



HAL
open science

Mycothérapie : de son usage traditionnel à ses perspectives d'utilisation en pharmacie

Joaquim Poirier Antunes

► **To cite this version:**

Joaquim Poirier Antunes. Mycothérapie : de son usage traditionnel à ses perspectives d'utilisation en pharmacie. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02446888

HAL Id: dumas-02446888

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02446888v1>

Submitted on 21 Jan 2020

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.



THÈSE

Pour obtenir le diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Mycothérapie, de son usage traditionnel à ses perspectives d'utilisation en pharmacie

**Présentée par
Joaquim POIRIER ANTUNES**

**Soutenue publiquement le 20.09.2019
devant le jury composé de**

M. David GARON	PU au Département de Botanique, Mycologie et Biotechnologies à l'UFR Santé de Caen	Président du jury et Directeur de thèse
M. Jean-Philippe RIOULT	MCU au Département de Botanique, Mycologie et Biotechnologies à l'UFR Santé de Caen	Directeur de thèse
Mme Estelle RICHARD	Docteure en Pharmacie, PAST à l'UFR Santé de Caen	Examineur
M. Frédéric DISSON	Docteur en Pharmacie, exerçant en officine	Examineur

Thèse dirigée par M. David GARON et M. Jean-Philippe RIOULT



LISTE DES ENSEIGNANTS – CHERCHEURS

Année Universitaire 2018 / 2019

Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques

Professeur Michel BOULOUARD

Assesseurs

Professeur Frédéric FABIS

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD

Directrice administrative et Directrice administrative adjointe

Madame Sarah CHEMTOB

Madame Alexandra HOUARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel	Physiologie, Pharmacologie
BUREAU Ronan	Biophysique, Chémoinformatique
COLLOT Valérie	Pharmacognosie
DALLEMAGNE Patrick	Chimie médicinale
DAUPHIN François	Physiologie, Pharmacologie
DELEPEE Raphaël	Chimie analytique
FABIS Frédéric	Chimie organique
FRERET Thomas	Physiologie, Pharmacologie

GARON David	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
GAUDUCHON Pascal Eméritat jusqu'au 31/08/2019	Biologie cellulaire
GIARD Jean-Christophe	Bactériologie, Virologie
MALZERT-FREON Aurélie	Pharmacie galénique
RAULT Sylvain Eméritat jusqu'au 31/08/2019	Chimie thérapeutique
ROCHAIS Christophe	Chimie organique
SCHUMANN-BARD Pascale	Physiologie, Pharmacologie
SICHEL François	Toxicologie
SOPKOVA Jana	Biophysique, Drug design
VOISIN-CHIRET Anne-Sophie	Chimie médicinale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique – HDR	Biochimie, Toxicologie
BOUET Valentine – HDR	Physiologie, Pharmacologie
CAILLY Thomas – HDR	Chimie bio-inorganique, Chimie organique
DENOYELLE Christophe – HDR	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
DHALLUIN Anne	Bactériologie, Virologie, Immunologie
ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR	Parasitologie, Mycologie médicale
GROO Anne-Claire	Pharmacie galénique
KIEFFER Charline	Chimie médicinale
KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier)	Biologie clinique
LAPORTE-WOJCIK Catherine	Chimie bio-inorganique
LEBAILLY Pierre – HDR	Santé publique

LECHEVREL Mathilde – HDR	Toxicologie
LEGER Marianne	Physiologie, Pharmacologie
LEPAILLEUR Alban – HDR	Modélisation moléculaire
N'DIAYE Monique	Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique
PAIZANIS Eleni	Physiologie, Pharmacologie
PEREIRA-ROSENFELD Maria de Fatima	Chimie organique et thérapeutique
POTTIER Ivannah	Chimie et toxicologie analytiques
PREVOST Virginie – HDR	Chimie analytique, Nutrition, Education thérapeutique du patient
QUINTIN Jérôme	Pharmacognosie
RIOULT Jean-Philippe	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
SINCE Marc	Chimie analytique
VILLEDIEU Marie	Biologie et thérapies innovantes des cancers

PROFESSEUR AGREGÉ (PRAG)

PRICOT Sophie	Anglais
----------------------	---------

PERSONNEL ASSOCIÉ À TEMPS PARTIEL (PAST)

SAINT-LORANT Guillaume	Pharmacie clinique
SEGONZAC Alain	Pharmacologie, Essais cliniques
RICHARD Estelle	Pharmacie officinale

Enseignants titulaires du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Remerciements

À mon directeur de thèse et président de jury, Monsieur le Professeur David Garon

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail. Recevez toute ma gratitude pour la formation de qualité que vous nous avez apporté au fil des années à travers vos enseignements de botanique et de mycologie. Je n'aurais jamais pu avoir meilleur directeur de thèse et professeur que vous.

À mon directeur de thèse, Monsieur le Docteur Jean-Philippe Rioult

Vous me faites l'honneur de juger mon travail. Je vous remercie pour votre disponibilité, votre aide et votre soutien tout au long de mon cursus. Je voulais aussi vous remercier pour l'intérêt que vous avez apporté à mon sujet. Votre implication et votre passion de la mycologie ont été décisives pour moi. Je vous témoigne ma profonde et respectueuse reconnaissance.

À Madame la Docteure Estelle Richard

Vous êtes à l'origine de ce sujet de thèse. Je voulais vous remercier pour votre implication et votre aide dans la réalisation des fiches de cas pratique.

À Monsieur le Docteur Frédéric Disson

Votre rencontre a été une agréable surprise. Merci de m'avoir guidé dans ce long travail de recherches bibliographiques. Vos nombreux conseils ont été d'une grande importance. Je voulais aussi vous remercier pour votre implication et votre aide dans la réalisation des fiches de cas pratique.

À ma mère,

À ma grand-mère,

À ma famille,

À mes amis



À Aurore et Aminata pour leur indispensable travail de relecture, vous avez fait preuve d'un grand courage pour venir à bout de ce travail.

À Pierre pour son aide à l'écriture du résumé en anglais.

Serment de Galien

Je jure, en présence des maîtres de la faculté 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, 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 et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Table des matières

PARTIE I : La mycothérapie d’hier à aujourd’hui.....	18
I) Introduction.....	18
II) Présentation du règne fongique.....	21
A) Taxonomie.....	21
B) Généralités.....	22
1. Étymologie.....	22
2. Les caractères fondamentaux.....	22
3. La morphologie fongique.....	24
4. Le métabolisme fongique.....	25
C) Le cycle de vie chez les Eumycètes.....	27
1. Le cycle de vie chez les Ascomycètes.....	27
1.1 La reproduction asexuée.....	28
1.2 La reproduction sexuée.....	29
2. Le cycle de vie chez les Basidiomycètes.....	30
2.1 La reproduction sexuée.....	30
III) La mycothérapie à travers les âges.....	33
A) Période Protohistorique (7000 avant J.-C. – 3000 avant J.-C.).....	33
B) Période Historique (3000 avant J.-C. – 2019).....	35
1. Pharmacopée chinoise.....	35
1.1 La dynastie des Han (206 avant J.-C. – 220).....	37
1.2 Les Dynasties du Nord et du Sud (420 – 589).....	38
1.3 La Dynastie des Tang (618 – 907).....	38
1.4 La Dynastie Song du Nord (960 – 1127).....	40
1.5 La Dynastie Ming (1368-1644) et la Dynastie Qing (1644 – 1911).....	40
1.6 Époque Contemporaine (depuis 1911).....	42
2. Utilisation traditionnelle des champignons en Occident.....	44
2.1 L'Antiquité (3300 avant J.-C. - 476).....	44

2.2 Le Moyen-Âge (476 - 987).....	46
2.3 Les Temps Modernes (1492 - 1789) : ébauche de la révolution scientifique.....	47
2.4 La révolution des champignons médicinaux.....	50

PARTIE II : La mycothérapie, place actuelle et perspectives d'évolution.....54

I) Le champignon : un marché en plein essor..... 54

A) Culture et marché du champignon..... 54

1. Principaux pays producteurs.....	54
2. Principales espèces fongiques produites dans le monde.....	55
3. Culture et production fongique.....	56
3.1 Technique de la culture du mycélium.....	58
3.2 Technique de la culture du sporophore.....	59

B) Statut réglementaire des compléments alimentaires en France..... 62

1. État des lieux de la consommation des compléments alimentaires.....	62
2. Réglementation des compléments alimentaires.....	63
2.1 Définition du complément alimentaire.....	63
2.2 Statut réglementaire du complément alimentaire.....	63
2.3 Allégations de santé et mentions obligatoires des compléments alimentaires.....	65
2.4 Risques encourus par la consommation de compléments alimentaires à base de champignons.....	68
2.5 Organismes de contrôle des compléments alimentaires.....	69
2.6 Modalités de mise sur le marché des compléments alimentaires.....	70
2.7 Conseils d'achat des compléments alimentaires à base de champignons.....	71

II) Principales propriétés des champignons thérapeutiques..... 72

A) Généralités..... 72

1. Les mécanismes de l'apoptose.....	72
1.1 Qu'est-ce que l'apoptose?.....	72
1.2 Comment la cellule entre-elle en apoptose?.....	72
1.3 Quelles sont les conséquences de la dérégulation de l'apoptose?.....	74
1.4 La Cancérogène.....	75

2. Le Système immunitaire.....	76
2.1 La réponse immunitaire innée.....	76
2.2 La réponse immunitaire adaptative.....	77
B) Action majoritaire des champignons thérapeutiques : le système immunitaire.....	79
1. Les incontournables β -glucanes.....	79
1.1 Mécanisme d'action des β -glucanes.....	80
1.1.1 Propriétés pharmacocinétiques des β -glucanes.....	80
1.1.2 Propriétés pharmacodynamiques des β -glucanes.....	81
2. Principales activités thérapeutiques des β -glucanes.....	84
2.1 Activité immunostimulante.....	84
2.2 Activité antioxydante.....	84
2.3 Activité antimicrobienne et antifongique.....	84
2.4 Effet sur le métabolisme.....	85
3. Champignon et Nutrition.....	86
3.1 Qu'est-ce qu'un champignon comestible?.....	86
3.2 Quelle est la composition du champignon?.....	87
3.2.1 Les Glucides.....	88
3.2.2 Les Protéines.....	88
3.2.3 Les Lipides.....	89
3.2.4 Les Oligoéléments.....	90
3.2.5 Les vitamines.....	92
III) Utilisations en pharmacie et perspectives.....	95
A) Connaissances des pharmaciens d'officine concernant la mycothérapie.....	95
B) Champignons et thérapeutique : quelques incontournables.....	95
1. <i>Agaricus subrufescens</i>	99
2. <i>Ganoderma lucidum</i>	105
3. <i>Grifola frondosa</i>	111
4. <i>Hericium erinaceus</i>	118
5. <i>Lentinula edodes</i>	123
6. <i>Monascus purpureus</i>	130

7. <i>Ophiocordyceps sinensis</i>	136
8. <i>Pleurotus ostreatus</i>	144
9. <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	150
10. <i>Trametes versicolor</i>	158
C) Introduction à la mycothérapie à travers six cas pratiques.....	168
1. Anxiété.....	169
2. Diarrhée aiguë.....	170
3. Fatigue et Asthénie.....	171
4. Malnutrition.....	172
5. Rhinite allergique.....	173
6. Troubles cutanés.....	174
IV) Discussion.....	175
V) Conclusion.....	180
VI) Bibliographie.....	182
VII) Annexes.....	195
VIII) Résumé.....	198

Listes des figures

- figure 1 : Classification phylogénétique simplifiée présentant les Eumycètes. (source : Poirier Antunes J., 2019)
- figure 2 : Dessin explicatif de la morphologie d'un Basidiomycète (source : Poirier Antunes J., 2019)
- figure 3 : Schéma d'interprétation de la reproduction asexuée de *Saccharomyces cerevisia* (source : Castan C., 2016)
- figure 4 : Schéma d'interprétation de la reproduction sexuée de *Saccharomyces cerevisiae* (source : Castan C., 2016)
- figure 5 : Dessin du cycle de vie d'un Basidiomycète (source : Garon D. et al, 2015)
- figure 6 : Schéma d'interprétation des différents stade de la reproduction sexuée chez le Basidiomycète (source : d'après suprago.com)
- figure 7 : Photographie d'Ötzi, l'homme de Similaun (source : wikimedia.com)
- figure 8 : Dessin représentant Shen Nong, le divin laboureur (source : eternalplants.com)
- figure 9 : Portrait de Huang Di, l'Empereur jaune (source : meridiens.org)
- figure 10 : Photographie d'une sculpture en bois doré de Sun Siamo. À sa gauche se trouve Huang Di, l'empereur jaune. À sa droite, se trouve Shen Nong, l'ancêtre de la pharmacologie chinoise (source : Unschuld P.U., 2001)
- figure 11 : Portrait de Li Shi Zhen, médecin de la dynastie Mong (source : eternalplants.com)
- figure 12 : Dessin représentant un cercle de fées sur lequel dansent de nombreux elfes sous le clair de lune (source : blod-domi.over-blog.fr)
- figure 13 : Portrait de Linné et de son œuvre « *Species Plantarum* » publiée en 1753 (source : pinterest.com)
- figure 14 : Fresque chronologique comparée entre l'Asie et l'Occident (source : Poirier Antunes J., 2019)
- figure 15 : Schéma explicatif de l'Obtention du mycélium pur à cultiver (source : d'après Cassar, 2016)
- figure 16 : Schéma explicatif de la culture du mycélium (source : d'après Cassar, 2016)
- figure 17 : Schéma explicatif de l'obtention du sporophore par culture du blanc (source : d'après Cassar, 2016)
- figure 18 : Exemple d'étiquetage présentant les mentions obligatoires sur l'emballage des compléments alimentaires (source : Poirier Antunes J., 2019)

- figure 19 : Photographie de dermatites flagellaires suite à la consommation de *Lentinula edodes* (source : jamanetwork.com)
- figure 20 : Schéma explicatif du processus apoptotique cellulaire (source : Le Gouill, 2012)
- figure 21 : Schéma explicatif des différents acteurs du système immunitaire (source : CNRS.fr)
- figure 22 : Schéma de la molécule de β -glucane (source : Le Gouill, 2012)
- figure 23 : Schéma explicatif du mécanisme d'action (propriétés pharmacocinétiques) des β -glucanes dans l'organisme humain (source : De Silva DD. et al, 2012)
- figure 24 : Schéma explicatif du mécanisme d'action (propriétés pharmacodynamiques) des β -glucanes dans l'organisme humain (source : De Silva DD. et al, 2012)
- figure 25 : Fiche synthèse « Cueillir et consommer les champignons en toute sécurité » (source : Poirier Antunes J., 2019)
- figure 26 : Fiche synthèse d'*Agaricus subrufescens* (source : Poirier Antunes J., 2019) d'après : (8,71–78)
- figure 27 : Composition en molécules bio-actives d'*Agaricus subrufescens* (source : Poirier Antunes J., 2019) images issues de Le Gouill, 2012 et Cheah I.K, et al, 2012
- figure 28 : Fiche synthèse de *Ganoderma lucidum* (source : Poirier Antunes J., 2019) d'après : (8,82–89)
- figure 29 : Composition en molécules bio-actives de *Ganoderma lucidum* (source : Poirier Antunes J., 2019)
- figure 30 : Fiche synthèse de *Grifola frondosa* (source : Poirier Antunes J., 2019) d'après : (39,91)
- figure 31 : Composition en molécules bio-actives de *Grifola frondosa* (source : Poirier Antunes J., 2019)
- figure 32 : Fiche synthèse d'*Hericium erinaceus* (source : Poirier Antunes J., 2019) d'après : (8,99–101)
- figure 33 : Composition en molécules bio-actives d'*Hericium erinaceus* (source : Poirier Antunes J., 2019)
- figure 34 : Fiche synthèse de *Lentinula edodes* (source : Poirier Antunes J., 2019) d'après : (2,8,39,45,106–113)
- figure 35 : Composition en molécules bio-actives de *Lentinula edodes* (source : Poirier Antunes J., 2019)
- figure 36 : Fiche synthèse de *Monascus purpureus* (source : Poirier Antunes J., 2019) d'après : (115–128)

- figure 37 : Composition en molécules bio-actives de *Monascus purpureus* (source : Poirier Antunes J., 2019)
- figure 38 : Fiche synthèse d'*Opiocordyceps sinensis* (source : Poirier Antunes J., 2019) d'après : (4,8,82,129–152)
- figure 39 : Composition en molécules bio-actives d'*Ophiocordyceps sinensis* (source : Poirier Antunes J., 2019)
- figure 40 : fiche synthèse de *Pleurotus ostreatus* (source : Poirier Antunes J., 2019) d'après : (8,154–159)
- figure 41 : Composition en molécules bio-actives de *Pleurotus ostreatus* (source : Poirier Antunes J., 2019)
- figure 42 : Fiche synthèse de *Saccharomyces cerevisiae* (source : Poirier Antunes J., 2019) d'après : (14,162–174)
- figure 43 : Fiche synthèse de *Trametes versicolor* (source : Poirier Antunes J., 2019) d'après : (8,99,100,178–182)
- figure 44 : Composition en molécules bio-actives de *Trametes versicolor* (source : Poirier Antunes J., 2019)
- figure 45 : Composés bio-actifs des champignons thérapeutiques (source : Poirier Antunes J., 2019)
- figure 46 : Schéma de classification des champignons thérapeutiques en fonction de leur(s) tropisme(s) d'action (d'après des études cliniques réalisées chez l'homme) (source : Poirier Antunes J., 2019)
- figure 47 : Frise de classification des champignons thérapeutiques en fonction de leur(s) tropisme(s) d'action (d'après des études cliniques réalisées chez l'homme) (source : Poirier Antunes J., 2019)
- figure 48 : Fiche conseils sur l'« Anxiété » (source : Poirier Antunes J., 2019)
- figure 49 : Fiche conseils sur la « Diarrhée aiguë » (source : Poirier Antunes J., 2019)
- figure 50 : Fiche conseils sur « Fatigue et Asthénie » (source : Poirier Antunes J., 2019)
- figure 51 : Fiche conseils sur la « Malnutrition » (source : Poirier Antunes J., 2019)
- figure 52 : Fiche conseils sur la « Rhinite allergique » (source : Poirier Antunes J., 2019)
- figure 53 : Fiche conseils sur la « Malnutrition » (source : Poirier Antunes J., 2019)

Listes des tableaux

- tableau 1 : Liste des champignons comestibles et médicinaux pouvant être cultivés (source : FAO.org)
- tableau 2 : Production mondiale de champignons (source : FAO.org)
- tableau 3 : Actions thérapeutiques des oligoéléments composant les champignons (source : Poirier Antunes J., 2019) d'après (14,20,32)
- tableau 4 : Classification taxonomique des champignons étudiés (source : Poirier Antunes J., 2019) d'après mycobank.org
- tableau 5 : Bilan des activités thérapeutiques d'*Agaricus subrufescens* (source : Poirier Antunes J., 2019) d'après (71,73-77)
- tableau 6 : Bilan des activités thérapeutiques de *Ganoderma lucidum* (source : Poirier Antunes J., 2019) d'après (83-89)
- tableau 7 : Bilan des activités thérapeutiques de *Grifola frondosa* (source : Poirier Antunes J., 2019) d'après (92-98)
- tableau 8 : Bilan des activités thérapeutiques d'*Hericium erinaceus* (source : Poirier Antunes J., 2019) d'après (102-105)
- tableau 9 : Bilan des activités thérapeutiques de *Lentinula edodes* (source : Poirier Antunes J., 2019) d'après (45,106-109,111,114)
- tableau 10 : Bilan des activités thérapeutiques de *Monascus purpureus* (source : Poirier Antunes J., 2019) d'après (119,121-125)
- tableau 11 : Bilan des activités thérapeutiques d'*Ophiocordyceps sinensis* (source : Poirier Antunes J., 2019) d'après (82,129,130,132,133,135,137-144,146-152)
- tableau 12 : Bilan des activités thérapeutiques de *Pleurotus ostreatus* (source : Poirier Antunes J., 2019) d'après (154-158)
- tableau 13 : Composition de *Saccharomyces cerevisiae* en vitamines du groupe B (réalisation personnelle de Poirier Antunes J., 2019) d'après (14,20)
- tableau 14 : Bilan des activités thérapeutiques de *Saccharomyces cerevisiae* (source : Poirier Antunes J., 2019) d'après (163-167,169-172,174-176)
- tableau 15 : Bilan des activités thérapeutiques de *Trametes versicolor* (source : Poirier Antunes J., 2019) d'après (99,100,178-182)
- tableau 16 : Classification des champignons thérapeutiques en fonction de leur(s) tropisme(s) d'action (d'après des études cliniques réalisées chez l'homme) (source : Poirier Antunes J., 2019) d'après (71-182)

Listes des abréviations

- AAE : Acides Aminés Essentiels
- ADN : Acide DésoxyriboNucléique
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- ANC : Apports Nutritionnels Conseillés
- ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail
- ARN : Acide RiboNucléique
- BCR : « B-Cell Receptor » ou « Récepteur des Cellules B »
- CPK : Créatine PhosphoKinase
- CRP : « C-Reactive Protein » ou « Protéine-C Réactive »
- DFG : Débit de Filtration Glomérulaire
- DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes
- EFSA : Autorité Européenne de Sécurité des Aliments
- FAO : Food and Agriculture Organization
- HDL : « High Density Lipoproteins » ou « Lipoprotéines de haute densité »
- (loi) HPST : (loi) Hôpital et relative aux Patients, à la Santé et aux Territoires
- IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion
- IgA : Immunoglobuline A
- IL : InterLeukine
- INCA : Evolution des habitudes et modes de consommation, de nouveaux enjeux en matière de sécurité sanitaire et de nutrition
- IRC : Insuffisance Rénale Chronique
- J.-C. : Jésus-Christ
- LB : Lymphocyte B
- LDL : « Low Density Lipoproteins » ou « Lipoprotéines de Faible Densité »
- LT : Lymphocyte T
- LTCD4 : « Lymphocyte T auxiliaire » ou « Lymphocyte T avec Cluster de Différenciation 4 »
- LTCD8 : « Lymphocyte T cytotoxique » ou « Lymphocyte T avec Cluster de Différenciation 8 »
- MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinases
- MTC : Médecine Traditionnelle Chinoise

- NGF : « Nerve Growth Factor » ou « Facteur de Croissance des Nerfs »
- ONU : Organisation des Nations Unis
- (cellule) NK : (cellule) Natural Killer
- PAMP : Patterns (motifs) Moléculaires Associés aux Pathogènes
- PI3K/Akt/mTOR : voie de signalisation intracellulaire importante dans la régulation du cycle cellulaire et directement lié à la quiescence, à la prolifération, au cancer et à la longévité cellulaires.
- PRR : « Pattern Recognition Receptor » ou « Récepteur de Reconnaissance de motifs moléculaires »
- PS : PolySaccharide
- PSK : PolySaccharoPeptide Krestin
- PSP : PolySaccharoPeptide
- TCR : « T-Cell Receptor » ou « Récepteur des Cellules T »
- TNF : «Tumor Necrosis Factor » ou « Facteur de Nécrose Tumorale »

PARTIE I : La mycothérapie d'hier à aujourd'hui

I) Introduction

Le mot « mycothérapie », ou « traitement par les champignons » remonte probablement à 1997 lorsque le mycologue allemand Jan Ivan Lelley décrit, pour la première fois, la mycothérapie comme « la science de l'utilisation des champignons aux vertus médicinales » (1,2).

Depuis la nuit des temps, les macromycètes occupent une place particulière dans le monde du vivant. Ils sont utilisés dans la Médecine Traditionnelle Chinoise (MTC) pour leurs nombreuses vertus (3). A ses débuts, la médecine traditionnelle a employé quelques espèces, mais leurs indications étaient souvent empiriques et mêlées de superstitions. Mais depuis, de nombreuses études scientifiques ont permis de confirmer l'efficacité thérapeutique et l'innocuité d'utilisation de la mycothérapie chez l'homme (4).

On observe une utilisation thérapeutique des champignons qui est propre à chaque peuple. En Occident, les plantes médicinales sont utilisées de façon traditionnelle alors que les champignons eux, suscitent la méfiance et la crainte. En effet, comme l'explique l'anthropologue R.G Wasson, l'homme étant incapable d'expliquer le cycle de vie et l'origine du champignon, il se réfugie dans la croyance et la superstition (4,5).

Au fil du temps, de nombreux ouvrages mettent en avant les bienfaits des champignons. Ce regain d'intérêt a même atteint la médecine occidentale qui a pourtant pendant longtemps délaissé l'usage thérapeutique des champignons (6).

A travers cette thèse, mon intention est de briser certaines fausses idées véhiculées sur la mycothérapie. Ces fausses allégations entravent la diffusion du véritable potentiel de cette thérapeutique innovante.

J'ai choisi ce sujet de thèse car la mycothérapie est absente du cursus des sciences pharmaceutiques, contrairement à la phytothérapie, à l'aromathérapie et à l'homéopathie. Je suis convaincu de son potentiel thérapeutique et je souhaite le confirmer de façon scientifique par une recherche bibliographique.

Dans l'idée de transmettre à chaque lecteur les informations essentielles pour permettre une pratique officinale de la mycothérapie, j'ai entrepris de réaliser des fiches synthétiques sur les macromycètes présentés dans cette thèse. A mes yeux, les micromycètes *Saccharomyces cerevisiae* et *Monascus purpureus* sont incontournables, et cela explique leur intégration dans ce travail.

Pour vous permettre une introduction à la mycothérapie, vous trouverez également dans cette thèse des fiches synthétiques sur des cas cliniques dont la prise en charge thérapeutique est possible grâce aux champignons présentés.

L'ensemble des fiches est une création originale, fruit de mon travail personnel que j'ai le plaisir de vous transmettre.

Dans un premier temps, nous allons déterminer la place du champignon dans le règne vivant, ainsi que son usage à travers l'étude des pharmacopées traditionnelles.

Puis dans un second temps, nous étudierons le marché du champignon et ses applications thérapeutiques afin de déterminer ses perspectives d'utilisation en pharmacie.

II) Présentation du règne fongique

A) Taxonomie

D'après la classification phylogénétique actuelle, les champignons « vrais », que l'on appelle aussi Eumycètes, forment un groupe constitué de cinq taxons (figure 1) : les Zygomycètes, les Gloméromycètes, les Chytridiomycètes, les Basidiomycètes et les Ascomycètes. Ces taxons sont très diversifiés et comportent tant des organismes unicellulaires que pluricellulaires. Nous nous focaliserons sur les Basidiomycètes et les Ascomycètes lors de cette présentation (6).

Le sous règne des Eumycètes est proche du règne animal et leur regroupement permet la formation du super règne des Opisthocoentes.

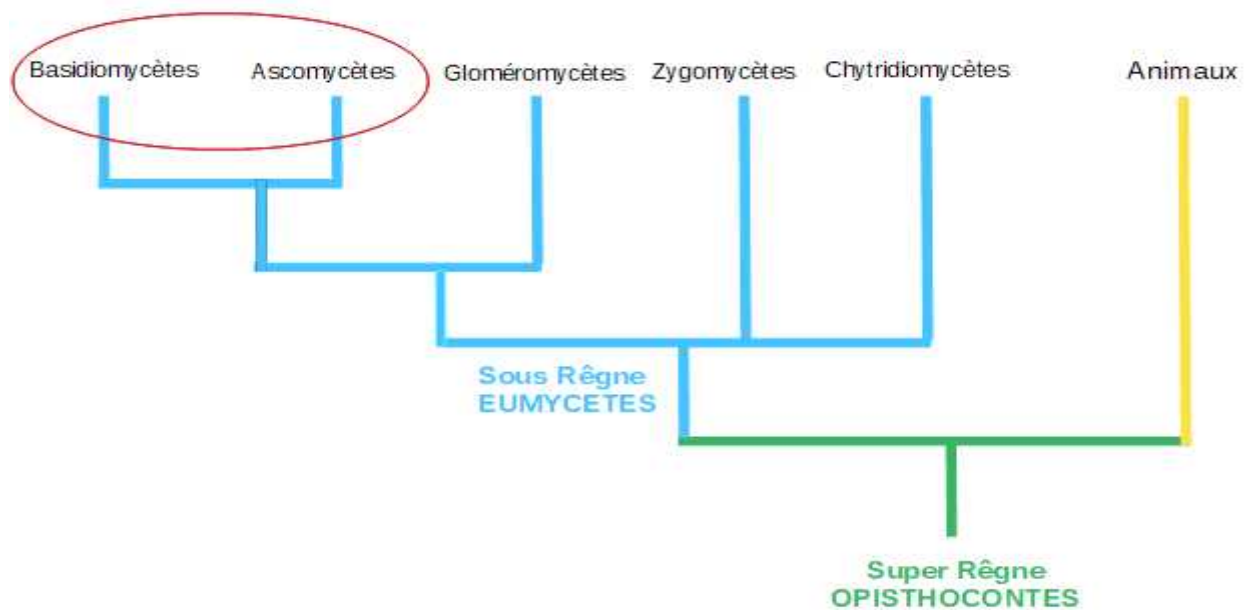


figure 1 : Classification phylogénétique simplifiée présentant les Eumycètes. (source: Poirier Antunes J., 2019)

B) Généralités

1. Étymologie

A partir du XII^{ème} siècle, un ensemble de termes différents sont utilisés pour nommer le champignon. Le champignon est le « campaignel », le « champignol » ou encore le « champigneul ». Le mot « champignon » vient de l'ancien français du XIV^{ème} siècle « champignuel » et du latin populaire « campaniolus » : « qui vient dans les champs » (2,7). La racine étymologique se disperse dans de nombreux peuples, par exemple « sampinon » en aragonais, « sjampijong » en norvégien, « fungo » en italien, « fungi » « mushroom » ou « toadstool » en anglais, « pilz » en allemand, « seta » et « hungo » en espagnol, ou « cogumelo » en portugais (8,9).

2. Les caractères fondamentaux

Les champignons vrais se caractérisent par :

1) Un organisme eucaryote

Les champignons sont des organismes vivants eucaryotes - ils possèdent un noyau nucléaire qui contient le matériel génétique - unicellulaires ou pluricellulaires dont les cellules sont dépourvues de chlorophylle, d'amidon et de plaste et possèdent un appareil végétatif nommé « thalle ».

2) Une hétérotrophie

Les champignons sont hétérotrophes, c'est à dire qu'ils doivent trouver le carbone et/ou l'azote nécessaire à leur survie sous forme de matière organique dans leur environnement.

3) Un mode de vie particulier

Il existe 3 modes de vie différents chez les champignons. Ils se déclinent ainsi :

- Les champignons symbiotes : la symbiose est une association intime et durable entre deux espèces différentes qui leur apporte un bénéfice mutuel. Il s'agit par exemple de la mycorhize qui est une symbiose entre les racines d'une plante et le mycélium d'un champignon. La plante va fournir des sucres au champignon et en retour, celui-ci va procurer de l'eau, des antibiotiques, des hormones de croissances et des sels minéraux qui ne sont pas accessibles aux racines de la plante (10).
- Les champignons saprophytes : ils se nourrissent de matières organiques mortes ou en décomposition.
- Les champignons parasites : il s'agit d'une relation déséquilibrée et non harmonieuse entre deux espèces différentes, qui sera néfaste pour l'une d'entre elle. Il n'y aura pas d'échange réciproque, seul le parasite en tire parti au dépend de l'organisme hôte.

4) Une reproduction via les spores (voir : C) *Les modes de reproduction chez les macromycètes*)

5) Une alimentation par absorption

Les champignons se nourrissent par leur mycélium en absorbant les nutriments à travers les parois cellulaires (et non par ingestion comme chez l'animal) : le champignon est donc absorbotrophe (6).

3. La morphologie fongique

Le champignon correspond à l'ensemble formé par le mycélium et le sporophore.

Le mycélium correspond à l'ensemble des cellules formant les filaments présents dans le sol, qui ne sont pas visible à l'œil nu. Ce mycélium se diffuse seulement si les conditions nécessaires à sa croissance (température, humidité,...) sont réunies. Cela permet la formation du sporophore (11).

Le sporophore lui, correspond à l'appareil reproducteur du champignon qui contient l'ensemble des spores et permet la reproduction sexuée. Le sporophore est composé d'un stipe (ou pied) qui permet d'arborer le chapeau (figure 2). Il faut différencier :

- les macromycètes (si le sporophore est visible à l'œil nu), il s'agit généralement d'un Basidiomycète. ;
- les micromycètes (si le sporophore n'est pas visible à l'œil nu), il s'agit généralement d'un Ascomycète ou d'un Zygomycète (12).

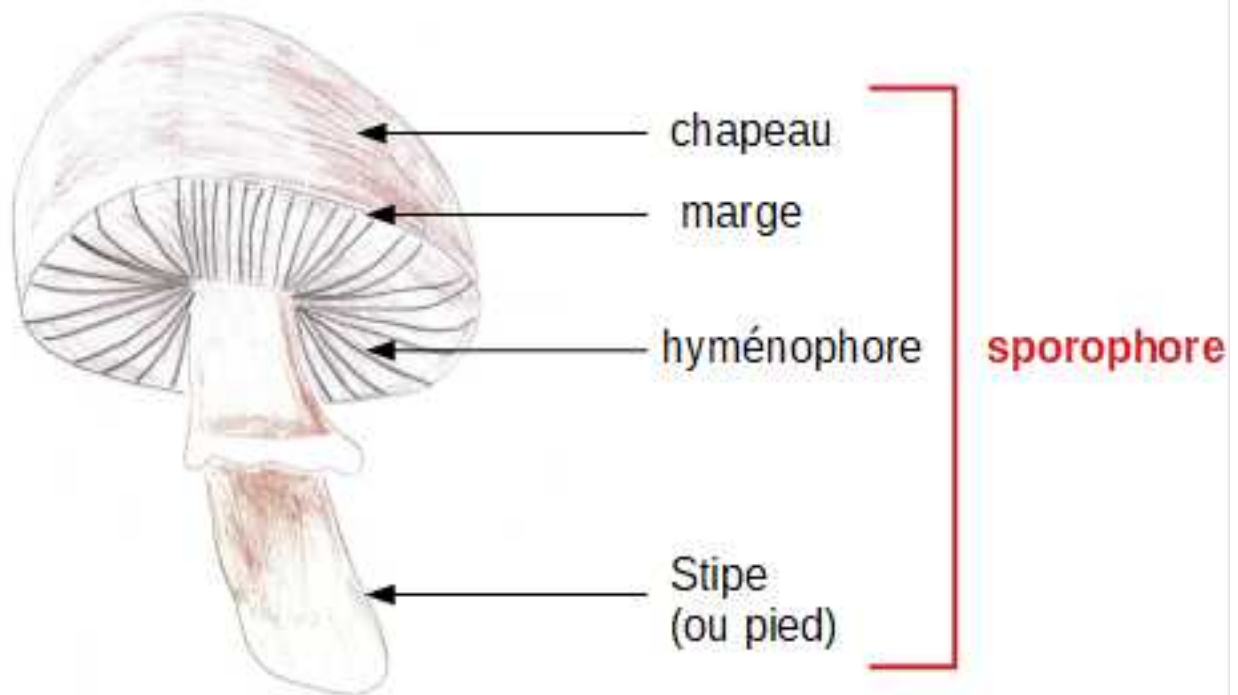


figure 2 : Dessin explicatif de la morphologie d'un Basidiomycète (source : Poirier Antunes J., 2019)

4. Le métabolisme fongique

Tous les êtres vivants possèdent une cascade de réactions chimiques que l'on désigne par le terme de métabolisme. Cette cascade est formée par des enzymes qui permettent de répondre à deux exigences vitales qui caractérisent le vivant :

- extraire de l'énergie de l'environnement
- synthétiser des molécules indispensables à la fabrication de la cellule fongique

On peut classer ces réactions chimiques dans deux catégories distinctes :

- le métabolisme primaire qui fabrique les métabolites primaires (acides aminés, polysaccharides, acides gras) : il n'est pas spécifique de l'organisme qui l'utilise pour les processus vitaux tels que la reproduction et la croissance.
- le métabolisme secondaire qui fabrique les métabolites secondaires : il est spécifique de l'organisme qui l'utilise pour lui permettre de s'adapter à son environnement. Ces métabolites sont très utiles pour l'Homme en lui fournissant une source précieuse de médicaments (6).

C) Le cycle de vie chez les Eumycètes

Les champignons vrais ou Eumycètes appartiennent au règne des Fungi. Les Eumycètes que nous allons étudier appartiennent à la classe des Ascomycètes et des Basidiomycètes (13).

Comme pour tous les membres du règne fongique, les Ascomycètes et les Basidiomycètes se reproduisent grâce à deux modes de reproduction. Il existe :

- la reproduction asexuée par bourgeonnement où la cellule mère donne naissance à deux cellules filles. Les noyaux vont se former par mitose.
- la reproduction sexuée par sporulation qui consiste en la fusion de deux cellules préexistantes.

1. Le cycle de vie chez les Ascomycètes

La reproduction asexuée est la forme majeure de la multiplication des Ascomycètes, même si leur capacité d'adaptation leur permet d'alterner avec la reproduction sexuée (14,15).

J'ai choisi de décrire ici le cycle de développement chez les Ascomycètes en prenant l'exemple de la levure de bière (*Saccharomyces cerevisiae*).

1.1 La reproduction asexuée

La reproduction asexuée de *Saccharomyces cerevisiae* (illustrée par la figure 3) s'effectue par le bourgeonnement (si le milieu est propice avec présence de sucre et de minéraux) où la cellule mère donnera naissance à 2 cellules filles (14).

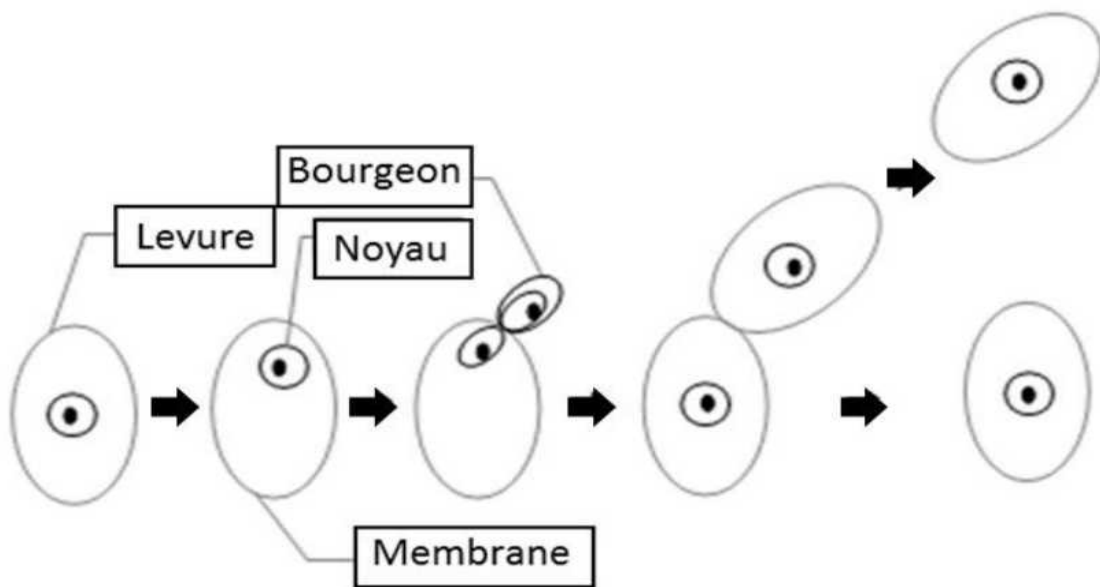


figure 3 : Schéma d'interprétation de la reproduction asexuée de *Saccharomyces cerevisia* (source : Castan C., 2016)

Tout d'abord, une petite masse saillante va apparaître à la surface de la cellule mère. Ce bourgeon va progressivement grossir pour finir par se détacher en formant une cloison lorsque sa taille sera suffisante. Dans sa séparation, il amènera avec lui une partie du noyau de la cellule mère. La cellule fille ainsi produite grandira jusqu'à atteindre environ un diamètre égal aux deux tiers de la cellule mère, pour donner à son tour de nouveaux bourgeons (14,16).

1.2 La reproduction sexuée

La reproduction sexuée de *Saccharomyces cerevisiae* (illustrée par la figure 4) s'effectue par sporulation : elle consiste à fusionner deux cellules filles préexistantes. Les levures ayant un jeu double de chromosomes semblables ($2n$) par noyau, elles sont dites diploïdes. Ces cellules diploïdes forment des spores haploïdes qui sont elles, des cellules avec un seul jeu de chromosome (n) par noyau : c'est la méiose.

A partir d'une cellule diploïde ($2n$) il se forme 4 spores haploïdes (n) appelées ascospore qui seront enfermés dans un asque. A maturité l'asque libère les ascospores qui se multiplieront pour donner à leur tour d'autres cellules haploïdes. Une nouvelle cellule diploïde ($2n$) est obtenue par la fusion de deux cellules haploïdes. Le cycle de reproduction de *Saccharomyces cerevisiae* est ainsi bouclé (14,16).

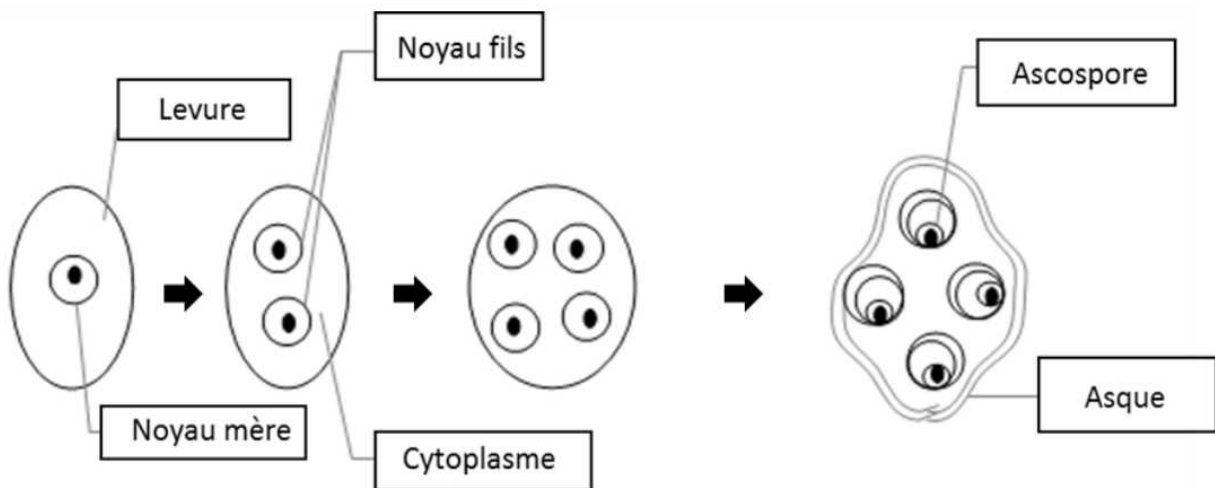


figure 4 : Schéma d'interprétation de la reproduction sexuée de *Saccharomyces cerevisiae* (source : Castan C., 2016)

2. Le cycle de vie chez les Basidiomycètes

La reproduction sexuée est la forme majeure de la multiplication des Basidiomycètes. La reproduction asexuée étant très rare, elle ne sera pas abordée dans ma thèse.

2.1 La reproduction sexuée

La reproduction sexuée débute par la formation des mycéliums primaires de type (-) et (+) grâce à la germination des spores. Le mycélium primaire n'ayant qu'un seul jeu de chromosomes (n) par noyau, il est dit haploïde.

Lorsque deux réseaux de mycélium de type différent (-) et (+) se rencontrent, ils vont fusionner pour donner naissance à un mycélium secondaire : c'est la plasmogamie. Le mycélium secondaire ayant deux noyaux par cellule, il est dit dicaryote (6,17,18).

Suite à un stimulus environnemental, le mycélium secondaire va s'organiser afin de répondre au stress en formant une structure macroscopique : c'est le sporophore.

Au niveau de l'hyménophore du sporophore vont se former des cellules dicaryotes : ce sont les basides. C'est au sein de ces basides que va s'effectuer la caryogamie, c'est à dire la fusion des deux noyaux dans une même cellule. Une cellule diploïde va se former, c'est à dire un noyau avec deux jeux de chromosomes (2n) que l'on appelle zygote.

Puis s'effectue une série de divisions à l'origine de la formation de spores haploïdes de polarités différentes (4 spores haploïdes par baside) : c'est la méiose (17).

Enfin, à maturité les basides libèrent les spores (basidiospores), ce phénomène sera à l'origine de la formation du mycélium primaire (19). Le cycle de reproduction des Basidiomycètes est ainsi bouclé (6) (figure 5 et figure 6).

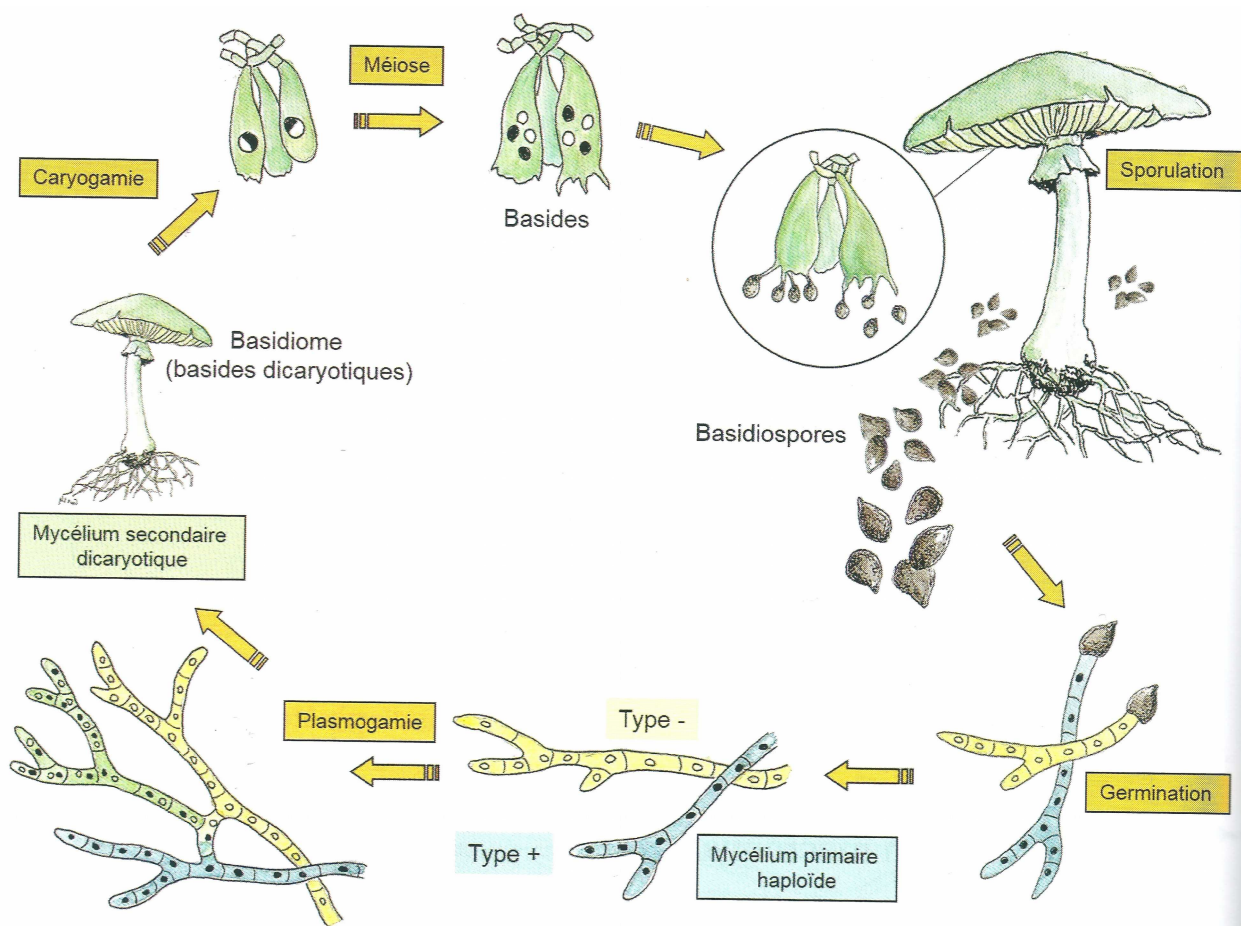


figure 5 : Dessin du cycle de vie d'un Basidiomycète (source : Garon D. et al, 2015)

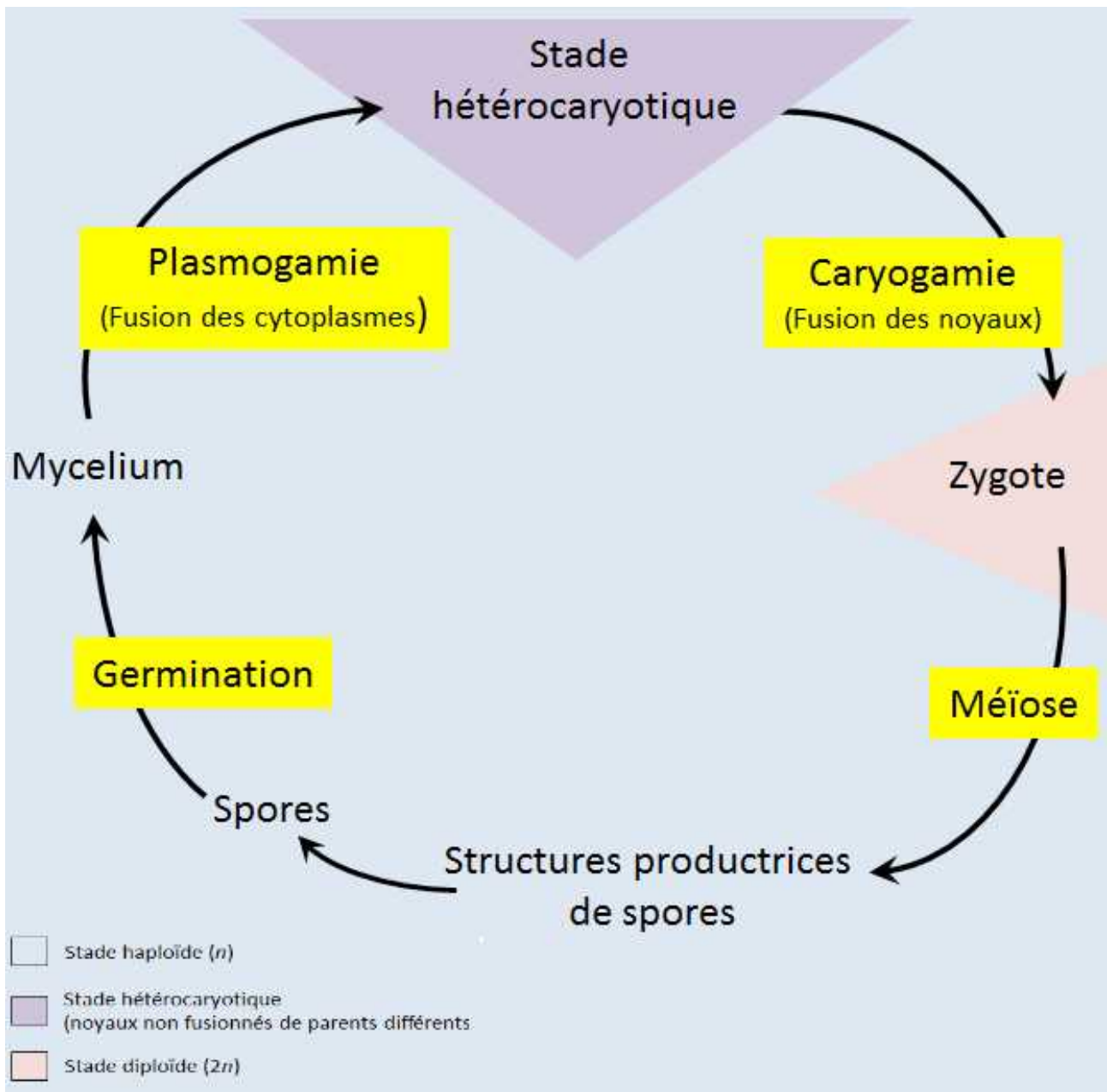


figure 6 : Schéma d'interprétation des différents stade de la reproduction sexuée chez le Basidiomycète (source : d'après suprago.com)

III) La mycothérapie à travers les âges

L'ethnomycologie correspond à l'étude de la relation étroite entre l'Homme et le champignon à travers le temps. Elle s'intéresse aux médecines traditionnelles et aux remèdes constituant les pharmacopées dans les différentes sociétés du monde.

Il existe une grande dispersion étymologique du mot « champignon », ce qui peut laisser penser qu'à ses débuts, son usage était très sporadique, notamment durant la période Protohistorique (9).

A) Période Protohistorique (7000 avant J.-C. – 3000 avant J.-C.)

Au début de la période Protohistorique, l'usage thérapeutique du champignon est très peu décrit dans la littérature. Il est fait référence à une utilisation de champignons hallucinogènes tels que le l'Amanite tue-mouches (*Amanita muscaria*) à des fins médicales, religieuses et récréatives. Ce champignon est par exemple retrouvé sur des peintures rupestres découvertes au Sahara, ou encore dans les traces de rituels chamaniques de certains peuples de Sibérie (3,6).

Sur la fin de la période Protohistorique, l'usage thérapeutique du champignon semble plus fréquent et plus élaboré, comme peut le montrer la découverte le 19 septembre 1991 de Ötzi. Aussi appelé l'homme de Similaun en raison de sa découverte à proximité du sommet alpin Similaun dans le massif de l'Otztal, c'est un homme qui a été naturellement momifié par

congélation sous la neige (figure 7). Avec lui il a été retrouvé du Polypore de Bouleau (*Piptoporus betulinus*) qui possède des propriétés antibiotiques. On suppose une utilisation thérapeutique de ce champignon pour soigner une blessure résultant d'un combat guerrier. De plus, cet homme souffrait de trichinose, une infection parasitaire qui pourrait justifier une utilisation vermifuge et vulnérable du polypore (6,20–23).



figure 7 : Photographie d'Ötzi, l'homme de Similaun (source : wikimedia.com)

B) Période Historique (3000 avant J.-C. – 2019)

1. Pharmacopée chinoise

Il n'est pas facile de proposer une synthèse de l'histoire chinoise car celle-ci est très complexe, constituée d'un ensemble de dynasties, avec une grande richesse politique, culturelle et sociale (24–27).

Les débuts de la MTC reposent sur une fable : la période des trois augustes et des cinq empereurs. Deux empereurs antiques et légendaires seraient à l'origine des premiers écrits de la médecine : Shen Nong (vers 2800 avant J.-C.) et Huang Di (2698 avant J.-C. - 2597 avant J.-C.) (27).

Les origines de l'utilisation de champignons thérapeutiques sont retrouvées dans « *Huainanzi* » datant du II^{ème} siècle avant J.-C. qui nous raconte que Shen Nong (figure 8) avait pitié des pauvres gens qui étaient malades à cause de leur mauvaise hygiène alimentaire. À la recherche d'un remède il trouva 70 plantes toxiques, cela lui permit de passer à la postérité comme précurseur de la pharmacologie traditionnelle (24).



*figure 8 : Dessin représentant Shen Nong, le divin laboureur
(source : eternalplants.com)*

On raconte que Huang Di, l'Empereur jaune, s'imposa comme seigneur suprême de l'univers (figure 9). Sa bienveillance l'emmena à enseigner aux hommes la culture de la terre et les fondements de la médecine chinoise (25,26).



figure 9 : Portrait de Huang Di, l'Empereur jaune
(source : meridiens.org)

1.1 La dynastie des Han (206 avant J.-C. – 220)

Les textes de « *Mawangdui* » (168 avant J.-C.) constituent la première trace historique de la science des médicaments dans la Chine antique (24,26).

Le premier traité de médicaments chinois tire son nom de l'inventeur de la pharmacie. C'est le « *Shen Nong Ben Cao Jing* » (classique de la *Materia Medica* attribué à Shen Nong) qui fut publié au I^{er} siècle avant J.-C. (24). On y retrouve des champignons dont le Reishi (*Ganoderma lucidum*), le Shiitake (*Lentinula edodes*), le Kawaratake (*Trametes versicolor*), le champignon chenille (*Ophiocordyceps sinensis*), et l'hydne hérisson (*Hericium erinaceus*).

Les plus anciennes preuves d'une compréhension systématique des maladies, de leurs causes et des mesures thérapeutiques qui en découlent ont été retrouvées dans la civilisation des Han (24).

1.2 Les Dynasties du Nord et du Sud (420 – 589)

Ge Hong (281-341) rédige un remarquable traité d'alchimie, de diététique et de magie, le « *Bao Pu Zi Nei Wai Bian* » qui utilise des méthodes de prévention et de longévité fondées sur la pharmacopée.

Tao Hong Jing (452-536) est un grand précurseur de son temps pour ses travaux sur la pharmacologie chinoise classique (24).

1.3 La Dynastie des Tang (618 – 907)

La médecine à l'ère des Tang est marquée par Sun Simiao (581-682) (figure 10). Grand médecin qui savait manier l'art de la pharmacie, c'est l'une des personnalités les plus passionnantes de l'histoire de la médecine chinoise (24).



figure 10 : Photographie d'une sculpture en bois doré de Sun Siyao. À sa gauche se trouve Huang Di, l'empereur jaune. À sa droite, se trouve Shen Nong, l'ancêtre de la pharmacologie chinoise (source : Unschuld P.U., 2001)

Cette dynastie marque l'avènement d'un âge d'or pour l'avancée intellectuelle et scientifique, avec par exemple la création du premier codex pharmaceutique, le « *Tang Ben Cao* » rédigé en 659 mais aussi le « *Neijing Su Wen* » qui sert encore de nos jours de référence dans la médecine traditionnelle chinoise (26).

Les scientifiques de l'ère des Tang s'efforcèrent de constituer leur propre pharmacopée en suivant le modèle de la tradition occidentale, incarnée par la pharmacopée européenne écrite par Galien (218-268). C'est sur cette époque que des échanges intellectuels avec l'Inde, la Perse et Byzance permettent un enrichissement de la pharmacopée chinoise avec de nombreuses substances exotiques (24).

1.4 La Dynastie Song du Nord (960 – 1127)

La fin de la dynastie des Tang marque le début de la pharmacie en Chine. Le gouvernement chinois fonde la première pharmacie en 1076 et écrit le premier recueil regroupant les principales préparations en vente en pharmacie, le « *Taiyiju Fang* ». La découverte de l'imprimerie permet de faciliter la diffusion de ce savoir médical et des découvertes de nouvelles substances thérapeutiques (24).

1.5 La Dynastie Ming (1368-1644) et la Dynastie Qing (1644 – 1911)

La Dynastie Ming (1368-1644) est marquée par les travaux du médecin Li Shi Zhen (1518-1593) (figure 11). Il consacra sa vie à la rédaction du traité de matériel médical, le plus complet de la littérature de l'époque, le « *Ben Cao Gan Mu* » qui sera publié à titre posthume en 1596. Cette œuvre majeure repose sur l'enrichissement du « *Shen Nong Ben Cao Jing* » de Shen Nong, dans lequel il s'est efforcé de supprimer les erreurs et les superstitions accumulées au cours des siècles. Li Shi Zhen conserve ainsi le pouvoir de s'imposer comme référence médicale afin de bannir les pratiques qui n'ont pas de fondement scientifique. Il ne ménagera pas ses critiques à l'égard

d'allégations de drogue « de longue vie » qu'il jugera fallacieuses. « Croire que *Ganoderma lucidum* permet d'échapper à la mort est insensé » dit-il en substance (26).



figure 11 : Portrait de Li Shi Zhen, médecin de la dynastie Mong (source : eternalplants.com)

On passe d'une médecine traditionnelle à une médecine plus scientifique et plus moderne. La pharmacopée a la particularité d'explorer chaque pan de la nature en quête de substances aux propriétés médicinales (24,26).

1.6 Époque Contemporaine (depuis 1911)

La révolution de 1911 marque la fin de la dynastie Qing et le début de l'Époque Contemporaine illustrée par la République Populaire de Chine de Mao Zedong (1893-1976). Le savoir intellectuel se répand dans la jeunesse chinoise qui s'ouvre au monde et se forme à la médecine occidentale qui a d'emblée convaincu les nouveaux médecins chinois désireux de s'instruire. La science médicale basée sur la preuve scientifique déclenche une véritable remise en cause de la MTC qui représente une conception de la médecine reposant sur la magie et la religion. Elle souffrira d'une perte de crédibilité (24).

C'est à partir de 1950 que le gouvernement chinois essaye de favoriser la coopération entre les médecines occidentales et la MTC afin d'apaiser les conflits entre ces deux modèles qui se divisent. La problématique de l'opposition de ces deux visions de la médecine étant une affaire de préjugés et de caricature de la part des occidentaux envers la MTC, la solution reste l'ouverture des modes de pensées. De son côté, la perspective chinoise a considérablement changé et cherche, en s'appuyant sur les données de la recherche scientifique, à trier les éléments valables et donc utilisables de la MTC (28).

C'est en 1958, à travers le livre « *Zhongyixue gailun* » que l'on peut traduire par « *Aperçu sur la médecine chinoise* » qu'aboutit la tentative de développer une théorie standardisée de la médecine chinoise susceptible de s'adapter à la rationalité occidentale. Depuis 1978, cette nouvelle théorie standardisée est même enseignée dans l'ensemble des universités de médecine du pays (24).

De son côté, la progression culturelle de l'Occident vers l'Est débute à l'ouverture de la Chine au monde dans les années 1970-1980. Cette période inédite est illustrée par la visite américaine du président Nixon à Pékin en 1972. La renaissance dans les échanges entre la Chine et les autres pays du monde permet un libre accès à la pharmacopée de la MTC aux occidentaux passionnés par la médecine chinoise (24). Ainsi, l'appropriation intellectuelle de la MTC par les Occidentaux permet une transmission mondiale des pratiques médicales et traditionnelles chinoises, à l'image de l'acupuncture.

On peut conclure qu'avec un cloisonnement beaucoup moins contraignant et restrictif que la médecine occidentale, la MTC permet d'avoir une approche plus globale de la maladie et de ses causes. Dans cette vision de la médecine, la pharmacopée porte un intérêt croissant aux vertus des champignons utilisés empiriquement depuis plus de 3000 ans avec le « *Shen Nong Ben Cao Jing* » de Shen Nong et par la suite le « *Ben Cao Gang Mu* » compilé par Li Shi Zhen (24). Cette médecine traditionnelle chinoise représente un trésor scientifique et technique, tout en étant le miroir d'une culture multidisciplinaire (28), « une véritable salle aux trésors » comme le disait Mao Zedong en 1958.

En Asie, la mycothérapie est ancrée dans la culture et les médecins enrichissent leur arsenal thérapeutique avec des champignons connus comme étant immunostimulants. Ainsi *Lentinula edodes* et *Trametes versicolor* sont utilisés au Japon et *Ophiocordyceps sinensis* et *Ganoderma lucidum* sont utilisés en Chine comme traitements adjuvants de la chimiothérapie conventionnelle (6).

2. Utilisation traditionnelle des champignons en Occident

2.1 L'Antiquité (3300 avant J.-C. - 476)

Dans la mythologie de la Grèce Antique (900 avant J.-C. – 400 avant J.-C.) on raconte que le héros Persée, fils de Zeus était fatigué de sa longue journée. Il s'arrêta à la source d'un ruisseau où il ramassa au sol un champignon du genre *Mycena*. Il se fit un godet du chapeau pour pouvoir boire l'eau du ruisseau et il décida d'appeler cet endroit prospère à la vie « Mycènes ». Depuis, les champignons symbolisent la magie, la divinité et l'immortalité car ils surgissent de nulle part, du sol ou de l'écorce des arbres. Pour les populations superstitieuses, les champignons semblent doués de pouvoirs surnaturels en leur permettant de se nourrir, de se soigner, d'allumer du feu mais aussi de s'empoisonner (6). Les champignons représentent la main des Dieux, en étant une source inépuisable de nourriture en période de famine, ou à l'inverse un fruit toxique représentant leur colère divine (8).

La toxicité des champignons est aussi décrite par le poète grec Euripide (460 avant J.-C. – 370 avant J.-C.) qui met en garde contre leur consommation. Sa femme et ses enfants ont trouvé la mort suite à la consommations d'un plat de champignons (6).

A la même époque, Hippocrate (460 avant J.-C. – 377 avant J.-C.), père de la médecine moderne, partage son expérience personnelle pour les premiers usages des champignons en médecine et en cuisine.

Par la suite, Théophraste (371 avant J.-C. – 288 avant J.-C.), disciple d'Aristote va poursuivre ces travaux et proposer une ébauche de classification (20,25).

A travers son œuvre «*Historia medica*», Pline l'ancien (23-79), grand précurseur de son temps va initier l'étude du règne fongique.

Dioscoride (20/40 – 90) décrit l'usage médical du champignon dans « *De Materia Medica* » avec par exemple l'utilisation de l'Agarikon (*Laricifomes officinalis*) dans le traitement des affections respiratoires telles que la phtisie qui est la tuberculose respiratoire. De nos jours, celui-ci est toujours utilisé dans la pharmacopée de la Croatie comme antitumoral et immunostimulant, notamment pour traiter et prévenir les infections virales (21,23,29). Son utilisation s'étend aussi au domaine de la dermocosmétique pour son action anti-âge (30).

Les conquêtes romaines sur l'Égypte Antique et la Grèce Antique ont permis l'essor de l'empire romain (27 avant J.-C. – 1453). Pendant cette période, il y a une consommation de champignons comestibles et une utilisation des champignons toxiques comme poison (8).

Malgré une augmentation de la consommation occidentale des champignons, il y a peu de traces de leur usage en thérapeutique à contrario de la pharmacopée chinoise. Cela est sans doute dû à la vision mycophobe des occidentaux, aux problèmes d'approvisionnement en champignons possédant des propriétés thérapeutiques, au manque de connaissances les concernant, mais aussi

à la place prédominante en quasi-monopole de la phytothérapie dans la médecine occidentale qui ne laisse pas de place aux champignons et favorise leur rejet (6).

2.2 Le Moyen-Âge (476 - 987)

Durant le Moyen-Âge, les champignons fascinent autant qu'ils intriguent, nous pouvons citer l'exemple des « ronds de sorcière » ou « cercle de fées » (figure 12), qui sont la source de nombreuses légendes. D'après le folklore nordique et la mythologie celtique, les responsables sont les elfes qui venaient danser dans ces cercles (3,6,9); d'après la mythologie grecque et romaine, il s'agit des dryades et des nymphes ; alors que dans le folklore européen, ce sont les gnomes. Cette intrigue engendre donc crainte et superstition et explique l'étymologie anglaise du mot champignon « toadstool », littéralement traduit par « tabouret de crapaud ». L'image du crapaud est intimement liée à celle de la sorcière, les champignons sont donc utilisés dans la magie noire et symbolisent le fruit du démon (6,20). Par exemple, dans l'œuvre littéraire de J.K Rowling, *Harry Potter* le mot « toadstool » désigne un « champignon vénéneux » (31).



figure 12 : Dessin représentant un cercle de fées sur lequel dansent de nombreux elfes sous le clair de lune (source : blod-domi.over-blog.fr)

2.3 Les Temps Modernes (1492 - 1789) : ébauche de la révolution scientifique

Il faudra attendre la fin du XVI^{ème} siècle pour observer un regain d'intérêt et une diffusion massive des découvertes scientifiques grâce à l'imprimerie. Cette période historique est marquée par une grande effervescence intellectuelle en Europe, c'est la Renaissance.

L'étude scientifique et médicale des champignons débute en 1601 avec le botaniste et médecin flamand Charles de L'Ecluse (1526-1609) dit Clusius, à qui l'on doit le premier ouvrage

fondamental intitulé « *Rariorum plantarum historia : Fungorum in Pannoniis observatorum brevia historia* ». Dans son œuvre il décrit plus de 100 espèces de champignons présentées sur des planches illustrées (6).

Le hollandais Antoni van Leeuwenhoek (1632-1723) est le premier à observer des champignons microscopiques à l'aide d'un microscope. Par la suite, l'observation microscopique sera perfectionnée par l'anglais Robert Hooke (1635-1703).

En 1675, les travaux de Charles de l'Ecluse sont repris par le flamand Franciscus Van Sterbeek (1630 – 1693) qui écrit à son tour le premier guide sur les champignons « *Theatrum Fungorum Oft Het Tooneel Der Campernoelien* ». Par la suite, le suédois Carl Von Linné (1707 – 1778) révolutionne le monde scientifique par la mise en place entre 1735 et 1758 d'une dénomination binomiale désignant le champignon avec « *Systema naturae* » (figure 13). Avec ce binôme linnéen, tout mycologue peut retrouver ce champignon, dans n'importe quel ouvrage, dans toutes les langues et dans tous les pays du monde (6,25).

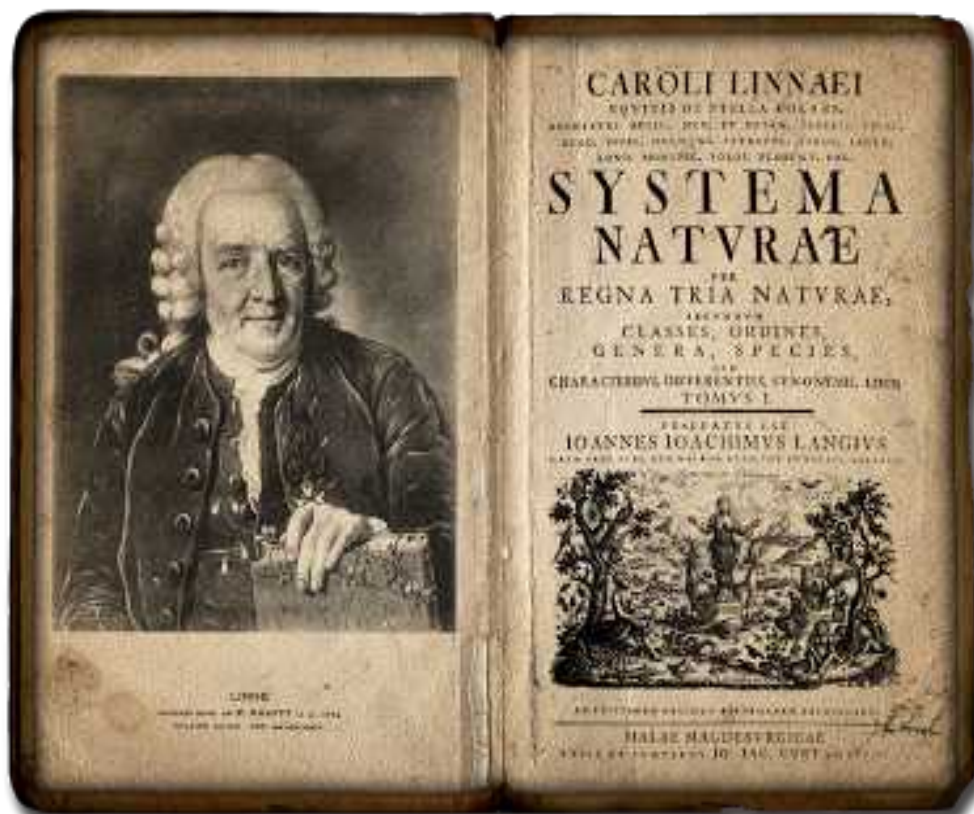


figure 13 : Portrait de Linné et de son œuvre « *Species Plantarum* » publiée en 1753 (source : pinterest.com)

Durant cette époque les descriptions des champignons ont été les plus nombreuses grâce à une compilation de données mycologiques et avec une ébauche de leur classification. Cette période a vu naître deux ouvrages qui posent les fondements de la mycologie : en 1801 avec « *Synopsis Methodica Fungorum* » de Christian Hendrick Persoon (1761 – 1836) et en 1821 avec « *Systema Mycologicum* » de Elias Magnus Fries (1794 -1878) (21).

Dans « *Systema mycologicum* », E.M. Fries ouvre la voie à la mycologie moderne en dressant une classification basée sur la morphologie des sporophores. Son exploit lui vaudra le surnom de « père de la mycologie descriptive » (6).

En France, les deux frères Louis-René Tulasne (1815 – 1885) et Charles Tulasne (1816 – 1884), contribueront de façon importante à l'essor de la mycologie par le traité illustré « *Selecta Fungorum carpologia* » qu'ils publièrent entre 1861 et 1865. Ils se démarqueront par leurs descriptions minutieuses des caractères scientifiques des espèces qu'ils auront observées au microscope. Cela permettra la mise en place d'une taxonomie plus précise qui deviendra la nouvelle référence en matière de classification (25).

2.4 La révolution des champignons médicinaux

Les découvertes médicales sont nombreuses et elles sont souvent stochastiques, c'est à dire qu'elles se produisent par hasard. Le meilleur exemple est la découverte d'Alexander Fleming (1881 – 1955). En 1928, le biologiste anglais isole à partir du micromycète *Penicillium notatum*, une substance antibiotique qu'il appellera « pénicilline ».

Un jour en rentrant de vacances, il remarqua que ses boîtes de Petri avaient été contaminées par un champignon. Mais autour de celui-ci il existait une zone où les bactéries ne s'étaient pas développées, le champignon avait secrété une substance bactéricide qui était capable de s'attaquer à la bactérie (6). C'est ainsi qu'il découvrit le premier antibiotique qui a permis de sauver des milliers de vies humaines lors de la Seconde Guerre Mondiale (20).

On peut aussi donner l'exemple du laboratoire Sandoz (actuel Novartis) qui a découvert par hasard un micromycète dans des échantillons du sol, *Tolyposcladium inflatum*. A partir de celui-ci, il

a isolé un agent immunosuppresseur : la ciclosporine. Elle permettra la révolution médicale des greffes d'organes et permettra de sauver de nombreuses vies (20).

L'une des grandes influences de la mycothérapie de notre époque est la découverte par le japonais Akira Endo (1933 -) de métabolites fongiques qui bloquent la synthèse de cholestérol par inhibition de l'enzyme HMG-COA réductase. En 1970, il démontre que la mévastatine issue du micromycète *Penicillium citrinum* permet de diminuer le LDL-cholestérol (Low Density Lipoproteins), qualifié de « mauvais cholestérol ». Ses travaux ont permis la création de la classe des statines dans la prise en charge de l'hypercholestérolémie (20,32).

Nous pouvons également donner l'exemple de la myriocine, une substance immunomodulatrice issue du macromycète *Isaria sinclairii* (= *Cordyceps sinclairii*). A partir de cette substance est créé *Fingolimod*®, un médicament prometteur dans le traitement de l'encéphalomyélite auto-immune et de la sclérose en plaque (6,33).

En conclusion, l'évolution de la mycothérapie à travers les siècles est le fruit d'un travail collectif. Ce savoir s'est enrichi à travers les âges, ce qui a permis d'affiner la description et la classification des différents champignons (25).

Les recherches récentes valident, dans la majorité des cas, l'intérêt thérapeutique d'un principe actif qui était à l'origine utilisé de façon traditionnelle.

La fresque chronologique (figure 14) permet d'illustrer et de comparer l'histoire de la mycothérapie entre la Chine et l'Occident.

Fresque chronologique comparée

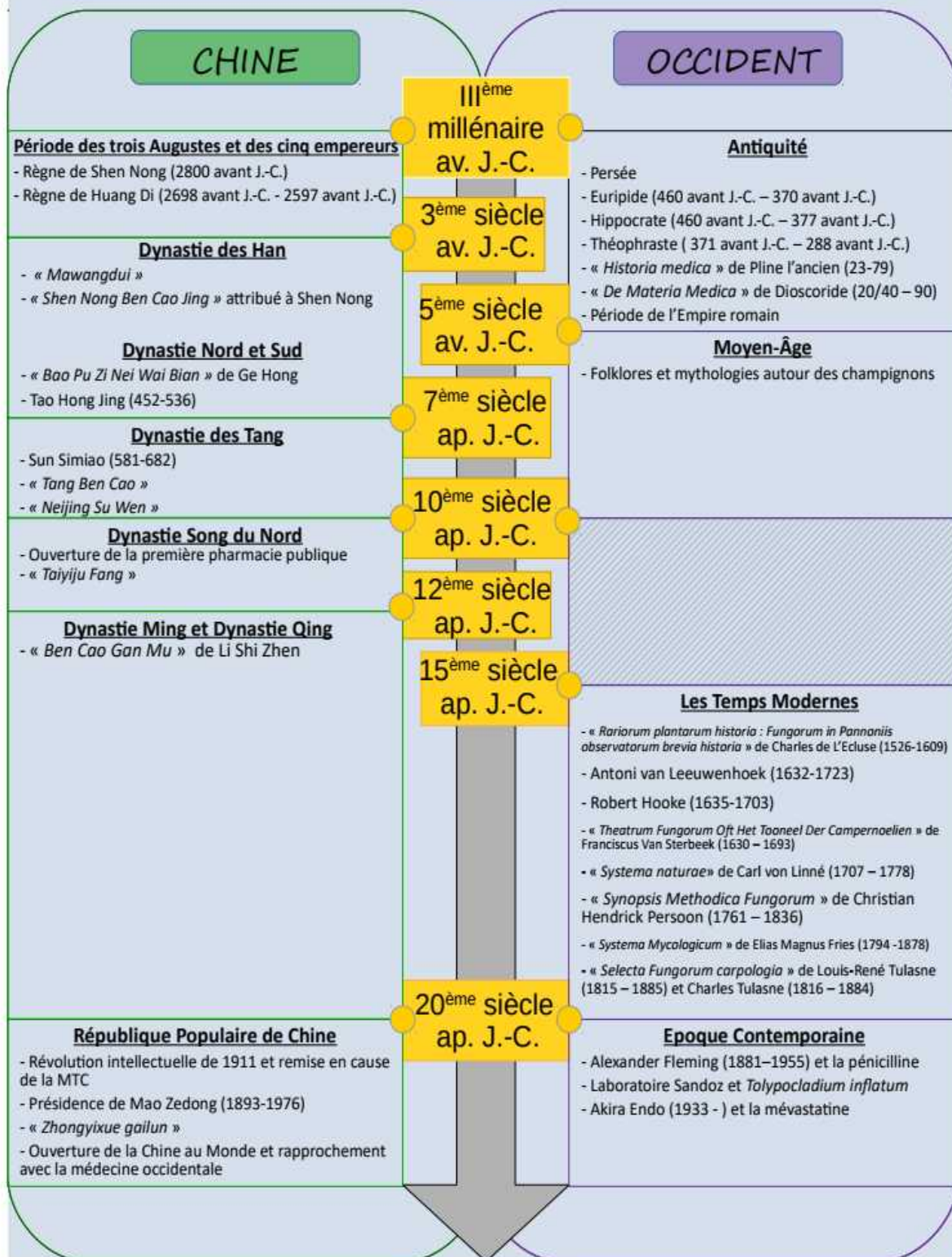


figure 14 : Fresque chronologique comparée entre l'Asie et l'Occident (source : Poirier Antunes J., 2019)

PARTIE II : La mycothérapie, place actuelle et perspectives d'évolution

I) Le champignon : un marché en plein essor

A) Culture et marché du champignon

1. Principaux pays producteurs

Le champignon est essentiellement produit pour ses qualités gustatives et nutritionnelles. Face à la demande de plus en plus importante au niveau mondial, la culture du champignon a été améliorée et s'est industrialisée au fil du temps (8).

Selon la FAO (Food and Agriculture Organization), organisme qui dépend de l'ONU (Organisation des Nations Unis), 7 500 000 tonnes de champignons ont été produites dans le monde en 2001. La Chine est de très loin le producteur le plus important avec 70% de la production mondiale en 1997. Les États-Unis se retrouvent en deuxième place à 12% de la production mondiale, mais loin devant la France qui représente seulement 5% de la production mondiale (8,34).

2. Principales espèces fongiques produites dans le monde

Il existe une centaine d'espèces de champignons comestibles et médicinaux qui peuvent être cultivées, présentées par le tableau ci-dessous (tableau 1). On remarquera la présence d'*Agaricus subrufescens* (*Agaricus blazei*), de *Ganoderma lucidum*, de *Grifola frondosa*, d'*Hericium erinaceum*, de *Lentinula edodes*, de *Pleurotus ostreatus* et de *Trametes versicolor* (35).

tableau 1 : Liste des champignons comestibles et médicinaux pouvant être cultivés (source : FAO.org)

BINÔME	BINÔME	BINÔME
<i>Agaricus arvensis</i>	<i>Hericium coralloides</i>	<i>Paneolus subalteatus</i>
<i>Agaricus augustus</i>	<i>Hericium erinaceum</i>	<i>Paneolus tropicalis</i>
<i>Agaricus bisporus</i>	<i>Hypholoma capnoides</i>	<i>Phallus impudicus</i>
<i>Agaricus bitorquis</i>	<i>Hypholoma sublateritium</i>	<i>Phellinus</i> spp.
<i>Agaricus blazei</i>	<i>Hypsizygus marmoreus</i>	<i>Pholiota nameko</i>
<i>Agaricus brunnescens</i>	<i>Hypsizygus tessulatus</i>	<i>Piptoporus betulinus</i>
<i>Agaricus campestris</i>	<i>Inopasus obliquus</i>	<i>Piptoporus indigenus</i>
<i>Agaricus subrufescens</i>	<i>Kuehneromyces mutabilis</i>	<i>Pleurocybella porrigens</i>
<i>Agrocybe aegerita</i>	<i>Laetiporus sulphureus</i>	<i>Pleurotus citrinopileatus</i>
<i>Agrocybe cylindracea</i>	<i>Laricifomes officinalis</i> (= <i>Fomitopsis officinalis</i>)	<i>Pleurotus cornucopiae</i>
<i>Agrocybe molesta</i>	<i>Lentinula edodes</i>	<i>Pleurotus cystidiosus</i>
<i>Agrocybe praecox</i>	<i>Lentinus strigosus</i> (=Panus rudis)	<i>Pleurotus djamour</i>
<i>Albatrellus</i> spp.	<i>Lentinus tigrinus</i>	<i>Pleurotus eryngii</i>
<i>Armillaria mellea</i>	<i>Lentinus tuber-regium</i>	<i>Pleurotus euosmus</i>
<i>Auricularia auricula-judae</i>	<i>Lepista nuda</i>	<i>Pleurotus ostreatus</i>
<i>Auricularia fuscisuccinea</i>	<i>Lepista sordida</i>	<i>Pleurotus pulmonarius</i>
<i>Auricularia polytricha</i>	<i>Lyophyllum fumosum</i>	<i>Pleurotus rhodophyllus</i>
<i>Calvatia gigantea</i>	<i>Lyophyllum ulmarium</i> (= <i>Hypsizygus ulmarium</i>)	<i>Pluteus cervinus</i>
<i>Coprinus comatus</i>	<i>Macrocybe gigantea</i> (=Tricholoma <i>giganteum</i>)	<i>Polyporus indigenus</i>
<i>Daedalea quercina</i>	<i>Macrolepiota procera</i>	<i>Polyporus saporema</i>
<i>Dictyophora duplicata</i>	<i>Marasmius oreades</i>	<i>Polyporus umbellatus</i> (= <i>Dendropolyporus umbellatus</i>)
<i>Flammulina velutipes</i>	<i>Morchella angusticeps</i>	<i>Psilocybe cyanescens</i>
<i>Fomes fomentarius</i>	<i>Morchella esculenta</i>	<i>Schizophyllum commune</i>
<i>Ganoderma applanatum</i>	<i>Neolentinus lepideus</i> (= <i>Lentinus</i> <i>lepideus</i>)	<i>Sparassis crispa</i>
<i>Ganoderma curtisii</i>	<i>Oligoporus</i> spp.	<i>Stropharia rugosoannulata</i>
<i>Ganoderma lucidum</i>	<i>Oudemansiella radicata</i>	<i>Trametes cinnabarinum</i>
<i>Ganoderma oregonense</i>	<i>Oxyporus nobilissimus</i>	<i>Trametes versicolor</i>
<i>Ganoderma sinense</i>	<i>Panellus serotinus</i> (= <i>Hohenbuehelia serotina</i>)	<i>Tremella fuciformis</i>
<i>Ganoderma tenus</i>		<i>Volvariella bombacina</i>
<i>Ganoderma tsugae</i>		<i>Volvariella volvacea</i>
<i>Grifola frondosa</i>		<i>V. volvacea</i> var. <i>gloiocephala</i>

Le « champignon de couche » dit « champignon de Paris » (*Agaricus bisporus*) est aujourd'hui le champignon le plus cultivé dans le monde en représentant 32% des champignons cultivés. Il est suivi du Shiitake (*Lentinula edodes*) qui représente 25% des champignons cultivés puis de *Pleurotus spp* qui représente 14% des champignons cultivés. Ainsi, ils représentent à eux trois plus de la moitié de la production mondiale (tableau 2) (8,36).

tableau 2 : Production mondiale de champignons (source : FAO.org)

ARTICLE	1986	1989/90	1994	1997	2001*
Production mondiale (tonnes)	2 182 000	3 763 000	4 909 000	6 202 000	7 500 000
Production de la Chine (%)			54	70	
Valeur de la production mondiale (US\$ milliard)		7,5	16		22,5
<i>Agaricus bisporus</i> (%)	56	38	38	32	nd
<i>Lentinula edodes</i> (shiitake) (%)	14	10	17	25	nd
<i>Pleurotus</i> (%)	8	24	16	14	nd

* Les chiffres de 2001 sont des évaluations basées sur une augmentation annuelle de 5 pour cent du volume et une augmentation de 5 pour cent de la valeur des prix de 1994.
Sources: Chang, 1991; Chang et Milles, 1991.

3. Culture et production fongique

Bien qu'il existe plusieurs centaines de champignons comestibles, seule une trentaine d'espèces sont cultivables. La culture et la production de champignon résultent de deux techniques différentes : la culture du mycélium et la culture du sporophore.

1.2.1.1. Culture

Quelle que soit la technique de culture mise en place, l'étape initiale est commune et consiste à obtenir du mycélium pur d'une souche de champignon donnée (voir figure 15). Pour cela le milieu de culture est gélosé dans une boîte de Petri. Ensuite, plusieurs choix sont possibles :

- mettre en culture du mycélium pur d'une culture précédente (a)
- faire développer du mycélium à partir de spores (b)
- faire développer du mycélium à partir d'une partie de champignon donnée (c)

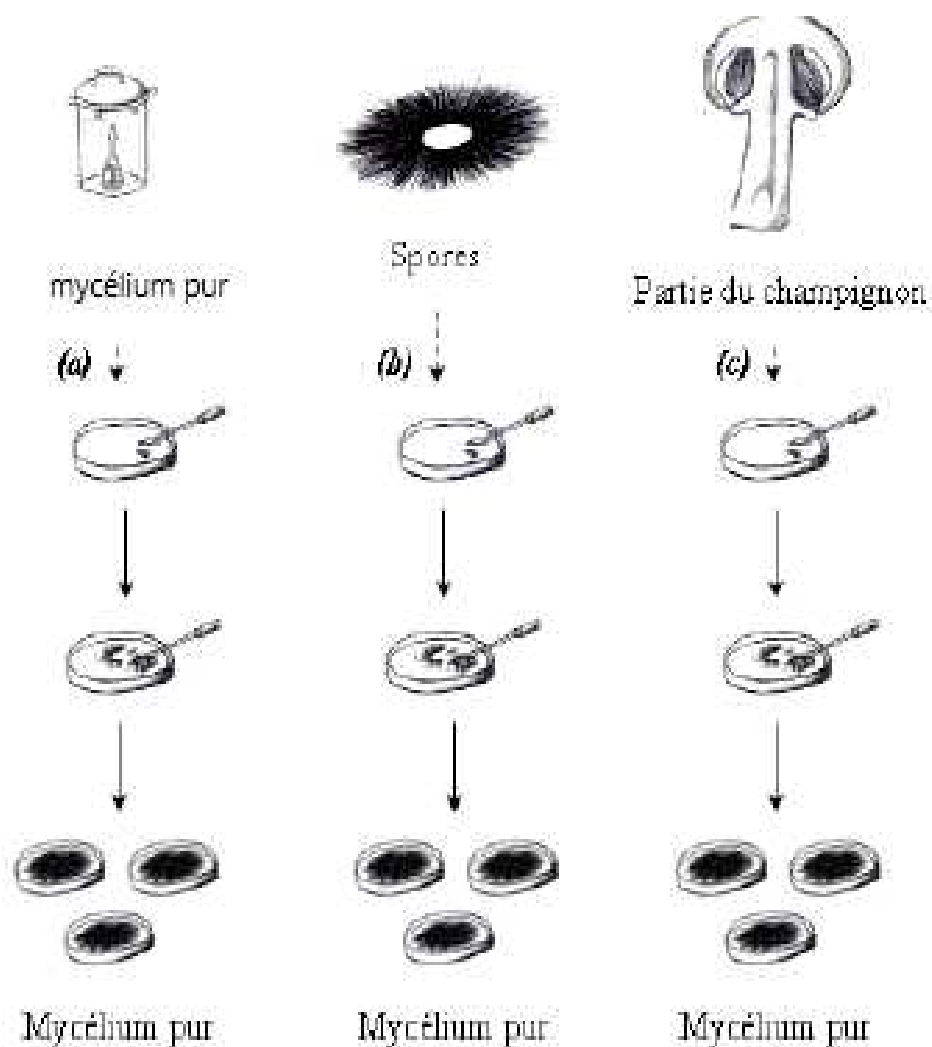


figure 15 : Schéma explicatif de l'Obtention du mycélium pur à cultiver (source : d'après Cassar, 2016)

3.1 Technique de la culture du mycélium

Cette technique utilise deux procédés différents (figure 16), le mycélium pur peut être cultivé soit :

- en phase solide (pas de phase aqueuse mais contrôle du taux d'humidité dans le milieu de croissance) : le mycélium est déposé dans des bocaux remplis du substrat de croissance (A)
- en phase liquide dans des fermenteurs industriels qui permettent un contrôle facile des conditions de culture (température, humidité, échanges gazeux, ajout ou retrait de substrat, viscosité du bouillon de culture et pH) (B).

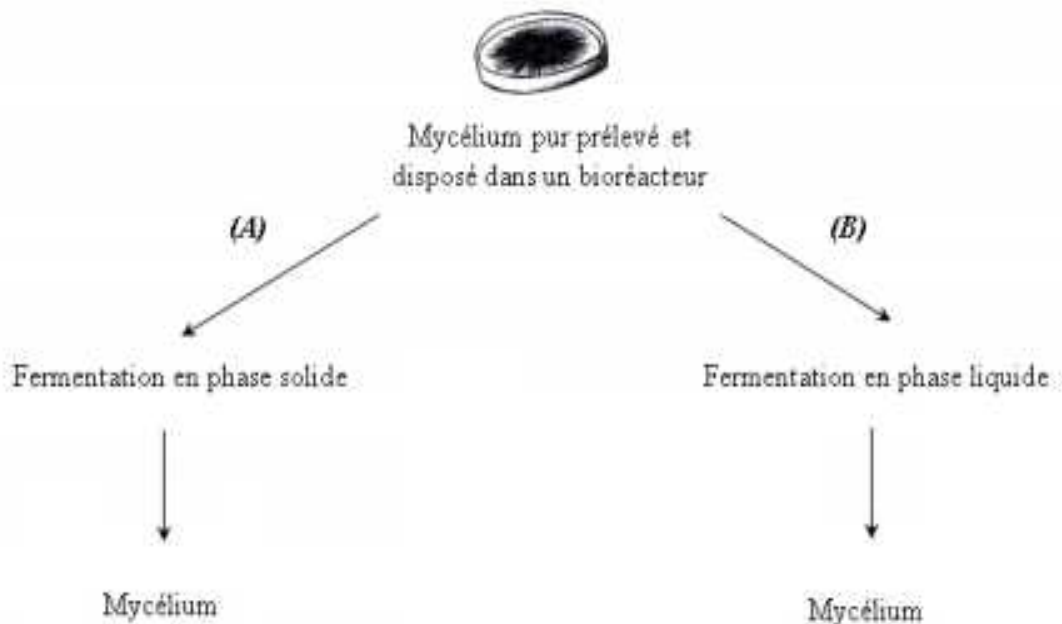


figure 16 : Schéma explicatif de la culture du mycélium (source : d'après Cassar, 2016)

Les avantages de la culture du mycélium sont nombreux. Cette technique de culture permet de préserver les espèces sauvages en voie de disparition. Le mycélium standardisé pourra être produit à partir d'un seul individu fongique.

Mais de nombreux inconvénients existent également. Il faudra prendre en compte le coût et le rendement de la production qui varieront en fonction de l'espèce fongique cultivée (20,34).

3.2 Technique de la culture du sporophore

Cette technique se compose de deux étapes successives (figure 17):

1) Obtention du « blanc » (qui correspond à l'inoculum) par la mise en contact entre du mycélium pur et des céréales. Ce blanc permettra d'obtenir une colonisation rapide du substrat et une production de sporophore.

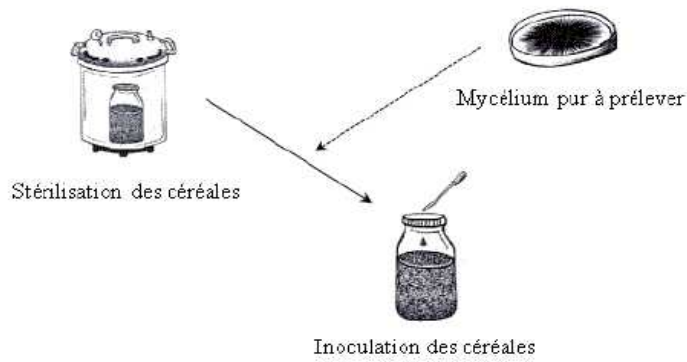
2) Puis le blanc est mis en culture pour obtenir le sporophore. La culture du « blanc » pourra être réalisée de différentes façons :

- soit sur plateau, ce qui consiste à étaler le blanc sur une zone plane (A). Ce type de culture pourra par exemple être utilisé avec *Agaricus bisporus* (37)

- soit sur divers substrats (culture en murs (Ba), culture en colonnes (Bb), culture en sacs (Bc) ou culture en buttes (Bd)

- soit sur souche d'arbre (Ca) ou sur tronc d'arbre (Cb) via l'inoculation préalable de cheville ou de sciure.

Etape 1 :
Obtention du blanc



Etape 2 :
Obtention du sporophore par culture du blanc

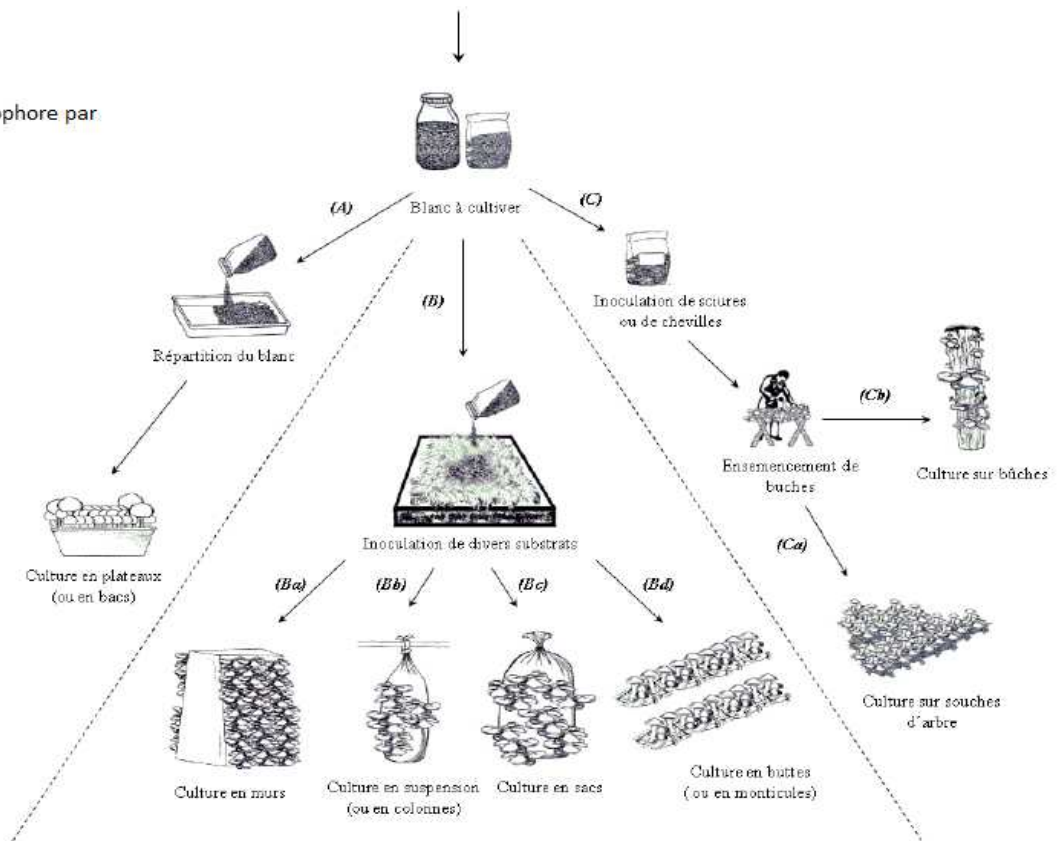


figure 17 : Schéma explicatif de l'obtention du sporophore par culture du blanc (source : d'après Cassar, 2016)

Chacun de ces procédés doit respecter les conditions optimales de croissance propres à chaque espèce fongique (température, humidité, lumière, échanges gazeux). Les avantages de la culture du sporophore sont nombreux. Elle est moins coûteuse et elle est utilisée de façon traditionnelle dans les médecines orientales.

Mais de nombreux inconvénients existent également. Il convient de tenir compte de la durée de pousse (plusieurs mois) et de la qualité variable du champignon qui seront dépendants des conditions environnementales et du risque d'une contamination bactériologique. De plus, une fois récolté, le sporophore subit de nombreuses altérations qui peuvent impacter de façon significative sa composition et donc son efficacité thérapeutique (38).

Cette technique pose aussi le problème de la possible accumulation dans le sporophore des contaminants et des métaux lourds qui sont issus du sol et de l'environnement (8,34,39,40). La solution à ce problème sanitaire pourrait être la mise en place d'une culture biologique certifiée. En théorie, l'utilisation de mycélium permettra de s'exonérer de ce risque de contamination (38).

Quelle que soit la technique de culture utilisée (mycélium ou sporophore), les limites de la production industrialisée des champignons thérapeutiques sont nombreuses. Notamment une altération de la composition en principes actifs à cause de la culture intensive de la souche fongique qui provoque un appauvrissement de son profil chimique. Ce profil chimique pourra aussi être altéré par le broyage, le séchage, le stockage, la transformation en complément alimentaire, la conservation et le conditionnement (34).

B) Statut réglementaire des compléments alimentaires en France

1. État des lieux de la consommation des compléments alimentaires

Depuis quelques années, une importante augmentation de la consommation en compléments alimentaires est observée. Cette augmentation du chiffre d'affaires, mais aussi du nombre de produits disponibles sur le marché s'explique par une diversification des points de vente. Les compléments alimentaires peuvent être achetés en pharmacie, en grande et moyenne surface, en magasins spécialisés mais surtout sur Internet (8,41).

D'après l'étude INCA 3 (2014-2015) rédigée par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), 14% des enfants (3-17ans) et 22% des adultes (18-79ans) consomment au moins 1 complément alimentaire au moins 1 fois par an. Cette consommation augmente avec le niveau d'étude. Il existe un fort sexe-ratio de 26% en faveur des femmes. Cette consommation est majoritairement instaurée en cure soit 85 % chez les enfants (3-17ans) et 71% chez les adultes (18-79 ans), notamment pendant la période hivernale et automnale qui sont propices à la consommation. La durée de la cure est généralement de 3 mois chez l'enfant (3-17 ans) et de 4 mois chez l'adulte (18-79 ans) avec au moins une prise de 20 jours par mois (42).

Ainsi, la consommation de compléments alimentaires concerne toutes les tranches d'âge, et tout particulièrement les femmes. Cette consommation augmente en même temps que le niveau d'études du consommateur. Cela indique que les personnes les plus instruites sont

d'avantage sensibilisées aux enjeux de l'alimentation sur la santé et montrent une volonté de prévention dans un objectif de bien être, de santé ou de beauté (25).

2. Réglementation des compléments alimentaires

2.1 Définition du complément alimentaire

Selon l'article 2 de la directive du parlement européen, les compléments alimentaires sont les « *denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique, commercialisé sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules ou les autres formes* » (8,25,43).

Ainsi, le complément alimentaire est défini comme une « *denrée alimentaire destinée à être ingérée en complément de l'alimentation courante afin de pallier l'insuffisance réelle ou théorique des apports journaliers* ». Il aura pour objectif d'améliorer ou de préserver la santé du consommateur en bonne santé par un effet nutritionnel et physiologique (43).

2.2 Statut réglementaire du complément alimentaire

Depuis le 10 juin 2012, la directive européenne 2002/46/CE a permis d'harmoniser la réglementation au niveau européen en donnant un statut particulier aux compléments alimentaires. Le seul objectif de l'actualisation de la législation est de permettre d'assurer la

sécurité et la protection du consommateur (à travers la sécurité et la conformité du produit et de l'étiquetage) (43).

Les compléments alimentaires sont soumis à un ensemble de textes figurant dans le code de la consommation. Le complément alimentaire devra :

- tenir en estime le consommateur : il ne pourra en aucune façon le tromper ou tenter de le tromper sur la nature et les caractéristiques du produit.
- apporter une information complète et impartiale au consommateur : il devra l'informer des caractéristiques essentielles du produit.
- respecter les allégations de santé qui sont interdites : il ne pourra pas accorder aux denrées alimentaires des vertus médicinales en attribuant des propriétés curatives ou préventives contre les pathologies humaines.
- respecter un bon étiquetage : il devra comporter le nom de catégories de nutriments, la dose journalière (en indiquant le risque encouru à dépasser la dose), un avertissement pour tenir le complément alimentaire hors de la portée des enfants, un message d'information pour que le complément alimentaire soit consommé sans se substituer à une alimentation variée et équilibrée (41).

Le statut de médicament est défini par l'article L-5111-1 du code de la santé publique, modifié par la loi n2007-248 du 26/02/2007. « *On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée*

chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant être administrée en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » (25). Ce statut explique l'interdiction des allégations de santé des compléments alimentaires, car ils ne répondent pas à la définition de cet article.

2.3 Allégations de santé et mentions obligatoires des compléments alimentaires

Une allégation définie par la directive CE 19.24.2006 est le message ou toute représentation faisant état des propriétés sanitaires ou nutritionnelles des aliments ou de leurs composants. Ainsi, des allégations en référence à des maladies ou des pathologies humaines ne peuvent être employées que dans un cadre médical (25). Elles seront donc interdites pour les compléments alimentaires à base de champignons. Ils ne pourront faire mention de propriétés de traitement ou de guérison d'une maladie humaine, ou suggérer qu'un régime alimentaire varié et équilibré ne suffit pas à constituer à lui seul une source suffisante de nutriments. En effet, les allégations de santé autorisées par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) concernent dans sa quasi-totalité les vitamines et les minéraux. Seule la levure de riz rouge possède une allégation de santé autorisée (34).

Dans ce sens, l'EFSA se prononce en 2012 en estimant que les compléments alimentaires à base de Shiitake, Maitake ou Reishi ne peuvent pas prétendre renforcer les défenses immunitaires naturelles (Shiitake et Maitake), ou stimuler le corps en phase d'épuisement (Reishi). Ces allégations sont désormais interdites par manque de preuves convaincantes sur leur efficacité

(44). Les actions supposées sur le métabolisme du cholestérol ou l'hypertension artérielle ne sont pas clairement démontrées. De plus, ils peuvent être responsables de troubles allergiques.

Les substances actives contenues dans ces champignons n'étant pas absorbées par l'intestin, le doute persiste quant à leur intérêt lorsqu'ils sont pris en compléments alimentaires par voie orale. Cette absence d'effet thérapeutique par voie orale explique par exemple la nécessité d'utiliser le lentinane (provenant du Shiitake) par voie injectable (44,45).

Le complément alimentaire devra obligatoirement faire mention d'un ensemble d'éléments. Nous prendrons l'exemple de l'étiquetage de levure de bière 400 milligrammes *Leppin*[®] (figure 18). L'étiquetage devra obligatoirement présenter :

- le nom et le numéro de code européen des nutriments et substances caractérisant le produit ou une indication relative à la nature de ces nutriments ou substances, dans l'ordre pondéral décroissant.
 - la date limite d'utilisation, le nom et l'adresse du responsable.
 - l'Apport Nutritionnel Conseillé (ANC) et un avertissement sur les risques encourus sur la santé en cas de dépassement de la dose journalière.
 - une déclaration informant que la consommation du complément alimentaire ne doit en aucun cas se substituer à un régime alimentaire varié et équilibré.
 - un avertissement indiquant que les produits doivent être tenus hors de la portée des enfants
- (25).



figure 18 : Exemple d'étiquetage présentant les mentions obligatoires sur l'emballage des compléments alimentaires (source : Poirier Antunes J., 2019) image issue de Amazon.fr

2.4 Risques encourus par la consommation de compléments alimentaires à base de champignons

La consommation de compléments alimentaires à base de champignons thérapeutiques n'est pas anodine. Le consommateur encourt des risques, comme peut en témoigner l'avis de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (actuelle ANSES) datant de juin 2008 (46). Elle considère que la fabrication des compléments alimentaires à base de champignons expose le consommateur à différents risques. Il y a un risque de confusion entre espèces toxiques et non toxiques, un risque de contamination par divers polluants dont les métaux lourds, un risque toxicologique et pharmacologique pour certaines espèces, un risque de toxicité dans les procédés de transformation des champignons, un risque lié à la contamination par des micro-organismes opportunistes lors de la conservation avant et après traitement (46).

Plus récemment en 2015, la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) souligne elle aussi les risques encourus par la consommation de compléments alimentaires à base de champignons à travers l'exemple du Shiitake (*Lentinula edodes*). La DGCCRF déclare que la consommation en excès, cru ou mal cuit de Shiitake est responsable de lésions cutanées (« dermatites toxiques » dites « dermatites flagellaires » caractérisées par une éruption de petites lésions extrêmement prurigineuses sur l'ensemble du corps) qui peuvent être graves jusqu'à 3 jours après la dernière consommation et avec une rémission progressive sous 15 jours (figure 19) (47,48). La vigilance est donc de rigueur en recommandant d'éviter sa consommation, ou en petite quantité et bien cuit. L'absence de certitude quant à la cuisson du Shiitake composant les compléments alimentaires doit motiver à ne pas le consommer (20).



figure 19 : Photographie de dermatites flagellaires suite à la consommation de Lentinula edodes (source : jamanetwork.com)

Depuis la loi portant la réforme de « l'Hôpital et relative aux Patients, à la Santé et aux Territoires » (HPST) de 2009, il existe un dispositif pour déclarer les effets indésirables, il s'agit de la Nutrivigilance, dont le fonctionnement est confié à l'ANSES (8).

2.5 Organismes de contrôle des compléments alimentaires

Les compléments alimentaires sont soumis au champ de compétence de l'ANSES pour l'avis de l'innocuité et la nutrivigilance, mais aussi au contrôle de la DGCCRF pour la mise sur le marché.

2.6 Modalités de mise sur le marché des compléments alimentaires

La demande de commercialisation des compléments alimentaires ne demande pas une procédure complexe auprès de l'ANSES. Les compléments alimentaires ne sont pas un médicament, il n'y a donc pas de dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) (8,43). Il suffit au fabricant de faire la demande de commercialisation deux mois avant le début de la commercialisation. La demande d'études scientifiques pour les substances présentes dans le complément alimentaire qui ont déjà fait l'objet de publications sur le territoire n'est pas obligatoire pour appuyer la demande. L'industriel peut donc s'appuyer sur des études déjà publiées sans devoir en écrire par lui-même. Seule l'introduction de nouvelles substances inconnues du marché nécessitera la transmission des données utiles à l'appréciation des substances utilisées (8,41).

À cause des risques encourus par la consommation de compléments alimentaires à base de champignons, l'ANSES considère que la mise en place d'une liste positive (liste des champignons dont l'utilisation dans les compléments alimentaires est autorisée) ne garantit pas suffisamment la sécurité du consommateur. L'utilisation des champignons dans les compléments alimentaires par les industriels nécessitera une évaluation et un accord de commercialisation au cas par cas par l'ANSES (46).

De plus, l'utilisation du terme « alicament » - qui correspond à la contraction du mot aliment et médicament – est de plus en plus fréquente. Il s'agit d'un terme marketing mis en place par les industriels pour faire la promotion nutritionnelle de leurs produits (41).

2.7 Conseils d'achat des compléments alimentaires à base de champignons

Il existe des risques liés à l'achat sur Internet de ce type de produit. Il faut donc privilégier l'achat en pharmacie tout en prenant connaissance des informations figurant sur l'étiquette du produit avant toute consommation. Le complément alimentaire n'étant pas un médicament, il ne doit pas substituer un traitement médical. De plus, il est conseillé de parler à son médecin et son pharmacien d'une potentielle introduction de compléments alimentaires dans l'alimentation. Il est recommandé d'avoir une alimentation variée et équilibrée, ainsi qu'un mode de vie sain en faisant la promotion d'une activité physique régulière. Il faut être vigilant et ne pas laisser les compléments alimentaires à la portée des enfants. Enfin, leur consommation est déconseillée chez la femme enceinte ou allaitante. Il convient aussi d'éviter les associations et les situations de surdosage en respectant la posologie et en tenant compte des quantités déjà apportées par l'alimentation (8).

Au fil des années, les autorités sanitaires de l'Union européenne ont pris conscience des problématiques induites par la consommation des compléments alimentaires. Dans un souci de protection et d'information du consommateur, des règles ont été établies pour encadrer la fabrication, l'importation et la vente des compléments alimentaires (41). Ce cadre juridique permet d'améliorer la protection des consommateurs (25,41).

Un flou juridique existe pour les compléments alimentaires à base de champignons qui ne sont à la fois ni autorisés, ni interdits dans les compléments alimentaires (20,49). De plus, l'innocuité de ce type de compléments alimentaires n'étant pas démontrée, la prudence sur leur consommation est de mise (20).

II) Principales propriétés des champignons thérapeutiques

A) Généralités

1. Les mécanismes de l'apoptose

1.1 Qu'est-ce que l'apoptose?

Il s'agit d'un mécanisme de mort cellulaire programmée permettant la régulation et la maintenance cellulaire. Cette mort est nécessaire à la vie : elle élimine les cellules endommagées ou néfastes qui peuvent mettre en péril l'intégrité de notre organisme. Si l'ADN de cellules potentiellement cancéreuses n'est pas réparé par les mécanismes de réparation, alors les cellules doivent être détruites par apoptose (50–52).

1.2 Comment la cellule entre-elle en apoptose?

Ce processus s'effectue par l'activation des pro-caspases (précurseur inactif) qui iront à leur tour activer les caspases (dites initiatrices), notamment la caspase-3. Le processus d'activation est initié par des facteurs intracellulaires et extracellulaires (stress, lésion ADN,...) mais aussi des facteurs génétiques (Ced-3 et Ced-4 qui favorisent l'entrée de la cellule en apoptose alors que Ced9 inhibe cette apoptose). Ces facteurs détruisent la protéine Bcl-2 responsable de la fermeture des pores des mitochondries. Cela provoque une augmentation de la perméabilité de la mitochondrie et une sortie du cytochrome C. Ce cytochrome C va activer et se lier à la protéine

adaptative Apaf-1 qui elle-même va se lier à la procaspase-9 : l'apoptosome (cytochrome C + Apaf-1 + procaspase-9) se forme. Par une protéolyse, la procaspase-9 va s'activer en caspase pour permettre d'initier les cascades de caspases. Ce processus apoptotique par activation de cascade de caspases ira modifier la physiologie de la cellule (condensation et dégradation de la chromatine de l'ADN et de l'ensemble des composants cellulaires). La cellule fragmentée ne sera plus viable et ne pourra plus communiquer avec les cellules voisines. Elle va donc se détacher et sa membrane exprimera ainsi des signaux phagocytaires. Les corps apoptotiques formés sont ensuite phagocytés par les macrophages.

On peut schématiser le processus apoptotique en 3 étapes successives (figure 20) :

- 1) Phase d'induction : elle correspond à la phase de réception des signaux inducteurs d'apoptose. Il s'agit d'un ratio entre protéines pro-apoptotiques et protéines anti-apoptotiques, (Bcl-2 retient le cytochrome C mais il y aura relargage si Bcl-2 est détruite). A l'inverse, la protéine Bax (codée par des gènes sous le contrôle de la protéine P53) relarguera le cytochrome C. Donc l'activation de l'apoptose sera dépendante de l'équilibre entre Bax et Bcl-2 ;
- 2) Phase effectrice : c'est la phase d'intégration des signaux et d'activation des caspases ;
- 3) Phase de destruction : cette phase correspond au point de non-retour avec la dégradation cellulaire et l'élimination des corps apoptotiques.

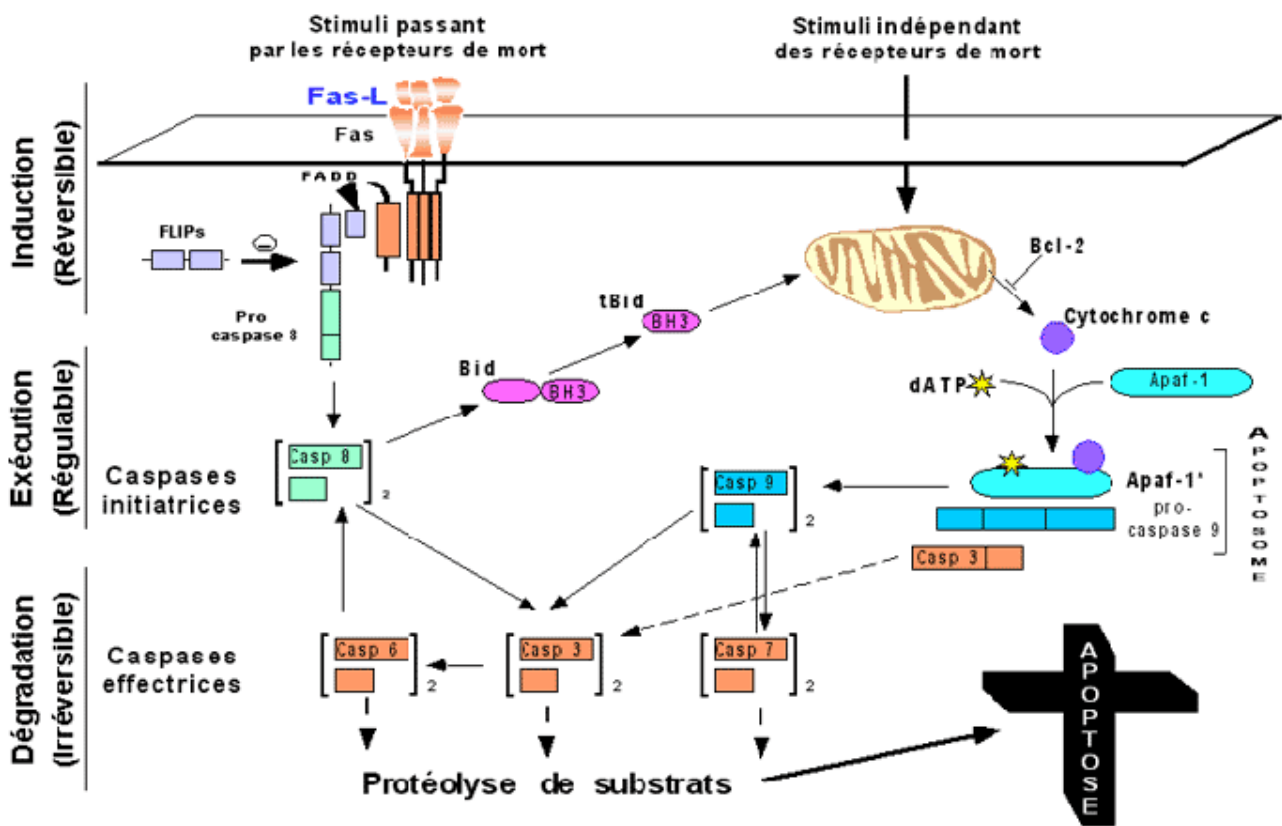


figure 20 : Schéma explicatif du processus apoptotique cellulaire (source : Le Gouill, 2012)

1.3 Quelles sont les conséquences de la dérégulation de l'apoptose?

La dérégulation de l'apoptose porterait atteinte à l'intégrité de l'organisme avec un déséquilibre entre la mort et la croissance anarchique de la cellule. Les cellules cancéreuses illustrent un échappement au mécanisme d'apoptose. Ainsi, le rétablissement de ce mécanisme dans les cellules cancéreuses semble être une stratégie thérapeutique d'avenir.

L'apoptose est à différencier de la nécrose car celle-ci est un processus de mort non programmé par les gènes. Il y aura plutôt un afflux d'eau intracellulaire en réponse à une inflammation qui soudainement provoque l'éclatement de la cellule.

L'apoptose est un mécanisme régulateur essentiel dans l'homéostasie cellulaire et dans divers processus physiologiques clés. Tout dysfonctionnement peut s'avérer délétère pour l'organisme et conduire au développement de pathologie telle que le cancer. L'apoptose présente un rôle central pour le mitochondrie et présente des perspectives thérapeutiques prometteuses notamment en cancérologie.

1.4 La Cancérogenèse

L'origine du cancer est une altération du patrimoine génétique d'une cellule saine. En se multipliant de manière anarchique, sans différenciation, les cellules cancéreuses vont alors former un amas de cellules que l'on nomme tumeur. De plus, à partir de vaisseaux sanguins existants, se forment de nouveaux vaisseaux qui vont permettre un apport en oxygène suffisant à la croissance des cellules cancéreuses : c'est l'angiogénèse.

Ce processus de cancérisation débute par l'altération du mécanisme d'apoptose qui provoque la survie de la cellule cancéreuse. La cellule cancéreuse se caractérisera par une capacité à surexprimer les protéines anti-apoptotiques et/ou inhiber les protéines pro-apoptotiques afin d'échapper à la mort. Elle aura donc la capacité de résister aux mécanismes d'élimination par apoptose : c'est la phase d'immortalisation.

2. Le Système immunitaire

La réponse immunitaire correspond aux mécanismes de défenses de l'organisme contre des agents pathogènes étrangers, on parle d'antigène du « non soi ». Ils peuvent être des bactéries, des virus, des parasites ou des cellules tumorales. L'organisme dispose de deux systèmes de défenses : la réponse immunitaire innée et la réponse immunitaire adaptative (53).

2.1 La réponse immunitaire innée

La réponse immunitaire innée (aussi appelée naturelle ou naïve) correspond à une réponse d'action immédiate mais non spécifique de l'antigène : la réponse est dite « non adaptative ». Il s'agit de la première ligne de défense contre les agents pathogènes qui nous entourent. Elle repose sur la reconnaissance des motifs moléculaires associés aux pathogènes (Pathogen Associated Molecular Patterns ou PAMP) par un ensemble de récepteurs (Pathogen Recognition Receptors ou PRR) des cellules de l'immunité innée. Ces récepteurs sont exprimés au niveau des différentes cellules (macrophages, cellules dendritiques, cellules Natural Killer (NK), polynucléaires, mastocytes).

Ainsi, l'immunité innée permet une réponse immunitaire immédiate en attendant que l'immunité adaptative soit opérationnelle. Elle repose sur des mécanismes humoraux qui font appel aux cytokines (lymphokines, monokines et chimiokines) et des mécanismes cellulaires comme avec les cellules à fonction phagocytaire ou lytique (les polynucléaires, les cellules NK, les macrophages). Son activation constitue la réponse inflammatoire.

2.2 La réponse immunitaire adaptative

La réponse immunitaire adaptative (aussi appelé acquise) correspond à une réponse d'action retardée. Elle correspond à la deuxième ligne de défense contre les agents infectieux en permettant une action spécifique contre l'antigène. Elle repose sur l'action des lymphocytes portant un seul type de récepteur capable de se lier aux motifs antigéniques. Les lymphocytes sont de deux types :

- lymphocyte B avec leur récepteur (BCR) responsable de la réponse humorale ;
- lymphocyte T avec leur récepteur (TCR) responsable de la réponse cellulaire (les Lymphocyte T dits CD8 (LTCD8) permettent l'éclatement de la cellule antigénique alors que les Lymphocytes T dits CD4 (LTCD4) produisent les cytokines qui permettent la communication entre les cellules du système immunitaire pour optimiser la réponse immunitaire).

La réponse immunitaire qui se déroule dans les organes lymphoïdes secondaires résulte de la première rencontre entre les lymphocytes dits naïfs et l'antigène. Cette rencontre aboutit à l'expansion clonale des cellules B et T ce qui correspond à l'éducation du système immunitaire. Celles-ci vont se multiplier et se différencier pour former des plasmocytes sécrétant les anticorps dirigés de façon spécifique contre l'antigène, mais aussi les lymphocytes B mémoires et les lymphocytes T mémoires.

Ainsi, lors d'une deuxième rencontre avec le même antigène, la réponse immunitaire en sera bien plus rapide grâce aux lymphocytes mémoires qui sont des cellules à durée de vie longue. Elles auront un délai de mobilisation réduit ce qui permettra une optimisation des capacités de

mobilisation. L'action sera plus rapide, plus durable et plus importante pour éliminer efficacement les antigènes. L'ensemble des acteurs du système immunitaire sont représentés par la figure 21.

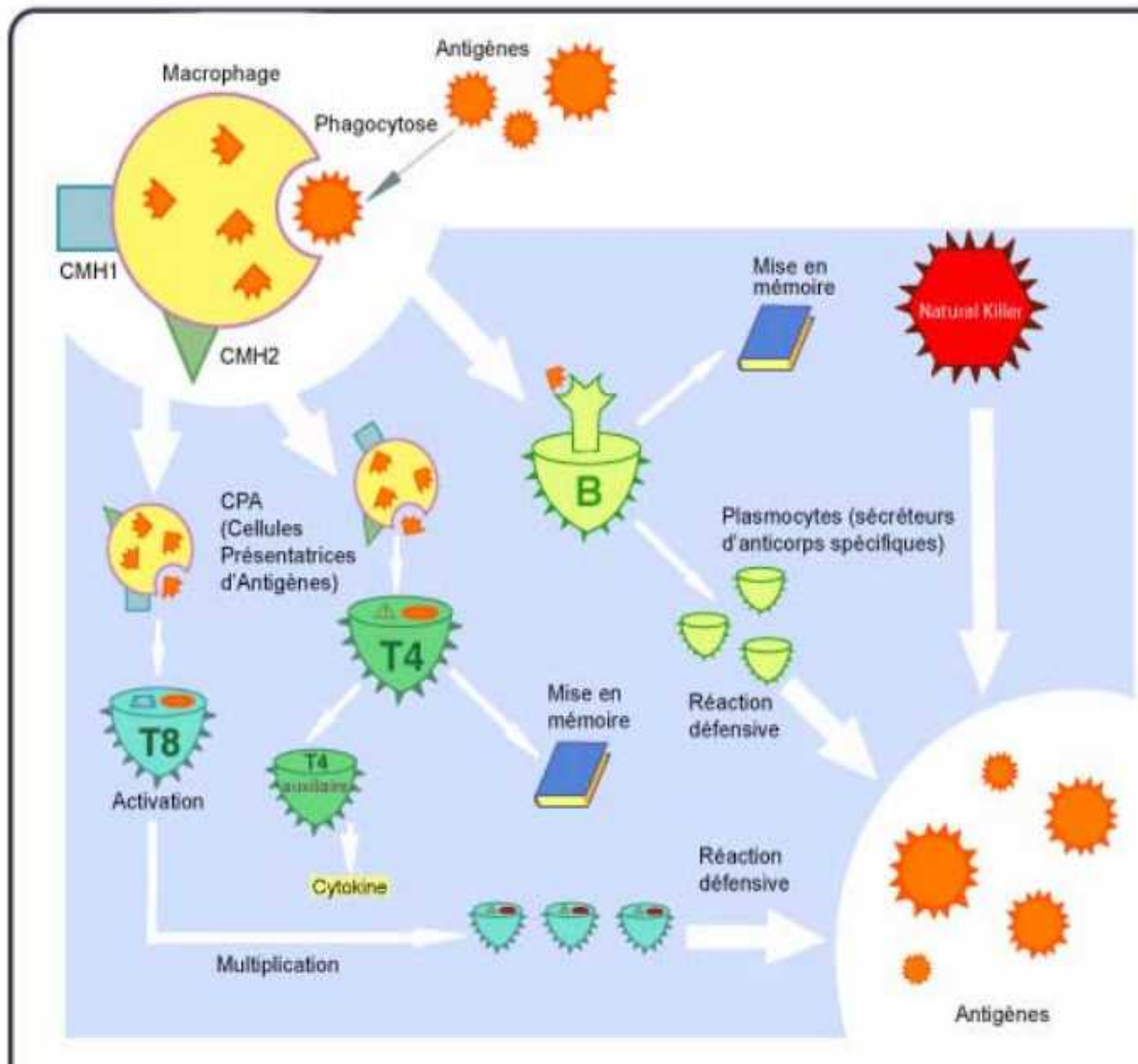


figure 21 : Schéma explicatif des différents acteurs du système immunitaire (source : CNRS.fr)

Il existe donc une interaction étroite entre nos deux types de réponses immunitaires. C'est le cas avec la phagocytose, mais aussi entre les Lymphocytes B (LB) et les Lymphocytes T (LT) pour optimiser la réponse humorale, et entre LTCD4 et LTCD8 pour optimiser la réponse cellulaire.

B) Action majoritaire des champignons thérapeutiques : le système immunitaire

1. Les incontournables β -glucanes

Au cours de l'étude de plusieurs champignons à propriétés thérapeutiques, il a été remarqué que chacun possédait un PolySaccharide (PS) de type β -glucane responsable de leur activité immunostimulante et antitumorale (39,50,54). Il est présent chez quelques champignons à action thérapeutique : *Agaricus subrufescens*, *Trametes versicolor*, *Ganoderma lucidum*, *Grifola frondosa*, *Hericium erinaceus*, *Lentinula edodes*, *Monascus purpureus*, *Ophiocordyceps sinensis*, *Pleurotus ostreatus* et *Saccharomyces cerevisiae*.

Les β -glucanes sont des polysaccharides issues de la cellulose des champignons qui sont hydrosolubles et immunostimulants (figure 22) (8). La structure tertiaire varie entre la simple et la triple hélice. Cette modification structurale permet d'expliquer les propriétés thérapeutiques différentes des β -glucanes retrouvées dans chacun des champignons (par exemple entre le lentinane et la fraction D) (13,34).

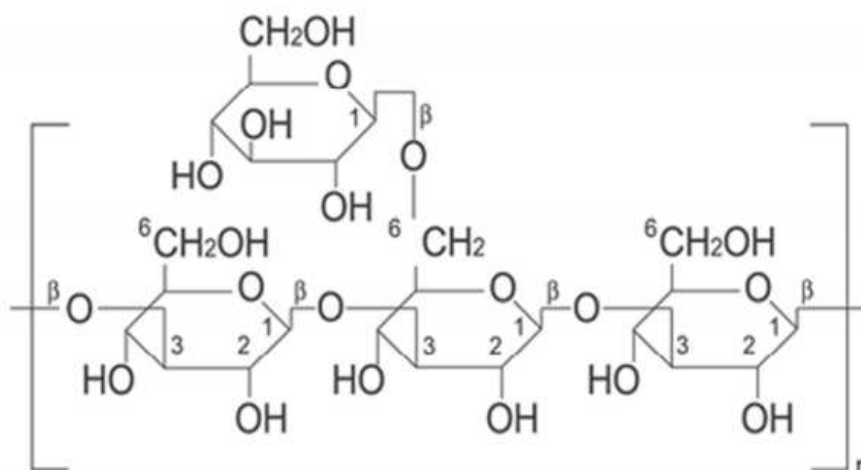


figure 22 : Schéma de la molécule de β -glucane (source : Le Guill, 2012)

1.1 Mécanisme d'action des β -glucanes

1.1.1 Propriétés pharmacocinétiques des β -glucanes

Comme l'illustre la figure 23, une fois ingérés, les β -glucanes ne sont pas absorbés par l'intestin. Ils se retrouvent dans les selles à l'exception d'une infime fraction qui sera prise en charge par les macrophages des tissus lymphatiques. Ces derniers vont lier les β -glucanes à leurs récepteurs spécifiques et vont les digérer afin de les fragmenter en chaînes plus courtes. Ensuite, ces fragments seront transportés par les neutrophiles, les monocytes et les cellules dendritiques ce qui permettra d'activer le système immunitaire. Les β -glucanes vont donc stimuler la destruction des cellules tumorales (39,44,55–67).

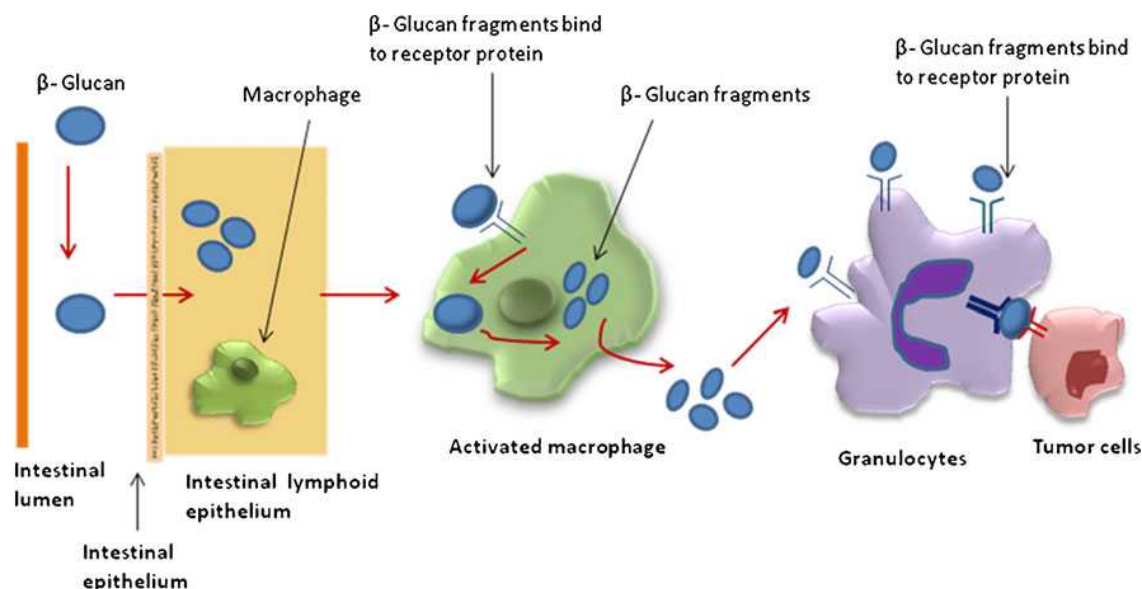


figure 23 : Schéma explicatif du mécanisme d'action (propriétés pharmacocinétiques) des β -glucanes dans l'organisme humain (source : De Silva DD. et al, 2012)

1.1.2 Propriétés pharmacodynamiques des β -glucanes

La stimulation de la réponse immunitaire par les β -glucanes permet une réaction antitumorale en éliminant les cellules pathogènes. Les β -glucanes stimulent l'activation des macrophages, des monocytes, des cellules dendritiques, des éosinophiles et des neutrophiles. Les cytokines produites par les cellules dendritiques, les monocytes et les macrophages vont à leur tour activer les cellules NK, B et T pour permettre de neutraliser et d'éliminer les cellules du non soi. Il s'agit de la réponse immunitaire adaptative. La mobilisation des neutrophiles et des éosinophiles permet la stimulation de la réponse immunitaire innée à l'image de la phagocytose (figure 24) (39,55). La dose efficace de β -glucanes lors des tests précliniques chez la souris est comprise entre 0.5 et 1 milligrammes par jour (68).

Le traitement naturel interagit de façon directe et indirecte avec le système immunitaire afin de combattre le cancer et de réduire les effets indésirables provoqués par le traitement anticancéreux conventionnel (39).

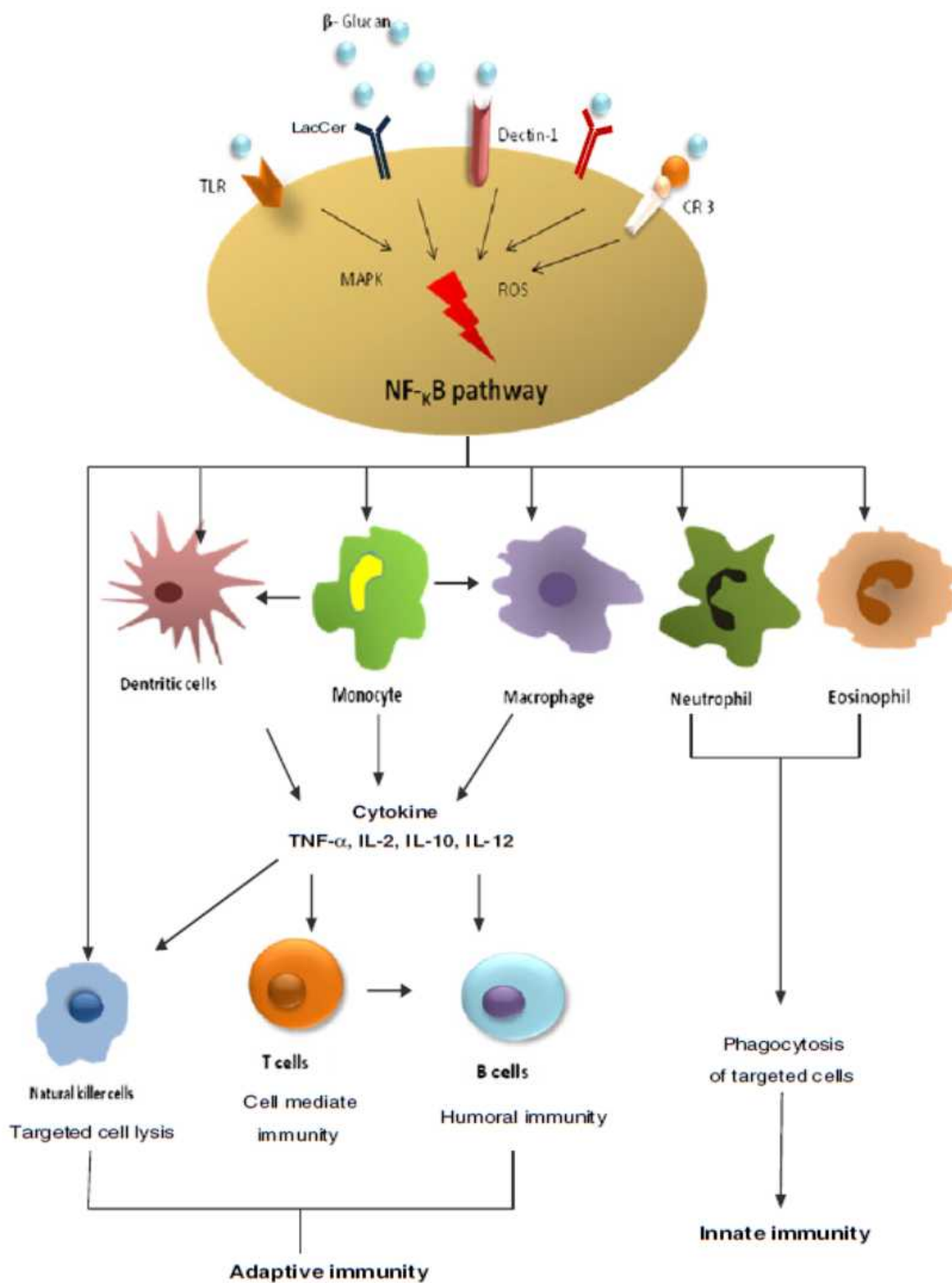


figure 24 : Schéma explicatif du mécanisme d'action (propriétés pharmacodynamiques) des β -glucanes dans l'organisme humain (source : De Silva DD. et al, 2012)

2. Principales activités thérapeutiques des β -glucanes

Les β -glucanes possèdent un ensemble de propriétés thérapeutiquement intéressantes qui sont connues depuis une quinzaine d'années. Elles possèdent une activité très diversifiée : anti-infectieuse, hepatoprotectrice, nephroprotectrice, anti-hypercholestérolémiant, antihypertensive, hypoglycémiant et antiagrégante plaquettaire (50,69). Nous nous focaliserons sur les activités les plus pertinentes.

2.1 Activité immunostimulante

Comme nous avons pu le voir précédemment, les β -glucanes sont capables de stimuler un ensemble de cellules du système immunitaire (39) qui permet d'augmenter la qualité de vie du patient (6).

2.2 Activité antioxydante

Les β -glucanes permettent une action de défense contre le stress oxydatif et la production de radicaux libres produits par la superoxyde dismutase (32).

2.3 Activité antimicrobienne et antifongique

Le mécanisme antimicrobien des β -glucanes, qui comprend à la fois une activité (antivirale, antibactérienne) semble résulter de l'inhibition des enzymes du pathogène, voire de la synthèse

de ses acides nucléiques. Cela provoquerait une diminution de l'expression microbienne dans les cellules du soi (32).

2.4 Effet sur le métabolisme

Les β -glucanes semblent diminuer l'absorption lipidique du tractus digestif et provoquer une augmentation de leur élimination dans les fécès par stimulation des sécrétions digestives (pancréatiques et biliaires) (32). De nouveaux travaux démontrent que les β -glucanes influencent aussi l'expression génique du métabolisme lipidique. Ils peuvent inhiber la diglyceride acetyltransférase, une enzyme capable de synthétiser des triglycérides.

Les β -glucanes vont avoir un impact bénéfique sur les déséquilibres métaboliques en permettant de diminuer le LDL-cholestérol, les triglycérides et le cholestérol total (63) sans pour autant affecter le taux de HDL-cholestérol (High Density Lipoproteins) qualifié de « bon cholestérol » (32,55,59,62). Une méta-analyse recommande une consommation journalière de 3 grammes de β -glucanes afin d'obtenir un effet optimal sur le tableau biologique (56). Cette approche diététique permettrait de réduire la concentration sanguine en LDL-cholestérol (57) mais aussi la concentration sanguine du glucose (58). La réduction du LDL-cholestérol et du glucose sanguin, dévoilée dans un étude clinique reste pour l'instant controversée, notamment chez le patient diabétique présentant une hypercholestérolémie (61,62). Ce questionnement pousse donc à mener des études complémentaires afin de déterminer une indication pertinente des β -glucanes sur les troubles du métabolisme. Sa consommation quotidienne permettrait aussi de diminuer la pression systolique et diastolique tout en normalisant le profil tensionnel du consommateur (60).

Le potentiel thérapeutique des β -glucanes semble donc être prometteur dans la stratégie de réduction des risques cardiovasculaires (63,64).

Le socle commun d'action des champignons utilisés en thérapeutiques est l'immunostimulation : chacun possède une propriété de stimulation du système immunitaire. Ils favorisent l'action des globules blancs, des lymphocytes, des macrophages et induisent une augmentation de la production de cytokines qui permet d'améliorer l'efficacité du système immunitaire. De plus, la composition biochimique de certains champignons leur permet d'augmenter l'induction de l'apoptose cellulaire. Ces deux propriétés permettent d'expliquer une action anticancéreuse des champignons thérapeutiques.

3. Champignon et Nutrition

3.1 Qu'est-ce qu'un champignon comestible?

C'est une espèce non toxique, de texture, de saveur et d'odeur agréable. Un champignon comestible est très riche en chitine : c'est un polymère qui constitue la paroi cellulaire de tous les champignons et qui est indigeste pour l'homme. La présence de cette chitine va donc déterminer le coefficient de digestibilité du bol alimentaire. Cette indigestion par la présence de chitine explique donc les troubles intestinaux de type diarrhées chez le gros mangeur de champignons (34).

Les champignons offrent des qualités gustatives incomparables. Chaque champignon a sa saveur, certains sont plutôt sucrés, d'autres épicés, voire un peu acide.

3.2 Quelle est la composition du champignon?

Le champignon jeune et frais est composé de 89% d'eau et de 11% de matières sèches. Il y a environ 80 à 140 grammes de matières sèches par kilogramme de champignons frais. La valeur énergétique du champignon frais est en moyenne de 429 Kilocalories par kilogramme de champignons frais. Le mycélium est en général plus calorique que le sporophore (supérieur à 200 Kilocalories contre une valeur énergétique comprise entre 100 et 200 Kilocalories) (3,34). Les matières sèches sont composées de 56% de glucides, de 32% de protéines, de 9% de fibres, de 3% de lipides mais aussi d'oligo-éléments, de vitamines et d'arômes. Ce profil nutritionnel s'explique par le fait que les champignons sont très faiblement calorique (30 Kilocalories pour 100 grammes) avec un important apport en protéines et un faible apport en lipides. De plus, ils sont riches en fibres, vitamines, minéraux, acides aminés et oligoéléments. Ce profil nutritionnel du champignon pourrait être comparable à celui des légumes. Les fibres semblent avoir un effet bénéfique elles aussi sur la concentration plasmatique en lipide (54).

Il y a la présence de deux composés aromatiques : le 1alcool(1 octèn-3-ol) et le 1cétone(1-octèn-3-one) qui définissent une centaine de molécules aromatiques. L'odeur fongique résulte du mélange de ces deux composés (34).

Le champignon contient donc des dérivés de sucres, et très peu de protéines et de lipides.

3.2.1 Les Glucides

Les dérivés de sucres sont majoritairement sous forme de polymères ou de dimères comme par exemple : les glucanes, le glycogène ou le tréhalose.

Les dérivés de sucres de type glucanes permettent une action immunostimulante. Le tréhalose est un di-oside qui peut provoquer une intolérance à la consommation de champignons, cette intolérance étant individu dépendant (fonction de l'activité de l'enzyme tréhalase, de la consommation de potassium qui inhibera l'activité de cette enzyme, ou encore fonction du patrimoine génétique du consommateur).

3.2.2 Les Protéines

Il y a peu de protéines dans le tableau nutritionnel du champignon. Néanmoins les acides aminés qui les composent sont intéressants d'un point de vue qualitatif, avec majoritairement de la leucine et de la lysine. Ce sont tous les deux des Acides Aminés Essentiels (AAE), c'est à dire que le corps humain ne peut les synthétiser de lui-même et leur présence qui est indispensable aux activités physiologiques nécessite donc un apport par l'alimentation. Rapportée au poids sec, la teneur en protéine est supérieure à d'autres aliments tels que les légumes. Les protéines sont jusqu'à 5 fois plus abondants que dans les légumes.

En comparant la protéine animale, végétale et fongique, on peut affirmer que la protéine animale s'apparente à la protéine fongique et s'éloigne de la protéine végétale. Néanmoins cette similarité reste limitée car les valeurs nutritionnelles de la protéine fongique sont insuffisantes à

cause d'une assimilation par l'organisme humain qui est seulement partielle. Il ne sera donc jamais possible de substituer une protéine animale à une protéine fongique ou végétale.

Les acides aminés (acide glutamique, iboténique, tricholénique) interviennent dans la transformation des produits organiques en molécules bioconvertibles. Ils donnent la saveur dite « unami » : c'est la cinquième saveur communément admise après le salé, le sucré, l'acide et l'amer. De plus, l'acide ganodermique, l'acide bétulinique et l'acide lucidénique possèdent des propriétés anticancéreuse, antihistaminique et anti-inflammatoire (18).

Les enzymes (amylase, protéase et lipase) permettent de faciliter l'absorption des aliments. La lactase et la catalase sont antioxydantes alors que la streptokinase permet de dissoudre les caillots sanguins.

3.2.3 Les Lipides

Il y a peu de lipides dans le tableau nutritionnel des champignons mais les acides gras présents sont de bonne qualité. C'est le cas de l'acide linoléique et de l'acide linoléique qui sont des acides gras insaturés ayant une action indispensable dans la prévention de la formation de la plaque athéromateuse. Des stérols (ergostérol, fungistérol) qui sont indispensables à la formation de la membrane cellulaire sont aussi retrouvés (14).

Les lipides seront transformés en précurseur de la vitamine D.

3.2.4 Les Oligoéléments

On retrouve dans le champignon un ensemble d'oligoéléments tels que le potassium (qui inhibe la tréhalase), le sodium, le magnésium, le phosphore, le calcium, le manganèse, l'iode, le sélénium, le zinc, le fer et le cuivre.

L'action thérapeutique de chaque oligoélément est représentée par le tableau 3:

tableau 3 : Actions thérapeutiques des oligoéléments composant les champignons

(source : Poirier Antunes J., 2019) d'après (14,20,32)

Oligoéléments	Apport qualitatif (pour 100 grammes de champignons frais) (en milligrammes) (20)	Actions thérapeutiques démontrées (14)
Potassium	[120-410]	Favorise l'équilibre du pH sanguin, la transmission de l'influx nerveux et la contraction musculaire
Phosphore	[30-125]	Stimulation de la croissance cellulaire, de la réparation tissulaire et de la formation osseuse
Magnésium	[5-15]	Stimulation des défenses immunitaires et régulation du métabolisme
Sélénium	[0,01-0,03]	Antioxydant (32)
Cuivre	[0,15-0,75]	Antioxydant
Fer	[0-3]	Formation de la cellule et du globule rouge, mais assimilation inférieure à l'origine animale
Zinc	[0,25-0,5]	Immunostimulant et stimule la cicatrisation (32)

3.2.5 Les vitamines

De multiples vitamines (dont les vitamines B1, B2, B3, B5, B8 et B9) sont présentes dans le champignon mais elles sont détruites par la chaleur lors de la cuisson de celui-ci.

Les vitamines jouent un rôle dans le métabolisme de l'énergie de la cellule, mais aussi dans la production hormonale et cellulaire. La vitamine C possède une activité antioxydante, sa concentration est de 20 milligrammes pour 100 grammes de matière sèche (20).

Les champignons ne sont pas des aliments mais des condiments : ils permettent de relever la saveur des préparations culinaires qu'ils accompagnent. Cette idée est renforcée par la présence d'acide glutamique qui est un exhausteur de goût. L'intérêt de la consommation de champignons est démontré dans les repas végétariens pour permettre un apport en protéines suffisant et éviter une carence. Dans cette volonté de mieux vivre et de recherche de la qualité nutritionnelle, le champignon a donc toute sa place (40).

Un conseil à donner avant la consommation de champignons est de bien les cuire au préalable car cela permet de détruire certaines toxines. Mais cette cuisson entraînera aussi la perte des vitamines qui sont toutes thermosensibles (20). Cette consommation doit avoir lieu avec modération car le champignon est peu digeste, il provoque des troubles intestinaux avec un risque d'occlusion intestinale.

Les études épidémiologiques ont démontré qu'une consommation régulière de fruits et légumes diminuait le risque de cancer et de maladie cardiovasculaire, d'où le slogan 5 fruits et légumes par jour.

Ajoutons-y « 5 champignons par jour »! (54)

Dans un souci de clarté, j'ai réalisé une fiche synthèse pour résumer la posture à adopter pour « Cueillir et consommer les champignons en toute sécurité » (figure 25) inspirée de la fiche technique de l'ANSES (annexe 1) (70).

Cueillir et consommer les champignons en toute sécurité

Qu'est ce qu'un champignon comestible ?

Espèce non toxique

texture
saveur
odeur

agréable

sucrée
épicée
acide
unami

éventail
de saveur

Composition d'un jeune champignon

- 89 % d'eau
- 11 % de matière sèche

Valeur énergétique moyenne
429 Kilocalories/kilogramme



56 % de glucides
32 % de protéines
9 % de fibres
3 % de lipides

B-glucanes : stimule le système immunitaire

Leucine, lysine,...

Acide linoléique, acide linoléique, stérols,...

- Oligoéléments : potassium, sodium, magnésium, sélénium (antioxydant),...
- Vitamines : essentiellement du groupe B,...

Conseils pendant et après la cueillette de champignons

- Ramassez uniquement les champignons que vous connaissez parfaitement
- Cueillez l'ensemble du champignon dont le pied pour faciliter sa reconnaissance
- Déposez vos champignons dans une caisse ou un carton en séparant les espèces
- Consommez seulement les jeunes spécimens qui viennent d'être cueilli
- Bien cuire le champignon avant sa consommation
- A consommer en quantité raisonnable
- Au moindre doute sur le champignon, demandez conseils à votre pharmacien

figure 25 : Fiche synthèse « Cueillir et consommer les champignons en toute sécurité » (source : Poirier Antunes J., 2019)

III) Utilisations en pharmacie et perspectives

A) Connaissances des pharmaciens d'officine concernant la mycothérapie

La commercialisation des compléments alimentaires à base de champignons est relativement récente et la connaissance des professionnels de santé est source d'interrogations. Le pharmacien étant en première ligne pour la dispensation de compléments alimentaires, il se pose légitimement la question de leurs connaissances sur le sujet. C'est dans ce but qu'un questionnaire a été mené au niveau national (41,43). Il en ressort que le pharmacien d'officine connaît très peu les compléments alimentaires à base de champignons, exception faite des compléments alimentaires à base de *Monascus purpureus* ou *Saccharomyces cerevisiae* (43).

B) Champignons et thérapeutique : quelques incontournables

Quelle que soit la région du monde, le système de croyance et la conception de la médecine, l'homme a toujours recherché dans son environnement des plantes, des champignons et des minéraux pour se soigner. D'après la Société Mycologique des Hautes-Vosges (SMHV), il existe plus d'un million d'espèces de champignons dans le monde dont la moitié reste méconnue (11). Les perspectives d'utilisation thérapeutique sont donc immenses (43).

La place de la mycothérapie dans le schéma thérapeutique se trouve dans la prévention et plus particulièrement dans la pédagogie. Dans ce rôle de prévention, toute la population peut avoir recours à la mycothérapie. Toute personne sensibilisée à une alimentation équilibrée peut être intéressée par les champignons, de la même manière qu'elle peut l'être par les légumes (40).

Mon choix de champignons thérapeutiques a volontairement été limité aux 10 champignons les plus étudiés dans la littérature. Ce choix est en total adéquation avec les plus prometteurs d'entre eux d'un point de vue thérapeutique. Les champignons thérapeutiques sans spécificité ou avec une efficacité modeste ont été écartés. De même, les publications avec un bas niveau de preuve n'ont pas été retenues.

Pour permettre une interprétation pertinente, j'ai décidé de différencier les études réalisées chez l'homme et celles réalisées chez l'animal. Cette volonté de vouloir différencier les différents types d'étude repose sur l'obtention de données expérimentales impressionnantes de certaines substances bio-actives, mais dont les retombées cliniques déçoivent par la suite (68).

La qualité de l'étude chez l'homme doit être suffisante :

- en étant randomisée : répartition par tirage au sort entre groupe témoin et groupe traité ;
- en étant en double aveugle : ni patient ni personnel de santé ne sait qui reçoit le traitement et le placebo ;

- par des groupes de patients de taille suffisante (au moins 10 patients) : cela permet d'éliminer les résultats incohérents ;
- avec une étude réalisée sur une période suffisante (au moins 7 jours).

Je mets en avant dans mes résultats les études de cohorte, ainsi que les études issues des bases de données de la bibliothèque *Cochrane* car ces dernières sont réputées comme rigoureuses et de grande qualité.

La plupart de nos champignons thérapeutiques sont des macromycètes (hormis *Monascus purpureus* et *Saccharomyces cerevisiae* qui sont des micromycètes). Dans un souci de clarté, j'ai réalisé une « fiche synthèse » pour chacun d'eux (figure 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 43). Vous trouverez dans le tableau ci-dessous le détail de leur position dans la classification taxonomique (tableau 4).

tableau 4 : Classification taxonomique des champignons étudiés (source : Poirier Antunes J., 2019) d'après mycobank.org

Classification Taxonomique							
Règne	Division	Classe	Ordre	Famille	Genre	Espèce	
Fungi	Basidiomycota	Agaricomycetes	Polyporales	Fomitopsidaceae	<i>Grifola</i>	<i>frondosa</i>	
			Polyporales	Polyporaceae	<i>Trametes</i>	<i>versicolor</i>	
			Polyporales	Ganodermataceae	<i>Ganoderma</i>	<i>lucidum</i>	
			Agaricales	Agaricaceae	<i>Agaricus</i>	<i>subrufescens</i>	
			Russulales	Hericiaceae	<i>Hericium</i>	<i>erinaceus</i>	
			Agaricales	Omphalotaceae	<i>Lentinula</i>	<i>edodes</i>	
			Agaricales	Pleurotaceae	<i>Pleurotus</i>	<i>ostreatus</i>	
			Saccharomycetales	Saccharomycetaceae	<i>Saccharomyces</i>	<i>cerevisiae</i>	
			Eurotiales	Monascaceae	<i>Monascus</i>	<i>purpureus</i>	
	Hypocreales	Ophiocordycipitaceae	<i>Ophiocordyceps</i>	<i>sinensis</i>			
	Ascomycota	Sordariomycetes	Eurotiales	Hypocreales	Ophiocordycipitaceae	<i>Ophiocordyceps</i>	<i>sinensis</i>



1. *Agaricus subrufescens*

Classification taxonomique

- Règne : *Fungi*
- Division : *Basidiomycota*
- Classe : *Agaricomycetes*
- Ordre : *Agaricales*
- Famille : *Agaricaceae*

Caractéristiques générales

Mode de vie : saprophyte
Habitat : forêt mixte et humide
Climat : zone tropicale
Localisation géographique : Japon, Chine, Brésil
Comestibilité : oui
Confusions possibles : *A. brunnescens*
Culture : oui
Période de culture : été

Agaricus subrufescens



Description morphologique

- Chapeau : couleur ocre marron, légèrement mamelonné au sommet, potentiellement recouvert de squames
- Hyménophore : lame libre et blanche
- Stipe : blanc, massif, épaissi à la base, présence potentielle d'une armille
- Chair : blanche, ferme

Noms vernaculaires

Nom français	Nom japonais	Nom brésilien
Agaric brésilien	Himetsutake (champignon princesse)	Cogumelo do sol (champignon du soleil)

Ethnomycologie

Ce champignon a été découvert en 1944 par William Alphonso Murrill, l'un des plus célèbres mycologues américains, lors d'un voyage en Floride.

Par la suite, en 1965, des scientifiques de l'université de l'état de Pennsylvanie découvrent que les habitants vivent plus longtemps sans maladie par la consommation de champignon. Ils identifient une consommation quotidienne et banalisée d'*Agaricus subrufescens* dans la population locale.

En 1974 le « Congrès International de Mycologie Thérapeutique » de Tokyo rend publique l'étude de 1965, ce qui vaut à *Agaricus subrufescens* le surnom « d'elixir de longue vie ».

Toujours dans les années 1960, un fermier d'origine japonaise se trouvant au Brésil décide de cultiver *Agaricus subrufescens* au Japon à partir d'échantillons de spores. Il lui faudra une dizaine d'années avant de parvenir à maîtriser une culture intensive du champignon.

figure 26 : Fiche synthèse d'*Agaricus subrufescens* (source : Poirier Antunes J., 2019) d'après : (8,71–78), image issue de mycorance.free.fr

Composé(s) bio-actif(s) notable(s) et Mécanisme(s) d'action

Agaricus subrufescens contient des PS de type β -glucane et de l'ergothionéine (figure 27).

Le mécanisme d'action d'*Agaricus subrufescens* reposerait probablement sur l'activité des β -glucanes le composant (voir mécanisme d'action des β -glucanes). Une synergie d'actions avec les autres composés bio-actifs est probable mais non déterminée cliniquement.

En s'accumulant dans la partie du corps humain le plus soumis au stress oxydatif, l'ergothionéine permettra une action cytoprotectrice grâce à son action antioxydante (32,34,69,79–81).

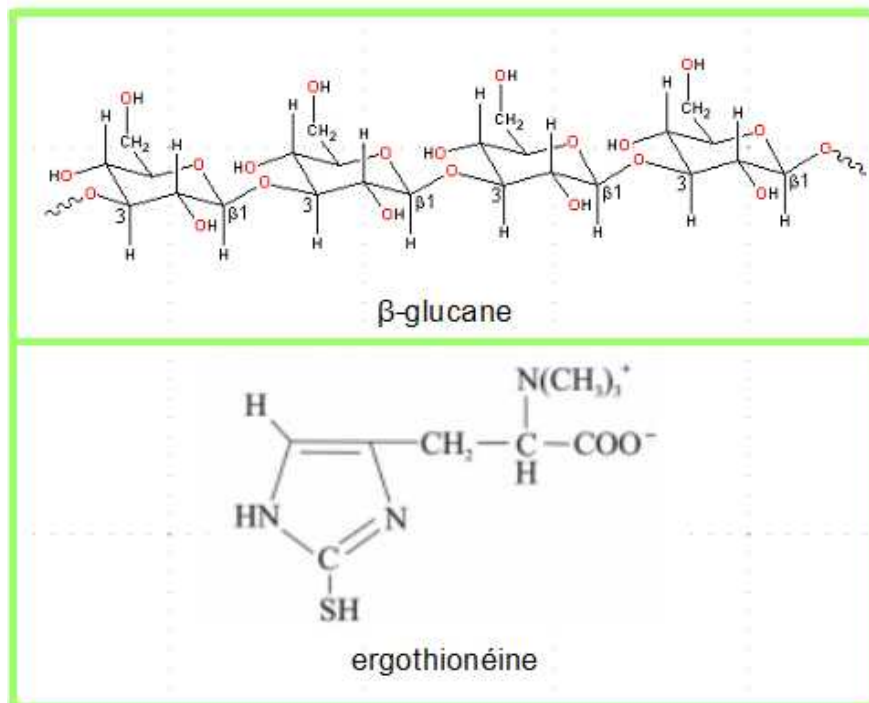


figure 27 : Composition en molécules bio-actives d'*Agaricus subrufescens* (source : Poirier Antunes J., 2019) images issues de Le Gouill, 2012 et Cheah I.K, et al, 2012

Bilan des activités thérapeutiques

1) Action(s) sur le système immunitaire

Par ses propriétés antiallergiques (par modulation des IgE), anti-inflammatoires et antioxydantes découvertes dans l'étude préclinique (71) mais confirmées par la suite, dans l'étude clinique (73), *Agaricus subrufescens* présente un intérêt significatif pour être utilisé comme traitement adjuvant des pathologies émanant de la sphère digestive. Son intérêt médical est certain comme adjuvant du traitement de la maladie de Crohn (74) ou dans les rectocolites hémorragiques (73).

La propriété anti-inflammatoire d'*Agaricus subrufescens*, permise par son action de diminution de la synthèse des cytokines (IL Ω , IL α et TNF) (76) présente un bénéfice qui reste limité. En effet le syndrome inflammatoire est un phénomène complexe qui ne repose pas sur les seules cytokines (73).

2) Action(s) sur le métabolisme

Agaricus subrufescens permet d'améliorer la réponse tissulaire de captation du glucose dans un contexte de diabète de type 2. Cette action rend son usage pertinent comme traitement adjuvant en association du traitement conventionnel (75).

3) Autres actions

Les actions antitumorale, virucide et fongicide n'ont pas été retrouvées lors de l'étude clinique menée chez l'homme. Une étude clinique laisse même penser à une absence d'efficacité

thérapeutique significative d'*Agaricus subrufescens* dans la prise en charge du myélome multiple (77).

L'ensemble des activités thérapeutiques d'*Agaricus subrufescens* est synthétisé dans le tableau « *Bilan des activités thérapeutiques d'Agaricus subrufescens* » (tableau 5).

tableau 5 : Bilan des activités thérapeutiques d'*Agaricus subrufescens* (source : Poirier Antunes J., 2019) d'après (71,73-77)

Activité(s)	Étude(s) préclinique(s) (menée(s) chez l'animal et/ou <i>in vitro</i>)	Étude(s) clinique(s) (menée(s) chez l'homme)	Indication(s) potentielle(s)
Immunostimulante	x		- Antitumorale
Anti-inflammatoire	x	x	- Traitement adjuvant de la maladie de Crohn - Traitement adjuvant des rectocolites hémorragiques
Antioxydante	x	x	
Antiallergique		x	
Antimicrobienne	x		
Antidiabétique	x	x	- Traitement adjuvant de l'insulinorésistance du Diabète de type 2 (DT2)

Précautions d'emploi

Son usage sera déconseillé chez la femme enceinte et allaitante du fait d'une absence d'innocuité cliniquement démontrée.

Conclusion

Les substances issues d'*Agaricus subrufescens* sont nombreuses et variables ce qui explique la difficulté de leur étude pharmacologique. De nombreux travaux ont été menés *in vitro* et chez l'animal, ce qui a permis de mettre en valeur un véritable potentiel thérapeutique en immunologie.

Comme pour *Grifola frondosa*, les composés bioactifs les plus notables sont les β -glucanes. Ainsi *Agaricus subrufescens* peut être utilisé de façon pertinente comme adjuvant des traitements anticancéreux. Cette activité immunostimulante pourrait être utile dans le traitement de nombreuses pathologies où le système immunitaire joue un rôle clé (infection, allergie, asthme,...) (12).

Cependant certaines études récentes réalisées chez l'homme n'ont montré aucunes actions thérapeutiques de ces mêmes substances actives. Cela laisse perplexe quant à l'intérêt d'*Agaricus subrufescens* en thérapeutique (72). Cette interrogation doit mener à des études plus poussées chez l'homme pour déterminer la place d'*Agaricus subrufescens* en mycothérapie (71).



(source : Poirier Antunes J., 2019) images issues de delcompe.net)

Classification taxonomique

- Règne : *Fungi*
- Division : *Basidiomycota*
- Classe : *Agaricomycetes*
- Ordre : Polyporales
- Famille : *Ganodermataceae*

Caractéristiques générales

Habitat : tronc de feuillus
Climat : tempéré
Localisation géographique : Europe occidentale
Comestibilité : non
Confusions possibles : *G. carnosum*
Culture : oui
Période de culture : été-automne

Ganoderma lucidum



Description morphologique

- Macroscopie : pousse en touffe
- Chapeau : réniforme, plat, étalé, mince, cuticule vernissée sur le dessus
- Hyménophore : pore blanc puis roux
- Stipe : long, brun et vernissé
- Chair : ligneuse, rigide, coriace

Noms vernaculaires

Nom français	Nom japonais	Nom chinois
Ganoderme luisant ou Polypore luisant	Reishi ou Mamentake (champignon de l'immortalité ou champignon de la jeunesse éternelle)	Lingzhi

Ethnomycologie

C'est l'un des représentants de la pharmacopée asiatique les plus utilisés depuis 2000 ans. Retrouvé dès le « *Shen Nong Ben Cao Jing* » attribué à Shen Nong, il est considéré comme un remède universel contre la fatigue, la douleur, la fièvre et le cancer.

Autrefois il était uniquement réservé aux empereurs car la tradition affirmait qu'il permettait de prolonger la vie de son consommateur. L'empereur Qui de la dynastie Qin, était fasciné par la recherche de l'immortalité. C'est pour cette raison qu'il ingurgitait quotidiennement un élixir à base de Reishi.

Il était utilisé de façon traditionnelle comme antitussif et antiasthmatique, aphrodisiaque, hépatoprotecteur, ou comme antidote contre l'intoxication aux champignons. S'il était rare et onéreux dans le passé, le développement de sa culture a permis une expansion de sa commercialisation à travers le monde.

figure 28 : Fiche synthèse de *Ganoderma lucidum* (source : Poirier Antunes J., 2019) d'après : (8,82–89), image issue de mycorance.free.fr

Composé(s) bio-actif(s) notable(s) et Mécanisme(s) d'action

Les composés bio-actifs les plus présents dans *Ganoderma lucidum* sont les terpènes représentés par les différents acides ganodériques (figure 29). Ceux-ci possèdent une action immunostimulante (39) et antitumorale. Malgré un mécanisme d'action mal défini, cette méta-analyse met en évidence une activité anticancéreuse à différents stades de la cancérogenèse des terpénoïdes de *Ganoderma lucidum* (86).

Ganoderma lucidum interfère avec le cycle cellulaire, induit apoptose et inhibe l'angiogenèse des cellules cancéreuses et réduit le niveau d'expression des gènes et protéines participant au signal pathologique (PI3K/Akt/mTOR et MAPK) qui stoppe le cycle cellulaire et sa viabilité (90). Ils agissent aussi comme antiviral, antioxydant, anti-inflammatoire, hepatoprotecteur, antiagrégant plaquettaire et anti-hypercholestérolémiant.

Ganoderma lucidum présente aussi de l'ergothionéine (34).

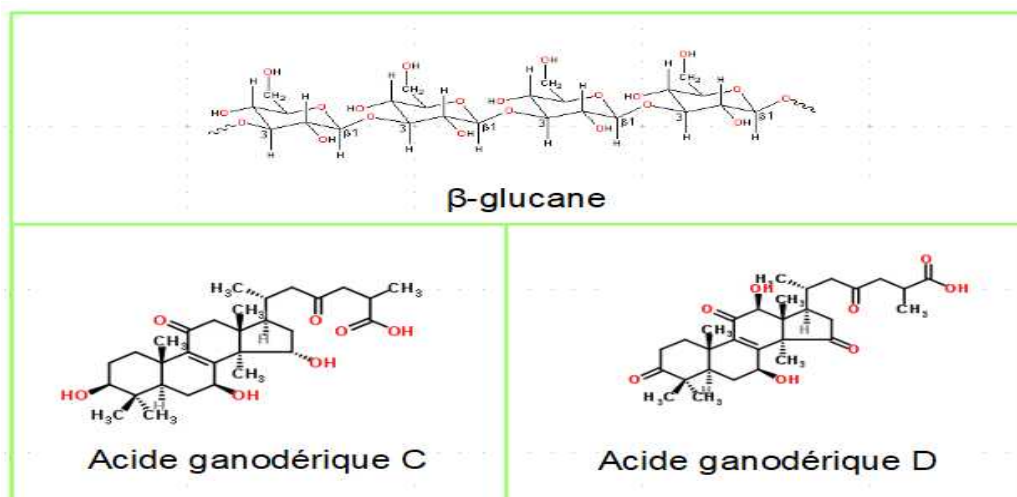


figure 29 : Composition en molécules bio-actives de *Ganoderma lucidum* (source : Poirier Antunes J., 2019) images issues de Le Guill, 2012

Bilan des activités thérapeutiques

1) Action(s) sur le système immunitaire

Ganoderma lucidum est capable de stimuler la réponse immunitaire (83,87,89) avec un bénéfice sur le temps de survie, la réponse immunitaire et les inflammations (87). Il présente donc un intérêt comme traitement de support en cancérologie. Le potentiel antitumoral dévoilé dans une étude préclinique (86) est confirmé lors de l'étude clinique réalisée chez l'homme (84). Même s'il semblerait que le potentiel anticancéreux *in vivo* soit sous-estimé (84). *Ganoderma lucidum* aura une action intéressante comme soin de support dans le traitement du cancer du sein (87) et dans le cancer du poumon (88).

Malgré un grand doute sur l'existence d'une amélioration du taux de survie du patient cancéreux par l'utilisation de *Ganoderma lucidum*, il peut être administré en association avec le traitement conventionnel comme traitement de support pour permettre d'améliorer la réponse au traitement (84). Il permet de diminuer la fatigue et les symptômes des mucites, tout en améliorant la qualité de vie du patient (85). Aucune toxicité majeure n'a été observée lors de l'utilisation thérapeutique de *Ganoderma lucidum* (83).

2) Action(s) sur le système cardio-vasculaire

En dépit d'études réalisées chez l'homme qui mettent en valeur une action antiagrégante plaquettaire et une action hypocholestérolémiant, nous n'avons pas de preuves suffisantes pour conclure un usage pertinent de *Ganoderma lucidum* dans la prise en charge des risques cardiovasculaires (82).

L'ensemble des activités thérapeutiques d'*Agaricus subrufescens* est synthétisé dans le tableau « *Bilan des activités thérapeutiques de Ganoderma lucidum* » (tableau 6).

tableau 6 : *Bilan des activités thérapeutiques de Ganoderma lucidum* (source : Poirier Antunes J., 2019) d'après (83-89)

Activité(s)	Étude(s) préclinique(s) (menée(s) chez l'animal et/ou <i>in vitro</i>)	Étude(s) clinique(s) (menée(s) chez l'homme)	Indication(s) potentielle(s)
Immunostimulante	x	x	- Antitumorale : traitement adjuvant du cancer (sein et poumon) - Anti-mucite - Antiasthénique
Antiagrégante plaquettaire	x		
Hypocholestérolémiante	x		

Contre-indications (43)

- Thrombocytopénie
- Chirurgie récente ou imminente

Interactions médicamenteuses

- Hypoglycémiant
- Hypotenseur
- Anticoagulant

Effets indésirables (43)

- Sécheresse buccale et nasale
- Démangeaisons
- Diarrhées
- Epistaxis

Conclusion

Ganoderma lucidum semble posséder une activité anticancéreuse grâce à l'action de ses polysaccharides et de ses terpènes (acides ganodériques). Son efficacité, sa tolérance et son utilité ont été démontrées grâce à des études précliniques. Mais à l'heure actuelle, les preuves scientifiques sont insuffisantes pour promouvoir son intérêt thérapeutique.



3. *Grifola frondosa*

(source: Valter Antunes J., 2019) Imagem tirada de delcampe.net

Classification taxonomique

- Règne : *Fungi*
- Division : *Basidiomycota*
- Classe : *Agaricomycetes*
- Ordre : *Polyporales*
- Famille : *Fomitopsidaceae*

Caractéristiques générales

- Mode de vie : saprophyte
- Habitat : sur bois de feuillus
- Climat : tempéré
- Localisation géographique : Europe occidentale
- Comestibilité : oui (jeune)
- Culture : oui
- Période de culture : été-automne

Grifola frondosa



Description morphologique

- Macroscopie : pousse en touffe
- Chapeau : mince et horizontal
- Hyménophore : pore petit et blanc
- Stipe : petit, blanc
- Chair : peu coriace, cassante

Noms vernaculaires

Nom français	Nom japonais	Nom chinois	Nom anglais
Polypore en fronde, Polypore en touffe, Pouie des bois	Maitake	Huïshu Hua	Hen of the woods, Dancing mushroom

Ethnomycologie

Dans la langue japonaise, le mot « Maitake » vient de « Mai » : danser et « take » : champignon.

Cette expression provient de la légende qui raconte que les cueilleurs dansaient de joie lorsqu'ils trouvaient le champignon dans la forêt, car le champignon était précieux et sa consommation permettait de prolonger la vie. En Asie, le Maitake est surnommé « le roi des champignons ».

figure 30 : Fiche synthèse de *Grifola frondosa* (source : Poirier Antunes J., 2019) d'après : (39,91),
image issue de mycorance.free.fr

Composé(s) bio-actif(s) notable(s) et Mécanisme(s) d'action

Les composés bio-actifs les plus présents dans *Grifola frondosa* sont les PS dont les β -glucanes, mais aussi le grifolane (action antitumorale), et la fraction D (action antivirale, antitumorale, immunomodulatrice et néphroprotecteur) (figure 31). De la lovastatine et de l'ergothionéine sont aussi retrouvées en quantité moindre (34,80).

La fraction D est un mélange de PS présent dans le sporophore. Les preuves expérimentales nous montrent qu'il est un bon précurseur de l'apoptose par stimulation du système immunitaire, il semble diminuer la progression des cancers par stimulation de l'activité des cellules NK. Il permet de moduler la concentration de LT *in vitro* (39,68). Cette action immunostimulante est permise pour des posologies supérieures à 5 milligrammes par kilogramme (68).

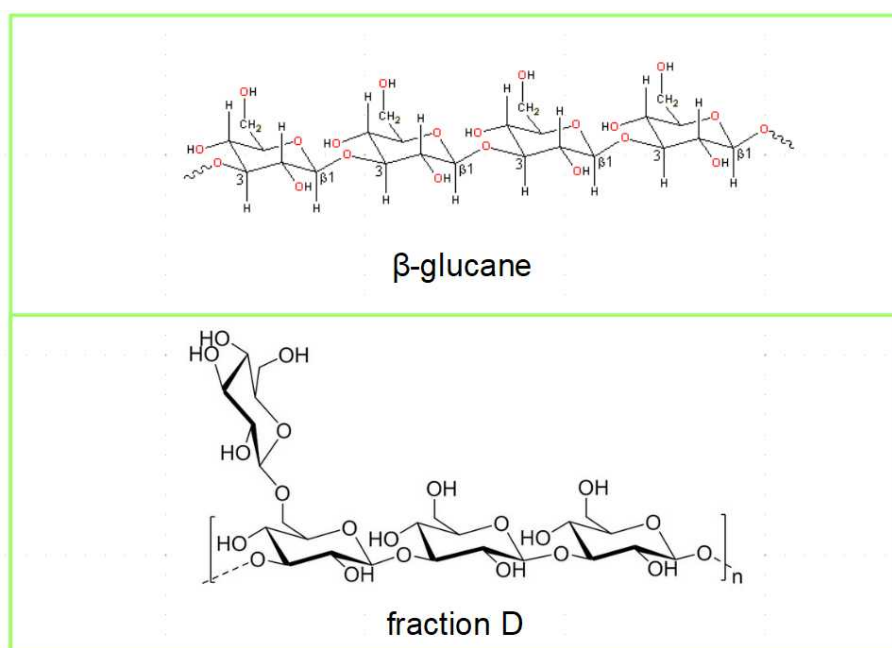


figure 31 : Composition en molécules bio-actives de *Grifola frondosa* (source : Poirier Antunes J., 2019) images issues de Donatini, 2011 et Le Guill, 2012

Bilan des activités thérapeutiques

1) Action(s) sur le système immunitaire

De nombreux composés de ce champignon ont démontré un intérêt certain en cancérologie lors de l'étude préclinique réalisée chez l'animal. Un composé se démarque fortement des autres, il s'agit d'un polysaccharide, la fraction D (figure 31). Cette dernière permet de stimuler les défenses immunitaires, elle est immunostimulante (92). Le véritable bénéfice de la fraction D en comparaison aux autres composés des champignons est qu'elle est mieux assimilée et absorbée *per os* par rapport au lentinane du Shiitake (*Lentinula edodes*).

L'intérêt thérapeutique de ce macromycète repose sur sa capacité à atténuer les effets indésirables des chimiothérapies et des radiothérapies tout en potentialisant leur action. Il s'agit d'une synergie d'action. En s'appuyant sur des études cliniques réalisées chez l'homme, son usage paraît donc pertinent en traitement adjuvant des cancer du sein (92,93), du poumon (93) et du foie (93).

Les essais précliniques permettent de mettre en évidence l'action anticancéreuse dans le cancer des voies urinaires basses (vessie et prostate) mais surtout au niveau rénal. Une réduction du nombre de cellules cancéreuses par induction de l'apoptose est observée. Cela permet de réduire à terme la taille des tumeurs (foie, sein et poumons) (92,93). Par l'association de la fraction D avec le traitement conventionnel (interférons), la taille totale de la tumeur vésicale est réduite de 75 % et la taille totale de la tumeur prostatique est réduite de 65 % (94) (foie, sein, poumon et vessie) (92,93,95). Mais cette action anticancéreuse sur la prostate et la vessie n'est pas retrouvée dans les études cliniques (94–96).

2) Action(s) sur le métabolisme

Grifola frondosa semble montrer dans les essais précliniques, un intérêt dans le traitement de l'hépatite, de l'hyperlipémie et de l'hypertension artérielle. Mais ces propriétés ne sont pas retrouvées lors de l'étude clinique menée chez l'homme (97).

3) Action(s) sur la fonction génitale

La fraction D présente aussi un effet thérapeutique significatif dans la prise en charge de l'ovaire polykystique en permettant d'augmenter le nombre d'ovulation de la femme. Il peut être utilisé comme traitement adjuvant en association du traitement conventionnel ou seul en traitement alternatif (98).

L'ensemble des activités thérapeutiques de *Grifola frondosa* est synthétisé dans le tableau « *Bilan des activités thérapeutiques de Grifola frondosa* » (tableau 7).

tableau 7 : Bilan des activités thérapeutiques de *Grifola frondosa* (source : Poirier Antunes J., 2019) d'après (92-98)

Activité(s)	Étude(s) préclinique(s) (menée(s) chez l'animal et/ou <i>in vitro</i>)	Étude(s) clinique(s) (menée(s) chez l'homme)	Indication(s) potentielle(s)
Immunostimulante	x	x	- Antitumorale : traitement adjuvant du cancer (foie, poumon et sein)
Hépatoprotectrice	x		- Traitement de l'hépatite
Anti-hyperlipémiant et antihypertensive	x		
Anti-stérilité féminine		x	- Traitement adjuvant ou alternatif des ovaires polykystiques

Précautions d'emploi

- Son usage sera déconseillé chez la femme enceinte et allaitante du fait d'une absence d'innocuité cliniquement démontrée
- Ulcère gastro-duodéal (43)

Interactions médicamenteuses

- Hypoglycémiant
- Hypotenseur
- Hypocholestérolémiant

Conclusion

Les études de *Grifola frondosa* sont peu nombreuses chez l'homme et peinent à convaincre car l'action thérapeutique est supplantée par *Trametes versicolor* (68).

Cependant la grande force de la fraction D dans son activité biologique qui surpasse celle du lentinane qui est moins bien absorbé *per os* et nécessite une administration intraveineuse pour être thérapeutiquement efficace.

De plus, la fraction D présente une faible toxicité et une bonne tolérance. Ces nombreux atouts nous permettent de promouvoir l'utilisation de *Grifola frondosa* en soin de support de la chimiothérapie ou de l'immunothérapie conventionnelle.

Des données concordantes mettent en avant une action contre le syndrome métabolique. Cet intérêt est certain car le prescripteur est souvent démuni face à cette pathologie. Mais l'enthousiasme doit rester limité car aucune étude randomisée de taille suffisante ne conforte les résultats obtenus chez l'animal (68).



4. *Hericium erinaceus*

(source : Poirier Antunes J., 2019) images issues de delcamp.net)

Classification taxonomique

- Règne : *Fungi*
- Division : *Basidiomycota*
- Classe : *Agaricomycetes*
- Ordre : *Russulales*
- Famille : *Hericiaceae*

Caractéristiques générales

Habitat : sous feuillus ou tronc d'arbre pourrissants
Climat : tempéré
Localisation géographique : Europe occidentale
Comestibilité : oui
Confusion(s) possible(s) : *Hfagellum*, *Crociophus cirrhatus*
Culture : oui
Période de culture : été-automne

Hericium erinaceus



Description morphologique

- Chapeau : blanc
- Hyménophore : longs aiguillons blancs sur face intérieur du chapeau, serrés et fragiles
- Stipe : absent
- Chair : blanche

Noms vernaculaires

Nom français	Nom japonais	Nom chinois
Hydne hérisson, Champignon hérisson, Crinière de lion.	Yamabushitake	Hou tou gu

Ethnomycologie

-

figure 32 : Fiche synthèse d'*Hericium erinaceus* (source : Poirier Antunes J., 2019) d'après : (8,99–101), image issue de mycorance.free.fr

Composé(s) bio-actif(s) notable(s) et Mécanisme(s) d'action

L'action thérapeutique de *Hericium erinaceus* repose sur la présence de β -glucanes, mais aussi de structures phénoliques : les héricénones (figure 33), et par la présence d'érinacines.

Les héricénones (majoritairement héricénone C, D et E) présentent une action de défense contre le stress oxydatif et la production de radicaux libres produits par la superoxyde dismutase. Pour cela, ils transfèrent des électrons pour neutraliser le radical libre, ce qui permettra de protéger l'organisme des dommages (32). Les héricénones semblent aussi présenter une propriété antiagrégante plaquettaire.

Les héricénones tous comme les érinacines vont permettre de stimuler le facteur de croissance NGF (*Nerve Growth Factor*).

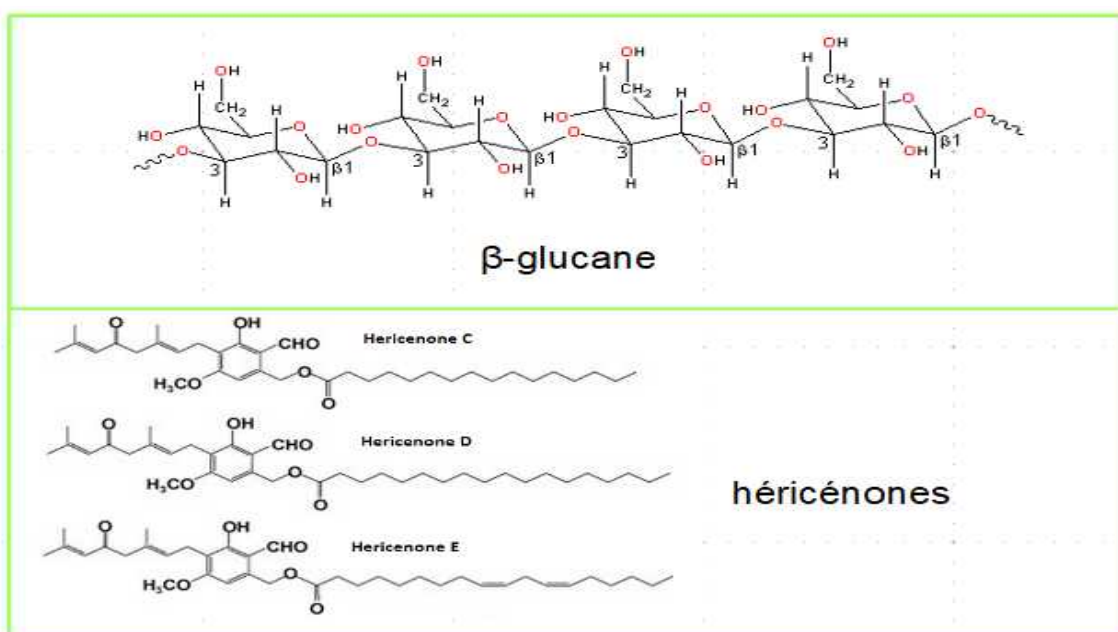


figure 33 : Composition en molécules bio-actives d'*Hericium erinaceus* (source : Poirier Antunes J., 2019) images issues de Le Guill, 2012

Bilan des activités thérapeutiques

1) Action(s) sur le système nerveux central

Lors de l'étude clinique réalisée chez l'homme, les héricénones C,D et E ont montré une action intéressante dans les troubles cognitifs légers (102,103) en réduisant la détérioration neuronale par stimulation du facteur de croissance NGF. L'anxiété, le syndrome dépressif et l'irritabilité seront atténués alors que la concentration sera améliorée (104).

2) Action(s) sur le système digestif

La stimulation du facteur de croissance NGF et l'action antioxydante des héricénones permettront une action de régénération des muqueuses gastriques (105). Cette activité thérapeutique n'est pas retrouvée dans les études cliniques (105).

L'ensemble des activités thérapeutiques d'*Hericium erinaceus* est synthétisé dans le tableau « *Bilan des activités thérapeutiques d'Hericium erinaceus* » (tableau 8).

tableau 8 : Bilan des activités thérapeutiques d'*Hericum erinaceus* (source : Poirier Antunes J., 2019) d'après (102-105)

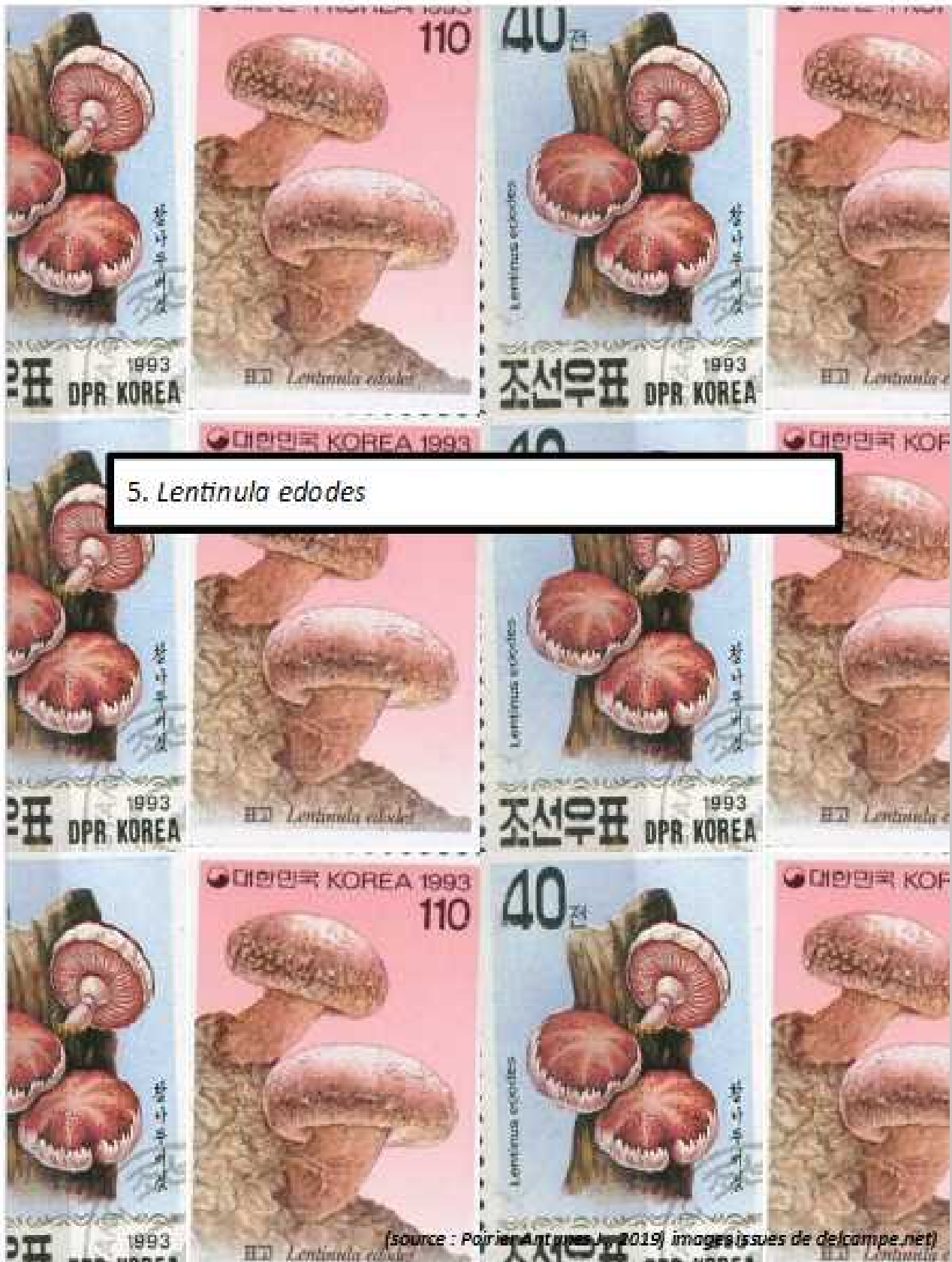
Activité(s)	Étude(s) préclinique(s) (menée(s) chez l'animal et/ou <i>in vitro</i>)	Étude(s) clinique(s) (menée(s) chez l'homme)	Indication(s) potentielle(s)
Antioxydante + Stimulation du facteur de croissance NGF	x		
Antioxydante + Stimulation du facteur de croissance NGF	x	x	- Traitement préventif des troubles cognitifs légers - Traitement de l'anxiété, de troubles de la concentration et du syndrome dépressif

Précautions d'emploi (43)

- Fibromyalgie
- Cystite
- Ovaires polykystiques

Conclusion

Hericum erinaceus semble être un macromycète avec un potentiel thérapeutique prometteur. Très prisé et surconsommé en Asie pour ses nombreuses vertus médicinales, il est aujourd'hui une espèce en voie de disparition.



5. *Lentinula edodes*

(source : Pairien Antiques, 2019) images issues de delcompe.net)

Classification taxonomique

- Règne : *Fungi*
- Division : *Basidiomycota*
- Classe : *Agaricomycetes*
- Ordre : Agaricales
- Famille : *Omphalotaceae*

Caractéristiques générales

Mode de vie : saprophyte

Habitat : sur bois mort

Comestibilité : oui (attention au risque de toxidermie si on le consomme cru ou malcuit ou en grande quantité !)

Culture : oui

Période de culture : toute l'année

Lentinula edodes



Description morphologique

- Chapeau : marron, bombé, marge enroulée, charnue, convexe
- Hyménophore : lamelles d'un blanc immuable, adhérentes à décourantes, fines, blanches, serrées
- Stipe : blanc et pelucheux
- Chair : blanche et charnue

Noms vernaculaires

Nom français	Nom japonais	Nom chinois	Nom anglais
Lentin du chêne, Lentin du faux châtaignier, Lentin comestible	Shiitake (champignon samourai)	Xiang gu (champignon parfumé ou champignon élisir de vie)	Lion's mane, Monkey's head ou Hedgehog mushroom

Ethnomycologie

Du japonais « Shii » : variétés de châtaignier, et « take » : champignon. Ce champignon est une espèce lignicole. Les premières consommations de ce champignon datent de la dynastie des Han (206 avant J.-C. – 220). En l'an 199, un spécimen de ce champignon a été offert à l'empereur japonais Chuai qui était en visite en Chine.

Au début du premier millénaire, la culture traditionnelle chinoise est réalisée sur rondin de bois en pleine forêt. C'est au Moyen-Âge que le perfectionnement et la généralisation de la culture traditionnelle du Shiitake a lieu en Chine. Il y aura transmission de ce savoir au peuple du Japon à la fin du Moyen-Âge.

Pendant la dynastie des Yuan (1271-1368), Wang Cheng décrit les techniques de production du Shiitake. Les propriétés médicinales du Shiitake sont décrites dans de nombreux écrits de la dynastie Ming (1368-1644), avec notamment le « *Ben Cao Gang Mu* » de Li Shi Zhen. Ainsi le Shiitake est décrit comme remède pour traiter les affections digestives. Il faudra attendre 1970 pour évaluer l'intérêt américain et européen.

figure 34 : Fiche synthèse de *Lentinula edodes* (source : Poirier Antunes J., 2019) d'après :

(2,8,39,45,106–113), image issue de mycorance.free.fr

Composé(s) bio-actif(s) notable(s) et Mécanisme(s) d'action

L'activité thérapeutique de *Lentinula edodes* repose sur une richesse et une diversité en PS.

Nous notons la présence des β -glucanes (dont le lentinane) et d'éritadénine (figure 35).

Le lentinane est un polysaccharide de type β -glucane avec une hyper-structure en triple hélice. Il est immunostimulant en permettant d'augmenter le nombre de cellules immunitaires actives, tout en modulant les messages immunitaires via les cytokines. Cette augmentation de la réponse immunitaire est dose dépendante en inhibant l'expression de la caspase-3 (39,80). Le lentinane semble posséder des propriétés antimicrobienne, antitumorale et antidiabétique.

Le lentinane aura une action sur les macrophages et sur la production d'interleukine (110,112,113). Une étude permet de démontrer que le lentinane stimule le système immunitaire en induisant une augmentation des cellules B sans impact sur les cellules NK ou les facteurs de la réponse immune (110,112) (sauf IgA) (113). Il permettra aussi une augmentation des IFN α en absence d'effets indésirables par la prise de compléments alimentaires par voie orale en toute sécurité. Cela permettra la stimulation du système immunitaire qui sera bénéfique pour la santé et cela est prometteur pour ses futures indications thérapeutiques notamment dans la prévention et le traitement des immunodépressions (112). Une étude démontre aussi une diminution des syndromes inflammatoires par diminution de la CRP (113).

L'éritadénine est une base purique qui diminue le LDL-cholestérol en modifiant le métabolisme hépatique des phospholipides. Son mécanisme d'action est mal connu même s'il semble interagir avec la s-adenosyl-l-homocysteine responsable de l'inhibition du métabolisme

des phospholipides (18). L'éritadénine semble aussi posséder des propriétés antithrombotiques et hypotensives (34).

Dans *Lentinula edodes*, il y a aussi de l'ergothionéine et de la lovastatine en quantité moindre.

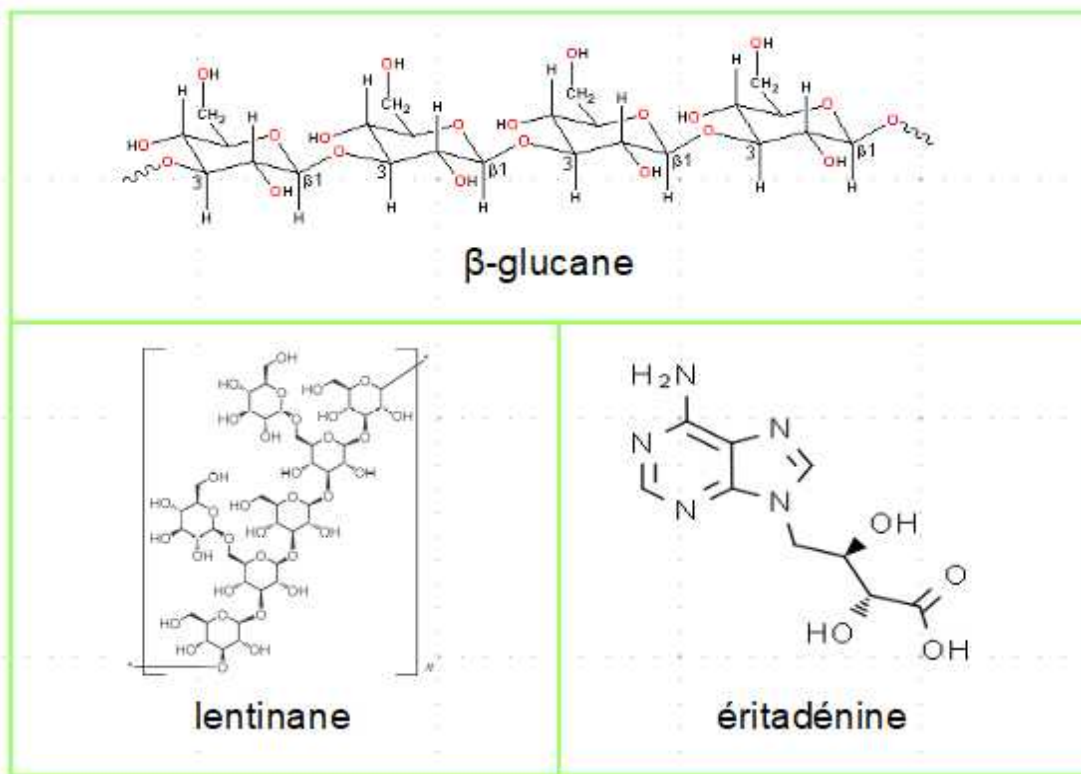


figure 35 : Composition en molécules bio-actives de *Lentinula edodes* (source : Poirier Antunes J., 2019) images issues de Le Guill, 2012 et Givelet, 2011

Bilan des activités thérapeutiques

1) Action(s) sur le système immunitaire

La présence de β -glucanes, de lentinane et d'éritadénine permet une action immunostimulante et anti-inflammatoire considérable. Son utilisation comme soin de support en oncologie paraît donc pertinente, tout particulièrement dans le cancer gastrique (45,106–108,114). *Lentinula edodes* permettra une amélioration du taux de survie à 1 an du patient cancéreux. Il permettra aussi une augmentation significative du taux de réponse au traitement anticancéreux et une diminution de la symptomatologie du cancer (45,106,107).

Il est possible grâce au lentinane de diminuer la toxicité et les effets indésirables de la chimiothérapie (45,106,108). Celui-ci permettra aussi une augmentation de l'efficacité et de la performance du traitement anticancéreux en protocole FOLFOX.

2) Actions anti-infectieuses

Les polysaccharides du Shiitake ont démontré un intérêt certain dans la prise en charge des caries, des parodontites et des gingivites. Elles auront une action anti-carie et anti-plaque dentaire tout en diminuant de façon significative la flore buccale bactérienne. Son usage est optimisé par l'association avec un antiseptique buccale d'usage quotidien (109). Il possède une action préventive mais sans réduire la quantité d'acide organique, qui reste un mécanisme important de ces pathologies buccales (111).

3) Autres actions

Les actions sur le métabolisme et sur le système circulatoire, illustrés par des études menées chez l'animal, ne sont pas retrouvées chez l'homme

L'ensemble des activités thérapeutiques de *Lentinula edodes* est synthétisé dans le tableau « Bilan des activités thérapeutiques de *Lentinula edodes* » (tableau 9).

tableau 9 : Bilan des activités thérapeutiques de *Lentinula edodes* (source : Poirier Antunes J., 2019) d'après (45,106-109,111,114)

Activité(s)	Étude(s) préclinique(s) (menée(s) chez l'animal et/ou <i>in vitro</i>)	Étude(s) clinique(s) (menée(s) chez l'homme)	Indication(s) potentielle(s)
Immunostimulante	x	x	- Antitumorale : traitement adjuvant du cancer (estomac) et du protocole FOLFOX
Anti-infectieuse	x	x	- Traitement adjuvant des affections buccales (carie, parodontite et gingivite) en association avec un antiseptique
Anti-inflammatoire		x	
Hypolipémiante	x		
Hypocholestérolémiante	x		
Antihypertensive	x		

Précautions d'emploi (43)

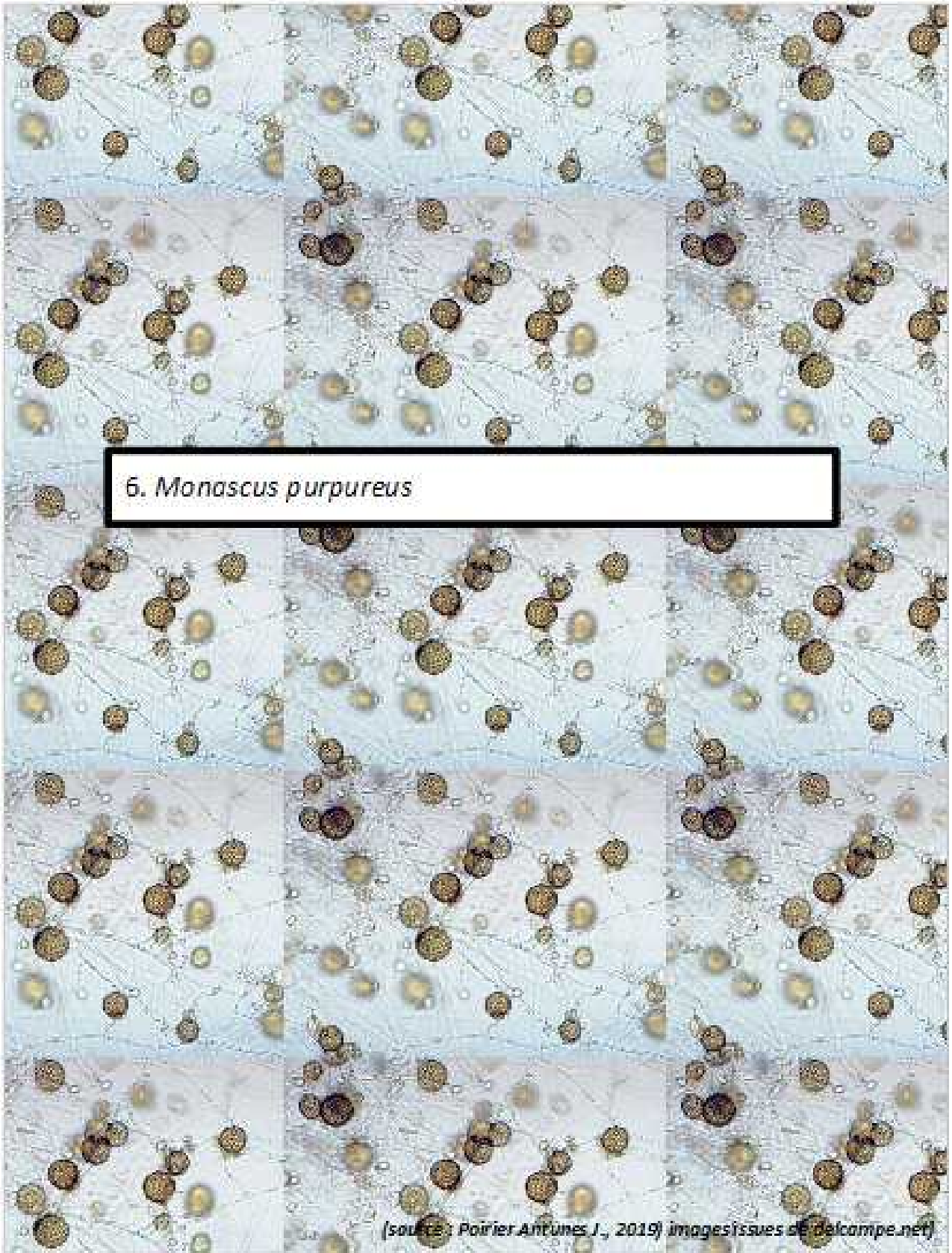
- Son usage sera déconseillé chez la femme enceinte et allaitante du fait d'une absence d'innocuité cliniquement démontrée
- Vigilance particulière avec les médicaments métabolisés par le cytochrome P450 1A2

Effets indésirables (43)

- Troubles digestifs
- Dermatose
- Hyperéosinophilie

Conclusion

Lentinula edodes est l'un des champignons les plus étudiés au monde, que l'on retrouve de façon commune sous forme de compléments alimentaires. Son utilisation médicinale est prometteuse. Mais la vigilance est de mise quant à la provenance de ces produits, car depuis le tsunami de 2011 au Japon le risque de contamination par des toxiques ou des radiations est important. Il faudra privilégier l'origine européenne.




6. *Monascus purpureus*

(source: Poirier Antunes J., 2019) images issues de delcampe.net)

Classification taxonomique

- Règne : *Fungi*
- Division : *Ascomycota*
- Classe : *Eurotiomycetes*
- Ordre : *Eurotiales*
- Famille : *Monascaceae*

Monascus purpureus



Description morphologique

- Macroscopie : champignon unicellulaire microscopique et de couleur rouge qui se développe sur du riz blanc

Caractéristiques générales

Comestibilité : oui

Culture : oui

Noms vernaculaires

Nom français	Nom anglais
Levure de riz rouge	Red yeast rice

Ethnomycologie

figure 36 : Fiche synthèse de *Monascus purpureus* (source : Poirier Antunes J., 2019) d'après : (115–128), image issue de science.payap.ac.th

Composé(s) bio-actif(s) notable(s) et Mécanisme(s) d'action

Monascus purpureus est une levure riche en monakoline k, une substance apparentée à la lovastatine. Elle va inhiber la HMG-CoA réductase qui est nécessaire à la synthèse endogène de cholestérol. Elle aura donc une action hypocholestérolémiante (34).

Il est important de savoir que les statines et ses apparentés (dont fait partie la monakoline k), présentent un risque d'atteinte musculaire et rénale. De plus, *Monascus purpureus* contient de la citrinine, une mycotoxine qui nécessite une vigilance particulière (figure 37) (43,127).

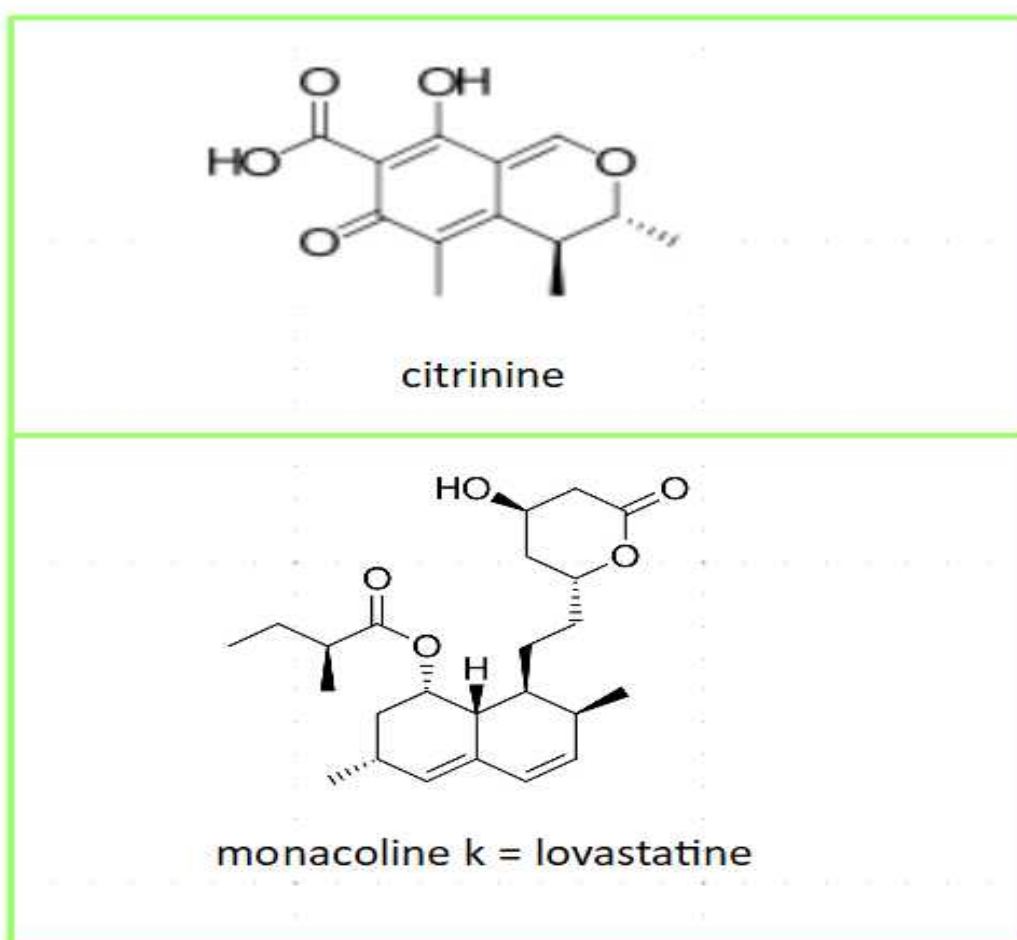


figure 37 : Composition en molécules bio-actives de *Monascus purpureus* (source : Poirier Antunes J., 2019) images issues de AFSSA, 2014

Bilan des activités thérapeutiques

1) Action(s) sur le métabolisme

La levure de riz rouge permet de diminuer de façon significative la concentration sanguine en LDL-cholestérol et en cholestérol total sans pour autant malmener la fonction rénale et hépatique. Elle ne modifiera pas le taux de CPK qui est un marqueur de rhabdomyolyse (119,125). Un usage thérapeutique peut donc être envisagé pour permettre de réduire le risque cardiovasculaire et métabolique (dyslipidémie) chez le patient intolérant aux statines (119,123).

Les études nous montrent que la levure de riz rouge et la simvastatine possèdent le même mécanisme d'action sur la diminution du taux de LDL-cholestérol (121,123). La supplémentation en levure de riz rouge possède un impact diététique significatif dans le cadre d'une alimentation variée et équilibrée (122,124). Mais celle-ci n'a pas d'effet significatif sur les troubles cardiaques ou sur le taux de HDL-cholestérol (125). L'impact thérapeutique sur l'HTA reste à ce jour controversé (125).

L'ensemble des activités thérapeutiques de *Monascus purpureus* est synthétisé dans le tableau « *Bilan des activités thérapeutiques de Monascus purpureus* » (tableau 10).

tableau 10 : Bilan des activités thérapeutiques de *Monascus purpureus* (source : Poirier Antunes J., 2019) d'après (119,121-125)

Activité(s)	Étude(s) préclinique(s) (menée(s) chez l'animal et/ou <i>in vitro</i>)	Étude(s) clinique(s) (menée(s) chez l'homme)	Indication(s) potentielle(s)
Hypocholestérolémiant	x	x	- Traitement de la dyslipidémie et de l'hypercholestérolémie - Patient intolérant aux statines

Précautions d'emploi (43,128)

- Consommation concomitante de pamplemousse ou d'alcool
- Insuffisance rénale
- Atteinte hépatique
- Hypothyroïdie
- Prise concomitante de statines
- Son usage sera déconseillé chez la femme enceinte et allaitante du fait d'une absence d'innocuité cliniquement démontrée
- Mineur et Personne âgée
- Atteinte musculaire

Effets indésirables (43)

- Myalgie violente
- Atteinte hépatique
- Atteinte musculaire

Conclusion

Monascus purpureus, à travers l'action de la monakoline K, permet de diminuer la synthèse du cholestérol et d'augmenter la captation hépatique du LDL-cholestérol en vue de son élimination.

Mais la présence de citrinine, qui est néphrotoxique pose problème quant à son utilisation (115).

Pour être recommandé chez le patient souffrant de dyslipidémie, notamment en traitement alternatif des statines, nous avons besoin que des études randomisées à long terme soient menées (120).



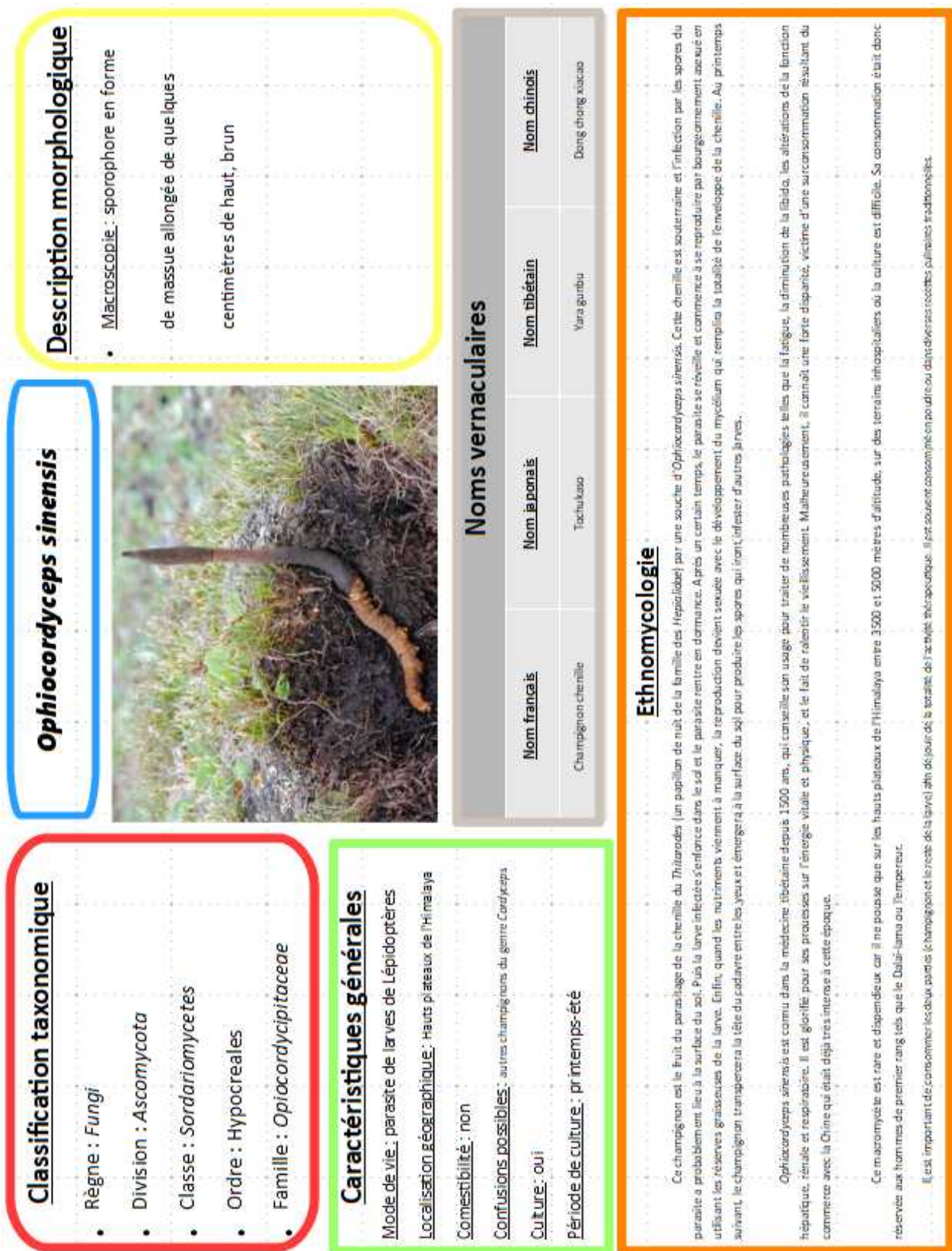


figure 38 : Fiche synthèse d'*Ophiocordyceps sinensis* (source : Poirier Antunes J., 2019) d'après : (4,8,82,129–152), image issue de [youtube.com/watch?v=iV4WHFU2Id8](https://www.youtube.com/watch?v=iV4WHFU2Id8)

Composé(s) bio-actif(s) notable(s) et Mécanisme(s) d'action

L'activité thérapeutique de *Ophiocordyceps sinensis* repose sur la cordycépine qui est un dérivé du nucléoside adénosine (figure 39). Cette substance aura deux actions complémentaires sur la cellule :

- à faible dose, elle pourra s'intercaler dans l'ARN pour empêcher la traduction et l'assemblage protéique ce qui inhibera la division et la croissance cellulaire ;
- à forte dose, elle pourra s'agglomérer avec les cellules pour bloquer leur croissance.

Que ce soit à faible ou à forte dose, la cordycépine interférera avec le métabolisme protéique (39,50,69).

La cordycépine possédera aussi des propriétés antitumorale, antifongique et antiviral (34). Elle permet de stimuler la libido par son action sur le système nerveux et sur la synthèse de testostérone mais seulement chez l'animal. Elle possède aussi une action antitussive qui est seulement retrouvée *in vitro*.

Dans une étude préclinique, la cordycépine semble réguler l'équilibre des facteurs pro et anti-inflammatoire en diminuant l'IL10 (131).

Ophiocordyceps sinensis contient aussi des PS de type β -glucanes. En association avec la cordycépine, ils ont une action sur l'homéostasie de l'apoptose (134).

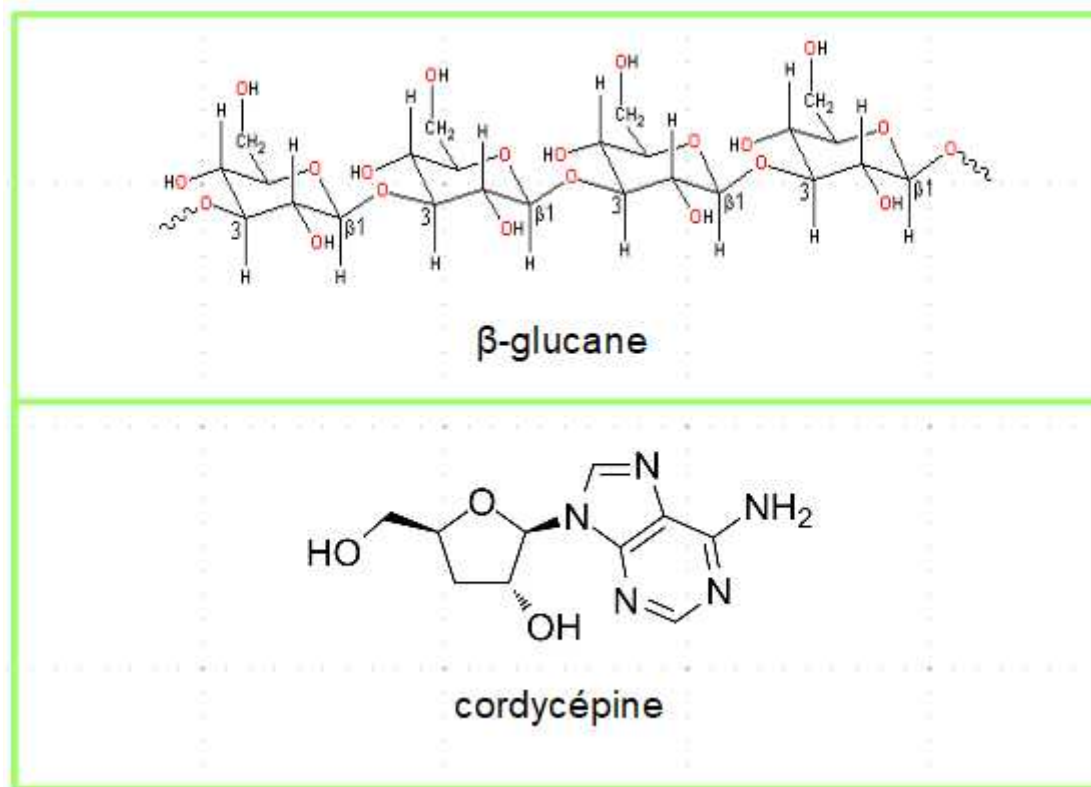


figure 39 : Composition en molécules bio-actives d'*Ophiocordyceps sinensis* (source : Poirier Antunes J., 2019) images issues de De Silva DD., et al, 2012 et Le Guill, 2012

Bilan des activités thérapeutiques

1) Action(s) sur le système immunitaire (et sur le système respiratoire)

L'action antiallergique et anti-inflammatoire permet à *Ophiocordyceps sinensis* une application intéressante dans le traitement des affections de la sphère respiratoire. Une application thérapeutique dans le traitement de l'asthme de l'adulte (141) peut être envisagée (mais son utilisation dans le traitement de l'asthme de l'enfant sera à proscrire car aucune action pertinente n'a été retrouvée) (143). Le domaine d'application thérapeutique concernera aussi les sportifs, pour permettre de potentialiser les performances physiques et respiratoires (144). Mais

contrairement à ce que laisse penser certains industriels, la cordycépine ne permet en aucun cas une augmentation significative de la saturation en oxygène des muscles (138,140,144). Une potentielle augmentation des performances physiques par sa consommation reste à ce jour controversée (138,144).

2) Action(s) sur la fonction rénale

Il s'agit ici de la propriété thérapeutique centrale. La cordycépine permet de protéger la fonction rénale dans divers contextes. Elle permet par exemple, une action préventive contre la néphropathie lupique (complication du lupus érythémateux disséminée) (137) ou la néphropathie induite par produit de contraste (147,148). Elle a aussi une action de protection rénale contre la néphrotoxicité induite pas antibiothérapie (on peut citer les aminosides) (80,135).

La cordycépine permet d'avoir une meilleure réponse du rein au traitement immunosuppresseur dans un contexte de transplantation rénale. Cela permet de préserver le greffon rénal tout en réduisant les épisodes de rejet aigu (130,139,151). Les β -glucanes permettent grâce à leur action immunostimulante de combattre et de prévenir les infections rénales. Cette action immunostimulante est essentielle dans ce contexte particulier d'immunosuppression par greffe d'organe, qui est propice aux infections (130,139). Ainsi, *Ophiocordyceps sinensis* associé aux traitements immunosuppresseurs conventionnels dans un contexte de transplantation rénale, présente un bénéfice significatif. Elle permet par exemple de potentialiser l'effet de la cyclosporine qui est utilisée comme médicament anti-rejet des greffes d'organes (cela permet de diminuer sa dose efficace) (132,139,151).

L'usage de la cordycépine paraît pertinent dans la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique pour permettre de préserver la fonction rénale et d'en retarder la détérioration (129,142,151). Elle permet une augmentation du Débit de Filtration Glomérulaire (DFG), une diminution de la protéinurie et une diminution des complications liées à l'Insuffisance Rénale Chronique (IRC) (pas d'augmentation de l'hémoglobine, ni de l'albumine sérique) (129,142,151).

3) Action(s) sur la fonction hépatique

Ophiocordyceps sinensis peut protéger la fonction hépatique en combattant la fibrose tissulaire (il réduit l'inflammation et améliore la fonction hépatique) (139,146).

4) Action(s) sur le système cardio-vasculaire, sur le système nerveux central et sur le métabolisme

Ophiocordyceps sinensis semble avoir une action significative en prévention de l'ostéoporose. Ce résultat obtenu à haute dose de cordycépine chez le rat, ne semble pas être retrouvé chez l'homme.

Nous n'avons pas de preuves suffisantes pour prouver une action pertinente de *Ophiocordyceps sinensis* sur les facteurs de risques cardiovasculaires (82,149) même s'il semble présenter un bénéfice significatif sur la dyslipidémie par association avec les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC) (133). De même, il ne semble pas avoir d'impact significatif sur la prise en charge des atteintes cognitives (150).

L'ensemble des activités thérapeutiques d'*Ophiocordyceps sinensis* est synthétisé dans le tableau « *Bilan des activités thérapeutiques d'Ophiocordyceps sinensis* » (tableau 11).

tableau 11 : *Bilan des activités thérapeutiques d'Ophiocordyceps sinensis* (source : Poirier Antunes J., 2019) d'après (82,129,130,132,133,135,137-144,146-152)

Activité(s)	Étude(s) préclinique(s) (menée(s) chez l'animal et/ou <i>in vitro</i>)	Étude(s) clinique(s) (menée(s) chez l'homme)	Indication(s) potentielle(s)
Immunostimulante		x	
Anti-infectieuse		x	
Anti-inflammatoire	x	x	- Traitement adjuvant des affections respiratoires (asthme)
Antiallergique		x	
Antiasthénique (augmente performances physiques)		x	
Anti-ostéoporotique	x		
Protection rénale		x	- Traitement préventif contre les néphropathies lupiques ou induites par les produits de contraste - Diminue la néphrotoxicité des aminosides - Traitement adjuvant dans les transplantations rénales - Traitement adjuvant des Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC)
Protection hépatique		x	

Précautions d'emploi

- Son usage sera déconseillé chez la femme enceinte et allaitante du fait d'une absence d'innocuité cliniquement démontrée

Effets indésirables

- Troubles digestifs
- Sécheresse buccale

Conclusion

Le spectre d'action très large et le mode de vie d'*Ophiocordyceps sinensis* en font une espèce unique en son genre. C'est l'une des espèces les plus populaires et les plus rares de la MTC et de la médecine traditionnelle tibétaine. Il sera surtout connu pour ses propriétés aphrodisiaques, une activité thérapeutique qui ne sera pas retrouvée sur les études réalisées chez l'animal ou chez l'homme (153). L'activité prometteuse sur la fonction rénale, propriété principale d'*Ophiocordyceps sinensis*, en fait un champignon thérapeutique d'avenir.



Classification taxonomique

- Règne : *Fungi*
- Division : *Basidiomycota*
- Classe : *Agaricomycetes*
- Ordre : *Agaricales*
- Famille : *Pleurotaceae*

Caractéristiques générales

Habitat : tronc de feuillus mort ou vivant

Localisation géographique : Europe occidentale

Comestibilité : oui (goût d'huître)

Culture : oui

Période de culture : tempéré

Pleurotus ostreatus



Description morphologique

- Macroscopique : pousse en touffe
- Chapeau : charnu, convexe, gris
- Hyménophore : lames blanches
- Stipe : latéral, épais, ferme, court ou absent
- Chair : blanche et ferme

Noms vernaculaires

Nom français	Nom japonais	Nom chinois	Nom anglais
Pleurote en huître, Pleurote en forme d'huître	ヒラタケ	平菇	Oyster mushroom

Ethnomycologie

-

figure 40 : fiche synthèse de *Pleurotus ostreatus* (source : Poirier Antunes J., 2019) d'après : (8,154–159), image issue de mycorance.free.fr

Composé(s) bio-actif(s) notable(s) et Mécanisme(s) d'action

L'action thérapeutique de *Pleurotus ostreatus* repose sur l'ergothionéine, la monacoline k et les PS de type β -glucane (figure 41) (34). Mais la présence de citrinine (néphrotoxique) et d'ostreolysine (cytotoxique) (8,43,160,161) nécessite une attention particulière quant à son utilisation en thérapeutique.

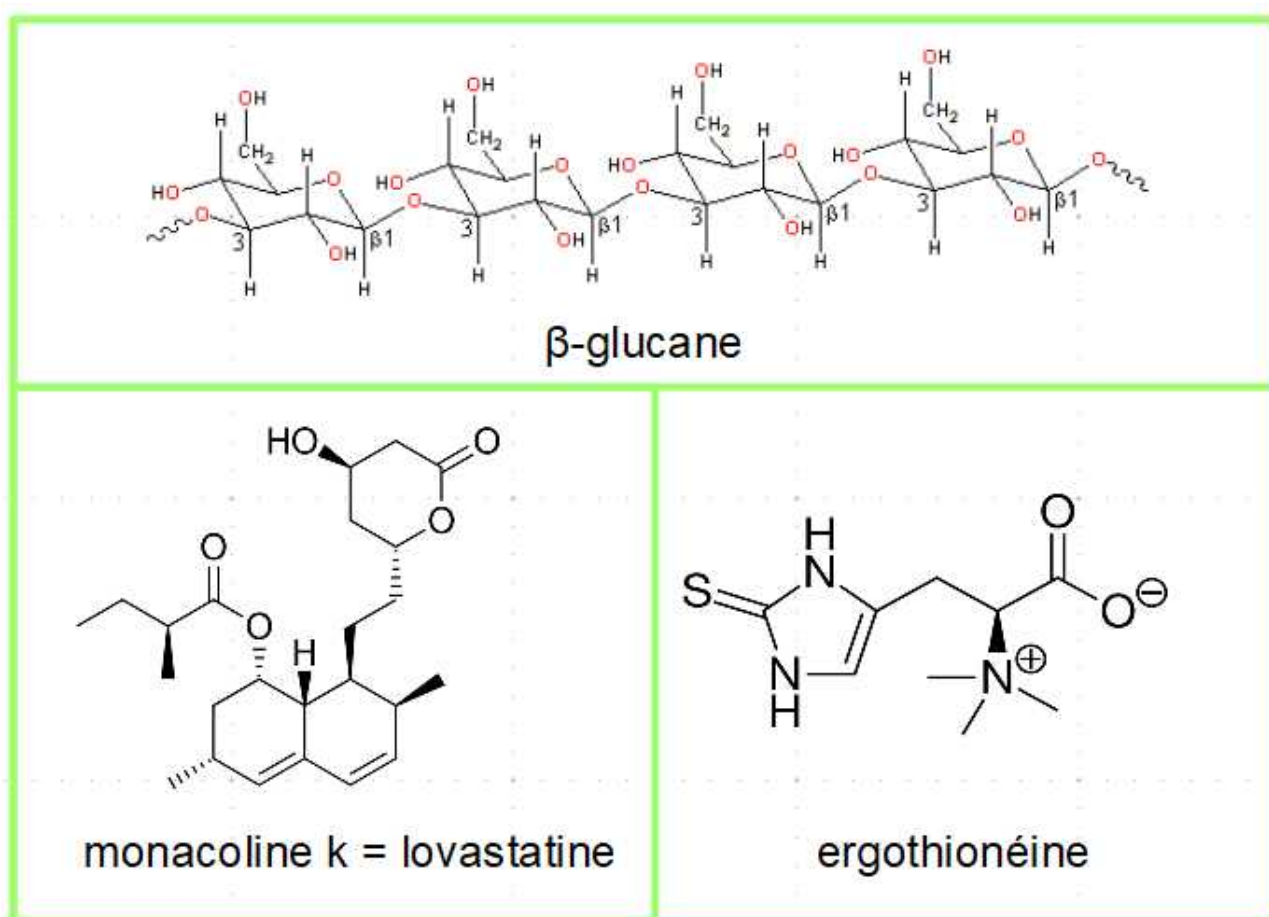


figure 41 : Composition en molécules bio-actives de *Pleurotus ostreatus* (source : Poirier Antunes J., 2019) images issues de AFSSA, 2014, Le Guill, 2012 et Cheah I.K. et al, 2012

Bilan des activités thérapeutiques

1) Action(s) sur le système immunitaire, sur la peau et sur le système respiratoire

Par la présence des polysaccharides, *Pleurotus ostreatus* présente une activité immunostimulante et anti-inflammatoire qui peut être utilisée de façon pertinente comme soin de support de la thérapie conventionnelle contre les dermatites atopiques (154).

Les polysaccharides permettent aussi une action antiallergique qui est thérapeutiquement intéressante chez l'enfant pour traiter les affections respiratoires. *Pleurotus ostreatus* aura donc un impact bénéfique sur la prise en charge des infections respiratoires, en association avec le traitement conventionnel (155,157). La morbidité liée à ces pathologies pourra donc diminuer (157,158).

Un nombre important d'athlètes de haut niveau se retrouve immunodéprimé après un effort intensif et de longue durée. *Pleurotus ostreatus* semble donc être un complément alimentaire de choix pour les athlètes qui veulent potentialiser leurs performances sportives tout en stimulant leurs défenses immunitaires (158).

2) Action(s) sur le métabolisme

Pleurotus ostreatus permet un bénéfice significatif sur l'alimentation diététique des diabètes de type 2 par son activité hypoglycémiante (156).

L'ensemble des activités thérapeutiques de *Pleurotus ostreatus* est synthétisé dans le tableau « *Bilan des activités thérapeutiques de Pleurotus ostreatus* » (tableau 12).

tableau 12 : *Bilan des activités thérapeutiques de Pleurotus ostreatus* (source : Poirier Antunes J., 2019) d'après (154-158)

Activité(s)	Étude(s) préclinique(s) (menée(s) chez l'animal et/ou <i>in vitro</i>)	Étude(s) clinique(s) (menée(s) chez l'homme)	Indication(s) potentielle(s)
Immunostimulante		x	- Traitement adjuvant dans les dermatites atopiques
Antiallergique		x	- Traitement adjuvant en prévention des infections respiratoires
Anti-inflammatoire		x	- Compléments alimentaires du sportif
Hypoglycémiante		x	- Aliment diététique dans un contexte de Diabète de Type 2 (DT2)

Précautions d'emploi

- Prise concomitante de pamplemousse, d'alcool ou de statines
- Insuffisance rénale
- Atteinte hépatique ou musculaire
- Hypothyroïdie
- Mineur, personne âgée ou femme enceinte et allaitante

Effets indésirables

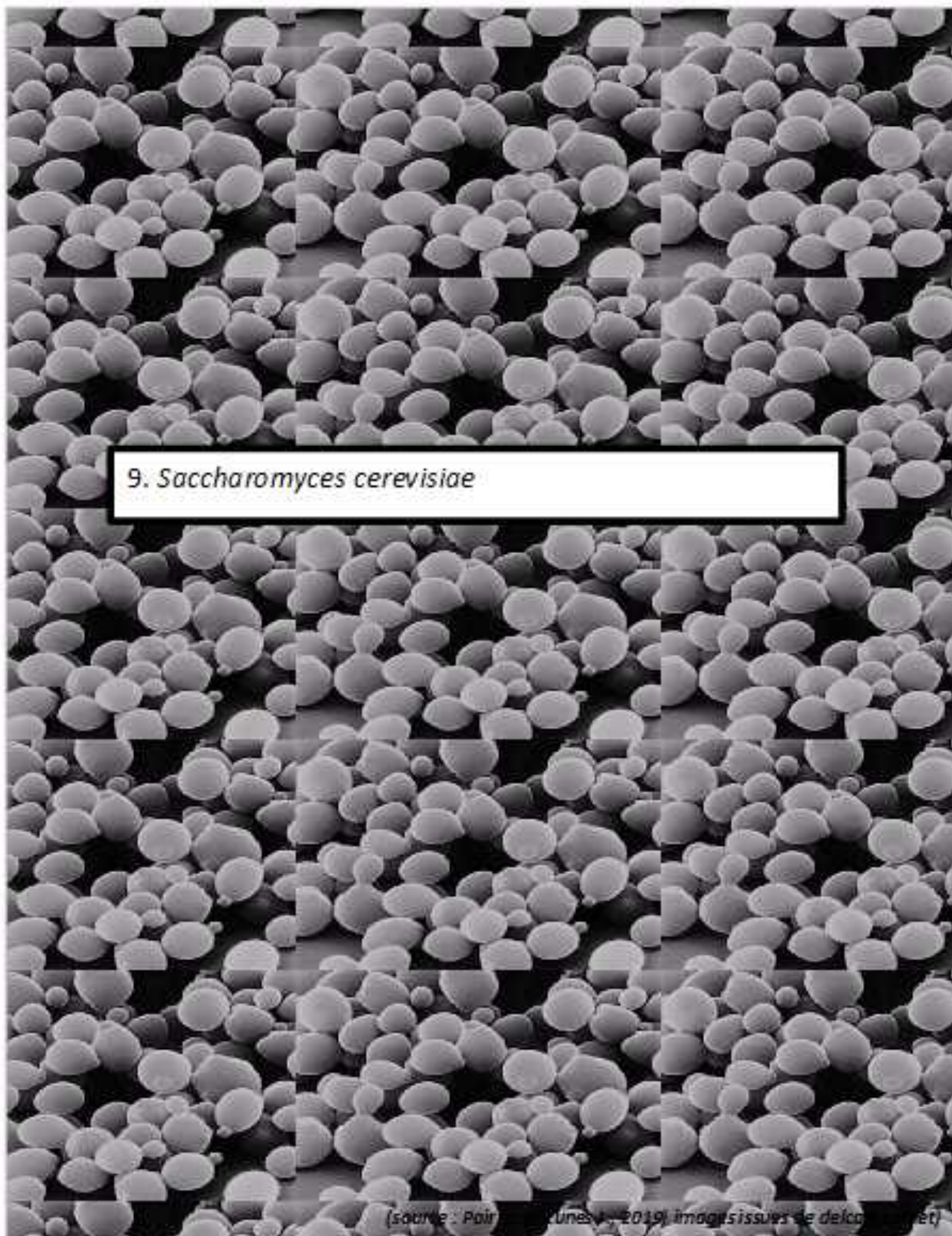
- Myalgie violente
- Atteinte hépatique
- Rhabdomyolyse
- Bradycardie
- Cardiopathie ischémique

Interactions médicamenteuses

- Hypotenseur
- Hypoglycémiant

Conclusion

L'indication anticancéreuse de *Pleurotus ostreatus* semble prometteuse par son efficacité thérapeutique, sa bonne tolérance et son spectre d'action large. Mais la grande limite à son utilisation semble être la présence naturelle d'ostreolysine et de citrinine qui sont respectivement cytotoxique et néphrotoxique.



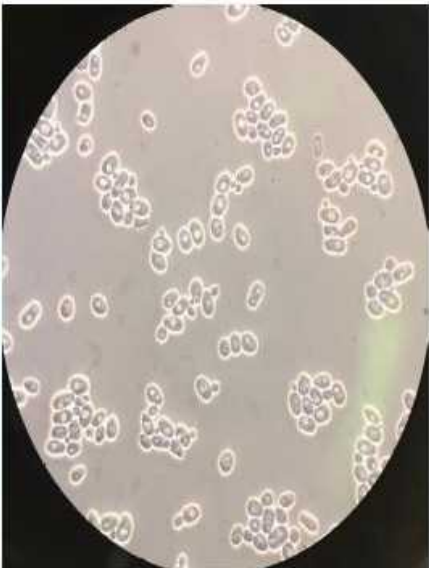
9. *Saccharomyces cerevisiae*

(source : Poir... l'unesco, 2019) images issues de delco... et)

Classification taxonomique

- Règne : *Fungi*
- Division : *Ascomycota*
- Classe : *Saccharomycetes*
- Ordre : *Saccharomycetales*
- Famille : *Saccharomycetaceae*

Saccharomyces cerevisiae



Description morphologique

- Macroscopie : Champignon unicellulaire microscopique qui se développe en aérobic par respiration cellulaire ou en anaérobic par fermentation alcoolique. Il possède des cellules sphéroïdes ou ovoïdes, c'est la plus petite des cellules eucaryotes

Caractéristiques générales

Comestibilité : oui

Culture : oui

Noms vernaculaires

Nom français
Levure de bière

Ethnomycologie

C'est un champignon qui est utilisé par l'homme depuis l'Antiquité. Il faudra attendre le XIX^{ème} siècle et le progrès technique dans le domaine de la science pour permettre une identification de l'organisme vivant. On suppose à une utilisation traditionnelle en Chine 7000 avant J.-C. et en Mésopotamie dès la Préhistoire. Par la suite, on retrouve des traces de l'utilisation de la levure de bière en Égypte pour son action bénéfique sur la peau.

L'histoire de l'*'Ultra-levure'* quant à elle, débute au XX^{ème} siècle en Indochine. Le docteur français Henri Boubouard y observe les autochtones utilisant une décoction pour traiter les épisodes diarrhéiques.

Il décide d'éclaircir ce mystère. Il identifie une levure du genre *Saccharomyces* qu'il brevète dès son retour en France sous son propre nom « *Saccharomyces boubaradi* ». L'*'Ultra-levure'* est donc employée comme anti-diarrhéique sous forme d'ampoule buvable, avec le développement à la même époque de l'utilisation des antibiotiques. Ceux-ci étant diarrhéiques, l'usage de l'*'Ultra-levure'* se répand rapidement dans le monde.

figure 42 : Fiche synthèse de *Saccharomyces cerevisiae* (source : Poirier Antunes J., 2019) d'après : (14,162–174), image issue de biology-pages.info

Il existe 2 formes différentes de levure de bière :

- Active, vivante ou revivifiable et qui correspond à la levure de bière qui a été lentement séchée sans dénaturation thermique ce qui permet de préserver ses propriétés probiotiques. Il s'agira de la variété *boulardii* car plus apte à résister aux sucs digestifs.
- Inactive, morte et qui correspond à la levure de bière qui a été séchée à haute température. Son intérêt résidera dans sa richesse nutritionnelle (vitamines, minéraux).

Composé(s) bio-actif(s) notable(s) et Mécanisme(s) d'action

La levure de bière possède un impact thérapeutique pertinent en cosmétique, en permettant de maintenir la beauté et la santé de la peau et des phanères (cheveux et ongles). C'est l'indication de la levure de bière la plus connue du grand public. Cette propriété nutritive est possible par la composition de la levure de bière riche en vitamine B, en minéraux et en oligoéléments antioxydants (cuivre, zinc et sélénium). Les vitamines B auront chacune des propriétés thérapeutiques spécifiques tout en agissant en synergie avec les autres (14).

La composition de *Saccharomyces cerevisiae* en vitamine du groupe B est présentée par le tableau ci-dessous (tableau 13) :

*tableau 13 : Composition de Saccharomyces cerevisiae en vitamines du groupe B
(réalisation personnelle de Poirier Antunes J., 2019) d'après (14,20)*

Nom de la vitamine	Composition quantitatif pour 100 grammes de champignons frais (en milligrammes) (14,20)	Actions thérapeutiques (14,20)
<p>La Vitamine B3 Niacine</p>	<p>[25-35,5]</p>	<p>Amélioration de la barrière cutanée et de l'aspect de la peau et du cheveu; Stimulation du SNC et combat de la fatigue</p>
<p>La vitamine B5 Acide panthoténique</p>	<p>[9-10,9]</p>	<p>Stimulation de la croissance cellulaire et de la cicatrisation ; Régénération du cuir chevelu via une synergie d'action avec la Vitamine B8 qui permet de lutter contre l'hyperseborrhée ; Stimulation du SNC et du métabolisme</p>
<p>La vitamine B2 Riboflavine</p>	<p>[3,6-4]</p>	<p>Favorise l'hydratation cutanée ; Antioxydant qui protège contre les radicaux libres responsables du stress oxydant et du vieillissement prématuré de la peau ; Stimulation de la croissance cellulaire</p>
<p>La vitamine B6 Pyridoxine</p>	<p>[2,6-3,4]</p>	<p>Stimulation de l'absorption du magnésium qui favorise le sommeil réparateur et permet de sortir du cercle vicieux (fatigue-stress-alopécie)</p>
<p>La vitamine B8 Biotine</p>	<p>[0,05-0,08]</p>	<p>Stimulation de la croissance cellulaire ; Régénération du cuir chevelu en luttant contre l'hyperseborrhée</p>

Bilan des activités thérapeutiques

1) Action(s) sur le système digestif

La flore intestinale joue un rôle essentiel dans la santé humaine et dans le système immunitaire. Le déséquilibre de la flore digestive peut s'expliquer par un déséquilibre alimentaire, environnemental ou par l'usage d'antibiotiques.

Le probiotique de référence est la variété *boulardii* de la levure *Saccharomyces cerevisiae*. La particularité de cette variété est qu'elle est plus résistante face à l'acidité des sucs digestifs et face à l'usage concomitant d'antibiotiques. Cela permet la stabilité et la viabilité de la souche de levure. Sa température de croissance étant de 37°C, ce qui correspond à la température corporelle, cela entraîne une activité optimale dans l'organisme.

Son usage sera pertinent dans la prévention des affections diarrhéiques d'origine diverse. Son action est intéressante pour la prise en charge des diarrhées post antibiotiques de l'enfant de (163–166,169,171,175) et de l'adulte (163), des rechutes de diarrhées et colites à *Clostridium difficile* (162), des symptômes gastro-entériques du syndrome du colon irritable (170,174), ou encore la diarrhée infectieuse aiguë (dite « diarrhée du voyageur ») (14). L'usage de la levure de bière permet de réduire l'épisode diarrhéique (166), de diminuer les effets indésirables et d'augmenter l'efficacité du traitement conventionnel (163,165), tout en garantissant une utilisation sans risque pour la santé (164,165). Elle peut même dans certains cas réduire la mortalité néonatale (172).

L'utilisation thérapeutique du probiotique a donc une indication préventive et curative dans le traitement d'appoint de la diarrhée en complément d'une réhydratation adéquate. La seule exception réside dans le traitement de la maladie de Crohn, car les preuves scientifiques sont insuffisantes pour prétendre en une action significative (167,174).

2) Action(s) sur la peau, sur les ongles et sur les cheveux

Même si les qualités nutritionnelles de la levure de bière ne sont plus à démontrer, aucune étude n'a validé son intérêt dans le traitement de certains problèmes de santé. Cela comprend la bonne santé des ongles, des cheveux ou de la peau. En 2016, l'EFSA a pris la décision de rendre ses allégations de santé interdites (176).

L'ensemble des activités thérapeutiques de *Saccharomyces cerevisiae* est synthétisé dans le tableau « *Bilan des activités thérapeutiques de Saccharomyces cerevisiae* » (tableau 14).

tableau 14 : Bilan des activités thérapeutiques de Saccharomyces cerevisiae (source : Poirier Antunes J., 2019) d'après (163-167,169-172,174-176)

Activité(s)	Étude(s) préclinique(s) (menée(s) chez l'animal et/ou <i>in vitro</i>)	Étude(s) clinique(s) (menée(s) chez l'homme)	Indication(s) potentielle(s)
Prébiotique digestive (seulement pour la forme revivifiable)		x	- Traitement de la diarrhée (post antibiotique, à <i>Clostridium difficile</i> , associé au syndrome du colon irritable, ou infectieuse aiguë)

Effets indésirables

- Flatulences
- Maux de tête

Précautions d'emploi

- Personne immunodéprimée sévère (risque théorique d'infection par passage systémique de la levure dans l'organisme)
- IMAO (risque de crise hypertensive associé à la tyramine présente dans la levure : effet cheese-cake)

Contre-indications

- Maladie inflammatoire de l'intestin
- Allergie aux amines biogènes
- Enfant, femme enceinte et allaitante (absence d'innocuité cliniquement démontrée)
- Personne immunodéprimée (seulement pour la forme revivifiable)
- Présence d'un cathéter veineux central (seulement pour la forme revivifiable)

Conclusion

Depuis l'Antiquité, l'homme utilise la levure de bière. Cette utilisation initialement empirique finit par devenir d'un grand intérêt scientifique, médical et nutritionnel et explique ce récent regain d'intérêt en cosmétique et en thérapeutique.

Par son exceptionnelle richesse nutritionnelle et son action antioxydante, elle représente un complément alimentaire idéal, permettant de pallier certaines carences et de renforcer les défenses de l'organisme. Elle présente une application de référence pour la beauté de la peau, des ongles et des cheveux même si celle-ci n'a pas été scientifiquement démontrée.

La variété tropicale *boulardii* aura une action probiotique très utile dans le traitement des affections diarrhéiques responsables du déséquilibre de la flore intestinale (14,177).

Par la mise en place d'une posologie en cure hivernale et automnale, la levure de bière permettra de se protéger des variations climatiques, du changement de saison et du stress de la vie. Avec une alimentation équilibrée, elle pourra être considérée comme une source intéressante de nutriments, offrant une alternative aux produits d'origine animale (14).

Depuis une vingtaine d'années, plusieurs études sur les propriétés pharmacologiques des champignons ont été publiées, mettant en avant une multitude d'effets thérapeutiques (38).



Trametes versicolor



Classification taxonomique

- Règne : *Fungi*
- Division : *Basidiomycota*
- Classe : *Agaricomycetes*
- Ordre : *Polyporales*
- Famille : *Polyporaceae*

Caractéristiques générales

Mode de vie : saprophyte
Habitat : sur toutes sortes de bois morts
Climat : tempéré
Localisation géographique : Europe occidentale, Asie, Amérique du Nord
Comestibilité : pas d'intérêt (seulement aromatique)
Confusions possibles : *T. ochracea*, *T. pubescens*, *T. gibbosa*
Culture : non

Description morphologique

- Macroscopique : petits éventails serrés et imbriqués
- Chapeau : plat, mince, couleur variable, zones concentriques claires et foncées
- Hyménophore : pores ronds, étroits et blanchâtre
- Chair : blanche, coriace

Noms vernaculaires

Noms français	Nom japonais	Nom chinois	Nom anglais
Corolus/Polyapore/versicolor ou Trametes versicolor	Kawaratake	Yun zhi	Turkey tail mushroom (queue de dinde)

Ethnomycologie

-

figure 43 : Fiche synthèse de *Trametes versicolor* (source : Poirier Antunes J., 2019) d'après : (8,99,100,178–182), image issue de mycorance.free.fr

Composé(s) bio-actif(s) notable(s) et Mécanisme(s) d'action

L'activité de *Trametes versicolor* repose sur ses PS présents sous forme de β -glucanes mais aussi sur des complexes associant polysaccharide et protéines : le PolySaccharoPeptide Krestin (PSK) et le PolySaccharoPeptide (PSP) (figure 44).

La structure moléculaire de PSK et PSP n'est pas connue de façon précise (50) mais ils possèdent une activité biologique similaire d'immunostimulant tout en ayant une structure moléculaire différente (69). Ils semblent agir à différentes étapes de la cancérogenèse (inhibition de l'adhésion cellulaire, de l'invasion, de la mobilité, et de la croissance métastatique), ils stimulent l'apoptose (39).

PSK semble être immunostimulant, antitumoral, antibiotique, antimicrobien et antioxydant (80). Son utilisation thérapeutique semble sans dangers tout en étant dépourvu d'effets indésirables (100,181).

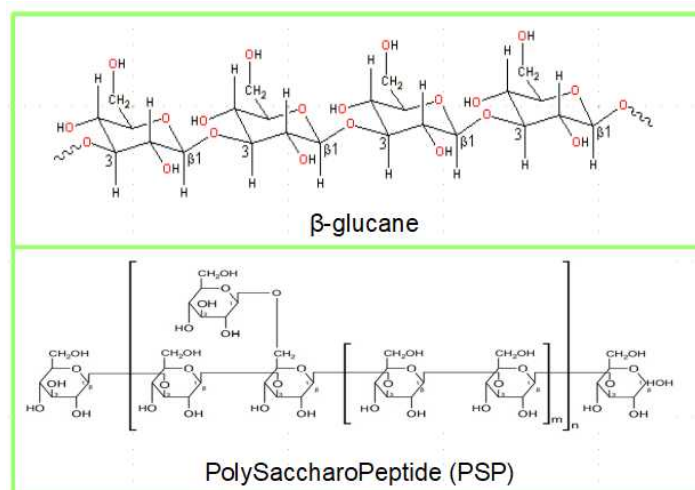


figure 44 : Composition en molécules bio-actives de *Trametes versicolor* (source : Poirier Antunes J., 2019) images issues de Le Gouill, 2012 et FritzH., 2015

Bilan des activités thérapeutiques

1) Action(s) sur le système immunitaire

L'action immunostimulante des polysaccharides présents dans *Trametes versicolor* permet une très large utilisation en cancérologie. Cela s'illustre par de nombreuses études précliniques réalisées chez l'animal (100), puis confirmées par la suite dans des études cliniques réalisées chez l'homme. C'est le cas par exemple de la prise en charge du cancer gastrique (178,179,181), du cancer pulmonaire (99,180), du cancer colorectal (179) ou encore du cancer hépatique (182). L'usage le plus intéressant de la PSK est le traitement adjuvant associé au traitement conventionnel de chimiothérapie et radiothérapie. Il s'agit du meilleur choix pour exploiter le potentiel de PSK, ce qui permet par exemple d'améliorer les taux de survie des patients atteints d'un cancer (poumon, sein, gastrique, colorectal) (99,178–181). Elle pourra aussi améliorer la qualité de vie de nos patients, en accompagnement (traitement adjuvant) du traitement conventionnel (182).

L'ensemble des activités thérapeutiques de *Trametes versicolor* est synthétisé dans le tableau « *Bilan des activités thérapeutiques de Trametes versicolor* » (tableau 15).

tableau 15 : Bilan des activités thérapeutiques de *Trametes versicolor* (source : Poirier Antunes J., 2019) d'après (99,100,178-182)

Activité(s)	Étude(s) préclinique(s) (menée(s) chez l'animal et/ou <i>in vitro</i>)	Étude(s) clinique(s) (menée(s) chez l'homme)	Indication(s) potentielle(s)
Immunostimulante	x	x	- Antitumorale : traitement adjuvant du cancer (estomac, poumons, colorectal et foie)

Précautions d'emploi

- Son usage sera déconseillé chez la femme enceinte et allaitante du fait d'une absence d'innocuité cliniquement démontrée.

Contre-indications

- Maladie auto-immune
- Greffe de la moelle épinière

Conclusion

Les résultats des études scientifiques mettent en valeur le potentiel anticancéreux de *Trametes versicolor* en traitement adjuvant du traitement conventionnel d'immunothérapie et de chimiothérapie.

Depuis 1970, le PSP, polysaccharide issu de *Trametes versicolor* est officiellement reconnu comme une substance anticancéreuse par le ministre de la santé chinoise (25). Il est commercialisé sous la spécialité *Krestin*[®] en Asie comme soin de support dans le traitement des cancers colorectaux.

En guise de conclusion à cette présentation, on peut affirmer que la mycothérapie permet un enrichissement des sources de molécules thérapeutiques (figure 45), notamment sur la stimulation du système immunitaire (40). La consommation de champignons peut donc apporter un bénéfice pour soigner de nombreuses maladies telles que le cancer, le diabète, le cholestérol, la fatigue, les maladies rénale et hépatique, les troubles de la mémoire, les diarrhées de différentes origines ou encore la stérilité féminine,... (figure 45, 46 et 47) (40).

Les deux principaux avantages à introduire la mycothérapie dans le schéma de soin conventionnel sont que :

- cette thérapeutique présente peu d'effets indésirables ;
- cette thérapeutique est immunostimulante et présente une application intéressante en tant que traitement de support de la chimiothérapie ou radiothérapie conventionnelle (diminue les effets indésirables et augmente l'efficacité du traitement conventionnel) (8,40).

Cet aspect de remède miracle ne doit pas faire oublier que leur utilisation ne peut pas se substituer à un traitement médical, ni interférer avec un traitement médicamenteux. Il faut donc être vigilant avec la prise concomitante d'immunosuppresseurs ou d'anticoagulants. Leur consommation doit être employée avec précaution chez les femmes enceintes ou allaitantes car à ce jour, aucune étude n'a été menée pour démontrer leur innocuité.

Composés bio-actifs des champignons thérapeutiques

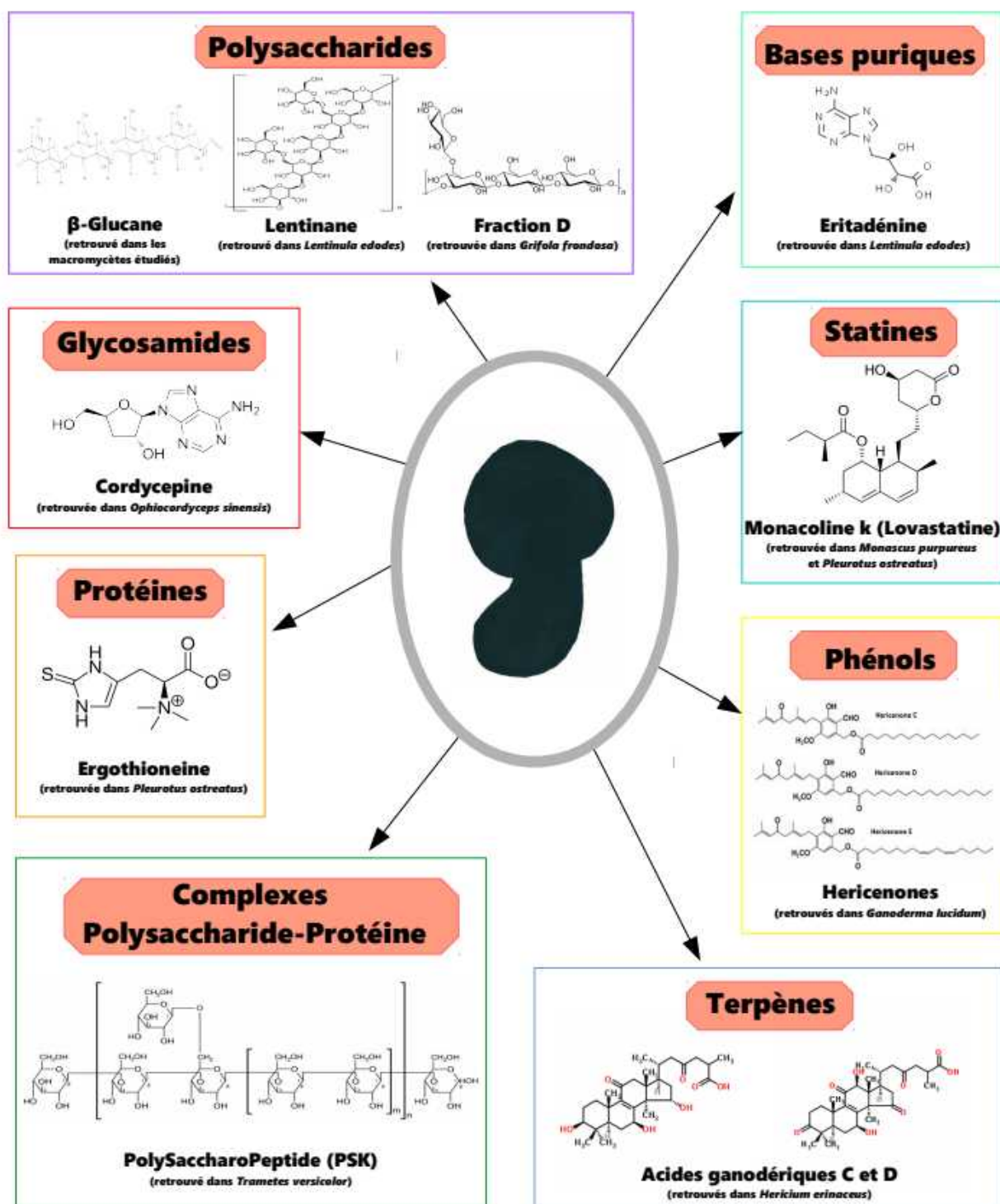


figure 45 : Composés bio-actifs des champignons thérapeutiques (source : Poirier Antunes J., 2019) images issues de Le Guill, 2012 ; AFSSA, 2014, Fritz H., et al, 2015 ; Givélet, 2011 ; Donatini, 2011 ; De Silva DD., et al, 2012 ; Cheah I.K., et al, 2012

Classification des champignons thérapeutiques en fonction de leur(s) tropisme(s) d'action (d'après des études cliniques réalisées chez l'homme)

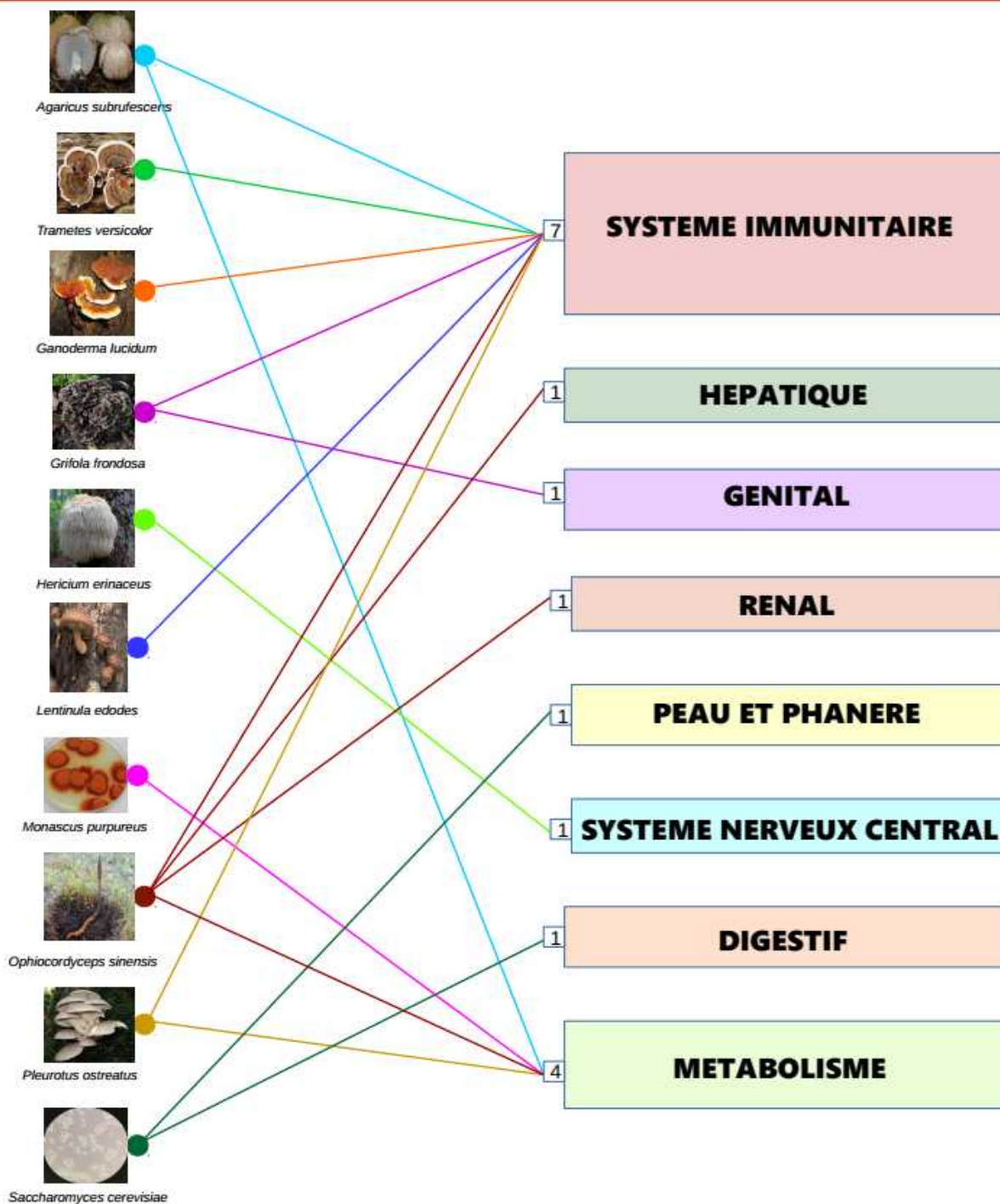


figure 46 : Schéma de classification des champignons thérapeutiques en fonction de leur(s) tropisme(s) d'action (d'après des études cliniques réalisées chez l'homme) (source : Poirier Antunes J., 2019) images issues de mycorance.free.fr, de youtube.com/watch?v=iV4WHFU2Id8, science.payap.ac.th et de de biology-pages.info

Classification des champignons thérapeutiques en fonction de leur(s) tropisme(s) d'action (d'après des études cliniques réalisées chez l'homme)

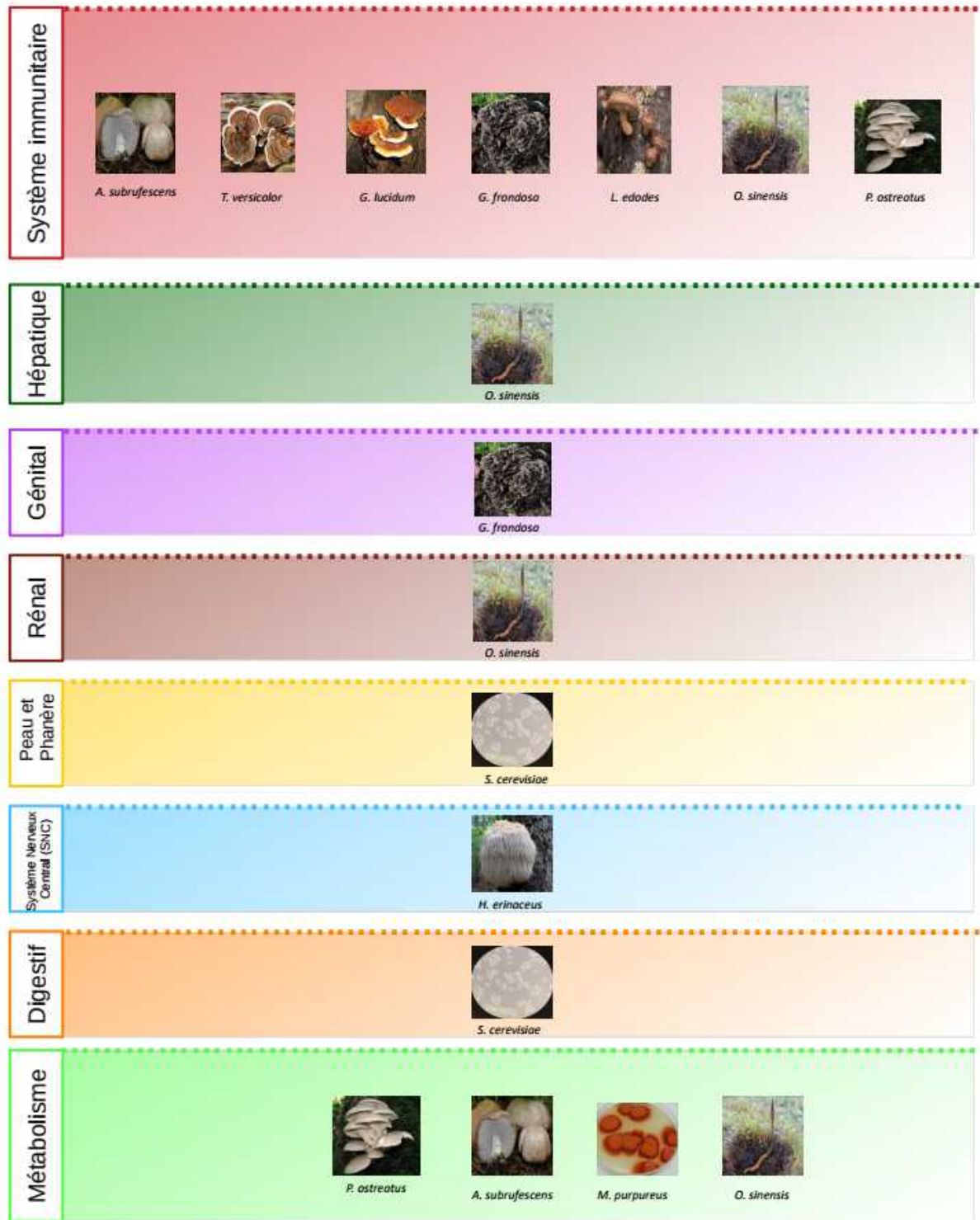


figure 47 : Frise de classification des champignons thérapeutiques en fonction de leur(s) tropisme(s) d'action (d'après des études cliniques réalisées chez l'homme) (source : Poirier Antunes J., 2019) images issues de mycorance.free.fr, de [youtube.com/watch?v=iV4WHFU2ld8](https://www.youtube.com/watch?v=iV4WHFU2ld8), science.payap.ac.th et de biology-pages.info

tableau 16 : Classification des champignons thérapeutiques en fonction de leur(s) tropisme(s) d'action (d'après des études cliniques réalisées chez l'homme) (source : Poirier Antunes J., 2019) d'après (71-182)

Classification des champignons thérapeutiques en fonction de leur(s) tropisme(s) d'action (d'après des études cliniques réalisées chez l'homme)

	Système immunitaire				Hépatique	Génital	Rénal	Peau et phanère	Système Nerveux Central (SNC)	Métabolisme		
	Immunomodulant	Anti-infectieux	Antiallergique	Anti-inflammatoire						Antioxydant	Hypocholestérolémiant	Hypoglycémiant
<i>Agaricus subrufescens</i>			•	•							•	
<i>Trametes versicolor</i>	•											
<i>Ganoderma lucidum</i>	•											
<i>Grifola frondosa</i>	•					•						
<i>Hericium erinaceus</i>								•				
<i>Lentinula edodes</i>	•	•		•								
<i>Mitracola auripes</i>										•		
<i>Oplopanax sibiricum</i>	•	•	•	•	•							•
<i>Pleurotus ostreatus</i>	•	•		•							•	
<i>Suicoomyces cerealis</i>								•				

C) Introduction à la mycothérapie à travers six cas pratiques

La mycothérapie, peut être utilisée dans une démarche préventive. En effet, la première approche d'une personne fatiguée sera de mieux manger et d'instaurer une activité physique quotidienne. Ainsi, la démarche préventive peut aider l'immunité. Pourquoi ne pas utiliser la mycothérapie pour nous soigner ? (183)


L'idéal est de consommer le produit sous forme de poudre en le plaçant sur la langue afin que l'efficacité virale ou immunostimulante débute dès la cavité buccale. Il est aussi possible de le consommer comme épice, dans une compote ou yaourt, sur de la viande ou poisson (40).

Les différentes espèces de champignons médicinaux présentés dans mes recherches permettent de traiter de nombreux troubles de santé.

J'ai représenté par une « fiche conseil » quelques pathologies pouvant être prise en charge par la mycothérapie (figure 48, 49, 50, 51, 52 et 53). La partie « Propositions de mycothérapie » à été réalisée grâce à Monsieur Disson, pharmacien d'officine. La partie « Homéopathie » à été réalisée grâce à Monsieur Emo, pharmacien d'officine et enseignant à l'UFR Santé de Caen. La réalisation des fiches synthèse a été supervisée par Madame Richard, pharmacienne d'officine et PAST à l'UFR Santé de Caen.

Pour des raisons évidentes d'impartialité, aucun laboratoire de mycothérapie ne sera donné pour exemple dans les volets « Propositions de mycothérapie ».

ANXIÉTÉ



Physiopathologie

État réactionnel faisant suite à une situation d'agression

Déséquilibre physiologique + psychologique

Utile si ponctuelle (signal d'alarme) mais nuisible au quotidien

Propositions de mycothérapie

1) Antioxydant et stimulant du facteur NGF : pour retrouver calme et détente (+ combattre les troubles de la concentration)

- *Hericium erinaceus* : (500 milligrammes 1 à 2 fois par jour)

[*Hericium erinaceus* a un goût de crustacé, à consommer de préférence accompagné d'un toast]

Homéopathie

- Sédatif PC (2 comprimés 3 fois par jour) : référence
- GELSEMIUM SEMPERVIRENS 15CH : référence
- GELSEMIUM SEMPERVIRENS 9CH : si trac favorisant la prostration
- ARGENTUM NITRICUM 9CH : si ne tient pas en place
- KALIUM CARBONICUM 7CH : si boule au ventre
- IGNATIA AMARA 7CH : si peur + gêne respiratoire + boule à la gorge
- ACONIT NAPELLUS 15CH : si angoisse intense
- NUX VOMICA 15CH : si colère

Questions

Depuis combien de temps ?

Fatigue ?

Trouble du sommeil ?

Trouble du transit ?

Agitation ? Irritabilité ?

Trouble mémoire + concentration ?

Limites

Troubles de plus de 6 mois

Dépression

Conseils de Santé

- 1) Instauration activité physique régulière
- 2) Éviction du tabac, de l'alcool et du café
- 3) Manger équilibré à heure régulière
- 4) Se coucher à heure régulière, pas trop tard (au moins 8 heures de sommeil par nuit)
- 5) Se détendre avec de la relaxation (yoga, tai-chi, sophrologie,...)

figure 48 : Fiche conseils sur l'« Anxiété » (source : Poirier Antunes J., 2019) image issue de enfants-differents eklablog.com

2

Physiopathologie

Émission de selles fréquente (plus de 3 par jour) et liquide
Douleur + Fièvre + Vomissement
Virale (rotavirus) : bénin + guérison spontanée sous 3 jours
Bactérié, parasite ou médicament
Majoration de la déshydratation (grave + mortel chez la personne âgée ou le nourrisson)
Vigilance ++ chez les populations à risque

DIARRHÉE AIGÜE



Questions

Fièvre ?
Combien de temps ?
Vomissement ?
Douleur à l'estomac ?

Limites

Sang + Pus + Glaire
Fièvre > 38,5 °C
Symptômes > 5 jours
Vomissement ++
Retour voyage tropical : (paludisme?)
> 65ans ou < 6mois
Déshydratation
(Signes déshydratation : hypotonie globe + pli cutané + perte poids > 5 % chez le nourrisson)

Propositions de mycothérapie

- 1) Probiotique : pour restaurer la flore intestinale
- *Saccharomyces cerevisiae (forme revivifiable)* : (100 milligrammes 2 fois par jour)
(Contre-Indications : immunodépression, présence d'un cathéter veineux central)
[Possibilité de mélanger dans liquide (eau,lait) ou aliment semi-liquide (yaourt, petit pot, compote)]
- 2) Anti-inflammatoire, antioxydant et antiallergique : pour prendre en charge une douleur à l'estomac
- *Agaricus subrufescens* : (40 milligrammes 2 à 3 fois par jour)

Prévention

- 1) SRO (Solution de Réhydratation Orale) : pour prévenir la déshydratation

Homéopathie

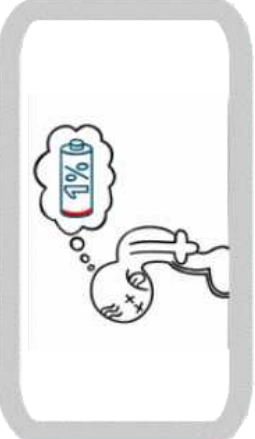
- CHINA RUBRA 15CH : référence
- ALOE 5CH : si diarrhée incontrôlable
- ARSENICUM ALBUM 5CH : si irritation anus
- ARGENTUM NITRICUM 15CH : si stress ou anxiété
- ANTIMONIUM CRUDUM 5CH : si excès alimentaire

Conseils de Santé

- 1) Surveiller les signes de déshydratation
(1) Populations à risque
Hydratation le plus important +++ sous toutes ses formes : (sucrée, salée, >2 litres par jour pour l'adulte, SRO pour l'enfant)
- 2) Peser le nourrisson tous les jours à heure fixe
- 3) Limiter épices, laitages, jus de fruit et fruits crus
- 4) Privilégiez le riz ou eau de riz, pâtes, soupe de pomme de terre, compote banane, purée carotte
- 5) Se laver mains avant + après le repas (pour éviter la contamination des virus)
- 6) Dans pays à risque : Peler fruits et légumes + Bouillir ou décontaminer eau avant consommation

figure 49 : Fiche conseils sur la « Diarrhée aiguë » (source : Poirier Antunes J., 2019) image issue de educol.net

FATIGUE et ASTHÉNIE



3 Physiopathologie

Fatigue : affaiblissement physique par effort excessif (physique ou intellectuel)

Réaction physiologique de l'organisme
Passager + Se rétablit avec repos

Asthénie : fatigue qui peine à se rétablir avec repos

Épuisement général, physique (fonctionnelle) + psychique (risque de dépression)

Propositions de mycothérapie

1) Antiasthénique : pour aider l'organisme à combattre la fatigue passagère + stimuler la production d'énergie

- *Ophiocordyceps sinensis* : (500 milligrammes 2 fois par jour, le matin et le midi)
- 2) Immunostimulant : pour booster le système immunitaire
- *Ganoderma lucidum* : (400 milligrammes 1 à 2 fois par jour)
- associé ou non à *Lentinula edodes* : (500 milligrammes 1 fois par jour)
- associé ou non à *Grifola frondosa* : (500 milligrammes 1 fois par jour)

3) Anti-infectieux + Anti-inflammatoire + immunostimulant : pour combattre les affections buccales (parodontite, carie et gingivite)

- *Lentinula edodes* : (500 milligrammes 1 fois par jour)

Homéopathie

- *KALIUM PHOSPHORICUM* 9CH : référence

Questions

Depuis combien de temps ?

A quel moment de la journée êtes-vous le plus fatigué ?

Poids ? Chute cheveux ?

Alimentation ?

Sommeil ? Libido ?

Limites

> 1 mois

Enfant + Femme enceinte

Cancer + Maladie auto-immune


Dépression + Atteinte psychiatrique

Conseils de Santé

- 1) Alimentation équilibrée + Éviter stimulant après 17 heures
- 2) Bien s'hydrater (1,5 litres d'eau par jour)
- 3) Instaurer une activité physique régulière
- 4) Se reposer, faire des pauses + sieste ?

figure 50 : Fiche conseils sur « Fatigue et Asthénie » (source : Poirier Antunes J., 2019) image issue de guerir-l-angoisse-et-la-depression.fr

MALNUTRITION



4 Physiopathologie

En France, pays de tradition culinaire, manger est avant tout un plaisir. Un repas en famille ou entre amis, c'est à la fois un moment de plaisir, mais aussi un moment essentiel de socialisation.

Mais attention aux écarts !

Propositions de mycothérapie

1) Diététique du diabétique de type 2 : pour atténuer une hyperglycémie

- *Pleurotus ostreatus* : (40 milligrammes 1 fois par jour)
- puis augmentation progressive de la dose jusqu'à (40 milligrammes 2 à 3 fois par jour)
- *Agaricus subrufescens* : (40 milligrammes 1 fois par jour)
- puis augmentation progressive de la dose jusqu'à (40 milligrammes 2 à 3 fois par jour)

2) Diététique dans un contexte de cholestérol : pour atténuer une hypercholestérolémie

- *Monascus purpureus* : (10 milligrammes de « monacoline K » par jour)

3) Diététique du sportif : pour enrichir l'apport nutritionnel + répondre aux besoins énergétiques spécifiques

- *Saccharomyces cerevisiae (forme inactive)* : (500 milligrammes 4 à 6 fois par jour)
- *Pleurotus ostreatus* : (40 milligrammes 2 fois par jour)

Questions

Refus d'un traitement par statines ?

Limites

Diabète non ou mal équilibré

Présence d'un traitement par statines

Présence d'une intolérance aux statines


Douleurs musculaires

Conseils de Santé

- 1) Hydratation pinnordiale ++ (1,5 litres d'eau/jour)
- 2) Privilégier la variété alimentaires + les repas à heures régulières
- 3) Limiter l'apport d'aliments ultra-transformés en cuisinant soi-même si possible
- 4) Choisir des aliments à indice glycémique bas et être vigilant aux sucres « cachés » dans certains plats
- 5) Rationaliser l'apport alimentaire en graisses alimentaires + Privilégier leur qualité en ω3 (huile d'olive, huile de lin, huile de coza...)
- 6) Ne pas resaler ses aliments
- 7) Éviter les grignotages entre les repas
- 8) Pratiquer une activité sportive régulière

figure 51 : Fiche conseils sur la « Malnutrition » (source : Poirier Antunes J., 2019) image issue de thermesdevals.com

RHINITE ALLERGIQUE



Questions

Combien de temps ?

Limites

Symptômes > 48 heures
Fièvre > 38°C
Douleur face : (sinusite?)
Toux persistante + Gène respiratoire
Nourrisson < 6 mois
Chez l'enfant : Œdème paupière + Conjonctivite associée + > 10 jours

Conseils de Santé

- 1) Spray nasal primordial (prévention ++)
- 2) Installer literie anti-acarien + Lavage à 60°C (2 fois par mois)
- 3) Aérer + Nettoyer chambre
- 4) Éviter allergène potentiel (tapis, moquette ou tabac)
- 5) Protection yeux (lunette ou masque) lors de la tonte pelouse en période de pollinisation
- 6) Installation douche régulière (pour éliminer allergènes sur la peau)

5

Physiopathologie

Inflammation d'origine allergique de la muqueuse nasale
Écoulement nasal clair, Nez bouché, Éternuement, Larmoiement, Démangeaisons, Picotement nez gorge œil

Deux types de rhinite allergique:
- saisonnière (rhume des foins) : même saison chaque année (pollen)
- perannuelle = chronique : toute l'année sur terrain atopique (acarien, poussière, pollen)

Propositions de mycothérapie

- 1) Antiallergique, anti-inflammatoire, immunostimulant et anti-infectieux : pour stimuler le système immunitaire et atténuer la symptomatologie respiratoire allergique

- *Pleurotus ostreatus* : (40 milligrammes 1 à 2 fois par jour)
- +
- *Ophiocordyceps sinensis* : (500 milligrammes 1 fois par jour)

associé ou non à *Lentinula edodes* : (500 milligrammes 1 fois par jour)

Prévention

- 1) Solution nasale : pour éliminer allergène
- *Sterimar nez allergique* : (2 à 3 pulvérisations 3 fois par jour)

Homéopathie

- *APIS MELLIFICA* 5CH + *HISTAMNUM* 15CH : référence
- *SABADILLA OFFICINARUM* 5CH : si éternuement
- *ALLIUM CEPA* 5CH : si picotement + écoulement clair

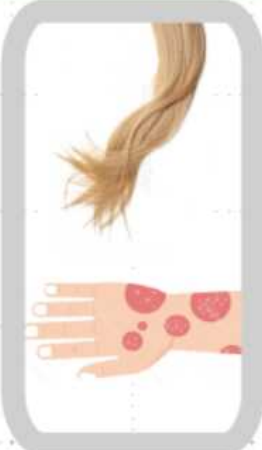
figure 52 : Fiche conseils sur la « Rhinite allergique » (source : Poirier Antunes J., 2019)

6

Physiopathologie

- Dermatite atopique : Phase de poussée eczéma + Phase de rémission sur fond continu de sécheresse cutanée

TROUBLES CUTANÉS



Questions

- Sécheresse cutanée ?
- Cheveux abîmés, cassants, ternes ?
- Ongles abîmés, cassants, ternes ?
- Peau abîmée, terne ?

Limites

Propositions de mycothérapie

- 1) Nutrition de la peau et des phanères : pour embellir si cassants, abîmés ou ternes
 - *Saccharomyces cerevisiae* (forme inactive) : (500 milligrammes 3 fois par jour)
 - *Pleurotus ostreatus* : (40 milligrammes 1 fois par jour)
- 2) Anti-inflammatoire, antiallergique et immunostimulant : pour atténuer la dermatite atopique
 - *Pleurotus ostreatus* : (40 milligrammes 2 fois par jour) le 1^{er} mois puis (40 milligrammes 1 fois par jour) le 2^{ème} mois

Homéopathie

- Pommade HOMEOPLASMINE (3 applications par jour) : si irritation de la peau

Conseils de Santé
(dermatite atopique)

- 1) Peau lésée = porte entrée allergène + infection
- 2) Produit hypoallergénique sans parfum + Tester sur petite partie du corps au préalable
- 3) Se protéger les mains lors du jardinage
- 4) Éviction des bains
- 5) Si rougeur + picotement : essayer autre marque
- 6) Instaurer vêtement en coton
- 7) Couper ongles pour éviter lésions de grattage
- 8) Produit antiacarien sur literie
- 9) Éviction allergène : (tapis, moquette, animaux, poussière, acariens)

figure 53 : Fiche conseils sur la « Malnutrition » (source : Poirier Antunes J., 2019) images issues de depositphotos.com

IV) Discussion

Depuis des milliers d'années, les champignons sont utilisés comme remède contre les maladies, notamment dans la MTC. Mais en réalité, peu d'espèces fongiques ont été utilisées au fil du temps, car souvent les hommes ont attribué un nombre important de propriétés thérapeutiques à une même et seule espèce (4). Ces propriétés souvent farfelues, sont tombées dans l'oubli à cause d'une transmission orale, et d'une efficacité supérieure de la médecine moderne.

L'avènement de la médecine allopathique a rangé aux oubliettes la mycothérapie, même si certains champignons de type *Saccharomyces* ou *Penicillium* ont fourni des ressources thérapeutiques grandement utilisées au cours du XX^{ème} siècle. Mais de nos jours, la méfiance naissante envers les scandales à répétition de cette fameuse médecine chimique moderne a permis une expansion spectaculaire des médecines dites « alternatives » dont fait partie la mycothérapie. Cela pourrait donc être une occasion inespérée d'en faire sa promotion.

De nombreuses études ont permis d'isoler la composition chimique des macromycètes. Dans la majorité des cas, ils confirment l'usage empirique et traditionnel des champignons thérapeutiques. Le potentiel thérapeutique prometteur de ces champignons démontre la pertinence de les utiliser sous forme de compléments alimentaires.

La popularité grandissante des compléments alimentaires a considérablement élargit l'offre de produit disponible en pharmacie. Mais il est évident que la plupart des ingrédients composant les compléments alimentaires ne disposent pas d'études scientifiques suffisantes. Or, en se reposant sur des résultats d'études quelques fois douteuses, les industriels vantent leurs produits avec des arguments discutables (25).

Les compléments alimentaires à base de champignons suivent la réglementation française. Contrairement à la réglementation très contraignante des médicaments qui soumet à des études cliniques chronophages, très coûteuses et fastidieuses dans le but de déterminer l'efficacité, la tolérance et la toxicité du médicament, la réglementation des compléments alimentaires n'est pas tenue par l'ensemble de ces contraintes. Cela explique le peu d'intérêt que portent les industriels à la mycothérapie. En effet la réglementation des compléments alimentaires ne protège pas l'investissement financier et le travail personnel de la recherche. Il n'y a pas de dépôt de brevet ou de dossier d'AMM pour protéger et valoriser les innovations thérapeutiques. L'industriel ne voudra pas investir avec l'incertitude de réaliser un retour sur investissement. L'absence de respect de la propriété intellectuelle explique la ramification importante du réseau de distribution. Tout le monde peut vendre des compléments alimentaires, et les contrôles de la DGCCRF sont malheureusement insuffisants. Ce système permissif favorise la prolifération de produits frauduleux qui peuvent être néfastes pour la santé. Ces produits pourront contenir des polluants, pas de champignons ou à des doses infinitésimales. Cette inquiétude concerne tout particulièrement les champignons provenant du Japon depuis l'accident nucléaire intervenu à Fukushima en 2011 (8).

La posologie et le dosage du complément alimentaires portent à réflexion, car l'ensemble de la gamme du même laboratoire utilisera généralement le même dosage et la même posologie quelle que soit l'espèce fongique. Cela va à l'encontre de la composition qualitative et quantitative qui varie d'une espèce fongique à l'autre. Donc, les dosages sont standardisés au sein d'une même gamme pour permettre une optimisation industrielle au détriment du potentiel thérapeutique du champignon (20).

La consommation de compléments alimentaires pose aussi question sur son innocuité, car les composés à partir de poudre et d'extraits sont obtenus à partir de champignons frais ou séchés et ne sont donc pas cuits, ils sont responsables d'un impact sanitaire avec un versant majoritairement allergique (20). Leur utilisation n'est pas anodine (184). Ainsi, les champignons utilisés dans les compléments alimentaires peuvent présenter des risques, des effets indésirables et des interactions médicamenteuses pour le consommateur. Cette consommation doit donc être encadrée par des précautions d'emploi et des contre-indications pour garantir la sécurité du consommateur (41,80). Dans la conjoncture actuelle des choses, la prudence est de mise sur la consommation de compléments alimentaires à base de champignons.

Ensuite, ce n'est pas parce qu'un champignon possède certaines propriétés thérapeutiques que le complément alimentaire à partir de cette espèce fongique les aura. Ses propriétés peuvent être altérées lors de la culture, de la production, de la transformation en complément alimentaire, du conditionnement, de la conservation et du stockage des compléments alimentaires (20).

Les propriétés thérapeutiques scientifiquement prouvées de nos espèces fongiques ont pour la plupart été menées dans des études précliniques (chez la souris) ou dans des études *in vitro*. La représentativité et l'interprétation de ces résultats chez l'homme restent donc très discutables. De plus, l'étude préclinique chez l'animal est souvent inadapté pour étudier les pathologies humaines. L'origine et le développement de la maladie sont très différents entre ces deux types d'études (25).

La place de la mycothérapie dans le schéma thérapeutique de soin actuel est source d'interrogations. Elle a une action préventive à contrario du médicament qui a une action curative. La question à se poser est de savoir si la prévention fait partie intégrante de la prise en charge thérapeutique?

La mycothérapie est une science balbutiante, mais elle est prometteuse sur le chapitre de l'immunité avec son application en cancérologie. Par l'instauration de la mycothérapie, la chimiothérapie sera mieux acceptée et les effets indésirables en seront atténués (38,80,185).

La grande limite à l'utilisation de la mycothérapie en cancérologie, qui représente l'intérêt thérapeutique principal, c'est la réticence du cancérologue quant à l'utilisation d'une chimiothérapie ou radiothérapie en association avec d'autres traitements (dont la mycothérapie). Et cela pour éviter toutes interactions médicamenteuses dans un contexte de principe de précaution.

La plupart des informations de mycothérapie accessibles au grand public reposent sur des usages traditionnels non vérifiés scientifiquement et responsables d'erreurs d'usage. Cela amène a beaucoup de déception et écorche le potentiel thérapeutique de la mycothérapie qui est pourtant prometteur. Le grand danger de ce mésusage est le retard de la prise en charge des pathologies graves au détriment de la santé du patient. La mycothérapie doit rester une médecine complémentaire qui doit accompagner le traitement conventionnel et en aucun cas elle ne doit le substituer (25).

En vue des nombreuses zones d'ombre du complément alimentaire à base de champignons thérapeutiques, la poursuite d'études cliniques chez l'homme semblent indispensables. Cela permettra de déterminer de façon précise l'intérêt et l'innocuité de cette thérapeutique d'un genre nouveau. La valeur ajoutée de la mycothérapie peut être mise en avant, dans l'idée de l'intégrer dans le schéma de soin actuel.

V) Conclusion

L'utilisation de la mycothérapie doit s'intégrer dans une vision plus large de la prise en charge du patient. Notamment pour accompagner les patients désemparés et souffrant de pathologies délaissées par la médecine conventionnelle. A l'heure actuelle, la mycothérapie n'est pas connue du grand public, le rôle de conseils du pharmacien d'officine sera donc déterminant afin d'en faire la promotion.

La mycothérapie permet un enrichissement des sources de molécules thérapeutiques, mais pour être optimal, son usage doit reposer sur des études scientifiques. Afin de déterminer de façon précise l'intérêt et l'innocuité de cette nouvelle thérapeutique, il sera nécessaire de poursuivre les études cliniques chez l'homme.

En comparaison des autres thérapeutiques, la mycothérapie a l'avantage d'avoir moins d'effets indésirables. Elle présente une application intéressante en cancérologie grâce à son action d'immunostimulation : une propriété de stimulation du système immunitaire par sa composition en β -glucanes. La mycothérapie peut donc être utilisée comme traitement de support de la chimiothérapie ou de la radiothérapie. Elle permet de diminuer les effets indésirables, d'augmenter l'efficacité et de rendre plus supportable le traitement conventionnelle. Mais elle doit rester une médecine complémentaire qui doit accompagner le traitement et en aucun cas elle ne doit le substituer.

Pour encourager les industriels à investir dans la mycothérapie, il faut renforcer la réglementation des compléments alimentaires. Cela permettrait d'améliorer la protection de l'innovation thérapeutique. Le respect de la propriété intellectuelle et le contrôle accru des réseaux de distribution permettraient de supprimer la prolifération de produits frauduleux, au bénéfice de la santé du patient.

La mycothérapie se démarque des autres médecines complémentaires en apportant une remarquable valeur ajoutée à l'offre thérapeutique actuelle. Malgré ses nombreuses limites et ses nombreuses sources d'interrogations, cette thérapeutique reste une véritable opportunité d'améliorer l'offre de soin. Le challenge sera de surmonter l'obstacle du prix car le pharmacien ne pourra pas avoir recours à la mycothérapie pour des pathologies déjà traitées par des médicaments chimiques plus efficaces et moins coûteux.

VI) Bibliographie

1. *Mycothérapie: définition et explications* [Internet]. AquaPortail. [cité 12 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.aquaportail.com/definition-11258-mycotherapie.html>
2. Lapico M. *Healing fungi : The way of wellness*. Il Fiorino; 2015. 109 p.
3. Tardif A. *La mycothérapie ou Les propriétés médicinales des champignons*. Le courrier du livre; 2000. 196 p.
4. Francia C, Fons F, Poucheret P, Rapior S. Activités biologiques des champignons : Utilisations en médecine traditionnelle. *Ann Société D'Horticulture D'Histoire Nat L'Hérault*. 1 janv 2007;**147**:77-88.
5. Wasson RG, Heim R. *Les champignons hallucinogènes du Mexique* [Internet]. Vol. 6. Paris V: Museum; 1958 [cité 12 janv 2019]. 400 p. Disponible sur: https://www.samorini.it/doc1/alt_aut/ek/heim-wasson-les-champignons-hallucinogenes-du-mexique.pdf
6. Garon D, Gueguen C. *Biodiversité et évolution du monde fongique*. EDP Sciences; 2009. 220 p.
7. UCLouvain. *Morphologie et Physiologie des Mycètes* [Internet]. 2016 [cité 16 janv 2019]. Disponible sur: <https://uclouvain.be/fr/chercher/smcs/documentation.html>
8. Seconde JC. *Les champignons de santé et de longévité*. Grancher; 2014. 303 p.
9. Francis M. *Tous les champignons ont-ils un chapeau?* QUAE GIE; 2014. 182 p.
10. CNPF, Pichard G. *Le champignon, allié de l'arbre et de la forêt* [Internet]. 2015 [cité 13 janv 2019]. 44 p. Disponible sur: http://refora.online.fr/lectures/champignon_allie_arbre_foret.pdf
11. SMHV. *Société Mycologique des Hautes-Vosges* [Internet]. [cité 30 juin 2019]. Disponible sur: <http://www.smhv.net/mycologie.ws>
12. Chiffolleau P. *Les champignons de la famille des Agaricacées sources d'innovations thérapeutiques ?* [Internet]. [[S.l.]]: [s.n.]; 2014. Disponible sur: https://www.google.com/search?q=Les+champignons+de+la+famille+des+Agaricac%C3%A9es+%3A+sources+d%E2%80%99innovations+th%C3%A9rapeutiques%3F&rlz=1C1AVNE_enFR661FR661&oq=Les+champignons+de+la+famille+des+Agaricac%C3%A9es+%3A+sources+d%E2%80%99innovations+th%C3%A9rapeutiques%3F&aqs=chrome..69i57.1562j0j4&sourceid=chrome&ie=UTF-8#
13. Wang Q, Wang F, Xu Z, Ding Z. Bioactive Mushroom Polysaccharides: A Review on Monosaccharide Composition, Biosynthesis and Regulation. *Mol J Synth Chem Nat Prod Chem* [Internet]. 13 juin 2017 [cité 9 janv 2019];**22**(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6152739/>
14. Castan C. *La levure de bière: un champignon aux multiples bienfaits pour la santé et la beauté* [Thèse d'exercice]. [France]: Montpellier; 2016.
15. Knop M. Yeast cell morphology and sexual reproduction--a short overview and some considerations. *C R Biol*. sept 2011;**334**(8-9):599-606.

16. Ferreira Fennessy I. *Saccharomyces cerevisiae : importance dans le développement des sociétés humaines. Rôle dans l'industrie agro-alimentaire et en thérapeutique.* [France]: Paris XI; 1997.
17. Houis F. *Les champignons de la famille des Tricholomatacées : sources d'innovations thérapeutiques ?* [Internet]. [France]: Nantes; 2011. Disponible sur: https://www.google.com/search?q=Les+champignons+de+la+famille+des+Tricholomatac%C3%A9es+%3A+sources+d%E2%80%99innovations+th%C3%A9rapeutiques+%3F&rlz=1C1AVNE_enFR661FR661&oq=Les+champignons+de+la+famille+des+Tricholomatac%C3%A9es+%3A+sources+d%E2%80%99innovations+th%C3%A9rapeutiques+%3F&aqs=chrome..69i57.691j0j4&sourceid=chrome&ie=UTF-8#
18. Boisson S. *Contribution à une approche ethnomycologique du Shiitake (Lentinula edodes (Berk.) Pegler).* [France]: Caen; 2014.
19. Buyck B, Polese J-M. *Le traité rustica des champignons.* Rustica. 2004. 383 p.
20. Rampin M. *Champignons « médicinaux » : de l'usage traditionnel aux compléments alimentaires* [Internet] [exercice]. [France]: Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2017 [cité 9 janv 2019]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/1809/>
21. Guiot B. *Les intérêts pharmacologiques du polypore « Laricifomes officinalis »* [Internet]. [France]: Lille; 2016 [cité 18 janv 2019]. Disponible sur: <https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/a20740d1-ba29-4801-8a22-fcb3456a6884>
22. Peintner U, Pöder R. *Ethnomycological remarks on the Iceman's fungi.* In: Bortenschlager S, Oegg K, éditeurs. *The Iceman and his Natural Environment: Palaeobotanical Results* [Internet]. Vienna: Springer Vienna; 2000 [cité 18 janv 2019]. p. 143-50. (The Man in the Ice). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6758-8_12
23. Grienke U, Zöll M, Peintner U, Rollinger JM. European medicinal polypores - a modern view on traditional uses. *J Ethnopharmacol.* 3 juill 2014;**154**(3):564-83.
24. Unschuld PU. *Médecines chinoises.* Indigène; 2001. 131 p.
25. Ngo R, Rapior S, Ninot G, Fons F, Calcet N. *La mycothérapie, inspirée des savoirs ancestraux asiatiques, dans la pratique officinale française.* [Internet]. [France]: Montpellier; 2011. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/309380573_La_mycotherapie_inspiree_des_savoirs_ancestraux_asiatiques_dans_la_pratique_officinale_francaise
26. Hoizey D. *Histoire de la médecine chinoise.* Payot; 1988. 293 p.
27. Marié E. *Précis de médecine chinoise.* Dangles; 2002. (Médicale et Paramédicale).
28. Ottino H. *Dictionnaire de Médecine chinoise.* Larousse; 2001. 334 p.
29. Jakopovich I. New dietary supplements from medicinal mushrooms: Dr Myko San--a registration report. *Int J Med Mushrooms.* 2011;**13**(3):307-13.
30. N. Santana M, M.C. Oliveira G, Hanai-Yoshida V, Oshima-Franco Y. *Naturally Occurring Ingredients as Potential Antiaging Cosmetics.* Vol. 30. 2011. 1531 p.
31. Bruchon D. *Dictionnaire Harry Potter (Anglais-Français).* Temps; 2007. 160 p.

32. Bederska-Łojewska D, Swiatkiewicz S, Muszynska B. The use of Basidiomycota mushrooms in poultry nutrition—A review. *Anim Feed Sci Technol*. 1 juin 2017;**230**.
33. VIDAL. *Fingolimod* [Internet]. [cité 19 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/23437/fingolimod/>
34. Cassar A. *La culture des macromycètes entrant dans la composition des compléments alimentaires*. [France]: Montpellier; 2016.
35. Stamets P. *Growing gourmet and medicinal mushrooms*. 3^e éd. California: Ten Speed Press; 2000. 574 p.
36. FAO (Food Agriculture Organization of the United Nations), Iqbal M. *Champignons comestibles sauvages : Vue d'ensemble sur leurs utilisations et leur importance pour les populations* [Internet]. Rome; 1995 [cité 19 janv 2019]. 170 p. (Trade restrictions affecting international trade in non-wood forest products). Disponible sur: <http://www.fao.org/3/a-y5489f.pdf>
37. Sánchez C. Cultivation of *Pleurotus ostreatus* and other edible mushrooms. *Appl Microbiol Biotechnol*. févr 2010;**85**(5):1321-37.
38. Donatini B. Introduction à la mycothérapie: généralités sur l'intérêt des principaux mycelia. *Phytothérapie*. 1 juin 2010;**8**:191-7.
39. De Silva D, Rapior S, Fons F, Bahkali A, Hyde KD. Medicinal mushrooms in supportive cancer therapies: an approach to anti-cancer effects and putative mechanisms of action. *Curr Pharm Des*. 2012; **55**(1):1-35.
40. Lamiaux F. Article interview : *Les champignons thérapeutiques du Dr Bruno Donatini* [Internet]. QuantiqueMedia. [cité 9 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.quantiquemediacom/articles/champignons-therapeutiques-docteur-bruno-donatini>
41. Genevey L, Schutz C. *Législation du complément alimentaire et étude des compositions de deux types de compléments alimentaires*. [France]: Grenoble; 2009.
42. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. *Étude individuelle nationale des consommations alimentaires 3 (INCA 3)* [Internet]. 2017 [cité 12 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2014SA0234Ra.pdf>
43. Rapior S, Fons F, S M. *Principaux champignons utilisés dans les compléments alimentaires : utilisations et précautions d'emploi*. Montpellier, France; 2015.
44. Vidal. *Shiitaké, maïtaké et reishi* [Internet]. EurekaSanté. [cité 10 janv 2019]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/shiitake-maitake-reishi.html>
45. Yin X, Ying J, Li L, Zhang H, Wang H. A meta-analysis of lentinan injection combined with chemotherapy in the treatment of nonsmall cell lung cancer. *Indian J Cancer*. nov 2015;**52**(1):29-31.
46. Afssa (ancienne Anses). Saisine n°2007-SA-0231. *Avis relatif à la demande d'évaluation d'un projet d'arrêté relatif à l'emploi de substances à but nutritionnel ou physiologique et de plantes et préparations de plantes dans la fabrication de compléments alimentaires*. [Internet]. 2007 [cité 9 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2007sa0231.pdf>

47. Intracto. *Lentin du chêne (Lentulina edodes)* [Internet]. Centre Antipoisons Belge. [cité 20 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.centreatipoisons.be/nature/champignons/champignons-toxiques/lentin-du-ch-ne-lentulina-edodes>
48. DGCCRF. *Communiqué de presse relatif à la mise en garde de la consommation de Shiitaké à l'état cru* [Internet]. 2015 [cité 20 janv 2019]. Disponible sur: https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/dgccrf/presse/communique/2015/cp-champignon-shiitake.pdf
49. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Saisine n°2011-SA-0120. *Avis relatif à un projet d'arrêté sur l'emploi de plantes autres que les champignons dans les compléments alimentaires.* [Internet]. 2012 [cité 9 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2011sa0120.pdf>
50. Le Gouill E. *Les macromycètes : une possibilité thérapeutique contre le cancer?* [Internet]. [France]: Nantes; 2012. Disponible sur: https://www.google.com/search?q=Les+macromyc%C3%A8tes+%3A+une+possibilit%C3%A9+th%C3%A9rapeutique+contre+le+cancer%3F&rlz=1C1AVNE_enFR661FR661&oq=Les+macromyc%C3%A8tes+%3A+une+possibilit%C3%A9+th%C3%A9rapeutique+contre+le+cancer%3F&aqs=chrome..69i57.813j0j9&sourceid=chrome&ie=UTF-8#
51. *L'apoptose, une mort cellulaire programmée* [Internet]. eBiologie. [cité 9 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.ebiologie.fr/cours/s/13/l-apoptose-une-mort-cellulaire-programmee>
52. CNRS. *Cellule - Les fonctions cellulaires : l'apoptose* [Internet]. Sagascience. [cité 9 janv 2019]. Disponible sur: http://www.cnrs.fr/cw/dossiers/doscel/decouv/xtxt/zvie/apopNiv2_1.htm
53. Simon M. *Les réponses immunitaires* [Internet]. Cours-Pharmacie. [cité 9 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-reponses-immunitaires.html>
54. Braibant C. *Les champignons médicinaux*. Edilivre; 2013. 136 p.
55. Talati R, Baker WL, Pabilonia MS, White CM, Coleman CI. The Effects of Barley-Derived Soluble Fiber on Serum Lipids. *Ann Fam Med*. mars 2009;**7**(2):157-63.
56. Tiwari U, Cummins E. Meta-analysis of the effect of β -glucan intake on blood cholesterol and glucose levels. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. oct 2011;**27**(10):1008-16.
57. AbuMweis SS, Jew S, Ames NP. β -glucan from barley and its lipid-lowering capacity: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Eur J Clin Nutr*. déc 2010;**64**(12):1472-80.
58. Francelino Andrade E, Vieira Lobato R, Vasques Araújo T, Gilberto Zangerônimo M, Vicente Sousa R, José Pereira L. Effect of beta-glucans in the control of blood glucose levels of diabetic patients: a systematic review. *Nutr Hosp*. 1 janv 2014;**31**(1):170-7.
59. Whitehead A, Beck EJ, Tosh S, Wolever TMS. Cholesterol-lowering effects of oat β -glucan: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. déc 2014;**100**(6):1413-21.
60. Evans CEL, Greenwood DC, Threapleton DE, Cleghorn CL, Nykjaer C, Woodhead CE, et al. Effects of dietary fibre type on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of healthy individuals. *J Hypertens*. mai 2015;**33**(5):897-911.

61. Zou Y, Liao D, Huang H, Li T, Chi H. A systematic review and meta-analysis of beta-glucan consumption on glycemic control in hypercholesterolemic individuals. *Int J Food Sci Nutr*. 2015;**66**(4):355-62.
62. Zhu X, Sun X, Wang M, Zhang C, Cao Y, Mo G, et al. Quantitative assessment of the effects of beta-glucan consumption on serum lipid profile and glucose level in hypercholesterolemic subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD*. août 2015;**25**(8):714-23.
63. Ho HVT, Sievenpiper JL, Zurbau A, Blanco Mejia S, Jovanovski E, Au-Yeung F, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of the effect of barley β -glucan on LDL-C, non-HDL-C and apoB for cardiovascular disease risk reduction-iv. *Eur J Clin Nutr*. 2016;**70**(11):1239-45.
64. Ho HVT, Sievenpiper JL, Zurbau A, Blanco Mejia S, Jovanovski E, Au-Yeung F, et al. The effect of oat β -glucan on LDL-cholesterol, non-HDL-cholesterol and apoB for CVD risk reduction: a systematic review and meta-analysis of randomised-controlled trials. *Br J Nutr*. oct 2016;**116**(8):1369-82.
65. He L, Zhao J, Huang Y, Li Y. The difference between oats and beta-glucan extract intake in the management of HbA1c, fasting glucose and insulin sensitivity: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Funct*. mars 2016;**7**(3):1413-28.
66. Shen XL, Zhao T, Zhou Y, Shi X, Zou Y, Zhao G. Effect of Oat β -Glucan Intake on Glycaemic Control and Insulin Sensitivity of Diabetic Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 13 janv 2016;**8**(1).
67. Hou Q, Li Y, Li L, Cheng G, Sun X, Li S, et al. The Metabolic Effects of Oats Intake in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 10 déc 2015;**7**(12):10369-87.
68. Donatini B. Le Grifola frondosa (maïtaké) : un régulateur du syndrome métabolique: poids, cholestérol, glycémie et hypertension artérielle; accessoirement un immunostimulant. *SpringerLink*. 2011;**9**(6):376-9.
69. Blandeau E. *Etat des lieux du potentiel anticancéreux de neuf champignons macroscopiques*. [France]: Angers; 2012.
70. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. *Cueillir et consommer les champignons en toute sécurité*. 2018.
71. Lima CUJO, Cordova CO de A, Nóbrega O de T, Funghetto SS, Karnikowski MG de O. Does the Agaricus blazei Murill mushroom have properties that affect the immune system? An integrative review. *J Med Food*. févr 2011;**14**(1-2):2-8.
72. Da Silva de Souza AC, Correa VG, Goncalves G de A, Soares AA, Bracht A, Peralta RM. Agaricus blazei Bioactive Compounds and their Effects on Human Health: Benefits and Controversies. *Curr Pharm Des*. 2017;**23**(19):2807-34.
73. Therkelsen SP, Hetland G, Lyberg T, Lygren I, Johnson E. Cytokine Levels After Consumption of a Medicinal Agaricus blazei Murill-Based Mushroom Extract, AndoSan™, in Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in a Randomized Single-Blinded Placebo-Controlled Study. *Scand J Immunol*. déc 2016;**84**(6):323-31.
74. Therkelsen SP, Hetland G, Lyberg T, Lygren I, Johnson E. Effect of the Medicinal Agaricus blazei Murill-Based Mushroom Extract, AndoSan™, on Symptoms, Fatigue and Quality of Life in Patients with

Crohn's Disease in a Randomized Single-Blinded Placebo Controlled Study. *PLoS One*. 2016;**11**(7):e0159288.

75. Hsu C-H, Liao Y-L, Lin S-C, Hwang K-C, Chou P. The mushroom *Agaricus blazei* Murrill in combination with metformin and glioclazide improves insulin resistance in type 2 diabetes: a randomized, double-blinded, and placebo-controlled clinical trial. *J Altern Complement Med N Y N*. févr 2007;**13**(1):97-102.
76. Lima CUJO, Souza VC, Morita MC, Chiarello MD, Karnikowski MG de O. *Agaricus blazei* Murrill and inflammatory mediators in elderly women: a randomized clinical trial. *Scand J Immunol*. mars 2012;**75**(3):336-41.
77. Tangen J-M, Tierens A, Caers J, Binsfeld M, Olstad OK, Trøseid A-MS, et al. Immunomodulatory effects of the *Agaricus blazei* Murrill-based mushroom extract AndoSan in patients with multiple myeloma undergoing high dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: a randomized, double blinded clinical study. *BioMed Res Int*. 2015;**201**(5):e718539.
78. Stijve T. *Agaricus blazei murrill, un nouveau champignon gourmet et médicament qui nous vient du Brésil* [Internet]. Observatoire mycologique. [cité 9 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.observatoire-mycologique.fr/index.php/articles-de-fonds/category/2-champignons-articles-de-fonds>
79. Greger M, Stone G. *Comment ne pas mourir*. Belfond; 576 p.
80. Givélet PH. *Les compléments alimentaires à base de champignons* [Internet]. [France]: Lille; 2011. Disponible sur: http://pharmacie.univ-lille.fr/index.php?id=460&type=0&jumpurl=fileadmin%2Fuser_upload%2Fressources_communes%2Ftheses%2Ftheses_Exercice%2Ftheses_2011%2Fpage_3%2FGIVELET_Pierre_Henri.pdf&juSecure=1&mimeType=application%2Fpdf&locationData=460%3Att_content%3A741&juHash=b7d1520a4c1618ad2db60fdb440c0bc8cd29fb9
81. Cheah IK, Halliwell B. Ergothioneine; antioxidant potential, physiological function and role in disease. *Biochim Biophys Acta*. mai 2012;**1822**(5):784-93.
82. Klupp NL, Chang D, Hawke F, Kiat H, Cao H, Grant SJ, et al. *Ganoderma lucidum* mushroom for the treatment of cardiovascular risk factors. *Cochrane Database Syst Rev*. 17 févr 2015;(2):CD007259.
83. Jin X, Ruiz Beguerie J, Sze DM-Y, Chan GCF. *Ganoderma lucidum* (Reishi mushroom) for cancer treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 13 juin 2012;(6):CD007731.
84. Yuen JWM, Gohel MDI. Anticancer effects of *Ganoderma lucidum*: a review of scientific evidence. *Nutr Cancer*. 2005;**53**(1):11-7.
85. Leggett S, Koczwara B, Miller M. The impact of complementary and alternative medicines on cancer symptoms, treatment side effects, quality of life, and survival in women with breast cancer--a systematic review. *Nutr Cancer*. 2015;**67**(3):373-91.
86. Wu G-S, Guo J-J, Bao J-L, Li X-W, Chen X-P, Lu J-J, et al. Anti-cancer properties of triterpenoids isolated from *Ganoderma lucidum* - a review. *Expert Opin Investig Drugs*. août 2013;**22**(8):981-92.
87. Rossi P, Diffrancia R, Quagliariello V, Savino E, Tralongo P, Randazzo CL, et al. B-glucans from *Grifola frondosa* and *Ganoderma lucidum* in breast cancer: an example of complementary and integrative medicine. *Oncotarget*. 15 mai 2018;**9**(37):24837-56.

88. Gao Y, Tang W, Dai X, Gao H, Chen G, Ye J, et al. Effects of water-soluble Ganoderma lucidum polysaccharides on the immune functions of patients with advanced lung cancer. *J Med Food*. 2005;**8**(2):159-68.
89. Gao Y, Zhou S, Jiang W, Huang M, Dai X. Effects of ganopoly (a Ganoderma lucidum polysaccharide extract) on the immune functions in advanced-stage cancer patients. *Immunol Invest*. août 2003;**32**(3):201-15.
90. Popović V, Živković J, Davidović S, Stevanović M, Stojković D. Mycotherapy of cancer: an update on cytotoxic and antitumor activities of mushrooms, bioactive principles and molecular mechanisms of their action. *Curr Top Med Chem*. 2013;**13**(21):2791-806.
91. Adachi Y, Okazaki M, Ohno N, Yadomae T. Enhancement of cytokine production by macrophages stimulated with (1->3)-beta-D-glucan, grifolan (GRN), isolated from Grifola frondosa. *Biol Pharm Bull*. déc 1994;**17**(12):1554-60.
92. Deng G, Lin H, Seidman A, Fornier M, D'Andrea G, Wesa K, et al. A phase I/II trial of a polysaccharide extract from Grifola frondosa (Maitake mushroom) in breast cancer patients: immunological effects. *J Cancer Res Clin Oncol*. sept 2009;**135**(9):1215-21.
93. Kodama N, Komuta K, Nanba H. Effect of Maitake (Grifola frondosa) D-Fraction on the activation of NK cells in cancer patients. *J Med Food*. 2003;**6**(4):371-7.
94. Pyo P, Louie B, Rajamahanty S, Choudhury M, Konno S. Possible immunotherapeutic potentiation with D-Fraction in prostate cancer cells. *J Hematol Oncol* *J Hematol Oncol*. 4 déc 2008;**1**:25.
95. Louie B, Rajamahanty S, Won J, Choudhury M, Konno S. Synergistic potentiation of interferon activity with maitake mushroom d-fraction on bladder cancer cells. *BJU Int*. avr 2010;**105**(7):1011-5.
96. Degen M, Alexander B, Choudhury M, Eshghi M, Konno S. Alternative Therapeutic Approach to Renal-Cell Carcinoma: Induction of Apoptosis with Combination of Vitamin K3 and D-fraction. *J Endourol*. 1 déc 2013;**27**(12):1499-503.
97. Mayell M. Maitake extracts and their therapeutic potential. *Altern Med Rev J Clin Ther*. févr 2001;**6**(1):48-60.
98. Chen J-T, Tominaga K, Sato Y, Anzai H, Matsuoka R. Maitake mushroom (Grifola frondosa) extract induces ovulation in patients with polycystic ovary syndrome: a possible monotherapy and a combination therapy after failure with first-line clomiphene citrate. *J Altern Complement Med N Y N*. déc 2010;**16**(12):1295-9.
99. Tsang KW, Lam CL, Yan C, Mak JC, Ooi GC, Ho JC, et al. Coriolus versicolor polysaccharide peptide slows progression of advanced non-small cell lung cancer. *Respir Med*. juin 2003;**97**(6):618-24.
100. Wong CK, Tse PS, Wong ELY, Leung PC, Fung KP, Lam CWK. Immunomodulatory effects of yun zhi and danshen capsules in health subjects--a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Int Immunopharmacol*. févr 2004;**4**(2):201-11.
101. Kawagishi H, Shimada A, Shirai R, Okamoto K, Ojima F, Sakamoto H, et al. Erinacines A, B and C, strong stimulators of nerve growth factor (NGF)-synthesis, from the mycelia of Hericium erinaceum. *Tetrahedron Lett Int Organ Rapid Publ Prelim Commun Org Chem* [Internet]. 1994 [cité 9 janv 2019]; Disponible sur: <http://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=US201301489412>

102. Mori K, Inatomi S, Ouchi K, Azumi Y, Tuchida T. Improving effects of the mushroom Yamabushitake (*Hericium erinaceus*) on mild cognitive impairment: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Phytother Res PTR*. mars 2009;**23**(3):367-72.
103. Mori K, Obara Y, Moriya T, Inatomi S, Nakahata N. Effects of *Hericium erinaceus* on amyloid β (25-35) peptide-induced learning and memory deficits in mice. *Biomed Res Tokyo Jpn*. févr 2011;**32**(1):67-72.
104. Nagano M, Shimizu K, Kondo R, Hayashi C, Sato D, Kitagawa K, et al. Reduction of depression and anxiety by 4 weeks *Hericium erinaceus* intake. *Biomed Res Tokyo Jpn*. août 2010;**31**(4):231-7.
105. Wang M, Kanako N, Zhang Y, Xiao X, Gao Q, Tetsuya K. A unique polysaccharide purified from *Hericium erinaceus* mycelium prevents oxidative stress induced by H₂O₂ in human gastric mucosa epithelium cell. *PLoS One*. 2017;**12**(7):e0181546.
106. Wang H, Cai Y, Zheng Y, Bai Q, Xie D, Yu J. Efficacy of biological response modifier lentinan with chemotherapy for advanced cancer: a meta-analysis. *Cancer Med*. oct 2017;**6**(10):2222-33.
107. Oba K, Kobayashi M, Matsui T, Kodera Y, Sakamoto J. Individual patient based meta-analysis of lentinan for unresectable/recurrent gastric cancer. *Anticancer Res*. juill 2009;**29**(7):2739-45.
108. Zhang D, Zheng J, Ni M, Wu J, Wang K, Duan X, et al. Comparative efficacy and safety of Chinese herbal injections combined with the FOLFOX regimen for treating gastric cancer in China: a network meta-analysis. *Oncotarget*. 15 sept 2017;**8**(40):68873-89.
109. Signoretto C, Burlacchini G, Marchi A, Grillenzoni M, Cavalleri G, Ciric L, et al. Testing a low molecular mass fraction of a mushroom (*Lentinus edodes*) extract formulated as an oral rinse in a cohort of volunteers. *J Biomed Biotechnol*. 2011;**201**(1):e857987.
110. Gaullier J-M, Sleboda J, Øfjord ES, Ulvestad E, Nurminiemi M, Moe C, et al. Supplementation with a soluble β -glucan exported from Shiitake medicinal mushroom, *Lentinus edodes* (Berk.) singer mycelium: a crossover, placebo-controlled study in healthy elderly. *Int J Med Mushrooms*. 2011;**13**(4):319-26.
111. Lingström P, Zaura E, Hassan H, Buijs MJ, Hedelin P, Pratten J, et al. The Anticaries Effect of a Food Extract (Shiitake) in a Short-Term Clinical Study [Internet]. *BioMed Research International*. 2012 [cité 10 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2012/217164/>
112. Choi J-Y, Paik D-J, Kwon DY, Park Y. Dietary supplementation with rice bran fermented with *Lentinus edodes* increases interferon- γ activity without causing adverse effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Nutr J*. 22 avr 2014;**13**:35.
113. Dai X, Stanilka JM, Rowe CA, Esteves EA, Nieves C, Spaiser SJ, et al. Consuming *Lentinula edodes* (Shiitake) Mushrooms Daily Improves Human Immunity: A Randomized Dietary Intervention in Healthy Young Adults. *J Am Coll Nutr*. 2015;**34**(6):478-87.
114. ID, Michel A, Poucheret P, Morel S, Vitou M, Traoré L, et al. *Lentinula edodes* (Shiitake) et cancer : Propriétés pharmacologiques, Essais cliniques et Preuves d'efficacité. ICEPS conference. 2018.
115. *Levure de riz rouge et cholestérol* [Internet]. Fleurance Nature. 2011 [cité 10 janv 2019]. Disponible sur: https://www.fleurancenature.fr/blog/la_levure_de_riz_rouge_pour_maitriser_le_cholesterol

116. Peng D, Fong A, Pelt A van. Original Research: The Effects of Red Yeast Rice Supplementation on Cholesterol Levels in Adults. *Am J Nurs.* août 2017;**117**(8):46-54.
117. Pirro M, Mannarino MR, Bianconi V, Simental-Mendía LE, Bagaglia F, Mannarino E, et al. The effects of a nutraceutical combination on plasma lipids and glucose: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res.* 2016;**110**:76-88.
118. Millán J, Cicero AFG, Torres F, Anguera A. Effects of a nutraceutical combination containing berberine (BRB), policosanol, and red yeast rice (RYR), on lipid profile in hypercholesterolemic patients: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin E Investig En Arterioscler Publicacion Of Soc Espanola Arterioscler.* août 2016;**28**(4):178-87.
119. Gerards MC, Terlou RJ, Yu H, Koks CHW, Gerdes VEA. Traditional Chinese lipid-lowering agent red yeast rice results in significant LDL reduction but safety is uncertain - a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* juin 2015;**240**(2):415-23.
120. Li Y, Jiang L, Jia Z, Xin W, Yang S, Yang Q, et al. A meta-analysis of red yeast rice: an effective and relatively safe alternative approach for dyslipidemia. *PLoS One.* 2014;**9**(6):98-611.
121. Ong YC, Aziz Z. Systematic review of red yeast rice compared with simvastatin in dyslipidaemia. *J Clin Pharm Ther.* avr 2016;**41**(2):170-9.
122. Huang J, Frohlich J, Ignaszewski AP. The impact of dietary changes and dietary supplements on lipid profile. *Can J Cardiol.* août 2011;**27**(4):488-505.
123. Ong HT, Cheah JS. Statin alternatives or just placebo: an objective review of omega-3, red yeast rice and garlic in cardiovascular therapeutics. *Chin Med J (Engl).* 20 août 2008;**121**(16):1588-94.
124. Nies LK, Cymbala AA, Kasten SL, Lamprecht DG, Olson KL. Complementary and alternative therapies for the management of dyslipidemia. *Ann Pharmacother.* nov 2006;**40**(11):1984-92.
125. Xiong X, Wang P, Li X, Zhang Y, Li S. The effects of red yeast rice dietary supplement on blood pressure, lipid profile, and C-reactive protein in hypertension: A systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 13 juin 2017;**57**(9):1831-51.
126. Hasani-Ranjbar S, Nayebi N, Moradi L, Mehri A, Larijani B, Abdollahi M. The efficacy and safety of herbal medicines used in the treatment of hyperlipidemia; a systematic review. *Curr Pharm Des.* 2010;**16**(26):2935-47.
127. Steffen C. Red yeast rice: An unsafe food supplement?. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* mars 2017;**60**(3):292-6.
128. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Saisine n°2012-SA-0228. *Avis de l'Anses relatif aux risques liés à la présence de « levure de riz rouge » dans les compléments alimentaires* [Internet]. 2014 [cité 9 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/avis-de-l%E2%80%99anses-relatif-aux-risques-li%C3%A9s-%C3%A0-la-pr%C3%A9sence-de-%C2%AB-levure-de-riz-rouge-%C2%BB-dans-les>
129. Zhang HW, Lin ZX, Tung YS, Kwan TH, Mok CK, Leung C, et al. Cordyceps sinensis (a traditional Chinese medicine) for treating chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014 [cité 10 janv 2019];(12). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008353.pub2/abstract>

130. Hong T, Zhang M, Fan J. Cordyceps sinensis (a traditional Chinese medicine) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 12 oct 2015;(10):CD009698.
131. Sun YJ, Sun DQ, Gong RH, Zhong XG, Liu XT, Meng XL. Relationship between ncRNAs and gastric cancer: meta-analysis. *Bratisl Lek Listy*. 2017;**118**(9):535-8.
132. Ong BY, Aziz Z. Efficacy of Cordyceps sinensis as an adjunctive treatment in kidney transplant patients: A systematic-review and meta-analysis. *Complement Ther Med*. févr 2017;**30**:84-92.
133. Luo Y, Yang S, Zhou X, Wang M, Tang D, Liu F, et al. Use of Ophiocordyceps sinensis (syn. Cordyceps sinensis) combined with angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI)/angiotensin receptor blockers (ARB) versus ACEI/ARB alone in the treatment of diabetic kidney disease: a meta-analysis. *Ren Fail*. mai 2015;**37**(4):614-34.
134. Lo H-C, Hsieh C, Lin F-Y, Hsu T-H. A Systematic Review of the Mysterious Caterpillar Fungus Ophiocordyceps sinensis in Dong-ChongXiaCao (Dōng Chóng Xià Cǎo) and Related Bioactive Ingredients. *J Tradit Complement Med*. janv 2013;**3**(1):16-32.
135. Bao ZD, Wu ZG, Zheng F. [Amelioration of aminoglycoside nephrotoxicity by Cordyceps sinensis in old patients]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi Chin J Integr Tradit West Med*. mai 1994;**14**(5):271-3, 259.
136. Xu F, Huang JB, Jiang L, Xu J, Mi J. Amelioration of cyclosporin nephrotoxicity by Cordyceps sinensis in kidney-transplanted recipients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 1995;**10**(1):142-3.
137. Lu L. [Study on effect of Cordyceps sinensis and artemisinin in preventing recurrence of lupus nephritis]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi Chin J Integr Tradit West Med*. mars 2002;**22**(3):169-71.
138. Parcell AC, Smith JM, Schulthies SS, Myrer JW, Fellingham G. Cordyceps Sinensis (CordyMax Cs-4) supplementation does not improve endurance exercise performance. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. avr 2004;**14**(2):236-42.
139. Sun M, Yang Y, Lu Y-P, Gao R, Wang L, Wang J, et al. [Clinical study on application of bailing capsule after renal transplantation]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi Chin J Integr Tradit West Med*. sept 2004;**24**(9):808-10.
140. Colson SN, Wyatt FB, Johnston DL, Autrey LD, FitzGerald YL, Earnest CP. Cordyceps sinensis- and Rhodiola rosea-based supplementation in male cyclists and its effect on muscle tissue oxygen saturation. *J Strength Cond Res*. mai 2005;**19**(2):358-63.
141. Wang N, Jiang L, Zhang X, Li Z. [Effect of dongchong xiacao capsule on airway inflammation of asthmatic patients]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi Zhongguo Zhongyao Zazhi China J Chin Mater Medica*. août 2007;**32**(15):1566-8.
142. Zhang Z, Zhang W, Yao K. [Treatment of chronic allograft nephropathy with combination of enalapril and bailing capsule]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi Chin J Integr Tradit West Med*. sept 2008;**28**(9):806-9.

143. Wong ELY, Sung RYT, Leung TF, Wong YO, Li AMC, Cheung KL, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of herbal therapy for children with asthma. *J Altern Complement Med N Y N*. oct 2009;**15**(10):1091-7.
144. Chen S, Li Z, Krochmal R, Abrazado M, Kim W, Cooper C. Effect of Cs-4 (R) (Cordyceps sinensis) on Exercise Performance in Healthy Older Subjects: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Altern Complement Med N Y N*. 1 mai 2010;**16**:585-90.
145. Qi W, Yan Y-B, Lei W, Wu Z-X, Zhang Y, Liu D, et al. Prevention of disuse osteoporosis in rats by Cordyceps sinensis extract. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. sept 2012;**23**(9):2347-57.
146. Wang X-B, Jiang Y-Y, Zhao C-Y. [Clinical research of xinganbao capsule on the treatment of chronic hepatitis B liver fibrosis]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi Chin J Integr Tradit West Med*. mars 2012;**32**(3):325-8.
147. Zhao K, Li Y, Zhang H. Role of dongchongxiacao (Cordyceps) in prevention of contrast-induced nephropathy in patients with stable angina pectoris. *J Tradit Chin Med Chung Tsa Chih Ying Wen Pan*. juin 2013;**33**(3):283-6.
148. Kai Z, Yongjian L, Sheng G, Yu L. Effect of Dongchongxiacao (Cordyceps) therapy on contrast-induced nephropathy in patients with type 2 diabetes and renal insufficiency undergoing coronary angiography. *J Tradit Chin Med Chung Tsa Chih Ying Wen Pan*. août 2015;**35**(4):422-7.
149. Klupp NL, Kiat H, Bensoussan A, Steiner GZ, Chang DH. A double-blind, randomised, placebo-controlled trial of Ganoderma lucidum for the treatment of cardiovascular risk factors of metabolic syndrome. *Sci Rep*. 2016;**6**:29-540.
150. Tsuk S, Lev YH, Rotstein A, Carasso R, Zeev A, Netz Y, et al. Clinical Effects of a Commercial Supplement of Ophiocordyceps sinensis and Ganoderma lucidum on Cognitive Function of Healthy Young Volunteers. *Int J Med Mushrooms*. 2017;**19**(8):667-73.
151. Li Y, Xue W-J, Tian P-X, Ding X-M, Yan H, Pan X-M, et al. Clinical application of Cordyceps sinensis on immunosuppressive therapy in renal transplantation. *Transplant Proc*. juin 2009;**41**(5):1565-9.
152. Van Panhuys-Sigler M. Une ressource médicale himalayenne extraordinaire. *Insecte*. 2013;**4**(171):13-7.
153. Panda AK, Swain KC. Traditional uses and medicinal potential of Cordyceps sinensis of Sikkim. *J Ayurveda Integr Med*. 2011;**2**(1):9-13.
154. Jesenak M, Urbancek S, Majtan J, Banovcin P, Hercogova J. β -Glucan-based cream (containing pleuran isolated from pleurotus ostreatus) in supportive treatment of mild-to-moderate atopic dermatitis. *J Dermatol Treat*. août 2016;**27**(4):351-4.
155. Jesenak M, Hrubisko M, Majtan J, Rennerova Z, Banovcin P. Anti-allergic effect of Pleuran (β -glucan from Pleurotus ostreatus) in children with recurrent respiratory tract infections. *Phytother Res PTR*. mars 2014;**28**(3):471-4.
156. Jayasuriya WJABN, Wanigatunge CA, Fernando GH, Abeytunga DTU, Suresh TS. Hypoglycaemic activity of culinary Pleurotus ostreatus and P. cystidiosus mushrooms in healthy volunteers and type 2 diabetic patients on diet control and the possible mechanisms of action. *Phytother Res PTR*. févr 2015;**29**(2):303-9.

157. Jesenak M, Majtan J, Rennerova Z, Kyselovic J, Banovcin P, Hrubisko M. Immunomodulatory effect of pleuran (β -glucan from *Pleurotus ostreatus*) in children with recurrent respiratory tract infections. *Int Immunopharmacol*. févr 2013;**15**(2):395-9.
158. Bergendiova K, Tibenska E, Majtan J. Pleuran (β -glucan from *Pleurotus ostreatus*) supplementation, cellular immune response and respiratory tract infections in athletes. *Eur J Appl Physiol*. sept 2011;**111**(9):2033-40.
159. Bobovčák M, Kuniaková R, Gabriž J, Majtán J. Effect of Pleuran (β -glucan from *Pleurotus ostreatus*) supplementation on cellular immune response after intensive exercise in elite athletes. *Appl Physiol Nutr Metab Physiol Appl Nutr Metab*. déc 2010;**35**(6):755-62.
160. de Oliveira Filho JWG, Islam MT, Ali ES, Uddin SJ, Santos JV de O, de Alencar MVOB, et al. A comprehensive review on biological properties of citrinin. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc*. déc 2017;**110**:130-41.
161. Morel S, Fons F, Ninot G, Rapior S. *Les compléments alimentaires à base de champignons*. In Montpellier, France; 2013.
162. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol*. avr 2006;**101**(4):812-22.
163. Szajewska H, Horvath A, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* supplementation and eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. juin 2015;**41**(12):1237-45.
164. Feizizadeh S, Salehi-Abargouei A, Akbari V. Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* for acute diarrhea. *Pediatrics*. juill 2014;**134**(1):e176-191.
165. McFarland LV. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J Gastroenterol*. 14 mai 2010;**16**(18):2202-22.
166. Szajewska H, Skórka A, Dylag M. Meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 1 févr 2007;**25**(3):257-64.
167. Rolfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ, Bath-Hextall F. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 18 oct 2006;(4):CD004826.
168. Johnston BC, Supina AL, Vohra S. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 15 août 2006;**175**(4):377-83.
169. D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ*. 8 juin 2002;**324**(7350):1361.
170. Cayzeele-Decherf A, Pélerin F, Leuillet S, Douillard B, Housez B, Cazaubiel M, et al. *Saccharomyces cerevisiae* CNCM I-3856 in irritable bowel syndrome: An individual subject meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 14 janv 2017;**23**(2):336-44.
171. Goldenberg JZ, Lytvyn L, Steurich J, Parkin P, Mahant S, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 [cité 10 janv

2019];(12). Disponible sur:

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004827.pub4/abstract>

172. Chang H-Y, Chen J-H, Chang J-H, Lin H-C, Lin C-Y, Peng C-C. Multiple strains probiotics appear to be the most effective probiotics in the prevention of necrotizing enterocolitis and mortality: An updated meta-analysis. *PloS One*. 2017;**12**(2):e0171579.
173. Ng SC, Hirai HW, Tsoi KKF, Wong SH, Chan FKL, Sung JJY, et al. Systematic review with meta-analysis: accuracy of interferon-gamma releasing assay and anti-Saccharomyces cerevisiae antibody in differentiating intestinal tuberculosis from Crohn's disease in Asians. *J Gastroenterol Hepatol*. sept 2014;**29**(9):1664-70.
174. Ganji-Arjenaki M, Rafeian-Kopaei M. Probiotics are a good choice in remission of inflammatory bowel diseases: A meta analysis and systematic review. *J Cell Physiol*. mars 2018;**233**(3):2091-103.
175. Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, et al. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. mars 2016;**62**(3):495-506.
176. Commission european. *Nutrition and Health Claims - European Commission* [Internet]. [cité 9 janv 2019]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/claims/register/public/?event=search
177. *Propriétés et bienfaits de la levure de bière (focus cheveux et peau)* [Internet]. My cosmetik. [cité 10 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.mycosmetik.fr/blog/proprietes-bienfaits-levure-de-biere-cheveux-peau-n34>
178. Oba K, Teramukai S, Kobayashi M, Matsui T, Kodera Y, Sakamoto J. Efficacy of adjuvant immunochemotherapy with polysaccharide K for patients with curative resections of gastric cancer. *Cancer Immunol Immunother Cll*. juin 2007;**56**(6):905-11.
179. Eliza WLY, Fai CK, Chung LP. Efficacy of Yun Zhi (*Coriolus versicolor*) on survival in cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. janv 2012;**6**(1):78-87.
180. Fritz H, Kennedy DA, Ishii M, Fergusson D, Fernandes R, Cooley K, et al. Polysaccharide K and *Coriolus versicolor* extracts for lung cancer: a systematic review. *Integr Cancer Ther*. mai 2015;**14**(3):201-11.
181. Ma Y, Wu X, Yu J, Zhu J, Pen X, Meng X. Can polysaccharide K improve therapeutic efficacy and safety in gastrointestinal cancer? a systematic review and network meta-analysis. *Oncotarget*. 24 oct 2017;**8**(51):89108-18.
182. Chay WY, Tham CK, Toh HC, Lim HY, Tan CK, Lim C, et al. *Coriolus versicolor* (Yunzhi) Use as Therapy in Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients with Poor Liver Function or Who Are Unfit for Standard Therapy. *J Altern Complement Med N Y N*. août 2017;**23**(8):648-52.
183. Guesquiere A. *Se soigner grâce au mycelium des champignons* [Internet]. FemininBio. [cité 10 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.femininbio.com/sante-bien-etre/conseils-astuces/se-soigner-grace-mycelium-champignons-72231>
184. Morel S, Fons F, Poucheret P, Rapior S. *Les compléments alimentaires à base de champignons : bénéfiques ou risques*. 2013.
185. Garcia S. Propriétés thérapeutiques des champignons comestibles. *Phyther Eur*. 2009;**52**:11-5.

VII) Annexes

CUEILLIR ET CONSOMMER LES CHAMPIGNONS EN TOUTE SÉCURITÉ

Pendant la cueillette des champignons


Cueillez uniquement les spécimens en bon état. Prélevez la totalité du champignon, avec le pied et le chapeau.


Ramassez uniquement les champignons que vous connaissez parfaitement.

Attention ! Certains champignons vénéneux hautement toxiques ressemblent beaucoup aux espèces comestibles.


Séparez les champignons récoltés par espèce pour éviter le mélange de morceaux de champignons vénéneux avec des espèces comestibles.


Ne cueillez pas les champignons près de sites pollués : bords de routes, aires industrielles, décharges.

Déposez vos champignons dans une caisse ou un carton. N'utilisez jamais de sac plastique ; il accélère le pourrissement.



**Un doute sur l'état ou le spécimen ?
Jetez le champignon !**

Consommation de la cueillette des champignons



La consommation de champignons sauvages doit rester occasionnelle.



Faites cuire suffisamment les champignons avant de les consommer. Ne les consommez jamais crus.



Les champignons sont à consommer dans les 2 jours au maximum après la cueillette.



Les champignons cueillis ne doivent pas être consommés par de jeunes enfants.

Que faire en cas d'intoxication ?

- En cas d'apparition d'un ou plusieurs symptômes** suite à une consommation de champignons (nausées, vomissements, sueurs, tremblements, vertiges, troubles de la vue, ...) **appelez immédiatement le « 15 » ou un centre antipoison.**
- Les symptômes apparaissent le plus fréquemment dans les 12 heures** après la consommation, mais dans certains cas, l'intoxication peut apparaître plus tard.
- Veillez à noter l'heure** du ou des repas de champignons et celle des premiers symptômes.
- Conservez** les restes de la cueillette pour identification.



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE

U.F.R. Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

VIII) Résumé

TITRE

Mycothérapie, de son usage traditionnel à ses perspectives d'utilisation en pharmacie

Résumé

Le mot « mycothérapie », ou « traitement par les champignons » remonte probablement à 1997 lorsque le mycologue allemand Jan Ivan Lelley décrit, pour la première fois, la mycothérapie comme « la science de l'utilisation des champignons aux vertus médicinales ».

Depuis la nuit des temps, les macromycètes occupent une place particulière dans le monde du vivant. Ils sont utilisés dans la Médecine Traditionnelle Chinoise (MTC) pour leurs nombreuses vertus.

La consommation de champignons comme *Agaricus subrufescens*, *Trametes versicolor*, *Ganoderma lucidum*, *Grifola frondosa*, *Hericium erinaceus*, *Lentinula edodes*, *Monascus purpureus*, *Ophiocordyceps sinensis*, *Pleurotus ostreatus* et *Saccharomyces cerevisiae*, peut apporter un bénéfice pour soigner de nombreuses maladies telles que le cancer, le diabète, le cholestérol, la fatigue, les maladies rénale et hépatique, les troubles de la mémoire, les diarrhées de différentes origines ou encore la stérilité féminine,...

Le socle commun des champignons utilisés en thérapeutiques est l'immunostimulation : chacun d'entre eux possède une propriété de stimulation du système immunitaire par sa composition en β -glucanes.

L'utilisation de la mycothérapie doit s'intégrer dans une vision plus large de la prise en charge du patient. Notamment pour des pathologies délaissées par la médecine conventionnelle. A l'heure actuelle, la mycothérapie n'est pas connue du grand public, le rôle de conseils du pharmacien d'officine sera donc déterminant afin d'en faire la promotion.

Mots-clés

Mycothérapie, Médecine Traditionnelle Chinoise (MTC), *Agaricus subrufescens*, *Trametes versicolor*, *Ganoderma lucidum*, *Grifola frondosa*, *Hericium erinaceus*, *Lentinula edodes*, *Monascus purpureus*, *Ophiocordyceps sinensis*, *Pleurotus ostreatus*, immunostimulation, système immunitaire, β -glucanes

TITLE

Mycotherapy, from its traditional use to its potential use in pharmacy

Summary

The word « mycotherapy », or « mushroom treatment », probably dates back to 1997 when the German mycologist Jan Ivan Lelley first described mycotherapy as « the science of the use of mushrooms with medicinal properties ».

Since time immemorial, macromyces have occupied a special place in the living world. They are used in Traditional Chinese Medicine (TCM) for their many virtues.

Consumption of fungi such as *Agaricus subrufescens*, *Trametes versicolor*, *Ganoderma lucidum*, *Grifola frondosa*, *Hericium erinaceus*, *Lentinula edodes*, *Monascus purpureus*, *Ophiocordyceps sinensis*, *Pleurotus ostreatus* and *Saccharomyces cerevisiae*, can be beneficial in treating many diseases such as cancer, diabetes, cholesterol, fatigue, kidney and liver disease, memory disorders, diarrhea of different origins or female sterility,...

The common basis of mushrooms used in therapy is immunostimulation: each of them has a property of stimulating the immune system through its composition in β -glucans.

The use of mycotherapy must be integrated into a broader vision of the patient's care. In particular for pathologies neglected by conventional medicine. At present, mushroom therapy is not known to the general public, so the pharmacist's role as an advisor will be crucial in promoting it.

Keyword

Mycotherapy, Chinese Traditional Medicine (TCM), *Agaricus subrufescens*, *Trametes versicolor*, *Ganoderma lucidum*, *Grifola frondosa*, *Hericium erinaceus*, *Lentinula edodes*, *Monascus purpureus*, *Ophiocordyceps sinensis*, *Pleurotus ostreatus*, immunostimulation, immune system, β -glucan