

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique
Université de Jijel



Faculté des Sciences
Département du Biologie Moléculaire et Cellulaire

Mémoire

De fin d'études en vue d'obtention du Diplôme

D'Etudes Supérieures (D.E.S)

Option : Microbiologie

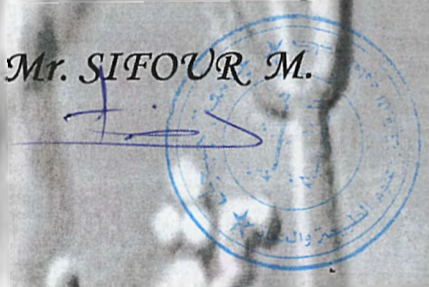
Thème

*Penicillium producteur
D'antibiotiques*

Membre du jury :

☀ Encadreur : M^{elle} AKROUM S.

☀ Examineur : Mr. SIFOUR M.



Présenté par :

- LAATER Meriem
- KENIOUA Ourida
- KISSOUM Mounira

Présentation Juin : 2008

REMERCIEMENTS

Nous remercions le Dieu qui nous a donné du courage et de la volonté d'avoir réalisé ce travail et réussit dans nos études.

Nous tenons à remercier toute personne qui contribué de loin ou de près à la réalisation de ce mémoire plus particulièrement :

Notre encadreur M^{lle} AKROUM SOUAD qui nous a proposé ce sujet de recherche et qui nous a encadré et pour l'aide qu'elle nous apporté et de nous avoir consacré son temps avec ses conseils.

Nous tenons à témoigner notre plus grand respect et nos remerciements à

Mr. SIFOUR MOUHAMED pour avoir été l'examineur de ce travail.

Merci

Sommaire

Introduction	1
Chapitre I : Les <i>Penicillium</i> producteurs d'antibiotiques	
1-Présentation de <i>Penicillium</i>	2
a- Classification de <i>Penicillium</i>	2
b- Aspect morphologique.....	2
c- Taxonomie et description.....	3
d- Caractéristiques biologiques.....	5
2- Présentation des espèces productrices d'antibiotiques.....	6
2-1-Présentation des principales espèces productrices:	6
2-1-1- <i>Penicillium chrysogenum</i>	6
a- Habitat.....	6
b- Aspect morphologie.....	6
c -Description et croissance sur différents milieux.....	7
* Sur milieu Malt Agar.....	7
* Sur milieu Czapek.....	8
* Sur milieu CYA.....	8
d- Caractéristiques biologiques.....	9
e- Les composés très utiles en biotechnologie.....	9
2-1-2- <i>Penicillium griseofulvum</i>	10
a- Habitat.....	10
b- Aspect morphologique.....	10
c- Description et croissance sur différents milieux.....	10
* Sur milieu CYA.....	10
* Sur milieu YES.....	10
* Sur milieu MEA.....	10
d- Les composés synthétisés.....	11
2-2- Présentation des espèces productrices négligeables.....	11
2-2-1- <i>Penicillium notatum</i> :.....	11
a- Habitat.....	11
b- Aspect morphologique.....	11
2-2-2- <i>Penicillium purpurogenum</i> :.....	12
a- Habitat	12
b- Description et croissance	12
* Sur milieu Malt Agar.....	12
c- Les composés synthétisés.....	12
2-2-3- <i>Penicillium cladosporoide</i> :	13
a- Habitat.....	13
b- Description et croissance.....	13
* Sur milieu Malt Agar.....	13
c- Les composés synthétisés.....	14
2-2-4- <i>Penicillium frequentans</i> :.....	14
a- Habitat	14
b- Description et croissance	14
* Sur milieu Malt Agar.....	14
c- Les composés synthétisés.....	15
2-2-5- <i>Penicillium aurantiogriseum</i> :.....	16

a- Habitat.....	16.
b- Description et croissance.....	16
Chapitre II : La production industrielle des antibiotiques	
1- Métabolismes producteurs d'antibiotiques.....	17
2- La biosynthèse des antibiotiques	17
2-1- La biosynthèse des pénicillines.....	18
2-1-1- La biosynthèse des pénicillines naturelles.....	18
2-1-2- La biosynthèse des pénicillines semi-synthétiques.....	18
2-2- La biosynthèse de la griséofulvine.....	20
3- Milieux de production industrielle :.....	22
3-1- Généralités.....	22
3-2- Les milieux et les conditions de production des antibiotiques :.....	23
a- La production de la pénicilline.....	24
b- La production de la griséofulvine.....	26
4- Extraction des antibiotiques.....	27
4-1- Extraction de la pénicilline	27
4-2- Extraction de la griséofulvine.....	38
Chapitre III : Définition et classification des antibiotiques	
1- Définition des antibiotiques	29
2- Classification des antibiotiques.....	29
3- Les antibiotiques importantes" pénicilline et griséofulvine".....	33
3-1-Pénicilline"structure, mode d'action et classification".....	33
3-1-1-Pénicilline G.....	34
* Spectre d'action.....	34
* Caractéristique d'action.....	35
* La résistance des germes à la pénicilline.....	35
*Intérêt actuel.....	35
a- Pénicilline à spectre G.....	35
a-1- Pénicilline à spectre G, d'action prolongée.....	35
a-2- Pénicillines à spectre G, stable dans le tube digestif.....	35
3-1-2-Pénicillines résistantes à la pénicillinase (pénicillines à spectre M).....	36
3-1-3- Pénicillines à spectre plus large (Pénicillines à spectre A).....	36
* Spectre d'action.....	36
3-2- Griséofulvine.....	37
Discussion.....	38
Conclusion.....	39
Les références bibliographiques	

Liste des tableaux

Tableau I : Les principaux constituants des milieux utilisés dans les procédés industriels

Tableau II : Composition de corn steep liquor

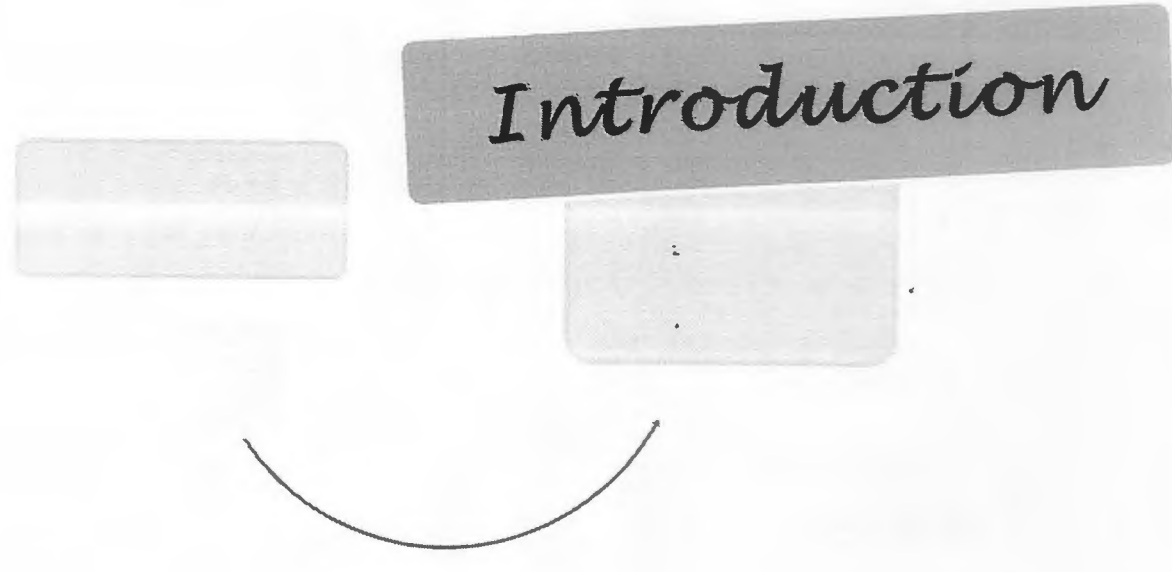
Tableau III : Composition de batch

Tableau IV : Composition de fed-batch

Tableau V : La classification des antibiotiques

Liste des figures :

- Figure 1** : L'aspect morphologiques de *Penicilium*.
- Figure 2** : Les différents aspects morphologiques de *Penicillium* sur différents milieux de cultures.
- Figure 3** : Les différents aspects morphologiques de *penicillium* sous microscope optique
- Figure 4** : Aspects morphologiques de *P. chrysogenum* sous microscope optique.
- Figure 5** : Aspects morphologiques de *P. chrysogenum* sur différents milieux de cultures.
- Figure 6** : Aspects morphologiques de *P. chrysogenum* sur milieu Malt Agar.
- Figure 7** : Aspects morphologiques de *P. chrysogenum* sur milieu Czapek.
- Figure 8** : Aspects morphologiques de *P. chrysogenum* sur milieu czapek yeast agar.
- Figure 9** : Aspect morphologique de *P. griseofulvum* sur milieu CYA.
- Figure 10** : Aspect morphologique de *P. griseofulvum* sur milieu MEA .
- Figure 11** : Evolution du rendement en pénicilline en fonction des souches de *Penicillium* utilisées.
- Figure 12** : Aspects morphologiques de *P. purpurogenum* sous microscope optique.
- Figure 13** : Aspect morphologique de *P. purpurogenum* sur milieu de culture.
- Figure 14** : Aspects morphologiques de *P. cladosporoide* sur différents milieux de cultures.
- Figure 15** : L'aspect morphologique *P. frequentans* sur Malt agar.
- Figure 16** : Aspect morphologique de *P. frequentans* sous microscope optique.
- Figure 17** : Aspects morphologiques de *P. aurantiogriseum* sur différents milieux de cultures.
- Figure 18** : la biosynthèse de la pénicilline G
- Figure 19** : la biosynthèse de la griséofulvine
- Figure 20** : La production de la pénicilline.
- Figure 21** : La structure chimique de la pénicilline
- Figure 22** : La structure chimique de la griséofulvine.



Introduction

Introduction :

Le *Penicillium* est un champignon microscopique pluricellulaire de type moisissure, filamenteux et saprophyte, il est ubiquiste. Il est rencontré dans le sol, les denrées alimentaires, les grains, les céréales, ...etc. (BOTTON et al. 1985, LANCINI et LORENZETTI 1993).

Ce genre comprend entre 100 et 250 espèces, il a des effets bénéfiques ou nuisibles dans plusieurs domaines (la santé, la biotechnologie, l'agriculture, ...etc.) (PRESCOTT et al. 2003).

Divers espèces sont utilisées dans le domaine de l'industrie alimentaire pour la fabrication de fromage (*P. cammembertii*, *P. roquefortii*) et d'autres sont exploitées pour la production d'enzymes (ex : protéase, lipase, ...), d'acides organiques (ex : acide citrique et acide gluconique) et la meilleure utilisation de ce genre est dans l'industrie pharmaceutique pour la production des antibiotiques, essentiellement la pénicilline et la griséofulvine. (LAICH et al. 2002).

A côté de ces intérêts bénéfiques, le *Penicillium* est capable de provoquer également d'importants dégâts, notamment dans l'altération des denrées alimentaires et aussi des graves problèmes sanitaires, c'est le risque d'intoxication due à la présence des mycotoxines (ex : patuline, acide gluconique, acide pénicillinique) (BOTTON et al. 1985) et des allergies.

Les principales espèces de *Penicillium* productrices des antibiotiques sont *P. chrysogenum* producteur de pénicilline (NEILSEN 1997, VAN GULIK et al. 2001, CINAR et al. 2003, PATNAIK et al. 2001) qui a un intérêt important dans le domaine médicinale. Elle a un spectre très large sur les bactéries (LECHAT et al. 1990) et *P. griseofulvum* producteur de griséofulvine, antibiotique et antifongique à la fois (VENKATA et PANDA 1999, OXFORD et al. 1939), qui a une action très active sur les dermatophytes (CHAN et FRIEDLANDER 2004, CARLI et LARIZZA 1988).

Il y a d'autres espèces productrices des antibiotiques mais elles ne sont pas importantes dans l'industrie pharmaceutique (LAICH et al. 2002) à cause de ses quantités très faibles d'antibiotiques tel que *P. notatum* (pénicilline), *P. purpurogenum*, *P. cladosporioides*, *P. frequentans* (palitantine) et *P. aurantiogriseum* (amudol) (BOTTON et al. 1985).

• *Penicillium*
producteurs
d'antibiotiques

Chapitre I

1- Présentatoin de *Penicillium* :

Le *Penicillium* est un champignon microscopique imparfait de type moisissure, appartient à la classe des Deuteromycètes (PITT et HOCKING 1999, BOTTON et al. 1985).

a - Classification :

Règne : *Fungi*

Division : Amastigomycota

Classe : Deuteromycètes

Sous classe : Hyphomycètes

Ordre : Hyphomycétales

Famille : Honilaceae

Genre : *Penicillium*

Espèce01: *P. chrysogenum*

Espèce 02 : *P. griseofulvum*

Autres espèces :

Espèce 03 : *P. notatum*

Espèce 04 : *P. purpurogenum*

Espèce 05 : *P. cladosporoide*

Espèce 06 : *P. frequentans*

Espèce 07 : *P. aurantiogriseum*

(BOTTON et al. 1985).

b- Aspect morphologique :

Le *Penicillium* pousse sous forme de masse mycélienne qui a des couleurs allant du vert au blanc passant par le gris, le bleu et autres nuances. Ce mycélium est formé par des hyphes septés productant un caractéristique appareil porteur des chaînes de conidies, ressemblant à un petit pinceau de l'artiste. Les conidiophores (verticilles) sont composés d'un tige, résultant d'un hyphe submergé ou aérien, ils sont simples (monoverticillé) ou ramifiés (bi, tri, ou quadriverticillés), ils sont lisses ou granuleux, ils portent au bout un nombre de cellules spécialisées; les métules et les phialides, ces derniers sont de l'origine



des chaînes de spores (conidies), ils sont ampulliformes ou lancéolés. Les conidies sont disposées sous formes des longues chaînes, elles sont globuleuses, elliptiques, cylindriques ou fusiformes, elles sont lisses ou rugueuses de couleur hyaline, grisâtre ou verdâtre (LANCINI et LORENZETTI 1993, RAJAN 2002 a+b).

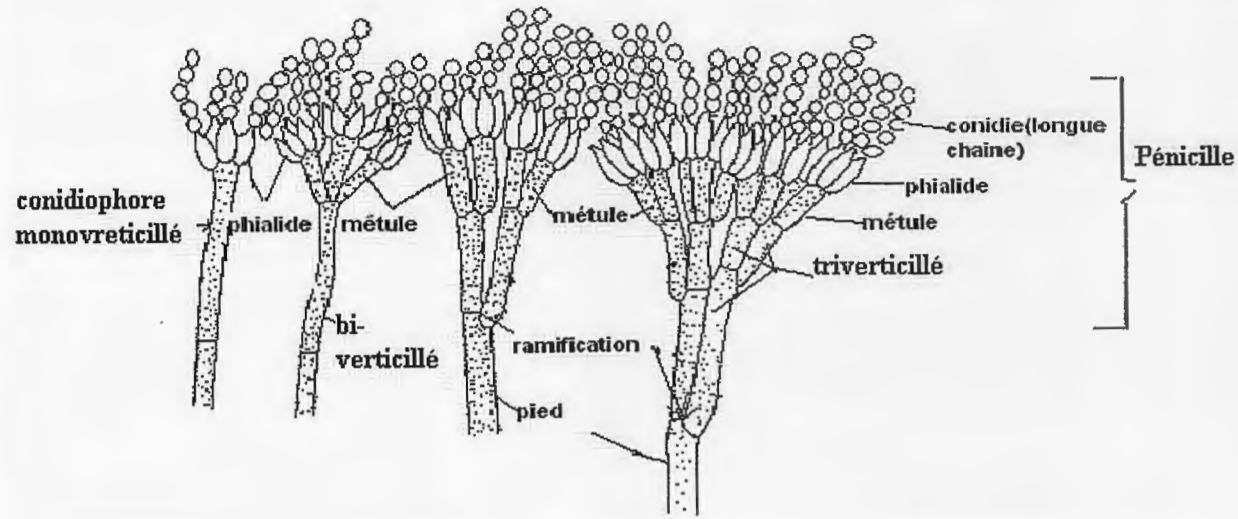


Figure 1 : Aspect morphologique de *Penicillium*. [1]

c- Taxonomie et description :

Les hyphes sont étroits, hyalins (MEHROTRA et ANEJA 1990), divisés par les septes (cloisants), contiennent des pores permettant la continuité cytoplasmique, ils sont polynucléaires.

Lorsqu'on cultive le *Penicillium* sur la gélose, il forme des grandes colonies (mycéliums) de différentes textures selon l'aspect et le stade de développement. Les colonies matures apparaissent généralement grise verte en raison de présence d'un grand nombre des spores colorés. La forme de conidiophores est la base de division du genre en groupe.

A l'intérieur de groupe, les espèces sont définies en fonction des différents caractères tels que : la couleur, la taille et la texture des colonies, la forme et la surface des phialides et des conidiophores. La reproduction de *Penicillium* est asexuée (LANCINI et LORENZETTI 1993, RAJAN 2002 b, DOELLE 1994).

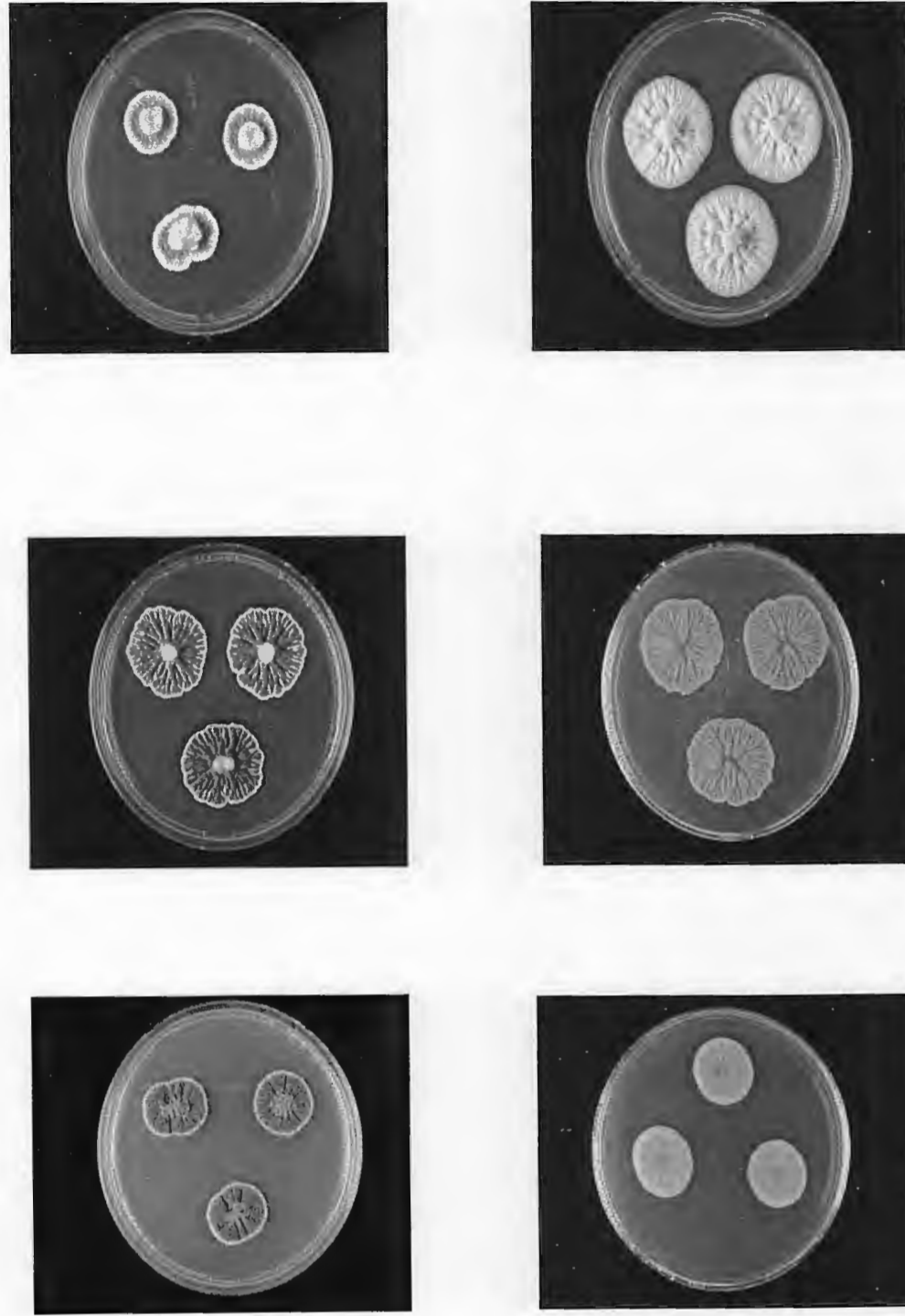
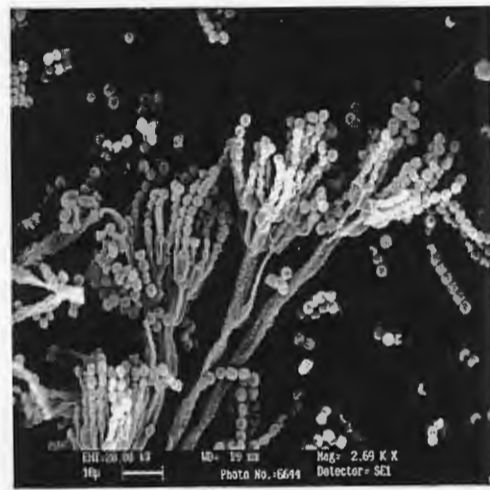


Figure 2 : Les différents aspects morphologiques de *Penicillium* sur différents milieux de cultures. [3]

d- Caractéristiques biologiques :

Les *Penicillium* sont aérobies, mésophiles, ils poussent bien autour de 25°C, seul un petit nombre d'espèces peuvent se développer soit à 5°C ou 37°C.

La plupart des espèces peuvent se développer sur une large gamme de pH, à faible activité de l'eau par exemple dans les milieux contenant 25% glycérol. Les nutriments simples sont généralement nécessaires (les sucres ou polyalcools sont des sources de carbone et de nitrogène). Cependant, plusieurs espèces peuvent dégrader la cellulose ou la pectine, d'autres peuvent produire la lipase (tels que : phospholipase B), les acides aminés sont également utilisés comme source d'azote, la croissance de *Penicillium* est généralement plus rapide sur les milieux contenant la peptone (LANCINI et LORENZETTI 1993, PITT et HOCKING 1999).



**Figure 3 : Les différents aspects morphologiques de *Penicillium*
Sous microscope optique. [2]**

2 - Présentation des espèces productrices d'antibiotiques :

Dans l'industrie pharmaceutique, les espèces de *Penicillium* productrices d'antibiotiques sont divisées en deux catégories : espèces productrices principales et espèces productrices négligeables.

* Les espèces productrices principales sont : *P. chrysogenum* producteur de l'antibiotique "la pénicilline" et *P. griseofulvum* producteur de l'antibiotique antifongique "la griséofulvine" (PRESCOTT et al. 2003).

* Les espèces productrices négligeables sont : *P. notatum* producteur de pénicilline à très faible quantité, *P. purpurogenum* producteur d'un antibiotique à faible activité bactéricide et fongicide, *P. cladosporoide* producteur d'un antibiotique mycostatique, *P. frequentans* producteur d'un antibiotique antifongique " la palitantine" et *P. aurantiogriseum* producteur d'un antibiotique antibactérien "l'amudol" (PITT et HOCKING 1999).

2-1- Présentation des principales espèces productrices :**2-1-1- *Penicillium chrysogenum* :****a- Habitat :**

P. chrysogenum a été isolé des divers substrats entre autres : Caoutchouc, cuir, eau, papier, parchemin, peinture, plante, poussière, produits alimentaires et sol (PITT et HOCKING 1999).

b- Aspect morphologique :

P. chrysogenum a un thalle vert -bleu, vert- jaune devenant gris ou brun, souvent surélevé au centre, sillonné radicalement, velouté ou un peu floconneux. Il a un revers allant du jaune vif à brun -jaune, par fois brun -rouge. Il produit un exsudat jaune plus ou moins foncé à brune-jaune et un pigment jaune diffusible généralement présent (PITT et HOCKING 1999). Les pénicilles sont asymétriques et souvent complexes à ramification divergente. Les conidiophores sont de dimensions 200-1000 x 3 - 4,5 µm. Les métules de nombre 3 - 5 avec des dimensions 8 -15 x 2,5- 4 µm. Les phialides sont ampulliformes de nombre 4 - 7 par métules avec des dimensions 7 -10 x 2 -2,5µm. Les conidies sont sub-globuleuses, lisses, disposées en longueur sous forme de colonne irrégulière (BOTTON et al. 1985, RAJAN 2002 a+b). (Figure 4, 5).



Figure 4 : Aspects morphologiques de *P. chrysogenum* sous microscope optique. [5], [4].

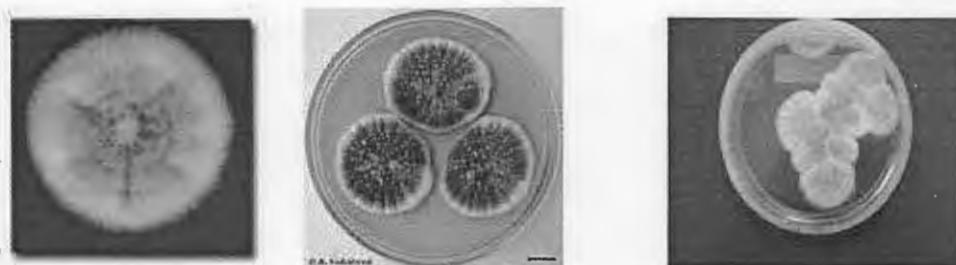
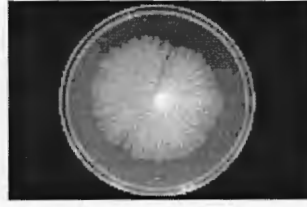


Figure 5 : Aspects morphologiques de *P. Chrysogenum* sur différents milieux de cultures. [6], [7], [8]

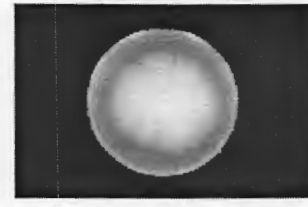
c- Description et croissance sur différents milieux :

- Aspect de mycélium après 21 jours de croissance à 26° C

*Sur milieu Malt Agar : (MA) (pH=6,5); le mycélium est velouté, de couleur bleu-verte avec un amas de mycélium blanc au centre. Le Revers est blanc-jaune (PITT et HOCKING 1999). Les pénicilles sont asymétriques et souvent complexes, à ramifications divergentes. Les conidiophores sont lisses et mesurent 200-1000 x 3-4 µm. Il y a 3-5 métules mesurant 8-12 x 2-4 µm. Les phialides sont regroupés par 4-7, elles sont ampulliformes et mesurent 7-10 x 2 µm. Les conidies sont sub-globuleuses, elliptiques, lisses et disposées en longues chaînes irrégulières. Elles mesurent 2-4 x 2-3,5 µm. Lors de sa croissance, *P. chrysogenum* acidifie le milieu (pH final =3,5). (BOTTON *et al.* 1985, RAJAN 2002 a+b). (Figure 6).



recto- 26°C
(PITT et HOCKING 1999).

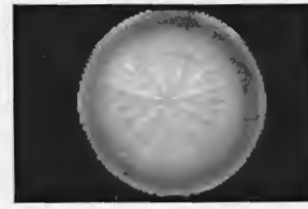


verso-26°C
(PITT et HOCKING 1999).

*Sur milieu Czapek : (pH=5,5); le mycélium est très rase, vert- bleu très pâle devenant plus foncé avec l'âge. Emet une odeur aromatique légèrement fruitée. Sa croissance ne modifie pas le PH du milieu (PITT et HOCKING 1999). (Figure 7).

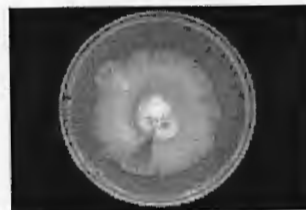


recto-26°C
(PITT et HOCKING 1999)

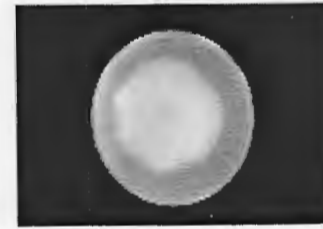


verso-26°C
(PITT et HOCKING 1999)

*Sur milieu CYA (czapek yeast agar) : (pH=5,5); Le mycélium en cercle concentrique avec une alternance de vert et de blanc, *P. chrysogenum* acidifie le milieu (pH=3.5) (PITT et HOCKING 1999). (Figure 8).



recto-26°C
(PITT et HOCKING 1999).



verso-26°C
(PITT et HOCKING 1999).

d-Caractéristiques biologiques :

P. chrysogenum est une espèce mésophile capable de se développer entre 5°C et 35°C avec un optimum à 23°C. Elle germe bien entre 20°C et 30°C. Elle peut germer partiellement dans l'eau de mer.

Les pH 3– 4,5 sont les plus favorables pour sa production de glucose oxydase. Elle n'est pas kératinophile (NIGAM et al. 1999).

Après la purification de la paroi cellulaire, on obtient la composition suivante :

- * Les sucres présents sont : glucose, galactose, mannose, glucosamine, rhamnose, xylose et des traces d'acide galacturonique (GUGLIELMINETTI 1994).
- * Les acides aminés présents dans le mycélium sont : serine, glycine, alanine, thréonine proline et glutamine (GUGLIELMINETTI 1994).

P. chrysogenum est capable de dégrader :

- Les plastifiants et les polymères (NIGAM et al. 1994, BOTTON et al. 1985).
- Les composés de l'arsenic avec dégagement de gaz toxiques (biodétérioration de tapisseries qui en sont composées, ce qui provoque des empoisonnements) (MONTEGUT et al. 1991).
- Les insecticides organochlorés (dégradation lente) (BOTTON et al. 1985).

e-Les composés très utiles en biotechnologie :

*Les métabolites actifs tels que : **pénicilline G et V**, céphalosporine, négapilline, roquifortine C, acide 6-aminopénicillanique, fusigène, cérébrine, fungistérole, déthiobiotine.

*Les toxines telles que : l'acide kojique, aflatoxine, riboflavine, xanthocilline.

*Les enzymes tels que : l'acide mévalique déhydrogénase, catalase, glucose oxydase, pectinase, phosphodiesterase et ribonucléase.

D'autres espèces sont capables de produire la penicilline G et V comme *P. notatum*, *P. nalgiovense*, *P. dipodomys*, *P. flavigenum* et aussi *P. griseofulvum* mais le *P. chrysogenum* reste le meilleur producteur de cette dernière (ANDERSEN et FRISVAD 1994, LAICH et al. 2002).



2-1-2- *Penicillium griseofulvum* :

a- Habitat :

Il est très commun et largement répandu dans : Le sol, matières végétales, graines, céréales, denrées alimentaires (BOTTON et al.1985).

b- Aspect morphologiques :

P. griseofulvum a un thalle à croissance très lente, à surface d'aspect fasciculé et granuleux, vert grisâtre à gris pâle, revers pâle, jaune ou brun. L'exsudat est clair à jaune pâle, le pigment soluble est parfois présent de couleur brune- rouge. Les pénicilles sont asymétriques et souvent complexes et irréguliers, comportant 3 à 5 ramifications (métules et phialides) fortement divergentes. Les conidiophores sont isolés ou lâchés, fasciculés, lisses avec des dimensions 400 à 600 x 3- 4 μ m. Les métules sont souvent renflées au sommet de nombre 2 à 3 avec des dimensions 7 -10 x 3,5- 4 μ m. Les phialides sont très courts de nombre 6 à 9 par métule avec des dimensions 4,5 - 6 x 2,5 μ m. Les conidies sont elliptiques à Sub-globuleuses, lisses, et disposées en chaînes divergentes, elles ont des dimensions 2,5 - 3 x 2,2 - 2,5 μ m (BOTTON et al. 1985).

c- Description et croissance sur différents milieux :

*Sur milieu CYA (czapek yeast agar); Le diamètre de mycélium est entre (25-30) mm, les conidiophores sont de couleur grise- verte à jaune ou grise pure, le revers est marron (Figure 9).



Figure 9 : Aspect morphologique de *P. griseofulvum* sur milieu CYA. [10]

*Sur milieu YES; Le diamètre de mycélium est entre 33 mm à 41mm. Le revers a de couleur marron, jaune ou noir.

*Sur milieu MEA; Le diamètre de mycélium est entre (24 – 28) mm (Figure 10).



Figure 10 : Aspect morphologique de *P. griseofulvum* sur milieu MEA. [10]

d- Les composés synthétisés :

P. griseofulvum produit un antibiotique de propriété antifongique dit **la griséofulvine** (MILCENT et al. 2003) et des mycotoxines telles que : le clavecin, la ptuline, l'acide cyclopiazonique et roquefartine C (LAICH et al. 2002, TORRES et al. 1987, JIMENEZ et al. 1990).

**P. Patulum*, *P. janczewski* et *P. nigricans* peuvent produire aussi la griséofulvine mais *P. griseofulvum* reste le meilleur producteur (VENKATA et al. 1999).

2-2- Présentation des espèces productrices négligeables :

2-2-1- *Penicillium notatum* :

a- Habitat :

Cette moisissure est très commune, elle est rencontrée dans le sol, denrées alimentaires et les matières organiques (BOTTON et al. 1985).

b- Aspect morphologique :

P. notatum est caractérisé par un thalle à croissance rapide de couleur blanc-vertâtre, vert-bleu ou vert-jaune. Il est velouté ou un peu floconneux. Le revers jaune vif à brun-jaune. L'exsudat est jaune plus ou moins foncé à brun-jaune (PITT et HOCKING 1999). Les pénicilles sont asymétriques et souvent complexes à ramifications divergentes. Les conidiophores sont lisses. Les métules sont de nombre 3 à 5 et les phialides de nombre 4 à 7. Ces derniers sont ampulliformes. Les conidies sont sub-globuleuses, lisses et disposées en longues chaînes irrégulières (BOTTON et al. 1999).

*Malgré que *P. notatum* a les mêmes caractéristiques morphologiques, culturales et biologique que *P. chrysogenum*, l'utilisation industrielle de cette espèce reste

négligeable, car sa production de pénicilline est très faible (RODRIGUEZ-SAIZ et al. 2005).

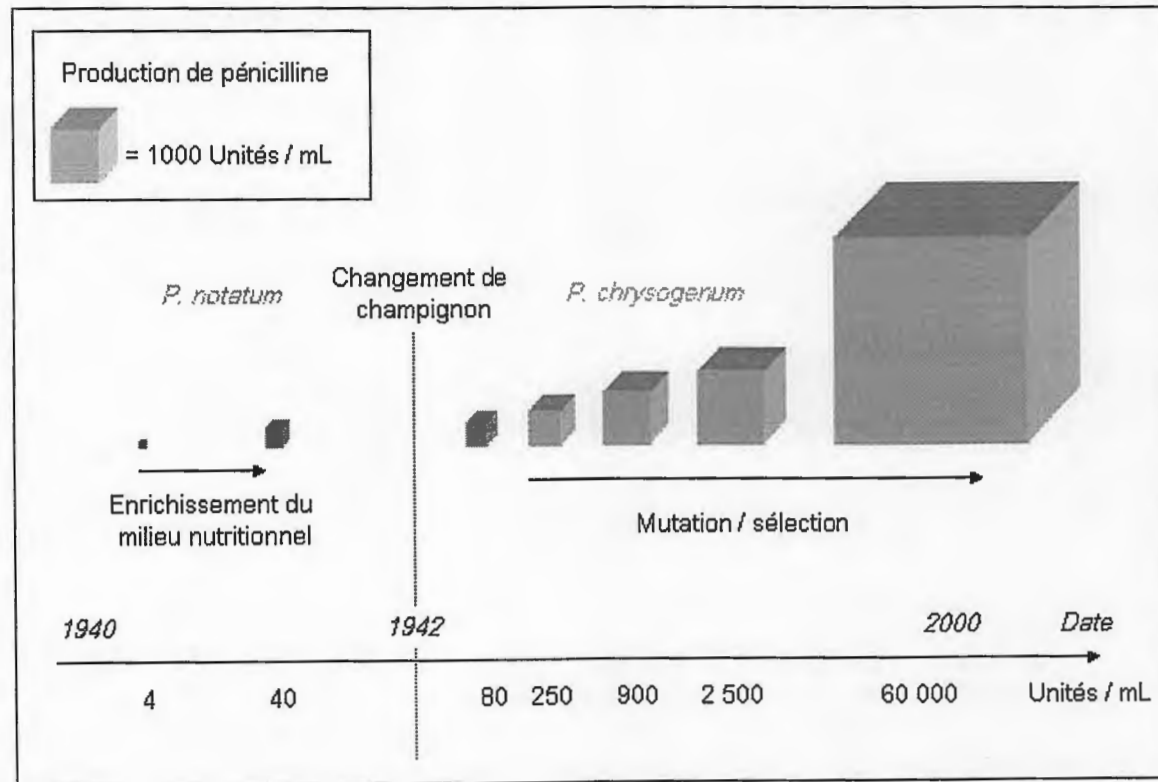


Figure 11 : Evolution du rendement en pénicilline en fonction des souches de *Penicillium* utilisées. [11]

2-2-2- *Penicillium purpurogenum* :

a- Habitat :

Cette espèce a été isolée de substrats divers entre autres : eau, cuir, papier, poussières, sol et des produits alimentaires (BOTTON et al. 1985).

b- Description et croissance :

*Sur milieu Malt-Agar; le mycélium est blanc, légèrement visqueux et brillant au centre avec des funicules dressées vers le haut, filamenteux et plus claires vers les bords. Le revers est légèrement opaque et blanc (PITT et HOCKING 1999). Les pénicilles sont biverticillés et symétriques. Les conidiophores sont lisses. Les métules sont de nombre 5 à 8. Les phialides sont de nombre 5 à 7 par métule, densément groupées et cylindriques. Les conidies sont elliptiques, lisses et en chaînette (BOTTON et al. 1985).

c- Les composés synthétisés :

*Un antibiotique à faible activité bactéricide et fongicide (DOELLE 1994).

*Cholestérol et autres stérols.

*Les Toxines telles que : gibbérelline, paruline (patuline) (BOTTON et al. 1985).

*Les Enzymes tels que : l'acide carboxypeptidase, cellulase (BRONISLAW 1997, INOUE et KOYANO 1991).



Figure 12 : Aspects morphologiques de *P. purpurogenum* sous microscope optique. [12]

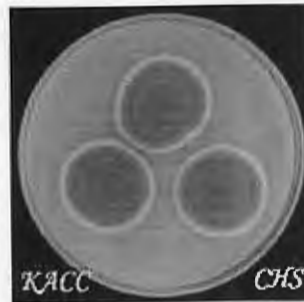


Figure13: Aspect morphologique de *P. purpurogenum* sur milieu de culture. [13]

2-3-3- *Penicillium cladosporoide* :

a-Habitat:

P. cladosporoide se trouve fréquemment dans les zones tempérées, les zones subtropicales, cette espèce a été isolée de l'eau, atmosphère, papier, peintre, sol, textile et des produits alimentaires (BOTTON et al. 1985).

b- Description et croissance :

Aspect de mycelium après 21 jours de croissance à 26°C :

* Sur milieu Malt-Agar (MA) (pH 6,5); le mycélium a aspect velouté, légèrement ridées au centre, de couleur brun marron. Le revers est noir avec une marge jaune-foncé.

Les conidiophores sont environ 400 µm de long et 2- 4 µm de large, ils sont lisses ou Verruqueux. Les conidies sont lisses ou finement verruqueuses, elliptiques ou citriformes avec des dimensions 3 -10 x 2 - 4 µm. *P. cladosporoides* abaisse légèrement le pH du milieu (pH final 6) (PITT et HOCKING 1999).

* *P. cladosporoide* ne se developpe pas à 37°C (PITT et HOCKING 1999).

c- Les composés synthétisés :

-Un antibiotique mycostatique.

-Les toxines telles que : ergosterol, gibbereline .

-Les enzymes tels que : xylanase (INOUE et KOYANO 1991).

* Cette espèce ne produit aucune mycotoxine.

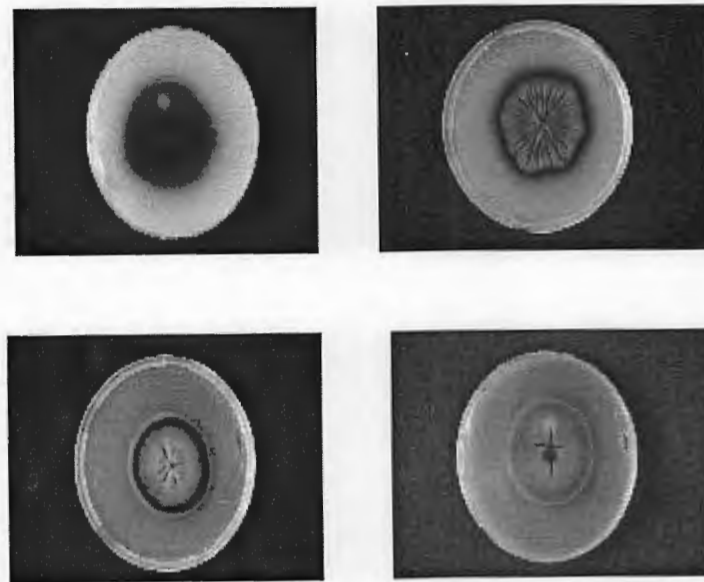


Figure 14 : Aspects morphologiques de *P. cladosporoide* sur différents milieux de cultures. [14]

2-3-4- *Penicillium frequentans* :

a- Habitat :

Cette espèce a été isolée de substrats et habitats divers, entre autres : l'eau, papier, peinture, sol et produits alimentaires (BOTTON et *al.* 1985).

b- Description et croissance :

Aspect de mycélium après 21 jours de croissance à 26°C :

Sur milieu Malt Agar (MA) (pH 6,5); le mycélium à croissance rapide, poudreux, vert-gris, du centre vers l'extérieur. Le Revers est très pâle, légèrement vert. Les pénicilles sont monoverticillés. Les conidiophores sont lisses, renflés au sommet avec des dimensions 50 x 150 µm. Les phialides sont de nombre 4 à 6 par metule, ils sont ampulliformes mesurant 10 x 3 µm. Les conidies sont globuleuses et lisses avec 3- 3,5 µm de diamètre. Le pH du milieu n'est pas modifié lors de la croissance de l'espèce (pH final 6,5) (Figure 15). (PITT et HOCKING 1999).

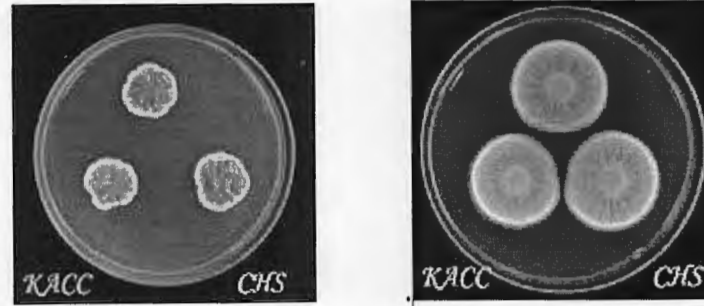


Figure 15 : L'aspect morphologique *P. frequentans* sur Malt agar. [13]

* La croissance de *P. frequentans* est possible à 5°C mais pas au-delà de 37°C, avec un optimum à 23°C (PITT et HOCKING 1999).

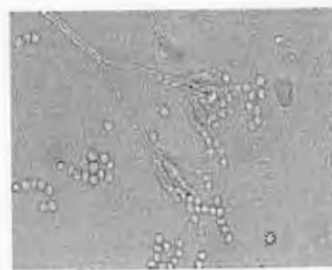


Figure 16 : Aspect morphologique de *P. frequentans* sous microscope optique. [14]

c- Les Composés synthétisés :

Un antibiotique de propriété antifongique appelé **palitantine** (MORAL et al. 1994).

Les toxines telles que : l'acide frequentique et frequentine (MORAL et al. 1994).

Les enzymes tels que : alpha-L-fructosidase, alpha- D-galactosidas (INOUE et KOYANO 1991).

Les pigments tels que : questine, anthraquinone (HUANG et *al.* 1996).

P. frequentans est impliquée dans des cas de toxicose. Elle peut produire des traces d'aflatoxines et diverses molécules peu toxiques (MORAL et *al.* 1994).

2-3-5 : *Penicillium aurantiogriseum* :

a- Habitat :

P. aurantiogriseum est parmi les espèces fongiques les plus rencontrées sur la planète. Il est ubiquiste sur les récoltes à maturité ou séchés, surtout sur céréale et dans d'autres types d'alimentation et composés de nourriture pour animaux. Il est rarement isolé à partir du sol (PITT et HOCKING 1999).

b- Description et croissance :

* Sur milieu CYA; Le mycélium a thalle plissé radialement de texture en surface de lisse à granuleuse avec de diamètre 36 à 37 mm. Il a de couleur blanche. L'exsudat est habituellement produit, clair à brun pâle. Le revers a de couleur orange à orange brillant, rougeâtre à brun violacé (Figure 17). (PITT et HOCKING 1999).

* *P. aurantiogriseum* ne se développe pas à 37°C et il peut développer à 5°C. Il peut produire un antibiotique antibactérien est appelé **amudol** (PITT et HOCKING 1999).



Figure 17 : Aspects morphologiques de *P. aurantiogriseum* sur différents milieux de cultures. [14]

· *La production industrielle des antibiotiques*

Chapitre II

1- Métabolismes producteurs d'antibiotiques :

Pour assurer leur développement (croissance et reproduction), les moisissures utilisent les sources de carbone et d'énergie qu'elles trouvent dans leur environnement et qu'elles dégradent à l'aide d'enzymes exocellulaires appropriées. Les produits résultants, absorbés sélectivement et soumis à leur tour à l'action d'enzymes endocellulaires, sont transformés en molécules plus petites fournissant l'énergie et les précurseurs indispensables pour la biosynthèse des acides aminés, nucléotides, vitamines, sucres, acides gras, ...etc, dites des métabolites primaires. A partir de ces derniers, les métabolites secondaires sont dérivés. Les métabolites secondaires ne sont pas indispensables à la croissance, mais peuvent avoir un rôle non négligeable. Ils sont des composés de poids moléculaires relativement faibles, ils comprennent les antibiotiques, les mycotoxines, ...etc. On trouve chez les moisissures, des espèces surproductrices de métabolites commercialement très importants, parmi les métabolites primaires; l'acide citrique et parmi les métabolites secondaires; la pénicilline et la griséofulvine (LEVEAU et BOUIX 1993).

2- La biosynthèse des antibiotiques :

Les trois molécules anti-infectieuses; les plus communes et les plus utilisées sont représentées par deux antibiotiques; les pénicillines (synthétisées par des souches de *P. chrysogenum*) et les céphalosporines (synthétisées par *Cephalosporium acremonium*) et un antifongique; la griséofulvine (anti-dermatophyte) sécrétée par *P. griseofulvum*. Les procédés de fabrication industrielle en vue d'obtenir ces anti-infectieux sont ceux de la microbiologie classique : bioréacteurs de grande volume, milieu de culture permettant la valorisation des déchets (mélasses et lactosérum), température contrôlée à 27- 28°C.

A ces conditions générales, s'ajoutent des innovations particulières propres à chaque souche ou correspondantes à l'expérience des laboratoires fabricants : celles-ci sont généralement soumises aux secrets de fabrication.

A partir de ces molécules de biosynthèse, sont également produits à grande échelle des antibiotiques semi synthétiques (mécicilline, oxacilline, ampicilline, amoxicilline, céphaloridine) (BOUCHET et al. 2005).

2-1- La biosynthèse des pénicillines :**2-1-1- La biosynthèse des pénicillines naturelles (pénicilline G) :**

Les noyaux thiazolidine β -lactame et dihydrothiazine β -lactame, respectivement communes à toutes les pénicillines et à toutes les céphalosporines sont tous formés par condensation de L-cystéine et de D-valine. Un troisième acide aminé, l'acide aminoadipique est impliqué dans la formation du tripéptide L-aminoadipyl-L-cysteinyl-D-valine (LLD-ACV), intermédiaire dans la biosynthèse de toutes des pénicillines. Le LLD-ACV est cyclisé par l'isopénicilline N synthétase (ou cyclase) pour former l'isopénicilline N.

Au cours de la biosynthèse de la **pénicilline G** par *P. chrysogenum*, la chaîne latérale L-aminoadipyl est ultérieurement échangée avec l'**acide phénolacétique**.

(Figure 18). (JIMENEZ et al. 1990, CHRISTENSEN et al. 1995, HARRIS et al. 2007, MARTIN 1999, LEVEAU et BOUIX 1993, NIELSEN et al. 1997).

2-1-2- La biosynthèse des pénicillines semi-synthétiques :

Les pénicillines semi synthétiques sont préparées par voie chimique (l'addition des différents précurseurs en milieu de production) ou enzymatique à partir des pénicillines naturelles (G et V) (LEE et al. 2007) : Par hydrolyse chimique ou action d'une acylase microbienne, il y a la formation d'acide 6-aminopénicillique (6-APA) qui est recyclé pour donner des composés actifs nouveaux (**phénéticilline, méthicilline, oxacilline, ampicilline, carbenicilline**) (SCRIBAN 1999).

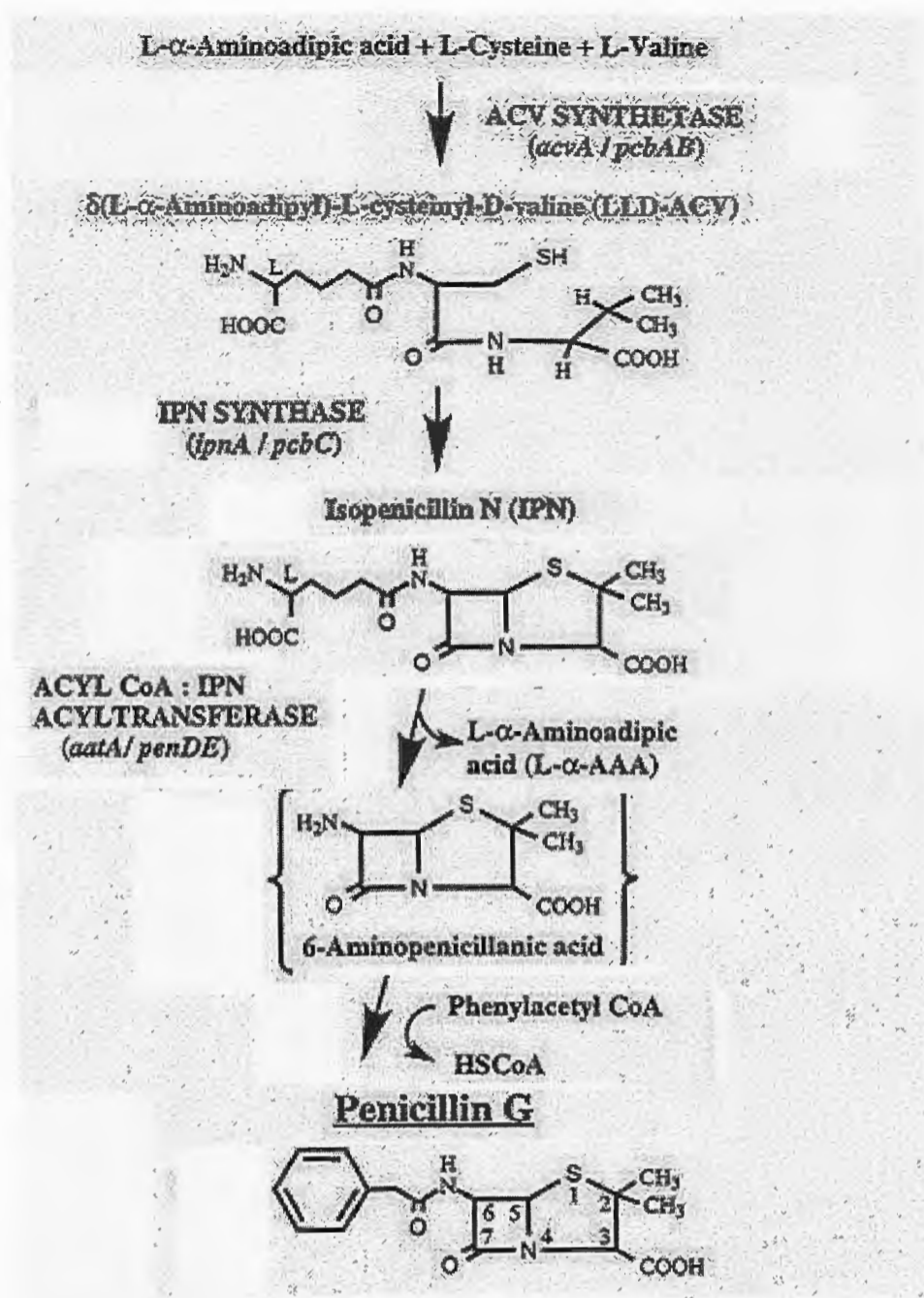


Figure 18 : la biosynthèse de la pénicilline G. (BRAKHAGE 1998).

2-2- La biosynthèse de la griséofulvine :

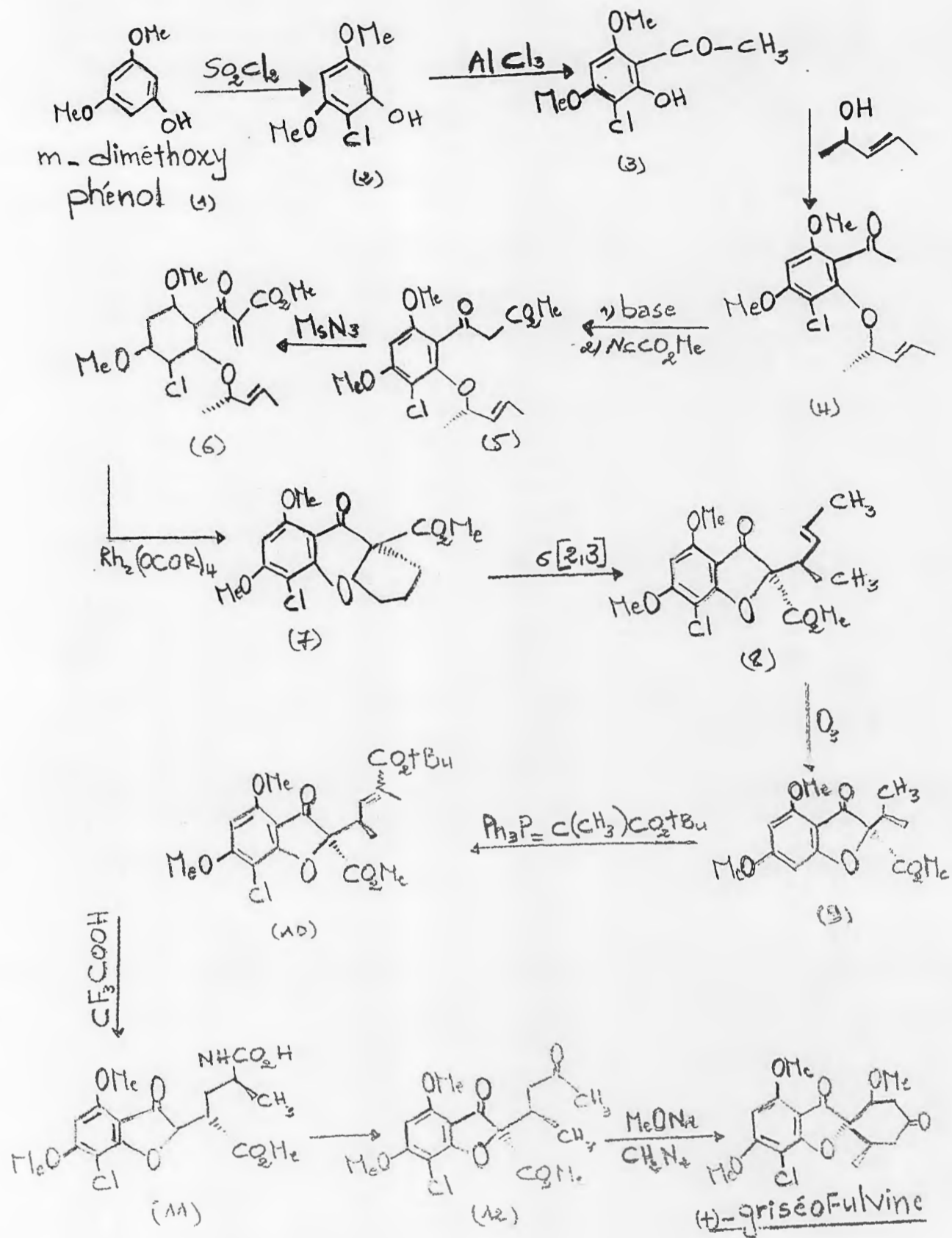
La biogenèse de la griséofulvine fait intervenir la cyclisation d'une unité hepta-acétique, puis une réaction de couplage phénolique (oxydation).

Bien que cette synthèse total ne puisse, pour l'instant, concurrencer la fermentation, de nombreuses synthèses ont été proposées, tel que la synthèse de PIRRUNG (MILCENT et CHAU 2003, BRION *et al.* 1999).

2-2-1- La synthèse de PIRRUNG :

Le composé diméthoxyphénol (1) est chloré (2) et son dérivé acétylé donne un autre dérivé par transformation de FRIES (3). L'éther (4) est préparé à partir du R- pentol, dans les conditions de la réaction de MITSUNOBU qui entraîne l'inversion du centre d'asymétrie. Le groupement méthoxycarbonyl est introduit (5) à l'aide du réactif de MANDER et le groupement diazo est apporté par son transfert de l'azoture de mésyle (6). En présence de tétrapivalate de dirhadium, la bétaine (7) va adopter un état de transition. Le substituant méthyle définit la face dégagée de la molécule. La fermeture est obtenue par disrotation des liaisons impliqués dans le mécanisme sigmatropique. Fixe définitivement la configuration des centres d'asymétrie et aboutit à (8). L'aldéhyde (9), obtenue par azonolyse, est transformé en méthylcétone par une séquence fortement inspirée de la chimie des stéroïdes. une réaction de WITTING conduit à l'ester acrylique (10) qui est hydrolysé en acide puis transformé en azidure d'acide, transposé selon CURTIUS en énamine (11), puis hydrolysé en méthylcétone (12) (80 % à partir de (8)). Une cyclisation selon DIECKMANN suivie de O- méthylation complète la synthèse de la **griséofulvine** (la figure 19). (MILCENT et CHAU 2003, BRION *et al.* 1999).

3-2- GriséoFulvine :



- Biosynthèse de grisеоFulvine -

3- Milieux de production industrielle :**3-1- Généralités :**

Il est évident -ne serait- ce que pour des raisons de coût que l'industriel ne pourra jamais utiliser des produits purs, comme le chercheur du laboratoire, mais au contraire des substrats bon marchés, très souvent issus de sous-produits de l'industrie agricole ou pétrolier. Participant ainsi au souci commun de valorisation des déchets industriels.

Si la source d'azote est pratiquement universellement représentée par la "**corn steep liquor**" milieu spécifique à la production de pénicilline (l'eau de trempage de maïs) à laquelle s'ajoutent quelque fois des farines de soja, de poisson, d'arachide ou de déchets d'abattoir (Tableau I).

Une grande variété de sources de carbone sont actuellement utilisées et choisies, non seulement en fonction de l'espèce fongique à cultiver, mais aussi en fonction des potentialités commerciales et économiques de chaque pays. C'est ainsi que sont principalement favorisées :

Les mélasses : un des sous-produits de fabrication de sucre, rendement près des 50% de sucres divers, mais aussi des acides aminés, des vitamines et des sels minéraux.

Le lactosérum : communément appelé « le petit lait », exsude du caillé lors de la fabrication du fromage et contient près de 50%de lactose par litre.

L'amidon : présent chez beaucoup d'espèces végétales, est utilisé par toutes les espèces fongiques capables de sécréter des amylases permettant ainsi son hydrolyse en sucres.

Les déchets cellulosiques : ont un intérêt non négligeable avec les espèces cellulolytiques (BOUCHET et *al.* 2005).

Tableau I : Les principaux constituants des milieux utilisés dans les procédés industriels : (PRESCOTT et *al.* 2003).

sources	Matière brute
Carbone et énergie	-mélasses. -petit-lait (lactosérum). -grains de céréales. -déchets agricoles (épis de maïs).
Azote	-eaux de trempage de maïs "corn steep liquor". -farine de soja. -déchets d'abattoir "stick liquor". -ammoniac et sels d'ammonium. - nitrates.
Vitamine	-Préparation brutes de produits végétaux et animaux.
Fer Oligo-élément	-Derivés chimiques inorganiques brutes.
Tampon	-Carbonates brutes. -Phosphate pour ongrais.
Antimousse	-alcool supérieur. -silicones. - esters naturels. -huiles végétales.

3-2- Les milieux et les conditions de production des antibiotiques :

3-2-1- La production de la pénicilline :

Le milieu de production des pénicillines (corn steep liquor) contient généralement une source organique de nitrogène, des glucides fermentescibles (saccharose, fructose ou glucose, lactose), carbonate de calcium comme un tampon et d'autres sels inorganiques selon ses besoins (tableau II) (HARRIS et *al.* 2007). L'oxygène est également ajouté à un volume ne dépassant pas 40% de saturation qui correspondant à un taux volumétrique de 0,4-0,8 mmol/min. Le pH et la température des bouillants de culture sont généralement

entre 5-7 et 23 à 28°C respectivement (KLUGE et al. 1992, HARRIS et al. 2007). Le volume de culture varie entre 40000 et 200000 litre. Il est agité vigoureusement (forte oxygénation) en utilisant des turbines agitatrices (HARRIS et al. 2007). Dans ces conditions, un rendement théorique maximale de la pénicilline est estimé à 0,12g de pénicilline / g de glucose.

Une concentration de 10^8 à 10^9 des spores d'une souche spécifique productrice (ex : *P. chrysogenum*) (NIELSEN 1997). Cette espèce est inoculée premièrement sous forme de 100 ml du milieu dans une fiole de 500 ml à 25°C (batch) (Tableau III). Après incubation pendant 4 jours, le contenu de la fiole est transféré de nouveau dans 2 litres de milieu qui sera encore incubé pendant 2 jours. La taille d'inoculum est généralement 10% de volume total de culture. Lorsque l'inoculum à la concentration souhaitée est obtenu, un bioréacteur industriel de 40000–200000 litre est inoculé. Le bioréacteur est exploité pour 5–6 jours en mode de fed batch (Tableau IV). (PATNAIK 2001). Après cette étape de culture, une série de techniques de récupération des produits (**pénicilline naturelle G et V**) est appliquée en fonction de la pureté requise de ces derniers. (Figure 20) (LAICH et al. 2002, CINAR et al. 2003).

Pour orienter la synthèse, des précurseurs peuvent être ajoutés au milieu de culture, c'est le cas du phényl-acetate pour la production de l'ampicilline, le champignon producteur de pénicilline G va alors produire l'**ampicilline** (HARRIS et al. 2007, JOFFIN et LEYRAL 2006).

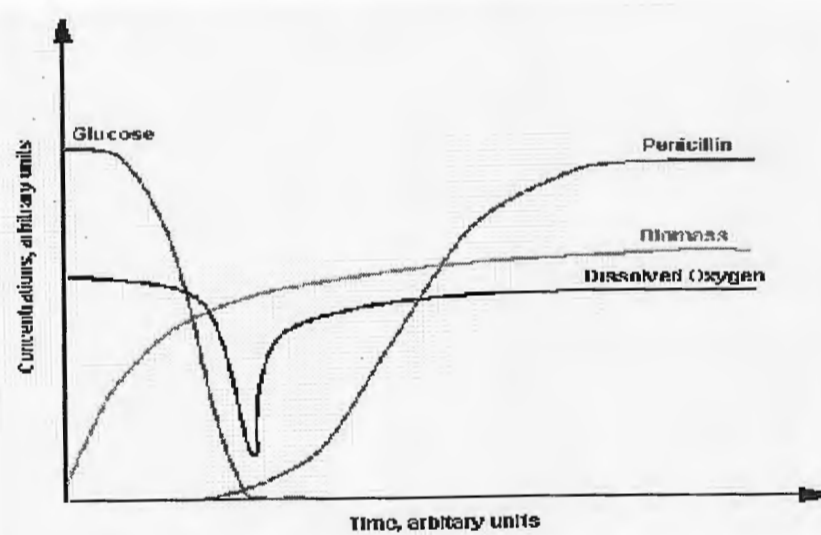


Figure 20 : La production de la pénicilline (CINAR et al. 2003).

Tableau II : Composition de corn steep liquor : (NIELSEN 1997).

Composé	Contenu
Sucre réducteur	0,5 g/kg
Nitrogène totale	67,2 g/kg
Lactate	224 g/kg
Amine aromatique	22 g/kg
Fe	332 mg/kg
Cu	14 mg/kg
Mn	89 mg/kg
Zn	247 mg/kg
Mg	29 mg/kg
K	56mg/kg
P	36 mg/kg
PO ₄	25 mg/kg

Tableau III : Composition de batch : (NIELSEN 1997).

Composé	Contenu
Corn steep liquor	50 g/l
Saccharose	30 g/l
(NH ₄) ₂ SO ₄	10 g/l
KH ₂ PO ₄	02 g/l
CaCL ₂ . 2H ₂ O	60 mg/l
Agent antimousse	0,2 ml/l

Tableau IV : Composition de fed-batch : (NIELSEN 1997).

Composé	Contenu
Corn steep liquor	50-200 g/l
Saccharose	3 g/l
Acide phynoxyacetique	6 g/l
(NH ₄) ₂ SO ₄	10 g/l
KH ₂ PO ₄	01 g/l
CaCL ₂ . 2H ₂ O	60 mg/l
Agent antimousse	0,2 ml/l

3-2-2- La production de la griséofulvine :

La production de griséofulvine à grande échelle est s'effectuée en plusieurs étapes :
Premièrement, la préparation de l'inoculum qui réalisée en plusieurs étapes jusqu'à l'obtention de 5 à 10 % de volume totale de milieu de production au niveau de bioréacteur et deuxiément, l'inoculation d'inoculum dans le bioréacteur jusqu'à l'obtention de produit voulu.

* La préparation de l'inoculum :

Milieu -1- (600cm^3) : contenant lactosérum en poudre (pour 3,5% de lactose et 0,05% N), 0,4% de KH_2PO_4 , 0,05% de KCl et 0,38% de corn steep liquor solide (SAYKHEDKAR et SINGHAL 2004). Ce milieu est inoculé par une suspension de spore d'une culture de *P. griseofulvum* cultivé sur milieu czapek Dox Agar puis inoculé à 25°C pendant 7 jours pour donner une suspension contenant 18×10^{16} spores/ cm^3 .

Milieu -2- (150000cm^3) : contenant lactosérum en poudre (pour 3,5% de lactose et 0,11%N), 0,4% de KH_2PO_4 et 0,38% de corn steep liquor solide (pour 0,04%N).Ce milieu est inoculé avec 150cm^3 de milieu -1- à une température de 25°C et un rumant de 350 tour/min, et le débit d'air a été maintenu à 85volume d'air /volume de fermenteur/minute (vvm) pour les premières heures puis l'augmenté à 226,5vvm.

Milieu -3- (450000cm^3) : contenant corn steep liquor solide (SAYKHEDKAR et SINGHAL 2004, VENKATA et al. 1999) (pour 0,21%N), 7% de potassium, 0,4% de KH_2PO_4 . Ce milieu est inoculé avec 450cm^3 de milieu -2-. Le débit d'air à été maintenu à 283,2 vvm pour les premières 8 heures puis l'augmenté à 566,4 vvm .La température est 25°C et le rumant est 350 tr/min. L'huile minérale a été utilisée comme agent antimousse. Après 28 h, l'inoculum végétatif suffisant a été obtenu pour la fermentation (la production d'antibiotique).

La production à grande échelle est réalisé en plusieurs trente tons de milieu de culture contenant 5 - 15 Kg/m^3 de corn seed , 5- 8 Kg/m^3 de l'extrait de maïs, 10-14 Kg/m^3 de lactose, 7-15 Kg/m^3 de glucose, 10-14 Kg/m^3 de CaCO_3 , 1- 2 Kg/m^3 de KCl, 6-10 Kg/m^3 de KH_2PO_4 , 0,05- 1 Kg/m^3 de MgSO_4 , 1- 2 Kg/m^3 d'urée et 2-10 Kg/m^3 d'huile de soleil.

Ce dernier milieu a été inoculé avec 5 à 10% (volume/ volume) d'inoculum précultivé de *Penicillium* et fermenté en aérobiose pendant 300 à 350 heures à pH 5,8 – 7 et température 26 - 30°C .

Après 162 heures, le batch a été filtré à pH de 8. Le filtrat a été écarté et le mycélium a été extrait à plusieurs reprises avec butyle d'acétate, il a été dissous dans l'acétone puis filtré. Il a été ensuite précipité à l'eau afin d'obtenir 1,2 kg/m³ de griséofulvine pure sans formation d'intermédiaires.

* Le remplacement partiel de corn steep liquor par le sulfate d'ammonium a un certain avantage, cette modification a donné un rendement 14 kg/m³ en production à grande échelle de la griséofulvine.

* Une amélioration sensible dans la technologie de fermentation de la griséofulvine a été développée par l'introduction de processus de fed-batch. Le rendement de 6 kg / m³ a été obtenu après 200 h de culture. L'application de la technique de fed-batch a permis d'accroître l'utilisation des concentrations des éléments nutritifs dans le milieu (VENKATA et al. 1999, RHODES et al. 1961).

4-Extraction des antibiotiques :

Enfin de fermentation, les étapes finales concernant l'extraction des produits désirés (dans notre cas des antibiotiques), peuvent être soit la biomasse qui sera elle-même récupérée par décontation, filtration ou centrifugation différentielle, soit les produits issus du métabolisme fongique (le cas de pénicilline) qu'il faudra extraire du surnageant par les méthodes classiques de la biochimie extractive (dialyse, chromatographie sur résine, échangeuse d'ions).

Une attention particulière devra être apportée au cas des endométabolites qui ne pourront être extraits et purifiés qu'après éclatement des cellules fongiques (le cas de griséofulvine) (BOUCHET et al. 2005).

4-1- Extraction de la pénicilline :

L'extraction de la pénicilline se fait selon les étapes suivantes :

- Le jus de fermentation est acidifié jusqu'à pH est égal 2.
- Extraction par l'éthanoate de butyle à 0°C.
- Lavage à l'eau pour éliminer les molécules les plus hydrophiles.
- Précipitation en sel de potassium.
- Cristallisation dans l'éthanol (JOFFIN et LEYRAL 2006).

4-2- Extraction de la griséofulvine :

A la fin d'incubation, le mycélium est séparé par filtration, rinçage par l'eau froide puis séchement à 50°C.

Pendant 7 jours, le mycélium séché est suivi par les étapes suivantes: un trempage à l'éther, un séchement, puis un trempage à l'éther en deuxième fois puis un séchement.

Le mycélium sèche est trempé dans solution de benzène, cette solution est évaporée en stages, puis purifier par cristallisation en éthanol. Finalement on obtient de griséofulvine pure (OXFORD et *al.* 1939).

• *Définition et
classification des
antibiotiques*

*Chapitre
III*

1-Définition des antibiotiques :

En 1940 R.Dubos a proposé le terme antibiotique, et en 1943, Waksman a défini l'antibiotique, comme toute substance chimique produite par des microorganismes et capable d'inhiber le développement ou de détruire certaines bactéries et autres microorganismes.

En 1957, Turpin et Velu ont défini un antibiotique comme un composé chimique, élaboré par un microorganisme ou produit par synthèse à coefficient chimiothérapeutique élevé. L'activité thérapeutique se manifeste à très faible dose d'une manière spécifique; par l'inhibition de certains processus vitaux, à l'égard des virus, des microorganismes ou même de certains êtres pluricellulaires.

Les antibiotiques ont une action bactériostatique et bactéricide sur les microorganismes, ils empêchent les synthèses d'acides nucléiques de la bactérie, désorganisent la membrane cytoplasmique, perturbent la synthèse des protéines bactériennes et enfin agissent sur la perméabilité membranaire. (TOUITOU 1997)

Les antibiotiques antifongiques sont inactifs sur les bactéries, actifs seulement sur les champignons et doués d'un spectre antifongique défini. (SCRIBAN 1999)

2-Classification des antibiotiques :

La classification est basée sur différents critères : l'origine d'antibiotique, la nature chimique, le mode d'action, modalité d'action et le spectre d'activité. (PATRICK et DEPOVERE 2002). (Tableau V).

Tableau V: La classification des antibiotiques:(SCRIBAN 1999, BRAKHAGE 1998)

Famille des antibiotiques		Antibiotiques		espèces productrices
B-Lactame	pénicillines	naturelles	-Pénicilline G. -Pénicilline V.	<i>P. chrysogenum</i> <i>Aspergillus. nidulans</i>
		Semi-synthétiques	-Phéniticilline. -méthcilline. -Oxacilline. -Ampicilline. -Azidocilline. -Carbénicilline -ticarcilline.	Préparer par voie chimique ou enzymatique à partir des penicillines naturelles.
	Céphalosporine	Céphalosporine C	<i>Cephalosporium acremonium</i>	
Autre B- lactames		-Acide clavulanique -Thiénamycine -nocardicine		

Polypeptides		-Gramicidine	<i>Bacillus brevis</i>
		-Tyrocidine	<i>B. licheniformis</i>
		-Polymexine	<i>B. polymyxa</i>
		-Bacitracine	
		-nisine	<i>Streptococcus</i>
		-subtiline	<i>lactis</i>
		-cyclosporine	<i>Bacillus subtilis</i>
		-voncomycine	<i>Tolypocladium</i>
		-ristocétine	<i>niveum</i>
		-actinomycine	<i>Streptomyces</i>
	-Pristinamycine	<i>orientalis</i>	
		<i>Nocardia lurida</i>	
		<i>Proactinomycine</i>	
		<i>fructifer</i>	
		Divers	
		<i>Actinomyces</i>	
Aminosides		-Streptomycine	<i>Streptomyces</i>
		Dihydrostreptomycine	<i>griseus</i>
		-cine	
		Désoxytreptamine	
		-Streptidine	
		-Actinamide	<i>Streptomyces</i>
		-Neomycine	
		-Gentamycine	
	-kanamycine		
Macrolides	Non polyéniques	-Erythromycine	
		-Oléandomycine	<i>Streptomyces</i>
		-Josamycine	
		-Spiramycine	
		-Tylosine	

	Polyéniques	-Nystatine -Amphotéricine -Ansamycine -rifamycine	<i>Streptomyces</i>
Quinones	Tétracycline	-Tétracycline -Auréomycine -terramycine	<i>Streptomyces</i>
	anthracycline	-steffimycine	<i>Streptomyces</i>
	anthraquinone		
Antibiotique à noyaux aromatique		-Chloramphénicol -Griséofulvine -Novobiocine	<i>Streptomyces venezuelae</i> <i>P. griseofulvum</i> <i>Penicillium patulum</i> <i>Streptomyces sphaeroide</i>
Autre antibiotiques		-Puromycine -Mitomycine -Cyclosérine -Acide fusidique -patuline	<i>Streptomyces alboniger</i> <i>S. coespitosus</i> <i>Divers orchidaceus</i> <i>Fusidium</i> <i>Penicillium purpurogenum</i>

3- Les antibiotiques importantes "pénicilline et griséofulvine ":

3-1- Pénicilline "structure, mode d'action et classification":

Les pénicillines sont des antibiotiques appartenant à la famille de B- lactamine. Ce sont des substances sous forme des sels de sodium et de potassium qui provient de la moisissure *Penicillium* (BESTER et al. 2007), elles se conduisent comme des toxines vers certains microorganismes mais elles sont inoffensives pour l'homme. Il existe un grand nombre de pénicillines naturelles et semi- synthétiques qui toutes sont dérivées de **la pénicilline G**. Elles sont obtenues par l'addition au milieu d'incubation le précurseur du radical R. Elles ont toutes en commun le noyau 6-amino-pénicillique et elles varient entre elles par le radical R et la fonction -COOH. (SCRIBAN et al. 1999).

Les pénicillines exercent leur effet antibiotique sur les germes possédant une paroi riche en peptidoglycane et sont sans effet sur les microorganismes dépourvus de paroi comme les mycoplasmes. Elles agissent par inhibition de la formation de liens inter-peptidoglycane dans la paroi cellulaire bactérienne.

La pénicilline, par leur structure chimique, inhibe les "**transpeptidases extracytoplasmiques** " à condition d'entrer en contact avec elle. L'inhibition des transpeptidases est à l'origine de l'activation d'hydrolase qui lyse la bactérie.

Dans les bactéries gram positives, la pénicilline atteint les transpeptidases à travers la paroi de peptidoglycane déjà constitué ou en cours de constitution. Par contre, dans les bactéries Gram négatives, elle n'atteint ces enzymes qui après pénétration à travers les canaux porines de la membrane externe (PRESCOTT et al. 2003).

Elle peut agir sur la paroi des germes actifs (en phase de division), donc empêche la multiplication des bactéries (PRESCOTT et al. 2003).

*En fonction de leur spectre d'action, on peut diviser les pénicillines en 3 groupes :

a- Pénicillines à spectre G :

Elles agissent sur les bactéries cocci gram positives et gram négatives, les bacilles gram positives à l'exception des *Staphylocoques* producteurs de pénicillinase "le chef de file est **pénicilline G**".

b- Pénicillines à spectre M :

Le spectre est identique à spectre G mais elle est résistante à la pénicillinase "le chef de file est **Méthiciline**".

c- Pénicillines à spectre A :

Le spectre est élargi à certain bacille à gram négatif, elle est résistante aux pénicillinases. Le chef de file est Ampiciline" (LECHAT et al. 1990).

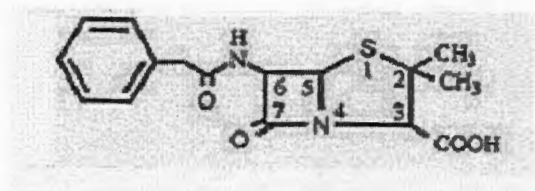
3-1-1-Pénicilline G :

Figure 21 : La structure chimique de la pénicilline (BRAKHAGE 1998).

Sa molécule comporte deux cycles fusionnés (thiazolidine et B- lactame) dont il n'existe aucun autre modèle dans les produits naturels.

Le cycle thiazolidine est diméthylé en 5 et porte en 4 une fonction acide. Le cycle B-lactame porte en carbone N° : 6 un groupement R- COOH dans lequel R représente le radical benzyle $C_2H_5-CH_2$ de nom **benzylpénicilline**.

Les produits d'hydrolyses de pénicilline sont tous dépourvus de propriétés antibiotique comme l'acide pénilloïque, la pénicillamine, les pénillo- aldéhyde et l'acide amino -6 -pénicillique .

*** Spectre d'action :**

Il est relativement étroit. Les principaux agents pathogènes en principe sensible à son action sont les suivants :

- Cocci à gram+ : *Streptococcus* surtout *B. hemolytique*, *Staphylococcus* non producteurs de pénicillinase.
- Cocci à gram - : *Gonococcus* et *Meningococcus*.
- Bacilles à gram+ aerobie : *Bacillus anthracis*, *B. Subtilis*, *B. diphtérique*, *Listeria monocytogènese*.
- Bacille à gram- anaérobie : *Clostridium*, *Actinomycètes* comme *A. Bovis*, *A. Humanis*.

* L'ordre de sensibilité de ces différents agents est très différent, la concentration inhibitrice peut aller de 0.03 $\mu\text{g/ml}$ pour les *Pneumocoques*, à 1 $\mu\text{g/ml}$ pour les *Staphylocoques*.

*** Caractéristique d'action :**

La pénicilline G est bactériostatique à très faible concentration et devient bactéricide à des concentrations seulement 2 à 20 fois plus fortes. Elle exerce un effet bactériolitique, sur les *Staphylocoques*.

*** La résistance des germes à la pénicilline :**

Outre la résistance spontanée, elle est due aux phénomènes des mutations et des transferts. Il faut noter que la pénicilline est utilisée depuis 1943, et que certains germes initialement sensible ont développé des souches résistantes (ex: *Pneumococcus*, *Gonococcus*).

Intérêt actuel :*

La pénicilline G reste l'antibiotique de choix contre la Syphilis, les infections *Streptococcus*, *Pneumococcus* et *Clostridium*. Son principal avantage est sa faible toxicité. Mais ses inconvénients sont: la nécessité d'une voie parentérale, sa destruction par la pénicillinase, son élimination est rapide et enfin son pouvoir allergisant .

a- Pénicillines à spectre G :**a-1- Pénicillines à spectre G, d'action prolongée :**

La rapidité d'élimination urinaire de la benzylpénicilline est un premier défaut. Pour prolonger son action et éviter les injections répétées, on a préparé de sels de bases organiques, moins solubles et plus lentement résorbés.

- La bipénicilline associe le benzylpénicillinate de sodium au benzylpénicillinate de procaine, la procaine pouvant provoquer des convulsions.

-Le benzylpénicillinate de dibenzyl-piperazine ou benzathinepénicilline (Extencilline). Il possède une durée d'action de 15 à 21 jours après une seule injection. Il est utilisé surtout pour le traitement de Syphilis, la prévention des rechutes de rhumatismes articulaire aiguë.

a-2- Pénicillines à spectre G, stable dans le tube digestif :

Le deuxième défaut de la pénicilline G est son instabilité en milieu acide, on dispose de dérivés capables de résister au pH gastrique qui sont :

- La benzathine-pénicilline (Extencilline).
- La pénicilline V (oracilline, ospen) : ce n'est pas un sel de pénicilline G mais une autre variété de pénicilline naturelle. La phénoxyéthylpénicilline, sous forme acide .

3-1-2- Pénicillines résistantes à la pénicillinase (pénicillines à spectre M) :

A partir de l'acide amino-6-pénicillique, on a obtenu des pénicillines d'hémisynthèse. Parmi les quelles certaines résistant à la pénicillinase et sont donc intéressantes comme antistaphylococcique. Le type est la méthicilline (Flabelline) : qui s'utilise sous forme de sel de sodium. Bien que moins actif. Son spectre et la durée d'action sont les mêmes que celui de la pénicilline G. Elle n'est stable que dans des limites étroites de pH (7,2 à 7,4) et est détruit par voie digestive. On l'utilise par voie intra-musculaire ou par voie veineuse.

D'autres dérivés possèdent en plus l'avantage d'être utilisable par voie buccale, car ils sont stables en milieu acide.

- Oxacilline (Bristopen), Cloxacilline (Cloxyphen) utilisable par voie buccale et repas. parentérale.

- Dicloxacilline (Diclocil) dont l'activité sur *Staphylococcus* serait plus marquée que celle des précédents: elle serait mieux résorbée par le tube digestif en dehors des

3-1-3- Pénicillines à spectre plus large (Pénicillines à spectre A) :

Il s'agit de dérivés hémisynthétique obtenus à partir de l'acide amino-6-pénicillique.

- Ampicilline: c'est l'amino-benzylpénicilline.

*** Spectre d'action :**

Elle a la même activité que la pénicilline G sur les germes à gram+, mais elle est en outre active sur certains germes à gram négatif (*Salmonella, Shigella, Proteus, Colibacille*). Elle est détruite par la pénicillinase. L'ampicilline est stable en milieu acide, mais la résorption digestive reste irrégulière, faible (40%), modifiée par le contenu gastrique.

Après une prise orale, 25% sont éliminés dans les urines sous forme active en 6 heures. De même, 70% d'une dose intra-musculaire sont éliminés en 6 heures et il faut répéter les injections toutes les 6 heures. L'ampicilline est éliminée aussi sous forme active par la bile (LECHAT et al. 1990).

3-2- Griséofulvine:

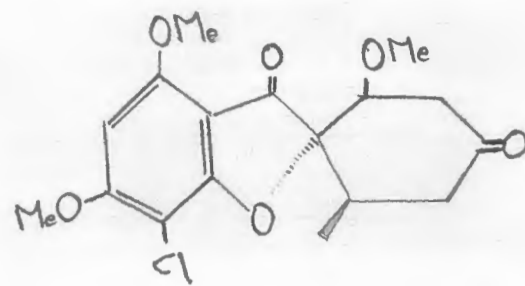
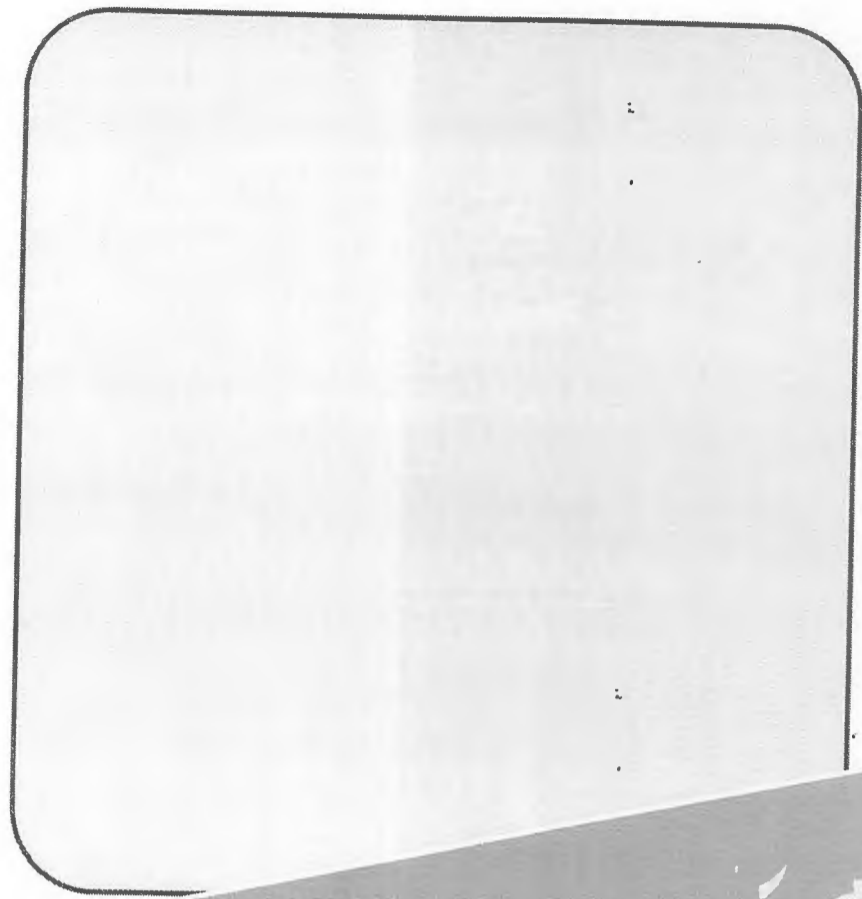


Figure 22 : La structure chimique de la griséofulvine. (BRION et al. 1999)

La griséofulvine est un produit de métabolisme de *P. griseofulvum* (OXFORD et al. 1939). Elle est sous forme d'une poudre cristalline fondant à 220°C. Elle a été le premier agent efficace per os dans le traitement des dermatophytes et elle est utilisée depuis de quarante ans (LECHAT et al. 1990).

La griséofulvine est un fongistatique à spectre étroit, actif sur les dermatophytes principalement comme *Trichophyton rubrum*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum andounini* (GHANNOUM et al. 2004, EL-NAKEEB 1965, CARLI et LARIZZA 1988) et elle n'a aucune action sur les candida. Par ailleurs, la griséofulvine a été présentée comme possédant une action anti-inflammatoire et une action spasmolytique sur les fibres vasculaires.

Plusieurs mécanismes sont invoqués comme l'inhibition de la mitose des cellules fongiques et la synthèse des acides nucléiques, l'interférence probable avec la fonction des microtubules. (PANDA et al. 2005, ROOBOL et al. 1967, STEWART et al. 1959)



Discussion

Discussion:

L'importance de *Penicillium* dans le domaine thérapeutique apparaît non seulement par la grande quantité d'antibiotique "la pénicilline" produite par comparer aux autres genres tels que *Aspergillus* et *Cephalosporium*, mais aussi par l'importance de cette dernière. Cet antibiotique a un spectre d'action très large sur les bactéries.

Avec le développement de l'industrie microbienne, l'industrie pharmaceutique a tendance à remplacer la production chimique par la production microbiologique.

La production chimique a plusieurs inconvénients notamment le coût des réactifs, substrats et différents enzymes qu'elle nécessite. Aussi, elle est connue par la maîtrise délicate qu'exigent les réactions chimiques et biochimiques impliquées.

De ce fait, la production microbiologique s'avère comme ayant plusieurs bienfaits : Coût moindre, disponibilité des milieux, réactifs et produits nécessaires, disponibilité des microorganismes, facilités de mise en œuvre et de contrôle.

Concernant la production d'antibiotique, la microbiologie d'industrie pharmaceutique utilise principalement le genre *Penicillium* pour produire différentes substances actives, à savoir notamment la **pénicilline** et la **griséofulvine**.

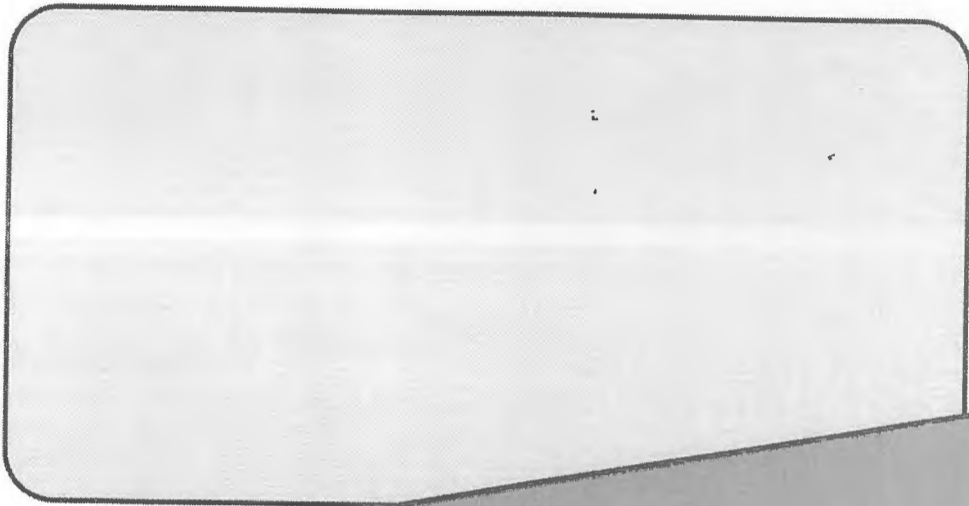
Ce genre a des critères spécifiques qui facilitent son utilisation, il est disponible partout (ubiquiste), facilement cultivable dans des boîtes de Petri comme à grande échelle dans des bioréacteurs. Au niveau de ces derniers, le contrôle des différents paramètres physico-chimiques devient facile, ce qui conduit à un gain de temps considérable et une grande quantité de produit.



CONCLUSION

Conclusion:

L'intérêt de *Penicillium* apparaît non seulement dans l'industrie alimentaire, l'affinage et l'aromatisation, mais aussi dans l'industrie pharmaceutique principalement pour la production d'antibiotiques qui ont un grand intérêt médicaux. *Penicillium* se révèle être comme l'un des genres ayant une importance primordiale, en effet différentes espèces de genres, notamment *P. chrysogenum*, *P. notatum*, *P. griseofulvum*, *P. frequentans*... sont capables de produire des molécules ayant un spectre d'action considérable.



*les références
bibliographiques*

Les références bibliographiques :

- Abdel-Hafez SI, Shoreit AA.** Mycotoxines producing fungi and mycoflora of air-dust from Taif, Saudi-Arabia. Ed. Mycopathologia. 1985;92 (2): p : 65-71.
- Al-Qodah Z.** Continuous production of antibiotics in an airlift fermentor utilizing a transverse magnetic field. Ed. Appl. Biochem. Biotechnol. 2000; 87(1): p :37-55.
- Andersen SJ, Frisvad JC.** Penicillin production by *Penicillium nalgiovense*. Ed. Lett Appl. Microbiol. 1994;19(6): p: 486-8.
- Ayres S, Jr, Ayres S, II.** treatment of superficial fungous infection Value and Limitations of Systemic Administration of Griseofulvin. Ed. Calif Med. 1961; 4(5579): p :19-21.
- Bester-Rogac M, Boncina M, Apelblat Y.** Electrical conductances of dilute aqueous solutions of sodium penicillin G, potassium penicillin G, and potassium penicillin V in the 278.15-313.15 K temperature range. Ed. J. Phys. Chem. B. 2007;111(41): p :11957-67.
- Bigelis R, He H, Yang HY, Chang LP, Greenstein M.** Ind.Microbiol. Biotechnology. 2006,53(1): p : 815-26.
- Botton B, Breton A, Fèvre M, Guy Ph, Larpent JP, Veau P.** Moisissures utiles et nuisibles, importance industrielle. Ed. Masson. 1985; p : 158-59, 166-67, 176-77, 184-85, 218,220, 323,393-94,397-98,400.
- Bouchet P, Guignard JL, Pouchus YF, Villard J.** Champignons Mycologie fondamentale et appliqué .Ed. Masson. 2005; p : 172-79.
- Brakhage AA.** Molecular Regulation of β -Lactam Biosynthesis in Filamentous Fungi. Ed. Microbiol. Mol. Biol. Rev. 1998; 62(3) p: 547-585.
- Brion JD, Laronze JY, Loiseau P, Poisson J.** Principaux antifongiques et antiparasitaires tome 1 antifongiques. Ed. Eminter TEC et DOC.1999; p : 38-41.
- Bronislaw Z.** Fungi isolated from library materials : review of literature. International biodeterioration and biodegradation .1997; 40(1-90) : p : 43-51.
- Carli L, Larizza L.** Griseofulvin. Ed. Mutat Res. 1988; 195(2): p : 91-126.
- Chabasse D, Guiguen D, Contet-Audonneau N.** Mycologie médicale. Ed. Masson.1990; p : 97-98.
- Chan YC, Friedlander SF.** New treatments for tinea capitis. Ed. Curr Opin Infect Dis. 2004; 17(2): p : 97-103.

Christensen LH, Henriksen CM, Nielsen J, Villadsen J, Egel-Mitani M. Continuous cultivation of *Penicillium chrysogenum*, Growth on glucose and penicillin production. Ed. J_Biotechnol. 1995; 42(2): p : 95-107.

Cinar A, Paruleker SJ, Undey C, Birol G. Batch fermentation Modeling, Monitoring and control. CRC press. 2003; p : 13-14.

Demain AL, Elander RP. The beta-lactam antibiotics: past, present, and future. Ed. Antonie Van Leeuwenhoek. 1999; 75(1-2): p : 5-19

Doelle HW. Microbial Process Development. Ed. World scientific. 1994; p : 12-14, 236-40.

El-Mansi EMT, Bryce CFA. Fermentation Microbiology and Biotechnology.

Ed. Lavoisier. 1999 ; p : 1001-05.

El-Nakeeb MA, McLellan WL, Lampen JO. Antibiotic Action of Griseofulvin on Dermatophytes. Ed. J. Bacteriol. 1965; 89(3): p : 557-563.

Gassier J, Morel-Haziza C. Biologie, microbiologie, nutrition, alimentation sciences et technologie. Ed. Masson. 2003; p : 257.

Ghannoum MA, Chaturvedi V, Espinel-Ingroff A, Pfaller MA, Rinaldi MG, Lee-Yang W, Warnock DW. Intra- and Interlaboratory Study of a Method for Testing the Antifungal Susceptibilities of Dermatophytes. Ed. J. Clin. Microbiol. 2004; 42(7): p : 2977-2979.

Grimm LH, Kelly S, Krull R, Hempel DC. Morphology and productivity of filamentous fungi. Ed. Appl. Microbiol. Biotechnol. 2005; 69(4): p : 375-84.

Guglielminetti M. Mycological and ultrastructural studies to evaluate biodeterioration of mural painting, detection of fungi and mites in frescoes of monastery of Damian in Assisi. Ed. Int. Biodet. and biodeg. 1994 ; 33 (3) : p : 269-283.

Harris DM, Van der Krogt ZA, van Gulik WM, van Dijken JP, Jack T. Pronk Formate as an Auxiliary Substrate for Glucose-Limited Cultivation of *Penicillium chrysogenum*: Impact on Penicillin G Production and Biomass Yield. Ed. Appl. Environ. Microbiol. 2007; 73(15): p : 5020-5025.

Harvey WB, Douglas SC. Biochemical Engineering. CRC Press. 1996; p : 204-06.

Hillenga DJ, Versantvoort H, van der Molen S, Driessen A, Konings WN. *Penicillium chrysogenum* Takes up the Penicillin G Precursor Phenylacetic Acid by Passive Diffusion. Ed. Appl. Environ. Microbiol. 1995; 61(7): p : 258-259.

Huang KX, Iwakami N, Fujii I, Ebizuka Y, Sankawa U. Transformations of *Penicillium isladicum* and *Penicillium frequentans* that produce anthraquinone (pigment)-related compounds. Ed. *Curr. Genet.* 1995 ; 28 (6) : p : 580-584.

Inoue M, Koyano M. Fungal contamination of oil painting in Japan. Ed. *International biodeterioration and biodegradation* .1991; 28 (1-4) : p : 209-226.

Jimenez M, Mateo R, Querol A, Mateo J J, Hernandez E. Differentiation of *Penicillium griseofulvum* Dierckx isolates by enzyme assays and by patulin and griseofulvin analyses. Ed. *Appl. Environ. Microbiol.* 1990; 56(12): p : 3718-3722.

Joffin J-N, Leyral G. *Microbiologie technique*. Ed. Centre régional de documentation d'Aquitaine. 2006; p : 19.

Jørgensen H, Nielsen J, Villadsen J, Møllgaard H. Analysis of penicillin V biosynthesis during fed-batch cultivations with a high-yielding strain of *Penicillium chrysogenum*. Ed. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 1995; 43(1): p : 123-30.

Kezzal K. les antibiotiques classification Mode action Resistances Action in vitro. Ed. RETM pression. 1993; p : 185-91.

Kluge M, Siegmund D, Diekmann H, Thoma M. A model for penicillin production with and without temperature shift after the growth phase .Ed. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 1992; 36(4): p : 446-51.

Laich F, Francisco F, Juan FM. Production of Penicillin by Fungi Growing on Food Products: Identification of a Complete Penicillin Gene Cluster in *Penicillium griseofulvum* and a Truncated Cluster in *Penicillium verrucosum*. Ed. *Appl. Environ. Microbiol.* 2002; 68(3): p : 1211-1219.

Lancini G, Lorenzetti R. *Biotechnologie of antibiotics and other bioactive Microbial Metabolites*. Ed. Springer.1993; p : 64-65.

Lechat P, Calvo F, Cremoux P, Giroud JP, Lagier G, Lechat Ph, Rouveix B, Weber S. *Pharmacologie médicale*. Ed. Masson.1990; p :115-121, 136-145.

Lee FC, Rangaiah GP, Ray AK. Multi-objective optimization of an industrial penicillin V bioreactor train using non-dominated sorting genetic algorithm. Ed. *Biotechnol. Bioeng.* 2007; 98(3): p : 586-98.

Leiter E, Emri T, Gyémánt G, Nagy I, Pócsi I, Winkelmann G, Pócsi I. Penicillin V production by *Penicillium chrysogenum* in the presence of Fe³⁺ and in low-iron culture medium. Ed. *Folia Microbiol. (Praha)*. 2001; 46(2): p : 127-32.

Leveau J, Bouix M *Microbiologie industrielle Les microorganismes d'intérêt industriel*. Ed. *Technique et documentation* .Lavoisier.1993; p : 124, 125, 131,132.

- Martín JF, Casqueiro J, Kosalková K, Marcos AT, Gutiérrez S.** Penicillin and cephalosporin biosynthesis: mechanism of carbon catabolite regulation of penicillin production. Ed. Antonie Van Leeuwenhoek. 1999; 75(1-2): p : 21-31.
- Mehrotra RS, Aneja KR.** An introduction to mycology . Ed. New age publications.1990; p: 579-80.
- Milcent R, Chau F.** Chimie organique hétérocyclique Structures fondamentales: chimie et biochimie des principaux composés naturel. Ed. EDP science éditions. 2003; p : 407-09.
- Montegut D, Indictor N, Koestler RJ.** Cellulolytic textiles : a review. Int. Biodet. and biodeg. 1991; 28 (1-4) : p : 209-226.
- Moral AJ, Arias J, Garcia MA, Abengoza R, Peraz-Carral C, Senent CJ.** Extrinsic allergic alveolitis caused by *Penicillium frequentans*. Review and presentation, a case. *Arch. Bronconeumol.* 1994; 30 (9) : p : 462-464.
- Nielsen J.** Physiological Engineering Aspects of *P.chrysogenum*. Ed. World scientific Singapore.1997, p : 139-40, 241-46.
- Nigam N, Dhawan S, Nair MV.** Deterioration of feather and leather objects of some Indian museums by keratinophilic and non-keratinophilic fungi.Ed. Int. Biodet. and Biodeg. 1994; 33 (2): p : 145-152.
- Oxford AE, Raistrick H, Simonart P.** Studies in the biochemistry of micro-organisms: Griseofulvin, C₁₇H₁₇O₆Cl, a metabolic product of *Penicillium griseofulvum* Dierckx. Ed. *Biochem. J.* 1939; 33(2): p : 240-248.
- Panda D, Rathinasamy K, Santra MK, and Wilson L.** Kinetic suppression of microtubule dynamic instability by griseofulvin: Implications for its possible use in the treatment of cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2005; 102(28): p : 9878-9883.
- Patnaik PR.** Penicillin fermentation: mechanisms and models for industrial-scale bioreactors. Ed. *Crit. Rev. Microbiol.* 2001; 27(1): p : 25-39.
- Patrick GL, Depovere P.** Chimie pharmaceutique. Ed. Boeck Université. 2002; p : xxiii, xxiv.
- Peñalva MA, Rowlands RT, Turner G.** The optimization of penicillin biosynthesis in fungi. Ed. *Trends Biotechnol.* 1998; 16(11): p : 483-9.
- Pitt JI, Hocking AD.** Fungi and food spoilage, Second edition, A Chapman and Hall Food Science Book, Aspen Publication, Gaithersburg, Maryland. 1999; p : 289-290.
- Prescott LM, Harley J, Klein DA.** Microbiologie. Ed. Boeck université. 2003; p : 812-14, 820, 992, 1000-07.

- Rajan SS.** Introduction to fungi. Ed. Anmol Publications PVT.LTD. 2002(a) ; p : 78-82.
- Rajan SS.** Pratical Manual of fungi .Ed. Anmol Publications PVT. LTD.2002(b); p : 98-101.
- Rhodes A, Boothroyd B, McGonagle PM, Somerfield GA.** Biosynthesis of griseofulvin: the methylated benzophenone intermediates. Ed. Crit. Rev. Microbiol. 1961; 81(1): p : 28-37
- Rodríguez-Sáiz M, Díez B, Barredo JL.** Why did the Fleming strain fail in penicillin industry. Ed. Fungal Genet. Biol. 2005; 42(5): p : 464-70.
- Roger, Finch G, Greenwood D, Ragnar S, Jwhitley NR.** Antibiotic and chemotherapy anti-infective agents and their use in therapy. 2003; p : 459-63.
- Roobol A, Gull K, Pogson CI.** Griseofulvin. Ed. Br. Med. J. 1967; 4(5579): p : 608-609.
- Saykhedkar SS, Singhal RS.** Solid-state fermentation for production of griseofulvin on rice bran using *Penicillium griseofulvum*. Ed. Biotechnol. Prog. 2004; 20(4): p : 1280-4.
- Scriban R.** Biotechnologie. Ed. TEC et DOC. 1999; p : 139-49.
- Smith G.** An introduction to industrial mycology, Sixth edition. 1969; p : 45-9.
- Stewart Wm D, Ben Kanee, Danto JL., Maddin SW.** Griseofulvin, A Clinical Report: The Effect of Griseofulvin on some Superficial Fungal Infections and upon the Cultures taken from these Infections. Ed. Can. Med. Assoc. J. 1959; 81(9) : p : 726-731.
- Subramanian CV.** Hyphomycetes : Taxonomy and Biology. Academic Press Inc. 1983; 36(2) : p : 352, 356, 359, 370, 374, 398, 402, 407, 408.
- Torres M, Canela R, Riba M, Sanchis V.** Production of patulin and griseofulvin by a strain of *Penicillium griseofulvum* in three different media. Ed. Mycopathologia.1987; 99(2) : p : 85-9.
- Touitou Y.** Pharmacologie. Ed. Masson. 1997; p : 279 – 87, 295.
- vanGulik WM, Antoniewicz MR, deLaat WT, Vinke JL, Heijnen JJ.** Energetics of growth and penicillin production in a high-producing strain of *Penicillium chrysogenum*. Ed. Biotechnol. Bioeng. 2001; 72(2): p : 185-93.
- Venkata VD, Panda T.** Bioprocess and Biosystems Engineering. Ed. Springer Berlin/Heidelberg.1999; p : 490-93.

White S, Berry DR, McNeil B. Effect of phenylacetic acid feeding on the process of cellular autolysis in submerged batch cultures of *Penicillium chrysogenum*. Ed. J. Biotechnol. 1999; 75(2-3): p : 173-85.

Les sites web:

- [1][http://www.mycology.adelaide.edu.au/Fungal_Descriptions/Hyphomycetes_\(hyaline\)/Penicillium/](http://www.mycology.adelaide.edu.au/Fungal_Descriptions/Hyphomycetes_(hyaline)/Penicillium/)
- [2]<http://www.monanneeaucollege.com/6.svt.chap11.htm>
- [3]<http://images.google.com/images?gbv=2&hl=fr&q=Penicillium+chrysogenum&start=60&sa=N&ndsp=20>
- [4]http://www.moldbacteria.com/myblog/2007_07_01_moldbacteria_archive.html
- [5]<http://www.fiberscene.com/galleries/gallery24.html>
- [6]<http://www.sci.muni.cz/mikrob/Miniatlas/pen-chr.htm>
- [7]http://www.aerotechpk.com/images/Glossary/pen_chrysogenum.jpg
- [8]<http://www.themoldhunterinc.com/images/pennicillium-chyr.jpg&imgrefurl=http://www.themoldhunterinc.com/mold->
- [9]<http://www.schimmel-schimmelpilze.de/penicillium-griseofulvum.html>
- [10]http://www.dehs.umn.edu/iaq_fib_fg_gloss_penicilliumsp_griseofulvum.htm
- [11][Les techniques d'extraction sur le site Culture Sciences –Chimie. \(wikipedia\).](#)
- [12]<http://www.doctorfungus.org/thefungi/penicillium.htm>
- [13]http://kacc.rda.go.kr/eng/menu1/1_1.html
- [14]http://sakti.culture.fr/sdx23/moisissures/document.xsp?id=cladosporium_cladosporoides&db=champignon&app=fr.tech.sdx.moisissures&qid=&p=

Nom et prénom :
LAATER Meriem
KENIOUA Ourida
KISSOUM Mounira

Encadreur : M^{elle} AKROUM S.
Examineur : Mr. SIFOUR M.

Titre : Penicillium producteurs d'antibiotiques

Résumé :

Penicillium est une moisissure filamenteuse appartenant à la classe des deuteromycètes. Ce genre est utilisé en industrie pharmaceutique pour la grande production d'antibiotiques et les principales espèces productrices sont : *Penicillium chrysogenum* produit la pénicilline (antibiotique antibactérien avec un très large spectre d'activité) et *Penicillium griseofulvum* produit la griséofulvine (antibiotique antifongique contre les dermatophytes).

La production de ces antibiotiques est réalisée à grande échelle dans des bioréacteurs sous des conditions culturales précises : une forte oxygénation, agitation, pH neutre de 5.5 à 7 et une température varie entre 25°C et 28°C.

Les mots clés : *Penicillium*, pénicilline, griséofulvine, production d'antibiotiques, conditions culturales.

Summary :

Penicillium is a filamentous mould belonging to the class of Deuteromycetes. This genus is used in pharmaceutical industry for large-scale production of antibiotics and major producers species are; *Penicillium chrysogenum* product penicillin (antibacterial antibiotic with a very broad spectrum of activity) and *Penicillium griseofulvum* product griseofulvin (antifungal antibiotic against dermatophytes).

Production of these antibiotics is done on a large scale in bioreactors under specific cultivation conditions; a strong oxygenation, agitation, pH neuter 5.5 to 7 and a temperature ranges from 25°C to 28 °C.

Key words: *Penicillium*, penicillin, griseofulvin, production of antibiotics, culture conditions.

الملخص:

Penicillium عفن خيطي ينتمي إلى قسم الفطريات الناقصة. يستعمل هذا الجنس في الصناعة الصيدلانية للإنتاج الواسع للمضادات الحيوية، أهم الأنواع المنتجة متمثلة في *Penicillium chrysogenum* المنتج للبينيسيلين (مضاد حيوي بكتيري ذو التأثير الواسع) و *Penicillium griseofulvum* المنتج للغريزوفولفين (المضاد الحيوي الفطري ضد الفطريات الجلدية). الإنتاج الصناعي لهذه المضادات الحيوية يتم على مستوى مخمرات تحت ظروف زراعية خاصة من تهوية و تحريك عاليين، حموضة متعادلة من 5.5 إلى 7، و درجة حرارة تتراوح ما بين 25 °م إلى 28 °م.

الكلمات المفتاحية : *Penicillium*، بينيسيلين، غريزوفولفين، إنتاج المضادات الحيوية، ظروف زراعية.