



HAL
open science

Innovation pharmaceutique : revue bibliographique du potentiel thérapeutique des métabolites fongiques

Allan Laïb

► **To cite this version:**

Allan Laïb. Innovation pharmaceutique : revue bibliographique du potentiel thérapeutique des métabolites fongiques. Sciences pharmaceutiques. 2024. dumas-04627701

HAL Id: dumas-04627701

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04627701v1>

Submitted on 27 Jun 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Le 21 Juin 2024

PAR

M. LAÏB Allan

Né le 6 juin 1998 à Fréjus

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**Innovation pharmaceutique : revue bibliographique du potentiel
thérapeutique des métabolites fongiques**

JURY :

Présidente : Docteur CASANOVA Magali

Directeur : Docteur ALBERT Quentin

Membre : Docteur RICHEZ-MAILLET Émeline

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	M. Jean-Paul BORG
<i>Vice-Doyens :</i>	Mme Florence SABATIER-MALATERRE, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT, Mme Alexandrine BERTAUD
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGELFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE, Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Sylvie BUREAU
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Manon BONIFAY
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC M. François DEVRED
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pierre REBOUILLON M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE	M. Jérémy MAGALON Mme Carole SIANI Mme Muriel MASI

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE	Mme Mélanie VELIER
-----------------	--------------------

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN Mme Sandra GHAYAD
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Amandine BONIFAY
----------------------------	----------------------

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE	M. Jérôme JOUVE Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG
---------------------	--

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Sok Siya BUN

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	Mme Haïfa LAYACHI RAHABI M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	M. Vincent NAIL
PHARMACIE CLINIQUE	Mme Maeva MONTALEYTANG Mme Charlotte BERARD

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Annie CILIA, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Yann COTTE, Pharmacien Assistant

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Céline HIRSCH, Pharmacien Conseil de l'Assurance Maladie

Mme Christelle LABRANDE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Florence LEANDRO-DIJON, Pharmacien adjoint

Mme Nathalie MARTIN, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie MERLIN, Pharmacien Assistant

Mme Vanessa METZ, Pharmacien hospitalier

Mme Alice PERINEAU, Pharmacien Assistant

Mme Florence PEYRON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Bertrand POURROY, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 février 2023

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Remerciements,

Aux membres du jury :

À Monsieur le Docteur Quentin Albert,

Je tiens à vous exprimer toute ma gratitude pour votre soutien indéfectible tout au long de la rédaction. Votre disponibilité constante et vos conseils avisés ont été d'une aide précieuse, et ont permis de mener à bien mon travail. Merci infiniment pour tout ce que vous avez fait pour moi.

À Madame le Docteur Magali Casanova,

Je vous adresse mes sincères remerciements pour avoir accepté de présider mon jury de thèse. C'est un honneur de pouvoir compter sur votre expertise pour évaluer mon travail. Merci infiniment pour votre contribution.

À Madame le Docteur Émeline Richez-Maillet,

Mémeline, je tiens à t'exprimer toute ma gratitude pour ta douceur, ta bienveillance et la dévotion extraordinaire que tu incarnes dans notre métier. Je suis vraiment reconnaissant que tu aies accepté de faire partie de ce jury car ton évaluation a une importance toute particulière à mes yeux. Ton expertise font honneur à notre profession, et tu as joué un rôle essentiel en m'aidant à progresser, un peu comme Maître Yoda avec Luke. Merci pour ton soutien inestimable, tes conseils avisés et ta présence bienveillante tout au long de mes études. Merci pour tout ce que tu as fait et pour l'impact positif que tu as eu sur moi, tu es et resteras le modèle de pharmacien que j'aspire à être.

À mes proches :

Papa et maman,

Je tenais à vous exprimer toute ma gratitude pour tout ce que vous avez fait pour moi. Depuis mes premiers pas dans mes études jusqu'à l'achèvement de cette thèse, chaque étape a été rendue possible grâce à votre présence, vos encouragements et vos sacrifices. Votre soutien a été une source constante de motivation et de force et je vous suis profondément reconnaissant pour tout

ce que vous avez sacrifié et investi pour moi. Je suis fier de pouvoir partager cette réussite avec vous. Je vous aime.

Ismah et Sofia,

Je suis tellement heureux d'être revenu à la maison pour le stage car notre complicité n'a vraiment pas de prix. C'est un privilège pour moi d'être votre grand frère et vous voir devenir des jeunes femmes si intéressantes. Si nous n'avions pas été frère et sœur, je pense que nous serions devenus de super potes d'une façon ou d'une autre. Vous êtes heja le top, ne changez rien, je vous aime.

La prépa BenLaïb : Laetitia, Lucas, Selma et Wail

Merci pour votre soutien sans faille depuis toutes ces années. Vous avez été mes piliers pour survivre à Marseille et rien de tout cela n'aurait été possible sans vous. L'amitié que je vous porte n'a pas de limite et la vie est beaucoup plus douce depuis que je vous connais. Merci pour les étés passés à Marseille et les soirées passées aux Sham à refaire le monde. Merci à toi Laetitia pour ton optimisme à tout épreuve et ton grand cœur et merci d'avoir enflammé toutes les pistes de dance de la cité phocéenne. Merci à toi Lucas d'avoir été mon binôme de vie (sauf pour les TP parce que je sais que tu voulais que ce soit le mec de la cafet), ma bestie et maintenant mon super mega coloc, d'avoir été avec Wail les frères que je n'ai jamais eu, je n'ai pas les mots pour dire à quel point tu es essentiel à ma vie, ne laisse jamais personne te faire douter de ton importance. Merci à toi Wail d'avoir été un rayon de soleil dans ma vie (t'es trop bg mec), tous ces souvenirs passés chez moi à préparer les séances du tutorat de manière méticuleuse et sérieuse (oui c'est bien) ou à commenter des vidéos sur youtube (faut qu'on ouvre une chaîne) sont des moments que je chérirai pour toujours. Enfin, merci à toi Selma, pour ta grande sagesse et bienveillance, d'avoir été une grande sœur durant toutes ces années dans les moments de doute. Merci pour tous ces moments à fan-girler comme des fous ensemble sur nos stars préférés, notre complicité n'a pas de prix, tu es une jeune femme exceptionnelle. Merci à vous les amis.

À mon petit Clément,

Merci d'être le super ami que tu es, sur qui on peut toujours compter. Je n'arrive pas à me remémorer d'un seul mauvais souvenir ensemble. Que ce soit les calages à la maroquinerie José, nos discussions le matin quand tu dormais chez moi cet été (et plus spécifiquement de ce matin où j'étais en retard pour aller au travail, que j'avais avalé un litre d'eau et que tu m'avais

demandé où j'en étais de ma thèse et ce qui en avait suivi...) et plus récemment nos soirées berlinoises (hi there), merci d'être aussi géniale.

À Amandine,

Merci pour ta douceur et ton optimisme. Merci pour toutes les soirées au trolley, à se faire inviter en VIP puis à rentrer à pieds parce qu'on avait (encore) raté le métro. Pour tous nos fous rires et nos discussions plus sérieuses (futurs associés). Tu es vraiment une personne extraordinaire et ne doute jamais de ça.

Aux plus belles de mes copines, Clélia, Clémentine Léa, Sara

Merci d'être les supers copines que vous êtes. Je sais pas si vous vous rendez compte mais on a formé cette bande y'a plus de 10 ans et on est encore là, toujours là les uns pour les autres. Merci pour les soirées au BS. Merci pour les fous rires par milliers. Merci de votre bienveillance et de votre soutien à toute épreuve. Notre amitié n'a pas de prix.

À Lara,

Déjà merci d'avoir toujours la ref, c'est vraiment agréable de parler avec des personnes qui comprennent tout. Merci pour toutes nos discussions profondes sur les balcons du 205 et du 308. Des pâtes tiktok et des libanais commandés à 22h. Des centaines de tiktok échangés, à commenter l'actualité avec des avis pas catastrophiques (nous au moins). Tu as vraiment marqué mes études et je suis content de te compter parmi mes amies. Merci pour tout ma sista buena (#BDG).

À Coline, Jérôme et Lisa

Je suis tellement content que vous soyez rentrés dans ma vie cette année. Plus le temps passe et plus je vous apprécie et je vous considère déjà comme mes supers copains. Merci pour tout, merci d'être aussi cool.

À Mailis et Pauline,

Mon duo de choc. Mes grandes dames. Merci d'être aussi drôle et de bonne humeur à chaque fois que je vous vois. Vous êtes vraiment les stars que vous pensez être. Merci pour toutes nos discussions et pour tous nos fous rires (surtout à 23h au crit Maé). Je vous aime fort.

À tous mes copains marseillais, Manon, Fabien, Guillaume et Guillaume, Lucas, Tatiana, Gaël, Antoine, Thomas, Marie, PL, Abel, PR, Solène et enfin mon Yannick.

La vie ici ne serait pas aussi intéressante et chouette. Je vous aime les gars.

À mes supers nana de Tassigny, Marjorie, Laetitia et Stéph

Merci d'avoir été des alliées tout au long de mes études. Merci d'avoir rendu la vie au travail plus douce, de m'avoir tout expliqué et d'avoir toujours été bienveillante. Vu que je vous ai déjà fait 1001 déclarations par message, vous savez déjà tout mais je veux vous rappeler encore une fois que sans vous, je ne serai pas arrivé où j'en suis aujourd'hui. Vous êtes les meilleures formatrices et mes supers copines maintenant aussi.

À Monsieur le Docteur François Claron et à Monsieur le Docteur Gauthier Humbert,

Merci de m'avoir fait confiance toutes ces années, d'avoir créé un environnement propice à l'apprentissage et au travail dans la bonne humeur. Merci pour tous les restau d'été et d'hiver, à faire la fête jusqu'à pas d'heure. Merci pour toutes les conférences, toutes les rencontres que j'ai pu faire grâce à vous. Vous m'avez poussé à me dépasser et être la meilleure version de moi-même, et pour cela je vous en serai éternellement reconnaissant. Je retourne à Marseille, mais la GPT restera ma pharmacie de cœur.

À l'équipe de la GPT, merci à vous tous.

Merci à Sabrina mon amoureuse de toujours, Fabien pour sa gentillesse, pour les fous rires avec Élodie après qu'on ait eu une demande farfelue au comptoir, May pour nos blagues limite-limite et toutes nos chansons au comptoir, Steph d'être mon soutien moral quand les journées deviennent un peu longues, Paola d'être aussi attentionnée, pour nos centaines « tu revoux un café ? je vais m'en faire un » avec Aïcha pour tenir la journée, à Chachou et Mariam. Et enfin à ma super Marine, que je connais seulement depuis février mais que j'ai l'impression de connaître depuis des siècles. Merci à vous tous.

Je dédie cette thèse à mes deux grands-mères, Fatima et Hafsia, qui n'ont pas eu accès aux mêmes opportunités à l'époque. Je vous dédie ce travail et ces études, vos sacrifices n'ont pas étaient en vain.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	- 13 -
LISTE DES ABREVIATIONS	- 16 -
TABLE DES ILLUSTRATIONS	- 17 -
LISTE DES TABLEAUX	- 18 -
INTRODUCTION	- 19 -
I. REGNE FONGIQUE ET ACTIVITES BIOLOGIQUES	- 22 -
1. Définitions	- 23 -
2. Métabolisme primaire	- 25 -
3. Métabolisme secondaire	- 27 -
3.1. Généralités	- 27 -
3.2. Principaux métabolites secondaires fongiques	- 29 -
3.2.1. Les alcaloïdes	- 29 -
3.2.2. Les terpènes	- 29 -
3.2.3. Les polycétides	- 30 -
3.2.4. Les peptides	- 30 -
3.3. De métabolites secondaires fongiques à médicaments historiques	- 34 -
3.4. Organisation en clusters des gènes du métabolisme secondaire et régulation	- 36 -
II. METABOLITES FONGIQUES ANTIBACTERIENS	- 39 -
1. L'antibiorésistance	- 40 -
1.1. Définition de l'antibiorésistance	- 40 -
1.2. Épidémiologie	- 41 -
1.3. Enjeux de l'antibiorésistance	- 42 -
2. Métabolites antibactériens et groupe fongique étudiés	- 42 -
3. Méthodes et moyens d'études	- 44 -
3.1. Méthodologie	- 44 -
4. Peptides antibactériens dérivés de basidiomycètes à haut potentiel thérapeutique : l'exemple de la copsine et de Psc1.	- 46 -
4.1. Copsine	- 46 -
4.1.1. Caractéristiques générales	- 46 -

4.1.2.	Méthode d'isolement du peptide	- 46 -
4.1.3.	Structure primaire et structure secondaire	- 47 -
4.1.4.	Activité antibactérienne	- 49 -
4.1.5.	Cytotoxicité	- 53 -
4.2.	Psc1 ou la ribonucléase isolée à partir de <i>Pleurotus sajor-caju</i>	- 54 -
4.2.1.	Caractéristiques générales	- 54 -
4.2.2.	Méthode d'isolement du peptide	- 54 -
4.2.3.	Structure primaire et secondaire	- 55 -
4.2.4.	Activité antibactérienne	- 55 -
4.2.5.	Cytotoxicité	- 58 -
5.	Exemples peptides antibactériens issus d'ascomycètes	- 58 -
5.1.	Plectasine	- 59 -
5.1.1.	Caractéristiques générales	- 59 -
5.1.2.	Méthode d'isolement du peptide	- 59 -
5.1.3.	Structure primaire et secondaire	- 59 -
5.1.4.	Activité antibactérienne	- 61 -
5.1.5.	Cytotoxicité	- 62 -
5.2.	Eurocine	- 62 -
5.2.1.	Caractéristiques générales	- 62 -
5.2.2.	Méthode d'isolement du peptide	- 62 -
5.2.3.	Structure primaire et secondaire	- 62 -
5.2.4.	Activité antibactérienne	- 63 -
5.2.5.	Cytotoxicité	- 64 -
6.	Conclusion	- 64 -
III.	AUTRES ACTIVITES	- 65 -
1.	Activité anticancéreuse	- 66 -
1.1.	Polycétides anticancéreux	- 66 -
1.2.	Terpènes anticancéreux	- 67 -
2.	Activité anti-inflammatoire	- 68 -
2.1.	Polycétides anti-inflammatoires	- 68 -
2.2.	Alcaloïdes anti-inflammatoires	- 69 -
2.3.	Terpènes anti-inflammatoires	- 70 -
3.	Activité antivirale	- 71 -
3.1.	Polycétides antiviraux	- 71 -
3.2.	Alcaloïdes antiviraux	- 72 -

3.3. Peptides antiviraux	- 72 -
4. Activité antiparasitaire	- 73 -
4.1. Terpènes antiparasitaires	- 73 -
4.2. Autres métabolites antiparasitaires	- 73 -
5. Conclusion	- 73 -
<i>CONCLUSION</i>	- 75 -
<i>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</i>	- 77 -
<i>SERMENT DE GALIEN</i>	- 86 -

LISTE DES ABREVIATIONS

- **AA** : acides aminés
- **AFB1** : aflatoxine B1
- **AINS** : anti-inflammatoires non stéroïdiens
- **AKT** : protéine kinase B
- **AMP** : antimicrobial peptides
- **BCG** : Biosynthetic Gene Clusters
- **CBM** : concentration minimale bactéricide
- **CI50** : concentration inhibitrice médiane
- **CMI** : concentration minimale inhibitrice
- **COX-2** : cyclooxygénase-2
- **CS $\alpha\beta$** : cysteine-stabilized $\alpha\beta$
- **DE50** : dose efficace 50
- **DMAPP** : diméthylallyl-pyrophosphate
- **ETC** : chaîne de transport d'électrons
- **ERK-2** : extracellular signal-regulated kinase 2
- **FDA** : Food and Drug Administration
- **HSP90** : protéine de choc thermique 90
- **IL-1 β** : interleukine-1 β
- **IL-6** : interleukine-6
- **IPP** : isopentényl-pyrophosphate
- **iNOS** : monoxyde d'azote synthase induite
- **LPS** : lipopolysaccharide
- **MAPK** : protéine kinase activée par les mitogènes
- **MCV** : virus du molluscum contagiosum
- **mTOR** : cible de la rapamycine chez les mammifères
- **NO** : oxyde nitrique
- **PBP** : penicilin-binding protein
- **PGE2** : prostaglandine E2
- **PKS** : polycétide synthétase
- **PI3K** : phosphatidylinositol 3-kinase
- **PPP** : Voie des pentoses phosphate
- **RMN** : résonance magnétique nucléaire
- **SEDS** : Shape, elongation, division and sporulation proteins
- **TCA** : Cycle de l'acide tricarboxylique
- **TNF- α** : facteur de nécrose tumorale
- **VHB** : virus de l'hépatite B
- **VIH** : virus de l'immunodéficience humaine

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1. <i>Piptoporus betulinus</i> retrouvés dans l'équipement Ötzi _____	- 19 -
Figure 2. Valeur marchande des produits et services fongiques par catégorie _____	- 20 -
Figure 3. Classification simplifiée des Eumycètes. Par Dr. Quentin ALBERT, PharmD, PhD _____	- 24 -
Figure 4. Composition de la paroi fongique _____	- 25 -
Figure 5. Biosynthèse de métabolites secondaires à partir de précurseurs du métabolisme primaire (central metabolism sur le schéma) du carbone _____	- 28 -
Figure 6. Classification des AMP produits par les champignons _____	- 31 -
Figure 7. Modèle de formation des canaux transmembranaires, d'après Sato et Feix (2006) _____	- 32 -
Figure 8. Exemples de modes d'entrée et de mécanismes d'action de peptides antibactériens _____	- 33 -
Figure 9. Organisation du cluster de gènes de l'aflatoxine _____	- 37 -
Figure 10. Représentation schématique des différents facteurs liés à la production d'aflatoxine _____	- 37 -
Figure 11. Schéma présentant les principales étapes qui ont mené à la sélection de ces deux peptides - 45 -	-
Figure 12. Coprin cendré (<i>Coprinopsis cinerea</i>), Tom Melling © _____	- 46 -
Figure 13. Structure tridimensionnelle de la copsine _____	- 48 -
Figure 14. Comparaison de séquences avec d'autres peptides antibactériens _____	- 48 -
Figure 15. CMI ($\mu\text{g/ml}$) de différents antibiotiques sur <i>S. aureus</i> ATCC 29213 _____	- 51 -
Figure 16. CMI ($\mu\text{g/ml}$) de différents antibiotiques sur <i>Listeria monocytogenes</i> _____	- 52 -
Figure 17. CMI ($\mu\text{g/ml}$) de différents antibiotiques sur <i>Enterococcus spp.</i> _____	- 53 -
Figure 18. <i>Pleurotus sajor-caju</i> sur un tronc d'arbre _____	- 54 -
Figure 19. Diamètre d'inhibition (en mm) de différents antibiotiques sur <i>P. aeruginosa</i> _____	- 57 -
Figure 20. Diamètre d'inhibition (en mm) de différents antibiotiques sur <i>Streptococcus agalactiae</i> _____	- 57 -
Figure 21. <i>Pseudoplectania nigrella</i> , ©André Couder _____	- 59 -
Figure 22. Structure tridimensionnelle de la plectasine _____	- 60 -
Figure 23. Activité antibactérienne contre des bactéries Gram-positives _____	- 61 -
Figure 24. Structure tridimensionnelle de l'eurocine _____	- 63 -

LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau 1. Besoins élémentaires de la cellule fongique</i>	- 25 -
<i>Tableau 2. Profil antibactérien de la copsine</i>	- 49 -
<i>Tableau 3. Profil antibactérien de Psc1 (CI50)</i>	- 55 -
<i>Tableau 4. Profil antibactérien de Pleurotus sajor-caju (zone d'inhibition inhibition)</i>	- 56 -
<i>Tableau 5. Caractéristiques principales des peptides présentés</i>	- 64 -

INTRODUCTION

« Les champignons sont des usines pharmaceutiques miniatures » affirmait le célèbre mycologue américain Paul Stamets afin d'illustrer la place capitale des champignons dans le domaine de la recherche pharmaceutique. Après une lecture approfondie de la littérature existante sur le sujet nous pouvons poser un constat similaire : les molécules produites par le champignon, appelées aussi métabolites fongiques, se distinguent par leur diversité chimique et leur potentiel thérapeutique prometteur en tant que source de nouveaux médicaments et thérapies.

Historiquement, les champignons sont exploités depuis la Préhistoire pour leur propriétés thérapeutiques. En effet, en 1991 on découvre, pris dans un glacier sous les Alpes, la momie d'Ötzi, un homme qui aurait vécu en 3300 avant notre ère. On retrouve sur lui tout son équipement et notamment des polypores du bouleau (*Piptoporus betulinus*) (Figure 1) qu'il consommait très vraisemblablement pour ses propriétés antibiotiques, vermifuges et vulnérantes¹. Les chercheurs avaient supposé dans un premier temps qu'il s'en servait pour allumer son feu avant de conclure qu'il les utilisait pour leur propriété antihelminthique².



Figure 1. *Piptoporus betulinus* retrouvés dans l'équipement Ötzi

En Chine, l'utilisation des champignons dans un cadre médicinal est bien connue et documentée à partir du II^e siècle avant notre ère. L'un des champignons les plus connus de la médecine traditionnelle chinoise est le Lentin du chêne ou Shiitaké ou *Lentinula edodes*, utilisé par

exemple comme orexigène en cas d'anorexie³. En Occident, il faut attendre la découverte de la pénicilline en 1928 par Alexander Fleming pour avoir un regain d'intérêt pour le champignon en tant que sources de molécules thérapeutiques. De nombreuses recherches ont permis d'aboutir à des médicaments très largement utilisés de nos jours.

Les champignons sont une source de services écologiques et environnementaux pour les humains. Ils présentent des avantages pour la santé et la nutrition et sont vitaux pour de nombreuses industries. Les produits alimentaires et boissons fermentés à partir de champignons circulent sur le marché, générant des milliards de dollars américains.

L'estimation la plus récente (Figure 2) en termes de valeur monétaire globale des champignons est de 54,57 milliards de dollars américains⁴. Cela fournit un point de départ pouvant être analysé et amélioré, pour mettre en évidence l'importance des champignons et permettant d'apprécier leur valeur. En effet, on peut supposer que si la valeur des champignons est bien établie, ils seront pris en compte dans les futures politiques de gestion des écosystèmes.

Category	Group	Market value (USD billion)
(i) Value of carbon stocks being traded from forests		52,333.00
(ii) Industrial uses of fungi	Medicines and pharmaceuticals	47.42
	Food and beverages	2141.18
	Commodities	21.53
(iii) Value of wild and cultivated mushrooms being traded for food		28.16
(iv) Emerging myco-based material industry		2.95
(v) Recreational fungal foraging (Spain)		0.29
	Total	54,574.53

Figure 2. Valeur marchande des produits et services fongiques par catégorie, d'après Niego et al., 2023

L'objectif de ce travail est de donner un aperçu des connaissances sur le potentiel thérapeutique des champignons. Ainsi, nous jetterons d'abord les fondations en présentant les caractéristiques principales des champignons qui peuvent expliquer leur richesse en composés biologiquement actifs. Ensuite, nous nous essayerons à une revue bibliographique sur la question, structurée en deux volets distincts. Dans un premier temps, nous mettrons en évidence l'activité antibactérienne des champignons, dans un contexte d'augmentation de l'antibiorésistance. Par la suite, nous aborderons d'autres activités notables, telle que l'activité anticancéreuse et les molécules faisant l'objet d'essais cliniques.

Sur ce sujet, des centaines de publications ont vu le jour, et des milliers de métabolites fongiques ont été identifiés. Cependant, ils ne possèdent pas tous le même niveau d'importance ou de

potentiel. Ce travail résulte donc de plusieurs mois de sélection minutieuse de la bibliographie pertinente sur le sujet, dans le but de mettre en lumière uniquement les métabolites présentant le plus grand potentiel pour chaque activité que nous aborderons.

I. REGNE FONGIQUE ET ACTIVITES BIOLOGIQUES

1. Définitions

Pour appartenir au règne des Fungi, un organisme doit présenter plusieurs critères fondamentaux⁵. En effet, les champignons sont des eucaryotes, c'est-à-dire qu'ils possèdent une structure cellulaire avec un noyau, une membrane nucléaire, des chromosomes, un nucléole, un système endomembranaire et des mitochondries. Ils sont hétérotrophes, n'ayant pas d'appareil photosynthétique et dépendant de matières organiques préformées dans leur environnement pour se nourrir. Les champignons sont également absorbotrophes : ils sécrètent des enzymes dans l'environnement pour dégrader la matière organique et se nourrissent par absorption, contrairement aux animaux qui sont phagotrophes. Ils possèdent un appareil végétatif diffus appelé thalle, puisqu'à la différence des animaux et des végétaux ils ne possèdent pas de véritables tissus. Ce thalle peut être unicellulaire, comme chez les levures, ou pluricellulaire, constitué de cellules allongées appelées filaments mycéliens ou hyphes, dont la croissance se fait à l'apex. Les hyphes peuvent être cloisonnés, comme chez les ascomycètes et basidiomycètes, ou non cloisonnés, comme chez les zygomycètes et glomérormycètes. L'ensemble des hyphes formant le thalle est appelé mycélium. La reproduction des champignons, complexe et variable selon les espèces, se fait soit par voie asexuée via des conidies, soit par voie sexuée impliquant la fusion de cellules reproductrices, avec une alternance entre ces deux méthodes selon les conditions environnementales et les facteurs de stress. Ils possèdent une paroi cellulaire composée de chitine.

En 1735, le naturaliste suédois Carl von Linné classe les champignons parmi les végétaux, jusqu'à la révision de Robert Harding Whittaker en 1969, qui crée le règne des Fungi⁶. L'avènement au XXe siècle de la classification phylogénétique, basée sur les techniques de biologie moléculaire, a permis de reconnaître les champignons comme un groupe distinct, aujourd'hui estimé à 5,1 millions d'espèces⁷. Le règne des Fungi se divise (Figure 3) en champignons "inférieurs", considérés comme primitifs avec des cycles de vie simples, incluant les chytrides, zygomycètes et glomérormycètes, et en champignons "supérieurs" ou Dikarya, considérés comme plus évolués avec des cycles de vie complexes, comprenant les ascomycètes et basidiomycètes⁸.

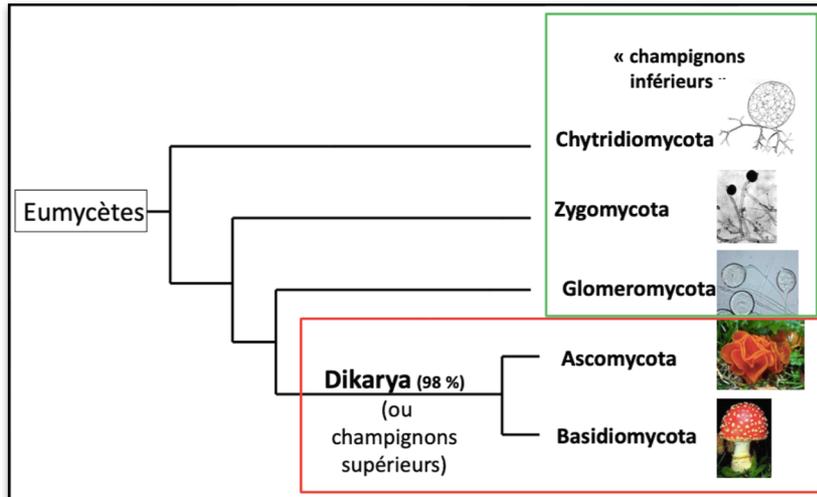


Figure 3. Classification simplifiée des Eumycètes. Par Dr. Quentin ALBERT, PharmD, PhD

La cellule fongique est une cellule eucaryote. Sa membrane plasmique est constituée d'une bicouche phospholipidique. Un des constituants de cette membrane est l'ergostérol, équivalent du cholestérol dans les cellules humaines. L'ergostérol est synthétisé au niveau du réticulum endoplasmique par une enzyme : la lanostérol-14 α -déméthylase. Il permet à la membrane d'être stable et flexible. Cette membrane est impliquée dans de nombreuses fonctions physiologiques (division, sécrétion, absorption, croissance des hyphes pour la nutrition...etc.) et elle est entourée d'une paroi, à la différence des cellules de mammifères.

La paroi de la cellule fongique (Figure 4) sert d'interface entre la cellule et son environnement : il s'agit d'une structure hautement dynamique capable d'évoluer (comme lors de la germination des spores ou durant de la formation de septum dans les champignons filamenteux) tout en assurant l'intégrité de la cellule. Elle permet la transmission des messages environnementaux qui peuvent influencer sur l'expression du génome : elle est nécessaire à la régulation des gènes de métabolisme secondaire. La composition de cette paroi varie d'une espèce à l'autre même si on retrouve généralement la chitine (polymère de N-acétylglucosamine) et le β -1,3-glucanes (polymère de glucose), auxquels peuvent s'ajouter d'autres polysaccharides (α -1,3-glucanes, β -1,6-glucanes...etc.) et protéines⁹.

Chez les champignons filamenteux, cette paroi est stratifiée : dans chaque strate, on retrouve un réseau de microfibrilles, qui peuvent être disposées de manière régulière ou non, noyé dans une matrice homogène. Cette paroi est moins rigide au niveau de l'apex, siège de la croissance des filaments mycéliens.

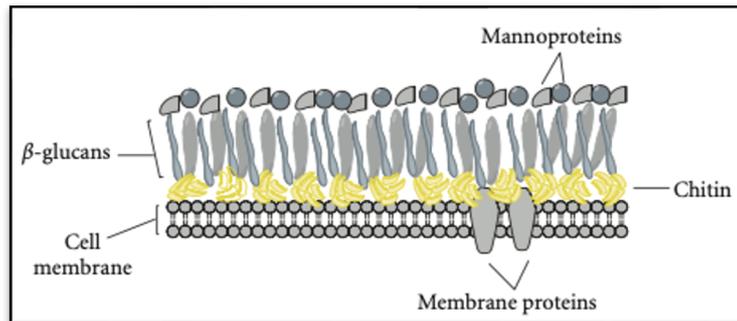


Figure 4. Composition de la paroi fongique, d'après Montravers et al., 2008

La cellule fongique contient une variété de protéines membranaires, une couche protectrice de chitine (représentée en jaune) ainsi que des glycanes (surtout des bêta), et des mannoprotéines à sa surface.

2. Métabolisme primaire

Le métabolisme est défini par l'ensemble des réactions chimiques qui se déroulent à l'intérieur des cellules d'un être vivant. On peut le diviser en deux parties :

- Le catabolisme, qui correspond à l'ensemble des réactions enzymatiques qui permettent de dégrader les macromolécules en molécules de petite taille.
- L'anabolisme, qui correspond à l'ensemble des réactions enzymatiques de synthèse de macromolécules ou de leurs précurseurs.

Le métabolisme primaire désigne donc l'ensemble des réactions nécessaires à la nutrition et au développement d'un organisme mais aussi des métabolites (dits primaires) impliqués comme les acides aminés, les lipides, les glucides.

La majorité des champignons se développent dans des conditions d'humidité relativement élevée, puisque l'eau contribue à la germination. On estime que la teneur moyenne en eau d'un champignon est d'environ 80-90%.

Le tableau ci-dessous résume les besoins nutritifs élémentaires des champignons¹⁰ :

Tableau 1. Besoins élémentaires de la cellule fongique

Élément	Sources courantes	Fonctions cellulaires
Carbone	Sucres	<ul style="list-style-type: none"> - Élément structurel des cellules fongiques avec l'hydrogène, l'oxygène et l'azote - Source d'énergie
Hydrogène	Protons dans les environnements acides	<ul style="list-style-type: none"> - Force proton-motrice transmembranaire vitale pour la nutrition fongique - pH intracellulaire acide (environ 5-6) nécessaire au métabolisme fongique

Oxygène	Air, O ₂	<ul style="list-style-type: none"> - Substrat pour les enzymes respiratoires. - Essentiel pour la synthèse de l'ergostérol et des acides gras insaturés
Azote	Sels NH ₄ ⁺ , urée, acides aminés	Synthèse de protéines ou d'autres composés azotés
Phosphore	Phosphates	<ul style="list-style-type: none"> - Transduction d'énergie - Synthèse des acides nucléiques et de l'ATP - Structure membranaire
Potassium	Sels de K ⁺	<ul style="list-style-type: none"> - Équilibre ionique - Activité enzymatique
Magnésium	Sels de Mg ²⁺	<ul style="list-style-type: none"> - Activité enzymatique - Structure cellulaire et structure des organelles
Calcium	Sels de Ca ²⁺	Possible messenger secondaire dans la transduction de signaux
Cuivre	Sels cupriques	Pigments
Fer	Sels ferriques. Fe ³⁺ est chélaté par les sidérophores et libéré sous forme de Fe ²⁺ dans la cellule	Hémoprotéines, cytochromes
Manganèse	Sels de Mn ²⁺	Activité enzymatique
Zinc	Sels de Zn ²⁺	Activité enzymatique
Nickel	Sels de Ni ²⁺	Activité des uréases
Molybdène	Na ₂ MoO ₄	Métabolisme des nitrates, vitamine B12

Il est important de noter que les besoins spécifiques peuvent varier entre les différentes espèces. De plus, certains champignons sont capables de synthétiser certaines de ces substances, tandis que d'autres dépendent de leur présence dans le milieu de croissance.

Les champignons sont capables de coloniser une multitude de substrats (ce qui est dû en partie à la richesse de leur équipement enzymatique) pour répondre à ces besoins et ont développé plusieurs modes de nutrition pour s'adapter à leur environnement et aux ressources disponibles.

On classe en trois grands types, les relations plus ou moins étroites que les champignons établissent avec les autres êtres vivants pour satisfaire leurs besoins nutritifs :

- Les champignons peuvent se nourrir de matières organiques en décomposition, principalement de la matière végétale (arbres, débris végétaux...etc.) : on parle de champignons saprophytes. Ce mode de nutrition permet de dégrader les molécules complexes contenues dans la matière organique morte et de libérer dans le sol et l'environnement des nutriments nécessaires à sa croissance (ces nutriments peuvent aussi profiter à d'autres êtres vivants). Cette capacité de dégradation peut avoir un impact positif, avec notamment une contribution de la part de ces champignons à la formation de l'humus, gage de la fertilité des sols, mais aussi des impacts négatifs avec par exemple la destructions des produits manufacturés en bois par certaines espèces.

- Le parasitisme permet aux champignons parasites de se nourrir de matière organique vivante. Cela peut être un autre champignon, un animal (on parle de mycoses), un végétal supérieur sauvage ou cultivé (on parle de maladies cryptogamiques, pouvant avoir des préjudices importants en agriculture). Les mécanismes sont nombreux et variés, et montrent une réelle capacité d'adaptation des champignons.
- La symbiose qui, à la différence du parasitisme, est une association entre un champignon et un être vivant où chacun tire un bénéfice pour sa survie. Les mycorhizes en sont un parfait exemple : il s'agit d'une relation symbiotique entre les racines de nombreux végétaux et des filaments mycéliens qui permettent notamment un meilleur échange des nutriments. Le végétal fournit au champignon les produits de la photosynthèse, tandis que le champignon permet d'augmenter la surface d'échange au niveau des racines et donc d'augmenter la capacité d'extraction des nutriments dans le sol par le végétal.

3. Métabolisme secondaire

3.1. Généralités

Le métabolisme secondaire, quant à lui, correspond à toutes les autres réactions et métabolites impliqués (dits métabolites secondaires) qui n'appartiennent pas au métabolisme primaire et qui donc n'interviennent pas directement dans la croissance ou le développement de l'organisme vivant. Les métabolites secondaires ont des rôles très variés (communication entre organismes vivants, défense face à des prédateurs...etc.) et ont pour but d'assurer la survie d'un organisme dans un environnement donné, en lui conférant un avantage sélectif.

Les champignons font partie des êtres vivants (avec les plantes et les bactéries) capables de produire une variété de métabolites secondaires avec diverses propriétés biologiques : on parle de métabolites secondaires fongiques. Ces métabolites secondaires sont essentiels à leur survie : ils sont un moyen de s'adapter aux changements dans leur environnement et beaucoup de ces métabolites sont produits en réponse à un signal comme la lumière, la température ou le pH par exemple mais aussi par la présence de compétiteurs nutritionnels¹¹. Afin d'être le plus compétitif possible dans le contrôle des ressources nutritives d'un environnement donné, les champignons peuvent sécréter un certain nombre de molécules, comme des antibiotiques pour éliminer d'autres micro-organismes ou inhiber leur croissance¹². Cependant, il est important de noter que le rôle physiologique ou environnemental des métabolites secondaires fongiques n'est pas toujours connu précisément.

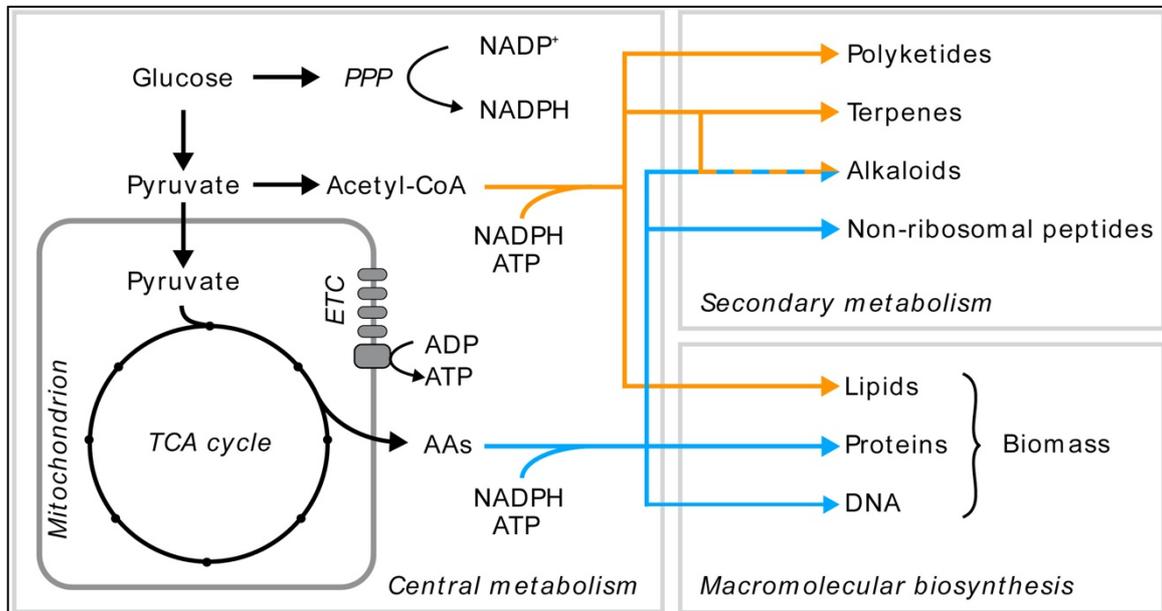


Figure 5. Biosynthèse de métabolites secondaires à partir de précurseurs du métabolisme primaire (central metabolism sur le schéma) du carbone, d'après Nielsen et al., 2017

PPP : Voie des pentoses phosphate. ETC : Chaîne de transport d'électrons. TCA : Cycle de l'acide tricarboxylique. AA : Acides aminés.

Les métabolites secondaires présentent certaines caractéristiques :

- Ils sont produits préférentiellement à la fin de la croissance de l'organisme.
- Ces composés ne sont pas essentiels pour la croissance de l'organisme, sa reproduction ou son métabolisme de base.
- Ils sont produits à partir de métabolites primaires en utilisant des voies de synthèses spécifiques, encodées par un ou plusieurs gènes spécifiques, sous l'influence de paramètres environnementaux (Figure 5).

La plupart de ces métabolites sont des molécules organiques complexes qui requièrent un nombre important de réactions enzymatiques pour aboutir à leur synthèse.

Les voies métaboliques de ces métabolites secondaires démarrent à partir du métabolisme primaire puisque la matière première pour le métabolisme secondaire vient des voies de biosynthèses majeures.¹³

Ces métabolites secondaires fongiques sont divisés en plusieurs grands groupes avec notamment les alcaloïdes, les terpènes, les polycétides et les peptides non-ribosomiques¹⁴.

3.2. Principaux métabolites secondaires fongiques

3.2.1. Les alcaloïdes

Les alcaloïdes sont un groupe hétérogène de molécules organiques basiques présentant un ou plusieurs atomes d'azote, et qui sont le plus souvent des hétérocycliques¹⁵. Chez le champignon, les alcaloïdes sont synthétisés à partir de L-tryptophane grâce à un groupe d'enzymes appelées diméthylallyl-tryptophan-transférases. Certains alcaloïdes fongiques ont des propriétés médicinales et peuvent être utilisés à des fins thérapeutiques.

L'un des alcaloïdes fongiques les plus connus est la psilocybine, produite par certaines espèces de champignons comme *Psilocybe cubensis* et fait partie de la famille des alcaloïdes tryptamine. Elle est synthétisée dans la nature grâce à quatre enzymes complémentaires nommées *PsiD*, *PsiH*, *PsiK* et *PsiM*, qui catalysent les réactions de conversion du L-tryptophane en psilocybine via la formation successive de la tryptamine, de la 4-hydroxytryptamine et de la norbaeocystine¹⁶.

L'ergotamine est un autre alcaloïde fongique connu, elle est produite par *Claviceps purpurea* ou Ergot du seigle, champignon parasitant le seigle (et d'autres céréales).

Elle est hautement toxique et des épidémies d'ergotisme ou mal des ardents ou feu de Saint-Antoine étaient fréquemment observées au Moyen-Âge¹⁷. Il s'agit d'une intoxication généralement aigüe due à la consommation de farines contaminées par *Claviceps* sp. (*Claviceps purpurea*, surtout).

3.2.2. Les terpènes

Les terpènes sont une classe d'hydrocarbures pouvant être cycliques ou non, saturés ou non. Ce sont des composés organiques volatils avec de nombreuses fonctions dans le champignon, notamment la défense contre les prédateurs et la mise en place de relations symbiotiques¹⁸. Ce sont des molécules d'intérêt majeur dû à leur diversité d'activités biologiques : anti-inflammatoire, antitumorale et antimicrobienne principalement¹⁹.

Parmi les terpènes fongiques les plus connus, on peut citer :

- L'acide gibbéréllique isolé à partir de *Gibberella fujikuroi*, qui est un champignon parasite du riz qui allonge de manière excessive les tiges²⁰. La capacité de *Gibberella fujikuroi* à produire de l'acide gibbéréllique en quantités significatives en a fait un organisme d'intérêt dans la recherche agricole pour sa capacité à produire cette hormone

de croissance végétale à des fins commerciales, puisqu'elle augmente la croissance des plantes et permet d'obtenir un meilleur rendement des cultures.

- La pleuromutiline, qui est un antibiotique utilisé depuis plus de 20 ans dans la médecine vétérinaire et qui est un métabolite secondaire des champignons du genre *Clitopilus*²¹.

Les terpènes sont formés dans les champignons à partir de la condensation d'une molécule de départ appelée isopentényl-pyrophosphate (IPP) avec son isomère le diméthylallyl-pyrophosphate (DMAPP) grâce à des enzymes nommées prényltransférases²². Pour produire des IPP et des DMAPP, les champignons font appel à la voie du mévalonate.

3.2.3. Les polycétides

Les polycétides sont un large groupe de métabolites secondaires présentant une grande variété de structures et de fonctions. Ils possèdent un large arsenal d'activités biologiques : antibactérienne, antifongique, antivirale, immunosuppressive, antitumorale, anti-inflammatoire et hypocholestérolémiant²³.

Ils sont formés par la condensation de sous-unités acétyle ou malonyl grâce à des enzymes appelées polycétides synthase, de type I essentiellement²⁴. Leur biosynthèse peut s'apparenter à celle des acides gras.

Parmi les polycétides les plus remarquables, on peut citer plusieurs molécules :

- L'acide mycophénolique, extrait de *Penicillium brevicompactum*.
- La compactine, isolée à partir de *Penicillium citrinum*.
- La cyclosporine, isolée à partir de *Tolypocladium inflatum*.
- La griséofulvine, isolée à partir de *Penicillium griseofulvum*.

Nous verrons plus tard que ces molécules ont permis d'aboutir à des médicaments avec un intérêt majeur en santé publique.

3.2.4. Les peptides

Les champignons ont la capacité de synthétiser des peptides avec diverses fonctions, avec ou sans l'intervention des ribosomes. La synthèse des peptides ribosomiques se fait à partir de séquences d'ARN messager (ARNm), elle suit le processus de traduction standard, où l'ARNm est traduit en chaîne peptidique à l'aide du code génétique. Les peptides non-ribosomiques, quant

à eux, sont des peptides synthétisés sans l'intervention des ribosomes²⁵. En effet, de larges enzymes multifonctionnelles appelées Non Ribosomal Peptide Synthetase (NRPS) permettent leur formation à partir d'acides aminés et d'ATP, grâce à leur organisation en modules, chaque module étant divisé en trois domaines principaux :

- Le domaine d'adénylation (A), permettant la reconnaissance d'un acide aminé spécifique et l'active via une réaction d'adénylation.
- Le domaine de thiolation (T), qui fixe l'acide aminé sur la peptide synthétase de manière covalente par une liaison thioester.
- Le domaine de condensation (C), qui catalyse la formation de liaisons peptidiques entre deux résidus.

L'exemple de peptide non-ribosomique le plus connu est la pénicilline, découverte par Alexander Fleming en 1929. Le processus de biosynthèse de la pénicilline commence par la formation du noyau β -lactame, qui est la caractéristique centrale de la structure moléculaire de la pénicilline. Ce noyau est formé par la condensation de trois acides aminés : L-cystéine, L-valine et L- α -aminoadipate. Le noyau β -lactame est ensuite modifié pour former l'acide 6-aminopénicillanique, une structure clé de base dans la biosynthèse de diverses pénicillines. Cette transformation implique plusieurs étapes enzymatiques et des réarrangements moléculaires. À partir de l'acide 6-aminopénicillanique, différentes voies métaboliques peuvent se produire pour former différentes pénicillines.

Dans le cadre de ce travail, il est important de présenter un type de peptides en particulier : les peptides antimicrobiens ou AMP (antimicrobial peptides). Ils sont l'un des constituants du système immunitaire inné de plusieurs organismes vivants, notamment les champignons.

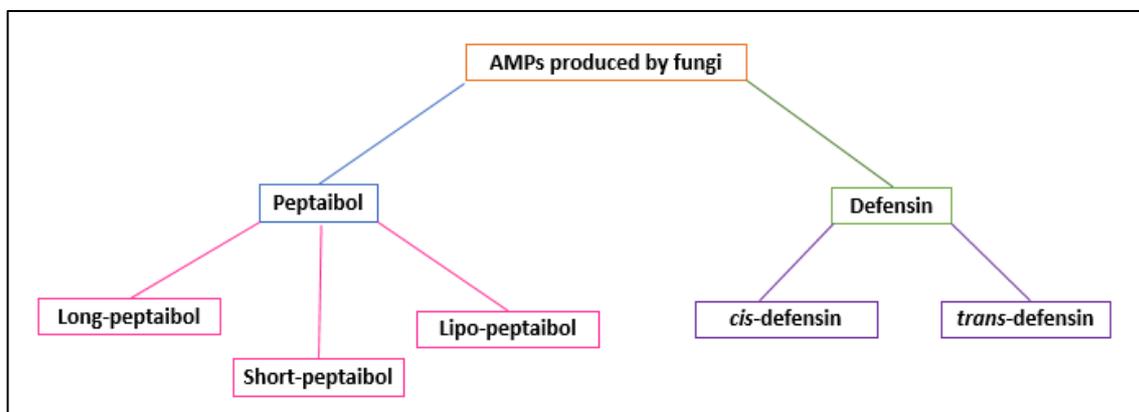


Figure 6. Classification des AMP produits par les champignons, d'après Dini et al., 2022

En perturbant la stabilité membranaire ou le métabolisme, ils sont capables de défendre un organisme contre les bactéries, les virus, les protozoaires. Leur efficacité et spécificité élevées, ainsi que leur faible interaction médicamenteuse et toxicité, leur forte thermostabilité et solubilité dans l'eau en font des molécules pouvant aboutir à de nombreuses applications en médecine et en agriculture. Ils présentent un intérêt majeur dans un contexte d'émergence de micro-organismes résistants aux antibiotiques.

Les champignons produisent plusieurs types de peptides antimicrobiens, notamment les peptaïbols et les défensines²⁶. Le nom de « peptaïbols » est lié à leur structure, puisqu'il désigne des peptides caractérisés par la présence d'acides aminés originaux α , α -di-alkylés comme l' α -aminoisobutyrate et par la présence d'un résidu C-terminal amino-alcool. Les peptaïbols sont principalement produits par les champignons du genre *Trichoderma*²⁷. Ce sont des peptides courts (contenant 5 à 21 acides aminés), avec une masse moléculaire comprise entre 500 et 2200 Da, avec une proportion élevée d'acides aminés non protéinogènes et/ou lipoaminés, une extrémité N-terminal acylée et un alcool aminé lié au C-terminal. Lorsque l'extrémité N-terminale est acylée par un acide gras, on parle de lipopeptaïbols. Leurs structures secondaires se composent d'hélices- α et de feuillets- β . Différents mécanismes ont été proposés pour décrire leur action²⁸. Concernant les peptaïbols dits « longs » (18–20 résidus), il a été supposé que leurs structures hélicoïdales leur permettraient de s'oligomériser pour former des canaux ioniques dans la membrane du micro-organisme cible (Figure 7).

Les peptaïbols dits « courts » (11-16 résidus), quant à eux, seraient capables de former un pore dans la bicouche lipidique et d'interagir avec diverses cibles moléculaires²⁹. D'autres mécanismes d'actions ont été identifiés pour les peptaïbols n'interagissant pas directement avec la membrane comme l'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne, de l'ADN, de la synthèse protéique et des enzymes essentielles.

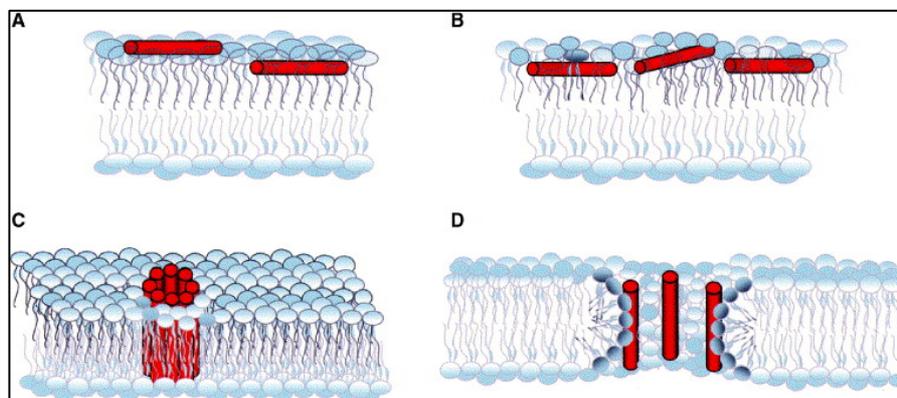


Figure 7. Modèle de formation des canaux transmembranaires, d'après Sato et Feix (2006)

(A) Les hélices- α (cylindres rouges) s'associent parallèlement à la surface de la membrane, soit superficiellement (à gauche), soit enfouies juste en dessous de l'interface aqueuse.

(B) Les peptides continuent de s'accumuler à proximité de la surface de la bicouche lipidique, perturbant l'empilement lipidique et provoquant un amincissement de la membrane. Cette étape peut ou non impliquer une agrégation des peptides entre eux. Une fois qu'un rapport critique peptide/lipide est atteint, les peptides s'insèrent soit (C) dans la membrane sous forme de pores de type barillet, soit (D) induisent la formation localisée de pores toroïdaux.

Les défensines, quant à elles, sont une classe de peptides antimicrobiens riches en cystéine avec de nombreux ponts disulfure. Elles peuvent être regroupées en deux superfamilles (cis et trans). Il s'agit d'un groupe diversifié de protéines avec une faible masse moléculaire (<10 kDa). De façon générale, ils sont classés en fonction de leur structure secondaire (en 3 groupes : 1) hélices alpha, 2) feuillets bêta et 3) flexibles) mais aussi selon leur séquence d'acides aminés. Ils sont généralement chargés positivement et amphipathiques, ce qui leur permet d'interagir, par exemple, avec la surface chargée négativement des bactéries de différentes manières³⁰:

- En formant des pores dans la membrane bactérienne.
- En solubilisant la membrane bactérienne.
- En bloquant des mécanismes essentiels à la bactérie, tels que la synthèse de la paroi cellulaire ou la synthèse des protéines.

Un des peptides antibactériens les plus connus est la vancomycine, antibiotique de la famille des glycopeptides, produite par la bactérie *Streptomyces orientalis*. Un des premiers peptides antibactériens d'origine fongique à avoir été identifié est la plectasine, isolée à partir du sécrétome de *Pseudoplectania nigrella*³¹.

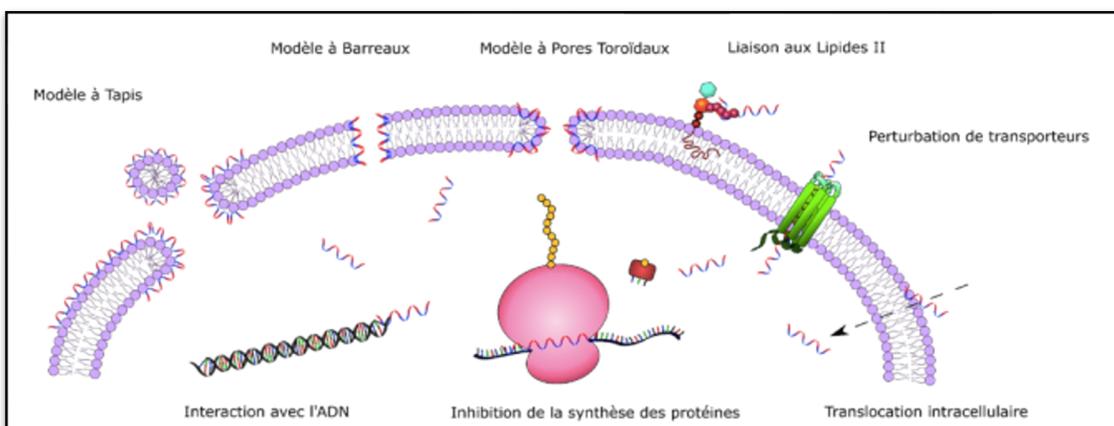


Figure 8. Exemples de modes d'entrée et de mécanismes d'action de peptides antibactériens, d'après Hargraves et al. 2020

3.3. De métabolites secondaires fongiques à médicaments historiques

En reprenant les exemples de molécules présentés dans le 3.2., nous pouvons nous rendre compte que ces métabolites secondaires ont permis d'aboutir à des médicaments très largement utilisés de nos jours. Nous pouvons parler tout d'abord de la compactine, isolée à partir de *Penicillium citrinum* qui est à la base des statines qui sont une classe de médicaments largement utilisée pour réduire le taux de cholestérol dans le sang et prévenir les maladies cardiovasculaires. Dans les années 1970, Akira Endo et Noboru Yamada découvrent indépendamment les propriétés inhibitrices de la HMG-CoA réductase des champignons, menant à la synthèse des premières statines³². La lovastatine, approuvée par la FDA (Food and Drug Administration, agence du médicament américaine) en 1987, ouvre la voie au développement d'autres statines, comme la simvastatine et l'atorvastatine, largement prescrites pour réduire le risque de maladies cardiovasculaires.

Il est important d'évoquer également l'ergot de seigle qui a été associé à des effets médicaux depuis l'Antiquité. Les premiers rapports de son utilisation remontent à l'Égypte ancienne, où il aurait été utilisé pour faciliter l'accouchement. Plus tard, au Moyen Âge, l'ergot de seigle a été utilisé pour induire des contractions utérines lors de l'accouchement et pour traiter les maux de tête³³. Au début du XIXe siècle, des chercheurs ont commencé à étudier de près l'ergot de seigle et ses effets pharmacologiques. En 1918, Arthur Stoll, un chimiste suisse travaillant pour le laboratoire pharmaceutique Sandoz, réussit à isoler et à identifier l'ergotamine comme le principal composé actif responsable des effets vasoconstricteurs du champignon. Dans les années qui ont suivi son identification, l'ergotamine a été largement utilisée dans le traitement de la migraine. Son mécanisme d'action implique la vasoconstriction des vaisseaux sanguins, ce qui peut aider à soulager les symptômes de la migraine. Elle est indiquée en dernière intention de la crise de migraine en cas d'échec caractérisé des traitements recommandés (anti-inflammatoires non stéroïdiens et/ou triptans)³⁴.

Un autre exemple d'alcaloïdes fongiques avec des propriétés médicales et utilisés à des fins thérapeutiques est la psilocybine et la psilocine. Ce sont des alcaloïdes qui sont actuellement étudiés (même s'il n'existe pour l'instant aucun produit thérapeutique contenant ces substances) pour leur potentiel dans le traitement de certaines pathologies psychiatriques, notamment la dépression, le trouble obsessionnel-compulsif, la consommation problématique de substances et l'anxiété³⁵.

La pleuromutiline, un antibiotique découvert dans les années 1950 par des chercheurs de la société pharmaceutique danoise Ferrosan, est produite par certains champignons *Pleurotus*, notamment *Pleurotus mutilus* et *Pleurotus passeckerianus*³⁶. Elle est particulièrement active contre les bactéries Gram positives et certaines bactéries résistantes aux antibiotiques courants. Des formulations de pleuromutiline, telles que la tiamuline, ont été développées pour une utilisation en médecine vétérinaire, principalement dans le traitement des infections bactériennes chez les animaux d'élevage. Son activité contre les bactéries Gram positives et les mycoplasmes dépasse largement¹³ celle de la pleuromutiline (facteur de 10-50). La tiamuline est un antibiotique bactériostatique qui agit par inhibition de la synthèse des protéines grâce à sa fixation réversible à la sous-unité 50S du ribosome³⁷.

La découverte de la pénicilline remonte aux années 1920 et a marqué une avancée majeure en médecine. En 1928, Alexander Fleming, scientifique écossais travaillant à l'hôpital St Mary's à Londres, remarque par hasard qu'une culture de *Staphylococcus aureus* était contaminée par un champignon du genre *Penicillium*, inhibant la croissance bactérienne. Après avoir identifié la substance produite comme étant la pénicilline, Fleming publie ses premières observations en 1929. Cependant, ce n'est qu'en 1940 que le potentiel thérapeutique de la pénicilline est pleinement exploité grâce aux travaux de Howard Florey et Ernst Boris Chain à l'Université d'Oxford. Ils développent des techniques de production à grande échelle et mènent des essais cliniques démontrant son efficacité dans le traitement des infections bactériennes chez l'homme. En 1945, Fleming, Florey et Chain reçurent le prix Nobel de physiologie ou médecine pour leurs découvertes, révolutionnant la médecine et ouvrant la voie à l'ère des antibiotiques. La pénicilline, membre des β -lactamines, est devenue le premier antibiotique utilisé avec succès pour traiter un large éventail d'infections bactériennes. Les β -lactamines inhibent la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane et ont un effet bactéricide.

Des immunosuppresseurs avec une origine fongique comme la cyclosporine et l'acide mycophénolique ont contribué à l'élargissement de l'arsenal thérapeutique dans la prise en charge de certaines pathologies. La cyclosporine, isolée à partir de *Tolypocladium inflatum* dans les années 1970 a révélé des propriétés immunosuppressives remarquables, réduisant efficacement le risque de rejet de greffe sans compromettre gravement le système immunitaire du receveur. Elle est également utilisée dans le traitement des maladies auto-immunes. L'acide mycophénolique, extrait de *Penicillium brevicompactum* dans les années 1960, a été identifié pour ses propriétés immunosuppressives et approuvé pour le traitement de diverses maladies auto-immunes et inflammatoires, notamment la prévention du rejet de greffe chez les patients transplantés, contribuant également à améliorer les taux de succès des greffes.

La griséofulvine, isolée à partir de *Penicillium griseofulvum* en 1939 présente des propriétés antifongiques remarquables. Approuvée pour le traitement des infections fongiques de la peau, des cheveux et des ongles, elle a été l'un des premiers médicaments antifongiques systémiques disponibles sur le marché, améliorant significativement le traitement des infections fongiques chez l'homme.

3.4. Organisation en clusters des gènes du métabolisme secondaire et régulation

Un cluster de gènes, également appelé "gène opéron", est un groupe de gènes adjacents dans le génome d'un organisme qui sont transcrits ensemble sous le contrôle d'un même promoteur. Ces gènes sont généralement liés par leur fonction biologique commune et sont impliqués dans une voie métabolique spécifique ou une fonction cellulaire particulière. Chez la majorité des champignons, les gènes codants pour le métabolisme secondaire sont organisés en cluster appelés encore Biosynthetic Gene Clusters (BCG)³⁸.

La régulation de ces clusters de gènes impliqués dans la production de métabolites secondaires est un processus complexe et hautement spécialisé. Cette régulation est souvent déclenchée par des signaux environnementaux spécifiques comme la présence de nutriments particuliers ou l'interaction avec d'autres organismes. En effet, ces signaux environnementaux induisent généralement l'expression des gènes du cluster du métabolisme secondaire en activant des facteurs de transcription spécifiques, ce qui entraîne la production de métabolites secondaires. Ces facteurs de transcription agissent comme des interrupteurs moléculaires qui contrôlent l'activation ou la désactivation de l'expression des gènes du cluster.

Pour illustrer ce phénomène, nous pouvons prendre l'exemple de l'aflatoxine B1 (AFB1), métabolite secondaire produit par l'ascomycète *Aspergillus flavus*. Il s'agit d'une mycotoxine (substance toxique produite par certains champignons) dont l'exposition chronique chez l'Homme provoquerait diverses maladies³⁹ (infertilité, dysfonctionnements endocriniens, carcinome hépatocellulaire...etc.).

Puisqu'il s'agit d'une des mycotoxines les plus néfastes, il existe un certain nombre de revues concernant sa biosynthèse. Chez *Aspergillus* sp., l'ADN est divisé en huit chromosomes et les gènes responsables de la production de AFB1 sont localisés dans le 54^e cluster (Figure 9), à 80 kilobase du télomère du chromosome 3. Ce cluster contient trente gènes régulés par les facteurs de transcription *aflR* et *aflS*⁴⁰.

leur expression génique de manière plus efficace. Cela permet une régulation concertée de l'expression des gènes impliqués dans une voie métabolique donnée, ce qui favorise une production efficace de produits métaboliques spécifiques.

Pour conclure, l'organisation en cluster de gènes peut conférer des avantages adaptatifs en permettant aux champignons de synthétiser rapidement des métabolites spécifiques en réponse à des pressions sélectives environnementales.

Les modifications épigénétiques, telles que l'acétylation ou la méthylation de l'ADN ou des histones, peuvent également jouer un rôle dans la régulation de l'expression des gènes du métabolisme secondaire.

II. METABOLITES FONGIQUES ANTIBACTERIENS

L'exploration du potentiel thérapeutique des champignons dans la recherche de nouveaux médicaments et plus précisément de nouveaux antibiotiques ouvre de nombreuses perspectives. L'exemple de la pénicilline, découverte fortuite mais révolutionnaire démontre l'importance de cette voie de recherche. En effet, nous avons pu voir précédemment que le métabolisme secondaire permet de générer une vaste gamme de composés bioactifs qui constitue un réservoir très précieux pour la recherche de nouvelles substances antibiotiques. En exploitant cette richesse naturelle, il est envisageable de découvrir de nouvelles molécules capables de lutter contre des souches bactériennes résistantes aux traitements actuels. Cette quête de nouveaux antibiotiques d'origine fongique a donc une importance capitale dans la lutte contre les maladies infectieuses et la préservation de la santé publique à l'échelle mondiale.

1. L'antibiorésistance

1.1. Définition de l'antibiorésistance

L'antibiorésistance est le phénomène par lequel les bactéries développent une capacité à résister aux effets des antibiotiques, rendant ainsi ces médicaments moins efficaces ou totalement inefficaces pour traiter les infections bactériennes. Cela concerne aussi bien les bactéries pathogènes que les bactéries commensales (c'est à dire des bactéries inoffensives présentes naturellement sur et à l'intérieur de notre corps)⁴². Il s'agit d'un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale⁴³. L'antibiorésistance peut être naturelle ou acquise par les bactéries par deux mécanismes:

- Les bactéries peuvent acquérir des mutations dans leur matériel génétique, ce qui peut entraîner des changements dans les protéines cibles des antibiotiques. Ces modifications peuvent empêcher les antibiotiques de se lier efficacement à leurs cibles, réduisant ainsi leur efficacité.
- Les bactéries peuvent également acquérir de nouveaux gènes de résistance par transfert horizontal, c'est-à-dire par échange de gènes avec d'autres bactéries. Ces gènes de résistance peuvent coder des enzymes qui dégradent les antibiotiques, des pompes qui expulsent les antibiotiques hors de la cellule bactérienne, ou d'autres mécanismes qui contrent l'action des antibiotiques.

La pression de sélection favorise la persistance des bactéries résistantes aux antibiotiques, et peut expliquer l'apparition de résistances acquises. La pression de sélection correspond au

processus par lequel les bactéries résistantes aux antibiotiques sont favorisées dans l'environnement, avec un avantage de survie et de reproduction par rapport aux bactéries sensibles. Cette pression peut s'exercer de manière naturelle, nous parlons alors de sélection naturelle avec la favorisation de la persistance de bactéries les plus adaptées dans un environnement, qui vont pouvoir se disséminer plus facilement. Cette pression de sélection peut également être une conséquence de l'utilisation massive, parfois excessive et inappropriée des antibiotiques. Les bactéries sensibles aux antibiotiques sont tuées, tandis que celles qui possèdent des mécanismes de résistance survivent et se multiplient, augmentant ainsi la proportion de bactéries résistantes dans la population. Cela comprend la prescription inadéquate d'antibiotiques pour des infections virales par exemple qui ne répondent pas à ces médicaments, la prescription excessive d'antibiotiques à des doses incorrectes ou pendant des durées inappropriées, et l'utilisation d'antibiotiques dans l'agriculture pour favoriser la croissance des animaux d'élevage.

La lutte contre l'antibiorésistance nécessite une approche globale et coordonnée qui comprend :

- Une utilisation prudente des antibiotiques par les professionnels de la santé et le grand public.
- La mise en place de programmes de surveillance pour suivre l'émergence et la propagation de la résistance.
- La réduction de l'utilisation d'antibiotiques en médecine vétérinaire et dans l'agriculture.
- L'éducation et la sensibilisation du grand public sur l'importance de l'antibiorésistance.
- La recherche pour mieux comprendre les mécanismes de résistances et le développement de nouveaux antibiotiques et de traitements alternatifs.

1.2. Épidémiologie

En 2020, en Europe on estimait que 800 000 personnes étaient infectées par des bactéries antibiorésistantes. 35 000 décès par an dans l'Europe sont attribuables à des infections résistantes aux antibiotiques.⁴⁴

Les coûts directs et indirects de l'antibiorésistance sont élevés, avec des coûts de santé supplémentaires et une perte de productivité estimés à 1,1 milliard d'euros par an en Europe.⁴⁵

1.3. Enjeux de l'antibiorésistance

L'antibiorésistance rend le traitement des infections bactériennes plus difficile, voire impossible dans certains cas. Les infections résistantes aux antibiotiques nécessitent souvent des traitements plus coûteux, des hospitalisations prolongées et des médicaments de deuxième intention, ce qui entraîne une augmentation des coûts de santé pour les individus, les systèmes de santé et les économies nationales. Il y a donc une nécessité de trouver de nouvelles molécules antibactériennes pour palier à ce problème majeur de santé publique.

La résistance des pathogènes aux agents antimicrobiens pourrait devenir la première cause de mortalité dans le monde à l'horizon 2050⁴⁶.

La recherche de molécules alternatives est donc primordiale et l'étude de métabolites fongiques antibactériens pourrait être une réponse pour palier à ce problème.

2. Métabolites antibactériens et groupe fongique étudiés

Dans le cadre de ce travail, nous avons entrepris une revue bibliographique visant à explorer les métabolites antibactériens dérivés de champignons supérieurs, en mettant spécifiquement l'accent sur les basidiomycètes. Cette décision découle d'une étude approfondie de la littérature existante et du constat suivant : la grande majorité des travaux et des revues portaient sur les métabolites issus d'ascomycètes.

Une étude⁴⁷ s'est intéressée aux raisons pouvant expliquer le manque d'études sur les basidiomycètes comparativement aux ascomycètes. Elle s'est concentrée sur les publications sur les champignons endophytes (champignons qui colonisent l'intérieur des tissus végétaux dans les espaces intracellulaires et/ou extracellulaires sans provoquer de symptômes de maladie chez les plantes hôtes⁴⁸) sur une période s'étalant de 2008 à 2023. Cette étude nous offre quelques éléments de réponse sur cette sur-représentation des ascomycètes par rapport aux basidiomycètes, et cela est valable aussi bien pour les études portant sur l'activité bactérienne que celles portant sur les autres activités traitées plus loin dans ce manuscrit:

- Les techniques de culture et d'isolement utilisées en laboratoire ne parviennent pas toujours à détecter leur présence. En effet, la composition du milieu culture choisi pourrait favoriser accidentellement un groupe de champignons par rapport à un autre. Des milieux de culture sélectifs des basidiomycètes pourraient être choisis. De plus, le

temps d'incubation est à prendre en compte comme facteur critique. Il n'est parfois pas adapté car les basidiomycètes nécessitent un temps plus long pour se développer, ce qui pourrait les empêcher de rivaliser avec les ascomycètes qui ont une croissance généralement plus rapide.

- Une plus grande attention est portée historiquement aux ascomycètes en raison de leur plus grande diversité et de leur impact économique significatif en tant qu'agents pathogènes ou symbiotes des plantes.

Ainsi, en nous concentrant sur les basidiomycètes, notre revue cherche, humblement, à combler ce manque de vision globale sur la question des métabolites fongiques antibactériens dérivés de basidiomycètes et à présenter des molécules avec un intérêt majeur dans la lutte contre l'antibiorésistance.

Parmi les métabolites antibactériens dérivés de basidiomycètes, ce sont les peptides antibactériens (présentés dans le 3.2.4) qui ont retenu notre attention. Il s'agit d'une classe molécules de défense présentant de nombreux avantages :

- De nombreuses bactéries multi-résistantes sont sensibles aux peptides antibactériens⁴⁹.
- Ils sont produits par une multitude d'organismes, ce qui est en fait une classe très diversifiée. La base de données « The Datamasse of Antimicrobial Activity and Structure of Peptides (DBAASP) ⁵⁰ » en répertorie 21 848 à ce jour.
- Ils peuvent servir de structures de base, qui pourront être modifiées ou liées à d'autres molécules pour améliorer la stabilité ou l'efficacité, offrant ainsi de nombreuses applications pharmaceutiques.
- Leur production par génie génétique est possible.

Nous avons choisi, au départ, de nous concentrer spécifiquement sur les métabolites antibactériens produits par les mycéliums des basidiomycètes, plutôt que sur ceux produits par les sporophores. En effet, la collecte de sporophores est souvent imprévisible et peut s'avérer coûteuse en termes de temps et de ressources et exerce une pression sur les écosystèmes. Elle nécessite généralement l'utilisation de solvants pour l'extraction des métabolites souhaités, ce qui soulève des préoccupations environnementales en raison de la nature parfois peu écologique des solvants chimiques utilisés.

La culture de mycéliums, quant à elle, peut être réalisée en laboratoire, offrant alors des possibilités de production à plus grande échelle et permettant d'éviter ou de réduire l'utilisation de solvants, ce qui contribue à une approche plus durable et respectueuse de l'environnement

dans la recherche pharmaceutique. Nous avons finalement décidé d'élargir nos recherches aux sporophores afin de ne pas exclure des molécules avec un fort potentiel.

Au final, ce travail met en lumière l'importance de l'exploration des métabolites antibactériens dérivés des basidiomycètes, en particulier des peptides antibactériens, en soulignant leurs avantages potentiels et leur contribution possible à la lutte contre l'antibiorésistance tout en adoptant une approche durable et respectueuse de l'environnement.

3. Méthodes et moyens d'études

3.1. Méthodologie

Pour identifier des peptides antibactériens d'origine fongique, nous avons employé la méthodologie suivante :

- Dans un premier temps, nous avons travaillé sur des bases de données déjà existantes regroupant des milliers de séquences de peptides antimicrobiens, en ciblant ceux d'origine fongique avec une activité antibactérienne. Les bases de données qui ont été utilisées sont les suivantes :
 - The Database of Antimicrobial Activity and Structure of Peptides (DBAASP) (<https://dbaasp.org/home>)
 - APD3 (Antimicrobial Peptide Database) (<https://aps.unmc.edu/>)
 - UniProt (<https://www.uniprot.org/>)
- Nous avons rassemblé, ensuite, de la bibliographie sur ce sujet pour compléter les informations recueillies grâce à différentes ressources numériques comme :
 - PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>),
 - Google Scholar (<https://scholar.google.com/>),
 - Revues 360
 - Web of Science (<https://www-webofscience-com/>)
- Pour chaque moteur de recherche, nous avons employé différents mots-clés et expressions sans appliquer de filtre de période de publication ni de nombre minimal de citations afin de cibler le plus de publications possibles. Parmi les mots-clés utilisés, nous pouvons citer (liste non-exhaustive) :
 - « Basidiomycete peptides »
 - « Fungal metabolites »

- « Basidiomycota antimicrobial compounds »
 - « Bioactive peptides from fungi »
 - « Basidiomycetes antibacterial agents »
 - « Fungal secondary metabolites »
 - « Basidiomycota bioactive compounds »
 - « Antifungal peptides from Basidiomycetes »
 - « Basidiomycota antimicrobial peptides »
 - ...
- Nous sommes partis de 263 peptides avec une activité biologique (antibactérienne, antifongique, antivirale, antiparasitaire...etc.). Nous avons retenu 171 peptides, tous présentant une activité contre des bactéries Gram+, Gram- ou les deux et/ou contre des archées. Pour chaque peptide, nous avons vérifié s'il provenait de basidiomycètes ainsi que la qualité et la quantité des données à exploiter. Les critères auxquels devait répondre le peptide afin de nous permettre une analyse de niveau convenable sont les suivants :
- Le peptide est testé sur au moins trois souches différentes de bactéries.
 - La séquence peptidique est disponible.
 - Le peptide ne doit pas être hémisynthétique et/ou synthétique, uniquement des peptides naturels.

Sur ces 171 peptides, quatre peptides provenaient de basidiomycètes et seuls deux peptides sur les quatre présentaient un profil intéressant en tant que candidats prometteurs pour le développement de nouveaux agents antibactériens capables de surmonter les problèmes de résistance aux antibiotiques. La suite de ce travail consiste donc à présenter les résultats de recherche publiés par les différentes équipes ayant travaillé sur ces peptides, dans un premier temps, puis de proposer quelques éléments de réponses en exploitant ces données afin de donner un aperçu du haut potentiel thérapeutique de ces peptides.

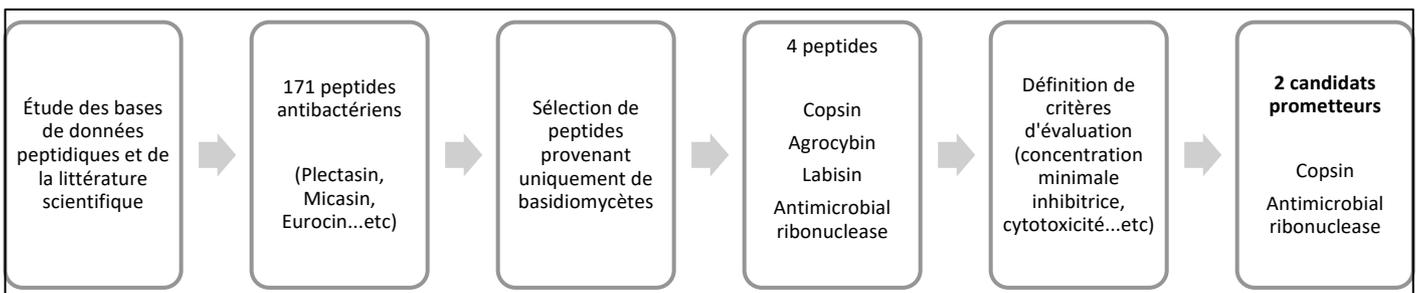


Figure 11. Schéma présentant les principales étapes qui ont mené à la sélection de ces deux peptides

4. Peptides antibactériens dérivés de basidiomycètes à haut potentiel thérapeutique : l'exemple de la copsine⁵¹ et de Psc1⁵².

4.1. Copsine

4.1.1. Caractéristiques générales

La copsine (ou *copsin* en anglais) est le premier peptide antibactérien qui a retenu notre attention. Il s'agit d'une défensine isolée à partir de *Coprinopsis cinerea* (ou Coprin cendré) (Figure 12)⁵³, une espèce de champignon appartenant à la famille des Psathyrellacées, de l'ordre des Agaricales, de la classe des Agaricomycètes.



Figure 12. Coprin cendré (*Coprinopsis cinerea*), Tom Melling ©

4.1.2. Méthode d'isolement du peptide

La copsine a été isolée à partir de mycélium de la souche spécifique A43mut B43mut pab1.2 de *Coprinopsis cinerea*. Les principales étapes de la procédure expérimentale utilisée pour l'isoler sont brièvement résumées ci-dessous :

1. Préparation de plaques de billes de verre et culture du champignon sur ces plaques.
2. Après 60 heures de croissance du champignon sur les billes (37 °C, obscurité), 4 ml du milieu sous le champignon ont été remplacés par 4 ml de suspension bactérienne. Les deux organismes ont été co-cultivés pendant 48 heures (37 °C, obscurité).

3. Les peptides antimicrobiens du secrétome fongique ont été purifiés en utilisant diverses techniques telles que la lyophilisation, la précipitation des protéines et la chromatographie.

Cette technique de culture spécifique se nomme la coculture. Il s'agit d'une méthode utilisée en microbiologie pour étudier les interactions entre différents micro-organismes, tels que les champignons et les bactéries, dans un environnement de laboratoire contrôlé. Cette technique consiste à cultiver simultanément deux ou plusieurs types de micro-organismes dans le même milieu de culture afin d'observer leurs interactions et de découvrir de nouvelles relations symbiotiques, compétitives ou antagonistes. Par exemple, si l'on souhaite étudier comment un champignon produit des substances antibactériennes pour inhiber la croissance des bactéries environnantes, on peut cultiver le champignon et les bactéries ensemble dans un milieu de culture approprié. Cette technique a comme avantages de permettre l'expression de gènes qui peuvent rester silencieux dans des conditions de culture standard et d'avoir une production accrue de composés.⁵⁴

La coculture peut être réalisée de différentes manières, selon les objectifs de l'étude. Les interactions entre les micro-organismes peuvent ensuite être étudiées en observant la croissance, la morphologie, la production de métabolites ou en réalisant des analyses moléculaires pour comprendre les mécanismes sous-jacents (analyse du secrétome des champignons...etc.).

En utilisant la technique de coculture, les chercheurs peuvent découvrir de nouvelles molécules antibiotiques, comprendre les mécanismes d'action impliqués dans les interactions entre les champignons et les bactéries, et explorer de nouvelles voies pour le développement de thérapies antibactériennes.

4.1.3. Structure primaire et structure secondaire

La structure primaire de la cospine est composée de 57 acides aminés et se présente sous forme monomérique. La voie de biosynthèse n'est pas connue.

Sa structure secondaire a été obtenue par spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN)⁵¹. Elle contient une hélice- α (résidus 15–23) suivie de deux feuillets β (résidus 36–40 et 46–50) et est stabilisée par six ponts disulfure. Sur le schéma (Figure 13), l'hélice- α est représentée en rouge et les feuillets β sont verts.

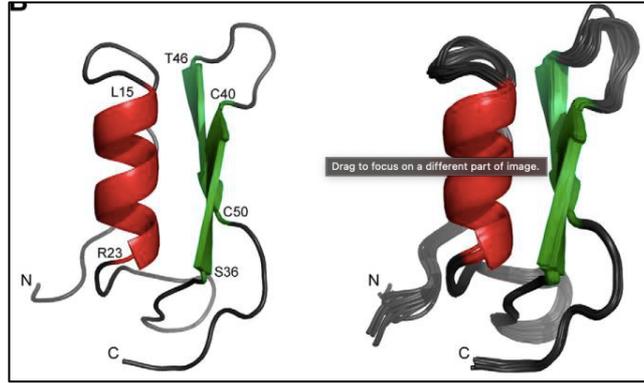


Figure 13. Structure tridimensionnelle de la coprine, d'après Essig et al. 2014

Sa structure compacte avec ses six ponts disulfure et les modifications aux terminaisons, font de la coprine un peptide avec une très haute stabilité. L'activité est totalement conservée après un traitement thermique ou une incubation à différents valeurs de pH. Elle est très résistante à différents protéases, telles que la protéinase K, la trypsine ou la pepsine. Cependant, l'activité antibactérienne a été perdue lorsqu'elle a été traitée avec un agent réducteur, ce qui confirme le rôle crucial des ponts disulfure dans la préservation de l'intégrité structurale de la coprine.

La coprine a montré également une forte homologie de séquences, lorsque qu'on aligne sa séquence sur celles d'autres peptides antibactériens provenant de plantes, de champignons ou d'invertébrés. Sur le schéma (Figure 14), les ponts disulfure sont représentés par des lignes pleines et forment le motif structural central CS $\alpha\beta$ (Cysteine-stabilized $\alpha\beta$) caractéristique de ce type de défensine. Les lignes en pointillés représentent d'autres ponts qui ont également été détectés dans la coprine.

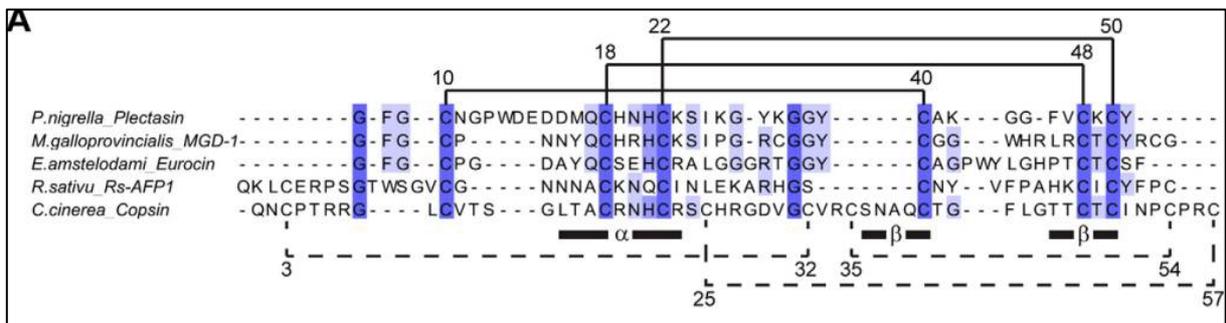


Figure 14. Comparaison de séquences avec d'autres peptides antibactériens, d'après Essig et al. 2014

4.1.4. Activité antibactérienne

La caractérisation de l'activité antibactérienne a révélé que la copsine se liait spécifiquement au précurseur du peptidoglycane, le lipide II, et interférerait donc avec la biosynthèse de la paroi bactérienne⁵⁵. Le lipide II est synthétisé à la face interne de la membrane plasmique bactérienne. Après son transport à travers cette membrane, il est pris en charge par les protéines SEDS (shape, elongation, division, and sporulation) et les PBP (penicillin-binding proteins) qui polymérisent et réticulent le polymère de peptidoglycane. Pour rappel, le peptidoglycane confère rigidité et résistance à la paroi cellulaire des bactéries, assurant ainsi leur intégrité structurale et les protégeant contre les forces osmotiques. L'activité antibactérienne de la copsine a été mesurée contre un certain nombre de souches bactériennes. Les résultats des différentes études sont rassemblés et présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 2. Profil antibactérien de la copsine

Espèce bactérienne	Copsine (CMI µg/ml)	Copsine (CBM µg/ml)
<i>Bacillus subtilis</i> 168	1	1
<i>Staphylococcus carnosus</i> DSM 20501	8	8
<i>Staphylococcus epidermidis</i> DSM 20044	64	>64
<i>Staphylococcus aureus</i> DSM 4910	>64	>64
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	>40	>40
<i>Listeria monocytogenes</i> WSLC 1042	0.5	1
<i>Listeria monocytogenes</i> WSLC 1001	0.25	0.5
<i>Listeria ivanovii</i> WSLC 3009	0.25	0.5
<i>Listeria innocua</i> WSLC 2012	0.5	1
<i>Enterococcus faecium</i> DSM 20477	4	8
<i>Enterococcus faecium</i> DSM 13590	2	2
<i>Enterococcus faecalis</i> DSM 20478	8	16
<i>Micrococcus luteus</i> DSM 1790	0.6	-
<i>Escherichia coli</i> BL21	>64	>64
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> DSM 44123	4	-

CMI = concentration minimale inhibitrice (µg/ml) et CBM = concentration minimale bactéricide (µg/ml)

Pour déterminer l'activité antibactérienne, plusieurs paramètres ont été mesurés.

La concentration minimale inhibitrice ou la CMI est souvent déterminée en effectuant des tests de dilution en série de l'agent antimicrobien, puis en observant la présence ou l'absence de croissance bactérienne après incubation. La concentration la plus faible à laquelle aucune croissance bactérienne n'est observée est considérée comme la CMI.

Ces mesures ont été réalisées dans un milieu de Mueller Hinton (bouillon) composé (pour 1 litre de milieu) de :

- Infusion de viande de bœuf : 300,0 ml
- Peptone de caséine : 17,5 g
- Amidon de maïs : 1,5 g
- Agar : 17,0 g
- PH = 7,4

Pour rendre ces résultats plus concrets, nous avons décidé de mettre ces données en perspective pour chaque peptide en nous concentrant sur l'activité contre quelques bactéries pathogènes chez l'Homme. En effet, nous avons comparé la CMI de la copsine à la CMI d'antibiotiques déjà commercialisés pour la souche *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Listeria monocytogenes* et *Enterococcus spp.* Les données sur les antibiotiques ont été extraites du référentiel de la Société Française de Microbiologie⁵⁶. Les conditions expérimentales qui ont permis d'obtenir les données du référentiel sont proches des conditions expérimentales des études. Nos résultats sont présentés sous forme d'histogramme.

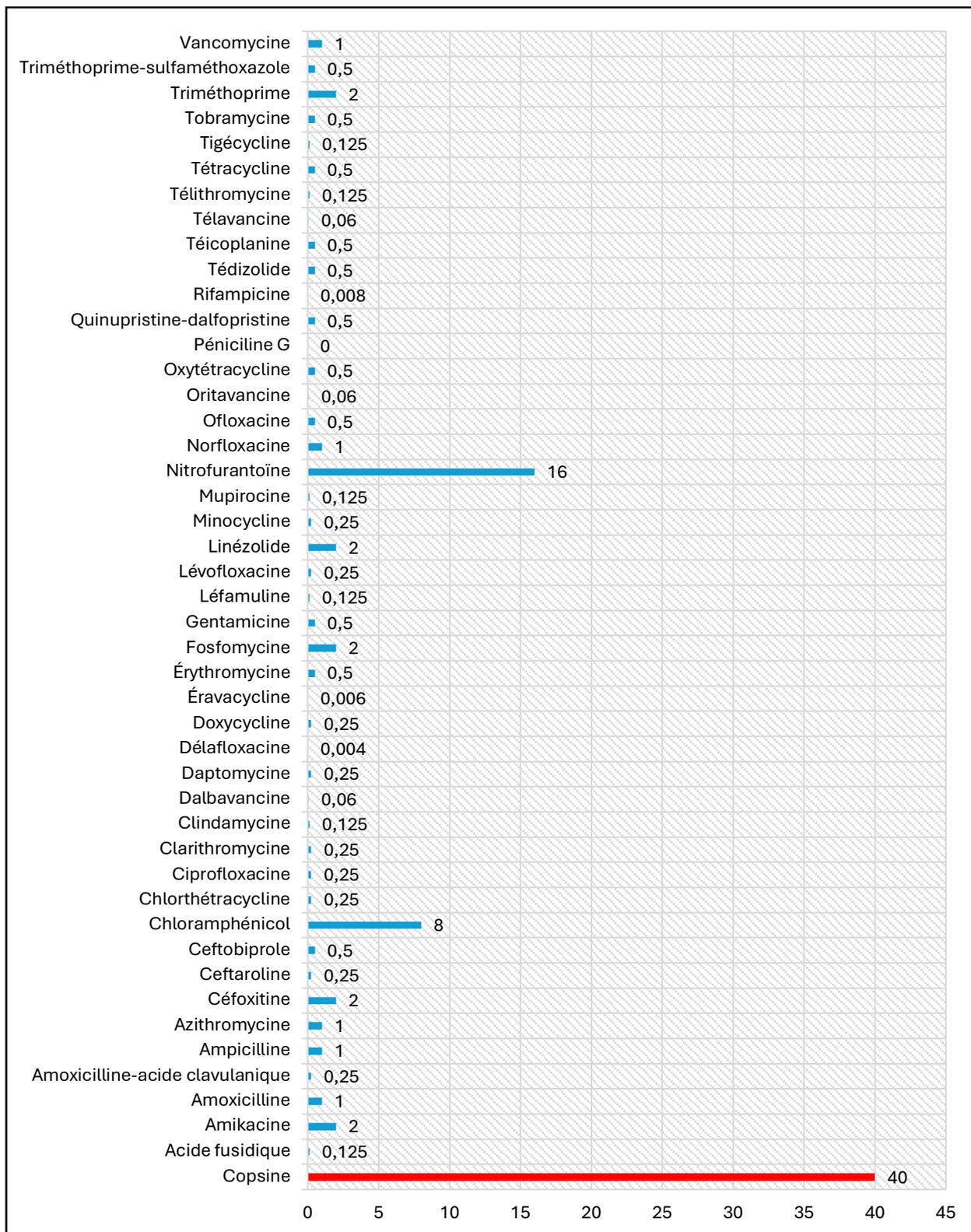


Figure 15. CMI (µg/ml) de différents antibiotiques sur *S. aureus* ATCC 29213

Contre *S. aureus* ATCC 29213 (Figure 15), elle est 2,5 fois supérieure à la nitrofurantoïne (40 contre 16 µg/ml) qui est la molécule commercialisée avec la CMI la moins favorable, ce qui fait de la copsine un candidat médiocre contre cette souche.

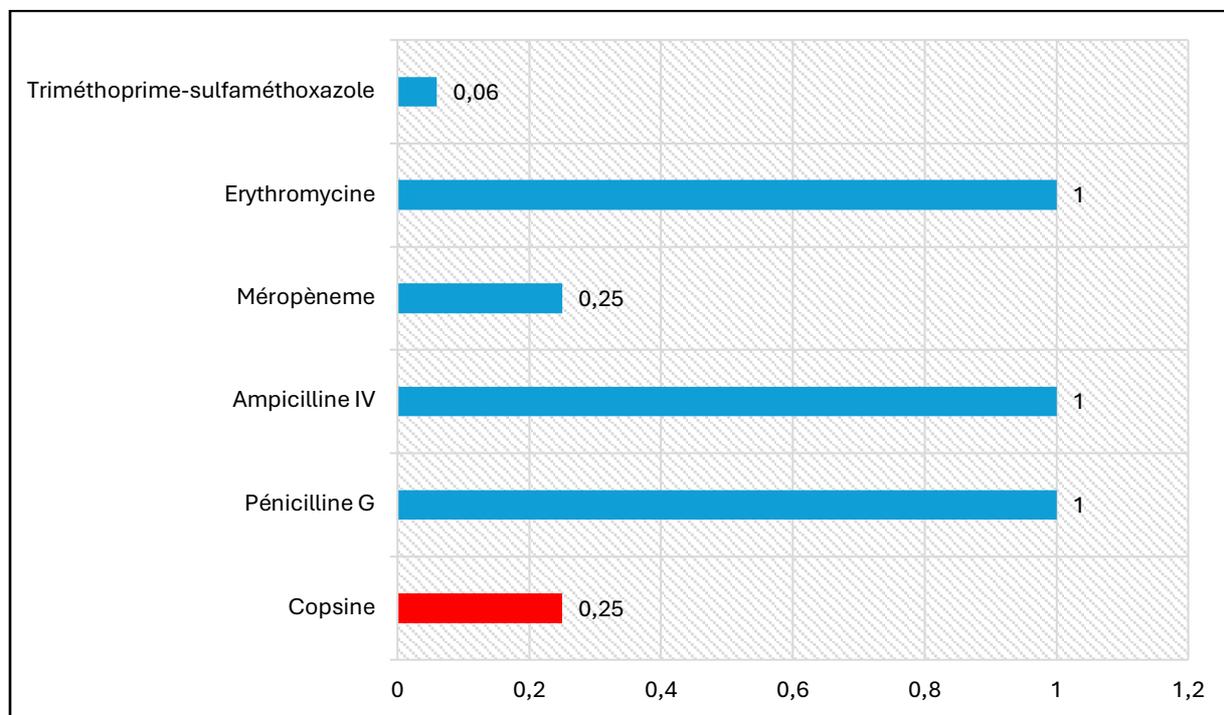


Figure 16. CMI (µg/ml) de différents antibiotiques sur *Listeria monocytogenes*

Contre *L. monocytogenes*, elle est comparable au méropèneme (0,25 µg/ml) qui est la deuxième molécule la plus efficace contre cette bactérie.

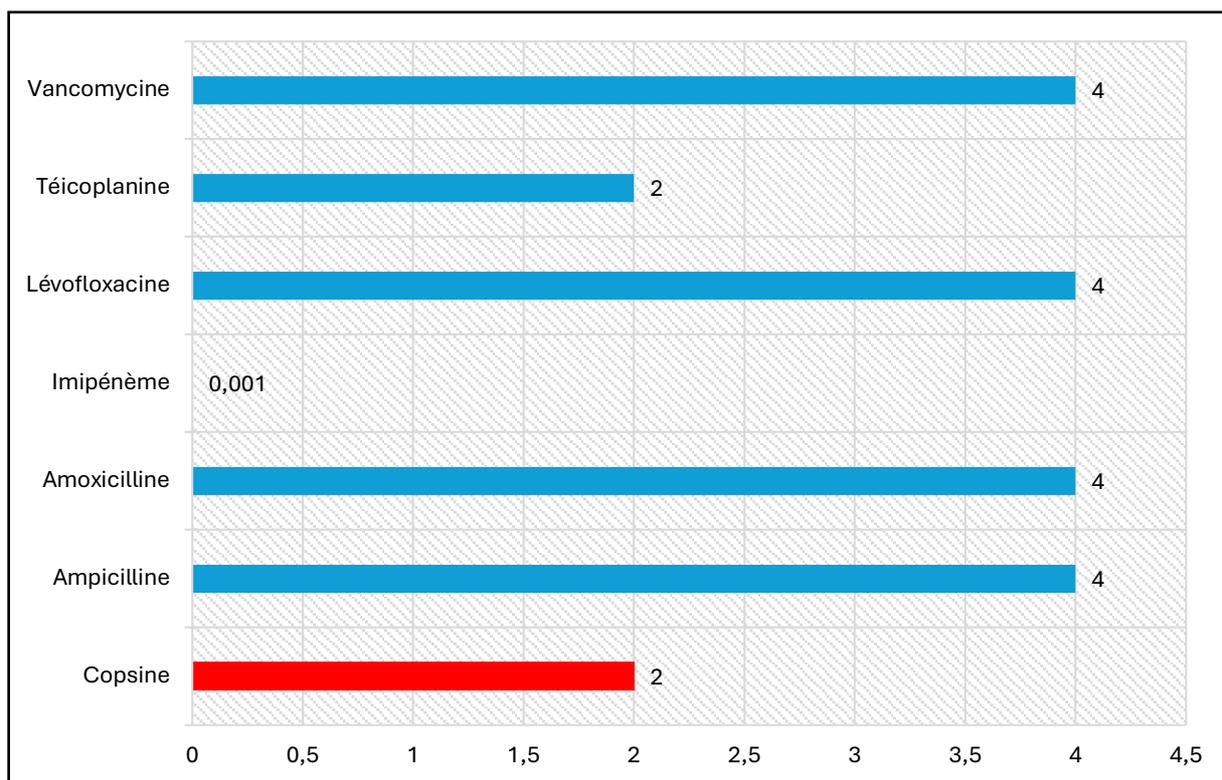


Figure 17. CMI (µg/ml) de différents antibiotiques sur *Enterococcus spp.*

Contre *Enterococcus spp* (Figure 17), elle est comparable à la tétracycline (2 µg/ml) qui est la deuxième molécule la plus efficace contre cette bactérie.

Ces résultats démontrent un haut potentiel thérapeutique de la copsine contre *L. monocytogenes* et *Enterococcus spp* qui sont des bactéries Gram-positives. Bien que la copsine semble peu efficace contre les bactéries Gram-négatives comme *E. Coli*, son efficacité contre des pathogènes tels que *Listeria monocytogenes* et *Bacillus subtilis* est prometteuse, car ces bactéries représentent des menaces importantes en matière de sécurité alimentaire et de santé humaine. Des études complémentaires pourraient être menées afin d'étudier la synergie entre ces antibiotiques et la copsine, afin d'éventuellement envisager une co-administration.

4.1.5. Cytotoxicité

À l'heure actuelle, il n'existe pas de données pertinentes sur la cytotoxicité de la copsine, ce qui entrave la capacité à évaluer pleinement les risques associés à cette substance.

4.2. Psc1 ou la ribonucléase isolée à partir de *Pleurotus sajor-caju*

4.2.1. Caractéristiques générales

Cette ribonucléase que nous nommerons Psc1 est extraite de *Pleurotus sajor-caju*, espèce de champignon appartenant à la famille des Polyporacées, de l'ordre des Polyporales, de la classe des Agaricomycètes, comme *Coprinopsis cinerea* à partir duquel la cospine avait été isolée. Une ribonucléase (ou ARNase ou RNAase) est une enzyme hydrolase qui catalyse la dégradation des acides ribonucléiques (ARN) en coupant les liaisons phosphodiester qui lient les nucléotides de l'ARN entre eux.



Figure 18. *Pleurotus sajor-caju* sur un tronc d'arbre, ©Dominique Mossebo

4.2.2. Méthode d'isolement du peptide

Un extrait aqueux a été préparé en mixant des sporophores de *Pleurotus sajor-caju* dans de l'eau distillée, en laissant extraire à 4 °C pendant toute une nuit. Un tampon NH₄OAc (1 M, pH 5,5) a été ajouté au surnageant pour atteindre une concentration finale de 10 mM. Ce surnageant a ensuite été passé sur une colonne de CM-cellulose, suivie d'une étape de chromatographie d'affinité sur Red-Sepharose et Heparin-Sepharose pour purifier les protéines d'intérêt. Enfin, le pic avec activité ribonucléase le plus adsorbé a subi une étape de purification supplémentaire sur une colonne FPLC-Superdex 75 HR 10/30⁵².

4.2.3. Structure primaire et secondaire

La structure primaire de Psc1 est composée 10 acides aminés, se présente sous forme monomérique et sa synthèse se fait de manière ribosomale. La séquence d'acides aminés a été déterminée à partir du N-terminal par la technique de dégradation d'Edman. Le séquençage a été réalisé à l'aide d'un séquenceur de protéines Hewlett-Packard 1000A équipé d'un système HPLC. Il existe moins de données sur la structure secondaire contrairement à la cospine, cependant on peut noter la présence d'hélice-alpha essentiellement.

4.2.4. Activité antibactérienne

Le mode d'action de Psc1 est mal élucidé et nous pouvons supposer qu'il agit sur l'ARN/ADN des micro-organismes cibles. Pour Psc1, Ngai et al. a mesuré la CI50 ou Concentration Inhibitrice Médiane (Tableau 3). La CI50, ou concentration inhibitrice à 50 %, est une mesure utilisée en biologie pour évaluer l'effet d'un traitement sur une fonction biologique spécifique. Elle représente la concentration d'un agent (par exemple, un médicament, un inhibiteur enzymatique, etc.) nécessaire pour inhiber cette fonction biologique de manière significative, généralement de 50 %. La CI50 est souvent utilisée pour évaluer l'efficacité des médicaments dans le domaine de la pharmacologie, de la cancérologie, de la microbiologie et d'autres domaines de la biologie. Elle fournit une indication de l'efficacité d'un traitement en termes de concentration nécessaire pour obtenir un effet donné sur une fonction biologique spécifique. Une CI50 plus basse indique une plus grande efficacité du traitement, tandis qu'une CI50 plus élevée peut indiquer une résistance ou une moindre efficacité.

Dans ce cas précis, il s'agit de la concentration de l'antibiotique nécessaire pour inhiber la croissance bactérienne de façon significative, à hauteur de 50 %. En d'autres termes, la CI50 représente la concentration minimale d'antibiotique nécessaire pour ralentir la croissance bactérienne de moitié par rapport à une culture non traitée. Plus la CI50 est basse, plus l'antibiotique est efficace contre la bactérie ciblée.

Tableau 3. Profil antibactérien de Psc1 (CI50)

Espèce bactérienne	Psc1 (CI50 μ M)
<i>Staphylococcus aureus</i> DSM 4910	34 \pm 4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	51 \pm 6

<i>Pseudomonas fluorescens</i>	186 ± 12
--------------------------------	----------

CI50 = concentration inhibitrice médiane µM

Une autre étude s'est intéressée à l'activité antibactérienne d'extraits de sporophores de *Pleurotus sajor-caju* (champignon dont est extrait Psc1). Pour extraire, 400 g de l'échantillon en poudre ont été immergés dans 2000 mL de n-hexane et conservés hermétiquement pendant 72 heures à température ambiante⁵⁷. Le résidu a été filtré à travers un tissu de mousseline à double couche, puis à travers du papier filtre Whatman No 1 (24 cm). L'extrait a été ensuite récupéré à l'aide d'un extracteur Soxhlet.

L'activité antibactérienne a été évaluée en mesurant le diamètre ou zone d'inhibition (Tableau 4). Il s'agit d'une mesure utilisée dans les tests de sensibilité aux antibiotiques, notamment dans la méthode de diffusion sur gélose. Ici, des disques contenant des antibiotiques ont été placés sur une gélose Mueller-Hinton ensemencée de bactéries. Les antibiotiques ont diffusé pendant 24 heures à 37°C dans le milieu de culture à partir du disque, formant une zone d'inhibition où la croissance bactérienne est inhibée. Nous avons pris le parti d'extrapoler ces données car les valeurs CI50 seules de Psc1 sont difficilement interprétables, par manque de référentiels auxquels les confronter contrairement aux valeurs de zone d'inhibition. Nous avons donc posé comme postulat pour la suite de l'analyse : si *Pleurotus sajor-caju* démontre une activité antibactérienne, celle-ci est due en partie ou totalement à Psc1.

Tableau 4. Profil antibactérien de *Pleurotus sajor-caju* (zone d'inhibition inhibition en mm)

Espèce bactérienne	<i>Pleurotus sajor-caju</i> (zone d'inhibition inhibition en mm)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12,86
<i>Streptococcus agalactiae</i>	13
<i>Escherichia coli</i>	0
<i>Shigella dysenteriae</i>	0

Nous avons comparé la zone d'inhibition de Psc1 à celle de plusieurs antibiotiques déjà commercialisés pour la souche *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 et *Streptococcus agalactiae*.

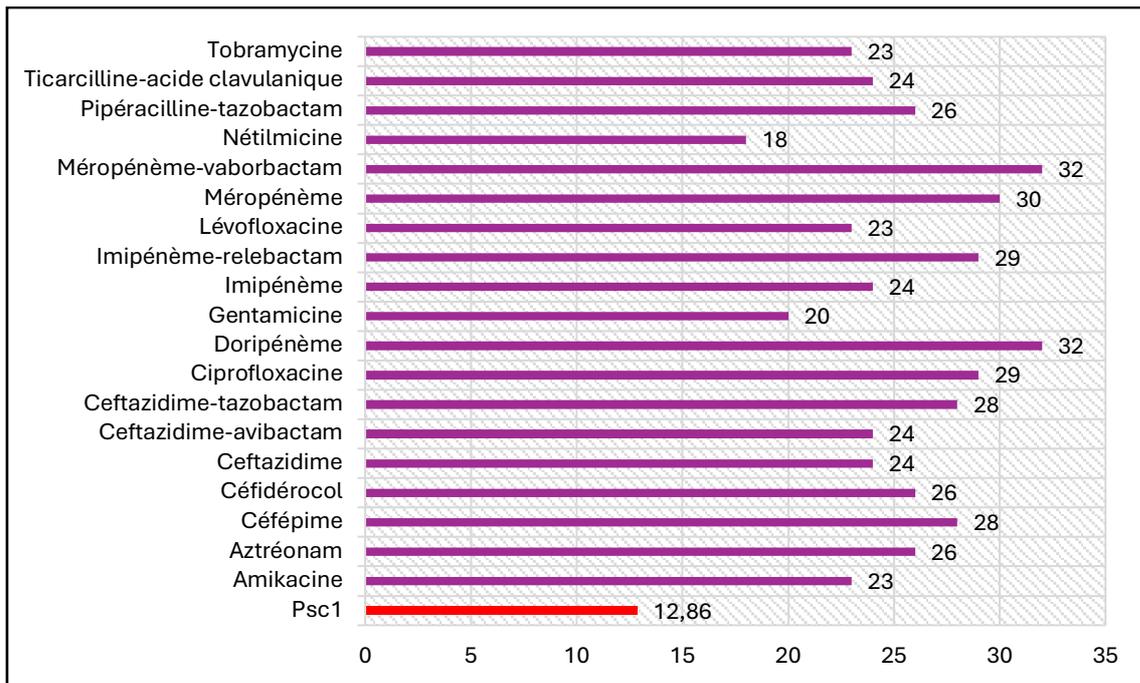


Figure 19. Diamètre d'inhibition (en mm) de différents antibiotiques sur *P. aeruginosa*

Contre *P. aeruginosa*, la zone d'inhibition est inférieure aux autres antibiotiques.

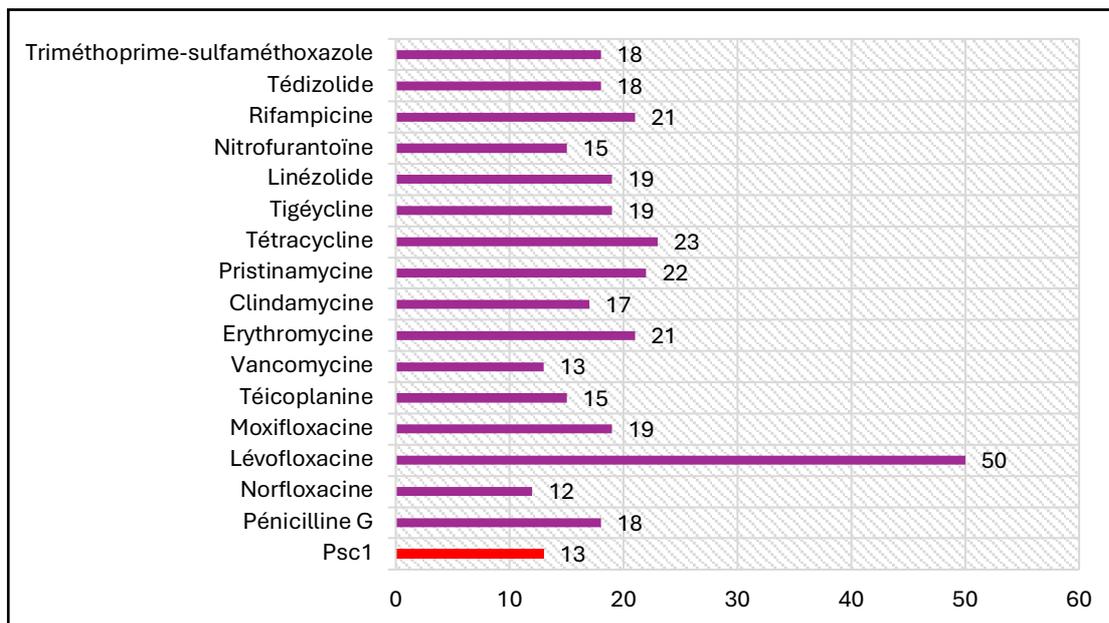


Figure 20. Diamètre d'inhibition (en mm) de différents antibiotiques sur *Streptococcus agalactiae*

Contre *S. agalactiae*, la zone d'inhibition est comparable à la vancomycine (13mm), et ce qui en fait un candidat dans la norme avec une médiane calculée de 18mm.

4.2.5. Cytotoxicité

Psc1 a montré une activité cytotoxique. En effet, il a été observé un effet antimittotique sur les splénocytes de souris, avec une concentration inhibitrice médiane d'environ 65 nM.

4.3. Conclusion

La copsine est un métabolite fongique à haut potentiel thérapeutique, qui pourrait servir de base pour la création de nouveaux antibiotiques (par hémisynthèse notamment qui est une méthode de production de composés chimiques utilisant des précurseurs naturels modifiés par des réactions chimiques pour obtenir le produit final) même si des études de cytotoxicité doivent être menées. Des études sur la CMI/CMB de la Psc1 sont nécessaires pour confirmer son efficacité même si nous pouvons affirmer que le champignon dont il est extrait, *Pleurotus sajor-caju*, est un basidiomycète avec un intérêt majeur comme source de métabolites antibactériens.

Pour illustrer l'importance de mener des études complémentaires pour confirmer le haut potentiel de ces deux peptides, nous pouvons nous appuyer sur des exemples peptides antimicrobiens issus d'ascomycètes. En effet, comme expliqué précédemment, il existe de nombreuses données sur ces peptides antimicrobiens (activité antibactérienne mesurée sur une multitude de souches, données sur la cytotoxicité et l'activité hémolytique, études sur la synergie avec d'autres antibiotiques... etc.) contrairement à ceux issus de basidiomycètes.

5. Exemples peptides antibactériens issus d'ascomycètes

Même si l'objectif de ce travail est de mettre en lumière les peptides antimicrobiens produits par les basidiomycètes, il est nécessaire de présenter des peptides issus également d'ascomycètes afin d'avoir une vision globale du potentiel antibactérien des AMP issus du sous-règne des Dikarya (et *in fine* du règne des Fungi) dans la découverte de nouveaux antibiotiques. Nous avons sélectionné trois peptides antimicrobiens, selon la même méthodologie présentée en II.3.1., présentant un profil intéressant.

5.1. Plectasine

5.1.1. Caractéristiques générales

La plectasine (ou *plectasin* en anglais) est une défensine isolée à partir de *Pseudoplectania nigrella* (Figure 21), une espèce de champignon appartenant à la famille des Sarcosomatacées, de l'ordre des Pezizales, de la classe des Pezizomycètes⁵⁸.



Figure 21. *Pseudoplectania nigrella*, ©André Couder

5.1.2. Méthode d'isolement du peptide

Les chercheurs ont examiné les protéines sécrétées par *Pseudoplectania nigrella*. Pour ce faire, ils ont extrait l'ARN messager à partir de mycéliums cultivés en laboratoire puis l'ont converti en ADN complémentaire et inséré dans des plasmides. En comparant les séquences nucléotidiques obtenues à des bases de données existantes ils ont identifié un cadre de lecture codant pour un peptide présentant une homologie de séquence de 50 à 55 % avec plusieurs défensines d'invertébrés : la plectasine.

5.1.3. Structure primaire et secondaire

La structure primaire de la plectasine est composée de 40 acides aminés et se présente sous forme monomérique.

La structure secondaire (Figure 22) de la plectasine a été identifiée en utilisant la spectroscopie RMN⁵⁹. La plectasine présente le motif CS $\alpha\beta$ avec une hélice α et deux brins β antiparallèles, stabilisé par trois ponts disulfure ((Cys4–Cys30, Cys15–Cys37 and Cys19–Cys39)³¹. Sa

structure est similaire à celle des défensines d'arthropodes et de mollusques. La similitude entre la plectasine et les défensines d'invertébrés renforce l'hypothèse d'un ancêtre génétique commun entre les plantes, les champignons et les invertébrés protostomiens et suppose que la plectasine n'est pas nécessairement une molécule récente⁶⁰.

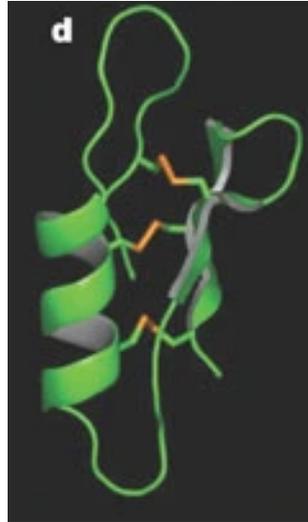


Figure 22. Structure tridimensionnelle de la plectasine, d'après Mygind et al., 2005

Les ponts disulfures sont représentés en orange.

5.1.4. Activité antibactérienne

Bacterial strains*	No. tested	Minimal inhibitory concentration† (mg l ⁻¹)											
		0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	≥128
Streptococcus													
<i>S. pneumoniae</i> PSSP	109	-	-	4	35	26	27	15	2	-	-	-	-
<i>S. pneumoniae</i> PRSP	24	-	1	4	7	5	4	3	-	-	-	-	
<i>S. pyogenes</i> ESSP	12	2	5	3	2	-	-	-	-	-	-	-	
<i>S. pyogenes</i> ERSP	10	1	4	4	1	-	-	-	-	-	-	-	
Misc. (Group‡ B, C, G)	9	-	-	1	3	4	1	-	-	-	-	-	
Staphylococcus													
<i>S. aureus</i> MSSA	5	-	-	-	-	-	-	1	-	3	1	-	
<i>S. aureus</i> MRSA	5	-	-	-	-	-	-	-	-	1	3	-	
<i>S. epidermidis</i> MSSE	5	-	-	-	-	-	-	-	3	1	1	-	
<i>S. epidermidis</i> MRSE	5	-	-	-	-	-	-	1	2	2	-	-	
Misc. <i>Staphylococci</i>	3	-	-	-	-	-	2	1	-	-	-	-	
Enterococcus													
<i>E. faecalis</i>	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	
<i>E. faecium</i> VSEF	5	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	4	
<i>E. faecium</i> VREF	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1	
Corynebacterium													
<i>C. diphtheriae</i>	4	-	-	-	-	-	1	1	2	-	-	-	
<i>C. jeikeium</i>	3	-	-	-	-	1	2	-	-	-	-	-	
Bacillus													
<i>B. cereus</i>	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6	
<i>B. thuringiensis</i>	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1	
Misc. <i>Bacillus</i>	7	1	-	1	2	1	1	1	-	-	-	-	

*Strains were from the American Type Culture Collection, the German Collection of Microorganisms and Cell Cultures, or were clinical isolates from the Statens Serum Institut.
†The minimal inhibitory concentration (MIC) was determined as described in the Methods section. *Nocardia* spp. (n = 5) and *Listeria monocytogenes* (n = 3) all showed MICs > 64 mg l⁻¹ (data not shown).
‡Lancefield antigen group.
PSSP, penicillin-sensitive *S. pneumoniae*; PRSP, penicillin-resistant *S. pneumoniae*; ESSP, erythromycin-sensitive *S. pyogenes*; ERSP, erythromycin-resistant *S. pyogenes*; MSSA, methicillin-sensitive *S. aureus*; MRSA, methicillin-resistant *S. aureus*; MSSE, methicillin-sensitive *S. epidermidis*; MRSE, methicillin-resistant *S. epidermidis*; VSEF, vancomycin-sensitive *E. faecium*; VREF, vancomycin-resistant *E. faecium*; Misc., miscellaneous.

Figure 23. Activité antibactérienne contre des bactéries Gram-positives, d'après Mygind et al., 2005

La plectasine a montré une activité *in vitro* contre un large spectre de bactérie Gram positives (Figure 23). L'action bactéricide contre *S. pneumoniae*, notamment, est comparable à celle de la vancomycine et de la pénicilline en termes d'efficacité, donc des antibiotiques perturbant la biosynthèse du peptidoglycane ce qui pourrait donner un indice concernant son mode d'action. La plectasine est active à force ionique physiologique, contrairement aux défensines provenant d'invertébrés. Une étude révèle que la CMI et la CMB sont presque les mêmes (données non communiquées) *in vitro*, ce qui suggère qu'une fois que le peptide a altéré la croissance de la bactérie, cela entraîne un processus irréversible conduisant à sa mort.

Son activité *in vivo*, quant à elle, a été testée sur deux modèles murins d'infection pneumococcique systémique. Dans le premier modèle de péritonite, la plectasine a entraîné une réduction significative de la concentration de pneumocoques dans le péritoine (diminution respectivement de 10 fois et de 1000 fois de la concentration à 2 heures et 5 heures) ainsi qu'une amélioration de la survie des souris infectées. Dans le second modèle de pneumonie, la plectasine a également réduit de manière significative la charge bactérienne dans les tissus pulmonaires (charge bactérienne estimée 1000 à 10 000 fois moins importante), démontrant ainsi son efficacité dans le traitement des infections pulmonaires. L'efficacité de la plectasine

était comparable à celle de la vancomycine dans le modèle de péritonite et à celle de la pénicilline dans le modèle de pneumonie.

5.1.5. Cytotoxicité

In vitro, la plectasine a révélé une sélectivité notable pour les bactéries par rapport aux cellules de mammifères. En effet, elle n'a démontré aucune toxicité pour les fibroblastes murins L929 (avec une CI50 > 512 mg/l) ni pour les kératinocytes épidermiques humains normaux (cellules NHEK) (CI50 > 512 mg/l), et n'a pas non plus provoqué d'hémolyse des érythrocytes humains (CI50 > 400 mg/l).

5.2. Eurocine

5.2.1. Caractéristiques générales

L'eurocine (ou *eurocin* en anglais) est une défensine isolée à partir de *Aspergillus amstelodami*, une espèce de champignon appartenant à la famille des Trichocomacées, de l'ordre des Eurotiales, de la classe des Eurotiomycètes.

5.2.2. Méthode d'isolement du peptide

La méthode d'isolement de la séquence codant pour l'eurocine est basée sur celle de la plectasine. Une procédure de purification en trois étapes a permis d'obtenir quelques grammes du peptide avec une pureté supérieure à 95%.

5.2.3. Structure primaire et secondaire

La structure primaire est monomérique et est composée de 42 acides aminés.

La structure secondaire⁶¹ (Figure 24) a été déterminée par spectroscopie RMN. Elle présente une forte homologie de structures avec les autres défensines fongiques et d'invertébrées déjà connues. En effet, elle est composée d'un N-terminal modérément flexible suivi d'une hélice- α ($\alpha 1$, résidus A8-L18). Après une boucle, on retrouve un feuillet- β ($\beta 1$, résidus Thr-23-Cys-27) suivie d'une boucle flexible (résidus Ala-28-Thr-37), conduisant à un autre feuillet- β ($\beta 2$, résidu

Cys-38-Ser-41) formant une feuille β antiparallèle. Elle présente donc le motif CS $\alpha\beta$ caractéristique de ce type de défensine.

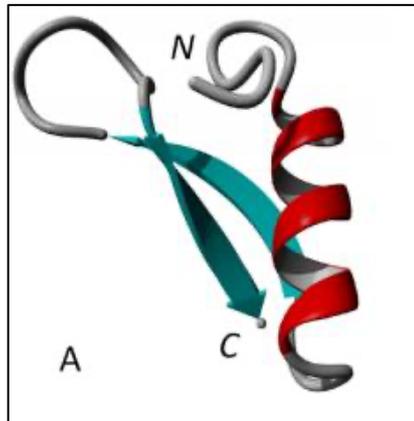


Figure 24. Structure tridimensionnelle de l'eurocine, d'après Oeeming et al., 2012

En cyan les feuillets- β et en rouge les hélices- α .

5.2.4. Activité antibactérienne

L'eurocine se lie au lipide II (comme la cospine), perturbant donc la synthèse du peptidoglycane.

L'activité antibactérienne *in vitro* a été évaluée sur 183 souches bactériennes Gram positives appartenant aux genres *Staphylococcus* et *Streptococcus*. Les espèces les plus sensibles étaient *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* et *Streptococcus agalactiae*, avec des valeurs de CMI comprises entre 0,06 et 1 $\mu\text{g/ml}$. Une plus grande variabilité a été observée pour les autres espèces avec des valeurs de CMI pour *Staphylococcus* sp. comprises entre 0,5 et 128 $\mu\text{g/ml}$ et pour *Enterococcus spp*, entre 0,25 à 128 $\mu\text{g/ml}$.

Comme pour la plectasine, l'activité antibactérienne *in vivo* a été évaluée sur un modèle murin d'infection pneumococcique systémique. En administrant une dose de 10 mg/kg d'eurocine, une diminution significative de la concentration de *S. pneumoniae* viable dans le péritoine des souris a été observée après 2 heures. L'effet est comparable à celui observé avec une administration de vancomycine à 70 mg/kg. En revanche, chez les témoins non traités, la concentration de pneumocoques viables dans le péritoine a augmenté de plus de 10 fois 5 heures après.

La dose efficace 50 (DE50) est une mesure utilisée en pharmacologie pour représenter la dose d'un médicament nécessaire pour produire un effet thérapeutique chez 50 % des individus

traités. En d'autres termes, la DE50 est la dose qui induit une réponse clinique chez la moitié des sujets traités. Elle est souvent utilisée pour évaluer l'efficacité d'un médicament et déterminer sa posologie optimale. La dose efficace 50 (DE50) a été établie à 2 mg/kg contre *S. pneumoniae*.

5.2.5. Cytotoxicité

L'eurocine s'est révélée non cytotoxique sur les érythrocytes humains (jusqu'à une concentration de 1024 µg/ml) ni les fibroblastes murins L929 (en utilisant les plus hautes concentrations ; 1mg/mL)

6. Conclusion

Tableau 5. Caractéristiques principales des peptides présentés

SOURCE	NOM DU PEPTIDE	TYPE	CIBLES	CYTOTOXICITE
<i>Coprinopsis cinerea</i>	Copsin	Défensine	Bactéries Gram +	Pas de données
<i>Pleurotus sajor-caju</i>	Psc1	∅	Bactéries Gram + et Gram -	Oui (splénocytes murins)
<i>Pseudoplectania nigrella</i>	Plectasine	Défensine	Bactéries Gram +	Non
<i>Aspergillus amstelodami</i>	Eurocine	Défensine	Bactéries Gram +	Non

En conclusion, bien que la copsine et Psc1 présentent un fort potentiel comme nouveaux antibiotiques, il est impératif de mener des études complémentaires, notamment sur leur cytotoxicité et leurs CMI/CMB, pour confirmer leur efficacité. Les peptides antimicrobiens issus d'ascomycètes, tels que la plectasine et l'eurocine, ont démontré une activité significative *in vitro* et *in vivo*, avec une faible toxicité et une grande sélectivité pour les bactéries. Il est donc important de continuer d'explorer davantage les métabolites fongiques, issus de basidiomycètes ou d'ascomycètes comme sources potentielles de nouveaux agents antibactériens.

III. AUTRES ACTIVITES

En plus de leur capacité à combattre les bactéries, de nombreux champignons contiennent des molécules aux propriétés thérapeutiques variées : anticancéreuse, anti-inflammatoire, antivirale, antiparasitaire. Cette diversité d'applications thérapeutiques des champignons témoigne de leur importance en tant que source précieuse de molécules bénéfiques pour le développement de médicaments et de traitements. Dans cette partie, nous avons fait le choix de présenter des métabolites indépendamment de leur provenance et sans chercher à accentuer sur ceux issus de basidiomycètes.

1. Activité anticancéreuse

Le cancer demeure l'une des principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde (à l'origine de 10 millions de décès dans le monde en 2020)⁶². Les métabolites secondaires d'origine naturelle, en particulier ceux issus de sources fongiques, ont suscité un intérêt croissant en tant que candidats potentiels pour le développement de nouveaux agents anticancéreux. Nous présenterons dans cette partie les métabolites secondaires fongiques ayant présenté une activité antiproliférative et cytotoxique *in vivo* et/ou *in vitro* contre les cellules cancéreuses.

1.1. Polycétides anticancéreux

Le radicicol a été isolé à partir de *Nectria radicularis* et présente une activité inhibitrice puissante (CI50 environ égale à 20 nM) contre la protéine de choc thermique 90 (HSP90)⁶³. La HSP90 est une protéine chaperonne impliquée dans le repliement et la stabilisation des protéines⁶⁴. Elle joue un rôle essentiel dans la régulation de nombreuses protéines impliquées dans des processus cellulaires critiques tels que la signalisation cellulaire, la réponse au stress et la régulation de la prolifération cellulaire. En tant que chaperonne, la HSP90 aide les protéines nouvellement synthétisées à acquérir leur conformation fonctionnelle et protège les protéines existantes contre le stress cellulaire. Elle est également impliquée dans le processus de dégradation des protéines anormales ou endommagées. En raison de son rôle central dans la régulation de nombreuses protéines importantes pour la survie cellulaire, la HSP90 est une cible thérapeutique intéressante dans le traitement du cancer et d'autres maladies. Inspiré par la structure de radicicol, un analogue contenant de la résorcine, le ganétespib, est actuellement évalué dans un certain nombre d'essais cliniques⁶⁵.

L'hypothémicine⁶⁶ (*hypothemycin* en anglais) isolée à partir d'*Hypomyces trichothecoides*, quant à elle, est un inhibiteur puissant et sélectif de la protéine kinase activée par les mitogènes (MAPK), avec une CI50 de 15 nM. La protéine kinase activée par les mitogènes (MAPK) est une enzyme clé dans la voie de signalisation des MAPK. Cette voie de signalisation est impliquée dans la régulation de divers processus cellulaires, tels que la prolifération cellulaire, la différenciation, la survie cellulaire et la réponse aux stimuli extracellulaires. Les inhibiteurs de MAPK sont étudiés comme traitement potentiel pour diverses conditions pathologiques, notamment le cancer. Une autre étude a confirmé que l'hypothémicine est un inhibiteur irréversible de la MAPK et inhiberait aussi l'ERK-2 (Extracellular signal-regulated kinase 2 ou kinase 2 régulée par les signaux extracellulaires), qui sont des cibles de médicaments anticancéreux connus⁶⁷. L'hypothémicine se lierait d'abord au site de liaison de l'ATP, avec une faible affinité, puis une addition de Michael (réaction où un nucléophile attaque une double liaison carbone-carbone) se produit pour former un adduit covalent⁶⁸. L'hypothémicine n'est pas stable dans le plasma, ainsi un analogue de synthèse avec une stabilité améliorée, l'E-6201, a été développé et est en cours d'évaluation clinique⁶⁹.

1.2. Terpènes anticancéreux

La wortmannine (*wortmannin* en anglais) et isolée à partir de *Penicillium funiculosum* présente une activité contre la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K). La voie de signalisation PI3K/protéine kinase B (AKT)/cible de la rapamycine chez les mammifères (mTOR) est la voie centrale régulant la croissance cellulaire, la motilité, la survie et le métabolisme⁷⁰. La voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR est considérée comme l'une des voies de signalisation les plus fréquemment activées dans le cancer, et des mutations de PI3K sont fréquemment observées dans de nombreux cancers⁷¹. Actuellement, au moins trois médicaments ont été approuvés par la FDA ciblant la PI3K, avec de nombreux essais cliniques en cours⁷². La wortmannine formerait un adduit covalent avec la PI3K. Bien que la wortmannine inhibe la croissance des cellules cancéreuses avec une très grande efficacité, sa toxicité, son instabilité et sa faible solubilité limitent son application clinique. Une analogie synthétique, la PX-866⁷³, présente une stabilité et des propriétés pharmacologiques améliorées et est actuellement évaluée dans un essai clinique de phase II contre le glioblastome multiforme⁷⁴.

La fusicoccine A a été isolée à partir de *Fusicoccum amygdali*⁷⁵ et cotylénine A a été isolée à partir de *Cladosporium* sp. 501-7W⁷⁶. La cible cellulaire de la fusicoccine A et de la cotylénine

A est la protéine 14-3-3. Cette protéine joue un rôle crucial dans la régulation de divers processus cellulaires, tels que la signalisation cellulaire, la prolifération, la différenciation, l'apoptose et le cycle cellulaire. Contrairement au radicicol, qui inhibe les interactions protéine-protéine du HSP90, la fusicoccine A et la cotylénine A stabilisent les interactions protéine-protéine entre la protéine 14-3-3 et la glycoprotéine (GP)IB α humaine⁷⁷, le récepteur aux œstrogènes $\alpha^{78(p14)}$ et p53⁷⁹. La fusicoccine A et la cotylénine A pourraient augmenter la sensibilité à de nombreux traitements anticancéreux déjà existants, tels que le rapamycine⁸⁰ ou les interférons- α ⁸¹. Cependant, il n'est pas clair si ces effets anticancéreux sont liés à la stabilisation des interactions protéine-protéine de la 14-3-3 ou un autre mécanisme.

2. Activité anti-inflammatoire

Dans le corps humain, l'inflammation fait partie de la réponse biologique complexe visant à assurer la défense de l'organisme contre les agressions tels que les agents pathogènes ou les cellules endommagées ou encore contre les lésions⁸². Cette réponse entraîne de nombreux symptômes physiques tels que la fièvre, la douleur et ou encore des œdèmes, résultant de nombreux changements associés tels que la vasodilatation, l'augmentation de la perméabilité vasculaire et l'extravasation plasmatique. Actuellement, les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont généralement les plus couramment administrés pour réduire l'inflammation dans le corps. Cependant, de nombreuses études ont montré que l'administration à long terme d'AINS pouvait entraîner des effets secondaires significatifs sur le tractus gastro-intestinal⁸³ (lésions muqueuses, des saignements, des ulcères gastriques, une perforation intestinale, etc.). D'autres études ont suggéré que les effets secondaires des AINS ne se limitent pas uniquement au tractus gastro-intestinal mais s'étendent à d'autres organes avec des effets indésirables graves telles que l'insuffisance rénale aiguë, le syndrome néphrotique, l'hypertension et la toxicité cardiovasculaire⁸⁴.

Ainsi, la recherche de nouveaux agents anti-inflammatoires, notamment issus de sources naturelles comme les champignons, est devenue un domaine d'intérêt majeur. Dans cette section, nous présenterons des métabolites secondaires fongiques avec une activité anti-inflammatoire.

2.1. Polycétides anti-inflammatoires

La versicolactone G⁸⁵, isolée à partir du champignon *Aspergillus terreus* (associé au corail *Sarcophyton subviride*) a montré une activité anti-inflammatoire puissante avec une valeur de

CI50 de 15,72 μM , contre la production de NO (oxide nitrique) dans des cellules RAW264.7 activées par le LPS (lipopolysaccharide). Les cellules RAW264.7 activées par le LPS sont un modèle *in vitro* couramment utilisé pour étudier les mécanismes moléculaires et cellulaires de l'inflammation et pour évaluer l'efficacité des composés anti-inflammatoires potentiels. Ces cellules sont dérivées de tumeurs macrophagiques péritonéales de souris⁸⁶. Lorsque les cellules RAW264.7 sont activées par le LPS, elles subissent une série de réponses cellulaires et moléculaires caractéristiques de l'inflammation. Cela comprend la production et la libération de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine-1 β (IL-1 β), l'interleukine-6 (IL-6) et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), de PGE2 (prostaglandine E2) ainsi que la synthèse d'enzymes pro-inflammatoires telles que la monoxyde d'azote synthase induite (iNOS) et la cyclooxygénase-2 (COX-2). Ces molécules jouent un rôle clé dans la médiation de l'inflammation.

Le TMC-256C1⁸⁷ isolé d'*Aspergillus* sp. SF-6354 a montré une activité anti-neuro-inflammatoire considérable en bloquant l'expression de l'ARNm du TNF- α , de l'IL-6 et de l'IL-12 dans les cellules BV2 activées par le LPS. Ce composé a également supprimé la production de NO et de PGE2 dans les cellules BV2 activées par le LPS en supprimant l'expression des enzymes iNOS et COX-2. Les cellules BV2 sont une autre lignée cellulaire utilisée pour étudier les processus inflammatoires dans le système nerveux central⁸⁸. Les BV2 activées par le LPS sont une lignée de microglies, les cellules immunitaires du cerveau, d'origine murine et qui ont été immortalisées. L'activation des cellules BV2 par le LPS fonctionne de manière similaire à l'activation des cellules RAW264.7. En utilisant ces cellules BV2 comme modèle, les chercheurs peuvent étudier les mécanismes de l'inflammation neurologique et évaluer l'efficacité de différentes substances pour atténuer cette réponse inflammatoire.

2.2. Alcaloïdes anti-inflammatoires

Les asperversiamides⁸⁹ B, C, F et G, isolés à partir du mycélium d'*Aspergillus versicolor* ont montré un effet inhibiteur contre l'iNOS et ont supprimé la libération de NO dans les cellules RAW264.7 activées par le LPS. Parmi ces composés, l'asperversiamide G a montré un effet inhibiteur puissant contre la iNOS avec une valeur de CI50 de 5,39 μM , tandis que les autres ont présenté des activités faibles avec des valeurs de CI50 variant de 9,95 à 16,58 μM . Cette activité inhibitrice significative de l'asperversiamide G pourrait permettre la synthèse de potentiels dérivés qui pourraient aboutir à de nouveaux médicaments anti-inflammatoires pour le traitement de divers troubles associés.

La luteoride E⁸⁵, un dérivé de tryptophane, isolée à partir d'*Aspergillus terreus* est un composé qui a présenté une activité inhibitrice contre la production de NO avec une valeur CI50 de 24,65 µM dans les cellules RAW264.7 activées par le LPS.

La chrysamide C⁹⁰ a été obtenue à partir de *Penicillium chrysogenum* SCSIO41001 et a montré une activité inhibitrice de la production de l'interleukine pro-inflammatoire IL-17, avec un taux d'inhibition de 40,06% à 1,0 µM.

La viridicatol⁹¹, a été découvert dans le champignon marin *Penicillium sp.* SF-5295. Il a inhibé la production de NO dérivé de l'iNOS dans les cellules RAW264.7 avec des valeurs de CI50 de 46,03 µM et de 43,03 µM dans les cellules BV2, et a supprimé la production de PGE2 avec une valeur de CI50 de 30,37 µM dans les cellules RAW264.7 et 34,20 µM dans les cellules BV2.

La brevicompanine⁹² E et H (isolées à partir de *Penicillium brevicompactum*) ont montré une activité anti-inflammatoire modérée dans l'inhibition de la production de NO dans les cellules microgliales BV2 induites par le LPS, avec des valeurs IC50 de 27 et 45 µg/mL, respectivement.

La néoechinuline A⁹³ isolée à partir d'*Eurotium sp.* SF-5989 a bloqué la production de médiateurs pro-inflammatoires, NO et PGE2, par l'inhibition de l'expression de la COX-2 et de la iNOS dans les macrophages RAW264.7 activés par le LPS. Le mécanisme anti-inflammatoire la néoechinuline A serait dû à l'atténuation de deux voies de signalisation majeures, la voie NF-κB et la voie de signalisation MAPK, dans les macrophages RAW264.7 activés par le LPS et les microglies BV2.

2.3. Terpènes anti-inflammatoires

Le graphostromane F⁹⁴, isolé à partir de *Graphostroma sp.* MCCC 3A00421 a présenté une activité inhibitrice considérable en inhibant la libération de NO dans les macrophages RAW264.7 activés par le LPS avec une valeur de CI50 de 14,2 µM.

Une autre étude sur le même *Graphostroma sp.* MCCC 3A00421 a conduit à la découverte d'un nouveau sesquiterpénoïde fongique, la khusinol B. La khusinol B a montré une activité anti-

inflammatoire notable dans les cellules RAW264.7 activées par le LPS contre la production de NO avec une valeur de CI50 de 17 μ M.

3. Activité antivirale

Malgré les progrès réalisés dans le développement de vaccins et de médicaments antiviraux, la lutte contre les infections virales reste un enjeu majeur (avec notamment la pandémie de coronavirus SARS-CoV-2). Dans ce contexte, l'exploration de nouvelles sources de molécules antivirales est cruciale pour répondre aux besoins thérapeutiques actuels et futurs. Nous présenterons ici des métabolites secondaires issus de champignon avec une activité antivirale.

3.1. Polycétides antiviraux

Les xanthoviridatines E et F⁹⁵ ont été obtenues à partir de *Penicillium chrysogenum*. Une étude montrait qu'elles inhibaient l'intégrase du VIH-1 (virus de l'immunodéficience humaine), avec des valeurs de CI50 de 6 et 5 μ M/mL, respectivement. L'intégrase du VIH-1 est une enzyme qui catalyse l'insertion de l'ADN viral dans l'ADN de la cellule hôte, ce qui est une étape importante dans la réplication des rétrovirus ; par conséquent, l'intégrase est une cible importante dans la recherche de nouvelles thérapies antirétrovirales.

Les composés 6-O-diméthyl-4-déhydroxyaltersolanol A, altersolanol B et chermesinone B⁹⁶ ont été extraits de *Nigrospora* sp. YE3033. Ces composés présentent des effets inhibiteurs sur la souche de virus de la grippe A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) avec des valeurs de CI50 de 2,59, 8,35, 7,82 μ g/mL, respectivement. De plus, la faible cytotoxicité de la chermesinone B a démontré un potentiel prometteur pour le développement de médicaments antiviraux contre la grippe A.

L'émodine est synthétisée par le champignon *Thielavia subthermophila*. Ce métabolite présente plusieurs activités pharmacologiques importantes contre une grande variété de pathogènes. Une étude a montré un effet inhibiteur durable de l'émodine sur la réplication du virus de l'hépatite B⁹⁷ (VHB) *in vivo*. Des recherches suggèrent que l'émodine pourrait être utilisée contre le SARS-CoV⁹⁸.

3.2. Alcaloïdes antiviraux

La stachyfline⁹⁹ a été isolée de *Stachybotrys* sp. RF-7260. Elle présente une CI50 égale à 0,003 µM contre le virus de la grippe A (H1N1), ce qui est comparable à d'autres agents antiviraux tels que le zanamivir et l'amantadine⁹⁹. Il est suggéré que la stachyfline, avec un mécanisme d'action unique, supprime la première étape des infections virales H1N1 et H2N2 (pénétration dans la cellule hôte par fusion entre l'enveloppe virale et la membrane endosomale). Cette activité antivirale a été confirmée dans une étude *in vivo* par administration orale de stachyfline.

L'oxoglyantrypine, la norquinadoléine A, la déoxynortryptoquivaline, la déoxytryptoquivaline, la tryptoquivaline et la quinadoléine B ont été isolés à partir du mycélium de *Cladosporium* sp. Ils ont montré une activité antivirale remarquable contre la souche H1N1 du virus de la grippe avec des valeurs de CI50 de 85, 82, 87, 85, 89 et 82 µM, respectivement¹⁰⁰.

Le rubrolide S¹⁰¹ a été isolé à partir du champignon marin *Aspergillus terreus* (souche OUCMDZ-1925) et a présenté une activité antivirale intéressante contre le virus de la grippe A (H1N1) avec un CI50 égale à 87,1 µM.

3.3. Peptides antiviraux

L'asperterrestide A¹⁰², un composé cyclique térapeptidique aux propriétés antivirales, dérivé de la souche fongique de *A. terreus* SCSGAF0162, a présenté des effets suppressifs sur les souches du virus de la grippe A/WSN/33 (H1N1) et A/Hong Kong/8/68 (H3N2) avec des valeurs de CI50 de 15 et 8,1 µM, respectivement. Cette

Les halovirs A–E¹⁰³, une série de peptides linéaires lipophiles isolés à partir des champignons du genre *Scytalidium*, ont montré une activité antivirale *in vitro* contre HSV (virus herpès simplex) 1 et 2. Cette activité serait due à la déstabilisation de la membrane virale. Ces métabolites fongiques exercent une activité virucide directe contre les particules de HSV extracellulaires, ce qui permettrait d'avoir une inhibition de la transmission du HSV.

Le sansalvamide A¹⁰⁴, isolé d'un champignon marin, *Fusarium* sp., sous forme de depsipeptide cyclique, a manifesté une activité inhibitrice contre le virus du molluscum contagiosum (MCV) une CI50 de 124 µM. Cette activité est particulièrement intéressante en raison de la corrélation

étroite entre les lésions du MCV et les patients atteints du SIDA puisque le sansalvamide A pourrait permettre la découverte de nouvelles générations d'agents anti-MCV.

4. Activité antiparasitaire

Malgré les progrès réalisés dans le développement de médicaments antiparasitaires, la lutte contre les infections parasitaires demeure un défi majeur de santé publique. Les parasites, responsables de maladies graves telles que le paludisme, la leishmaniose et la trypanosomiase, développent souvent des résistances aux traitements existants, ce qui réduit leur efficacité. Dans ce contexte, l'exploration de nouvelles sources de molécules antiparasitaires est cruciale pour répondre aux besoins thérapeutiques actuels et futurs. Les métabolites secondaires issus de champignons sont prometteurs en raison de leur diversité chimique et de leurs potentiels bioactifs.

4.1. Terpènes antiparasitaires

Les nortritérènes-ganoboninkétaux A-C¹⁰⁵ isolés à partir *Ganoderma boninense* ont montré une activité antiparasitaire contre *Plasmodium falciparum* (agent du paludisme) avec des CI50 de 4,0, 7,9 et 1,7 μ M.

Les triterpènes ganodermalactone F et colossolactone E¹⁰⁶, isolés à partir de *Ganoderma sp.* KM01, sont actifs contre *Plasmodium falciparum* avec des CI50 de 6,0 à 10,0 μ M.

4.2. Autres métabolites antiparasitaires

La 18-deshydroxycytochalasine H¹⁰⁷, issue du champignon *Diaporthe phaseolorum-92C* (92C), montre une activité nématocide et diminue la viabilité des promastigotes de *Leishmania amazonensis* avec une CI50 de 9,2 μ g/mL.

5. Conclusion

En conclusion, les champignons sont une source remarquable de molécules aux propriétés thérapeutiques diverses, allant de l'activité anticancéreuse à l'activité antiparasitaire.

Dans le domaine de l'oncologie, les champignons ont révélé des composés qui ciblent diverses voies de signalisation impliquées dans la croissance et la prolifération des cellules cancéreuses, offrant ainsi de nouvelles perspectives dans le développement de thérapies anticancéreuses. De même, leur activité anti-inflammatoire peut contribuer à la recherche de solutions alternatives aux médicaments conventionnels, en réduisant les effets secondaires indésirables associés à ces traitements.

En ce qui concerne les infections virales et parasitaires, les champignons ont montré une capacité à inhiber la réplication virale et la croissance parasitaire, suggérant leur potentiel dans le développement de nouveaux agents antiviraux et antiparasitaires.

En somme, l'exploration des champignons en tant que source de composés bioactifs ouvre la voie à de nouvelles avancées dans le domaine de la médecine, offrant ainsi des solutions alternatives et complémentaires pour le traitement de diverses maladies, tout en soulignant l'importance de la biodiversité pour la découverte de médicaments.

CONCLUSION

La pertinence des champignons en tant que source de nouvelles molécules dans la recherche de médicaments est indéniable. Nous avons pu voir que les champignons ont joué un rôle crucial dans les avancées majeures dans le domaine de la médecine et de la pharmacie. Leur potentiel en tant que source de métabolites secondaires fait l'objet d'une attention croissante en raison de leur grande diversité chimique et pharmacologique, particulièrement prometteuse dans la recherche de nouveaux composés antimicrobiens et anticancéreux.

Malgré le fait que certains métabolites n'aient montré que des résultats *in vitro* (comme la copsine) ces données demeurent d'une importance capitale pour les futures études. Il est crucial de poursuivre, parallèlement, l'exploration des métabolites pour lesquels nous disposons de données plus solides, dans le but de développer de nouveaux dérivés ou analogues encore plus efficaces.

Cette revue permet d'avoir un humble aperçu du potentiel extraordinaire des champignons dans la recherche de nouveaux médicaments. Il est essentiel de continuer à explorer cette riche source de molécules pour répondre aux défis de santé actuels et futurs, dans l'espoir d'améliorer significativement les traitements médicaux disponibles et d'ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques pour les patients.

En outre, un tableau récapitulatif de toutes les molécules discutées dans cette analyse, comprenant un total de 44 composés, parmi lesquels 8 sont issus de basidiomycètes, offre une vue d'ensemble concise de leur activité thérapeutique potentielle. Ces résultats suggèrent également la nécessité d'accentuer les recherches sur les basidiomycètes en tant que source prometteuse de molécules bioactives.

METABOLITE	SOURCE	TYPE D'ACTIVITE
18-des-hydroxy cytochalasine h	Ascomycète	Antiparasitaire
6-o-diméthyl-4-déhydroxyaltersolanol a	Ascomycète	Antivirale
Acide ganodérique dm	Basidiomycète	Antiparasitaire
Altersolanol b	Ascomycète	Antivirale
Asperterrestide a	Ascomycète	Antivirale
Aspersiamides b, c, f et g	Ascomycète	Anti-inflammatoire

Brevicompanine	Ascomycète	Anti-inflammatoire
Chermesinone b	Ascomycète	Antivirale
Chrysamide c	Ascomycète	Anti-inflammatoire
Colossolactone e	Basidiomycète	Antiparasitaire
Copsine	Basidiomycète	Antibactérienne
Cotylénine a	Ascomycète	Anticancéreuse
Déoxynortryptoquivaline	Ascomycète	Antivirale
Déoxytryptoquivaline	Ascomycète	Antivirale
Émodine	Ascomycète	Antivirale
Eurocine	Ascomycète	Antibactérienne
Fusicoccine a	Ascomycète	Anticancéreuse
Ganodermalactone f	Basidiomycète	Antiparasitaire
Ganofurane b	Basidiomycète	Antiparasitaire
Graphostromane f	Ascomycète	Anti-inflammatoire
Halovirs a-e	Ascomycète	Antivirale
Hyalodendrines a et b	Ascomycète	Antiparasitaire
Hypothémicine	Ascomycète	Anticancéreuse
Khusinol b	Ascomycète	Anti-inflammatoire
Luteoride e	Ascomycète	Anti-inflammatoire
Néoechinuline a	Ascomycète	Anti-inflammatoire
Norquinadoléine a	Ascomycète	Antivirale
Nortritéropènes-ganoboninkétaux a-c	Basidiomycète	Antiparasitaire
Oxoglyantrypine	Ascomycète	Antivirale
Oxylipine	Ascomycète	Antiparasitaire
Plectasine	Ascomycète	Antibactérienne
Psc1	Basidiomycète	Antibactérienne
Quinadoléine b	Ascomycète	Antivirale
Radicicol	Ascomycète	Anticancéreuse
Rubrolide s	Ascomycète	Antivirale
Sansalvamide a	Ascomycète	Antivirale
Schisanlactone b	Basidiomycète	Antiparasitaire
Stachyflin	Ascomycète	Antivirale
Tmc-256c1	Ascomycète	Anti-inflammatoire
Tryptoquivaline	Ascomycète	Antivirale
Versicolactone g	Ascomycète	Anti-inflammatoire
Viridicatol	Ascomycète	Anti-inflammatoire
Wortmannine	Ascomycète	Anticancéreuse
Xanthoviridatines e et f	Ascomycète	Antivirale

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Ötzi. In: *Wikipédia.* ; 2023. Accessed July 27, 2023. <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=%C3%96tzi&oldid=205340702>
2. Episode 17: The Iceman | Bedside Rounds. Accessed April 2, 2024. <http://bedside-rounds.org/episode-17-the-iceman/>
3. *Lentinula edodes.* In: *Wikipédia.* ; 2023. Accessed July 27, 2023. https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Lentinula_edodes&oldid=205421849#Historique
4. Niego AGT, Lambert C, Mortimer P, et al. The contribution of fungi to the global economy. *Fungal Diversity.* 2023;121(1):95-137. doi:10.1007/s13225-023-00520-9
5. Rapior S, Fons F. Le règne fongique. *Annales de la Société d'Horticulture et d'Histoire Naturelle de l'Hérault.* 2007;147:31-25.
6. SYSTEMA NATURAE (C. von Linné) - Encyclopædia Universalis. Accessed July 27, 2023. <https://www.universalis.fr/encyclopedie/systema-naturae/>
7. Blackwell M. The Fungi: 1, 2, 3 ... 5.1 million species? *American Journal of Botany.* 2011;98(3):426-438. doi:10.3732/ajb.1000298
8. Guarro J, Gené J, Stchigel AM. Developments in Fungal Taxonomy. *Clinical Microbiology Reviews.* 1999;12(3):454-500. doi:10.1128/cmr.12.3.454
9. Membrane et paroi fongiques : des rôles clés dans la résistance aux antifongiques - ScienceDirect. Accessed July 25, 2023. <https://www.sciencedirect-com.lama.univ-amu.fr/science/article/pii/S1773035X20300629?via%3Dihub#bibl0005>
10. Walker GM, White NA. Introduction to Fungal Physiology. In: *Fungi.* John Wiley & Sons, Ltd; 2017:1-35. doi:10.1002/9781119374312.ch1
11. Yu W, Pei R, Zhang Y, Tu Y, He B. Light regulation of secondary metabolism in fungi. *J Biol Eng.* 2023;17:57. doi:10.1186/s13036-023-00374-4
12. Keller NP. Translating biosynthetic gene clusters into fungal armor and weaponry. *Nat Chem Biol.* 2015;11(9):671-677. doi:10.1038/nchembio.1897
13. Nigam PS, Singh A. METABOLIC PATHWAYS | Production of Secondary Metabolites – Fungi. In: Batt CA, Tortorello ML, eds. *Encyclopedia of Food Microbiology (Second Edition).* Academic Press; 2014:570-578. doi:10.1016/B978-0-12-384730-0.00202-0
14. Nielsen JC, Nielsen J. Development of fungal cell factories for the production of secondary metabolites: Linking genomics and metabolism. *Synthetic and Systems Biotechnology.* 2017;2(1):5-12. doi:10.1016/j.synbio.2017.02.002

15. Zorrilla JG, Evidente A. Structures and Biological Activities of Alkaloids Produced by Mushrooms, a Fungal Subgroup. *Biomolecules*. 2022;12(8):1025. doi:10.3390/biom12081025
16. Fricke J, Blei F, Hoffmeister D. Enzymatic Synthesis of Psilocybin. *Angewandte Chemie International Edition*. 2017;56(40):12352-12355. doi:10.1002/anie.201705489
17. van Dongen PWJ, de Groot ANJA. History of ergot alkaloids from ergotism to ergometrine. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 1995;60(2):109-116. doi:10.1016/0028-2243(95)02104-Z
18. Calvo AM, Wilson RA, Bok JW, Keller NP. Relationship between Secondary Metabolism and Fungal Development. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2002;66(3):447-459. doi:10.1128/mnbr.66.3.447-459.2002
19. Akihisa T, Nakamura Y, Tagata M, et al. Anti-Inflammatory and Anti-Tumor-Promoting Effects of Triterpene Acids and Sterols from the Fungus *Ganoderma lucidum*. *Chemistry & Biodiversity*. 2007;4(2):224-231. doi:10.1002/cbdv.200790027
20. Grennan AK. Gibberellin Metabolism Enzymes in Rice. *Plant Physiology*. 2006;141(2):524-526.
21. Hartley AJ, De Mattos-Shiple K, Collins CM, Kilaru S, Foster GD, Bailey AM. Investigating pleuromutilin-producing *Clitopilus* species and related basidiomycetes. *FEMS Microbiology Letters*. 2009;297(1):24-30. doi:10.1111/j.1574-6968.2009.01656.x
22. González-Hernández RA, Valdez-Cruz NA, Macías-Rubalcava ML, Trujillo-Roldán MA. Overview of fungal terpene synthases and their regulation. *World J Microbiol Biotechnol*. 2023;39(7):194. doi:10.1007/s11274-023-03635-y
23. Cox RJ, Simpson TJ. Chapter 3 Fungal Type I Polyketide Synthases. In: *Methods in Enzymology*. Vol 459. Complex Enzymes in Microbial Natural Product Biosynthesis, Part B: Polyketides, Aminocoumarins and Carbohydrates. Academic Press; 2009:49-78. doi:10.1016/S0076-6879(09)04603-5
24. Navigating the Fungal Polyketide Chemical Space: From Genes to Molecules | The Journal of Organic Chemistry. Accessed April 23, 2024. <https://pubs-acsc-org.lama.univ-amu.fr/doi/full/10.1021/jo301592k>
25. Ansari MohdZ, Yadav G, Gokhale RS, Mohanty D. NRPS-PKS: a knowledge-based resource for analysis of NRPS/PKS megasynthases. *Nucleic Acids Research*. 2004;32(suppl_2):W405-W413. doi:10.1093/nar/gkh359
26. Dini I, De Biasi MG, Mancusi A. An Overview of the Potentialities of Antimicrobial Peptides Derived from Natural Sources. *Antibiotics*. 2022;11:1483. doi:10.3390/antibiotics11111483
27. Tyśkiewicz R, Nowak A, Ozimek E, Jaroszek-Ścisła J. Trichoderma: The Current Status of Its Application in Agriculture for the Biocontrol of Fungal Phytopathogens and Stimulation of Plant Growth. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(4):2329. doi:10.3390/ijms23042329

28. Sato H, Feix JB. Peptide–membrane interactions and mechanisms of membrane destruction by amphipathic α -helical antimicrobial peptides. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*. 2006;1758(9):1245-1256. doi:10.1016/j.bbamem.2006.02.021
29. Bin Hafeez A, Jiang X, Bergen PJ, Zhu Y. Antimicrobial Peptides: An Update on Classifications and Databases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(21):11691. doi:10.3390/ijms222111691
30. Simone-Hargraves_Gilbert-Greub_Niolas-Jacquier_Peptides-antimicrobiens-une-alternative-aux-antibiotiques.pdf. Accessed March 28, 2024. https://pipette.sulm.ch/files/pipette/2020-01/pipette_1-2020-014_Simone-Hargraves_Gilbert-Greub_Niolas-Jacquier_Peptides-antimicrobiens-une-alternative-aux-antibiotiques.pdf
31. Mygind PH, Fischer RL, Schnorr KM, et al. Plectasin is a peptide antibiotic with therapeutic potential from a saprophytic fungus. *Nature*. 2005;437(7061):975-980. doi:10.1038/nature04051
32. Tobert JA. Lovastatin and beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov*. 2003;2(7):517-526. doi:10.1038/nrd1112
33. Lemordant D. L'ergot de seigle, fléau antique, bienfait moderne. In: *Herbes, drogues et épices en Méditerranée : Histoire, anthropologie, économie du Moyen Âge à nos jours*. Documents sur l'aire méditerranéenne. Institut de recherches et d'études sur les mondes arabes et musulmans; 1988:67-77. doi:10.4000/books.iremam.3133
34. Résumé des Caractéristiques du Produit. Accessed February 8, 2024. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0280544.htm>
35. Principales plantes et champignons psychotropes - ScienceDirect. Accessed July 27, 2023. <https://www.sciencedirect-com.lama.univ-amu.fr/science/article/pii/S0515370022000726>
36. Antibiotic Substances From Basidiomycetes - PMC. Accessed June 27, 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1063423/>
37. RCP. Accessed February 9, 2024. <https://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=TIAMULINE+SOLUTION+CEVA>
38. Medema MH, Kottmann R, Yilmaz P, et al. Minimum Information about a Biosynthetic Gene cluster. *Nat Chem Biol*. 2015;11(9):625-631. doi:10.1038/nchembio.1890
39. Razzaghi-Abyaneh M. *Aflatoxins: Recent Advances and Future Prospects*. BoD – Books on Demand; 2013.
40. Caceres I, Al Khoury A, El Khoury R, et al. Aflatoxin Biosynthesis and Genetic Regulation: A Review. *Toxins (Basel)*. 2020;12(3):150. doi:10.3390/toxins12030150

41. Deepika VB, Murali TS, Satyamoorthy K. Modulation of genetic clusters for synthesis of bioactive molecules in fungal endophytes: A review. *Microbiological Research*. 2016;182:125-140. doi:10.1016/j.micres.2015.10.009
42. DGS_Céline.M, DGS_Céline.M. L'antibiorésistance : pourquoi est-ce si grave? Ministère du travail, de la santé et des solidarités. Published April 23, 2024. Accessed April 23, 2024. <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-antibiotiques-a-l-antibioresistance/article/l-antibioresistance-pourquoi-est-ce-si-grave>
43. Martinez JL. General principles of antibiotic resistance in bacteria. *Drug Discovery Today: Technologies*. 2014;11:33-39. doi:10.1016/j.ddtec.2014.02.001
44. Cinq raisons de s'inquiéter de la résistance aux antimicrobiens (RAM). Accessed April 23, 2024. <https://www.consilium.europa.eu/fr/infographics/antimicrobial-resistance/>
45. Stemming the Superbug Tide: Just A Few Dollars More | en | OECD. Accessed April 23, 2024. <https://www.oecd.org/health/stemming-the-superbug-tide-9789264307599-en.htm>
46. Contrer l'antibiorésistance. CNRS Le journal. Accessed June 6, 2024. <https://lejournal.cnrs.fr/articles/contrer-lantibioresistance>
47. Rungjindamai N, Jones EBG. Why Are There So Few Basidiomycota and Basal Fungi as Endophytes? A Review. *Journal of Fungi*. 2024;10(1):67. doi:10.3390/jof10010067
48. dos Reis JBA, Lorenzi AS, do Vale HMM. Methods used for the study of endophytic fungi: a review on methodologies and challenges, and associated tips. *Arch Microbiol*. 2022;204(11):675. doi:10.1007/s00203-022-03283-0
49. Lázár V, Martins A, Spohn R, et al. Antibiotic-resistant bacteria show widespread collateral sensitivity to antimicrobial peptides. *Nat Microbiol*. 2018;3(6):718-731. doi:10.1038/s41564-018-0164-0
50. Database of Antimicrobial Activity and Structure of Peptides. Accessed April 2, 2024. <https://dbaasp.org/search>
51. Essig A, Hofmann D, Münch D, et al. Copsin, a Novel Peptide-based Fungal Antibiotic Interfering with the Peptidoglycan Synthesis *. *Journal of Biological Chemistry*. 2014;289(50):34953-34964. doi:10.1074/jbc.M114.599878
52. Ngai PHK, Ng TB. A ribonuclease with antimicrobial, antimitogenic and antiproliferative activities from the edible mushroom *Pleurotus sajor-caju*. *Peptides*. 2004;25(1):11-17. doi:10.1016/j.peptides.2003.11.012
53. Melling T. *Grey Inkcap (Coprinopsis Cinerea)*.; 2011. Accessed April 23, 2024. <https://www.flickr.com/photos/timmelling/6350690589/>
54. Frontiers | Dual Induction of New Microbial Secondary Metabolites by Fungal Bacterial Co-cultivation. Accessed April 23, 2024. <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2017.01284/full>

55. de Kruijff B, van Dam V, Breukink E. Lipid II: a central component in bacterial cell wall synthesis and a target for antibiotics. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2008;79(3-5):117-121. doi:10.1016/j.plefa.2008.09.020
56. Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie Recommandations 2023 V.1.0 Juin. Accessed April 2, 2024. https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2023/06/CASFM2023_V1.0.pdf?
57. Okafor D. C.* , Onuegbu N. C., Odimegwu N. E., Ibeabuchi J. C., Njoku N. E, Agunwa I. M., Ofoedu C. E, Njoku C. C. Antioxidant and Antimicrobial Activities of Oyster Mushroom. *American Journal of Food Science and Technology*,. Published online 2017.
58. MycoDB: Fiche de *Pseudoplectania nigrella*. Accessed April 28, 2024. <https://www.mycodb.fr/fiche.php?genre=Pseudoplectania&espece=nigrella>
59. Figure 1: Similarity of plectasin to selected invertebrate defensins. | Nature. Accessed April 28, 2024. <https://www.nature.com/articles/nature04051/figures/1>
60. Doolittle RF, Feng DF, Tsang S, Cho G, Little E. Determining Divergence Times of the Major Kingdoms of Living Organisms with a Protein Clock. *Science*. 1996;271(5248):470-477. doi:10.1126/science.271.5248.470
61. Oemig JS, Lynggaard C, Knudsen DH, et al. Eurocin, a New Fungal Defensin. *J Biol Chem*. 2012;287(50):42361-42372. doi:10.1074/jbc.M112.382028
62. Cancer. Accessed May 3, 2024. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
63. Sharma SV, Agatsuma T, Nakano H. Targeting of the protein chaperone, HSP90, by the transformation suppressing agent, radicicol. *Oncogene*. 1998;16(20):2639-2645. doi:10.1038/sj.onc.1201790
64. Schopf FH, Biebl MM, Buchner J. The HSP90 chaperone machinery. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2017;18(6):345-360. doi:10.1038/nrm.2017.20
65. Jhaveri K, Modi S. Ganetespib: research and clinical development. *OncoTargets and Therapy*. 2015;8:1849-1858. doi:10.2147/OTT.S65804
66. Nair MSR, Carey ST. Metabolites of pyrenomyces XIII: Structure of (+) hypothemycin, an antibiotic macrolide from *Hypomyces trichothecoides*. *Tetrahedron Letters*. 1980;21(21):2011-2012. doi:10.1016/S0040-4039(00)71472-9
67. The Cysteine of Protein Kinases as a Target in Drug Development - Chaikuad - 2018 - Angewandte Chemie International Edition - Wiley Online Library. Accessed May 3, 2024. <https://onlinelibrary-wiley-com.lama.univ-amu.fr/doi/full/10.1002/anie.201707875>
68. Schirmer A, Kennedy J, Murli S, Reid R, Santi DV. Targeted covalent inactivation of protein kinases by resorcylic acid lactone polyketides. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006;103(11):4234-4239. doi:10.1073/pnas.0600445103
69. Goto M, Chow J, Muramoto K, et al. E6201 [(3S,4R,5Z,8S,9S,11E)-14-(Ethylamino)-8,9,16-trihydroxy-3,4-dimethyl-3,4,9,19-tetrahydro-1H-2-benzoxacyclotetradecine-

- 1,7(8H)-dione], a Novel Kinase Inhibitor of Mitogen-Activated Protein Kinase/Extracellular Signal-Regulated Kinase Kinase (MEK)-1 and MEK Kinase-1: In Vitro Characterization of Its Anti-Inflammatory and Antihyperproliferative Activities. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009;331(2):485-495. doi:10.1124/jpet.109.156554
70. The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism | Nature Reviews Genetics. Accessed May 3, 2024. <https://www.nature.com/articles/nrg1879>
 71. Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer | Nature Reviews Drug Discovery. Accessed May 3, 2024. <https://www.nature.com/articles/nrd2926>
 72. Yang J, Nie J, Ma X, Wei Y, Peng Y, Wei X. Targeting PI3K in cancer: mechanisms and advances in clinical trials. *Mol Cancer.* 2019;18(1):26. doi:10.1186/s12943-019-0954-x
 73. Molecular pharmacology and antitumor activity of PX-866, a novel inhibitor of phosphoinositide-3-kinase signaling | Molecular Cancer Therapeutics | American Association for Cancer Research. Accessed May 4, 2024. <https://aacrjournals.org/mct/article/3/7/763/278215/Molecular-pharmacology-and-antitumor-activity-of>
 74. Zhao W, Qiu Y, Kong D. Class I phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors for cancer therapy. *Acta Pharmaceutica Sinica B.* 2017;7(1):27-37. doi:10.1016/j.apsb.2016.07.006
 75. Ballio A, Brufani M, Casinovi CG, et al. The structure of fusicoccin A. *Experientia.* 1968;24(6):631-635. doi:10.1007/BF02153818
 76. Cotylenins, Leaf Growth Substances Produced by a Fungus: Part I. Isolation and Characterization of Cotylenins A and B: Agricultural and Biological Chemistry: Vol 35, No 9. Accessed May 4, 2024. <https://www-tandfonline-com.lama.univ-amu.fr/doi/abs/10.1080/00021369.1971.10860078>
 77. The phytotoxin fusicoccin promotes platelet aggregation via 14-3-3–glycoprotein Ib-IX-V interaction | Biochemical Journal | Portland Press. Accessed May 4, 2024. <https://portlandpress.com/biochemj/article-abstract/436/2/429/88337/The-phytotoxin-fusicoccin-promotes-platelet>
 78. Interaction of 14-3-3 proteins with the Estrogen Receptor Alpha F domain provides a drug target interface | PNAS. Accessed May 4, 2024. <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.1220809110>
 79. Structure of the p53 C-terminus bound to 14-3-3: Implications for stabilization of the p53 tetramer - ScienceDirect. Accessed May 4, 2024. <https://www-sciencedirect-com.lama.univ-amu.fr/science/article/pii/S0014579310001699>
 80. Cotylenin A, a new differentiation inducer, and rapamycin cooperatively inhibit growth of cancer cells through induction of cyclin G2 - Kasukabe - 2008 - Cancer Science - Wiley Online Library. Accessed May 4, 2024. <https://onlinelibrary-wiley-com.lama.univ-amu.fr/doi/full/10.1111/j.1349-7006.2008.00867.x>
 81. de Vries-van Leeuwen IJ, Kortekaas-Thijssen C, Nzigou Mandouckou JA, Kas S, Evidente A, de Boer AH. Fusicoccin-A selectively induces apoptosis in tumor cells after

- interferon- α priming. *Cancer Letters*. 2010;293(2):198-206. doi:10.1016/j.canlet.2010.01.009
82. Pahwa R, Goyal A, Jialal I. Chronic Inflammation. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2024. Accessed May 1, 2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493173/>
 83. Sinha M, Gautam L, Shukla PK, Kaur P, Sharma S, Singh TP. Current Perspectives in NSAID-Induced Gastropathy. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:258209. doi:10.1155/2013/258209
 84. Pharmaceuticals | Free Full-Text | Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: An Overview of Cardiovascular Risks. Accessed May 1, 2024. <https://www.mdpi.com/1424-8247/3/7/2146>
 85. Liu M, Sun W, Wang J, et al. Bioactive secondary metabolites from the marine-associated fungus *Aspergillus terreus*. *Bioorganic Chemistry*. 2018;80:525-530. doi:10.1016/j.bioorg.2018.06.029
 86. Cellules RAW 264.7. Accessed May 2, 2024. <https://www.cytion.com/fr/Cellules-RAW-264.7/400319>
 87. Kim DC, Cho KH, Ko W, et al. Anti-Inflammatory and Cytoprotective Effects of TMC-256C1 from Marine-Derived Fungus *Aspergillus* sp. SF-6354 via up-Regulation of Heme Oxygenase-1 in Murine Hippocampal and Microglial Cell Lines. *Int J Mol Sci*. 2016;17(4):529. doi:10.3390/ijms17040529
 88. Cellules BV2. CLS Cell Lines Service GmbH. Accessed May 2, 2024. <https://www.cytion.com/fr/Cellules-BV2/305156>
 89. Asperversiamides, Linearly Fused Prenylated Indole Alkaloids from the Marine-Derived Fungus *Aspergillus versicolor* | The Journal of Organic Chemistry. Accessed May 2, 2024. <https://pubs-acsc-org.lama.univ-amu.fr/doi/10.1021/acs.joc.8b01087>
 90. Chen S, Wang J, Lin X, et al. Chrysamides A–C, Three Dimeric Nitrophenyl trans-Epoxyamides Produced by the Deep-Sea-Derived Fungus *Penicillium chrysogenum* SCSIO41001. *Org Lett*. 2016;18(15):3650-3653. doi:10.1021/acs.orglett.6b01699
 91. Viridicatol from Marine-derived Fungal Strain *Penicillium* sp. SF-5295 Exerts Anti-inflammatory Effects through Inhibiting NF- κ B Signaling Pathway on Lipopolysaccharide-induced RAW264.7 and BV2 Cells -Natural Product Sciences | Korea Science. Accessed May 2, 2024. <https://koreascience.kr/article/JAKO201511059258249.page>
 92. Diketopiperazine Alkaloids from a Deep Ocean Sediment Derived Fungus *Penicillium* sp. Accessed May 2, 2024. https://www.jstage.jst.go.jp/article/cpb/57/8/57_8_873/_article
 93. Kim KS, Cui X, Lee DS, et al. Anti-inflammatory effect of neoechinulin a from the marine fungus *Eurotium* sp. SF-5989 through the suppression of NF- κ B and p38 MAPK Pathways in lipopolysaccharide-stimulated RAW264.7 macrophages. *Molecules*. 2013;18(11):13245-13259. doi:10.3390/molecules181113245

94. Niu S, Xie CL, Xia JM, Luo ZH, Shao Z, Yang XW. New anti-inflammatory guaianes from the Atlantic hydrotherm-derived fungus *Graphostroma* sp. MCCC 3A00421. *Sci Rep.* 2018;8:530. doi:10.1038/s41598-017-18841-6
95. Isolation, Structure, and HIV-1 Integrase Inhibitory Activity of Xanthoviridicatin E and F, Two Novel Fungal Metabolites Produced by *Penicillium chrysogenum* - Singh - 2003 - *Helvetica Chimica Acta* - Wiley Online Library. Accessed May 4, 2024. <https://onlinelibrary-wiley-com.lama.univ-amu.fr/doi/abs/10.1002/hlca.200390281>
96. Zhang SP, Huang R, Li FF, et al. Antiviral anthraquinones and azaphilones produced by an endophytic fungus *Nigrospora* sp. from *Aconitum carmichaeli*. *Fitoterapia.* 2016;112:85-89. doi:10.1016/j.fitote.2016.05.013
97. Shuangsoo D, Zhengguo Z, Yunru C, et al. Inhibition of the replication of hepatitis B virus in vitro by emodin. *Med Sci Monit.* 2006;12(9):BR302-6.
98. Ho TY, Wu SL, Chen JC, Li CC, Hsiang CY. Emodin blocks the SARS coronavirus spike protein and angiotensin-converting enzyme 2 interaction. *Antiviral Research.* 2007;74(2):92-101. doi:10.1016/j.antiviral.2006.04.014
99. Yagi S, Ono J, Yoshimoto J, et al. Development of Anti-Influenza Virus Drugs I: Improvement of Oral Absorption and In Vivo Anti-Influenza Activity of Stachyflin and Its Derivatives. *Pharm Res.* 1999;16(7):1041-1046. doi:10.1023/A:1018983715982
100. Antiviral Alkaloids Produced by the Mangrove-Derived Fungus *Cladosporium* sp. PJX-41 | *Journal of Natural Products*. Accessed May 4, 2024. <https://pubs-acrs-org.lama.univ-amu.fr/doi/full/10.1021/np400200k>
101. Zhu T, Chen Z, Liu P, Wang Y, Xin Z, Zhu W. New rubrolides from the marine-derived fungus *Aspergillus terreus* OUCMDZ-1925. *J Antibiot.* 2014;67(4):315-318. doi:10.1038/ja.2013.135
102. Asperterrestide A, a Cytotoxic Cyclic Tetrapeptide from the Marine-Derived Fungus *Aspergillus terreus* SCGAF0162 | *Journal of Natural Products*. Accessed May 4, 2024. <https://pubs-acrs-org.lama.univ-amu.fr/doi/full/10.1021/np300897v>
103. Halovirs A–E, new antiviral agents from a marine-Derived fungus of the genus *Scytalidium* - ScienceDirect. Accessed May 4, 2024. <https://www-sciencedirect-com.lama.univ-amu.fr/science/article/pii/S096808960300395X>
104. Mechanism of Inhibition of a Poxvirus Topoisomerase by the Marine Natural Product Sansalvamide A | *Molecular Pharmacology*. Accessed May 4, 2024. <https://molpharm.aspetjournals.org/content/55/6/1049.short>
105. Ma K, Ren J, Han J, et al. Ganoboninketals A-C, Antiplasmodial 3,4-seco-27-Norlanostane Triterpenes from *Ganoderma boninense* Pat. *J Nat Prod.* 2014;77(8):1847-1852. doi:10.1021/np5002863
106. Lakornwong W, Kanokmedhakul K, Kanokmedhakul S, et al. Triterpene Lactones from Cultures of *Ganoderma* sp. KM01. *J Nat Prod.* 2014;77(7):1545-1553. doi:10.1021/np400846k

107. Brissow ER, da Silva IP, de Siqueira KA, et al. 18-Des-hydroxy Cytochalasin: an antiparasitic compound of *Diaporthe phaseolorum-92C*, an endophytic fungus isolated from *Combretum lanceolatum* Pohl ex Eichler. *Parasitol Res.* 2017;116(7):1823-1830. doi:10.1007/s00436-017-5451-9

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.