capacité.

Nous exprimons notre profonde gratitude et reconnaissance à notre estimée encadreur (**Dr Meziani Meriem**), pour ses précieuses orientations et ses judicieux conseils qui ont eu un impact significatif sur l'accomplissement de ce travail. Qu'Allah lui accorde la meilleure des récompenses.

Nous remercions également les honorables membres du jury (**Dr Almi Hiba et Dr Djamaa Ouahiba**), d'avoir accepté d'examiner ce mémoire. Nous apprécions leurs précieux efforts et leurs observations constructives qui contribueront sans aucun doute à l'enrichissement de ce travail.

Et c'est Allah qui accorde le succès.

Table des matières

Dédicace

Remerciement

Table des matières

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction.....	1
Chapitre 01 : Introduction à la mycologie	
1. Définitions.....	2
1.1. A propos de la mycologie.....	2
1.2. Les champignons : Fungi.....	2
1.3. Les vrais champignons	4
1.4. Les protistes ressemblant à des champignons	4
1.5. Caractéristiques générales des vrais champignons.....	5
1.6. Diversité et rôle	5
2. Généralités sur la physiologie des champignons.....	7
2.2. Morphologie des mycètes.....	7
2.1.1. Morphologie de levures	7
2.1.2. Morphologie de champignons filamenteux	9
2.2. La biologie cellulaire des champignons	11
2.3. Comment les champignons se nourrissent-ils ?.....	13
2.3. Croissance fongique	13
2.4. Reproduction	14
2.4.1. Reproduction asexuée	14
2.4.2. La reproduction sexuée	15
2.5. Cycle de vie	16
3. Classification.....	17
3.1. Division : Chytridiomycota	17
3.2. La division Zygomycota.....	18
3.3. La division : Ascomycota.....	18
3.4. Basidiomycota	19
3.5. Division : Deutéromycota.....	19
3.6. La division : Oomycota	20
4. Rôle écologique des champignons	20

4.1. Les parasites	20
4.1.1. Parasites des végétaux.....	20
4.1.2. Parasites des humains	21
4.2. Symbiotiques	21
4.3. Les saprophytes	22
5. Méthodes d'étude des champignons.....	23
5.1. Techniques directes de culture	23
5.1.1. Les chambres humides	23
5.1.2. Plaçage direct.....	24
5.1.3. Culture par dilution	24
5.2. L'identification morphologique des champignons	25
5.2.1. Caractéristiques culturelles	25
5.2.2. L'observation microscopique.....	25
5.3. L'analyse moléculaire.....	27
5.3.1. Pourquoi l'identification moléculaire ?	27
5.3.2. Méthodes moléculaires pour l'identification des champignons.....	27
5.3.2.1. Identification par code-barres ADN.....	27
5.3.2.3. Polymorphisme de la longueur des fragments de restriction (RFLP).....	28
5.3.2.4. Amplification aléatoire de l'ADN polymorphe (RAPD)	28
5.3.2.5. Analyse des répétitions en tandem.....	28
5.3.2.6. Séquençage complet du génome	28
5.3.2.7. Hybridation in situ en fluorescence (FISH).....	28
5.3.2.8. Spectrométrie de masse par ionisation/désorption laser assistée par matrice (MALDI-TOF MS)	29
6. Les espèces fongiques les plus importantes dans l'industrie pharmaceutique.....	29
6.1. Les espèces fongiques unicellulaires	29
6.1.1. <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	29
6.1.2. <i>Kluyveromyces lactis</i>	29
6.1.3. <i>Pichia pastoris</i>	30
6.2. Les espèces fongiques multicellulaires.....	31
6.2.1. <i>Penicillium chrysogenum</i>	31
6.2.2. <i>Aspergillus terreus</i>	31
6.2.3. <i>Tolyposcladium inflatum</i>	32
6.3. Autres espèces fongiques.....	32
6.3.1. <i>Agaricus bisporus</i>	32

6.3.2. <i>Ganoderma lucidum</i>	32
Chapitre 02 : Les applications pharmaceutiques des champignons	
1. Histoire de l'industrie pharmaceutique (définition et importance)	34
2. Les Principaux marchés	34
3. La Découverte de molécules bioactives d'origine fongique	35
3.1. Historique des antibiotiques et autres molécules fongique	35
3.2. Méthodes de criblage et d'identification	36
4. Production industrielle des médicaments d'origine fongique	37
4.1. Les étapes de la bio-production	37
4.2. Les systèmes de fermentation fongique.....	37
4.2.1. Fermentation solide.....	38
4.2.2. Fermentation en cycle continu	38
4.2.3. Traitement en aval (Downstream Processing)	38
5. Principaux médicaments issus des champignons	39
5.1. Antibiotiques	39
5.1.1. Production industrielle d'antibiotiques	39
5.2. Immunosuppresseurs	40
5.3. Anticancéreux	41
Conclusion.....	43
Références bibliographiques	42
Résumés	
Résumé.....	52
ملخص.....	53
Abstract.....	54

Liste des figures

Figure	Page
Figure 01 : Règne fongique.	3
Figure 02 : Structure d'une cellule de levure.	7
Figure 03 : Une cellule de <i>Saccharomyces cerevisiae</i> au microscope.	8
Figure 04 : Représentation d'une structure d'un macro-champignon.	10
Figure 05 : Représentation d'une structure d'un mycélium.	11
Figure 06 : Schémas illustrant les organites importants contenus dans un hyphe d'un champignon.	12
Figure 07 : Observation microscopique des hyphes septés et des hyphes non septés.	13
Figure 08 : La bourgeonnement chez les levures.	15
Figure 09 : La reproduction sexuelle chez la division Zygomycota.	16
Figure 10 : Cycle de vie chez les champignons.	17
Figure 11 : Chambre humide.	24
Figure 12 : Technique de culture sur diapositives.	26
Figure 13 : Chiffre d'affaires mondial du marchés pharmaceutiques 2001-2007.	35

Liste des tableaux

Tableau	Page
Tableau 01 : Diversité des formes de cellules de levure.	8-9
Tableau 02 : Les antibiotiques produits par certains champignons.	39

Introduction

Depuis des temps immémoriaux, les champignons ont suscité un vif intérêt chez l'humanité en raison de leur diversité et de leur omniprésence dans la nature. Ces organismes microscopiques jouent un rôle crucial dans de nombreux écosystèmes en participant à la décomposition de la matière organique et en entretenant des relations symbiotiques avec les plantes et les animaux. Outre leur importance écologique, les champignons ont également révélé un potentiel remarquable dans le domaine médical, devenant ainsi une source précieuse de molécules bioactives aux propriétés thérapeutiques exceptionnelles [3].

L'histoire de la découverte et de l'exploitation des champignons dans l'industrie pharmaceutique remonte à plusieurs décennies et est marquée par d'importantes avancées scientifiques. Depuis la révolution de la pénicilline [57], jusqu'aux innovations les plus récentes en génie génétique et en fermentation microbienne, les champignons ont été à l'origine de nombreux médicaments essentiels pour le traitement de diverses maladies [62].

Ce travail vise à documenter la relation symbiotique entre les champignons et l'industrie pharmaceutique, à travers deux chapitres distincts.

Le premier chapitre constitue une introduction à la mycologie, mettant l'accent sur les caractéristiques des champignons, leur classification, leur rôle environnemental ainsi que les méthodes d'étude en laboratoire. Nous le concluons par un bref aperçu des principales espèces fongiques qui ont révolutionné les biotechnologies.

Le second chapitre se concentrera sur l'industrie pharmaceutique fongique, explorant ses différentes branches, son histoire et son évolution au fil du temps. Nous aborderons en détail les procédés de production de molécules bioactives dérivées des champignons, ainsi que leurs applications thérapeutiques variées.

À travers cette étude approfondie, nous mettrons en lumière l'importance cruciale des champignons dans le développement de médicaments novateurs et leur contribution significative au progrès médical contemporain.

Chapitre 01 : Introduction à la mycologie

1. Définitions

1.1. A propos de la mycologie

La mycologie est une discipline scientifique qui se consacre à l'étude des champignons, en examinant leurs caractéristiques génétiques et biochimiques, leur classification, ainsi que leur utilité et leur importance pour l'homme en tant que sources de médicaments, d'aliments et de substances psychotropes. Elle s'intéresse également aux risques associés aux champignons, tels que l'empoisonnement ou l'infection, ainsi qu'à leur capacité à décomposer les aliments, le bois, le papier, les tissus et les toxines qu'ils produisent. Depuis le XVI^e siècle, la mycologie a progressé de manière systématique grâce à l'invention du microscope. L'ouvrage *Nova plantarum genera* de Pier Antonio Micheli en 1729 a démontré que les spores fongiques peuvent induire la croissance des champignons. La première infection animale documentée par un champignon a été étudiée en 1835 [1].

La nomenclature des champignons a été établie par Christian Hendrik Persoon et Elias Magnus Fries a développé la taxonomie des champignons en se basant sur des caractéristiques microscopiques. Au XX^e siècle, la mycologie s'est modernisée grâce aux progrès en biochimie, biologie moléculaire, génétique et biotechnologie, en utilisant des technologies de séquençage de l'ADN et l'analyse phylogénétique pour mieux comprendre la diversité fongique [1].

1.2. Les champignons : Fungi

Les champignons, également appelés Fungi (au singulier fungus) (**Figure 01**), sont principalement multicellulaires, à l'exception des levures (ex : *Saccharomyces cerevisiae* : un champignon unicellulaire important). Ils sont hétérotrophes, ce qui signifie qu'ils tirent leur énergie et leur nourriture d'autres organismes, qu'ils soient vivants ou morts. De plus, les champignons possèdent généralement des cellules avec deux noyaux (multi-nucléés, par opposition à l'état uninucléé plus courant) par cellule. On les retrouve largement répandus dans la nature, que ce soit dans le sol, l'air ou l'eau, où ils se nourrissent en se décomposant en débris organiques provenant de plantes ou d'animaux [1].

Certains groupes d'organismes sont regroupés sous le terme "champignons", bien que certains aient été transférés en dehors du royaume des Fungi en raison de différences

biochimiques fondamentales dans la composition de leur paroi cellulaire. La plupart des vrais champignons ont une paroi cellulaire principalement composée de chitine et d'autres polysaccharides, sans présence de cellulose. Cependant, certains organismes ressemblant à des champignons peuvent en contenir [1].



Figure 01 : Règne fongique, de gauche à droite : Levures ; Truffes ; Charbons ; Vesse de loup ; Polypores ; Rouilles ; Champignon toxique : Amanita ; champignon comestible : Pleurote ; Morilles ; Lichen ; Mycorhize ; Moisissures [88].

1.3. Les vrais champignons

Toutes les espèces de champignons ne possèdent pas de parois cellulaires, mais celles qui en ont présenté trois couches de matériau de paroi cellulaire suivant le membre plasmique. Ces couches sont les suivantes, de l'intérieur vers l'extérieur :

- Une couche de chitine, principalement constituée de chaînes non ramifiées de β -(1,4) -n-acétylglucosamine chez les ascomycota et les basidiomycota, ou de poly- β -(1,4) -n-acétylglucosamine (chitosane) chez les zygomycota [1].
- Une couche de β -1,3-glucane : Les β -glucanes sont des molécules de glucose liées par des liaisons β -(1,3) - ou β -(1,6) - et confèrent de la rigidité à la paroi cellulaire, tandis que les α -glucanes sont caractérisés par des liaisons α -(1,3) - et/ou α -(1,4) et font partie de la matrice [1].
- Une couche de mannoprotéines (glycoprotéines contenant du mannose) [1].
- La plupart des protéines structurales présentes dans la paroi cellulaire sont glycosylées et contiennent du mannose, d'où leur appellation de mannoprotéines ou mannanes. Les vrais champignons ne possèdent pas de cellulose dans leur paroi cellulaire [1].

1.4. Les protistes ressemblant à des champignons

Les oomycètes sont des organismes pathogènes végétaux saprotrophes, similaires aux champignons et également connus sous le nom de moisissures d'eau. Jusqu'à récemment, on pensait généralement qu'ils étaient des champignons, mais des preuves structurales et moléculaires ont conduit à leur reclassement en tant qu'hétérokontes, étroitement liés aux algues brunes autotrophes et aux diatomées [1].

Contrairement aux champignons, les oomycètes ont généralement des parois cellulaires composées de cellulose et de glucanes plutôt que de chitine, bien que certains genres (comme *Achlya* et *Saprolegnia*) possèdent de la chitine dans leur paroi cellulaire. La fraction de cellulose dans les parois ne dépasse pas 4 à 20 %, ce qui est bien inférieur à la fraction composée de glucanes. De plus, la paroi cellulaire des oomycètes contient de l'hydroxyproline, un acide aminé qui n'est pas présent dans les parois cellulaires des champignons [1].

1.5. Caractéristiques générales des vrais champignons

Les champignons se distinguent par les caractéristiques et attributs suivants :

Les champignons sont des organismes eucaryotes possédant des noyaux membranaires contenant des chromosomes et des organites cytoplasmiques tels que des mitochondries, des vacuoles et du réticulum endoplasmique. La plupart des champignons se composent de filaments individuels appelés hyphes, qui poussent à partir de l'extrémité et se ramifient pour former un réseau appelé mycélium. Certains champignons sont unicellulaires et contiennent tous les organites nécessaires, comme les levures. La cellule est entourée par le protoplasme des hyphes ou une paroi rigide, principalement composée de glucanes, de chitine et parfois de cellulose [1].

Les champignons se reproduisent à la fois sexuellement et asexuellement, produisant des spores par une combinaison de reproduction sexuelle et asexuée. Les noyaux des champignons sont généralement haploïdes, avec un seul ensemble de chromosomes, mais les compartiments hyphaux peuvent contenir plusieurs noyaux. Certains champignons, tels que les Oomycètes et certaines levures, peuvent également avoir des noyaux diploïdes [1].

Les champignons sont des chimio-hétérotrophes qui utilisent des sources de carbone organiques de leur environnement pour leur nutrition. Ils tirent leur énergie des réactions biochimiques d'oxydation des composés organiques, essentielles à leur croissance. Les réserves de stockage alimentaire, composées de lipides, de glycogène et d'alcools de sucre, peuvent être indépendantes ou liées à d'autres organismes (libres, parasitaires, symbiotiques) [1].

1.6. Diversité et rôle

En ce qui concerne la biodiversité, il est estimé qu'il existe au moins 1,5 million d'espèces différentes de champignons, cependant seulement environ 75 000 espèces (soit 5 % du total) ont été décrites jusqu'à présent. Si l'estimation du nombre d'espèces fongiques est même légèrement précise, cela signifie que nous avons encore beaucoup à apprendre, car

même les champignons que nous connaissons déjà jouent de nombreux rôles importants [2]. Pour illustrer cela, nous pouvons citer quelques exemples :

- Les champignons causent des maladies graves aux cultures, entraînant des pertes économiques considérables et des épidémies dévastatrices [3].
- Les champignons décomposent et recyclent les matières organiques, notamment la cellulose et le bois, grâce à leurs systèmes enzymatiques spécialisés [3].
- Les champignons produisent des substances toxiques, comme les aflatoxines cancérigènes, présentes dans notre alimentation humaine et animale [3].
- Les champignons causent de plus en plus de décès chez les patients immunodéprimés et immunosupprimés, en raison de la progression du SIDA et de la transplantation chirurgicale. Les maladies fongiques sont maintenant courantes dans cette population [3].
- Les champignons ont de nombreuses activités biochimiques utilisées commercialement, comme la fabrication d'antibiotiques, de stéroïdes, de ciclosporines et d'enzymes pour le traitement des aliments et des boissons gazeuses [3].
- Les champignons jouent un rôle crucial dans l'alimentation, le pain, la culture des champignons, les aliments fermentés, et la fabrication de boissons alcoolisées [3].
- Les champignons sont utilisés comme "usines cellulaires" pour produire des produits génétiquement modifiés. Par exemple, le premier vaccin approuvé pour une utilisation humaine a été créé en insérant le gène du surface antigène de l'hépatite B dans la levure *Saccharomyces cerevisiae* ; cela permet de synthétiser et purifier l'antigène à partir des cellules [3].
- Les séquences génomiques de plusieurs champignons ont été déterminées, révélant des gènes homologues à ceux des humains. Ainsi, les champignons peuvent servir d'outils d'étude pour des processus fondamentaux de la biologie cellulaire, tels que le contrôle de la division cellulaire et de la différenciation, pertinents pour la recherche biomédicale [3].
- Les champignons sont utilisés comme agents de lutte biologique pour remplacer les pesticides chimiques contre les insectes nuisibles, nématodes et champignons pathogènes des plantes [3].

2. Généralités sur la physiologie des champignons

2.2. Morphologie des mycètes

2.1.1. Morphologie de levures

Les levures (**Figure 02**), sont des micro-organismes unicellulaires appartenant principalement aux Ascomycètes, aux Basidiomycètes ou aux Deutéromycètes. Elles se reproduisent de manière asexuée par bourgeonnement ou division, et la taille individuelle de leurs cellules peut varier de 2 à 3 µm à 20 à 50 µm de longueur et de 1 à 10 µm de largeur [4].

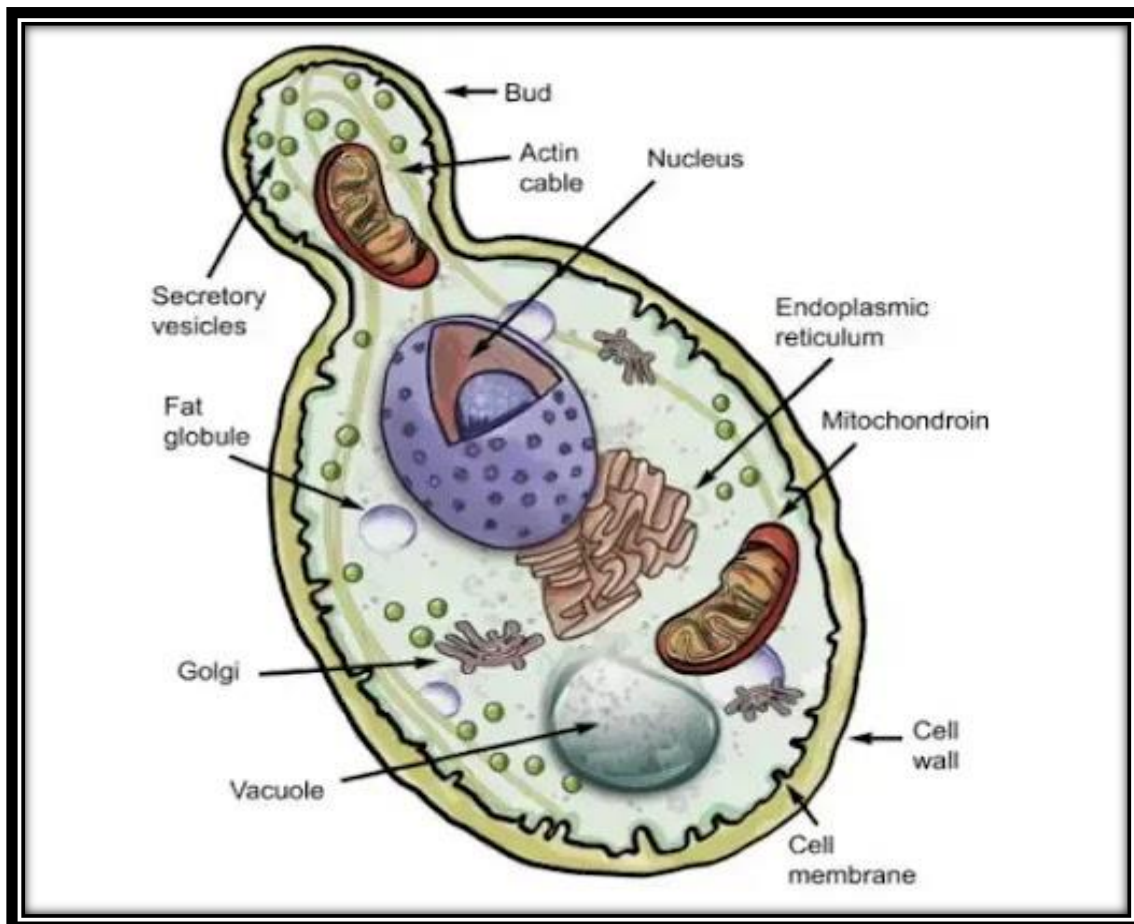


Figure 02 : Structure d'une cellule de levure [89].

La levure la plus connue, *S. cerevisiae* (**Figure 03**), a généralement une forme ellipsoïdale avec un grand diamètre de 5 à 10 µm et un petit diamètre de 1 à 7 µm. Les levures cultivées sur agar présentent une grande diversité de morphologies en termes de couleur, de texture et de géométrie des colonies géantes. Certaines levures sont pigmentées et les colonies cultivées en surface peuvent présenter les couleurs suivantes : crème (*S. cerevisiae*), blanc (*Geotrichum candidum*), noir

(*Aureobasidium pullulans*), rose (*Phaffia rhodozyma*), rouge (*Rhodotorula rubra*), orange (*Rhodosporidium spp*) et jaune (*Cryptococcus laurentii*) [4].

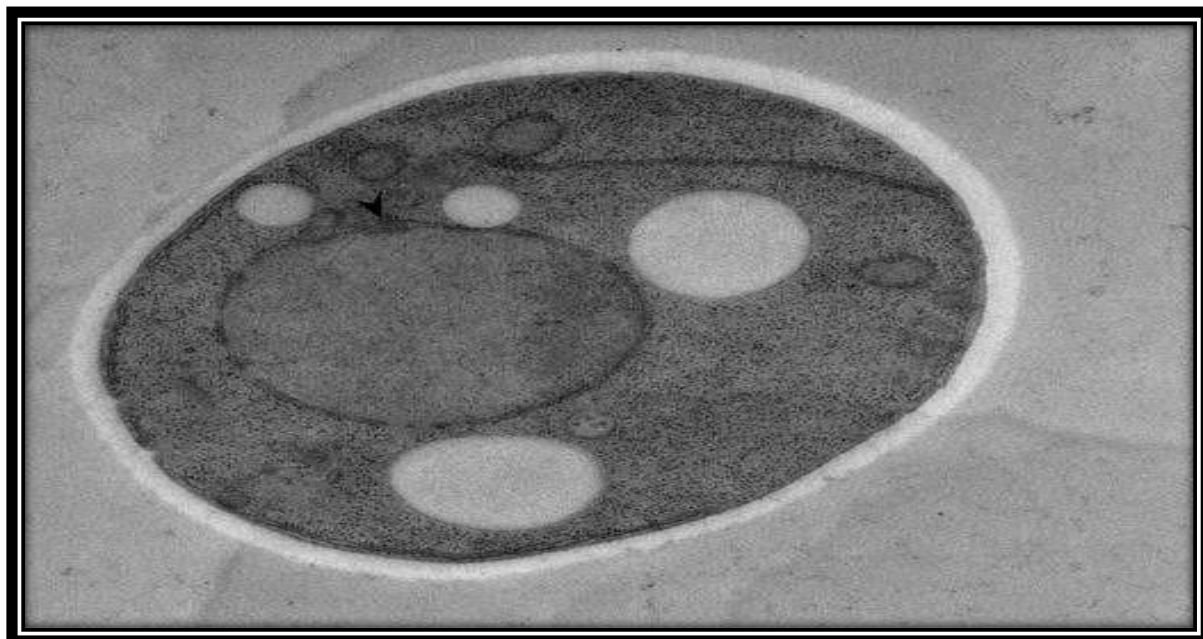


Figure 03 : Une cellule de *Saccharomyces cerevisiae* au microscope [90].

Le **Tableau 01** présente les différentes formes de levures avec des exemples du genres.

Tableau 01 : Diversité des formes de cellules de levure [4].

Forme des cellules	Description	Exemples de genres de levures
Ellipsoïde	Cellules de forme ovoïde.	<i>Saccharomyces</i>
Cylindrique	Cellules allongées aux extrémités hémisphériques.	<i>Schizosaccharomyces</i>
Apiculé	En formes de citron.	<i>Hanseniaspora,</i> <i>Saccharomycodes</i>
Ogival	Cellule allongée arrondie à une extrémité et pointue à l'autre.	<i>Dekkera, Brettanomyces</i>
En forme de flacon	Cellules se divisent par fission des bourgeons.	<i>Pityrosporium</i>

Divers formes	Triangulaire Sphérique Traqué.	Incurvé	<i>Trigonopsis</i> shapes Curved <i>Cryptococcus</i> (e.g. <i>C. cereanus</i>) Spherical <i>Debaryomyces</i> Stalked <i>Sterigmatomyces</i>
Pseudo hyphe	Chaînes de cellules de levure bourgeonnantes qui se sont allongées sans détachement.		<i>Candida</i> (e.g. <i>C. albicans</i>)
Hyphe	Cellules filamenteuses ramifiées ou non qui se forment à partir de tubes germinatifs. Les septas peuvent être posés par la pointe de l'hyphe qui s'étend en continu. Les hyphes peuvent donner naissance à des blastopores.		<i>Candida albicans</i>
Dimorphique	Levures qui poussent de manière végétative sous forme de levure ou filamenteuse (hyphe ou pseudo hyphe)		<i>Candida albicans</i> (yeast or filamentous hyphal form) <i>Saccharomycopsis</i> <i>Fibuligera</i> (pseudohyphal form) <i>Kluyveromyces marxianus</i> <i>Malassezia furfur</i> <i>Yarrowia lipolytica</i> <i>Histoplasma capsulatum</i>

2.1.2. Morphologie de champignons filamenteux

Les macro champignons (**Figure 04**), et les microchampignons présentent une grande diversité de formes. Les champignons et les toadstools, qui sont les organes de reproduction sexuelle des macrochampignons, sont facilement identifiables lors d'une promenade dans les pâturages ou les bois. Les microchampignons, tels que les moisissures et les rouilles colorées, sont également extrêmement variés. Toutes ces structures sont constituées de filaments ramifiés appelés hyphes, qui soutiennent les spores pour la reproduction et la dissémination. Les hyphes forment un réseau appelé mycélium, qui se propage dans le substrat à la recherche

de nutriments. Ces champignons peuvent être cultivés en laboratoire sur différents milieux. Sur l'agar, le mycélium forme une colonie sphérique tridimensionnelle avec un motif circulaire rayonnant. On observe également ce motif avec les champignons dans les prairies ou sur la peau lors d'infections à la teigne [4].

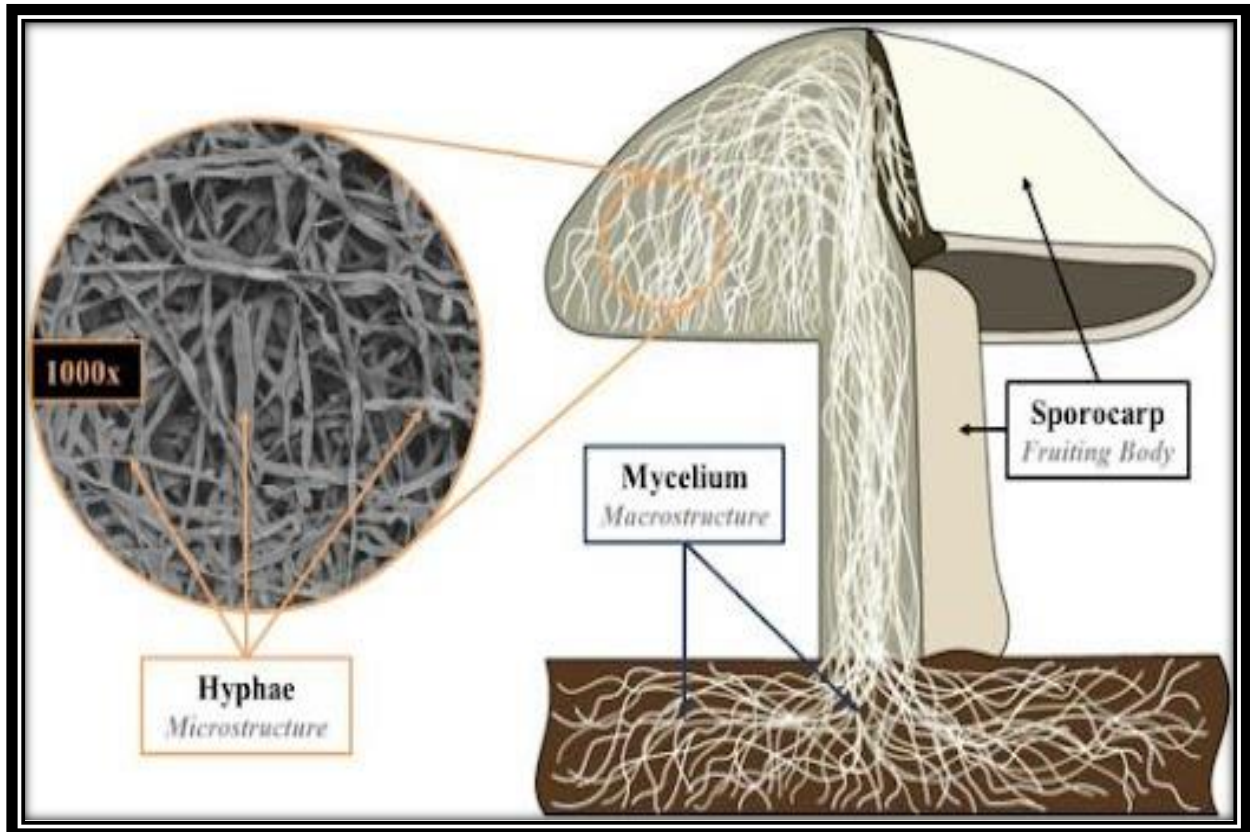


Figure 04 : Représentation d'une structure d'un macro-champignon [89].

Ces champignons sont des organismes uniques dont la croissance illimitée dépend des nutriments et des conditions environnementales. Contrairement aux animaux et aux plantes, les champignons eucaryotes n'ont pas de limite de taille ou d'âge prédéfinie. Leur réseau d'hyphes, appelé mycélium (**Figure 05**), est très adaptable. Les différentes parties du mycélium peuvent croître, se ramifier, fusionner, vieillir, mourir et produire des spores. Les champignons peuvent présenter différentes caractéristiques telles que des pigments, des structures aériennes, une croissance rapide ou lente, voire rythmique. Certains champignons, comme les basidiomycètes, peuvent former des rhizomorphes linéaires pour transporter l'eau et les nutriments rapidement. Ces rhizomorphes sont organisés et mélangés pour une meilleure isolation [4].

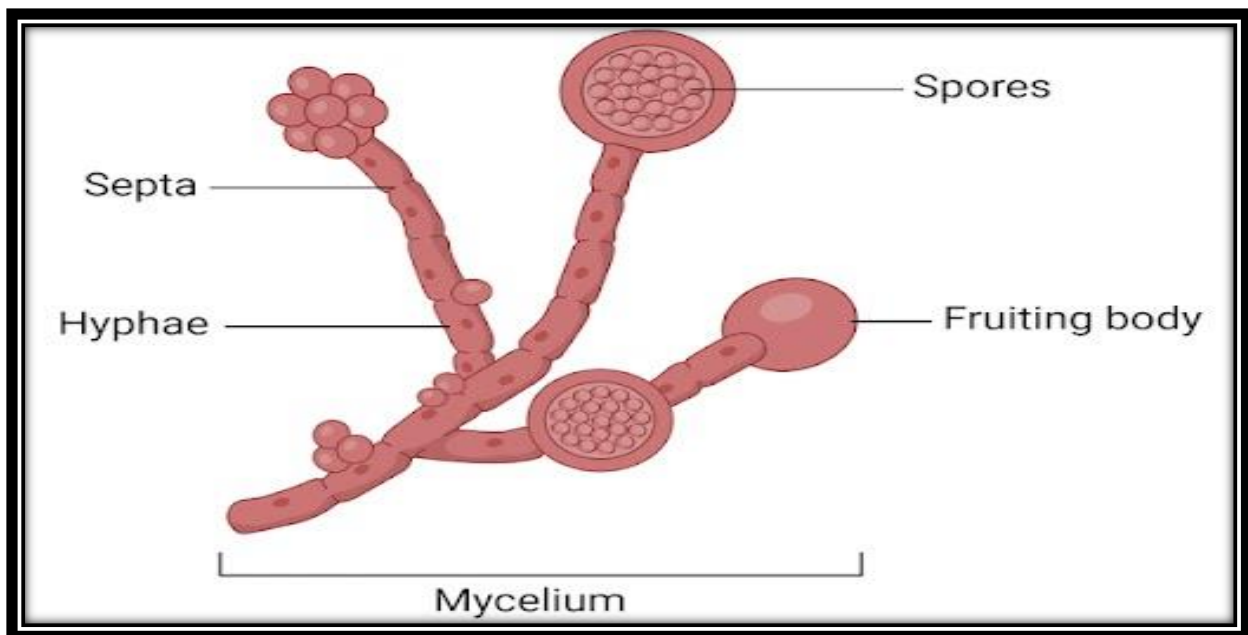


Figure 05 : Représentation de structure d'un mycélium [91].

2.2. La biologie cellulaire des champignons

Les champignons sont composés d'unités cellulaires de base qui sont les hyphes. Ces derniers sont des cellules tubulaires ramifiées qui forment un réseau dense appelé mycélium. Les hyphes renferment tous les organites nécessaires tels que les noyaux, les mitochondries, les ribosomes et l'appareil de Golgi, ainsi que des structures subcellulaires soutenues par des microtubules et du réticulum endoplasmique (**Figure 06**). Leur développement se fait à partir de spores et ils sont entourés d'une paroi cellulaire rigide contenant de la chitine. La croissance des hyphes se réalise par extension apicale et par ramification [1].

- Les hyphes contiennent un tube rigide avec du protoplasme. La région effilée à l'extrémité est la zone de croissance active [1].
- Les champignons présentent des septas qui séparent leurs hyphes en cellules distinctes à intervalles réguliers. Certaines septas isolent les parties anciennes ou endommagées des hyphes, tandis que d'autres isolent les structures de reproduction. Certaines septas ont également des pores. Les hyphes coenocytiques ne possèdent pas de septa (**Figure 07**) [1].
- La paroi hyphale est fortement liée à la membrane plasmique, rendant difficile la plasmolyse des hyphes. Chaque cellule hyphale contient généralement un ou plusieurs noyaux. Dans certaines espèces, les noyaux peuvent se déplacer d'un compartiment à un autre à travers les pores septaux centraux. Les autres organites présents sont communs à toutes les cellules eucaryotes [1].

- Les noyaux fongiques sont de petite taille et ont une enveloppe nucléaire intacte pendant la division. Ils ne contiennent pas de chromosomes distincts. Jusqu'à 50 noyaux peuvent être présents dans la région apicale [1].
- L'ADN fongique est moins complexe que celui des autres eucaryotes, avec moins de segments répétés [1].
- Les mitochondries fongiques sont allongées et ont des crêtes en forme de plaques. Le réticulum endoplasmique est composé de canaux membranaires étroits, et l'appareil de Golgi se compose de citernes annulaires non empilées [1].
- La membrane plasmique est liée à la paroi hyphale et peut être attachée dans certaines régions, rendant difficile la plasmolyse des hyphes. Chaque cellule hyphale contient généralement un ou plusieurs noyaux. Les espèces avec des septa poreux permettent le passage des noyaux d'un compartiment à l'autre. D'autres organites communs dans les cellules eucaryotes sont également présents [1].
- La pointe de croissance de l'hyphse se distingue par une densité de cytoplasme supérieure et l'absence d'organites majeurs. Elle est caractérisée par la présence d'un amas de vésicules reliées à la membrane, appelé Cluster Vésiculaire Apical (CVA), qui joue un rôle crucial dans la croissance apicale [1].
- Les vacuoles dans les compartiments hyphaux stockent et recyclent les métabolites cellulaires. Ils fusionnent entre eux et deviennent plus grands [1].

Dans les parties anciennes de l'hyphse, le protoplasme se décompose par autolyse ou hétérolyse. Les vacuoles sont initialement petites mais deviennent visibles sous-apicalement [1].

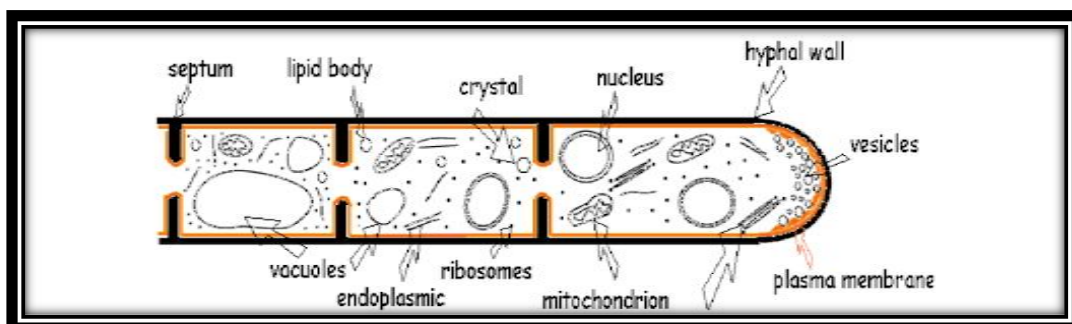


Figure 06 : schémas illustrant les organites importants contenus dans un hyphse d'un champignon [93].

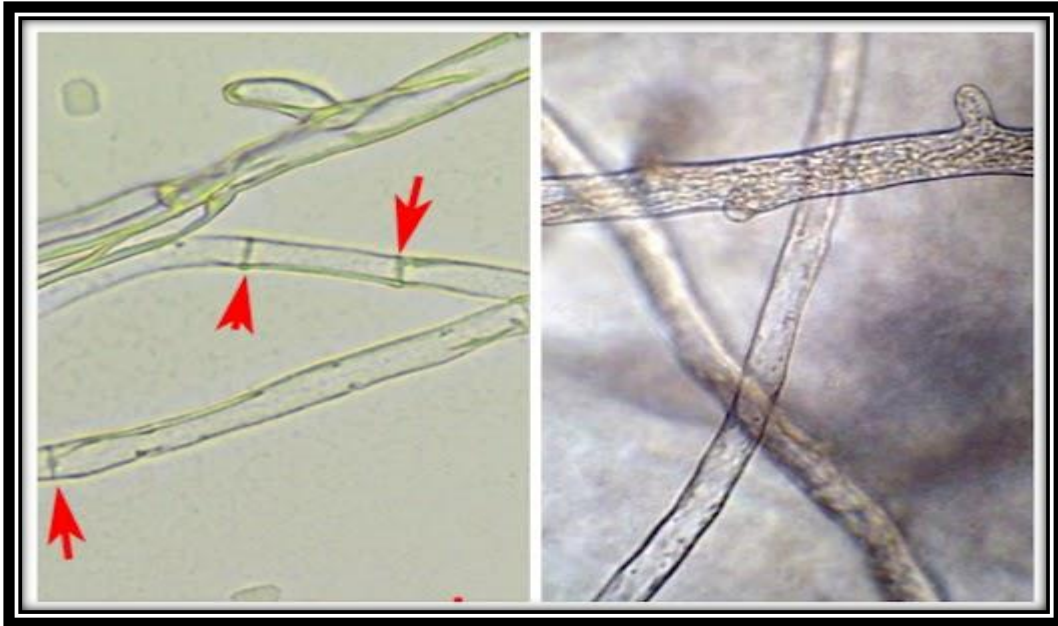


Figure 07 : de gauche à droite : observation microscopique des hyphes septés ; et des hyphes non septés [92].

2.3. Comment les champignons se nourrissent-ils ?

Les champignons se nourrissent en absorbant les éléments nutritifs de leur environnement. Ils peuvent se nourrir du sol, du bois et d'autres matières végétales ou animales vivantes ou mortes. Ils utilisent les hyphes pour absorber les substances. Tous les champignons sont chimio-hétérotrophes, ce qui signifie qu'ils synthétisent les composés organiques nécessaires à leur croissance à partir de sources organiques préexistantes dans leur environnement. Les petites molécules comme les sucres et les acides aminés peuvent être directement absorbées ; tandis que les molécules plus grandes comme les polysaccharides et les protéines doivent d'abord être décomposées en molécules plus petites par des enzymes extracellulaires. Ces enzymes sont libérées à travers la paroi fongique ou liées à celle-ci. [1]

2.3. Croissance fongique

La croissance des champignons se caractérise par une augmentation du volume de l'organisme accompagnée d'une augmentation de la biomasse. Les champignons mycéliens se développent en étendant leurs hyphes, ce qui entraîne une augmentation de la biomasse [1].

Les champignons unicellulaires, comme les levures, peuvent également observer une augmentation du volume cellulaire individuel et de la biomasse. De plus, le nombre de cellules de levure dans une culture peut augmenter, ce qui se traduit par une augmentation de la

biomasse de la culture. Les colonies fongiques présentent une différenciation de la marge vers le centre de la colonie [1].

- **Zone d'extension** : Les hyphes se propagent dans un environnement frais, à un angle de 90 ° et de type monopodial, favorisant ainsi la colonisation et l'utilisation optimale du substrat. La croissance des hyphes est dirigée pour éviter les autres hyphes, probablement en raison des gradients nutritionnels et de toxines. Mécanisme précis inconnu [1].
- **Zone de production** : c'est dans cette région que la biomasse subit une augmentation significative. Un réseau de filaments aériens se forme et les filaments se renforcent [1].
- **Zone de fructification** : la croissance de la biomasse s'arrête et des spores commencent à se développer. Cela correspond à la phase stationnaire d'une culture en lot [1].
- **Zone de vieillissement** : des filaments vacuolisés ou vides sont présents, et l'autolyse se produit. Cela correspond à la phase de déclin d'une culture en lot [1].

2.4. Reproduction

2.4.1. Reproduction asexuée

Dans la reproduction asexuée des champignons, un individu génère une copie génétique identique du parent sans contribution génétique d'un autre individu. La méthode de reproduction la plus simple est la fragmentation du thalle, qui est le corps du champignon. Certains champignons unicellulaires, tels que les levures, se reproduisent par division cellulaire, où une cellule se divise en deux cellules filles. Chez les champignons filamenteux, le mycélium peut se fragmenter en plusieurs segments, chacun donnant naissance à un nouvel individu [5].

Le bourgeonnement (**Figure 08**), est une méthode de reproduction asexuée courante chez les levures et certains champignons filamenteux. Un bourgeon se forme à la surface de la cellule parentale, avec un cytoplasme continu. Le noyau de la cellule parentale se divise et l'un des noyaux filles migre dans le bourgeon. La cellule parentale peut produire plusieurs bourgeons qui se détachent pour devenir des cellules de levure individuelles [5].

Des cellules de levure détachées d'un champignon filamenteux peuvent également agir comme des spores germinantes, donnant naissance à des tubes germinatifs et de nouveaux hyphes. La plupart des champignons se reproduisent également asexuellement en formant des mito-spores de différentes manières [5].

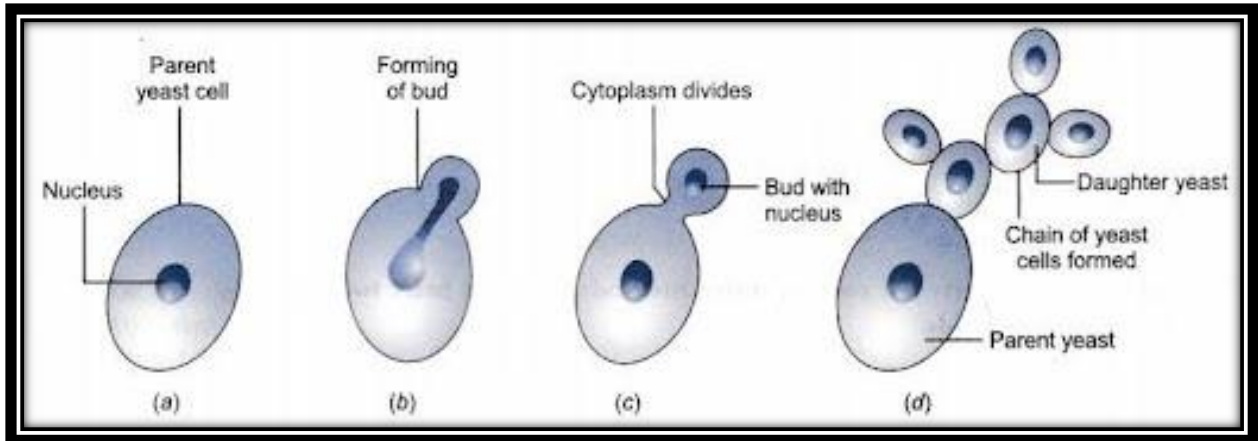


Figure 08 : Le bourgeonnement chez les levures [94].

2.4.2. La reproduction sexuée

La reproduction sexuée (**Figure 09**), chez les champignons permet de créer de la variabilité génétique pour s'adapter à de nouveaux environnements. Contrairement à d'autres organismes, la membrane nucléaire reste intacte chez les champignons pendant le processus de division nucléaire. Le noyau se pince au milieu et les chromosomes diploïdes sont séparés par des fibres fusoriales à l'intérieur du noyau. Le nucléole est généralement conservé et partagé entre les cellules filles, mais peut aussi être expulsé ou dispersé, mais toujours détectable [5].

La reproduction sexuée des champignons se déroule en trois étapes : plasmogamie, caryogamie, et méiose. Lors de la plasmogamie, deux protoplastes fusionnent, réunissant deux noyaux haploïdes compatibles. A ce stade, les deux types de noyaux coexistent mais ne sont pas encore fusionnés. Ensuite, la caryogamie permet la fusion de ces noyaux haploïdes et la formation d'un noyau diploïde contenant deux ensembles de chromosomes (un de chaque parent). Le zygote est la cellule formée par la caryogamie ; c'est la seule cellule diploïde du cycle de vie [5].

Chez les champignons inférieurs, la plasmogamie est suivie immédiatement de la caryogamie. Cependant, chez les champignons plus évolués, la caryogamie est séparée de la plasmogamie. La méiose, une division cellulaire réduisant le nombre de chromosomes, survient après la caryogamie. Cela garantit un ensemble de chromosomes par cellule [5].

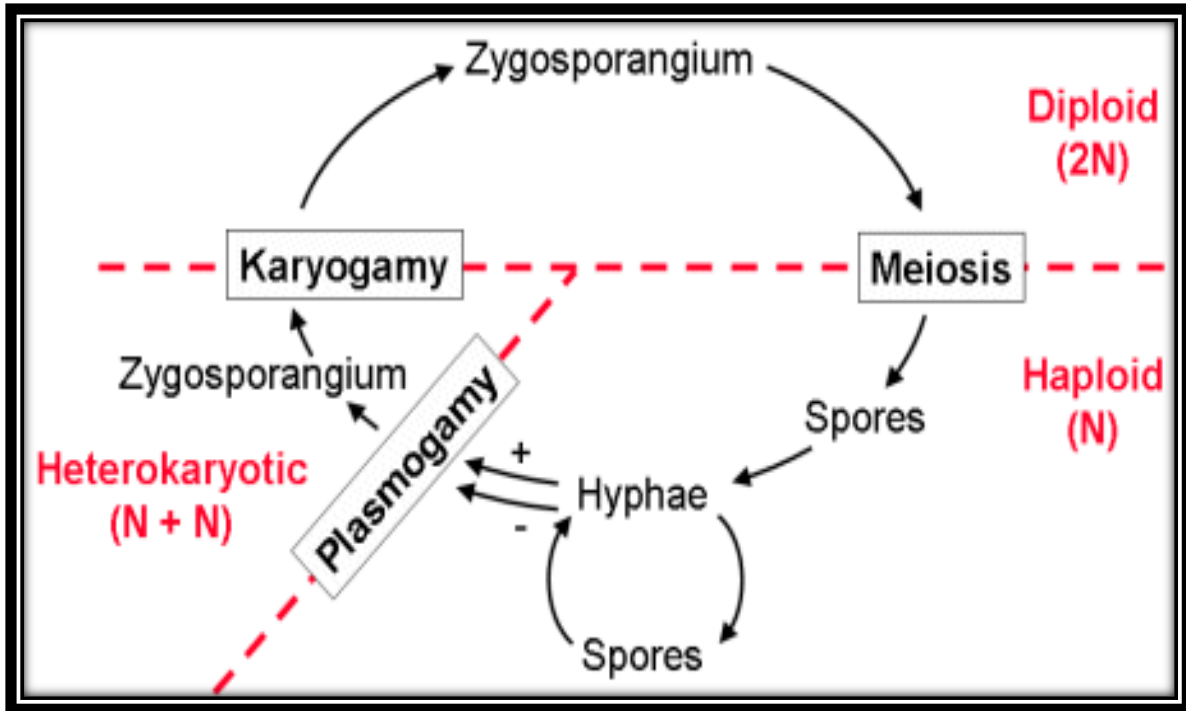


Figure 09 : La reproduction sexuelle chez la division Zygomycètes [95].

2.5. Cycle de vie

La reproduction sexuelle des champignons se déroule en deux phases : haploïde et diploïde. La phase haploïde se conclut par la fusion des noyaux, tandis que la phase diploïde débute avec la formation du zygote, une cellule diploïde résultant de la fusion de deux cellules sexuelles haploïdes. La méiose réduit le nombre de chromosomes et initie la phase haploïde, où les gamètes se forment. À l'exception du zygote, la plupart des structures de champignons sont haploïdes. Seuls Allomyces et quelques genres liés, ainsi que certaines levures, présentent clairement l'alternance entre un thalle haploïde et un thalle diploïde. De nombreux membres du groupe Oomycota ont un thalle diploïde, avec la méiose se produisant juste avant la formation des gamètes [5].

Le cycle de vie (Figure 10) des champignons supérieurs comprend une étape supplémentaire entre les phases haploïde et diploïde. Après la plasmogamie, les hyphes contiennent deux noyaux haploïdes provenant de chaque parent. Ces noyaux fusionnent ensuite pour former un zygote diploïde. Dans les Basidiomycota, les cellules binucléées se divisent pour former un mycélium binucléé, qui est la principale phase d'assimilation du cycle. Les mycéliums binucléés donnent ensuite naissance à des basides, où la fusion nucléaire et la méiose se produisent avant la formation des basidiospores. Les champignons se reproduisent sexuellement et asexuellement, avec des mitospores et des méiospores produites

respectivement. La phase asexuée précède généralement la phase sexuée et peut se répéter plusieurs fois [5].

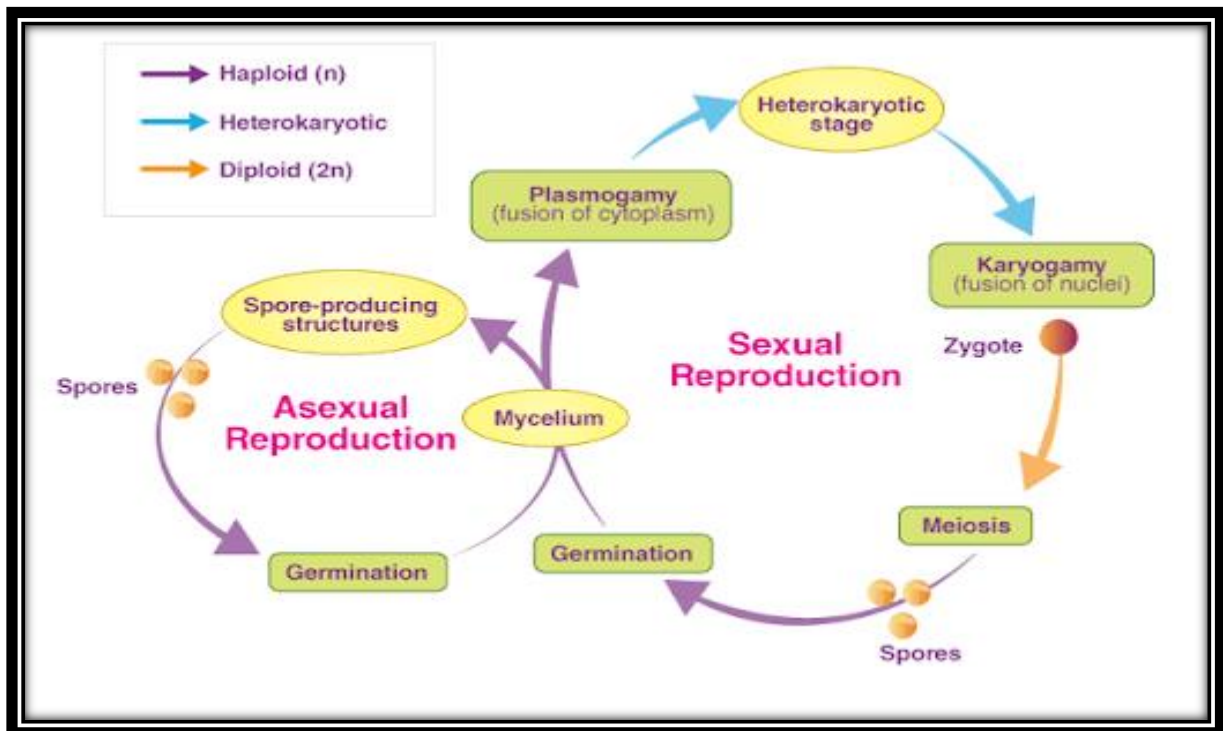


Figure 10 : Cycle de vie chez les champignons [96].

3. Classification

3.1. Division : Chytridiomycota

Les champignons produisent des cellules flagellées zoospores au cours de leur cycle de vie.

Classe (a) : Chytridiomycètes

Classe (b) : Plasmodiophoromycètes

Caractéristique générale des Chytridiomycètes :

Les chytridiomycètes, également appelés "chytrides", se trouvent généralement dans les milieux aquatiques, qu'ils soient marins ou d'eau douce. Ce sont principalement des organismes unicellulaires dépourvus de pigments sensibles à la lumière. Ils produisent des zoospores unicellulaires avec un seul flagelle à l'arrière. Ils sont le seul groupe de champignons capable de produire différents types de zoospores. Comme les autres champignons, ils se nourrissent par absorption. Leurs parois cellulaires sont composées de chitine. Ils se reproduisent sexuellement par conjugaison et asexuellement par des zoospores. Les Chytridiomycètes sont classés dans les ordres chytridiales et blastocladiales [1].

3.2. La division Zygomycota

La division Zygomycota comprend deux classes, les Zygomycètes et les Trichomycètes, qui sont des champignons sans cellules mobiles ni zoospores à aucun stade de leur cycle de vie. Les Zygomycètes sont principalement des saprobes, tandis que les Trichomycètes restent attachés à la cuticule des arthropodes ou à l'intestin des vers de terre sans envahir les tissus hôtes. Les spores parfaites de cette division sont appelées zygosporés et sont présentes sous forme de spores de repos à paroi épaisse.

Caractéristiques générales des Zygomycètes :

Les Zygomycètes sont des champignons qui se trouvent principalement sur le fumier et attaquent d'autres champignons. Certains sont de faibles parasites qui attaquent les plantes et les animaux. Ils ont un mycélium développé constitué d'hyphes gris ou blancs contenant tous les organites cellulaires. La paroi cellulaire est principalement composée de chitosane-chitine. Les centrioles et les zoospores sont absents. La reproduction asexuée se fait par des sporangiospores non mobiles produites en grand nombre dans les sporanges, avec des variantes chlamydospores et oïdies.

3.3. La division : Ascomycota

Sous-division : Ascomycotina

Classe : Ascomycètes

La sous-division Ascomycotina est équivalente à la classe Ascomycètes des classifications plus anciennes. Ascomycotina inclut uniquement les champignons dans lesquels les zygosporés sont absentes et les spores à l'état parfait sont les ascospores. Certains Ascomycètes couramment connus sont les levures, les moisissures noires, les moisissures vertes, les oïdiums et les morilles. Les ascospores caractéristiques sont présentes dans un corps en forme de sac, appelé asque, et c'est pourquoi ces champignons sont appelés "champignons à sacs" (Gr. ciskos = sac).

Caractéristiques générales :

Les champignons ascomycètes sont ubiquitaires et se trouvent dans divers habitats et conditions climatiques. Ils ont un mycélium bien développé et ramifié, tandis que les levures sont des organismes unicellulaires. Un caractère distinctif des ascomycètes est la présence d'un asque, un sac contenant des spores sexuellement produites appelées ascospores. Ces ascospores se forment après la caryogamie et la méiose [1].

3.4. Basidiomycota

Basidiomycota est une division majeure du règne des champignons, avec environ 30 000 espèces décrites, soit environ 37 % de toutes les espèces de champignons décrites. Les Basidiomycètes forment une classe de champignons comprenant de nombreux agents pathogènes végétaux importants et des champignons importants pour la décomposition de la litière. Ce groupe contient également de nombreux champignons ectomycorhizes d'arbres ainsi que des champignons délicieux pour le cuisinier. La relation mycorhizienne est une symbiose bénéfique pour les arbres et les champignons.

Caractéristiques générales :

Les Basidiomycètes sont des membres terrestres, saprophytes ou parasites facultatifs, dont certains peuvent vivre une partie de leur vie en tant que saprophytes. Certains sont des parasites obligatoires, tels que les rouilles et les charbons. Ils se trouvent uniquement sur des plantes hôtes vivantes dans la nature. Leur mycélium est bien développé, ramifié et cloisonné, et peut être différencié en primaire, secondaire ou tertiaire. La plupart des Basidiomycètes forment une connexion en boucle et présentent des septa dolipores dans la plupart des genres. Leur paroi cellulaire est composée de chitine et de glucanes avec des unités spécifiques liées. Ils ne forment pas d'organe sexuel spécialisé, mais se reproduisent par plasmogamie ou spermatization. Leur reproduction sexuelle se fait par des basidiospores portées sur des basides, et certains peuvent également se reproduire de manière asexuée par des conidies.

3.5. Division : Deutéromycota

Sous-division : Deutéromycotina

Les Fungi imparfaits, également connus sous le nom de Deutéromycota, sont des champignons qui ne correspondent pas aux classifications taxonomiques couramment établies des champignons basés sur des concepts de l'espèce biologique ou des caractéristiques morphologiques des structures sexuelles, car leur forme de reproduction sexuelle n'a jamais été observée ; d'où le nom de "fungi imparfaits". Seule leur forme de reproduction asexuée est connue, ce qui signifie que ce groupe de champignons produit leurs spores de manière asexuée.

De nombreux champignons autrefois classés dans ce groupe ont depuis été découverts avec des corps fructifères et ont été renommés et replacés ailleurs - bien que parfois le nom de l'étape imparfaite soit conservé par commodité. Par exemple, le *Fusarium nivale*, champignon des neiges, est le stade imparfait (stérile) de l'ascomycète *Calonectria graminicola*. Le nom

correct est celui de la forme fertile rare, mais le nom plus connu de la forme imparfaite est toujours utilisé.

Caractéristiques générales :

La plupart sont des parasites ou des saprophytes faibles, provoquant diverses maladies végétales et animales. Ils forment un groupe varié avec des hyphes septés, mais aucun stade fertile n'est connu. La reproduction se fait par des conidies, des spores non mobiles qui se développent à l'extérieur sur les conidiophores. Les conidies peuvent être produites directement sur les conidiophores ou dans certains types de corps fructifères spéciaux. Le mycélium est généralement intercellulaire ou intracellulaire et contient de nombreux noyaux.

3.6. La division : Oomycota

Les Oomycètes ont été nommés (mildious) par plusieurs chercheurs.

Caractéristiques générales des Oomycètes :

Les Oomycètes sont des champignons principalement aquatiques qui se nourrissent d'algues, de mildious, d'insectes aquatiques, d'autres animaux et de plantes. Certains Oomycètes peuvent également se développer dans le sol. Leur mycélium est filamentaire et bien ramifié, et certains Oomycètes sont unicellulaires. Contrairement à la plupart des autres champignons, leur paroi cellulaire contient de la cellulose plutôt que de la chitine. Les Oomycètes sont en grande partie eucarpes, c'est-à-dire qu'ils développent des organes de reproduction dans certaines parties du thalle. Ils produisent des zoospores à l'intérieur du zoosporange, qui peuvent être de différents types. Certains Oomycètes produisent un seul type de zoospores qui se développent directement en un nouveau champignon, tandis que d'autres produisent des spores asexuées non mobiles. La reproduction sexuée se fait par contact gamétangial et conduit à la formation d'une oospore. Tous les Oomycètes subissent la méiose, et la plupart ont un cycle de vie haplobiontique-diploïde [1].

4. Rôle écologique des champignons

4.1. Les parasites

4.1.1. Parasites des végétaux

Les parasites fongiques sont des organismes qui se nourrissent de tissus végétaux vivants. Ils peuvent être classés comme des parasites biotrophes, qui se nourrissent des cellules hôtes sans les tuer, ou des parasites nécrotrophes, qui tuent les tissus hôtes dans le processus

d'alimentation. Parmi les exemples de parasites biotrophes, on trouve les champignons de la rouille, les champignons de l'oïdium, les mildious et les plasmodiophorides. En revanche, les parasites nécrotrophes attaquent agressivement les tissus végétaux, comme le champignon *Botryotinia fuckeliana*, qui détruit les fruits tendres comme les fraises et les raisins [3].

Les parasites fongiques sont une cause majeure des maladies des cultures, représentant plus de 70% des maladies majeures des cultures et provoquant des épidémies dévastatrices. Quelques exemples notables incluent *Phytophthora infestans*, qui a provoqué la famine de la pomme de terre en Irlande dans les années 1840, et la maladie hollandaise de l'orme et le chancre du châtaignier, qui ont détruit les populations d'ormes et de châtaigniers en Europe et en Amérique du Nord. Une nouvelle espèce de *Phytophthora*, *P. ramorum*, provoque actuellement la mort soudaine des chênes dans le sud-ouest des États-Unis et s'est propagée à certaines régions d'Europe [3].

4.1.2. Parasites des humains

Environ 200 champignons seulement ont été identifiés pour infecter les humains ou les animaux à sang chaud, contrairement aux nombreux parasites fongiques trouvés chez les plantes. Les humains ont une forte immunité naturelle contre la plupart des champignons, à l'exception des champignons dermatophytes qui provoquent des infections cutanées, des ongles et des cheveux. Cependant, les personnes ayant un système immunitaire affaibli, telles que celles atteintes du SIDA, les transplantés, les patients atteints de cancer, de diabète avancé ou sous corticothérapie prolongée, sont plus susceptibles aux infections fongiques [3].

Dans ces cas, des champignons normalement inoffensifs comme *Aspergillus fumigatus* peuvent devenir mortels, avec un taux de survie aussi bas que 30 % lors de procédures chirurgicales profondes. D'autres champignons, autrefois inconnus mais désormais courants, peuvent envahir les poumons et provoquer des infections chez les patients immunodéprimés, y compris *Pneumocystis jiroveci*, responsable de pneumonies chez les personnes infectées par le VIH. Malheureusement, il existe seulement quelques médicaments antifongiques disponibles pour le traitement, qui sont souvent coûteux et présentent un potentiel de toxicité. Cela pose un défi pour les populations les plus pauvres des pays en développement [3].

4.2. Symbiotiques

Les champignons forment des associations bénéfiques avec les plantes, telles que les lichens et les mycorhizes. Les lichens se composent d'un partenaire photosynthétique (algues vertes ou cyanobactéries) et d'un champignon protecteur. Ensemble, ils créent un thalle qui

peut survivre dans des environnements hostiles. Les lichens sont des pionniers essentiels dans des habitats où d'autres organismes ne peuvent pas pousser. Les mycorhizes sont des associations intimes entre les champignons et les racines des plantes [3].

Divers types de champignons mycorhiziens remplissent différentes fonctions, mais en général, ils dépendent des plantes pour les nutriments carbonés tout en fournissant des nutriments minéraux tels que le phosphore et l'azote aux plantes. Le phosphore est souvent limité dans le sol, mais les champignons mycorhiziens aident en capturant et en transportant les nutriments minéraux jusqu'aux racines. Certains champignons mycorhiziens sont essentiels pour les plantes non photosynthétiques, car ils fournissent des sucres aux plantes. En plus des lichens et des mycorhizes, les plantes entretiennent également des relations symbiotiques avec des champignons endophytes, qui activent les gènes de défense des plantes et produisent des composés qui repoussent les insectes. Cependant, ces composés peuvent être nocifs pour les animaux qui se nourrissent de ces plantes. Dans l'ensemble, ces associations symbiotiques entre les champignons et les plantes jouent des rôles cruciaux dans divers processus écologiques [3].

4.3. Les saprophytes

Les saprotrophes fongiques, ou saprophytes, se nourrissent de matière organique morte en dégradant différentes substances telles que l'amidon, la cellulose, les protéines, la chitine, la kératine et même le bois. Ils jouent un rôle important dans la décomposition de la cellulose, qui constitue une grande partie des parois cellulaires végétales. Les champignons du rumen aident à décomposer la cellulose chez les ruminants. La dégradation des polymères se fait grâce à la croissance des hyphes fongiques et à la libération d'enzymes extracellulaires, suivies de la réabsorption des produits de décomposition [3].

Cependant, certains champignons décomposeurs peuvent causer des altérations, tels que *Serpula lacrymans* qui décompose le bois des bâtiments. De plus, des champignons comme *Alternaria*, *Cladosporium* et *Sydowia polyspora* peuvent infester les intérieurs en utilisant des gels de cellulose solubles présents dans les revêtements. Certains champignons saprophytes peuvent également représenter une menace pour la santé en produisant des mycotoxines, comme les aflatoxines présentes dans les arachides et les tourteaux de coton, qui sont cancérigènes, et les toxines produites par certaines espèces de *Fusarium* qui sont associées à des cancers en Afrique [3].

5. Méthodes d'étude des champignons

5.1. Techniques directes de culture

Le transfert direct fait référence au processus de transférer des échantillons de moisissures ou de champignons de leur habitat naturel à un environnement de laboratoire contrôlé. Cela implique de placer un morceau de l'habitat ou du substrat sous un microscope pour observer la croissance de la moisissure. En utilisant une aiguille stérilisée, quelques spores sont ensuite transférées sur une plaque stérile de milieu de culture. Pour assurer une meilleure adhérence, une petite quantité d'agar ou de glycérine peut être appliquée sur l'aiguille. Après le transfert, la moisissure est autorisée à se développer et à former une colonie en quelques jours [6].

Cette technique de transfert direct peut également être utilisée pour obtenir des cultures pures de champignons et d'autres grands champignons. En cassant soigneusement le corps fructifère et en transférant des tissus sur un milieu de culture stérile, des colonies peuvent se développer en quelques jours. Pour les débutants, les champignons habitant le bois sont recommandés, car ils peuvent facilement se développer sur des milieux synthétiques. Cependant, il est important de noter que peu de ces champignons formeront leurs grands corps fructifères typiques en culture [6].

5.1.1. Les chambres humides

Les chambres humides (**Figure 11**), sont couramment utilisées pour l'isolement direct des champignons à partir de substrats naturels. Pour créer une chambre humide, un conteneur est rempli d'un matériau tel que du coton, du papier, du tissu, du sable stérile ou de la tourbe, capable de retenir l'humidité pendant plusieurs semaines. L'échantillon est placé sur le matériau humide et laissé jusqu'à ce que des moisissures commencent à se développer. Des contenants en verre ressemblant à des boîtes de Petri profondes sont souvent utilisés, avec des couvercles posés de manière lâche. La tourbe est couramment utilisée comme matériau d'emballage en raison de ses propriétés absorbantes d'eau. Elle est placée dans le conteneur et de l'eau est ajoutée, permettant à la tourbe d'absorber l'eau. L'excès d'eau est versé et la tourbe est comprimée pour former une couche humide [6].

Du papier filtre ou du papier absorbant est placé sur la tourbe pour éviter tout contact direct avec l'échantillon. Si la tourbe n'est pas disponible, un sol fin ou un sable très fin peuvent être utilisés en remplacement, bien qu'ils nécessitent une surveillance attentive pour éviter de se dessécher ou de devenir trop humides. L'échantillon est légèrement humidifié et placé sur le papier filtre, puis la boîte est couverte et conservée dans un endroit à température constante.

Après quelques jours, des moisissures commenceront à apparaître sur l'échantillon, ce qui peut être difficile à détecter en raison de leur petite taille. Il est recommandé d'examiner le matériau sous une loupe avec une bonne illumination pour identifier les moisissures [6].

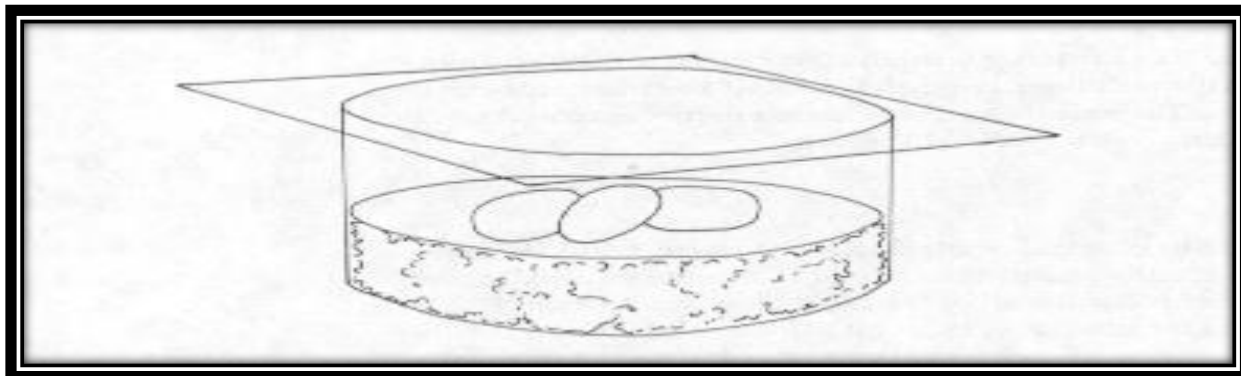


Figure 11 : Une chambre humide [6].

5.1.2. Plaçage direct

La méthode de l'ensemencement direct est une manière pratique de placer des matériaux directement sur un milieu d'agar nutritif. Cette technique favorise la croissance de moisissures à propagation rapide tout en inhibant d'autres champignons. Elle consiste à placer de petits fragments de la substance à la surface de l'agar ou à verser de l'agar refroidi sur les fragments. Après quelques jours d'incubation, des colonies de moisissures apparaissent à la surface et peuvent être transférées en culture pure. La quantité de matériau utilisée dépend de son niveau de contamination par des spores de moisissures [6].

Cette technique est couramment utilisée dans les études sur le sol, nécessitant une pincée de sol répartie uniformément sur la surface de l'agar. Le milieu à la Rose Bengal de Martin est recommandé pour l'ensemencement direct car il ralentit la croissance des colonies et empêche initialement leur fusion, grâce à la présence de colorant à la Rose Bengal et d'antibiotiques [6].

5.1.3. Culture par dilution

La technique de l'ensemencement par dilution est utilisée pour étudier les matériaux. Elle consiste à broyer le matériau et à le disperser dans de l'eau stérile. La solution résultante est ensuite diluée davantage pour créer des dilutions de concentrations variables. Une partie de chaque dilution est pipetée sur une boîte de Petri et du milieu d'agar est versé dessus. Après incubation, des colonies apparaissent à des densités qui dépendent de la dilution [6].

Le nombre de spores peut être approximativement calculé en comptant les colonies sur les boîtes montrant de 40 à 100 colonies. Cependant, certains facteurs peuvent affecter la précision, tels que la dispersion incorrecte des spores ou l'inhibition de la croissance par certains champignons. Pour augmenter la précision, plusieurs boîtes peuvent être utilisées à la dilution la plus idéale. Les dilutions sont couramment utilisées dans les études sur les champignons du sol, permettant des comparaisons statistiques entre différents sols. Bien que la technique ne représente pas entièrement la flore du sol, elle est largement utilisée dans ce domaine d'étude [6].

5.2. L'identification morphologique des champignons

5.2.1. Caractéristiques culturelles

- La texture des colonies peut varier, allant du velouté au cotonneux, en passant par le poilu, le poudreux ou encore le granulaire [7].
- La mesure des colonies se fait en calculant la moyenne de trois colonies, exprimée en centimètres ou en millimètres [7].
- Il est également important de détecter les couleurs présentes au centre et sur la marge des colonies [7].
- La sulcation, c'est-à-dire la formation de sillons parallèles à la surface et à l'envers des colonies, doit être observée [7].
- Les exsudats présents sur les colonies doivent également être pris en compte [7].
- L'observation de la révére des colonies est essentielle, en prenant en considération les pigments colorés et les sulcations [7].
- La couleur des colonies doit être détectée, en commençant par la couleur initiale de la colonie, puis en observant la couleur après maturation. Celle-ci peut varier entre le noir, le vert, le chamois, le gris, le jaune, le rose, le rouge, l'orange, le violet, et bien d'autres encore [7].

5.2.2. L'observation microscopique

On utilise un microscope à lumière composée ou un stéréo-microscope pour observer les colonies, pour cette raison, la colonie innée à examiner est cultivée directement selon la technique de culture sur diapositives (slide culture technique), (**Figure 12**), et colorée avec le bleu de coton lactophénol (LPCB) [7].

L'examen microscopique concerne la structure du champignon : le mycélium, les hyphes, les phialides, ...

- Les hyphes peuvent être classées en différents types en fonction de leurs caractéristiques. Elles peuvent être soit cloisonnées, soit non cloisonnées [7].
- Les conidiophores, quant à eux, peuvent présenter différentes structures. Ils peuvent être absents, ce qui signifie qu'ils ne sont pas présents dans l'organisme. Alternativement, ils peuvent être simples ou ramifiés, en fonction de la complexité de leur structure [7].
- Les cellules conidiogènes, responsables de la production de conidies, peuvent prendre différentes formes. Elles peuvent être annellides ou phialides, faisant référence à des types spécifiques de cellules impliquées dans la formation des conidies [7].
- Les conidies, présentent également des variations dans leurs caractéristiques. Elles peuvent être soit unicellulaires, soit pluricellulaires. Les conidies peuvent être solitaires, trouvées individuellement, ou présentes en grappes ou en chaînes. De plus, leur forme peut varier, avec des options telles que ronde, ovale ou en forme de massue [7].
- Le mycélium peut être :
 - Mycélium végétatif - hyphes qui pénètrent le support et absorbent les nutriments
 - Mycélium aérien - hyphes qui s'élèvent au-dessus de la surface du support et portent la structure de reproduction appelée conidies [7].

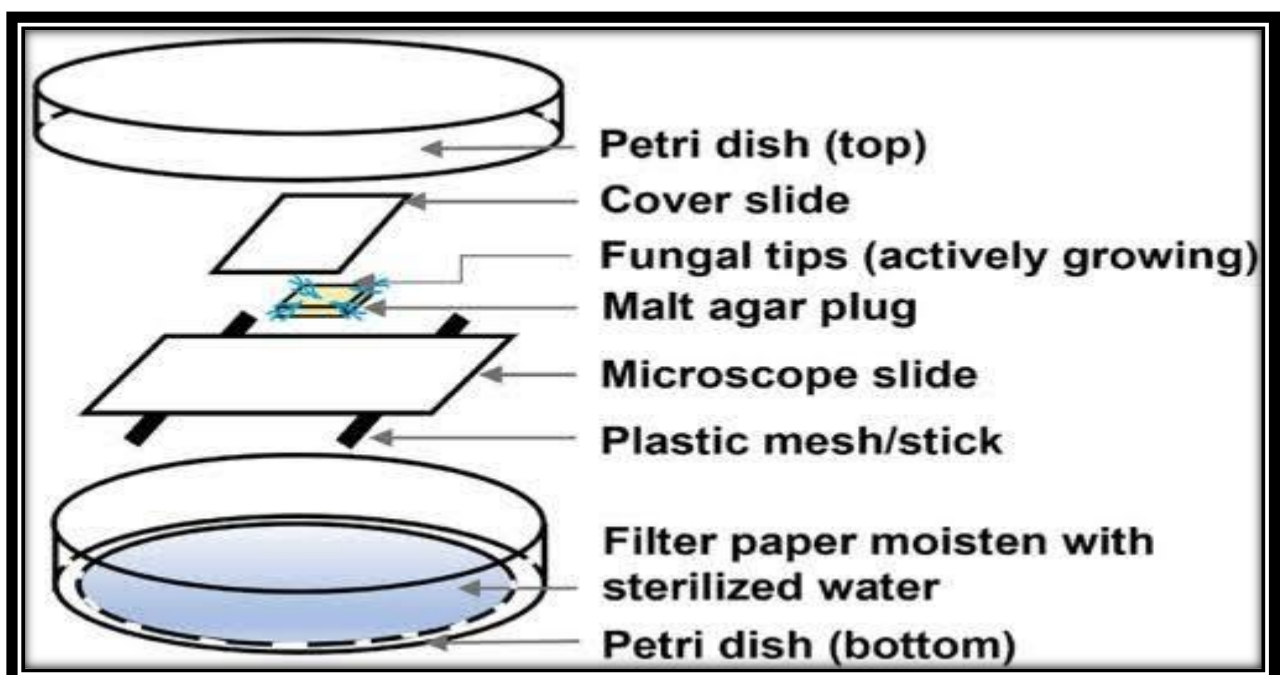


Figure 12 : la technique de culture sur diapositives [97].

5.3. L'analyse moléculaire

5.3.1. Pourquoi l'identification moléculaire ?

Les méthodes d'identification moléculaire, qui reposent sur l'analyse de l'ADN, de l'ARN ou des protéines d'un organisme, offrent plusieurs avantages :

- **Précision** : elles permettent de différencier entre des espèces qui se ressemblent morphologiquement ou qui ont des caractéristiques similaires [8].
- **Rapidité** : de nombreuses méthodes moléculaires sont plus rapides que la culture en laboratoire et l'observation de ses caractéristiques [8].
- **Objectivité** : les séquences génétiques peuvent être comparées à des bases de données, réduisant la subjectivité associée à l'identification morphologique [8].

5.3.2. Méthodes moléculaires pour l'identification des champignons

Les méthodes moléculaires ont révolutionné la manière dont nous identifions les champignons, permettant une plus grande précision et efficacité par rapport aux techniques morphologiques traditionnelles. Voici un aperçu de certaines des principales méthodes moléculaires utilisées pour l'identification des champignons :

5.3.2.1. Identification par code-barres ADN

Concept : Cette méthode consiste à séquencer une courte région standardisée de l'ADN d'un échantillon de champignon et à le comparer à une base de données de référence.

Région couramment utilisée pour les champignons : La région de l'espaceur transcrit interne (ITS) du cluster du gène de l'ARN ribosomal est largement acceptée comme le principal code-barres ADN pour les champignons.

Application : Identification rapide de champignons inconnus, études de biodiversité et phylogénétique [8].

5.3.2.2. Réaction en chaîne par polymérase (PCR)

Concept : Une technique pour amplifier sélectivement des séquences d'ADN spécifiques, les rendant plus faciles à analyser.

Application : Amplification de gènes ou régions fongiques spécifiques pour séquençage ultérieur, détection diagnostique de pathogènes fongiques spécifiques et validation d'autres méthodes d'identification [8].

5.3.2.3. Polymorphisme de la longueur des fragments de restriction (RFLP)

Concept : L'ADN fongique est digéré avec des enzymes de restriction, et les fragments résultants sont séparés par électrophorèse sur gel. Le motif de fragments est ensuite comparé à des motifs connus.

Application : Différenciation entre des espèces ou souches fongiques étroitement apparentées [8].

5.3.2.4. Amplification aléatoire de l'ADN polymorphe (RAPD)

Concept : Des amorces aléatoires sont utilisées pour amplifier l'ADN, créant un motif de bandes lorsqu'il est visualisé sur un gel. Différentes souches ou espèces produisent souvent des motifs de bandes différents.

Application : Études comparatives entre des isolats fongiques pour évaluer la diversité et la parenté [8].

5.3.2.5. Analyse des répétitions en tandem

Concept : Se concentre sur les régions du génome contenant des séquences courtes et répétées. Le nombre et l'agencement de ces répétitions peuvent varier entre les espèces ou souches.

Application : Typage des souches et études épidémiologiques, notamment pour les champignons pathogènes [8].

5.3.2.6. Séquençage complet du génome

Concept : Utilisation de technologies de séquençage avancées pour séquencer l'ensemble du génome d'un échantillon fongique.

Application : Études phylogénétiques approfondies, découverte de nouveaux gènes, compréhension de la pathogénicité fongique et études évolutives. [8]

5.3.2.7. Hybridation in situ en fluorescence (FISH)

Concept : Utilise des sondes fluorescentes qui se lient à des séquences d'ADN spécifiques dans la cellule fongique, permettant une visualisation sous un microscope à fluorescence.

Application : Localisation et identification des champignons dans des échantillons de tissus, notamment dans des environnements cliniques [8].

5.3.2.8. Spectrométrie de masse par ionisation/désorption laser assistée par matrice (MALDI-TOF MS)

Concept : Analyse le profil protéique d'un échantillon fongique. Bien qu'il s'agisse d'une méthode protéomique plutôt que strictement moléculaire, il est important de le mentionner en raison de son importance croissante en mycologie clinique.

Application : Identification rapide des champignons pathogènes dans les laboratoires cliniques [8].

6. Les espèces fongiques les plus importantes dans l'industrie pharmaceutique

6.1. Les espèces fongiques unicellulaires

6.1.1. *Saccharomyces cerevisiae*

En 1987, la société Novo Nordisk, anciennement connue sous le nom de Novo, a présenté une nouvelle forme d'insuline humaine produite à partir de la levure *Saccharomyces cerevisiae*, en remplacement de leur ancienne insuline dérivée de l'insuline porcine grâce à des processus enzymatiques [9].

La levure *S. cerevisiae* représente environ 20 % de la production de molécules biopharmaceutiques [10,11], parmi ces principaux produits générés par cette levure, on retrouve l'insuline (et ses analogues), l'albumine sérique humaine, les vaccins contre l'hépatite et les particules pseudo-virales utilisées pour l'immunisation contre le papillomavirus humain. L'utilisation de la levure *S. cerevisiae* comme système de production de médicaments biopharmaceutiques présente l'avantage de permettre la production et le repliement correct de nombreuses protéines humaines au sein de ce modèle eucaryote [9].

6.1.2. *Kluyveromyces lactis*

Après son utilisation réussie dans le secteur laitier, *K. lactis* a été ensuite introduit en tant qu'hôte pour la synthèse à grande échelle de protéines hétérologues dans le domaine pharmaceutique. Par exemple, la production de l'interleukine 1- β humaine est une application qui est utilisée dans la gestion des maladies auto-immunes [12,13]. L'interféron- α recombinant

de *K. lactis* est applicable dans le traitement du cancer [14,15], ainsi que dans le traitement de l'hépatite B aiguë et chronique, et de l'hépatite C chronique [16]. De plus, *K. lactis* a été utilisé pour la production du facteur de stimulation des colonies de macrophages (M-CSF) pour traiter les troubles du système hématopoïétique [17]. Et a été utilisé dans la synthèse de précurseurs de l'insuline pour le traitement du diabète, de la β -lactoglobuline, de l'HSA et de divers anticorps [18,19,20,21]. Ainsi que, *K. lactis* peut être modifié pour produire des enzymes imitant la glycosylation humaine, exploitant ainsi une prouesse réalisée précédemment chez *P. pastoris* et *S. cerevisiae* [22,23].

Contrairement aux mammifères, certaines variétés de levures ne modifient pas davantage le glycanes Man₈GlcNAc₂ dans l'appareil de Golgi, produisant ainsi généralement des glycanes avec 50 à 200 résidus de sucre [24]. Ces glycoprotéines sont absentes chez les eucaryotes supérieurs et peuvent réduire l'efficacité des protéines thérapeutiques recombinantes. Les levures modifiées produisent principalement du GlcNAcMan₅GlcNAc₂, posant ainsi les bases d'une plateforme industrielle efficace pour produire des glycanes hybrides chez les levures [25,26].

6.1.3. *Pichia pastoris*

Le système d'expression de *Pichia pastoris* a été largement utilisé pour la synthèse de diverses protéines recombinantes hétérologues [27,28,29]. Ce système à base de levure présente de nombreux avantages par rapport à d'autres systèmes d'expression eucaryotes et procaryotes. Ces avantages incluent un taux de croissance rapide, ainsi que la facilité d'atteindre une fermentation à haute densité cellulaire ; des niveaux élevés de productivité dans un environnement presque exempt de protéines ; la prévention de la contamination par des endotoxines et des bactériophages ; la manipulation génétique simple des vecteurs d'expression de levure établis ; l'absence de pathogénicité humaine dans la gamme de virus lytiques ciblant *P. pastoris* ; une large gamme de modifications post-traductionnelles telles que le repliement des polypeptides, la glycosylation, la méthylation, l'acylation, le traitement protéolytique et la localisation dans des compartiments subcellulaires spécifiques ; ainsi que la capacité d'ingénierie de protéines sécrétées pouvant être extraites du milieu de croissance sans avoir besoin de récolter les cellules de levure elles-mêmes [29]. Ces caractéristiques établissent collectivement *P. pastoris* comme un système précieux à la fois pour les investigations de laboratoire fondamentales et la production industrielle.

Le secteur de la santé utilise cette levure à diverses fins, telles que la production d'insuline pour le traitement du diabète, le développement de dérivés hypoallergéniques d'Ole e1 pour la création de vaccins, et l'utilisation de la protéine Tat-p53 comme traitement contre le cancer. La protéine Tat-p53 est particulièrement prometteuse en thérapie moléculaire du cancer en raison de son rôle crucial dans le contrôle de l'arrêt du cycle cellulaire et de l'apoptose. De plus, l'industrie se concentre également sur la production de fragments d'anticorps scFv en tant que marqueurs potentiels de l'angiogenèse et sur le développement de vaccins contre le virus du papillome humain [30].

6.2. Les espèces fongiques multicellulaires

6.2.1. *Penicillium chrysogenum*

Les champignons marins *Penicillium* ont été découverts dans divers habitats tels que les sédiments, les mangroves, les éponges et les algues. Au cours de la dernière décennie, ces champignons ont présenté un haut degré de nouveauté en produisant plus de 390 nouveaux métabolites. Ces métabolites comprennent des alcaloïdes, des polykétides, des terpènes et des macrolides [31], qui ont démontré des activités biologiques significatives telles que des propriétés anticancéreuses, antimicrobiennes, anti-inflammatoires et larvicides. Cette diversité de métabolites offre des perspectives prometteuses pour des applications potentielles dans le développement de nouveaux médicaments [32,33].

D'un intérêt particulier est l'espèce *Penicillium chrysogenum*, membre du sous-genre *Penicillium*, connue pour sa capacité à synthétiser de la pénicilline et de petites protéines antifongiques. Cette caractéristique la rend précieuse pour lutter contre les infections fongiques causées par d'autres champignons filamenteux [34].

6.2.2. *Aspergillus terreus*

Les statines, des composés polykétides, sont synthétisées par certains champignons filamenteux dans le cadre de leur métabolisme secondaire [35]. Ces composés sont connus pour réduire les taux de cholestérol total dans le sérum, en particulier les taux de lipoprotéines de basse densité, et sont couramment prescrits pour le traitement de l'hypercholestérolémie [36,37]. Les statines sont classées en fonction de leur origine naturelle, semi-synthétique ou entièrement synthétique [38]. Les statines naturelles, telles que la lovastatine et la pravastatine, sont obtenues par fermentation directe de champignons.

La lovastatine, première statine approuvée par la Food and Drug Administration des États-Unis pour le traitement de l'hypercholestérolémie en août 1987 [38,39], a été initialement

découverte en 1979 comme un produit d'*Aspergillus terreus*, un champignon filamenteux ascomycota du sol. Cet isolat fongique particulier a été largement utilisé et commercialisé pour la production de lovastatine [40,41].

6.2.3. *Tolypocladium inflatum*

Dans les années 1970, la Cyclosporine (CSN) a été découverte et caractérisée comme un métabolite cyclique d'undécaptide dérivé du champignon *Tolypocladium inflatum*, connu pour sa pathogénicité envers les insectes et son habitat dans le sol [42,43]. Par la suite, la Cyclosporine A (CsA) a été développée et a reçu l'approbation en tant que médicament immunosuppresseur pour une utilisation en transplantation d'organes en 1983. Depuis lors, plus de 30 analogues de CsA ont été identifiés, chacun présentant des activités biologiques distinctes telles que des propriétés immunosuppressives, antifongiques, antivirales et antiparasitaires [44].

6.3. Autres espèces fongiques

6.3.1. *Agaricus bisporus*

La lectine dérivée de l'*Agaricus bisporus* (ABL) présente des effets inhibiteurs sur divers types de cellules, entravant efficacement leur prolifération et provoquant une contraction du réseau. De manière remarquable, l'ABL parvient à cela sans induire de toxicité significative. Le sélénium, un élément indispensable tant pour les humains que pour les animaux [45,46], a été largement étudié pour son rôle potentiel dans la chimioprévention du cancer [47].

Parmi les différentes sources alimentaires, les champignons se distinguent en tant que fournisseurs riches en sélénium, surpassant d'autres aliments de la catégorie des fruits et légumes [47]. Par conséquent, ces champignons peuvent constituer une source précieuse de ce minéral essentiel pour les individus suivant un régime végétarien. On estime que le sélénium contribue à la prévention du cancer par le biais d'une protection antioxydant et/ou d'une fonction immunitaire renforcée [48].

6.3.2. *Ganoderma lucidum*

Ganoderma lucidum, un champignon médicinal avec une longue histoire d'utilisation en médecine chinoise, a été découvert à travers la recherche pour posséder une large gamme d'avantages pour la santé [49]. Ces avantages comprennent, entre autres, des propriétés anticancéreuses (particulièrement dans les cancers de la prostate, du poumon, du sein et du côlon), des effets antidiabétiques, des propriétés anti-inflammatoires, une activité

antioxydante, des effets anti-hépatite, une immun-modulation, des effets hypocholestérolémians, une activité antimicrobienne, des effets hypoglycémians, une cardioprotection, une action anti-hyperpigmentation, des propriétés antiarthritiques, des effets pro-apoptotiques, des propriétés antiallergiques, des effets anti-anxiété, des effets anti-androgéniques et des effets antinociceptifs [50,51,52,53]. Les avantages pour la santé liés au *Ganoderma lucidum* sont supposés provenir de ses spores, de ses mycéliums et des composés bioactifs dérivés du corps fructifère [51,54].

Chapitre 02 : Les applications pharmaceutiques des champignons

1. Histoire de l'industrie pharmaceutique (définition et importance)

L'industrie pharmaceutique est essentielle pour la santé humaine et animale, jouant un rôle crucial dans les systèmes de santé mondiaux. Elle englobe la recherche, la fabrication et la commercialisation de médicaments, et est dominée par les laboratoires pharmaceutiques et les entreprises de biotechnologie [55].

La plus ancienne pharmacie connue remonte à 754, fondée à Bagdad par des pharmaciens arabes [56]. Au XIXe siècle, de nombreuses pharmacies européennes et nord-américaines sont devenues des sociétés pharmaceutiques, marquant le début des compagnies pharmaceutiques actuelles. Au XXe siècle, des découvertes majeures telles que la pénicilline et l'insuline ont été produites en grande quantité et distribuées dans le monde entier. Les industries pharmaceutiques influentes sont principalement situées en Suisse, en Allemagne, en Italie, au Royaume-Uni, aux États-Unis, en Belgique et aux Pays-Bas.

La législation régleme les expérimentations et l'approbation des médicaments, en distinguant ceux nécessitant une prescription et ceux en vente libre. Depuis les années 1950, l'industrie pharmaceutique a connu un développement important grâce à une approche scientifique, à la découverte de l'ADN et à des processus de fabrication plus avancés. Des médicaments tels que la Pilule contraceptive, la cortisone, les médicaments cardiovasculaires et psychiatriques ont été développés et distribués en grande quantité. Le Valium est devenu le médicament le plus prescrit de l'histoire de la pharmacie.

L'Association médicale mondiale a établi en 1964 la Déclaration d'Helsinki, qui impose le consentement explicite des sujets avant leur participation à des essais cliniques. Les compagnies pharmaceutiques doivent prouver l'efficacité des essais avant de commercialiser un nouveau médicament. Dans les années 1980, l'industrie du génie génétique a obtenu la possibilité de breveter les organismes génétiquement modifiés (OGM).

La génomique progresse rapidement grâce à la bio-informatique, permettant de nouvelles approches pour les médicaments. Au début du XXIe siècle, de nouvelles perspectives se sont ouvertes grâce à l'émergence de nouvelles formes de recherche et de travail, comme l'Open data en médecine. L'intégration de la bio-informatique, des biotechnologies et des nanotechnologies pourrait apporter de nouvelles innovations à l'industrie pharmaceutique [57].

2. Les Principaux marchés

Cette statistique met en lumière l'évolution du chiffre d'affaires du marché pharmaceutique mondial de 2001 à 2022. L'industrie pharmaceutique est l'une des plus

significatives à l'échelle mondiale. En 2022, l'ensemble des entreprises du secteur ont cumulé un chiffre d'affaires dépassant les mille milliards de dollars.

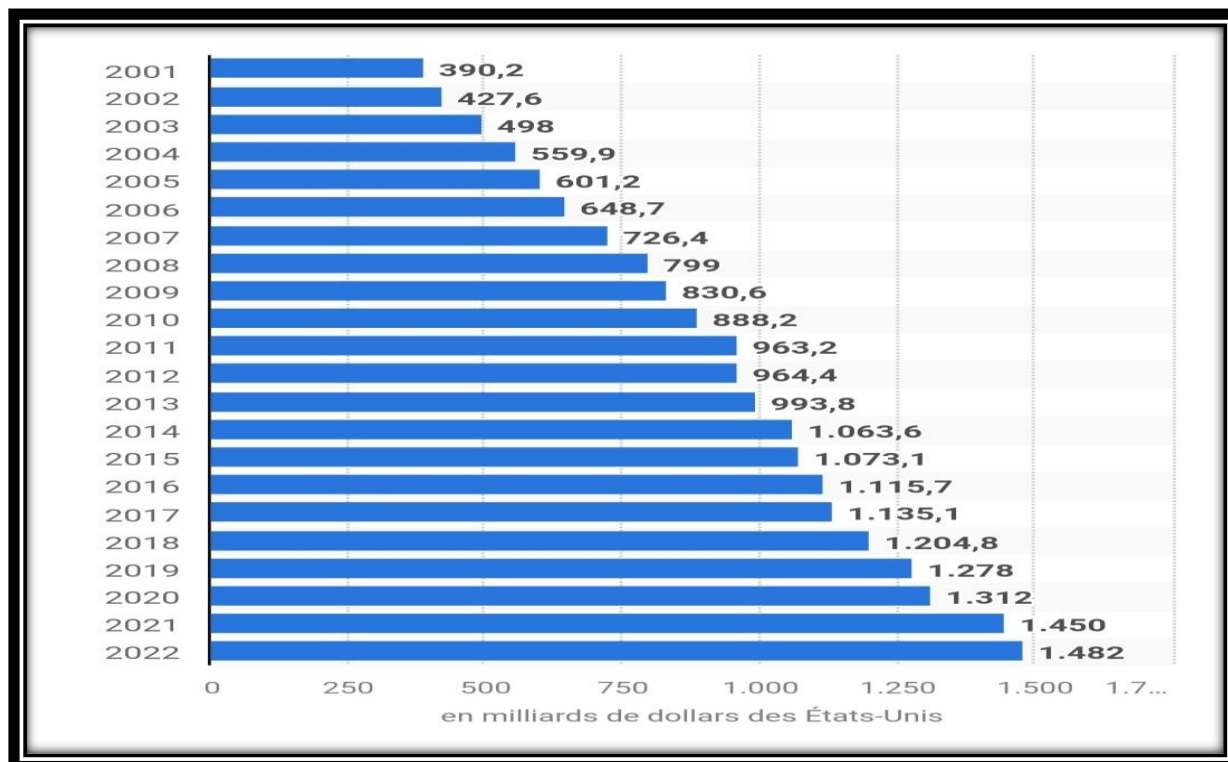


Figure13 : Chiffre d'affaires mondial du marché pharmaceutique 2001-2017 [98].

3. La Découverte de molécules bioactives d'origine fongique

3.1. Historique des antibiotiques et autres molécules fongique

De nombreux champignons produisent des métabolites secondaires non essentiels à leur croissance. Ces composés ont des structures et des activités biologiques variées et sont généralement sécrétés sous forme d'un mélange chimique unique [58]. Les champignons microscopiques, en particulier, sont reconnus comme une source importante de nouveaux métabolites bioactifs [59], jouant un rôle crucial dans la communauté microbienne et les processus biologiques environnementaux [60].

Les antibiotiques n'ont pas été découverts par Alexander Fleming [61], mais par Ernest Duchesne en 1897 [62]. Les premiers résultats décisifs ont été obtenus dans les années 1900 lors des essais sur la syphilis. Paul Ehrlich a développé le Salvarsan en 1910, devenu le traitement de référence avant l'arrivée de la pénicilline. En 1935, Gerhard Domagk a démontré l'efficacité du Prontosil, le premier sulfamide antibiotique. Les sulfamides étaient les

traitements les plus courants jusqu'aux années 1940. Des milliers de molécules ont été développées grâce aux travaux d'Ernest Fourneau [61].

La découverte de la pénicilline en 1928 par Sir Alexander Fleming est due au hasard. Il remarque l'inhibition de la croissance des staphylocoques sur des boîtes de Pétri contaminées par le champignon *Penicillium notatum*. Il suppose que ce champignon produit une substance antibactérienne qu'il nomme "pénicilline". En 1941, les laboratoires Pfizer surmontent le défi de la production à grande échelle, permettant de soigner des milliers de soldats blessés pendant la guerre [62].

3.2. Méthodes de criblage et d'identification

Les endophytes produisent une grande variété de métabolites secondaires bioactifs avec une structure unique, tels que des alcaloïdes, des flavonoïdes, des acides phénoliques, des stéroïdes, des terpénoïdes, des xanthones, etc [63]. Ces métabolites ont de nombreux bénéfices pharmacologiques, notamment antibactériens, antifongiques, antiviraux, immunomodulateurs, antiparasitaires, antioxydants et anticancéreux [64,65,66,67]. Pour découvrir ces métabolites, différentes étapes sont nécessaires, allant des tests d'activités biologiques à la purification et à l'identification des molécules actives.

L'isolement et l'extraction des métabolites bioactifs impliquent la culture de chaque champignon endophyte isolé, suivi de l'extraction avec divers solvants organiques. Ensuite, les extraits sont soumis à des tests d'activité biologique spécifiques et les molécules responsables de l'activité sont purifiées [68,69,70,71,72].

Les composés bioactifs peuvent être identifiés au niveau moléculaire en utilisant des techniques spectroscopiques couplées à un équipement chromatographique de précision. Les bases de données telles que la base de données Human Metabolome (HMDB) [73], et la base de données du Consortium de Métabolomique de Madison (MMDB), fournissent des informations sur la structure chimique et les données spectroscopiques de ces composés [74]. Cependant, pour les composés non répertoriés, des techniques spectroscopiques supplémentaires, telles que la spectrométrie de masse ionique moléculaire, et des schémas de fragmentation, sont utilisées pour l'identification [75,76]. De plus, l'utilisation de systèmes de chromatographie liquide de haute précision en combinaison avec la spectrométrie de masse tandem permet de générer des données à partir d'extraits moins purifiés [77].

Les données de résonance magnétique nucléaire et de spectroscopie infrarouge sont essentielles pour déterminer la structure des composés inconnus [78,79]. Encore, l'utilisation de ces techniques pour identifier de nouvelles molécules dans les extraits de champignons

endophytes est fastidieuse et présente un risque de passer à côté de souches produisant des métabolites innovants. Il est donc nécessaire de développer une méthode efficace de criblage pour identifier les souches de champignons endophytes capables de produire des composés pharmaceutiques importants et novateurs.

4. Production industrielle des médicaments d'origine fongique

4.1. Les étapes de la bio-production

La culture commence par la multiplication des cellules dans de petits bioréacteurs contenant une solution nutritive comprenant des acides aminés, des oligo-éléments, des vitamines et de l'oxygène essentiels. Ensuite, les cellules sont transférées plusieurs fois dans des fermenteurs de plus grande taille pour la fermentation.

Après la phase de production, la protéine souhaitée est séparée des déchets cellulaires et de la solution nutritive par filtration et purification. Cette étape implique principalement des processus de chromatographie pour obtenir une biomolécule d'une pureté de 99 %. La dernière étape de purification, appelée "polishing" ou étape de polissage, vise à éliminer les impuretés présentes en traces. On procède enfin à une filtration virale et une filtration stérilisante pour obtenir un produit dont la pureté avoisine les 100 % [80].

4.2. Les systèmes de fermentation fongique

Les champignons sont utilisés dans le but de produire une vaste gamme de protéines recombinantes, de vitamines et d'antibiotiques. Afin d'atteindre cette productivité, différents systèmes de fermentation sont employés en fonction de la nature du champignon (filamenteux ou levure), du type de produit requis et de l'échelle de production [4].

Les cellules de levure ont un temps moyen de génération typique de 1,15 à 2 heures, tandis que les champignons filamenteux (moisissures) se divisent environ toutes les 2 à 7 heures. Par conséquent, les systèmes de fermentation utilisés avec les champignons peuvent avoir une valeur limitée pour les cellules animales et végétales, qui ont des temps de doublement beaucoup plus longs. De plus, en raison des différences de morphologie de croissance entre les levures et les champignons filamenteux, certains systèmes de fermentation conviennent à l'utilisation avec le premier type cellulaire mais pas avec le second [4].

Bien qu'il existe un certain nombre de systèmes de fermentation de base, des modifications y sont souvent apportées afin de "s'adapter" à la production d'un produit fongique spécifique [4].

4.2.1. Fermentation solide

La fermentation solide se produit lorsque le champignon se développe sur un substrat solide (par exemple, des céréales) en l'absence d'eau libre. Dans ce cas, le champignon doit pouvoir tolérer une faible activité de l'eau. Ce type de système de fermentation a été utilisé pour la croissance de champignons filamenteux dans l'isolement d'antibiotiques et d'enzymes. Les fermentations solides ont diverses applications mais peuvent être difficiles à contrôler et coûteuses à stériliser le matériau brut [4].

4.2.2. Fermentation en cycle continu

Un autre système de fermentation majeur utilisé avec les champignons est le système de fermentation en cycle continu. Dans ce système, les cellules sont cultivées dans des conditions d'état stable et maintenues à un stade spécifique de leur cycle de croissance. Les nutriments sont ajoutés de manière constante et la biomasse ou le milieu usé est retiré simultanément afin de maintenir un volume de réaction constant. Bien que la mise en place de la fermentation en cycle continu ait traditionnellement été difficile et coûteuse pour les champignons, elle est maintenant couramment utilisée pour produire de la mycoprotéine et des antibiotiques [4].

4.2.3. Traitement en aval (Downstream Processing)

Les fermentations fongiques offrent la possibilité de produire une variété de produits, cependant, dans de nombreux cas, il est nécessaire de les concentrer avant leur utilisation. Généralement, les antibiotiques et les lipides sont produits à une concentration de 10 à 30 g/l. Le traitement en aval (DSP) assure une récupération fiable et continue du produit d'intérêt, tout en réduisant considérablement le volume [4].

Le choix du traitement en aval dépendra de la nature du produit ; par exemple, dans le cas de l'isolement des protéines, la cellule doit être perturbée par des méthodes telles que la sonication, la dégradation enzymatique de la paroi cellulaire ou la compression dans une presse française. Les acides nucléiques provenant de la lyse cellulaire sont dégradés à l'aide d'une nucléase. Les enzymes d'intérêt peuvent être collectées par précipitation au sulfate d'ammonium et purifiées en les faisant passer à travers différentes colonnes contenant du Sephadex, du DEAE-Sephacel ou de l'hydroxyapatite. Une fois le produit récupéré, il doit être

préparé pour la commercialisation, éventuellement en le mélangeant avec d'autres agents et en le conditionnant [4].

5. Principaux médicaments issus des champignons

5.1. Antibiotiques

Les antibiotiques sont des agents antibactériens, qu'ils soient des composés naturels ou synthétiques, qui inactivent les micro-organismes spécifiques à faibles concentrations et ont la capacité d'inhiber leur croissance ou de les tuer [81].

Parmi environ 10700 antibiotiques décrits dans le monde biologique, environ 1 600 espèces proviennent de champignons. La distribution des organismes producteurs dans les différentes classes ou ordres fongiques dépend non seulement de leur capacité de synthèse, mais aussi de la fréquence des différentes espèces et de leur facilité de culture. Les espèces qui appartiennent aux : *Aspergillus*, *Penicillium* et *Candida* les réservoirs les plus importants [82].

Tableau 02 : Les antibiotiques produits par certains champignons [83].

L'antibiotique	L'espèce fongique
Pénicilline	<i>Penicillium chrysogenum</i>
Griséofulvine	<i>Penicillium griseofulvum</i>
Acide aspergillique	<i>Aspergillus flavus</i>
Fumagilline	<i>Aspergillus fumigatus</i>
Céphalosporine	<i>Cephalosporium acremonium</i>
Siccanine	<i>Helminthosporium siccans</i>
Variotine	<i>Paecilomyces variotti</i>

5.1.1. Production industrielle d'antibiotiques

La production d'antibiotiques industriels présente une inefficacité notable, puisque seulement 10% du carbone utilisé est réellement transformé en antibiotiques. Par exemple, les antibiotiques β -lactamines sont fabriqués dans des conditions restreintes en termes de disponibilité de carbone, d'azote et de phosphore, ce qui ralentit leur croissance. Chaque

fabricant adopte son propre processus de production, qui débute par l'inoculation d'une culture primaire à partir d'une culture conservée. Par la suite, une culture secondaire est préparée afin de produire une grande quantité de spores, en utilisant des flacons enduits d'agar ou un matériau particulière [4].

Des techniques aseptiques sont mises en œuvre pour éviter toute contamination. Les souches industrielles de champignons produisant des antibiotiques sont moins résistantes en raison des pressions exercées par les mutations et la sélection [4].

La procédure de mise à l'échelle varie en fonction de la taille du processus et comprend généralement trois ou quatre étapes. Une culture d'amorce initiale inférieure à 10 litres est produite à partir de spores secondaires. Après une période de croissance définie, cette culture est utilisée pour inoculer une culture de moins de 20 000 litres, qui servira à démarrer une culture finale pouvant atteindre 300 000 litres [4].

Pour maximiser la productivité de la culture en phase finale, il est important de limiter la croissance de l'organisme et de l'inciter à entrer en phase de métabolisme secondaire. Cela est réalisé en concevant le milieu de croissance de manière à ce qu'un nutriment clé devienne limitant et induise le changement métabolique nécessaire. Par exemple, la production de pénicilline limite l'apport en glucose. À la fin de la fermentation, il est nécessaire de séparer les antibiotiques des autres composants du milieu et des métabolites produits. Cela implique généralement une centrifugation, une filtration, une extraction par solvant, une ultrafiltration, une chromatographie et un séchage pour obtenir un antibiotique pur. Chaque année, plus de 10 000 tonnes de pénicilline sont produites par fermentation [4].

5.2. Immunosuppresseurs

À l'origine, la cyclosporine a été découverte en tant que peptide antifongique à spectre étroit produit par le champignon *Tolypocladium nivenun* (auparavant *Tolypocladium inflatum*).

La découverte de l'activité immunosuppressive du médicament a conduit à son utilisation dans les greffes de cœur, de foie et de rein, entraînant ainsi le succès éclatant du domaine des transplantations d'organes. Un ancien antibiotique fongique à large spectre produit par plusieurs espèces de *Penicillium*, l'acide mycophénolique, n'a jamais été commercialisé en tant qu'antibiotique, mais son ester de 2-morpholinoéthyle a été approuvé comme nouvel immunosuppresseur pour la transplantation rénale en 1995 et pour les transplantations

cardiaques en 1998. L'ester est appelé mycophénolate mofétil (CellCept) et est un médicament qui est hydrolysé en acide mycophénolique dans le corps [84].

5.3. Anticancéreux

Le cancer est une maladie caractérisée par une prolifération cellulaire anormale et incontrôlée qui entraîne la formation de tissus non régulés, faisant ainsi du cancer la principale cause de décès dans le monde [85]. Plus de 100 composés anticancéreux sont considérés comme des métabolites secondaires.

Parmi ceux-ci, il a été démontré que certaines molécules ont la capacité d'inhiber la multiplication des cellules cancéreuses. Ces composés bioactifs apparaissent comme de nouvelles pistes prometteuses dans la recherche de médicaments anticancéreux innovants. Tel est le cas du paclitaxel (taxol), un puissant composé anticancéreux qui agit en inhibant la prolifération des cellules cancéreuses. Il est produit par plusieurs champignons endophytes, tels que *Cladosporium*, *microsporum* et *Periconia spp* [86].

L'Actinomycine D, ainsi que d'autres produits tels que les anthracyclines, les lomycines et les mitomycines, agissent en immobilisant l'ADN. Par exemple, l'actinomycine D se lie au complexe d'initiation de la transcription et empêche l'allongement par l'ARN polymérase [87].

En outre, la vincristine et la vinblastine, deux alcaloïdes naturels, sont utilisées comme médicaments principaux dans le traitement de la leucémie [86].

Conclusion

Les champignons jouent un rôle vital dans l'industrie pharmaceutique. Tout commence par la compréhension des fondamentaux de la mycologie, où les organismes fongiques se distinguent par des caractéristiques uniques dans leur structure et leur physiologie. Le règne des champignons (Fungi) comprend plusieurs phylums principaux, notamment les Ascomycètes (Ascomycota) et les Basidiomycètes (Basidiomycota). Écologiquement, les champignons jouent des rôles importants en tant que décomposeurs et dans les relations symbiotiques.

Les techniques d'étude des champignons en laboratoire et au niveau moléculaire ont évolué, permettant aux scientifiques de mieux comprendre les espèces fongiques d'importance pharmaceutique. Cette évolution a conduit à la découverte et au développement de composés bioactifs fongiques, qui constituent la base de nombreux médicaments modernes.

Dans le domaine des applications pharmaceutiques, l'industrie a connu un développement significatif depuis la découverte de la pénicilline à partir de *Penicillium notatum*. L'industrie s'appuie sur des techniques avancées pour le criblage et l'identification des composés fongiques prometteurs. Après l'identification des composés bénéfiques, leur production est optimisée grâce à des techniques de fermentation avancées et de génie génétique.

Parmi les produits pharmaceutiques dérivés des champignons, on trouve des antibiotiques (pénicilline, céphalosporines), des agents hypocholestérolémiants (statines), des agents anticancéreux, des immunosuppresseurs (cyclosporine) et des agents antifongiques.

L'utilisation des champignons dans l'industrie pharmaceutique ouvre de vastes perspectives pour le développement de nouveaux traitements efficaces. Les tendances futures incluent l'exploration des champignons marins et polaires, et l'utilisation de techniques de modification génétique pour améliorer la production de composés médicamenteux. Cela renforce l'importance des champignons dans la médecine moderne et promet un avenir prometteur dans le domaine de la découverte et du développement de médicaments.

Références bibliographiques

- [1] Abd El-Ghany, T. M., & El-Sheikh, H. H. (2016). Mycology. Al-Azhar University.106 p.
- [2] Hawksworth, D.L. (2002) Mycological Research News. Mycological Research.106, 514 p.
- [3] Deacon, J. (2006). Fungal biology.4th ed. University of Edinburgh UK. 371 p.
- [4] Kavanagh, K. (2005). Fungi - Biology and applications. National University of Ireland Maynooth. 263p.
- [5] Rogers, K. (2011). Fungi, Algae and Protists .230 p.
- [6] Malloch, D. (1981). Moulds: Their Isolation, Cultivation, and Identification. New Brunswick Museum. [Online]. <http://website.nbm-mnb.ca/mycologywebpages/Moulds/Moulds.html>. (Consulted the 20th April 2024).
- [7] Prabhu, S. (n.d). Identification of fungi. [Online]. <https://www.slideshare.net/MrSSenthilPrabhu/identification-of-fungi>. (Consulted the 25th April 2024).
- [8] Molecular Basis of Fungus Identification-Introduction, Molecular Methods. [Online]. <https://universe84a.com/molecular-basis-of-fungus-identification-introduction>. (Consulted the 25th April 2024).
- [9] Nielsen, J. (2013). Production of biopharmaceutical proteins by yeast: Advances through metabolic engineering. *Bioengineered*. **4**: 207-211 p.
- [10] Ferrer-Miralles N, Domingo-Espín J, Corchero JL, Vázquez E, Villaverde A. (2009). Microbial factories for recombinant pharmaceuticals. *Microb Cell Fact*. **8**:17.
- [11] Martínez, J. L., Liu, L., Petranovic, D., & Nielsen, J. (2012). Pharmaceutical protein production by yeast: towards production of human blood proteins by microbial fermentation. *Current Opinion in Biotechnology*.
- [12] Flier, R., Chen, X., Amellal, N., Yeh, P., Fournier, A., Guinet, F., Gault, N., et al. (1991a). High-level secretion of correctly processed recombinant human interleukin-1 β in *Kluyveromyces lactis*. *Gene*. **107**: 285–295.
- [13] Maedler, K., Dharmadhikari, G., Schumann, D., Størling, J., (2009). Interleukin-1 beta targeted therapy for type 2 diabetes. *Expert Opin. Biol.Ther*. **9** :1177–1188.
- [14] Chen, X., Gao, B., Shi, W., Li, Y. (1992). Expression and secretion of human interferon alpha A in yeast *Kluyveromyces lactis*. *Yi Chuan Xue Bao*. **9**: 284–288.

- [15] Kumar, L., Gangadharan, V., Raghunadha Rao, D., Saikia, T., Shah, S., Malhotra, H., Bapsy, P., Singh, K., Rao, R., (2005). Safety and efficacy of an indigenous recombinant interferon-alpha-2b in patients with chronic myelogenous leukaemia: results of a multicentre trial from India. *National Medical Journal of India*. **18**:66–70.
- [16] Musch, E., Malek, M., Eick, H., Chrissafidou, A., (2004). Successful application of highly purified natural interferon alpha (multiferon) in a chronic hepatitis C patient resistant to preceding treatment approaches. *Hepatogastroenterol.* **51**: 1476–1479.
- [17] Hua, Z., Liang, X., Zhu, D. (1994). Expression and purification of a truncated macrophage colony stimulating factor in *Kluyveromyces lactis*. *Biochem. Mol. Biol. Int.* **34**: 419–427.
- [18] Feng, Y., Zhang, B., Zhang, Y., Hiroshi, F. (1997). Secretory expression of porcine insulin precursor in *Kluyveromyces lactis* and its conversion into human insulin. *Acta Biochim. Biophys. Sin.* **29**: 129–134.
- [19] Robin, S., Petrov, K., Dintinger, T., Kujumdzieva, A., Tellier, C., Dion, M. (2003). Comparison of three microbial hosts for the expression of an active catalytic scFv. *Mol. Immunol.* **39** :729–738.
- [20] Saliola, M., Mazzoni, C., Solimando, N., Crisa, A., Falcone, C., Jung, G., et al. (1999). Use of the KlADH4 promoter for ethanol-dependent production of recombinant human serum albumin in *Kluyveromyces lactis*. *Appl. Environ. Microbiol.* **65**: 53–60.
- [21] Swennen, D., Paul, M., Vernis, L., Beckerich, J., Fournier, A., Gaillardin, C., (2002). Secretion of active anti-Ras single-chain Fv antibody by the yeasts *Yarrowia lipolytica* and *Kluyveromyces lactis*. *Microbiology.* **148** :41–50.
- [22] Liu, B., Gong, X., Chang, S., Yang, Y., Song, M., et al. (2009). Disruption of the OCH1 and MNN1 genes decrease N-glycosylation on glycoprotein expressed in *Kluyveromyces lactis*. *J. Biotechnol.* **143**: 95–102.
- [23] Pourcq, K., Schutter, K., Callewaert, N., (2010). Engineering of glycosylation in yeast and other fungi: current state and perspectives. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **87**:1617–1631.
- [24] Gemmill, T.R., Trimble, R.B., (1999). Overview of N- and O-linked oligosaccharide structures found in various yeast species. *Biochim. Biophys. Acta (BBA)—Gen. Subj.* **1426**: 227–237.
- [25] Choi, B.-K., Bobrowicz, P., Davidson, R.C., Hamilton, S.R., Kung, D.H., Li, H., et al. (2003). Use of combinatorial genetic libraries to humanize N-linked glycosylation in the yeast *Pichia pastoris*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **100**: 5022–5027.
- [26] Hamilton, S.R. (2003). Production of complex human glycoproteins in yeast. *Science.* **301**: 1244–1246.

- [27] Rosenfeld, SA., Nadeau, D., Tirado, J. (1999). Production and purification of recombinant hirudin expressed in the methyl-trophic yeast *Pichia pastoris*. *Methods* **306**:154-169.
- [28] Macauley-Patrick, S., Fazenda, ML., McNeil, B., Harvey LM. (2005). Heterologous protein production using the *Pichia pastoris* expression system. *Yeast*. **22**:249-270.
- [29] Li, P., Anumanthan, A., Gao, XG., Ilangovan, K., Suzara, VV., Düz-günes, N., Renugopalakrishnan, V. (2007). Expression of Re-combinant Proteins in *Pichia Pastoris*. *Appl Biochem Biotechnol*.**142**:105-124.
- [30] Weinacker, D., Rabert, C., Zepeda, A. B., Figueroa, C. A., Pessoa, A., & Farias, J. G. (2013). Applications of recombinant *Pichia pastoris* in the healthcare industry. *Brazilian Journal of Microbiology*. **44**:1043-1048.
- [31] Yang, X., Liu, J., Mei, J., Jiang, R., Tu, S., Deng, H., Liu, J., Yang, S., & Li, J. (2021). Origins, structures, and bioactivities of secondary metabolites from marine-derived *Penicillium* fungi. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*.**21**: 2000-2019.
- [32] Elkhawas, Y., Elissawy, A., Elnaggar, M., Mostafa, N., Al-Sayed, E., Bishr, M., Singab, A., & Salama, O. (2020). Chemical diversity in species belonging to soft coral genus *Sarcophyton* and its impact on biological activity: A review. *Marine Drugs*. **18**: 41.
- [33] Singab, A. N. B., Mostafa, N. M., Elkhawas, Y. A., Al-Sayed, E., Bishr, M. M., Elissawy, A. M., Elnaggar, M. S., Fawzy, I. M., Salama, O. M., & Tsai, Y.-H. (2022). Cyclodepsipeptides: Isolation from Endophytic fungi of *Sarcophyton ehrenbergi* and verification of their Larvicidal activity via In-Vitro and In-silico studies. *Marine Drugs*. **20**:331.
- [34] Martín JF. (2020). Insight into the genome of diverse *Penicillium chrysogenum* strains: specific genes, cluster duplications and DNA fragment translocations. *International Journal of Molecular Sciences*. **21**:3936.
- [35] Endo, A. (2004). The origin of the statins. *International Congress Series*, 1262, 3-8.
- [36] Seenivasan, A., Subhagar, S., Aravindan, R., & Viruthagiri, T. (2008). Microbial production and biomedical applications of lovastatin. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*.**70**:701-709.
- [37] Endo, A. (2010). A historical perspective on the discovery of statins. Proceedings of the Japan Academy, Series B: *Physical and Biological Sciences*.**86**:484-493.
- [38] Manzoni, M., & Rollini, M. (2002). Biosynthesis and biotechnological production of statins by filamentous fungi and application of these cholesterol-lowering drugs. *Applied Microbiology and Biotechnology*. **58**:555-564.
- [39] Tobert, J. A. (2003). Lovastatin and beyond: The history of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Nature Reviews Drug Discovery*.**2**:517-526.

- [40] Bizukojc, M., & Pecyna, M. (2011). Lovastatin and (+)-geodin formation by *Aspergillus terreus* ATCC 20542 in a batch culture with the simultaneous use of lactose and glycerol as carbon sources. *Engineering in Life Sciences*. **11**: 272-282.
- [41] Lai, L.-S. T., Hung, C.-S., & Lo, C.-C. (2007). Effects of lactose and glucose on production of itaconic acid and lovastatin by *Aspergillus terreus* ATCC 20542. *Journal of Bioscience and Bioengineering*. **104**:9-13.
- [42] Bushley, K. E., Raja, R., Jaiswal, P., Cumbie, J. S., Nonogaki, M., Boyd, A. E., Owensby, C. A., Knaus, B. J., et al. (2013). The genome of *Tolypocladium inflatum*: evolution, organization, and expression of the cyclosporin biosynthetic gene cluster. *PLoS Genet*. **9**.
- [43] Borel, J. F., Feurer, C., Gubler, H. U., & Stähelin, H. (1994). Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocytic agent. *Agents Actions*. **43** :179–186.
- [44] Survase, S. A., Kagliwal, L. D., Annapure, U. S., & Singhal, R. S. (2011). Cyclosporin A—a review on fermentative production, downstream processing and pharmacological applications. *Biotechnology Advances*. **29**: 418–435.
- [45] Irazoqui, F. J., Zalazar, F. E., Nores, G. A., & Vides, M. A. (1997). *Agaricus bisporus* lectin binds mainly O-glycans but also N-glycans of human IgA subclasses. *Glycoconjugate Journal*. **14** :313-319.
- [46] Yu, L. G., Fernig, D. G., White, M. R., Spiller, D. G., Appleton, D., Evans, R. C., ... & Baum, L. G. (1999). Edible mushroom (*Agaricus bisporus*) lectin, which reversibly inhibits epithelial cell proliferation, blocks nuclear localization sequence-dependent nuclear protein import. *Journal of Biological Chemistry*. **274** :4890-4899.
- [47] Clark, L. C., Combs, G. F., Turnbull, B. W., Slate, E. H., Chalker, D. K., Chow, J., ... & Allison, R. R. (1996). Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin: a randomized controlled trial. *JAMA*. **276** :1957-1963.
- [48] Verma, N. K., Singh, A. P., & Singh, V. K. (2019). *Agaricus bisporus* (FUNGI): CHEMICAL CONSTITUENTS AND PHARMACOLOGICAL ACTIVITIES-A REVIEW. *Asian Journal of Phytomedicine and Clinical Research*. **7**: 82-87.
- [49] Ekiz, E., Oz, E., Abd El-Aty, A. M., Proestos, C., Brennan, C., Zeng, M., et al. (2023). Exploring the Potential Medicinal Benefits of *Ganoderma lucidum*: From Metabolic Disorders to Coronavirus Infections. *Foods*. **12** :15-12.

- [50] Sharma, C., Bhardwaj, N., Sharma, A., Tuli, H. S., Batra, P., Beniwal, V., Gupta, G. K., & Sharma, A. K. (2019). Bioactive metabolites of *Ganoderma lucidum*: Factors, mechanism and broad-spectrum therapeutic potential. *Journal of Herbal Medicine*. **17**, 100-268.
- [51] Ahmad, M. F., Wahab, S., Ahmad, F. A., Ashraf, S. A., Abullais, S. S., & Saad, H. H. (2022). *Ganoderma lucidum*: A potential pleiotropic approach of ganoderic acids in health reinforcement and factors influencing their production. *Fungal Biology Reviews*. **39**: 100-125.
- [52] Ahmad, M. F. (2020). *Ganoderma lucidum*: A rational pharmacological approach to surmount cancer. *Journal of Ethnopharmacology*. **260**.
- [53] Guo, J. C., Yang, L., Ma, Q. Y., Ge, Y. Z., Kong, F. D., Zhou, L. M., Zhang, F., Xie, Q. Y., Yu, Z. F., Dai, H. F., & others. (2021). Triterpenoids and meroterpenoids with α -glucosidase inhibitory activities from the fruiting bodies of *Ganoderma australe*. *Bioorganic Chemistry*. **117**: 105-448.
- [54] Lu, J., He, R., Sun, P., Zhang, F., Linhardt, R. J., & Zhang, A. (2020). Molecular mechanisms of bioactive polysaccharides from *Ganoderma lucidum* (Lingzhi), A review. *International Journal of Biological Macromolecules*. **150**:765–774.
- [55] Gennaro A. (1990). Remington 's Pharmaceutical Sciences, 18e edition.
- [56] Hadzović, S. (1997). "Pharmacy and the great contribution of Arab-Islamic science to its development". *Medicinski arhiv*. **51**: 47-50.
- [57] Revue d'Histoire de la Pharmacie. (1995).305 p.
- [58] Adams R.Z., 2002: Indoor Environment Connections Featured Public Library Closes Down for Mold Investigation. [Online]. www.ieconnections.com/archive/jan_01/jan-01.html. (Consulted the 15th April 2024).
- [59] Zhang H. W., Song Y. C. et Tan R. X. (2006). Biology and chemistry of endophytes. *Natural Product Reports*. **23**: 753-771.
- [60] Abu-Seidah A.A. (2003). Secondary metabolites as co-markers in the taxonomy of *Aspergilli*. *Acta.Microbiologica.Polonica*. **52** : 15-23.
- [61] L'histoire des antibiotiques. (2009-2020). Eureka Santé par VIDAL. [En ligne] VIDAL, 2009-2020. <https://leukasante.vidal.fr/medicaments/antibiotiques/antibiotiques-c-est-quoi.html>. (Consulté le : 12 Décembre 2019).

- [62] MULLER, A. (2017). Bon usage des antibiotiques : résultats d'action dans différents types d'établissement de santé. Thèse de doctorat. Université de BOURGOGNE FRANCE-COMTE. 192 p.
- [63] Tan, R. X., and Zou, W.X. (2001). Endophytes: a rich source of functional metabolites. *Nat. Prod. Rep.* **18**: 448–459.
- [64] Wang, L. W., Zhang, Y. L., Lin, F. C., Hu, Y. Z., and Zhang, C. L. (2011). Natural products with antitumor activity from endophytic fungi. *Mini Rev. Med. Chem.* **11** :1056–1074.
- [65] Zhao, J., Shan, T., Mou, M., and Zhou, L. (2011). Plant-derived bioactive compounds produced by endophytic fungi. *Mini.Rev. Med. Chem.* **11**: 159–168.
- [66] Deshmukh, S. K., Verekar, S. A., and Bhawe, S. V. (2015). Endophytic fungi: a reservoir of antibacterials. *Front. Microbiol.* **5** :7-15.
- [67] Vasundhara, M., Baranwal, M., and Kumar, A. (2016). *Fusarium tricinctum*, an endophytic fungus exhibits cell growth inhibition and antioxidant activity. *Indian J. Microbiol.* **56**: 433–438.
- [68] Stierle, A., Strobel, G. A., and Stierle, D. (1993). Taxol and taxane production by *Taxomyces andreanae*, an endophytic fungus of Pacific yew. *Science.* **260**: 214–216.
- [69] Bedair, M., and Sumner, L. W. (2008). Current and emerging mass-spectrometry technologies for metabolomics. *Trends Anal. Chem.* **27**: 238–250.
- [70] Aly, A. H., Debbab, A., Kjer, J., and Proksch, P. (2010). Fungal endophytes from higher plants: a prolific source of phytochemicals and other bioactive natural products. *Fungal Divers.* **41**: 1–16.
- [71] Garyali, S., Kumar, A., & Reddy, M. S. (2013). Diversity and antimicrobial activity of taxol-producing endophytic fungi isolated from Himalayan yew. *Annals of Microbiology.* **64**: 1413-1422.
- [72] Roopa, G., Madhusudhan, M. C., Sunil, K. C. R., Lisa, N., Calvin, R., et al. (2015). Identification of taxol-producing endophytic fungi isolated from *Salacia oblonga* through genomic mining approach. *J. Genet. Eng. Biotechnol.* **13**: 119–127.
- [73] Wishart, D. S., Knox, C., Guo, A. C., Eisner, R., Young, N., Gautam, B., Hau, D. D., Psychogios, N., Dong, E., Bouatra, S., Mandal, R., Sinelnikov, I., Xia, J., Jia, L., Cruz, J. A., Lim, E., Sobsey, C. A., Shrivastava, S., Huang, P., ... Forsythe, I. (2009). HMDB: a knowledgebase for the human metabolome. *Nucleic Acids Research.* **37**, D603-D610.
- [74] Cui, Q., Lewis, I. A., Hegeman, A. D., Anderson, M. E., Li, J., Schulte, C. F., et al. (2008). Metabolite identification via the madison metabolomics consortium database. *Nat. Biotechnol.* **26**: 162–164.

- [75] Kind, T., Fiehn, O. (2007). Metabolite profiling in blood plasma. *Methods in Molecular Biology Clifton, N.J.* **358**: 3-17.
- [76] Böcker, S., Letzel, M. C., Lipták, Z., & Pervukhin, A. (2009). SIRIUS: decomposing isotope patterns for metabolite identification. *Bioinformatics.* **25**: 218-224.
- [77] Sawada, Y., and Hirai, M. Y. (2013). Integrated LC-MS/MS system for plant metabolomics. *Comput. Struct. Biotechnol. J.* **4**: 1–6
- [78] Castro, A., Moco, S., Coll, J., and Vervoort, J. (2010). LC-MS-SPE-NMR for the isolation and characterization of neo-clerodanediterpenoids from *Teucrium luteum* subsp. *flavovirens* (perpendicular). *J. Nat. prod.* **73**: 962–965.
- [79] van der Hooft, J. J., Mihaleva, V., de Vos, R. C., Bino, R. J., and Vervoort, J. (2011). A strategy for fast structural elucidation of metabolites in small volume plant extracts using automated MS-guided LC-MS-SPE-NMR. *Magn. Reson. Chem.* **49** : S55–S60.
- [80] La production pharmaceutique c'est quoi ? (2024). [En ligne]. <https://www.leem.org/la-production-pharmaceutique-c-est-quoi>. (Consulté le 18 Avril 2024).
- [81] Ola S. (2010). Antibiotics and Antibiotic Resistance.
- [82] Botton, B., Breton, A., Fevra, M., Gauthier, S., Guy, P., Larpent, J.P., Reymond, P., Sanglier, J.J., Vayssier, Y. and Veau, P. (1990). Moisissures utiles et nuisibles. Importance industrielle. 41-220.
- [83] Abbas, A.K., Lichtman, A.H., & Pillai, S. (2017). Cellular and Molecular Immunology. 10th ed. University of California. 600p.
- [84] Pimentel M. R., Molina G., Dionisio A. P., Marostica. Junior. M. R AND Pastore. G. M. (2011). The use of endophytes to obtain bioactive compounds and their application in biotransformation process. *Biotechnol Res Int.*
- [85] Lounas, I., Lounas, F. (2020). Evaluation du potentiel antimicrobien d'*Aspergillus terreus*. Mémoire de master : Microbiologie. UNIVERSITE SAAD DAHLEB DE BLIDA-I. 55p.
- [86] Chandra, Sh. (2012). Endophytic fungi: novel sources of anticancer lead molecules. *Biotechnol* **95**: 47-59.
- [87] Kaul S., Gupta S., Ahmed M., & Dhar M.K. (2012). Endophytic fungi from medicinal plants: a treasure hunt for bioactive metabolites. *Phyto-chemistry Reviews.* **11** :487-505.
- [88] [On line]. INaturalist.Org. (Consulted the 20th May 2024).
- [89] [On line]. ScienceDirect.com. (Consulted the 20th May 2024).
- [90] [On line]. Cellimagelibrary.Org. (Consulted the 20th May 2024).

- [91] [On line]. BioRender.com. (Consulted the 20th May 2024).
- [92] [On line]. ResearcgGate.net. (Consulted the 20th May 2024).
- [93] [On line]. Medical-labs.net. (Consulted the 20th May 2024).
- [94] [On line]. www.toppr.com. (Consulted the 20th May 2024).
- [95] [On line]. Lumenlearning.com. (Consulted the 20th May 2024).
- [96] [On line]. Byjus.com. (Consulted the 20th May 2024).
- [97] [On line]. Studymicrobio.com. (Consulted the 20th May 2024).
- [98] [On line]. Statistiques Research Département.2023.

Résumés

Le règne des champignons est considéré comme l'un des cinq règnes vivants en taxonomie. Il est très diversifié, car il comprend des champignons unicellulaires ou multicellulaires. Ils sont non autotrophes et se caractérisent par une paroi cellulaire dont le composant principal est la chitine. Ils sont une source précieuse de molécules biologiques utilisées dans l'industrie pharmaceutique, tels que les antibiotiques (pénicilline, céphalosporines) provenant de certains types de champignons comme *Penicillium* et *Aspergillus*. Les champignons sont également utilisés pour produire des anticancéreux, des enzymes et des vitamines grâce aux techniques de génie génétique et de fermentation microbienne.

Mots clés : Champignons, Industrie pharmaceutique, Antibiotiques, Anticancéreux.

تعتبر مملكة الفطريات واحدة من الممالك الخمس الحية في علم التصنيف، وهي واسعة التنوع حيث تشمل كل من الفطريات أحادية الخلية ومتعددة الخلايا. تتميز بأنها غير ذاتية التغذية، مع وجود جدار خلوي يحتوي على الكيتين كمكون رئيسي. تعتبر مصدرًا قيمًا للجزيئات البيولوجية المستخدمة في الصناعة الصيدلانية، كالمضادات الحيوية (البنسيلين والسيفالوسبورينات) المستمدة من أنواع معينة من الفطريات مثل البنيسيليوم والرشاشيات. تستخدم الفطريات أيضًا في إنتاج مضادات السرطان والإنزيمات والفيتامينات من خلال تقنيات الهندسة الوراثية والتخمير الميكروبي.

الكلمات المفتاحية: فطريات، صناعة صيدلانية، مضادات حيوية، مضادات السرطان.

The fungi kingdom is considered one of the five living kingdoms in taxonomy. It is very diverse, as it includes unicellular or multicellular fungi. They are non-autotrophic and are characterized by a cell wall whose main component is chitin. They are a valuable source of biological molecules used in the pharmaceutical industry, such as antibiotics (penicillin, cephalosporins) from certain types of fungi like *Penicillium* and *Aspergillus*. Fungi are also used to produce anti-cancer drugs, enzymes and vitamins through genetic engineering and microbial fermentation techniques.

Key words: Fungi, Pharmaceutical industry, Antibiotics, Anticancer.

Année universitaire : 2023-2024

**Présenté par : DERRADJ NOURHANE
MOUNCHAR CHAHINAZ**

Rôle des champignons dans l'industrie pharmaceutique

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Mycologie et Biotechnologie Fongique

Résumé : Le règne des champignons est considéré comme l'un des cinq règnes vivants en taxonomie. Il est très diversifié, car il comprend des champignons unicellulaires ou multicellulaires. Ils sont non autotrophes et se caractérisent par une paroi cellulaire dont le composant principal est la chitine. Ils sont une source précieuse de molécules biologiques utilisées dans l'industrie pharmaceutique, tels que les antibiotiques (pénicilline, céphalosporines) provenant de certains types de champignons comme *Penicillium* et *Aspergillus*. Les champignons sont également utilisés pour produire des anticancéreux, des enzymes et des vitamines grâce aux techniques de génie génétique et de fermentation microbienne.

Mots clés : Champignons, Industrie pharmaceutique, Antibiotiques, Anticancéreux.

Président : Dr Almi Hiba (MC(B) – U Constantine 1 Frères Mentouri)

Encadrant : Dr Meziani Meriem (MC(B) – U Constantine 1 Frères Mentouri)

Examineur : Dr Djamaa Ouahiba (MC(B) – U Constantine 1 Frères Mentouri)